



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ, ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ & ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ**

Διευθύντρια: Καθηγήτρια κ. Λινού Αθηνά

**Η μελέτη του ρόλου προγεννητικών παραγόντων στην
εμφάνιση καλοήθων και κακοήθων παθήσεων του κεντρικού
νευρικού συστήματος (Κ.Ν.Σ.) στα παιδιά**

Πλάκας Σωτήριος

Νευροχειρουργός

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ

ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2016

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Η μελέτη του ρόλου προγεννητικών παραγόντων στην εμφάνιση καλοήθων και κακοήθων παθήσεων του κεντρικού νευρικού συστήματος (Κ.Ν.Σ.) στα παιδιά

Πλάκας Σωτήριος

A.M.:

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

κ. Λινού Αθηνά, Καθηγήτρια,
Διευθύντρια Εργαστηρίου Υγιεινής, Επιδημιολογίας και
Ιατρικής Στατιστικής ΕΚΠΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ:

α. Καθηγήτρια Α. Λινού – Παπαδημητρίου (επιβλέπουσα)
β. Καθηγητής Ι. Τούντας
γ. Λέκτορα Θ. Ψαλτοπούλου

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.
- 7.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

«Ζηλωτός όστις ητύχησεν εις τέκνα»

Θαλής ο Μιλήσιος, 643-548 π.χ.

«Τι πιστεύουμε ότι προκαλούν;...». Αυτό το ερώτημα γεννήθηκε στο χειρουργείο, έγινε παρατήρηση στα μάτια έμπειρων ιατρών και πήρε σάρκα και οστά με αυτή εδώ την προσπάθεια. Μια προσπάθεια να απαντήσουμε στο ερώτημα αυτό και να φωτίσουμε με τη σειρά μας, τα κατά τόπους σκοτεινά ακόμη, μονοπάτια της έρευνας.

Μελέτες δείχνουν ότι, στις ημέρες μας, σε μεγάλο αριθμό γεννήσεων υπεισέρχονται παράγοντες προγεννητικοί, που ενδεχόμενα, με τον τρόπο τους, να παίζουν το ρόλο τους σε μια πιθανή εμφάνιση βλαβών συγγενών ή επίκτητων.

Οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν την ηλικία των γονέων, το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, τις συνθήκες ζωής (περιοχή διαμονής, κατοικία κοντά σε πιθανούς παράγοντες κινδύνου), τις κοινωνικές συμπεριφορές των γονέων (διατροφικές συνήθειες, κάπνισμα, χρήση κινητών τηλεφώνων, κ.α.), την γονική επαγγελματική έκθεση σε παράγοντες κινδύνου (επαφή με βιομηχανικούς διαλυτές, αγροτικά εντομοκτόνα, ζιζανιοκτόνα), τις διαδικασίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (υποστηρικτική ορμονοθεραπεία προ της σύλληψης, σπερματέγχυση, εξωσωματική γονιμοποίηση κ.α.), την μητρική έκθεση κατά την κύηση σε φαρμακευτικά σκευάσματα, νοσήματα ή παθολογικές καταστάσεις της (ιώσεις, προγεννητικές - περιγεννητικές συνθήκες κ.α.), τη χρήση απεικονιστικών μέσων προ ή κατά τη διάρκεια της κύησης, που ενδεχομένως να παίζουν ρόλο ή ακόμη και να καθορίζουν την υγεία μητέρας και εμβρύου.

Έχει παρατηρηθεί τα τελευταία χρόνια μια σταδιακή αύξηση των καλοήθων και κακοήθων παθήσεων του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), που αντιμετωπίζονται χειρουργικά στα παιδιά, δηλαδή σε ασθενής από 0 έως και 14

ετών (για την Ελληνική Νομοθεσία ασθενείς με δικαίωμα νοσηλείας και περίθαλψης σε παιδιατρικό νοσοκομείο θεωρούνται νεογνά, βρέφη ή παιδιά ηλικίας από 0 έως και 14 ετών). Αυτό, σε συνδυασμό κατ' αρχήν με την αύξηση του ποσοστού γεννήσεων παιδιών με εξωσωματική γονιμοποίηση στον Ελληνικό πληθυσμό τα τελευταία χρόνια και κατά δεύτερον με την αύξηση των ασθενών – παιδιών προερχόμενων από διαδικασίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, αποτέλεσε το έναυσμα στην έρευνά μας, για την πιο εμπειριστατωμένη μελέτη της σχέσης τους. Δεν μπορούσαν βέβαια από την έρευνά μας να εξαιρεθούν και προγεννητικοί παράγοντες που βιβλιογραφικά έχουν τεκμηριωμένη σχέση με την εμφάνιση καλοήθων και κακοήθων παθήσεων του κεντρικού νευρικού συστήματος στα παιδιά όπως προαναφέρθηκαν.

Επειδή είναι αδύνατη η πειραματική έρευνα σε αυτό το επίπεδο, το ερώτημα που γέννησε η παρατήρησή μας, μπορεί να απαντηθεί μόνο με κλασικές επιδημιολογικές μεθόδους.

Στόχος μας λοιπόν είναι, η μελέτη του ρόλου των προγεννητικών παραγόντων στην εμφάνιση καλοήθων και κακοήθων παθήσεων του κεντρικού νευρικού συστήματος (Κ.Ν.Σ.) στα παιδιά.

«Ένα παιδί μπορεί να διδάξει σε έναν ενήλικο τρία πράγματα: να είναι ευτυχισμένος χωρίς ιδιαίτερο λόγο, να είναι πάντα απασχολημένος με κάτι και να ξέρει να απαιτεί με όλη του τη δύναμη αυτό που θέλει.»

Πάουλο Κοέλο, 1947, Βραζιλιάνος συγγραφέας

Ευχαριστίες,

Ολόθερμες ευχαριστίες.

- στις κ. **Β. Καλαποθάκη**, Καθηγήτρια και κ. **Θ. Ψαλτοπούλου**, Λέκτορα, μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτική Επιτροπή,
- στους δασκάλους μου, κ. **Προδρόμου Ν.** και **Σφακιανό Γ.** Συντονιστή Δντή και Δντή αντίστοιχα, της Νευροχειρουργικής Κλινικής του Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία», για την βοήθεια και αμέριστη συμπαράσταση σε όλη την προσπάθεια,
- στην κ. **Τζαβάρα Χαρά**, Βιοστατιστικό, για τις στατιστικές αναλύσεις και την επεξεργασία των αποτελεσμάτων,
- την κ. **Καντζανού Μαρία**, Επικ. Καθηγήτρια για την συμβολή της στην συγγραφή των εργασιών,
- την κ. **Ριζά Έλενα**, Επιδημιολόγο – Υγιεινολόγο για την συμβολή της στην συγγραφή των εργασιών,

και τέλος ένα ολόψυχο ευχαριστώ

- στην κ. **Λινού Αθηνά**, Καθηγήτρια, Διευθύντρια του Εργαστηρίου Υγιεινής, Επιδημιολογίας & Ιατρικής Στατιστικής της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, για την υπομονή, επιμονή, βοήθεια και υποστήριξη πρακτική και ψυχολογική σε όλο αυτό το ταξίδι της έρευνάς μας.

Στη μητέρα μου Χριστίνα

Και στο γιο μου Άγγελο

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

A – ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Νοσήματα του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) στην παιδική ηλικία

1.1. Εισαγωγή

1.1. Τραυματικές παθήσεις- Κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (ΚΕΚ)

1.2. Μη τραυματικές παθήσεις του ΚΝΣ στην παιδική ηλικία

1.2.1. Καλοήθεις παθήσεις του ΚΝΣ

1.2.2. Κακοήθεις παθήσεις του ΚΝΣ

2. Νεοπλάσματα Εγκεφάλου στην παιδική ηλικία

2.1. Εισαγωγή

2.2. Καλοήθεις - Κακοήθεις όγκοι- Ανατομική Εντόπιση

2.3. Ταξινόμηση

2.4. Επιδημιολογία

2.5. Παθοφυσιολογία

2.6. Κλινική Εικόνα

2.7. Διάγνωση – Διαγνωστικά Κριτήρια

2.8. Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου

2.8.1. Επιβεβαιωμένοι Παράγοντες κινδύνου

2.8.2. Ενοχοποιούμενοι Παράγοντες κινδύνου

3. Δυσραφισμοί της Σπονδυλικής Στήλης (Spina bifida)

3.1. Εισαγωγή

3.2. Ταξινόμηση

3.3. Επιδημιολογία

3.4. Εμβρυολογία της σπονδυλικής στήλης και του νωτιαίου μυελού

3.5. Παθοφυσιολογία

3.6. Κλινική Εικόνα

3.7. Διάγνωση – Προγεννητική διάγνωση

3.8. Δερματικοί δείκτες (στίγματα / συρίγγια)

3.8.1 Δερματικοί δείκτες (στίγματα / συρίγγια) στη σπονδυλική στήλη

3.8.2 Δερματικοί δείκτες (στίγματα / συρίγγια) στο κρανίο

3.9. Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου

3.9.1. Επιβεβαιωμένοι Παράγοντες κινδύνου

3.9.2. Ενοχοποιούμενοι Παράγοντες κινδύνου

4. Υδροκέφαλος

4.1. Εισαγωγή

4.2. Παιδικός Υδροκέφαλος

4.3. Επιδημιολογία

4.4. Λειτουργική Ταξινόμηση

4.5. Η Φυσιολογία της παραγωγής και απορρόφησης του ΕΝΥ

4.6. Ειδικές Μορφές Υδροκεφάλου στην παιδική ηλικία

4.6.1. Εξωτερικός Υδροκέφαλος ή Καλοήθης Εξωτερικός Υδροκέφαλος

4.6.2. Φυλοσύνδετος υδροκέφαλος ή Σύνδρομο Brickers –Adams - Edwards

4.6.3. Υδροκέφαλος σε αναστολή «Arrested hydrocephalus»

4.6.3.1. Κοιλιομεγαλία

4.6.4. Παγιδευμένη 4^η κοιλία

4.6.5. Στένωση του υδραγωγού

4.7. Παθοφυσιολογία

4.8. Κλινική Εικόνα

4.9. Διάγνωση – Διαγνωστικά Κριτήρια

4.9.1. Η περίμετρος κεφαλής

4.10. Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου

4.10.1 Επιβεβαιωμένοι Παράγοντες κινδύνου

4.10.2. Ενοχοποιούμενοι Παράγοντες κινδύνου

5. Κρανιοπροσωπικές Ανωμαλίες

5.1. Εισαγωγή

5.2. Η φυσιολογική ανάπτυξη του κρανίου

5.2.1. Οι ραφές του κρανίου

5.2.2. Οι πηγές του κρανίου

5.2.3. Ο κρανιακός θόλος

5.3. Κρανιοσυνοστέωση

5.3.1. Εισαγωγή

5.3.2. Ταξινόμηση

5.3.3. Επιδημιολογία

5.3.4. Παθοφυσιολογία

5.3.5. Κλινική Εικόνα

5.3.6. Διάγνωση – Διαγνωστικά Κριτήρια

5.3.7. Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου

5.3.7.1. Αίτια - Επιβεβαιωμένοι Παράγοντες κινδύνου

5.3.7.2. Ενοχοποιούμενοι Παράγοντες κινδύνου

5.4. Κρανιοπροσωπικά Σύνδρομα

5.4.1 Συχνότερα Κρανιοπροσωπικά Σύνδρομα

5.4.2. Βιολογία των Συνδρομικών Κρανιοσυνοστεώσεων

5.4.3. Γενετική των Συνδρομικών Κρανιοσυνοστεώσεων

5.4.4. Κλινική εικόνα

5.4.5. Διάγνωση

5.4.6. Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου

5.4.6.1. Επιβεβαιωμένοι Παράγοντες κινδύνου

5.4.6.2. Ενοχοποιούμενοι Παράγοντες κινδύνου

5.5. Εγκεφαλοκήλες

5.5.1. Εισαγωγή

5.5.2. Επιδημιολογία

5.5.3. Ταξινόμηση

5.5.4. Παθοφυσιολογία

5.5.5. Κλινική Εικόνα

5.5.6. Διάγνωση – Διαγνωστικά Κριτήρια

5.5.7. Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου

5.5.7.1. Επιβεβαιωμένοι Παράγοντες κινδύνου

5.5.7.2. Ενοχοποιούμενοι Παράγοντες κινδύνου

6. Συγγενείς Ανωμαλίες του ΚΝΣ, Γενετικά Σύνδρομα και Ελαττώματα του Νευρικού Σωλήνα

6.1. Εισαγωγή

6.2. Ταξινόμηση των συγγενών ανωμαλιών

6.2.1 Ανωμαλίες του Νευρικού Σωλήνα

6.2.1.1. Εισαγωγή

6.2.1.2. Ταξινόμηση

6.2.1.3 Ανωμαλίες της μετανάστευση

6.2.1.4. Επιδημιολογία

6.2.1.5 Παθοφυσιολογία

6.2.1.6. Κλινική Εικόνα

6.2.1.7. Διάγνωση – Προγεννητική διάγνωση

6.2.1.8. Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου

6.2.1.8.1. Επιβεβαιωμένοι Παράγοντες κινδύνου

6.2.1.8.2. Ενοχοποιούμενοι Παράγοντες κινδύνου

6.2.2 Ανεγκεφαλία

6.2.2.1 Εισαγωγή

6.2.2.2 Επιδημιολογία

6.2.2.3 Παθοφυσιολογία

6.2.2.4. Κλινική Εικόνα

6.2.2.5. Διάγνωση

6.2.2.6. Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου

6.2.2.6.1. Επιβεβαιωμένοι παράγοντες κινδύνου

6.2.2.6.1. Ενοχοποιούμενοι παράγοντες κινδύνου

6.2.3 Ανωμαλίες της οργανογένεσης

6.2.3.1. Υδρανεγκεφαλία

6.2.3.2. Ολοπροσεγκεφαλία

6.2.3.3. Αγενεσία του μεσολοβίου

6.2.3.4. Απουσία του διαφανούς διαφράγματος

6.2.3.5. Διαφραγματο-οπτική δυσπλασία (De Morsier Syndrome)

6.2.3.6. Γεφυροπαρεγκεφαλιδική υποπλασία

6.2.3.7. Διαταραχές της οργάνωσης του φλοιού

6.2.3.7.1. Πρωτοπαθής Μικροκεφαλία (Microcephaly Vera)

6.2.3.7.2. Μακροεγκεφαλία

6.2.3.7.3. Ημιμεγαλεγκεφαλία

6.2.3.7.4. Λυσεγκεφαλία και υποφλοιώδης ταινιοειδής ετεροτοπία

6.2.3.7.5. Πολυμικρογυρία

6.2.3.7.6. Σχιζεγκεφαλία

6.3 Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου (ενοχοποιούμενοι) των Συγγενών Ανωμαλιών

7. Δυσπλασία Arnold- Chiari

7.1. Εισαγωγή

7.2. Ταξινόμηση

7.3. Δυσπλασία Chiari τύπου 0

7.4. Δυσπλασία Chiari τύπου I

7.4.1. Εισαγωγή

7.4.2. Επιδημιολογία

7.4.3. Παθοφυσιολογία

7.4.4. Κλινική Εικόνα

7.4.5. Διάγνωση – Διαγνωστικά Κριτήρια

7.4.6. Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου

7.4.6.1. Επιβεβαιωμένοι Παράγοντες κινδύνου

7.4.6.1. Ενοχοποιούμενοι Παράγοντες κινδύνου

7.5. Δυσπλασία Chiari τύπου 1,5

7.6. Δυσπλασία (Arnold) – Chiari τύπου 2

7.6.1. Εισαγωγή

7.6.2. Επιδημιολογία

7.6.3. Παθοφυσιολογία

7.6.4. Κλινική Εικόνα

7.6.5. Διάγνωση – Διαγνωστικά Κριτήρια

7.6.6. Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου

7.6.6.1. Επιβεβαιωμένοι Παράγοντες κινδύνου

7.6.6.2. Ενοχοποιούμενοι Παράγοντες κινδύνου

7.7. Δυσπλασία Chiari Τύπου 3

7.8. Δυσπλασία Chiari Τύπου 4

8. Δυσπλασία Dandy- Walker

8.1. Εισαγωγή

8.2. Επιδημιολογία

8.3. Παθοφυσιολογία

8.4. Κλινική Εικόνα

8.5. Διάγνωση

8.6. Διαφορική Διάγνωση

8.7. Συνδεόμενες ανωμαλίες

8.8. Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου

8.8.1. Επιβεβαιωμένοι Παράγοντες κινδύνου

8.8.2. Ενοχοποιούμενοι Παράγοντες κινδύνου

9. Αγγειακές Παθήσεις στα παιδιά

9.1. Εισαγωγή

9.2. Ταξινόμηση

9.3. Αρτηριοφλεβώδεις Δυσπλασίες στα παιδιά

9.3.1. Εισαγωγή

9.3.2. Ταξινόμηση

9.3.3. Επιδημιολογία

9.3.4. Παθοφυσιολογία

9.3.5. Κλινική Εικόνα

9.3.6. Διάγνωση

9.3.7. Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου

9.3.7.1. Επιβεβαιωμένοι Παράγοντες κινδύνου

9.4. Δυσπλασίες της φλέβας του Γαληνού

(Vein of Galen aneurysmal malformations)

9.4.1. Εισαγωγή

9.4.2. Ταξινόμηση

9.4.3. Επιδημιολογία

9.4.4. Παθοφυσιολογία

9.4.5. Κλινική Εικόνα

9.4.6. Διάγνωση

9.4.7. Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου

9.4.7.1. Επιβεβαιωμένοι Παράγοντες κινδύνου

9.5. Ανευρύσματα στην παιδική ηλικία

9.5.1. Εισαγωγή

9.5.2. Ταξινόμηση

9.5.3. Επιδημιολογία

9.5.4. Παθοφυσιολογία

9.5.5. Κλινική Εικόνα

9.5.6. Διάγνωση

9.5.7. Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου

9.5.7.1. Επιβεβαιωμένοι Παράγοντες κινδύνου

9.5.7.2. Μυκωτικά ανευρύσματα

9.6. Ασθένεια Moyamoya

9.6.1. Εισαγωγή

9.6.2. Επιδημιολογία

9.6.3. Παθοφυσιολογία

9.6.4. Κλινική Εικόνα

9.6.5. Διάγνωση

9.6.6. Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου

9.6.6.1. Επιβεβαιωμένοι Παράγοντες κινδύνου

9.6.6.2. Ενοχοποιούμενοι Παράγοντες κινδύνου

10. Κύστες του εγκεφάλου στην παιδική ηλικία

10.1. Αραχνοειδείς Κύστες

10.1.1. Ενδοκράνιες αραχνοειδείς κύστες

10.1.2. Νωτιαίες αραχνοειδείς κύστες

10.1.2.1. Νωτιαίες εξωσκληρίδιες αραχνοειδείς κύστες

10.2. Νευρεντερικές Κύστες

10.3. Κύστες του Χοριοειδούς πλέγματος

10.4. Δερμοειδείς κύστες (ενδοκράνιες)

11. Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή

11.1. Εισαγωγή

11.2. Υπογονιμότητα

11.3. Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή

11.3.1. Ταξινόμηση της Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής

11.3.1.1. Πρόκληση Ωοθυλακιορρηξίας

11.3.1.2. Πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας και Ενδομήτριος Σπερματέγχυση (IUI) (ομόλογος, ετερόλογος)

11.3.1.3. Εξωσωματική γονιμοποίηση (In Vitro Fertilization IVF)

11.3.1.4. Μικροεξωσωματική γονιμοποίηση – Μικρογονιμοποίηση (Intra-cytoplasmic sperm injection ICSI - Ενδοωαριακή έγχυση σπερματοζωαρίου)

11.3.1.5. Υποβοηθούμενη εκκόλαψη (Assisted Hatching)

11.3.1.6. Καλλιέργεια Βλαστοκύστης (ανάπτυξη και μεταφορά αυτής)

11.3.1.7. Κρυοσυντήρηση γεννητικού υλικού ή γονιμοποιημένου ωαρίου (Κατάψυξη σπέρματος ή ορχικού ιστού ή εμβρύων)

11.3.1.8. Βιοψία Όρχεως αποφρακτικού ή μη αποφρακτικού τύπου- Λήψη σπερματοζωαρίων από επιδιδυμίδα ή όρχη (PESA,TESE)

11.3.1.9. Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση (P.G.D.)

B - ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

12. Σκοπός της μελέτης

13. Υλικό και μέθοδος

13.1 Σχεδιασμός της μελέτης και συλλογή των δεδομένων

13.1.1 Καθορισμός των προς μελέτη προγεννητικών παραγόντων

13.1.2 Κριτήρια επιλογής

13.1.2.1. Κριτήρια επιλογής ασθενών

13.1.2.2. Κριτήρια επιλογής μαρτύρων

13.1.2.3. Καθορισμός «ελάχιστου» αριθμού ασθενών μαρτύρων.

13.1.3. Κατάρτιση Ερωτηματολογίου

13.1.4. Συλλογή δεδομένων

14. Αποτελέσματα

14.1. Στατιστική Μεθοδολογία

14.2. Στατιστική Ανάλυση – Αποτελέσματα

14.2.1. Μονοπαραγοντικές αναλύσεις

14.2.2. Πολυπαραγοντικές αναλύσεις

14.2.3. Κίνδυνος πρόωρου τοκετού και καισαρικής τομής

15. Συζήτηση

15.1. Προγεννητικοί παράγοντες και όγκοι εγκεφάλου

15.2. Προγεννητικοί παράγοντες και δυσραφισμοί / υδροκέφαλος

15.3. Προγεννητικοί παράγοντες και κρανιοσυνοστέωση

15.4. Προγεννητικοί παράγοντες και άλλες συγγενείς ανωμαλίες

15.5. Ο ρόλος του πρόωρου τοκετού και της καισαρικής τομής

16. Περίληψη

17. Summary

Γ - ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

A – ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Νοσήματα του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) στην παιδική ηλικία [1-6]

1.1. Εισαγωγή

Οι παθήσεις του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) στην παιδική ηλικία μπορούν να διαχωριστούν, όσον αφορά τον μηχανισμό εμφάνισής τους, σε **τραυματικές – κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις και μη τραυματικές.**

1.2. Τραυματικές παθήσεις- Κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (ΚΕΚ)^[3]

Οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (ΚΕΚ) αποτελούν μία από τις μεγαλύτερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας στο σύγχρονο κόσμο. Το τραύμα είναι η κύρια αιτία θανάτου σε παιδιά, νέους και στην πρώιμη μέση ηλικία (1 – 40) έτη. Η σημασία τους έχει αναγνωριστεί από την αρχαιότητα. Είναι χαρακτηριστικό ότι η πρώτη αναφορά σε κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (ΚΕΚ) ανακαλύφθηκε σε αιγυπτιακό πάπυρο, η ηλικία του οποίου υπολογίζεται στα 4.500 χρόνια.

Οι ΚΕΚ είναι ένα σύνθετο κλινικό πρόβλημα και η καλύτερη κατανόηση και αντιμετώπισή τους επιβάλλει την ταξινόμηση τους με συγκεκριμένα κριτήρια, ανάλογα με:

1. το είδος της υποκείμενης βλάβης, σε τραύμα τριχωτού κεφαλής, κάταγμα κρανίου, επισκληρίδιο αιμάτωμα, υποσκληρίδιο αιμάτωμα, ενδοεγκεφαλικό αιμάτωμα, εγκεφαλική θλάση, εγκεφαλικό οίδημα και βλάβη εγκεφαλικών νεύρων.
2. τη βαρύτητα της βλάβης, σε ελαφριές, μέτριες και βαριές
3. το μηχανισμό πρόκλησης της βλάβης, σε Γραμμικής επιτάχυνσης - επιβράδυνσης (acceleration – deceleration) και Κυκλοτερούς επιτάχυνσης (rotational injury)
4. το αν αφορούν μία εντόπιση ή ολόκληρο τον εγκέφαλο, σε Εστιακές και Γενικευμένες

Στη συγκεκριμένη μελέτη, παιδιά τα οποία έχουν υποστεί τραυματικής αιτιολογίας βλάβες του ΚΝΣ, διαφόρων κατηγοριών, από απλές κακώσεις κεφαλής έως χειρουργηθείσες βαριές ΚΕΚ, θα χρησιμοποιηθούν ως μάρτυρες.

1.2. Μη τραυματικές παθήσεις του ΚΝΣ στην παιδική ηλικία, συγγενείς ή επίκτητες^[3, 7]

Οι μη τραυματικές παθήσεις του ΚΝΣ στην παιδική ηλικία διακρίνονται σε καλοήθειες και κακοήθειες. Κάθε μια από τις δύο αυτές κατηγορίες περιλαμβάνει παθήσεις που μπορούν να είναι συγγενείς ή επίκτητες.

1.2.1. Καλοήθειες παθήσεις του ΚΝΣ^[3, 7]

Πρόκειται για παθήσεις του ΚΝΣ, οι οποίες μπορούν να είναι συγγενείς και αφορούν αναπτυξιακές ανωμαλίες – διαμαρτίες κατά τη διάπλαση (δυσραφισμοί – spina bifida, υδροκέφαλος, κρανιοσυνοστεώσεις, εγκεφαλοκήλες, Arnold Chiari Malformation, Dandy Walker Malformation, AVM, ανευρύσματα, Vein of Galen, Δερμοειδείς Κύστες, κλπ) ή επίκτητες και αφορούν κυρίως βλάβες οι οποίες περιβάλλουν ή περιβάλλονται από τον εγκέφαλο ή το νωτιαίο μυελό στενά και πιεστικά αλλά δεν τον διηθούν (υδροκέφαλος, καλοήθειες όγκοι, κλπ).

1.2.2. Κακοήθειες παθήσεις του ΚΝΣ^[3, 7]

Πρόκειται για παθήσεις του ΚΝΣ, οι οποίες είναι συγγενείς (υπολείμματα αρχέγονων αδιαφοροποίητων κυττάρων, τα οποία, ενδομήτρια ακόμη, εξελίσσονται σε κακοήθειες) ή επίκτητες και αφορούν κυρίως βλάβες, οι οποίες διηθούν τον εγκέφαλο ή το νωτιαίο μυελό και δρουν ερεθιστικά στο παρακείμενο φυσιολογικό νευρικό παρέγχυμα (κυτταροτοξικό οίδημα, νεκρωτικές αλλοιώσεις, κυστικές μάζες, κλπ). Οι πιο συχνές κακοήθειες στα παιδιά είναι υποσκληνίδιοι όγκοι, όπως το μυελοβλάστωμα (30%), το αστροκύττωμα της παρεγκεφαλίδας (30%), το επενδύωμα (20%) και το γλοίωμα του εγκεφαλικού στελέχους (10%). Ακολουθούν σε συχνότητα υπερσκληνιδιακοί όγκοι (40%), όπως το αστροκύττωμα, το αναπλαστικό αστροκύττωμα και το πολύμορφο γλοιοβλάστωμα.

Στην έρευνά μας θα μελετηθούν παθήσεις του ΚΝΣ μη τραυματικής αιτιολογίας (καλοήθης και κακοήθης).

2. Νεοπλάσματα (όγκοι) εγκεφάλου στην παιδική ηλικία

2.1 Εισαγωγή

Οι Παιδιατρικοί όγκοι εγκεφάλου^[2] είναι μια εξαιρετικά ποικίλη ιστολογική ομάδα νεοπλασμάτων. Ορισμένοι όγκοι είναι ιάσιμοι με χειρουργική εξαίρεση και μόνο, ενώ άλλοι έχουν πολύ φτωχότερη πρόγνωση. Σε γενικές γραμμές, το μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα για τα περισσότερα νεοπλάσματα εγκεφάλου της παιδικής ηλικίας είναι καλύτερη από εκείνη που παρατηρείτε στον ενήλικο πληθυσμό. Παρά το στερεότυπο των παιδιατρικών όγκων εγκεφάλου να αφορούν σε ποσοστό 54%^[8] εξεργασίες του οπισθίου βόθρου, στην ουσία αυτά τα νεοπλάσματα μπορούν να προκύψουν σε οποιαδήποτε θέση στον εγκέφαλο. Παρά το γεγονός ότι ένα παιδί με μία ενδοκράνια μάζα μπορεί να παρουσιαστεί με μια απίστευτη ποικιλία νευρολογικών συμπτωμάτων, διάφορα κλινικά πρότυπα μπορούν προκύψουν. Για το λόγο αυτό, είναι χρήσιμη εννοιολογικά η οργάνωση των διάφορων όγκων σε ομάδες ανάλογα με την τοπογραφική προέλευσή τους, εφόσον φαίνεται ότι αυτός ο παράγοντας έχει τη μεγαλύτερη επίδραση στην κλινική παρουσίαση και τη μετέπειτα θεραπεία τους.

2.2. Καλοήθεις - Κακοήθεις όγκοι- Ανατομική Εντόπιση

Οι όγκοι εγκεφάλου στην παιδική ηλικία^[2, 3] μπορούν να διακριθούν σε καλοήθεις και κακοήθεις καθώς και σε πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς.

Οι **καλοήθεις όγκοι**, αφορούν παθήσεις του ΚΝΣ, συγγενείς ή επίκτητες, οι οποίες περιβάλλονται από τον εγκέφαλο ή το νωτιαίο μυελό στενά και πιεστικά αλλά δεν τον διηθούν. Σε αυτό διαφέρουν από τους **κακοήθεις όγκους**, οι οποίοι είναι παθήσεις του ΚΝΣ, συγγενείς ή επίκτητες οι οποίες διεισδύουν στο γειτονικό εγκέφαλο ή αντίστοιχα το νωτιαίο μυελό και τον διηθούν. Συχνότερες κακοήθεις παθήσεις στην παιδική ηλικία είναι το αστροκύτωμα της παρεγκεφαλίδας, το μυελοβλάστωμα, το γλοίωμα του εγκεφαλικού στελέχους, καθώς επίσης και παθήσεις όπως το θήλωμα του χοριοειδούς πλέγματος, το αιμαγγειοβλάστωμα, δερμοειδής, επιδερμοειδής κύστες κλπ. Πρόκειται για παθήσεις πρωτοπαθείς ή δευτεροπαθείς αναλόγως της αρχικής εντόπισης των εξαλλαγμένων κυττάρων.

Πρωτοπαθής ονομάζεται η πάθηση - όγκος κατά την οποία η αρχική ανατομική εντόπιση των εξαλλαγμένων κυττάρων βρίσκεται στον εγκέφαλο. Οι πρωτοπαθείς παθήσεις του ΚΝΣ μπορεί να είναι συγγενείς ή επίκτητες. Με τον όρο **δευτεροπαθής** εννοούμε την μετανάστευση κυττάρων του πρωτοπαθούς όγκου (όπου και αν βρίσκεται αυτός) σε κάποια άλλη ανατομική θέση. Θα πρέπει να τονισθεί ότι οι όγκοι που μεθίστανται (οι δευτεροπαθείς) είναι και κακοήθεις. Γενικά, οι όγκοι του εγκεφάλου στα παιδιά περιλαμβάνουν το 85% των όγκων του ΚΝΣ^[3], ενώ το υπόλοιπο 15% εντοπίζονται στο νωτιαίο μυελό.

Οι κύριοι παιδιατρικοί όγκοι εγκεφάλου μπορούν να ομαδοποιηθούν ανάλογα με την ανατομική τους εντόπιση ^[2, 4, 8] (Πίνακας 1), σε υποσκηνίδιους ή όγκους του οπισθίου βόθρου (γλοιώματα του στελέχους, αστροκυτώματα της παρεγκεφαλίδας, μυελοβλαστώματα) σε υπερσκηνίδιους ημισφαιρικούς όγκους (όγκοι των εγκεφαλικών ημισφαιρίων) και σε υπερσκηνίδιους όγκους της μέσης γραμμής (εφίπιακοί – υπερεφίπιακοί όγκοι, όγκοι από germ cells, κρανιοφαρυγγιώματα, γλοιώματα της οπτικής οδού και όγκοι της περιοχής της επίφυσης. Παραδοσιακά έχει αναφερθεί ότι περίπου το 60%^[8] των όγκων εγκεφάλου στην παιδική ηλικία είναι υποσκηνίδιοι σε σύγκριση με το 10 %^[2] στους ενήλικες. Ο λόγος για αυτήν την προτίμηση είναι άγνωστος.

Πίνακας 1: Κατανομή των όγκων εγκεφάλου στα παιδιά^[2, 4, 8]

Εντόπιση και τύπος όγκου	% Όλων των όγκων εγκεφάλου στα παιδιά
<u>Υποσκηνίδιοι</u>	
Μυελοβλάστωμα, PNET	20-25
Low-grade αστροκύτωμα	12-18
Επενδύωμα	4-8
Κακόηθες γλοιώμα του στελέχους	3-9
Low-grade γλοιώμα του στελέχους	3-6
Άλλο	2-5
Σύνολο	45-60

<u>Υπερσκηνίδιοι ημισφαιρικοί</u>		
Low-grade αστροκύττωμα		8-20
Κακόηθες γλοίωμα		6-12
Επενδύωμα		2-5
Γαγγλιογλοίωμα		1-5
Ολιγοδενδρογλοίωμα		1-5
Όγκοι του χοριοειδούς πλέγματος		1-2
PNET		1-2
Μηνιγγίωμα		1-2
Άλλο		0.5-2
	Σύνολο	25-40
<u>Υπερσκηνίδιοι της μέσης γραμμής</u>		
Υπερεφιπιακοί		
Κρανιοφαρυγγίωμα		6-9
Low-grade γλοίωμα, χιασματικό, υποθαλαμικό		4-8
Όγκοι από germ cells		1-2
Αδενώματα υπόφυσης		0.5-2.5
Επίφυσης		
Low-grade γλοίωμα		1-2
Όγκος από germ cells		0.5-2
Επιφυσιακός παρεγχυματικός όγκος		0.5-2
	Σύνολο	15-20

Στην πραγματικότητα η αναλογία υπερσκηνίδιων και υποσκηνίδιων όγκων εξαρτάται από την ηλικιακή ομάδα και έχει καταγραφεί όπως αναφέρεται στον Πίνακα 2.^[8,9]

Πίνακας 2: Εντόπιση παιδιατρικών όγκων εγκεφάλου ανάλογα με την ηλικία*^[8, 9]

Ηλικία	% Υποσκηνίδιοι
0 – 6 μήνες	27%
6 – 12 μήνες	53%
12 – 24 μήνες	74%
2 – 12 χρόνια	42%

*δεδομένα από 1350 όγκους εγκεφάλου σε παιδιά^[9]

2.3. Ταξινόμηση

Η ταξινόμηση^[2] των όγκων εγκεφάλου κατά τον Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization - WHO) είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την ταξινόμηση των όγκων του εγκεφάλου. Βασίζεται σε παθολογικές διαφορές μεταξύ των καθώς και στη σιωπηρή πεποίθηση ότι αυτοί οι όγκοι προκύπτουν από συγκεκριμένες κατηγορίες κανονικών κυττάρων (Πίνακας 3).^[2]

Πίνακας 3: Περίληψη της ταξινόμησης κατά WHO II των νεοπλασμάτων του ΚΝΣ^[2]

Κύριες κατηγορίες	Παραδείγματα
<u>I. Νευροεπιθυλιακής προέλευσης</u>	
A. Όγκοι από αστροκύτταρα	πολύμορφο γλοιοβλάστωμα
B. Ολιγοδενδρογλοιακής προέλευσης	ολιγοδενδρογλοίωμα
Γ. Επενδυμώματα	επενδύωμα, υποεπενδύωμα
Δ. Μικτά γλοιώματα	μικτό ολιγοαστροκύττωμα
E. Όγκοι του χοριοειδούς πλέγματος	θήλωμα και καρκίνωμα του χοριοειδούς πλέγματος
ΣΤ. Όγκοι αγνώστου προελεύσεως	αστροβλάστωμα
Z. Νευρωνικοί όγκοι	γαγγλιογλοίωμα, γαγγλιοκύττωμα
H. Όγκοι της επίφυσης	επιφυσιοκύττωμα, επιφυσιοβλάστωμα
Θ. Εμβρυικοί όγκοι	PNET ¹ (μυελοβλάστωμα),

<u>II. Όγκοι των κρανιακών και νωτιαίων νεύρων</u>	ρετινοβλάστωμα
A. Σβάννωμα	σβάννωμα,
B. Νευρίνωμα	μονήρες ή πλεξοειδές νευρίνωμα
Γ. Κακοήθης όγκοι περιβλημάτων νεύρων	νευρογενές σάρκωμα
<u>III. Όγκοι των μηνίγγων</u>	
A. Όγκοι των μηνιγγοθηλιακών κυττάρων	μηνιγγίωμα, κακόηθες μηνιγγίωμα
B. Μεσεγγυματογενείς όγκοι	λίπωμα, ραβδομυοσάρκωμα
Γ. Πρωτοπαθείς μελανοκυτταρικοί όγκοι	μελανοκύττωμα, κακόηθες μελάνωμα
Δ. Όγκοι αγνώστου προέλευσης	αιμαγγειοπερικύττωμα, τριχοειδικό αιμαγγειοβλάστωμα,
<u>IV. Νεοπλάσματα του αιμοποιητικού</u>	λέμφωμα, πλασμοκύττωμα
<u>V. Όγκοι από germ cells</u>	Γερμίνωμα, χοριοκαρκίνωμα, τεράτωμα
<u>VI. Κύστες και βλάβες που προσομοιάζουν όγκους</u>	Κύστη του Rathke, επιδερμοειδείς και δερμοειδείς όγκοι, κολλοειδείς κύστες
<u>VII. Όγκοι του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης</u>	αδένωμα και καρκίνωμα της υπόφυσης
<u>VIII. Τοπική επέκταση από περιφερικούς όγκους</u>	κρανιοφαρυγγίωμα, χόρδωμα, χόνδρωμα, χονδροσάρκωμα
<u>IX. Μεταστατικοί όγκοι</u>	ποικίλης προελεύσεως

2.4. Επιδημιολογία

Οι κακοήθεις όγκοι του εγκεφάλου είναι οι πιο κοινοί συμπαγείς όγκοι στην

παιδική ηλικία. Ευθύνονται για το 20% έως 30% όλων των καρκίνων της παιδικής ηλικίας και είναι η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο σ' αυτή την ηλικιακή ομάδα.^[10]

Η ετήσια επίπτωση έχει αναφερθεί περίπου στο 2.4 έως 6.3 ανά 100.000, η οποία έχει πράγματι αυξηθεί κατά τις τελευταίες δεκαετίες λόγω των καλύτερων διαγνωστικών τεχνικών και των διαδικασιών καταγραφής.^[10] Τα ποσοστά επίπτωσης στον παιδιατρικό πληθυσμό δείχνουν ότι οι όγκοι εγκεφάλου είναι πιο συχνοί σε λευκά παιδιά από ό, τι σε έγχρωμα.^[10] Και στις δύο, ωστόσο, ομάδες υπάρχει μια συνολικά ελαφρά υπεροχή στα αρσενικά παιδιά, με μελέτες^[10] που σταθερά δείχνουν μια αναλογία αγοριών / κοριτσιών περίπου.^[10, 11]

Η επιδημιολογία των όγκων του ΚΝΣ στα παιδιά θα πρέπει να εξετάζεται χωριστά. Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ), με βάση δεδομένα από το Κεντρικό Μητρώο Όγκων Εγκεφάλου των ΗΠΑ (Central Brain Tumor Registry of the US - CBTRUS), η εκτιμώμενη επίπτωση των πρωτογενών καλοήθων και κακοήθων όγκων του ΚΝΣ είναι 5,4 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα ανά έτος για τα παιδιά και τους εφήβους μέχρι και την ηλικία των 19 ετών.^[12] Το εκτιμώμενο ποσοστό πενταετούς επιβίωσης για όλους τους πρωτοπαθείς όγκους του ΚΝΣ είναι περίπου 66% σε ασθενείς από 19 ετών και κάτω, με αποτέλεσμα περίπου 26.000 παιδιά να ζουν στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής με όγκο του ΚΝΣ.

Στις ΗΠΑ, τα στοιχεία από την επιτήρηση, την επιδημιολογία και τα τελικά αποτελέσματα (Surveillance, Epidemiology, and End Results - SEER) του Προγράμματος του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο από 1992-2004 παρουσίασαν όγκους του ΚΝΣ, που αντιπροσωπεύουν περίπου το 20 % όλων των κακοηθειών της παιδικής ηλικίας, σε παιδιά κάτω των 14 ετών.^[13]

Στη Γερμανία, η συχνότητα εμφάνισης όγκων του ΚΝΣ στην παιδική ηλικία είναι χαμηλότερη, με αναφερόμενο ποσοστό του 2,6 ανά 100.000 παιδιά κάτω των 15 ετών, με βάση επιδημιολογικά δεδομένα 1990-1999.^[14]

Οι όγκοι εγκεφάλου στα παιδιά είναι ως επί το πλείστον πρωτοπαθή νεοπλασμάτα του ΚΝΣ ενώ μεταστατικοί όγκοι, μηνιγγιώματα και αδενώματα της υπόφυσης σπάνια συναντώνται. Εκτός από αυτές τις επιδημιολογικές διαφορές,

υπάρχουν και άλλα χαρακτηριστικά που διακρίνουν τους όγκους εγκεφάλου στην παιδική ηλικία από τους ομολόγους τους σε ενήλικες. Το ένα είναι η αυξημένη συχνότητα όγκων όπως τα μυελοβλαστώματα και PNET, κυρίως σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες. Επιπλέον, η συχνότητα εμφάνισης όγκων όπως τα τερατώματα, τα γερμινώματα και τα κρανιοφαρυγγιώματα είναι επίσης υψηλότερη στα παιδιά. Σε γενικές γραμμές, η ποικιλομορφία των όγκων στα παιδιά είναι μεγαλύτερη. Ευτυχώς, η πιο κακοήθης μορφή γλοιώματος που είναι το πολύμορφο γλοιοβλάστωμα (GBM), είναι λιγότερο συχνή στα παιδιά.^[2, 8]

2.5. Παθοφυσιολογία

Αν και πληθυσμιακές μελέτες δεν έχουν καταφέρει να επιβεβαιώσουν οποιαδήποτε σημαντική σχέση περιβαλλοντικών παραγόντων με την ανάπτυξη των κακοηθειών του ΚΝΣ, πολλά σύνδρομα και γενετικοί δείκτες έχουν αποδειχθεί να σχετίζονται με ανάπτυξή τους.^[10] Τέτοιες σύνδρομα περιλαμβάνουν τους τύπους της Νευροϊνωμάτωση I και II (NF1 και NF2), την Οζώδη Σκλήρυνση και το σύνδρομο Von Hippel-Lindau (VHL) καθώς και πολλά άλλα. Αυτές οι διαταραχές σχετίζονται με συγκεκριμένες χρωμοσωμικές ανωμαλίες και οδηγούν σε μεταβολές στα ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια, τα οποία συνήθως ρυθμίζουν την ανάπτυξη κανονικών κυττάρων, αλλά όταν μεταβάλλονται οδηγούν σε καρκινογένεση. Η NF1 συνδέεται με γενετικές αλλοιώσεις στο χρωμόσωμα 17 και προδιαθέτει, σε άτομα με αυτή τη διαταραχή, στην ανάπτυξη οπτικών γλοιωμάτων και κακοήθων όγκων προερχόμενων από το περινεύριο.^[10, 11] Η γενετική αλλαγή στην NF2 βρίσκεται επί του χρωμοσώματος 22 και συνδέεται με την ανάπτυξη του μηνιγγιωμάτων και αιθουσαίων σβαννωμάτων.^[3, 10, 11, 15] Η οζώδη σκλήρυνση προκαλείται από μια ανωμαλία στο χρωμόσωμα 9 που προδιαθέτει σε αυτούς τους ασθενείς την ανάπτυξη αστροκυττωμάτων.^[10, 11, 15] Το σύνδρομο VHL συνδέεται με πολλαπλές συστηματικές κακοήθειες δευτερογενώς σε μια μεταβολή στο χρωμόσωμα 3, συμπεριλαμβανομένου του αιμαγγειοβλαστώματος της παρεγκεφαλίδας.^[10]

Αν και δεν σχετίζονται με συγκεκριμένα σύνδρομα, αρκετές κοινές κακοήθειες του ΚΝΣ, συνδέονται με ορισμένους γενετικούς ογκογόνους δείκτες που

είναι προγνωστικοί και συνεχίζουν να κατευθύνουν την έρευνα για τη θεραπεία αυτών των καταστάσεων. Τα παραδείγματα περιλαμβάνουν μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της υπερέκφραση του p53 ογκογονιδίου σε γλοιώματα της παιδικής ηλικίας. Οι μεταλλάξεις του p53 ογκογονιδίου βρίσκονται σε περίπου 40% των κακοήθων γλοιωμάτων σε παιδιά άνω των 3 ετών, η οποία είναι πολύ μεγαλύτερη από τη συχνότητα με την οποία φαίνεται στα γλοιώματα των ενηλίκων.^[10, 16, 17] Επιπλέον, η παρουσία της μετάλλαξη του p53 ογκογονιδίου συνδέεται με κακή πρόγνωση τόσο των κλινικών όσο και ιστολογικών χαρακτηριστικών του όγκου σε σχέση με την αρχική αξιολόγηση. Μελέτες έχουν δείξει επίσης μια σχέση μεταξύ άτυπων τερατοειδών / ραβδοειδών όγκων (atypical teratoid / rhabdoid tumor (AT/RTs) και το γονίδιο INI1 στο χρωμόσωμα 22.^[10, 16, 17] Αυτό έχει γίνει ένα σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο, διότι οι AT / RTs δεν μπορούν να διακριθούν από το μυελοβλάστωμα με βάσει κλινικά ή απεικονιστικά χαρακτηριστικά. Μικροσκοπικά, οι όγκοι αυτοί δύσκολα μπορούν επίσης να διακριθούν, ως αποτέλεσμα πολλών παρόμοιων χαρακτηριστικών. Χρώση με αντίσωμα για το γονίδιο INI1, για ανοσοϊστοχημική ανάλυση, έχει χρησιμοποιηθεί στις ημέρες μας για να διαφοροποιήσει τις δύο αυτές οντότητες, επειδή αδρανοποιημένες μεταλλάξεις του γονιδίου INI1 που βρίσκονται στο χρωμόσωμα 22 είναι ένα κρίσιμο βήμα προς την μοριακή παθογένεια των AT / RTs.^[10, 16, 17] Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι όγκοι του χοριοειδούς πλέγματος, που ονομάζεται θηλώματα ή καρκινώματα του χοριοειδούς πλέγματος και τα οποία είναι ενδοκοιλιακοί επιθηλιακοί όγκοι που προκύπτουν από το χοριοειδές πλέγμα, μπορούν επίσης να χρωματίζονται για το γονίδιο INI1.

Επιπλέον, πολλαπλοί γενετικοί δείκτες έχουν συνδεθεί με το μυελοβλάστωμα, συμπεριλαμβανομένων και των Trk-C, των οποίων η παρουσία σχετίζεται με καλή πρόγνωση, ενώ η υπερέκφραση του υποδοχέα του επιδερμικού παράγοντα ανάπτυξης 2 και c-MYC έχουν υψηλή προγνωστική δύναμη για μια φτωχή πρόγνωση.^[10, 16, 17] Υπερίσχυση του γονιδίου OTX2 έχει επίσης εκτιμηθεί σε μυελοβλάστωμα.^[10, 16, 17] Ο OTX2 είναι ένας παράγοντας μεταγραφής που παίζει ρόλο στην ανάπτυξη της φυσιολογικής παρεγκεφαλίδας.^[10, 16, 17] Η έκφραση του OTX2 έχει συσχετιστεί με υψηλότερης κακοήθειας όγκους, χειρότερη πρόγνωση, και

μυελοβλαστώματα τα οποία πιο συχνά εντοπίζονται στο σκώληκα της παρεγκεφαλίδας.^[10] Το ΟΤΧ2 μπορεί να αποδειχτεί σημαντικό στη θεραπεία αυτής της νόσου, στο μέτρο που μία πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι ΟΤΧ2 εκφράζουν μυελοβλαστώματα που είχαν ανταπόκριση σε όλα τα trans-ρετινοϊκά οξέα in vitro.^[10, 16, 17]

2.6. Κλινική Εικόνα

Κατά τη στιγμή της διάγνωσης οι όγκοι του εγκεφάλου στα παιδιά είναι συχνά ευμεγέθεις και κατά συνέπεια έχουν προκαλέσει ήδη σημαντική παραμόρφωση του εγκεφαλικού παρεγχύματος. Φαίνεται ότι δύο κύριοι παράγοντες ευθύνονται για αυτό το χαρακτηριστικό. Πρώτον, τα παιδιά συχνά δεν μπορούν να αρθρώσουν τα συμπτώματά τους και εκτός αυτού μερικά είναι τόσο νέα ηλικιακά που δεν μπορούν να κατανοήσουν το πρόβλημα που τους επηρεάζει. Δεύτερον, το αναπτυσσόμενο νευρικό σύστημα φαίνεται να έχει μια τεράστια ικανότητα στο να αντισταθμίσει μια διευρυνόμενης μάζας βλάβη και να εμφανίζει τα συμπτώματα της αργά στην πορεία της νόσου.

Σε γενικές γραμμές, παρουσιάζουν συμπτώματα^[2, 5] που εμπίπτουν σε τρεις κύριες κατηγορίες: αυξημένη ενδοκράνια πίεση, εστιακά νευρολογικά ελλείμματα, ή επιληπτικές κρίσεις. Όπως και στους ενήλικες, η αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση θα εκδηλωθεί με πονοκεφάλους, εμετούς και υπνηλία. Ενώ αυτό μπορεί να οφείλεται στην χωροκατακτητική επίδραση της μάζα του ίδιου του όγκου, στα παιδιά, είναι σύνηθες να οφείλεται στην ανάπτυξη υδροκέφαλο. Η παρουσία μόνο εμέτων που εξακολουθούν να υφίσταται σε διάστημα εβδομάδων είναι ένα χαρακτηριστικό που αφορά. Ένα εστιακό νευρολογικό έλλειμμα μπορεί να οφείλεται στην συμμετοχή «ευγενών» περιοχών του εγκεφαλικού παρεγχύματος ή λόγω της παρουσίας της βλάβης πλησίον ή εντός του εγκεφαλικού στελέχους. Αυτά τα συμπτώματα συχνά σχετίζονται με την άμεση πίεση του εγκεφαλικού παρεγχύματος ή τη διήθησή του από το αναπτυσσόμενο όγκο. Σε πολύ μικρά παιδιά, κινητικά εστιακά ελλείμματα μπορεί να μην προσεχθούν εξαιτίας της αντιστάθμισης. Τέλος, ορισμένοι όγκοι, ιδιαίτερα καλοήθεις όγκοι, που αφορούν το φλοιό, μπορεί να προκαλέσουν επιληπτικές κρίσεις, οι οποίες και θα απαιτήσουν ιατρική φροντίδα. Θα πρέπει να

σημειωθεί ότι σε βρέφη το μόνο κλινικό εύρημα μπορεί να είναι αδυναμία επιβίωσης (*failure to thrive*), ευερεθιστότητα, ή καθυστέρηση στην ανάπτυξη.

Η κλασική τριάδα^[2, 5] κεφαλαλγία, έμετος και αταξία παρατηρείται σε πολλούς ασθενείς με όγκο του οπίσθιου βόθρου. Κεφαλαλγία μπορεί να προκύψει από άμεση χωροκατάκτηση (*mass effect*) και αύξηση της πίεσης (*dural stretch*) στον οπίσθιο βόθρο, αλλά και από απόφραξη της κυκλοφορίας του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY), που οδηγεί σε υδροκέφαλο. Η σοβαρότητα της υδροκεφαλία μπορεί να προκαλέσει από ήπιο πονοκεφάλους μέχρι και αλλαγές στο επίπεδο συνείδησης παιδιού, με αποτέλεσμα την υπνηλία και σύγχυση. Όταν η κλινική εικόνα του παιδιού φτάσει σ' αυτό το στάδιο, ορισμένες φορές, μπορεί να συμβεί ταχεία επιδείνωση που θα οδηγήσει σε κώμα και θάνατο από εγκολεασμό. Ενώ ο εμετός και η οξυθυμία είναι κοινά προβλήματα σε νεαρούς και παιδιά, η παρουσία επίμονων συμπτωμάτων χωρίς εμφανή γαστρεντερική διαταραχή καθώς και η εμφάνιση των συμπτωμάτων, θα πρέπει να υποψιάσουν το γιατρό για το ενδεχόμενο ενδοκράνιας μάζας. Πρόσθετα κλινικά σημεία που παρατηρούνται σε όγκους του οπίσθιου βόθρου περιλαμβάνουν οίδημα θηλής, διπλωπία, δυσαρθρία, ραιβόκρανο και σημεία από τις μακρές οδούς (αυξημένες αντανάκλασεις και αισθητικές διαταραχές).

Εστιακά νευρολογικά ελλείμματα παρατηρείται συχνότερα με ημισφαιρικές βλάβες^[2, 4, 8] αν και όγκοι με βραδεία ανάπτυξη μπορούν να φθάσουν σε τεράστιο μέγεθος πριν να εκδηλώσουν συμπτώματα. Τα μικρότερα σε ηλικία παιδιά θα υποκρύψουν ένα νευρολογικό έλλειμμα, μέσω της αντιστάθμισης του με άλλο άκρο ή ασυνείδητα με αλλαγή της συμπεριφοράς τους. Αλλοιώσεις στην περιοχή του εφίππιου θα προκαλέσουν διαταραχές στην όραση ή και απώλεια της όρασης. Η υποφυσιακή ανεπάρκεια είναι σπάνια ως σύμπτωμα, αλλά μπορεί να συμβεί μετά από χειρουργική επέμβαση για εφίππιακές βλάβες.

Τέλος, επιληπτικές κρίσεις^[2, 4] συμβαίνουν από βλάβες που προκύπτουν στα εγκεφαλικά ημισφαίρια. Αυτές είναι συνήθως εγγενείς όγκους όπως αστροκυττώματα, γαγγλιογλοιώματα και διάφορα αμαρτώματα. Μερικοί όγκοι όπως τα γαγγλιογλοιώματα (νεοπλασματικά νευρωνικά και γλοιακά κύτταρα) είναι

συνήθως καλοήθειες αλλά συχνά προκαλούν σπασμούς. Διάφορες άλλες παθολογικές οντότητες που γεφυρώνουν το χάσμα μεταξύ των καλοήθων όγκων και των αναπτυξιακών ανωμαλιών (π.χ., δυσπλαστικοί νευροεπιθηλιακοί όγκοι) επίσης, παρουσιάζονται συχνά με επιληπτικές κρίσεις.

2.7. Διάγνωση – Διαγνωστικά Κριτήρια

Η αρχική αξιολόγηση θα πρέπει να περιλαμβάνει καταρχήν μια πλήρη κλινική εξέταση.^[2, 4] Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε βρέφη και νήπια, όπου ένα αντικειμενικό ιστορικό δεν είναι διαθέσιμο. Αν και δύσκολο να απεικονιστεί σε πολλές περιπτώσεις, μια εικόνα της οπτικής θηλής μπορεί, μερικές φορές, να αποκλείσει σημαντικές καταστάσεις αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση, όταν αυτό μπορεί να υποψιαστεί με βάση τα συμπτώματα του παιδιού. Όταν ένα παιδί παρουσιάζεται με ανθεκτικούς πονοκεφάλους, ειδικά σχετιζόμενους με επίμονους εμέτους ή ένα νευρολογικό έλλειμμα, θα πρέπει να λάβει χώρα ένας νευροαπεικονιστικός έλεγχος,^[2, 4] συνήθως μια αξονική τομογραφία (CT). Ενώ η αξονική τομογραφία δεν μπορεί να παρέχει την απαιτούμενη λεπτομέρεια που ορισμένες φορές χρειάζεται, μια απολύτως φυσιολογική εξέταση θα αποκλείσει την παρουσία υδροκεφάλου ή μιας χωροκατακτητικής βλάβης. Μια παθολογική απεικόνιση στη CT θα πρέπει να οδηγήσει σε μια πιο λεπτομερή απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό – μαγνητική τομογραφία^[2, 4] (MRI). Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι ο εμετός ή ευερεθιστότητα και / ή οι πονοκέφαλοι είναι εξαιρετικά συχνοί στα παιδιά ως εκ τούτου δεν είναι πρακτικό όλα τα παιδιά να υποβάλλονται σε απεικονιστική εξέταση. Σε γενικές γραμμές, αν υπάρχει υποψία ενδοκράνιας βλάβης ή αν το παιδί δεν μπορεί να αξιολογηθεί σωστά λόγω έλλειψης συνεργασίας ή άλλων συνθηκών, τότε θα πρέπει να πραγματοποιηθεί μια αξονική τομογραφία εγκεφάλου. Στη διερεύνηση ενός ευερέθιστου παιδιού με υποψία λοίμωξης, μπορεί να τεθεί η ερώτηση της πραγματοποίησης οσφυονωτιαίας παρακέντησης^[2, 4] (LP) προκειμένου να αποκλειστεί η μηνιγγίτιδα. Αν δεν υπάρχουν νευρολογικά συμπτώματα και το ιστορικό είναι ενδεικτικό προφανούς λοιμώδους πηγής π.χ. γαστρεντερίτιδα, τότε μια οσφυονωτιαία παρακέντηση μπορεί συχνά να πραγματοποιηθεί με ασφάλεια.

Για τον ορισμό της ανατομίας, ιδιαίτερα για βλάβες υπερεφιπιακά ή στον οπίσθιο βόθρο, μια MRI^[2, 4] χωρίς και με έγχυση παραμαγνητικής ουσίας (γαδολίνιο), είναι υποχρεωτική. Αν εντοπιστεί μια χωροκατακτητική βλάβη, περαιτέρω διερεύνηση συνήθως αναβάλλεται μέχρι την μετεγχειρητική περίοδο. Η μεταστατική νόσος είναι σπάνια στα παιδιά και για το λόγο αυτό απεικόνιση ρουτίνας του θώρακα της άνω - κάτω κοιλίας και της πύελο δεν ενδείκνυται (εκτός και αν υπάρχει υποψία με βάση την κλινική εξέταση). Για ύποπτους όγκους από germ cells πρέπει να ληφθεί ορό αίματος και εγκεφαλονωτιαίο υγρό για έλεγχο τιμών άλφα φετοπρωτεΐνης (AFP), β - χοριακής γοναδοτροπίνης (βhCG) και αλκαλικής φωσφατάσης πλακούντα (PLP).^[2, 4, 5, 8, 18] Μάζες της εφιπιακής και υπερεφιπιακής περιοχή επίσης, μπορεί να προκαλέσουν ενδοκρινικές και οπτικές διαταραχές.^[2, 4, 5, 8, 18]

2.8. Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου

Λίγα είναι γνωστά για τα αίτια των όγκων του εγκεφάλου στην παιδική ηλικία. Έχουν όμως διακριθεί μέσα από πληθυσμιακές επιδημιολογικές μελέτες παράγοντες κινδύνου (risk factors), οι οποίοι με τη σειρά τους παίζουν το ρόλο τους στην εμφάνιση αυτών των βλαβών. Συνήθως μέσω της ενεργοποίησης γενετικών παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Οι παράγοντες κινδύνου των πρωτοπαθών και δευτεροπαθών όγκων (καλοήθων και κακοήθων) του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, συγγενών ή επίκτητων θα μπορούσαν να ταξινομηθούν σε δύο κύριες υποκατηγορίες. Τους βέβαιους παράγοντες κινδύνου και τους ενοχοποιούμενους.

2.8.1. Επιβεβαιωμένοι Παράγοντες κινδύνου

Βέβαιοι μπορούν να αποκαλούνται οι παράγοντες εκείνοι, που πολλαπλές μελέτες έχουν αποδείξει την αιτιολογική τους σχέση με την εμφάνιση όγκων εγκεφάλου στην παιδική ηλικία.

Παιδιά με μία από τις πολλές γενετικές διαταραχές, όπως η οζώδης σκλήρυνση, το σύνδρομο Li-Fraumeni, η Νευροινωμάτωση (συνήθως τύπου II),^[19] η οζώδης σκλήρυνση κ.α. διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο, όπως είναι και τα παιδιά που έχουν λάβει θεραπευτική ακτινοβολία για άλλη μορφή κακοήθειας (π.χ.

λευχαιμία)^[19] ή επί εδάφους ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων ή ανοσοκατασταλτικών ασθενειών. Επίσης παιδιά με γονείς πάσχοντες από συγκεκριμένες μορφές καρκίνου ανήκουν σε κατηγορία υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση βλαβών στο ΚΝΣ.

Δευτεροπαθείς όγκοι εγκεφάλου μπορούν να αναπτυχθούν επί εδάφους κληρονομούμενων ανωμαλιών όπως Φακοματώσεων, Εκτοδερμώσεων ή Νευροδερματικών συνδρόμων όπως: **α. Νευροϊνωμάτωση τύπου I (NF1) - Νόσος Von Recklinghausen.**^[20-28] Πρόκειται για μια γενετικά κληρονομούμενη διαταραχή, με αυτοσωμικό επικρατές γονίδιο, χαρακτηριστικό της οποίας, είναι η δημιουργία νευρινωμάτων, τα οποία μπορούν να προκαλέσουν είτε βλάβη των νεύρων αυτών καθαυτών ή των παρακείμενων ιστών λόγω χωροκατακτητικής δράσης. Πρόκειται για νόσο στην οποία εμφανίζεται διαταραχή της ανάπτυξης των κύτταρων Schwann, μελανοκυττάρων ή ενδονεύριων ινοβλαστών. Τα διαγνωστικά κριτήρια της NF1 είναι δύο ή περισσότερα από τα ακόλουθα:

1. **>6 café au lait spots**, κάθε ένα >5mm στην μεγαλύτερή του διάμετρο σε προεφηβική ηλικία, ή > 15 mm στην μεγαλύτερη διάμετρο σε μετά την εφηβεία ασθενείς.
2. **>2 νευρινώματα κάθε τύπου ή ένα πλεξοειδές νευρίνωμα** (τα νευρινώματα είναι συνήθως χωρίς συμπτώματα μέχρι την ηλικία των 10-15 ετών). Μπορεί να είναι μόνο επώδυνα.
3. **Φακίδες** στη μασχालιαία χώρα ή στις μηροβουβωνικές πτυχές.
4. **Οπτικά γλοιώματα**
5. **>2 οζίδια του Lisch**: πρόκειται για χρωματισμένα κεντρικά αμαρτώματα που εμφανίζονται ως ημιδιαφανές κίτρινο/καφέ υπεγέρσεις, που έχουν την τάση να αυξάνουν με την ηλικία.
6. **Διακριτικές οστικές ανωμαλίες**, όπως δυσπλασία του σφηνοειδούς ή λέπτυνση του φλοιού των μακρών οστών με ή χωρίς ψευδαρθρώσεις. (π.χ. της κνήμης).
7. **Πρώτου βαθμού συγγένειας συγγενής** (γονιός, αδελφός ή απόγονος) με NF1 με βάση τα παραπάνω κριτήρια.

Πολλές επίσης παθολογικές καταστάσεις μπορεί να σχετίζονται με την NF1, όπως μαθησιακές διαταραχές, στένωση του υδραγωγού, κυφοσκολίωση, συριγγομυελία, κακοήθη νεοπλάσματα, φαιοχρωμοκυττώματα ή άγνωστα φωτεινά αντικείμενα (UBOs) στην μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ή σπονδυλικής στήλης.

β. Νευροϊνωμάτωση τύπου 2 (NF2 or Bilateral Acoustic NFT or Multiple Inherited Schwannomas, Meningiomas and Ependymomas MISME) - Αμφοτερόπλευρη ακουστική νευροϊνωμάτωση ή κεντρική νευροϊνωμάτωση.^[29-35] Πρόκειται για μια γενετικά κληρονομούμενη διαταραχή, με αυτοσωμικό επικρατές γονίδιο, η οποία μέχρι σχετικά πρόσφατα μπερδευόταν με την σχετικά πιο συχνή NF1. Εμφάνιση μηνιγγιωμάτων και άλλων καλοήθων βλαβών του ΚΝΣ, όπως επενδυώματα είναι επίσης κοινά χαρακτηριστικά της νόσου του. Ένα μεγάλο μέρος της νοσηρότητάς της προέρχεται από τους όγκους που προκαλεί καθαυτούς καθώς και τη θεραπεία τους. Είναι δυνατόν στις μέρες μας να προσδιοριστούν NF2 μεταλλάξεις στις περισσότερες οικογένειες, αν και περίπου το 20% των φαινομενικά σποραδικών περιπτώσεων είναι στην πραγματικότητα μωσαϊκό για τη μετάλλαξή τους. Τα διαγνωστικά κριτήρια της NF2 είναι δύο ή περισσότερα από τα ακόλουθα:

- 1. Αμφοτερόπλευρα ακουστικά νευρινώματα** σε απεικονιστική εξέταση (MRI ή CT).
- 2. Πρώτου βαθμού συγγένειας συγγενής** (γονιός, αδελφός ή απόγονος) με NF2 και είτε: **A.** αμφοτερόπλευρα ακουστικά νευρινώματα σε ηλικία <30 ετών ή **B.** όποια δύο από τα παρακάτω: μηνιγγίωμα, σβάννωμα (συμπεριλαμβανομένης νευρικής ρίζας), γλοίωμα (συμπεριλαμβανομένου αστροκυττώματος, επενδυώματος), οπίσθια υποκάψια θολερότητα του φακού.

Επίσης πιθανή διάγνωση NF2 μπορεί να τεκμηριωθεί αν, είτε ο ασθενής εμφανίζει αμφοτερόπλευρα ακουστικά νευρινώματα σε ηλικία <30 ετών και κάποιο από τα ακόλουθα: μηνιγγίωμα, σβάννωμα, γλοίωμα, οπίσθια υποκάψια, θολερότητα του φακού, είτε πολλαπλά μηνιγγιώματα και κάποιο από τα ακόλουθα: σβάννωμα, γλοίωμα ή οπίσθια υποκάψια θολερότητα του φακού. **γ. Οζώδης Σκλήρυνση ή Σύμπλεγμα Οζώδους Σκλήρυνσης – Bournville's disease.**^[36-68]

Πρόκειται για μια γενετικά κληρονομούμενη νόσο, οφειλόμενη σε αυτοσωμικό

επικρατές γονίδιο. Η επίπτωσή της στον πληθυσμό είναι 1 στις 6000 – 10000 ζωντανές γεννήσεις. Η χαρακτηριστική τριάδα των συμπτωμάτων είναι: επιληπτικές κρίσεις, νοητική υστέρηση και σμηγματογόνα αδενώματα. Τα τυπικά ευρήματα της νόσου στο ΚΝΣ είναι τα υποεπενδυματικά οζίδια (tuber) ή αμαρτώματα. Το συνηθέστερο σχετιζόμενο νεόπλασμα είναι το υποεπενδυματικό γιγαντοκυτταρικό αστροκύττωμα. Η νόσος παθοφυσιολογικά οφείλετε στην ενεργοποίηση δύο ογκοκατασταλτικών γονιδίων: το TSC1 (στο χρωμόσωμα 9q34) το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη hamartin και το TSC2 (στο χρωμόσωμα 16q13) το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη tuberlin. Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου στους ασθενείς δείχνει ενδοεγκεφαλικές αποτιτανώσεις (συνήθως υποεπενδυματικά). Το Σύμπλεγμα Οζώδους Σκλήρυνσης είναι νευροδερματική διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από αμαρτώματα σε πολλά όργανα, συμπεριλαμβανομένων του δέρματος, του εγκεφάλου, των οφθαλμών και των νεφρών. Στον εγκέφαλο, τα αμαρτώματα μπορεί να εμφανιστούν σαν φλοιϊκά οζίδια, νευρογλοιακά οζίδια, τα οποία εντοπίζονται υποεπενδυματικά ή βαθειά στη λευκή ουσία ή γιγαντοκυτταρικά αστροκυττώματα. Σχετιζόμενα ευρήματα περιλαμβάνουν η παχυγυρία ή η μικρογυρία. **δ. Νόσος von Hippel – Lindau ή Σύνδρομο von Hippel - Lindau - Αγγειωμάτωση του αμφιβληστροειδούς και της παρεγκεφαλίδας.**^[69-73] Πρόκειται για μια γενετικά κληρονομούμενη νόσο, οφειλόμενη σε αυτοσωμικό επικρατές γονίδιο. Προκαλείται από αδρανοποίηση του ογκοκατασταλτικού γονιδίου 3p25. Μια πολυσυστηματική νεοπλασματική διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από την τάση για ανάπτυξη αιμαγγειοβλαστωμάτων της παρεγκεφαλίδας, του αμφιβληστροειδούς χιτώνα, του στελέχους και του νωτιαίου μυελού, καρκινώματα των διαυγών κυττάρων των νεφρών (κυστικούς ή συμπαγής όγκους), φαιοχρωμοκυττώματα, όγκους του ενδολεμφικού σάκου και άλλα. Η μεταβλητότητα της νόσου Von Hippel – Lindau οδηγεί στη χρήση του όρου Αιμαγγειοβλαστωμάτωση. Η έκφραση της νόσου και η ηλικία εμφάνισής της ποικίλουν, αλλά συνήθως εκδηλώνεται περί την ηλικία των 60 ετών. Η μέση ηλικία εμφάνισης αιμαγγειοβλαστωμάτων είναι κυρίως 10 χρόνια νεότερη από εκείνη των σποραδικών κρουσμάτων. **ε. Σύνδρομο οικογενούς καρκινωμάτωσης Li – Fraumeni (Li-Fraumeni and Li-Fraumeni-like Syndromes - LFS/LFL).**^[74-79] Πρόκειται για κληρονομούμενη αυτοσωμική επικρατής μετάλλαξη του TP53 ογκοκατασταλτικού γονιδίου. Οι ασθενείς έχουν αυξημένη επίπτωση

πολλαπλών τύπων όγκων, συμπεριλαμβανομένων των: σάρκωμα και οστεοσάρκωμα, καρκίνο του μαστού, αστροκύτωμα και PNET, φλοιοεπινεφριδιακό καρκίνωμα, λευχαιμία. Πρόκειται για πολύ σπάνια διαταραχή, μόλις <400 οικογένειες έχουν ανακαλυφθεί παγκοσμίως. **στ. Σύνδρομο Turcot's - Οικογενής Πολυποδίαση.**^[80-93] Πρόκειται για μια πολύ σπάνια κληρονομούμενη διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από πολλαπλά νεοπλάσματα του παχέος εντέρου (καρκινώματα ή αδενωματώδεις πολύποδες) μαζί με νευροεπιθηλιακούς όγκους του ΚΝΣ, όπως πολύμορφο γλοιοβλάστωμα (GBM), μυελοβλάστωμα, επιφυσιοβλάστωμα, γαγγλιογλοίωμα και επενδύμμα. Διακρίνεται σε δύο τύπους:

Τύπος 1: GBM χωρίς οικογενή πολυποδίαση (αλλά συχνά με μη πολυποδιασικό καρκίνο του παχέος εντέρου).

Τύπος 2: Μυελοβλάστωμα και οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση.

ζ. Σύνδρομο Osler-Weber-Rendu. Κληρονομική Αιμορραγική Τηλαγγειεκτασία^[94-105]

Πρόκειται για μια σπάνια αυτοσωμική επικρατής γενετική διαταραχή των αιμοφόρων αγγείων, με εμφάνιση 1 στους 5000. Το 95% των ασθενών εμφανίζει υποτροπιάζουσες επιστάξεις. Περιλαμβάνει αγγειακές δυσπλασίες του εγκεφάλου όπως: τηλαγγειεκτασίες, AVMs, φλεβικά αγγειώματα και ανευρύσματα. Η πιο συχνή αγγειακή δυσπλασία του εγκεφάλου, σε ποσοστό 5-13% των ασθενών. Οι ασθενείς αυτοί είναι επίσης επιρρεπείς σε πνευμονικές αρτηριοφλεβώδεις επικοινωνίες, οι οποίες σχετίζονται με υψηλό ρίσκο παράδοξης εγκεφαλικής εμβολής που προδιαθέτει σε εμβολικά επεισόδια και σχηματισμό εγκεφαλικού αποστήματος. **η. Naevoid basal cell carcinoma syndrome – Gorlin syndrome.**^[106-116]

Είναι μία κληρονομική πάθηση γνωστή και ως Gorlin syndrome, που χαρακτηρίζεται από ένα ευρύ φάσμα αναπτυξιακών ανωμαλιών και προδιάθεση σε νεοπλάσματα. Ο εκτιμώμενος επιπολασμός κυμαίνεται από 1 / 57.000 έως 1 / 256.000, με αναλογία 1:1 άνδρες – γυναίκες. Το Naevoid basal cell carcinoma syndrome προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο PTCH1 και μεταδίδεται με αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα, με πλήρη διεισδυτικότητα και μεταβλητή εκφραστικότητα. Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις του περιλαμβάνουν, πολλαπλά βασικοκυτταρικά καρκινώματα (BCC), οδοντογενής κερατινοκύστεις των γνάθων,

υπερκεράτωση των παλαμών και των πελμάτων, σκελετικές ανωμαλίες, ενδοκράνιες έκτοπες αποτιτανώσεις και δυσμορφία του προσώπου (μακροκεφαλία, λυκόστομα και σοβαρές ανωμαλίες των ματιών). Πνευματικό έλλειμμα είναι παρόν σε ποσοστό έως 5% των περιπτώσεων.

Εξεργασίες εγκεφάλου στην παιδική ηλικία μπορούν να αναπτυχθούν και σε εδάφους ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων ή ανοσοκατασταλτικών ασθενειών. Το Σύνδρομο Wiskott-Aldrich (WAS)^[117-126] (π.χ. λεμφώματα^[127, 128]) είναι μία από αυτές. Το Σύνδρομο Wiskott-Aldrich (WAS) είναι μια πάθηση με μεταβλητή έκφραση, αλλά συνήθως περιλαμβάνει ανεπάρκεια της ανοσοσφαιρίνης Μ (IgM). Το WAS πάντα προκαλεί επίμονη θρομβοκυτοπενία και σε ολοκληρωμένη μορφή του προκαλεί επίσης μικρά αιμοπετάλια, ατοπία, κυτταρική και χημική ανοσοανεπάρκεια, καθώς και αυξημένο κίνδυνο αυτοάνοσου νοσήματος και αιματολογικής κακοήθειας. Είναι μια φυλοσύνδετη υπολειπόμενη γενετική κατάσταση. Ως εκ τούτου, η διαταραχή αυτή βρίσκεται σχεδόν αποκλειστικά στα αγόρια. Σε μια μελέτη 154 ασθενών με WAS, μόνο το 30% είχε μια κλασική παρουσίαση με θρομβοπενία, μικρά αιμοπετάλια, έκζεμα, και ανοσοανεπάρκεια. Μολονότι το 84% είχε κλινικά σημεία και συμπτώματα θρομβοπενίας, το 20% είχε μόνο αιματολογικές ανωμαλίες, 5% είχε μόνο μολυσματικά εκδηλώσεις και κανένας δεν είχε έκζεμα αποκλειστικά. Το Σύνδρομο της Επίκτητης Ανοσοανεπάρκειας – AIDS^[129, 130] ανήκει επίσης στην κατηγορία των ανοσοκατασταλτικών ασθενειών (π.χ. λεμφώματα^[131]). AIDS σημαίνει Acquired Immune Deficiency Syndrome, δηλαδή Σύνδρομο της Επίκτητης Ανοσοανεπάρκειας και προκαλείται από τον HIV. HIV σημαίνει Human Immunodeficiency Virus, δηλαδή Ιός της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας. Ο HIV είναι ένας ιός. Οι ονομασίες HIV και AIDS μπορεί να συγχέονται γιατί και οι δύο αυτοί όροι περιγράφουν την ίδια νόσο. Σκεφτείτε το AIDS σαν μια προχωρημένη HIV λοίμωξη. Ένα άτομο με AIDS έχει ένα ανοσοποιητικό σύστημα τόσο αποδυναμωμένο από τη δράση του HIV, που συνήθως εμφανίζει μετά ευκαιριακές λοιμώξεις, επιπλοκές, όπως πνευμονία (PCP), σάρκωμα Καροζι (KS)^[131], σύνδρομο Απίσχυσης (εξεσημασμένη απώλεια βάρους), διαταραχές της μνήμης, ή καρκίνους με ποικίλους εντοπισμούς (brain tumors).^[129, 130]

Επίσης συγκεκριμένες γενετικές ανωμαλίες μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη όγκων εγκεφάλου στην παιδική ηλικία. Σε αυτές τις γενετικές ανωμαλίες περιλαμβάνονται: **α. το ανώμαλο γονίδιο *MMAC 1***. Πρόκειται για κατασταλτικό ογκογονίδιο η ανωμαλία του οποίου προκαλεί όγκους εγκεφάλου στη παιδική ηλικία. **β. το ανώμαλο γονίδιο *Patched***. Πρόκειται επίσης για ογκοκατασταλτικό γονίδιο δυσλειτουργία ή μεταβολή του οποίου προκαλεί εμφάνιση όγκων εγκεφάλου. **γ. μετάλλαξη στο γονίδιο *SUFU (human suppressor of fused)*** σε επίπεδο γονάδων (σπερματοζωάριο), το οποίο κρυπτογραφεί δύο αξιοσημειώτες πορείες (Hedgehog and Wnt) που είναι σημαντικές στην φυσιολογική εγκεφαλική ανάπτυξη. Σε παιδιά με το μεταλλαγμένο γονίδιο, εγκεφαλικά κύτταρα είναι δυνατόν να χάσουν τον έλεγχο του πολλαπλασιασμού τους, με αποτέλεσμα τη δημιουργία όγκων. **δ. το γονίδιο *OXT2***, που φυσιολογικά συνεισφέρει στην ανάπτυξη του εγκεφάλου κυρίως της παρεγκεφαλίδας και μετά σιωπά, βρέθηκε ενεργοποιημένο σε μυελοβλάστωμα. **ε. το γονίδιο *Notch2***, που η πορεία του είναι σημαντική για την ορθή ανάπτυξη των νευρικών κυττάρων του στελέχους, βρέθηκε να έχει αυξημένη δραστηριότητα επίσης σε μυελοβλάστωμα.

Μία άλλη κατηγορία επίκτητων γενετικών ανωμαλιών από περιβαλλοντικές ή άλλες προσβολές στο γενετικό υλικό μπορούν να συνοδευθούν από εμφάνιση όγκων εγκεφάλου στην παιδική ηλικία. Πρόκειται για καταστάσεις οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν το εμβρυακό γενετικό υλικό κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ζωής και φυσικά, κυρίως, κατά το πρώτο τρίμηνο αυτής. Λειτουργική διαταραχή που μπορεί να προσβάλει το γενετικό υλικό είναι η ανώμαλη ανάπτυξη, θέση ή ανώμαλο σχήμα της μήτρας της μητέρας. (π.χ. δίκερρος μήτρα). Επίσης, η έκθεση της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε ιογενείς λοιμώξεις, η έκθεσή της σε ορμονικά σκευάσματα για υποβοήθησης της κύησης ή και επίτευξη αυτής (υποβοηθούμενη αναπαραγωγή), η μητρική έκθεση σε χημικές ουσίες ή σε ιονίζουσα ακτινοβολία στον χώρο εργασίας ή για διαγνωστικούς/θεραπευτικούς σκοπούς καθώς και σε ηλεκτρομαγνητικά πεδία κινητής τηλεφωνίας, αποτελούν περιβαλλοντικούς παράγοντες με ανάλογες συνέπειες στο αναπτυσσόμενο γενετικό υλικό.

2.8.2. Ενοχοποιούμενοι Παράγοντες κινδύνου

Η πολυπαραγοντική αιτιώδη συνάφεια των όγκων του εγκεφάλου, οι ανακρίβειες της ανάκλησης των προηγούμενων εκθέσεων, καθώς και η μελέτη όλων των παιδιατρικών όγκων του εγκεφάλου ως μια ενιαία αιτιολογική οντότητα μπορούν να συμβάλλουν αποτελεσματικά στη δυσχέρεια εντοπισμού πρόσθετων παραγόντων κινδύνου. Τα αποδεικτικά στοιχεία ότι η συχνή κατανάλωση κρέατος από τη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνει τον κίνδυνο είναι ενδεικτικά, αλλά όχι πειστικά. Για άλλους πιθανούς παράγοντες κινδύνου, τα στοιχεία είναι περιορισμένα ή ακόμη και αντικρουόμενα.^[19] Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν την έκθεση σε φυτοφάρμακα, τα περιβαλλοντικά καρκινογόνα^[132] που ενεργοποιούν ογκογονίδια, τις κατηγορίες των ιών των θηλωμάτων.^[19]

Στην κατηγορία των φυτοφαρμάκων περιλαμβάνονται τα αγροτικά εντομοκτόνα^[133, 134] ενώ και τα οικιακά εντομοκτόνα^[135] ή ζιζανιοκτόνα^[136] (για ψύλλους και τσιμπούρια, ψείρες κεφαλής π.χ. lindane, DDVP) έχουν τη συμμετοχή τους^[137, 138]. Ως εκ τούτου γονική ενασχόληση με φάρμες, αγροτικές εργασίες, τη γεωργία ή γεωργική βιομηχανία^[133, 135, 136] όπου η έκθεση σε τέτοιους παράγοντες είναι σχεδόν καθημερινή, μπορεί να αυξήσουν τη συχνότητα εμφάνισης όγκων εγκεφάλου στην παιδική ηλικία.

Επίσης η μητρική έκθεση προγεννητικά ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως τα Ν-Αζωτούχα παράγωγα – Νιτρίτες – Νιτροζοαμίνες (N-nitroso compounds - NOC)^[139-141] ή πρόδρομες τους ενώσεις μέσω του καπνίσματος, της κατανάλωσης συντηρημένων κρεάτων και αλλαντικών^[142] (ζαμπόν, μπέικον, λουκάνικα), των καθαριστικών που χρησιμοποιούνται για το εσωτερικό (σαλόνι) αυτοκινήτων καθώς και μέσω των προϊόντων ομορφιάς και καλλυντικών^[143] (κρέμες προσώπου, make-up, hair colors, hair sprays, permanent-wave solutions, αρώματα, βερνίκια νυχιών και άλλα) ενοχοποιείται για την εμφάνιση όγκων εγκεφάλου. Αυτή η έκθεση μπορεί να πραγματοποιηθεί σε κομμωτήρια ή οίκους ομορφιάς και αισθητικής. Αυτού του είδους προϊόντα ομορφιάς περιέχουν^[143] ορισμένα χημικά στοιχεία με βάση τη λιθανθρακόπισσα, αρωματικές αμίνες,^[143] Ν-Αζωτούχα παράγωγα, δι-αιθανολαμίνη / τρι-

αιθανολαμίνη,^[143] συντηρητικά που απελευθερώνουν φορμαλδεΐδη^[143] και φθαλείνες,^[143] δηλαδή παράγωγα του φθαλικού οξέος, άλατα κοβαλτίου,^[143] οξικός μόλυβδος,^[143] άλατα νικελίου^[143] και 1,4-διοξάνη^[143] που έχει δειχθεί ότι είναι μεταλλαξιογόνες και / ή καρκινογόνες ουσίες σε πειραματόζωα και πιθανότατα καρκινογόνα και για τον άνθρωπο. Επίσης, ορισμένα ευρέως χρησιμοποιούμενα συστατικά καλλυντικών, όπως ουσίες (paraben) της οικογένειας των συντηρητικών^[143-145] και παράγωγα του φθαλικού οξέος^[143, 146, 147] είναι γνωστά ως **“Μιμητικά” οιστρογόνα.**^[143] Αυτά τα παράγωγα που λειτουργούν ως οιστρογόνα, θεωρητικά αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στα παιδιά μητέρων που εκτίθενται σ αυτά προ της σύλληψης, δεδομένου ότι αρκετές μελέτες έχουν συνδέσει άλλα γνωστά ξενοοιστρογόνα με την εμφάνιση καρκίνου^[143] και αναπαραγωγικών προβλημάτων^[143] και ότι τα οιστρογόνα γενικά είναι σημαντικά για την φυσιολογική ανάπτυξη και λειτουργία του ΚΝΣ^[143, 148] και τον ανοσοποιητικό προγραμματισμό^[143, 149] κατά τη διάρκεια της εμβρυικής ανάπτυξης. Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι έχουν βρεθεί σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας,^[143] υψηλά ποσοστά μεταβολιτών, παραγώγων του φθαλικού οξέος, χρησιμοποιούνται εκτεταμένα σε αρώματα, βερνίκια νυχιών, hair sprays και άλλα καλλυντικά, σε σύγκριση με άλλες ηλικίες ή φύλα.^[150]

Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες που έχουν εξετάσει το ρόλο της μητρικής κατανάλωση αλλαντικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχουν βρει σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης από τη μητέρα παστού κρέατος και του κίνδυνου ανάπτυξης όγκου εγκεφάλου στην παιδική ηλικία. Τα Ν-αζωτούχα παράγωγα αποτελούνται από δύο κύριες ομάδες, Ν-νιτροζαμινών και Ν-νιτροζοαμίδες. Τα προφίλ καρκινογένεσης των ΝΟC δείχνουν ότι οι Ν-νιτροζοαμίδες αντί των Ν-νιτροζαμινών είναι οι ενώσεις που μπορεί να συνδέονται με όγκους εγκεφάλου στην παιδική ηλικία και ότι θα πρέπει να ερευνηθούν καλύτερα σε μελλοντικές επιδημιολογικές μελέτες.^[140]

Επαγγέλματα του πατέρα που σχετίζονται με τη χρήση υδρογονανθράκων (χημικές ή πετροχημικές βιομηχανίες και διυλιστήρια πετρελαίου) κατά τη στιγμή της σύλληψης φαίνεται ότι αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση κακοήθειας στους απογόνους του.^[151] Δεν σταθμίζεται βιβλιογραφικά

συγκεκριμένο, προγεννητικά, χρονικό πλαίσιο έκθεσης, ως εκ τούτου σημειώνεται ως θετική η έκθεση τα τελευταία χρόνια μέχρι και τη στιγμή της σύλληψης. Η πατρική ή μητρική έκθεση σε βιομηχανικούς διαλύτες,^[152, 153] ακετόνη, πετρέλαιο, καύσιμο πετρέλαιο, νέφτι, τερεβίνθη ή τερεβινθέλαιο ενοχοποιούνται για την εμφάνιση βλαβών του ΚΝΣ στην παιδική ηλικία. Στην ίδια κατηγορία βιομηχανικών διαλυτών ανήκουν και τα Πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCBs).^[141] Τα Πολυχλωριωμένα διφαινύλια (Polychlorinated biphenyls, PCBs) είναι μια ομάδα συνθετικά παρασκευασμένων χλωριωμένων υδρογονανθράκων. Πρόκειται για διακόσιες εννιά (209) διαφορετικές ενώσεις. Οι ενώσεις αυτές καλούνται συμπαράγωγα και η διαφορά τους από τα ισομερή είναι η διαφορετική στερεοτακτική τους δομή. Μερικές από τις εφαρμογές τους ήταν η χρήση τους σαν διηλεκτρικά υγρά σε πυκνωτές και μετασχηματιστές, σαν πρόσθετα χρωμάτων, μελανιών και πλαστικών.

Παρά το γεγονός ότι εξακολουθεί να υπάρχει ακόμη κάποια αβεβαιότητα, η τάση, μετά τη συνεχή συσσώρευση αποδεικτικών στοιχείων, είναι όλο και περισσότερο η υπόθεση πως η χρήση κινητού τηλεφώνου μπορεί να προκαλέσει όγκους του εγκεφάλου σε ενήλικες^[154] και παιδιά.^[155] Η πατρική ή μητρική έκθεση προγεννητικά ή και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε ηλεκτρομαγνητικά πεδία (high-EMF),^[156] κινητά τηλέφωνα (μη-ιονίζουσα ακτινοβολία)^[157] ή ιονίζουσα ακτινοβολία (X-ray)^[156] φαίνεται να έχει άμεση σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης όγκων του κεντρικού νευρικού συστήματος, και άλλων καρκίνων στα παιδιά.^[156]

Ο ρόλος των ηλεκτρομαγνητικών πεδίων^[158, 159] που παράγονται από γραμμές μεταφοράς ενέργειας υψηλής τάσης, ηλεκτρικές συσκευές, καθώς και μεγάλα ηλεκτρικά μηχανήματα στην ανάπτυξη του καρκίνου είναι αμφιλεγόμενη. Ενήλικες που εκτίθενται επαγγελματικά σε ηλεκτρομαγνητικά πεδία έχουν κατ' επανάληψη βρεθεί σε αυξημένο κίνδυνο απέναντι σε όλες τις μορφές λευχαιμίας και τον καρκίνο του εγκεφάλου. Βέβαια οι εργαζόμενοι συνήθως εκτίθενται επίσης και σε άλλα πιθανά καρκινογόνα με αποτέλεσμα ο ρόλος των ηλεκτρομαγνητικών πεδίων να παραμένει ασαφής. Μελέτες οικιστικής έκθεσης σε ηλεκτρομαγνητικά πεδία έχουν δείξει συσχέτιση με λευχαιμία και καρκίνο του εγκεφάλου μεταξύ παιδιών αλλά γενικά όχι μεταξύ των ενηλίκων.^[137, 160, 161]

Η συσχέτιση της γονικής έκθεσης σε ηλεκτρομαγνητικά πεδία υψηλής συχνότητας και κινητά τηλέφωνα, και ειδικά στην περιοχή των ραδιοσυχνοτήτων (RF) ή στο φάσμα των ηλεκτρομαγνητικών πεδίων εξαιρετικά χαμηλής συχνότητας και την ανάπτυξη του πρωτογενών όγκων εγκεφάλου παραμένει δυσεπίλυτο.^[157] Ιδιαίτερο ενδιαφέρον αποτελεί η αμφισβητήσιμη, από ορισμένες μελέτες, συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης γλοιωμάτων και μηνιγγιωμάτων και κινητού τηλεφώνου.^[162] Οι εκθέσεις αυτές είναι πανταχού παρούσες, και διάφορες έρευνες^[157] επικεντρώνονται κυρίως στα κινητά τηλέφωνα, διότι η έκθεση σε αυτές τις συχνότητες συμβαίνουν κοντά στον εγκέφαλο. Από ορισμένες μελέτες έχει προταθεί η πιθανή επίδραση αυτού του είδους χαμηλών συχνοτήτων με την καρκινογένεση.^[157]

Λοιμώξεις της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, που μπορούν να μεταφερθούν στο μωρό ή του μωρού σε νεογνική ηλικία, αυξάνουν τον κινδύνου για την εμφάνιση όγκων εγκεφάλου σε νεογνική και παιδική ηλικία. Πρόκειται συνήθως για ιογενείς (γρίπη, αδενοϊοί, ανεμοβλογιά) λοιμώξεις,^[163] βακτηριακές αλλά και μυκητιασικές. Ιδιαίτερα, συγκεκριμένες ιογενείς λοιμώξεις όπως η γρίπη, μπορούν να προκαλέσουν όγκους εγκεφάλου στην παιδική ηλικία. Οι ιοί μπορούν, δυνητικά, να διασπάσουν το φυσιολογικό DNA και να προκαλέσουν μεταλλάξεις, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε ποικιλία όγκων. Πάντως, ακόμη δεν είναι ξεκάθαρο πώς τέτοιου είδους λοιμώξεις μπορεί να είναι υπεύθυνες για όγκους εγκεφάλου στην παιδική ηλικία. Μια υπόθεση θα ήταν λόγω ανοσολογικών διαδικασιών, που ενεργοποιούν ογκογονίδια ή απενεργοποιούν ογκοκατασταλτικά αντίστοιχα τους.

Η σχέση ανάμεσα στη διαβίωση κοντά σε σταθμούς λεωφορείων, νοσοκομεία, κέντρα μεταφορών βαρέως τύπου, σιδηροδρόμους – σιδηροδρομικούς σταθμούς, εγκαταστάσεις που γίνεται επεξεργασία ή διακίνηση πετρελαίου, γραμμές υψηλής τάσης^[132] και την εμφάνιση όγκων εγκεφάλου στην παιδική ηλικία είναι αμφιλεγόμενη. Διότι η πατρική και μητρική έκθεση και σε άλλα περιβαλλοντικά καρκινογόνα (βιομηχανικοί διαλύτες) καθιστά την παραπάνω σχέση ασαφή.

Η γονική επαγγελματική έκθεση σε διάφορους παράγοντες κινδύνου αυξάνει τον κίνδυνο για την εμφάνιση όγκων εγκεφάλου στην παιδική ηλικία. Η έκθεση σε οξικά άλατα μολύβδου, μέσω εργασιών όπου γίνεται χρήση λιωμένου μολύβδου, παραγωγή μπαταριών μολύβδου, εκτυπώσεις, χημικές βιομηχανίες, αποτελεί έναν από αυτούς. Η γονική ενασχόληση σε αεροδιαστημικές, αεροναυπηγικές βιομηχανίες, στη μεταλλουργία και χαλυβουργία καθώς και σε βιομηχανίες ή βιοτεχνίες, που σχετίζονται με χαρτιά, χαρτοπολτούς, διαλύτες, ζωγραφικές ή γραφικές τέχνες κατά τη διάρκεια της σύλληψης έρχονται να ενισχύσουν αυτούς τους παράγοντες κινδύνου. Επίσης επαγγέλματα που σχετίζονται με την κατασκευή αυτοκινήτων ή μηχανών (μηχανικοί αυτοκινήτων ή μηχανών), επαγγέλματα που σχετίζονται με ηλεκτρολογικές εγκαταστάσεις ή επισκευές, ηλεκτρονικά επαγγέλματα έχουν το ρόλο τους.

Οι παραπάνω ενοχοποιούμενοι παράγοντες κινδύνου μέσω επαγγελματικής έκθεσης, μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης όγκων εγκεφάλου στα παιδιά με τρεις τρόπους: **α.** μέσω της βλάβης του DNA του πατέρα πριν από τη σύλληψη, **β.** από εκθέσεις της μητέρας προ ή/και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης **γ.** από τη μεταγεννητική έκθεση σε μολυσματικούς παράγοντες ή χημικά, που οι γονείς φέρνουν στο σπίτι από την εργασία τους, πάνω στα ρούχα ή στο δέρμα.

Στους ενοχοποιούμενους παράγοντες κινδύνου θα μπορούσαμε τέλος να αναφέρουμε και τη μητρική λήψη προγεννητικά ή και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης φαρμακευτικών σκευασμάτων.

Η μητρική λήψη προγεννητικά ή και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αντιεπιληπτικών φαρμάκων ή σταθεροποιητικών της διάθεσης και κυρίως βαλπροϊκού οξέος (Depakine) στη θεραπεία εγκύων γυναικών που πλήττονται από επιληπτικές κρίσεις ή διπολική διαταραχή.^[164] Η ανασκόπηση των Costoloni G et al.^[164] επικεντρώνεται στους σταθεροποιητές διάθεσης, συμπεριλαμβανομένων του λιθίου, του βαλπροϊκού νατρίου, της καρβαμαζεπίνης, της οξυκαρβαζεπίνης, της γκαμπαπεντίνης, της λαμοτριγίνης και της τοπιραμάτης. Σημαντικές συγγενείς δυσπλασίες καθώς και συγκεκριμένες δυσπλασίες έχουν αναφερθεί για κάθε

φάρμακο. Ο κίνδυνος τερατογένεσης από την χρήση τοπιραμάτης εξακολουθεί να είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστος και δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες που να προσελκύουν ακόμη ασφαλή συμπεράσματα. Το βαλπροϊκό νάτριο φαίνεται να είναι η χειρότερη φαρμακευτική ουσία, θεωρώντας τη υπεύθυνη για αρκετές συγγενείς ανωμαλίες, ειδικά δυσπλασίες, καθώς και επιζήμιες επιπτώσεις του στην ανάπτυξη του νευρικού συστήματος. Από την άλλη πλευρά, το λίθιο θα μπορούσε να θεωρηθεί μια καλή επιλογή κατά τη θεραπεία έγκυες γυναίκες πλήττονται από διπολική διαταραχή και η λαμοτριγίνη ως ένα πιο ασφαλές αντιεπιληπτικό φάρμακο το οποίο μπορεί να χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη.

Επίσης η μητρική λήψη προγεννητικά ή και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ορμονικών σκευασμάτων για υποβοηθούμενη αναπαραγωγή ^[165-168] μπορεί να έχει κάποια συσχέτιση με την εμφάνιση όγκων εγκεφάλου στα παιδιά. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συγγενών νευροεπιθηλιακών όγκων, ^[166, 169] όπως το αναπλαστικό αστροκύτωμα και το συγγενές γλοιοσάρκωμα ή άτυπων τερατοειδών / ραβδοειδών όγκων (ATsRT) ^[170] μετά αγωγή για εξωσωματική γονιμοποίηση. Μια πιθανή αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ τους θα μπορούσε να τονιστεί, αλλά παρόλα αυτά παραμένει ασαφής.

3. Δυσραφισμοί της Σπονδυλικής Στήλης (*Spina bifida*)

3.1. Εισαγωγή

Οι δυσραφισμοί της σπονδυλικής στήλης ανήκουν στην ευρύτερη κατηγορία των ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα (Neural tube defects - NTDs).^[2, 5, 171] Οι ανωμαλίες ή ελαττώματα του νευρικού σωλήνα, είναι μια ομάδα συγγενών ανωμαλιών που χαρακτηρίζεται από ελαττώματα στις δομές ραχιαία της μέσης γραμμής, συμπεριλαμβανομένων των νευρικών ιστών, των μηνίγγων, των μυών, των οστών ή / και του δέρματος (κεφάλαιο 6).

Ο όρος **δυσραφισμός της σπονδυλικής στήλης (*Spina Bifida*)**^[1, 2, 172] αναφέρετε σε αυτές τις ανωμαλίες, που επηρεάζουν τα οστά ή / και τα νευρικά στοιχεία της σπονδυλικής στήλης. Κατά άλλους συγγραφείς, **δυσραφισμός** ονομάζεται το σύνολο των συγγενών ανωμαλιών της σπονδυλικής στήλης όπου τα στοιχεία της μέσης γραμμής αποτυγχάνουν να συγκλειθούν, "**Cleft spine**". Το πρωταρχικό εμβρυολογικό ελάττωμα πιστεύεται ότι αφορά μια αποτυχία ή ελλιπής σύγκλιση του νευρικού σωλήνα. Αυτή είναι μια διαδικασία που λαμβάνει χώρα φυσιολογικά κατά την τρίτη έως τέταρτη εβδομάδα της εμβρυογένεσης. Αυτές οι βλάβες μπορεί να περιλαμβάνουν οποιοδήποτε μέρος της σπονδυλικής στήλης, αν και πιο συχνά περιλαμβάνουν την οσφυοϊερά μοίρα της σπονδυλική στήλη και κυμαίνονται από ένα απλό κενό στο πέταλο ενός σπονδύλου μέχρι ένα εκτεταμένο άνοιγμα ραχιαία με έκθεση του νωτιαίου μυελού. Η διαχείριση των νωτιαίων δυσραφικών διαταραχών περιλαμβάνει έναν αριθμό από βήματα: την ακριβή διάγνωση της βλάβης, την εκτίμηση της σοβαρότητας της βλάβης, την απόφαση για το αν μια χειρουργική παρέμβαση θεωρείται σκόπιμη, τη φύση της χειρουργική επέμβασης, την εκπαίδευση της οικογένειά του ασθενούς και την ανάγκη για διαβίου ιατρική φροντίδα.

3.2. Ταξινόμηση

Ένας μεγάλος αριθμός επικαλύψεων και ανακριβών περιγραφών συμβάλλουν στην σύγχυση όσον αφορά τους δυσραφισμούς της σπονδυλικής στήλης. Οι δυσραφισμοί της σπονδυλικής στήλης (*Spina Bifida*) περιλαμβάνουν όλες

τις μορφές της δισχιδούς ράχης, αν και ο τελευταίος όρος χρησιμοποιείται τόσο από τους ασθενείς όσο και τους επαγγελματίες υγείας εναλλακτικά για να περιγράψει είτε τη μυελομηνιγγοκήλη είτε άλλες δυσραφικές ανωμαλίες της σπονδυλικής στήλης. Η δισχιδή ράχη θεωρείται συνώνυμη με το δυσραφισμό της σπονδυλικής στήλης ενώ αυτό δεν είναι απόλυτα ορθό. Ένα σύστημα ταξινόμησης για τους δυσραφισμούς της σπονδυλικής στήλης^[2] χωρίζει αυτές τις ανωμαλίες σε δύο γενικές κατηγορίες:

- **Ανοικτός δυσραφισμός (*Spina Bifida Aperta ή Cystica*).**

Ανοικτές μορφές δυσραφισμού της σπονδυλικής στήλης είναι αυτές οι ανωμαλίες, στις οποίες έχουμε έλλειμμα στο υπερκείμενο δέρμα, μαζί με ελαττώματα του οστού, των μηνίγγων και / ή νευρικού ιστού, ενώ το κύριο πρόβλημα είναι η προβολή στοιχείων του ΚΝΣ από το συγγενές έλλειμμα. Και είναι ορατή η βλάβη κατά τη γέννηση. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν:

- Μηνιγγοκήλη σπονδυλικής στήλης
- Μυελομηνιγγοκήλη
- Μυελόσχιση
- Split cord malformations (ημι-μυελομηνιγγοκήλη)

Η πιο κοινή μορφή είναι η *μυελομηνιγγοκήλη*, στην οποία υπάρχει ένα εστιακό τμήμα δομικής ανώμαλη του νωτιαίου μυελού, που εκτίθεται στη μέση γραμμή της πλάτης του νεογνού από ένα έλλειμμα στα οπίσθια στοιχεία των σπονδύλων και το υπερκείμενο δέρμα. Μια *μηνιγγοκήλη* είναι μια δομή που μοιάζει με «σάκο», η οποία αποτελείται από μήνιγγες χωρίς όμως τη συμμετοχή του υποκείμενου νωτιαίου μυελού. Ανοιχτές βλάβες εύκολα διαγιγνώσκονται σε νεογνά και πρέπει να επιδιορθωθούν αμέσως μετά τη γέννηση τους για την πρόληψη λοιμωδών επιπλοκών. Η εντόπιση του ανοικτού δυσραφισμού του νωτιαίου σωλήνα είναι , 45% στην Θ-ΟΜΣΣ, 20% στην ΟΜΣΣ και 20% στην Ο-ΙΜΣΣ.

- **Κλειστός δυσραφισμός (*Spina Bifida Occulta*)**

Κλειστές μορφές δυσραφισμού της σπονδυλικής στήλης είναι αυτές οι ανωμαλίες, στις οποίες το υποκείμενο ελάττωμα των στοιχείων της μέσης γραμμής είτε αυτά είναι νευρικά στοιχεία είτε οστικά, καλύπτεται με άθικτο

δέρμα. Απλή Δισχιδής ράχη (*Spina Bifida Occulta*), ονομάζεται ο δυσραφισμός κατά τον οποίο απουσιάζει εκ γενετής ακανθώδης απόφυση ή μέρος του πετάλου των σπονδύλων.

Αν και δεν είναι απολύτως κλειστές, ορισμένες καταστάσεις δυσραφισμού που συνδέονται με δερματικές ανωμαλίες εξακολουθούν να θεωρούνται εντός του ευρύτερου ομίλου του **κλειστού δυσραφισμού**.

Αυτές οι αλλοιώσεις συχνά διαγιγνώσκονται σε ενδομήτριο ή νεογνικό στάδιο, αλλά εάν η δερματική ανωμαλία είναι λεπτή, η διάγνωση μπορεί να ξεφύγει μέχρι την εμφάνιση των συμπτωμάτων, πολλά χρόνια αργότερα. Η χειρουργική αποκατάσταση των βλαβών αυτών είναι συχνά καθυστερεί. όπου το έλλειμμα δε είναι εμφανές και το υπερκείμενο δέρμα φυσιολογικό. (από το 15-30% του γενικού πληθυσμού κατά διάφορους συγγραφείς[173]).

Πρόκειται για ανομοιογενή ομάδα δυσραφισμών στην οποία ανήκουν:

- λιπομυελομηνιγγοκήλη
- λιπομηνιγγοκήλη,
- λιπώματα οσφυοϊεράς χώρας
- λιπώματα του τελικού νηματίου (lipomas of filum terminale)
- μυελόσχιση
- ραχίσχιση
- πρόσθιες μηνιγγοκήλες
- Σύνδρομο Arnold Chiari
- Καθηλωμένο τελικό νηματίο (Χαμηλή πρόσφυση του νωτιαίου μυελού)
- Διαστηματομυελία (παραμονή επικουρικού νευρεντερικού πόρου μεταξύ αμνιακού σάκου και λεκιθικού ασκού – Bremer - ή διπλός μυελικός σωλήνας που αδυνατεί να συγκλεισθεί)
- Ενδοσκληρίδιες και εξωσκληρίδιες ινώδεις ταινίες
- Δερμοειδείς κύστεις
- Νευρεντερικές κύστεις
- Υδρομυελία
- Δερματικοί πόροι

- Δερματικά στίγματα (skin dimples), δερματικά συρίγγια (dermal sinus tract), τριχωτά δερματικά μπαλώματα (hairy patches), δερματικά αιμαγγειώματα
- Πιο σύνθετες μορφές, όπως το Σύνδρομο Currarino^[174-176]

Οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς μπορεί και πρέπει να διαγνωστούν πριν από τη γέννηση τους ή κατά τη γέννηση από προσεκτική εξέταση του κάτω μέρος της πλάτης για **δερματικά στίγματα** της ασθένειας, με στόχο να μειωθεί ο κίνδυνος νευρολογικών, ουρολογικών, ορθοπεδικών προβλημάτων ή μόνιμης αναπηρίας. Δερματικά στίγματα που αναζητούνται είναι:

- Τρίχες
- Αγγειώματα
- Υπέρχρωση του δέρματος
- Συγγενείς ουλές
- Υποδόριο λίπωμα

Ενώ η διαίρεση αυτή δεν συνεπάγεται διαφορετική εμβρυολογική καταγωγή για τις δύο ομάδες, προσφέρει κάποια πλεονεκτήματα στην κατανόηση των γενικών αρχών της θεραπείας για αυτές τις συνθήκες.

3.3. Επιδημιολογία

Η συχνότητα εμφάνισης των δυσραφισμών της σπονδυλικής στήλης^[2, 8] εκτιμάται στα 0,05 με 0,25 ανά 1000 γεννήσεις ανά έτος. Αν και μετά το 1940 η συχνότητα μειώθηκε, τα τελευταία χρόνια παραμένει σταθερή. Γενικά είναι αυξημένη η συχνότητα σε χαμηλά κοινωνικά και οικονομικά στρώματα. Επίσης αυξημένη στις γεννήσεις των χειμερινών μηνών. Φαίνεται βέβαια ότι οι αιτιολογικοί παράγοντες είναι και περιβαλλοντολογικοί εφ' όσον στους μετανάστες μετά 2-3 γενιές η συχνότητα εναρμονίζεται με την νέα χώρα^[173]. Η συχνότητα γέννησης παιδιών με μυελομηνιγγοκήλη, είναι περίπου 0,1% έως 0,2% παγκοσμίως^[2]. Ενώ γενικώς, η κατανομή του δυσραφισμού στο φύλο είναι η ίδια, όσον αφορά τη μυελομηνιγγοκήλη είναι περισσότερο συχνή στα κορίτσια. Τέλος, ο κίνδυνος μυελομηνιγγοκήλη αυξάνεται (αν περιστατικό σε 2,8%), αν υπάρχει ιστορικό

προηγούμενων παιδιών με μυελομηνιγγοκήλη. Σοβαρές δυσραφικές διαταραχές της σπονδυλικής στήλης αποτελούν μια σημαντική πηγή αναπηρίας μεταξύ των παιδιών και των ενηλίκων.

Ο επιπολασμός της απλή κλειστής δισχιδούς ράχης, η οποία χαρακτηρίζεται από ένα ελάττωμα στις ακανθώδεις αποφύσεις και το πέταλο του L5 ή S1, είναι 10% έως 20% και είναι συνήθως τυχαία εύρημα. Μεμονωμένα το εύρημα αυτό δεν έχει καμία κλινική σημασία και δεν απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση.

3.4. Εμβρυολογία της σπονδυλικής στήλης και του νωτιαίου μυελού

Νευροποίηση^[2, 9, 173] ονομάζεται ο σχηματισμός του νευρικού σωλήνα και είναι η διαδικασία που οδηγεί στην ανάπτυξη του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Στην νευροποίηση του εμβρύου το πρώτο που γίνεται ορατό είναι η επίπεδη νευρική πλάκα, η οποία αποτελείται από εξώδερμα, να διπλώνει ραχιαία κατά μήκος της μέσης γραμμής σχηματίζοντας την νευρική αύλακα. Αυτό ακολουθείται από σύντηξη των άκρων της αύλακος, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός κλειστού σωλήνα, ο οποίος στη συνέχεια καλύπτεται με ένα δερματικό στρώμα που ονομάζεται εξώδερμα. Το κλείσιμο του ανοικτού νευρικού σωλήνα ξεκινάει πρώτα από την άνω αυχενική περιοχή και εν συνεχεία εκτείνεται ουραία μέχρι το επίπεδο του πρώτου (L-1) ή δεύτερου (L-2) οσφυϊκού σπονδύλου και κεφαλικά μέχρι την περιοχή του ριζορινίου.

Η νευροποίηση εμφανίζεται σε δύο επικαλυπτόμενες διαδικασίες που χαρακτηρίζονται ως πρωτογενής και δευτερογενής νευροποίηση. Στην πρωτογενή νευροποίηση^[177-179] σχηματίζεται ο νωτιαίος μυελός, μόνο στα τμήματα που αντιστοιχούν στην κατώτερη οσφυϊκή μοίρα. Ανωμαλίες σε συγκεκριμένα σημεία κατά τη διάρκεια της πρωτοβάθμιας νευροποίησης οδηγούν σε διάφορες μορφές δυσραφισμού όπως μυελομηνιγγοκήλη, λιπομυελομηνιγγοκήλη, ενδομυελικές δερμοειδείς και επιδερμοειδείς κύστες καθώς και δυσμορφίες μυελόσχισης (Split cord malformations). Αυτή η διαδικασία λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια της 18 έως 28 ημέρα της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Το μεγαλύτερο ουραίο τμήμα του νευρικού σωλήνα σχηματίζεται με μια διαδικασία που ονομάζεται δευτερογενής νευροποίηση. Αυτή η διαδικασία λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια της 28 έως 48

ημέρα της εμβρυϊκής ανάπτυξης και χωρίζεται σε δύο στάδια, τη σηραγγοποίηση και την παλινδρόμηση. Κατά τη διάρκεια της σηραγγοποίησης, μια μάζα από αδιαφοροποίητα κύτταρα, ουραία στο νευρικό σωλήνα και τη νωτιαία χορδή, συγκεντρώνεται σε μια δομή που ονομάζεται ουραία μάζα κυττάρων (caudal cell mass).^[180] Ένα κανάλι μέσα στην ουραία μάζα κυττάρων συνδέεται με τον κεφαλικό νευρικό σωλήνα, που σχηματίζεται κατά τη διάρκεια της πρωτογενούς νευροποίησης και τελικά σχηματίζει τα απομακρυσμένα τμήματα του νωτιαίου μυελού (κάτω από L2). Σφάλματα κατά τη διάρκεια της σηραγγοποίησης μπορεί να οδηγήσουν σε μυελομηνιγγοκήλη ή λιπομυελομηνιγγοκήλη της κατώτερης οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης. Η ουραία μάζα κυττάρων επίσης, σχετίζεται με το σχηματισμό των ουροποιογεννητικών και ορθοπρωκτικών δομών, αντιπροσωπεύοντας την συνύπαρξη ανωμαλιών, όπως η ατρησίας του πρωκτού και της ουροδόχου κύστης.

Η παλινδρόμηση αναφέρεται στη διαδικασία με την οποία το μεγαλύτερο μέρος του ουραίου τμήματος του νωτιαίου μυελού, που προκύπτει από την ουραία μάζα κυττάρων, με εξαίρεση τον μυελικό κώνο και τις εξελισσόμενες ρίζες των νωτιαίων νεύρων, καταλείπει ένα λεπτό και μη λειτουργικό τελικό νηματίο (filum terminale). Αποτυχία ή ανακρίβεια στην παλινδρόμηση μπορεί να οδηγήσει σε λίπωμα του τελικού νηματίου (lipoma of filum terminale). Μετά το σχηματισμό του τελικού νηματίου, ο σπονδυλικός σωλήνας αναπτύσσεται με ταχύτερο ρυθμό από ό,τι ο νευρικός σωλήνας. Αυτή η διαφορά στην ανάπτυξη έχει ως αποτέλεσμα τη σχετική «άνοδος» του νωτιαίου μυελού, έτσι ώστε κατά τη στιγμή της γέννησης, ο μυελικός κώνος να βρίσκεται στο επίπεδο L2-L3, και να φθάνει στο κανονικό επίπεδο των ενηλίκων, στο ύψος L1-L2 μεσοσπονδυλίου δίσκου, στην ηλικία των 3 μηνών.

3.5. Παθοφυσιολογία

Αν οι νευρικές πλάκες αποτύχουν να αναδιπλωθούν και να συγκλεισθούν σχηματίζοντας το νευρικό σωλήνα, αυτό παραμένει ως ένα επίπεδο κομμάτι ιστού που ονομάζεται νευρικό πλακώδες. Το πλακώδες της μέσης γραμμής παρεμβάλλεται μεταξύ του επιφανειακού δερματικού εξωδέρματος, το οποίο δεν

μπορεί να φτάσει μέχρι τη μέση γραμμή. Μεσεγχυματικά στοιχεία, συμπεριλαμβανομένων των οστών, των χόνδρων και των μυών, δεν είναι σε θέση να μεταναστεύσουν μεταξύ του νευρικού σωλήνα και του επιφανειακού εξωδέρματος με αποτέλεσμα να απουσιάζουν στη μέση γραμμή. Η εκτεθειμένη ραχιαία επιφάνεια του πλακώδους αντιπροσωπεύει αυτό που θα έπρεπε να είναι το εσωτερικό του νωτιαίου μυελού, ενώ η υποκείμενη κοιλιακή επιφάνεια παριστάνει αυτό που θα έπρεπε να είναι η εξωτερική επιφάνεια του κλειστού νωτιαίου μυελού. Το μη συνενωμένο νευρωνικό πλακώδες επιπλέει έτσι στην κορυφή του κλειστού υπαραχνοειδούς χώρου και περιβάλλεται από το κανονικό δέρμα. Το μέγεθος του σάκου ποικίλει και μπορεί να κάνει την βλάβη να εμφανίζεται επίπεδη ή σημαντικά υπεργερμένη από το περιβάλλον δέρμα. Η ακριβής αιτία του εμβρυολογικού ελαττώματος που οδηγεί στο σχηματισμό της μυελομηνιγγοκήλης είναι πιθανό να είναι πολυπαραγοντική και θα αναλυθεί με λεπτομέρεια παρακάτω. Σε γενετικά τροποποιημένα ποντίκια, μια ποικιλία του γονιδίου *knockouts* μπορεί να οδηγήσει σε φαινότυπο με ανοιχτό νευρικό σωλήνα.

3.6. Κλινική Εικόνα

Σε γενικές γραμμές, τα παιδιά με ανοικτό ή κυστικό δυσραφισμό παρουσιάζονται με τα ακόλουθα κλινικά συμπτώματα και σημεία:^[181-185] λήθαργο, κακή διατροφή, ευερεθιστότητα, συριγμό, διαταραχή των συζυγών κινήσεων των οφθαλμών, καθυστέρηση στην ανάπτυξη και πάρεση ή παράλυση των κάτω άκρων αναλόγως του σπονδυλικού επιπέδου που εντοπίζεται ή βλάβη. Τα μεγαλύτερα παιδιά μπορεί να παρουσιάσουν και γνωστικές ή συμπεριφορικές διαταραχές, μειωμένη αντοχή, αυξημένη σπαστικότητα, διαταραχές της λειτουργίας του εντέρου ή της ουροδόχου κύστης, δυσλειτουργία των κατώτερων κρανιακών νεύρων, πόνο στην πλάτη και επιδείνωση των παραμορφώσεων της σπονδυλικής στήλης και των κάτω άκρων. Μερικοί ασθενείς, ωστόσο, μπορεί να παρουσιάζουν μόνο οίδημα οπτικής θηλής. Τα κλινικά ευρήματα^[2, 8, 182, 185] που σχετίζονται με την μυελομηνιγγοκήλη αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 3.1):

Πίνακας 3.1: Κλινικά ευρήματα σε μυελομηνιγγοκήλη αναλόγως του επιπέδου.^[8, 186]

Παράλυση παρακάτω από:	Κλινικά ευρήματα
Θ12	πλήρης παράλυση όλων των μυών των κάτω άκρων
Ο1	ασθενής έως μέτρια κάμψη του ισχίου, ψηλαφητή συρρίκνωση του ραπτικού μυός
Ο2	ισχυρή κάμψη του ισχίου και μέτρια προσαγωγή του ισχίου
Ο3	κανονική προσαγωγής του ισχίου και σχεδόν κανονική έκταση του γόνατος
Ο4	κανονική προσαγωγή του ισχίου, έκταση του γόνατος και ραχιαία κάμψη / έκταση του άκρου ποδός, κάποια απαγωγή του ισχίου σε κάμψη
Ο5	κανονική προσαγωγή, κάμψη και πλευρική περιστροφή του ισχίου, μέτρια απαγωγή, κανονική έκταση του γόνατος, μέτρια κάμψη, φυσιολογική ραχιαία κάμψη του άκρου ποδός, έκταση του ισχίου απουσιάζει - πραγματοποιείται ραχιαία κάμψη του ποδιού και κάμψη του μηρού
Ι1	φυσιολογική κάμψη του ισχίου και απαγωγή / προσαγωγή, μέτρια έκταση και πλευρική περιστροφή, ισχυρή κάμψη του γόνατος και έσω/έξω στροφή του ποδιού, μέτρια κάμψη του πέλματος του ποδιού, επέκταση όλων των δακτύλων, αλλά κάμψη μόνο της τελικής φάλαγγα του μεγάλου δακτύλου, φυσιολογική έσω & έξω στροφή του

	ισχίου, συγγενής πλήρη παράλυση του άκρου ποδός (εκτός του απαγωγέα και καμπτήρων του μεγάλου δακτύλου - δημιουργούνται γαμψά δάκτυλα και μειώνεται η πελματική καμάρα του ποδιού (πλατυποδία)
12	δύσκολο να εντοπιστεί ανωμαλία κλινικά - με την ανάπτυξη αυτή η ανωμαλία δημιουργεί γαμψά δάκτυλα των ποδιών οφειλόμενα σε συγγενή αδυναμία των μυών του πέλματος του ποδιού (νευρώνονται από τη 13 ρίζα)

Σε κάθε ασθενή με μυελομηνιγγοκήλη που παρουσιάζει επιδείνωση της νευρολογικής, ορθοπεδικής, ή ουρολογικής του εικόνας, θα πρέπει να αποκλειστεί καταρχήν ο υδροκέφαλος^[187] ως αιτία, πριν επιδιωχθεί οποιαδήποτε άλλη θεραπεία. Η κυριότερη συγγενής ανωμαλία, που αναπτύσσεται στον ανοικτό δυσραφισμό είναι η **υδροκεφαλία** ^[2, 4, 8, 188] σε ποσοστά περίπου στο 60% έως 85% στις μυελομηνιγγοκήλες και 10% στις μηνιγγοκήλες, ενώ το 5% έως 10% των ασθενών έχουν κλινικές ενδείξεις υδροκεφαλία κατά γέννηση. Σε γενικές γραμμές, στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών που αναπτύσσουν υδροκέφαλο, εμφανίζεται πριν από την ηλικία των 6 μηνών. Η υδροκεφαλία αν δεν υπάρχει κατά τη γέννηση, μπορεί επίσης να αναπτυχθεί μετά το κλείσιμο της μυελομηνιγγοκήλης, διότι η χειρουργική επέμβαση εξαλείφει την οδό εξόδου του ΕΝΥ.

Ασθενείς με κλειστή δισχιδή ράχη^[181-185] μπορεί να έχουν προβλήματα με την ούρηση ή μπορεί να έχουν ήπια νευρολογικά σημεία, όπως ένα παραμορφωμένο πόδι (συνηθέστερα, κοιλοποδία). Επίσης σε τέτοιους ασθενείς επίσης, βρέθηκαν ανωμαλίες στα οστά που περιλαμβάνουν δισχιδής σπονδύλους, ελλείμματα στα πέταλα, ημισπονδύλους, απλασία ή αγενεσία του ιερού οστού. Το «νευρο-ορθοπεδικό σύνδρομο», αναφέρεται σε συνδυασμό παραμορφώσεων του κάτω άκρου, που αφορούν ανωμαλίες στο μήκος των άκρων, μυϊκή ατροφία των

κάτω άκρων, πόνος στα κάτω άκρα και σκολίωση. Όπως προαναφέρθηκε η κλειστή δισχιδής ράχη συνδέεται με διάφορες ορθοπρωκτικές διαταραχές και διαταραχές του ουρογεννητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων της εκτροφής του πρωκτού, της ατρησίας του πρωκτού και της εκτροφής της ουροδόχου κύστης. Συνδέεται επίσης με το **σύνδρομο VATER** (σπονδυλική ελαττώματα, πρωκτική ατρησία, τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο, βραχεία άκρα και η νεφρική δυσπλασία). Το 10 - 15 % του συνόλου των ασθενών με ορθοπρωκτικές ανωμαλίες θα έχει κάποιο στοιχείο κλειστού νωτιαίου δυσραφισμού.

Μια άμεση και διεξοδική έρευνα είναι υποχρεωτική για κάθε προοδευτικά αναπτυσσόμενο νευρολογικά έλλειμμα. Όταν ένα λίπωμα είναι παρών, μπορεί να υπάρχει μια λιπομηνιγγοκήλη ή λιπομυελομηνιγγοκήλη ή λιπομυελοκήλη. Αυτά μπορεί να συνδέονται με διαταραχές στην κυκλοφορία του ΕΝΥ στο νωτιαίο μυελό, όπως είναι η συριγγομυελία ή η υδρομυελία. Τα κλινικά χαρακτηριστικά^[2, 182, 185] που σχετίζονται με την κλειστή δισχιδή ράχη αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 2):

Πίνακας 3.2: Κλινικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με κλειστή δισχιδή ράχη

Σύστημα	Χαρακτηριστικά
Δερματικά	Εντύπωμα μέσης γραμμής Ασύμμετρη γλουτιαία σχισμή Τριχοειδές αιμαγγείωμα Υπερτρίχωση («τριχωτό μάλωμα») Λίπωμα
Νευρολογικά	Αδυναμία των κάτω άκρων Αστάθεια στο βάδισμα Αισθητικό έλλειμμα Πόνος στην πλάτη ή στα κάτω άκρα
Ορθοπεδικά	Ραιβοποδία Κοιλοποδία Ανισοσκελία μυϊκή ατροφία

	Σκολίωση
Ουρολογικά	Ακράτεια Καθυστέρηση στην εκπαίδευση της τουαλέτας

Η κλειστή δισχιδής ράχη αναφέρεται σε μια σειρά από διαφορετικές ανωμαλίες, ποικίλης σοβαρότητας, που μοιράζονται το κοινό χαρακτηριστικό, ότι είναι καλυμμένες από ένα άθικτο επιθηλιακό στρώμα. Αν και οι περισσότερες συχνά εντοπίζονται στην οσφυοϊερά μοίρα της σπονδυλική στήλη, μπορούν να συναντώνται σε κάθε νωτιαίο επίπεδο, από τη βάση του κρανίου μέχρι την άκρη του κόκκυγα. Οι κλειστοί δυσραφισμοί του σπονδυλικού σωλήνα περιλαμβάνουν επίσης ανωμαλίες όπως οι δερμοειδείς και επιδερμοειδείς κύστες, δυσμορφίες μυελόσχισης, λιπώματα του τελικού νηματίου, λιπομυελομηνιγγοκήλες, δερματικά συρίγγια και τελικές μυελοκυστοκήλες.

Οι ασθενείς με λιπομυελομηνιγγοκήλη σε ποσοστό 50% έως 90% εμφανίζονται με μάζα στη πλάτη, 30% έως 60% με δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης και σε ποσοστό 10% έως 60% εμφανίζονται με παραμορφώσεις στα πόδια, νευρολογικά συμπτώματα, ή άλλες ορθοπεδικές ανωμαλίες. Όλες οι βλάβες λιπομυελόσχισης μπορεί να προκαλέσουν προοδευτική νευρολογική δυσλειτουργία και ορθοπεδική δυσλειτουργία από την καθήλωση του νωτιαίου μυελού. Ασθενείς με λίπωμα του νωτιαίου μυελού συχνά παρουσιάζουν συμπτώματα και σημεία που προκύπτουν από πίεση του νωτιαίου μυελού.

Απώτερες επιπλοκές των κλειστών δυσραφισμών είναι η δυσπλασία Chiari, κυρίως τύπου II, καθώς και ο καθηλωμένος νωτιαίος μυελός.^[2]

Έως και 10% των ασθενών με κλειστή δισχιδή ράχη θα έχουν επίσης *δυσπλασία Chiari τύπου I*. Έτσι, συμπτώματα που γενικά σχετίζονται με δυσπλασία Chiari, μπορεί επίσης να αποτελούν την πρώτη ένδειξη ενός συνδρόμου καθήλωση του νωτιαίου μυελού. Προφανώς η έλξη στο νωτιαίο μυελό παίζει ένα ρόλο στην κάθοδο των αμυγδαλών της παρεγκεφαλίδας εντός του αυχενικού νωτιαίου σωλήνα, αν και αυτό είναι θεωρητικό.

Η *δυσπλασία Chiari τύπου II*^[189-192] μπορεί να προκαλέσει οξέα ή υποξέα συμπτώματα και σημεία λόγω πίεσης στο στέλεχος και την ανώτερη αυχενική μοίρα του νωτιαίου μυελού, συμπεριλαμβανομένων των παρακάτω: παράλυση του λάρυγγα και του φάρυγγα, άπνοια, δυσκαταποσία, αναπνευστικό συριγγμό, νυσταγμός, αδυναμία των άνω άκρων. Τα προβλήματα αυτά σπάνια είναι σοβαρά. Επίσης φαίνεται να υπάρχει σε σημαντικό βαθμό παρεμβολή στη λειτουργία της παρεγκεφαλίδας, ιδιαίτερα όσον αφορά την ισορροπία και το συντονισμό, η οποία έχει σημαντική επίδραση στη βάδιση, τα αποτελέσματα της φυσιοθεραπείας και τη συνολική ορθοπεδική φροντίδα. Η αποτυχία ελέγχου επιληπτικών κρίσεων, η εμφάνιση του υδροκεφάλου ή ακόμα και υδροκεφάλου χαμηλής πίεση μπορεί να προκαλέσει μικρές διαταραχές συντονισμού και διακοπή κάποιων νοητικών λειτουργιών.

Τα κλινικά συμπτώματα και σημεία που σχετίζονται με τους κλειστούς νωτιαίους δυσραφισμούς, πιθανών να προκύπτουν ως αποτέλεσμα της επίδρασης της δομικής ανωμαλίας επί του νωτιαίου μυελού. Για το λόγο αυτό, το κλινικό σύνδρομο του καθηλωμένου νωτιαίου μυελού είναι πιθανών η καλύτερη υπόθεση όπως προκύπτει από μια ποικιλία υποκείμενων αιτίων και συνθηκών (Πίνακας 3.3).

Πίνακας 3.3: Αιτίες του συνδρόμου Καθήλωση Νωτιαίου Μυελού

Συγγενή	Μυελομηνιγγοκήλη Λιπομυελομηνιγγοκήλη Λίπωμα νωτιαίου μυελού Πεπαχυσμένο τελικό νημάτιο Δυσπλασία μυελόσχισης
Τραυματικά	Κάκωση νωτιαίου μυελού
Νεοπλασματικά	Μεταστατικοί όγκοι (PNET, επενδύμωμα)
Λοιμώδη	Βακτηριακή μηνιγγίτιδα φυματίωση Μυκητιασική μηνιγγίτιδα
Ιατρογενή	Ιονίζουσα ακτινοβολία

	Μετεγχειρητικές συμφύσεις μετά από χειρουργική επέμβαση
--	---

Τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου του καθηλωμένου νωτιαίου μυελού^[2, 4] ποικίλλουν σε τύπο και σοβαρότητα ανάλογα με την ηλικία της παρουσίασης. Ο καθηλωμένος νωτιαίος μυελός^[193-195] μπορεί να σηματοδοτείται από παραμορφώσεις του κάτω άκρου, εμφάνιση εξάρθρωσης ισχίου ή επιδείνωση μιας ήδη υπάρχουσας σπονδυλικής παραμόρφωσης, ιδιαίτερα σκολίωσης. Επίσης τα κλινικά συμπτώματα και σημεία του συνδρόμου, περιλαμβάνουν επίσης δυσκολία στη βάρδιση με αδυναμία των κάτω άκρων, ριζιτικό πόνο, αισθητικά διαταραχές, ασύμμετρη ελάττωση των τενόντων αντανακλαστικών, σπαστικότητα των κάτω άκρων και δυσλειτουργία του εντέρου και της ουροδόχου κύστης. Προοδευτικά νευρολογικά ελλείμματα στα αναπτυσσόμενα παιδιά μπορούν να εκδηλωθούν με την έλλειψη ελαστικότητας της σπονδυλικής στήλης ή να υποδεικνύουν ότι ο νωτιαίος μυελός είναι καθηλωμένος και με χαμηλότερα στο οσφυϊκό κανάλι, με το ενδεχόμενο για την προοδευτική και μη αναστρέψιμη νευρολογική βλάβη που απαιτεί χειρουργική απελευθέρωση.

Τα συμπτώματα του κατώτερου κινητικού νευρώνα στο συνδρόμου του καθηλωμένου νωτιαίου μυελού δεν σχετίζονται άμεσα με την καθήλωση, αλλά προκαλούνται από την τοπική πίεση του νωτιαίου μυελού ή τραυματισμό νευρικών ριζών. Αλλαγές των άνω κινητικών νευρώνων, ωστόσο, πιστεύεται ότι προκύπτουν άμεσα από ισχαιμικές βλάβες του νωτιαίου μυελού, που προκαλούνται από την καθήλωση. Καθήλωση του νωτιαίου μυελού μπορεί επίσης να συμβεί και επίκτητα, από τραυματισμούς, όγκους του νωτιαίου μυελού και μηνιγγίτιδα.

Άλλες συστηματικές συγγενείς ανωμαλίες – διαμαρτίες^[2, 4, 8, 188] που συνδυάζονται με το δυσραφισμό μπορεί να είναι από: **α. το Ερειστικό σύστημα:** συγγενές εξάρθρωμα ισχίου (ΣΕΙ), ανώμαλες πλευρές, σκολίωση, συνδακτυλία, σκαφοειδής θώρακας, **β. το Γαστρεντερικό σύστημα:** Ομφαλοκήλη, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ), ατρησίες, αναστροφή σπλάχνων, **γ. το Αναπνευστικό σύστημα:** Τραχειοβρογχικά συρίγγια, **δ. το Κυκλοφορικό σύστημα:**

Επικοινωνίες, ε. το Ουροποιητικό σύστημα: ακράτεια και από στ. το Σπλαχνικό κρανίο – Πρόσωπο.

3.7. Διάγνωση – Προγεννητική διάγνωση

Προγεννητικά, η μητρική άλφα εμβρυϊκή πρωτεΐνη (AFP) του ορού,^[2, 5] αποτελεί ένδειξη στην αρχή του δεύτερου τριμήνου. Από το 1972 ο Brock κατέδειξε την αξία της μέτρησης της α-φετοπρωτεΐνης στον ορό της μητέρας. Φυσιολογικά η αιχμή της τιμής της είναι μεταξύ 12-14 εβδομάδας, με αποτέλεσμα η εν λόγω εξέταση να πραγματοποιείται μετά την 15 εβδομάδα. Μία αυξημένη τιμή της AFP σε σύγκριση με μια διάμεση τιμή διορθωμένη για την ηλικία της μητέρας, είναι προβλεπτική υψηλότερης πιθανότητας να αποκτηθεί παιδί με δυσραφισμό της σπονδυλικής στήλης. Ποιο συγκεκριμένα, τιμή AFP διπλάσια του μέσου για την κατάλληλη εβδομάδα κύησης, μεταξύ 15-20 εβδομάδας έχει ένα σχετικό κίνδυνος της τάξεως του 224 για ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα.^[196] Θα πρέπει επίσης να αναγνωρισθεί, ότι ένας μεγάλος αριθμός άλλων συγγενών ανωμαλιών (34% του συνόλου των μειζόνων συγγενών ανωμαλιών) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες τιμές AFP στο μητρικό ορό. Η ευαισθησία της μητρικής AFP στον ορό σε διάφορες σειρές ήταν 91% (10 από 11 περιπτώσεις) για δυσραφισμό και 100% (9 περιπτώσεις) για ανεγκεφαλία. Ωστόσο, άλλες σειρές παρουσιάζουν μια χαμηλότερη ευαισθησία. Ένας κλειστός δυσραφισμός της οσφυοϊεράς μοίρας της σπονδυλικής στήλης, που αντιπροσωπεύει περίπου το 20% των ασθενών με δισχιδή ράχη,^[197] κατά πάσα πιθανότητα θα χαθεί από τον έλεγχο του ορού για AFP και μπορεί επίσης να χαθεί και στον υπέρηχο. Αυτό γιατί ενώ η AFP στο μητρικό ορό αυξάνεται κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής εγκυμοσύνης, μια υπερεκτίμηση της ηλικίας κύησης μπορεί μια αυξημένη τιμή AFP να την ερμηνεύσει ως κανονική ενώ μια υποτίμηση αυτής μπορεί ένα φυσιολογικό επίπεδο AFP να το ερμηνεύσει ως αυξημένο.^[198] Εάν η προβλεπόμενη πιθανότητα είναι μεγαλύτερη από μια συγκεκριμένη κατώτερη τιμή (συνήθως 1:500), τότε συνιστάται υπερηχογράφημα υψηλής ανάλυσης στη μέση του δευτέρου τριμήνου.

Το προγεννητικό υπερηχογράφημα θα ανιχνεύσει το 90-95% των περιπτώσεων δισχιδούς ράχης και έτσι σε περιπτώσεις αυξημένης AFP, μπορεί να

βοηθήσει στη διαφοροδιάγνωση δυσραφισμών της σπονδυλικής στήλης από μη νευρολογικά αίτια αυξημένης AFP (π.χ. ομφαλοκήλη) και μπορεί επίσης να εκτιμήσει με μεγαλύτερη ακρίβεια την ηλικία κύησης. Το προγεννητικό υπερηχογράφημα συχνά προσδιορίζει το επίπεδο της βλάβης (σε περίπου 2/3 των ασθενών) καθώς και την παρουσία παραμορφώσεων των κάτω άκρων, και χαρακτηρίζει τη σοβαρότητα των σχετιζόμενων ανωμαλιών, όπως η δυσπλασία Chiari II και ο υδροκέφαλος.

Αμνιοπαρακέντηση, πραγματοποιείται αν η μητρική AFP και το υπερηχογράφημα είναι διφορούμενα. Για τις κύσεις μετά από μία μυελομηνιγγοκήλη, εάν οι προγεννητικοί υπέρηχοι δεν δείχνουν νωτιαίο δυσραφισμό, τότε η αμνιοπαρακέντηση συνιστάται (ακόμα και αν η έκτρωση δεν ενδείκνυται, μπορεί να επιτρέψει την καλύτερη δυνατή φροντίδα του μωρού μετά τον τοκετό αν διαγνωσθεί με μυελομηνιγγοκήλη). Τα επίπεδα AFP στο αμνιακό υγρό είναι αυξημένα σε ανοιχτούς δυσραφισμούς της σπονδυλικής στήλης, με αποκορύφωμα μεταξύ 13-15 εβδομάδας της κύησης. Η αμνιοπαρακέντηση έχει επίσης, περίπου 6% κίνδυνο απώλειας του εμβρύου σε αυτόν τον πληθυσμό.

Μερικοί γονείς θα επιλέξουν την πρόωρη διακοπή της κύησης για ένα έμβρυο με μυελομηνιγγοκήλη.^[2] Αυτό αντιπροσωπεύει ένα μέρος της μείωσης της συχνότητας εμφάνισης του νωτιαίου δυσραφισμού στις ΗΠΑ κατά τα τελευταία 10 με 20 χρόνια. Για εκείνους τους γονείς που επιλέγουν να ολοκληρώσουν την εγκυμοσύνη, το πιο σημαντικό μέλημα είναι το καλύτερο μακροπρόθεσμο λειτουργικό αποτέλεσμα. Αυτή η συζήτηση πρέπει να επικεντρωθεί στις πρωτογενείς αναπηρίες που συνδέονται με τη μυελομηνιγγοκήλη και τη θεραπεία του υδροκέφαλο. Οι ειδικές αναπηρίες περιλαμβάνουν δυσλειτουργία των κάτω άκρων, ακράτεια ούρων και κοπράνων, τα συμπτώματα που οφείλονται σε δυσπλασία Chiari καθώς και διανοητική καθυστέρηση. Όσο χαμηλότερη είναι η βλάβη στην σπονδυλική στήλη τόσο πιο πιθανό το ενδεχόμενο μιας ευνοϊκής νευρολογικής έκβασης. Θέματα ποιότητας ζωής είναι πάντα προς συζήτηση με τους γονείς σε κάθε προγεννητική επίσκεψη, προκειμένου να τους προετοιμάσουν, για αυτό που κατά πάσα πιθανότητα θα είναι μια δια βίου δέσμευση, για ένα παιδί με πολλαπλές ειδικές ανάγκες.

Η Μαγνητική(MRI) και Αξονική (CT) τομογραφία είναι χρήσιμες στην επίδειξη λιποματωδών ανωμαλιών του νωτιαίου μυελού. **Η MRI και CT μυελογραφία** μπορεί επίσης να αναδείξει ασυνήθιστα χαμηλή θέση του μυελικού κώνου σε παιδιά με δυσραφισμό.

Ένα πεπαχυσμένο τελικό νημάτιο, ή ινο-λιπώδες νημάτιο, αναφέρεται σε μια κατάσταση κατά την οποία ο νωτιαίος μυελός είναι καθηλωμένος με την παρουσία ενός μη φυσιολογικού τελικού νηματίου και είναι εμφανές στη μαγνητική τομογραφία της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης. Το κανονικό τελικό νημάτιο συνήθως δεν είναι ορατό σε μαγνητική τομογραφία ρουτίνας αν και κάποια λιπώδη στοιχεία είναι παρόντα σε ποσοστό περίπου 5% των φυσιολογικών ατόμων.

3.8. Δερματικοί δείκτες (στίγματα / συρίγγια)^[2, 4, 7, 8]

Οι δερματικοί δείκτες των δυσραφισμών, είναι δερματικά σημεία/στίγματα, βαθουλώματα, μπαλώματα (υπέρχρωση, υπερτρίχωση), πόροι, συρίγγια και γενικά δερματικές αλλοιώσεις που μπορεί να υποδηλώνουν ή να υποκρύπτουν κάποιο είδος δυσραφισμού στη σπονδυλική στήλη ή το κρανίο. Πρόκειται ένα χώρο που αρχίζει από την επιφάνεια του δέρματος με επένδυση από επιθήλιο.^[8] Συνήθως βρίσκονται στα δύο άκρα του νευρικού σωλήνα: κεφαλικό ή ουραίο. Η πιο κοινή τοποθεσία είναι η οσφυϊκή και ιεροκοκκυγική μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Πιθανώς προκύπτει από την αποτυχία του δερματικού εκτοδέρματος να διαχωρίζεται από το εκτόδερμα κατά τη στιγμή της σύγκλεισης του νευρικού σωλήνα.^[199]

3.8.1. Δερματικοί δείκτες (στίγματα / συρίγγια) στη σπονδυλική στήλη

Τα δερματικά στίγματα / συρίγγια της σπονδυλικής στήλης ^[2, 8] στην κλειστή δισχιδή ράχη εμφανίζονται σταθερά στη μέση γραμμή της σπονδυλικής στήλης, αν και μπορούν να είναι ασύμμετρα, με περισσότερο από τη μία ή την άλλη πλευρά ανάλογα με την ανωμαλία που υπάρχει.

Η συχνότητα εμφάνισης τέτοιων στιγμάτων είναι αρκετά χαμηλή, 1: 2.500 γεννήσεις.^[200] Αυτά περιλαμβάνουν δερματικά συρίγγια με άνοιγμα μόνο 1-2 mm,

υποδόρια λιπώματα, δερματικά εντυπώματα, δερματικά σημάδια και δερματικά αιμαγγειώματα (*naevus flammeus*) με ή χωρίς τοπική υπερτρίχωση. Το περιβάλλον δέρμα μπορεί να είναι φυσιολογικό, αποχρωματισμένο (“port wine” discoloration), ή να παραμορφώνεται από μια υποκείμενη μάζα.

Συνήθως, δυσμορφία που παρουσιάζεται με τη μορφή συριγγίου, μπορεί να τερματίζεται επιφανειακά, μπορεί να συνδέεται με τον κόκκυγα ή μπορεί να συνδέει το δέρμα με τους υποκείμενους ιστούς (υποδόριο, παρασπονδυλική μύες, σπόνδυλοι) εγκάρσια μεταξύ φυσιολογικών σπονδύλων και σε ορισμένες περιπτώσεις με τη σκληρή μήνιγγα και νωτιαίο μυελό, μέσω δυσραφικής βλάβης.

Πρόκειται για μια δομή με επιθηλιακή επένδυση,^[2] η οποία αρχίζει από την επιφάνεια του δέρματος, τις περισσότερες φορές στην οσφυοϊερή περιοχή και επεκτείνεται στη σκληρά μήνιγγα, τον υπαραχνοειδή χώρο ή και το νωτιαίο μυελό. Αυτό το δερματικό τμήμα του σωλήνα, είναι ορατό ως μια κοιλότητα στη μέση γραμμή είτε με κανονικό ή χρωματισμένο δέρμα γύρω από το εξόγκωμα. Το συρίγγιο πάντα έχει κεφαλική πορεία, καθώς ταξιδεύει προς τα μέσα.

Μπορεί επίσης να διευρυνθεί σε οποιοδήποτε σημείο κατά μήκος της διαδρομής του και να σχηματίσει μια κύστη, που ονομάζεται **επιδερμοειδής κύστη** αν είναι επενδεδυμένη με πλακώδες επιθήλιο και περιέχει μόνο κερατίνη από απολεπισμένο επιθήλιο, ή **δερμοειδής κύστη**, αν είναι επενδυμένη με δέρμα (που περιέχει εξαρτήματα του δέρματος, όπως θύλακες τριχών και σμηγματογόνους αδένες) και περιέχουν σμήγμα και μαλλιά.

Αν και αβλαβείς στην εμφάνιση, είναι ένας πιθανός δρόμος για ενδοσκληρίδια λοίμωξη, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μηνιγγίτιδα (μερικές φορές επαναλαμβανόμενη) ή / και ενδορραχιαίο απόστημα. Λιγότερο σοβαρή κατάσταση είναι μια τοπική λοίμωξη. Η επικάλυπτουσα επένδυση περιέχει κανονικά εξαρτήματα δέρματος που μπορούν να οδηγήσουν σε μαλλιά, σμήγμα, κατεστραμμένα επιθήλια και χοληστερόλη εντός του σωλήνα. Ως αποτέλεσμα, τα περιεχόμενα του συριγγίου είναι ενοχλητικά και μπορεί να προκαλέσουν μια άσηπτη (χημική) μηνιγγίτιδα με πιθανότατα καθυστερημένη αραχνοειδίτιδα, αν εισέρχονται τον υποσκληρίδιο χώρο. Η συχνότητα ενός υποτιθέμενου ιερού

συριγγίου (ένα συρίγγιο του οποίου ο πυθμένας δεν θα μπορούσε να φανεί σε ανάκλιση του δέρματος) είναι 1,2% των νεογνών.^[201] Αυτά τα δερματικά συρίγγια είναι παρόμοια αλλά διαφορετικά από τις **κύστες κόκκυγος**, που μπορεί επίσης να είναι συγγενείς (αν και ορισμένοι συγγραφείς αναφέρουν ότι έχουν αποκτηθεί), οι οποίες περιέχουν τρίχες, βρίσκονται επιπολής στη οσφυοϊερά περιτονία και μπορεί να μολυνθούν. Αν ο αυλός επεκτείνεται ενδοσκληρίδια σχηματίζοντας μια κύστη, η μάζα μπορεί να παρουσιάζεται ως καθηλωμένος νωτιαίος μυελός ή ως ενδοσκληρίδιος όγκος. Δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης είναι συνήθως η πρώτη εκδήλωση. Ο αυλός ενός νωτιαίου δερματικού συριγγίου πάντα κατευθύνεται κεφαλικά καθώς καταδύεται από την επιφάνεια. Τα ινιακά συρίγγια μπορεί να διαπερνούν το κρανίο και να επικοινωνούν με εν τω βάθη δερμοειδείς κύστες στην παρεγκεφαλίδα ή την τέταρτη κοιλία.

Η παραμόρφωση μπορεί να περάσει απαρατήρητα στην κλινική εξέταση, λόγω του μικρού δερματικού στίγματος. Συνήθως, αποκαλύπτεται από τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια μηνιγγίτιδας. Απομονωμένα απλά εντυπώματα που βρίσκονται ακριβώς πάνω από τον κόκκυγα δεν θεωρούνται παθολογικά. Άλλου είδους εντυπώματα ή δερματικά συρίγγια που παρατηρούνται κατά τη γέννηση στη μέση γραμμή, θα πρέπει να διερευνηθούν είτε με υπερηχογράφημα (λιγότερο από 6 μήνες ηλικία), ή πιο οριστικά με μαγνητική τομογραφία (MRI). Το υπερηχογράφημα είναι η καλύτερη μέθοδος για την αξιολόγηση των κλειστών νωτιαίων δυσραφισμών ή μίας πιθανής μάζας μέσα στο κανάλι. Η MRI είναι απαραίτητη για να αποδειχθεί τόσο η έξω ή ενδοσπονδυλική πορεία του συριγγίου. Οι οβελιαίες εικόνες^[8] μπορούν να καταδείξουν την πορεία και το σημείο προσάρτησης του συριγγίου στο άκρο του. Η MRI επίσης, είναι εξέταση εκλογής προκειμένου να καταδείξει μάζες, όπως λιπώματα ή επιδερμοειδείς κύστες μέσα στο κανάλι. Η απλή ακτινογραφία και η αξονική τομογραφία δεν είναι σε θέση να καταδείξουν την κατεύθυνση του συριγγίου, που μπορεί να υπάρχει μεταξύ του δέρματος και της σκληράς μήνιγγας. Οι απλές ακτινογραφίες^[8] θα πρέπει να γίνει κατά την προεγχειρητική διαδικασία σε ενδεχόμενη χειρουργική επέμβαση, ως μέρος του λειτουργικού σχεδιασμού, ή της προετοιμασίας για πιθανή πεταλεκτομή.

Μπορούν επίσης να συνυπάρχουν δύο ή περισσότερες δερματικές ανωμαλίες. Υπερτρίχωση, ειδικά στην οσφυϊκή περιοχή, πιο συχνά συνδέεται με δυσπλασίες μυελόσχισης. Ένα σπάνιο δερματικό στίγμα στη σπονδυλική στήλη είναι και η συγγενής ουρά (*congenital tail*)^[202, 203] η οποία μπορεί και να συνδέεται με κλειστή δισχιδή ράχη ή καθηλωμένο νωτιαίο μυελό.

3.8.2. Δερματικοί δείκτες (στίγματα / συρίγγια) στο κρανίο^[8]

Ο μίσχος τους ξεκινάει από μια κοιλότητα στην ινιακή ή τη ρινική περιοχή. Μπορεί να υπάρχουν δερματική στίγματα με συνοδό αιμαγγειώματα, υποδόρια δερμοειδής κύστη ή ανώμαλος σχηματισμός τριχών. Ινιακά συρίγγια εκτείνονται ουραία και αν εισέρχονται στο κρανίο, μπορεί να έχουν ουραία κατεύθυνση προς τον Ηρώ του Ηροφίλου. Η εμφάνισή τους μπορεί να περιλαμβάνει υποτροπιάζουσες βακτηριακές λοιμώξεις (συνήθως *S. aureus*) ή άσηπτη μηνιγγίτιδα. Η αξιολόγηση και διαγνωστική προσέγγισή τους θα πρέπει να περιλαμβάνει μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου για διερεύνηση ενδοκράνιας επέκτασης και συνοδών ανωμαλιών, συμπεριλαμβανομένης της ενδοκράνιας δερμοειδούς κύστης.

3.9. Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου

Τα αίτια της εμφάνισης του δυσραφισμού στη σπονδυλική στήλη είναι κατά κύριο λόγο συγγενή, η επιρροή όμως πάνω στο αναπτυσσόμενο νευρικό σύστημα του εμβρύου φαίνεται να είναι πολυπαραγοντική. Φυλετικές, γεωγραφικές, περιβαλλοντικές, διατροφικές αλλά και κοινωνικές σε ορισμένες περιπτώσεις επιρροές μπορούν να συμβάλουν στην ανάπτυξη αυτή. Οι παράγοντες κινδύνου των δυσραφισμών της σπονδυλικής στήλης θα μπορούσαν να ταξινομηθούν σε δύο κύριες υποκατηγορίες. Τους επιβεβαιωμένους παράγοντες κινδύνου και τους ενοχοποιούμενους.

3.9.1. Επιβεβαιωμένοι Παράγοντες κινδύνου

Οι δυσραφισμοί της σπονδυλικής στήλης είναι συγγενείς βλάβες. Επιβεβαιωμένοι ονομάζονται οι παράγοντες εκείνοι, που πολλαπλές μελέτες έχουν αποδείξει την αιτιολογική τους σχέση με την εμφάνιση των δυσραφισμών στην

παιδική ηλικία. Γενετικοί παράγοντες,^[204, 205] όπως συνδυασμοί γονιδίων κληρονομούμενων και από τους δύο γονείς, τα οποία με τη σειρά τους συνδυάζονται με περιβαλλοντικούς παράγοντες, αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης δυσραφισμών της σπονδυλικής στήλης στα παιδιά. Πολυάριθμες μελέτες έχουν γίνει και αφορούν διαφορετικά γονίδια που εμπλέκονται στην οδό του μεταβολισμού φυλλικού οξέος. Η πιο συχνή είναι η θερμοευαίσθητη μετάλλαξη (C677T) αφορά στο πολυμορφικό γονίδιο 5, 10 μεθυλενοτετραϋδροφολικού αναγωγάση (MTHFR).^[206] Πρόκειται για την πιο συχνή μετάλλαξη που έχει διαπιστωθεί και σχετίζεται με τον μεταβολισμό του φυλλικού οξέως προκαλώντας σε μητέρες με αυτό το γονίδιο μειωμένα επίπεδα φυλλικού ιστού^[207] και οδηγώντας σε δυσραφισμούς. Η μετάλλαξη αυτή θεωρείται πολύ σημαντικός γενετικός προδιαθεσικός παράγοντας, δημιουργώντας δευτεροπαθή ανεπάρκεια στη χρήση φυλλικού οξέος από τον οργανισμό.

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες, κυρίως, μεταθέσεις,^[208] οι οποίες συνοδεύονται από γονιδιακές διαφοροποιήσεις μπορεί να επάγουν την εμφάνιση δυσραφισμών. Παρόλα αυτά αντικρουόμενες απόψεις^[209] δεν μπόρεσαν να βρουν χρωμοσωμική ανωμαλία σε ασθενείς με δυσραφισμό σε ποσοστό τόσο υψηλό όπως αναφέρεται στην προηγούμενη βιβλιογραφία. Η αναγκαιότητα λοιπόν του εμβρυϊκού καρυότυπου θα πρέπει να αμφισβητηθεί, ιδίως σε μεμονωμένες περιπτώσεις.

Μητρικό ιστορικό έλλειψης φυλλικού οξέος^[2, 4] κατά τη διάρκεια της κύησης ενοχοποιείται για την εμφάνιση δυσραφισμών. Για αυτό συνιστάται πρόωρη χορήγηση φυλλικού οξέος^[210, 211] (0,4mg /d εάν δεν υπάρχει ιστορικό διαταραχών του νευρικού σωλήνα), η οποία μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης των δυσραφισμών της σπονδυλικής στήλης και των βλαβών του νευρικού σωλήνα (NTDs) γενικότερα. Φυσικά πρέπει να επιβεβαιωθεί ότι τα επίπεδα της βιταμίνης B12 είναι φυσιολογικά.

Η παχυσαρκία (υψηλό BMI - φυσιολογική / λιποβαρή ή: 0,23, υπέρβαροι / λιποβαρή OR: 0,15, παχύσαρκοι / λιποβαρή OR: 0,13^[212]) πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης^[213, 214] αυξάνει τον κίνδυνο για δυσραφισμούς της σπονδυλικής στήλης. Ο μητρικός σακχαρώδης διαβήτης κυρίως στο πρώτο τρίμηνο της κύησης και ιδιαίτερα όταν είναι αρρυθμιστος μπορεί να παίζει το ρόλο του.

Η λήψη φαρμάκων, όπως είναι οι ανταγωνιστές του φυλλικού οξέος (π.χ. καρβαμαζεπίνη), διπλασιάζει την συχνότητα εμφάνισης μυελομηνιγγοκήλης. Αυτό διότι πιθανόν εμπλέκονται φαρμακοκινητικά στην ικανότητα του οργανισμού (κυήματος) να χρησιμοποιήσει το φυλλικό οξύ, με αποτέλεσμα δευτεροπαθής έλλειψη φυλλικού οξέος.

Το μεγαλύτερο μέρος των ανθρώπινων τερατογενέσεων, ανακαλύφθηκαν ως αναφορές περιστατικών και όχι κατά κύριο λόγο μέσω επιδημιολογικών μελετών. Η χρήση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων, κυρίως του βαλπροϊκού οξέος (Depakine) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η τερατογόνος δράση τους, έχει συζητηθεί στη βιβλιογραφία για αρκετές δεκαετίες. Το 1982, προτάθηκε από τον Bjerkedal et al.^[215], μια συγκεκριμένη σχέση μεταξύ του βαλπροϊκού οξέος και της δισχιδούς ράχης, η οποία επιβεβαιώθηκε το 1989 από τους Oakeshott^[216] και Oakeshott and Hunt,^[217] καθορίζοντας ότι η χρήση του βαλπροϊκού οξέος (Depakine) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνδέεται με 1-2% κίνδυνο για δυσραφισμούς. Η κλινική εμπειρία και επιδημιολογική ανάλυση από τον Robert^[218] το 1996, οδήγησε σε μια εκτίμηση αυξημένου κινδύνου, της τάξεως του 1-2%, να αποκτηθεί παιδί με δισχιδή ράχη μετά από χρήση βαλπροϊκού οξέος. Η ανίχνευση της τερατογένεσης στην οποία οδηγεί το βαλπροϊκό οξύ, αυξήθηκε μέσα από ένα ασυνήθιστο σύνολο γεγονότων στην περιφέρεια Rhône - Alpes της Γαλλίας όπου έγινε η μελέτη: την ύπαρξη ενός μητρώου γενετικών ανωμαλιών, ένα ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την δισχιδή ράχη, ένα ερωτηματολόγιο με μια ρουτίνα ερώτηση σχετικά με την επιληψία, ένα υψηλό ποσοστό συνταγογράφησης του βαλπροϊκού οξέος (28% των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία) και την κατάσταση του μέλους στο μητρώο του συστήματος παρακολούθησης του Διεθνούς Γραφείου Ανταλλαγής για γενετικές ανωμαλίες (International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems). 20 νέα κρούσματα δισχιδούς ράχης ανιχνεύθηκαν προγεννητικά σε 10 χρόνια στην περιοχή της Κεντρικής Ανατολικής Γαλλίας. Από την άποψη της δημόσιας υγείας, το εύρημα αυτό οδήγησε τους γιατρούς να εξετάσουν τη θεραπεία με βαλπροϊκό οξύ ως μια νέα ένδειξη για την προγεννητική διάγνωση. Η χρήση του βαλπροϊκού οξέος (Depakine) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνδέεται με 1-2% κίνδυνο για NTDs.^[216, 217]

Η έκθεση της μητέρας σε θερμότητα (θερμό περιβάλλον) με τη μορφή τζακούζι, σάουνες ή υψηλό πυρετό (αλλά όχι ηλεκτρικές κουβέρτες) στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για δυσραφισμούς της σπονδυλικής στήλης.^[219]

3.9.2. Ενοχοποιούμενοι Παράγοντες κινδύνου

Η κατάχρηση από τη μητέρα κοκαΐνης^[220] μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για μικροκεφαλία, διαταραχές της νευρωνικής μετανάστευσης, της νευρωνικής διαφοροποίησης και της μυελίνωσης των νευρώνων, οδηγώντας σε δυσραφισμούς.

Λοιμώξεις της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης και κυρίως ιώσεις. Ορισμένοι πιστεύουν, ότι ένας ιός ενδεχομένως να διαδραματίσει ένα ρόλο στην εμφάνιση δυσραφισμού, δεδομένου ότι υπάρχει ένα υψηλότερο ποσοστό αυτής της κατάστασης σε παιδιά που γεννήθηκαν κατά τους πρώτους χειμερινούς μήνες, περίοδο με στατιστικά αυξημένες ιογενείς λοιμώξεις.

Η μητρική ηλικία φαίνεται να συμμετέχει, δεδομένου ότι υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι μητέρες 19 ετών ή νεότερες και έφηβες^[221] έχουν υψηλότερο κίνδυνο για να αποκτήσουν παιδί με δισχιδή ράχη. Επίσης, ηλικία της μητέρας πάνω από 30 ετών έχει σημαντική επίδραση ($P = 0,02$, $OR = 3,93$, $CI = 1,23 - 12,47$)^[222] καθώς επίσης και ο τύπος του αίματος της μητέρας βρέθηκε να είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου ($P = 0,008$) στην εμφάνιση δισχιδούς ράχης. Ακολούθως, η επίδραση αυτή είναι ισχυρότερη για δισχιδή ράχη από ό,τι για ανεγκεφαλία για τις μητέρες με ηλικία 40 ετών ή μεγαλύτερες.^[221] Ανάλογα αποτελέσματα έδειξαν ότι, το βάρος του εμβρύου, η ηλικία κύησης και το βάρος του εμβρύου για την ηλικία κύησης (fetal weight and term, gestation and parity) είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση δισχιδούς ράχης ($P < 0,05$).^[222] Στην ηλικία έρχεται να προστεθεί το ιστορικό προηγούμενων αποβολών της μητέρας καθώς και η σειρά γέννησης του μωρού. Φαίνεται το πρωτότοκο παιδί να βρίσκεται σε υψηλότερο κίνδυνο.

Η μητρική κατανάλωση αλκοόλ σχετίζεται με την εμφάνιση δυσραφισμών. Στα τέλη της δεκαετίας του 1960 και στις αρχές της δεκαετίας του 1970 οι επιστήμονες άρχισαν μια συστηματική και σε βάθος μελέτη για το εμβρυϊκό αλκοολικό σύνδρομο (**fetal alcohol syndrome - FAS**) και τις γενετικές ανωμαλίες που σχετίζονται με την κατανάλωση αλκοόλ (alcohol-related birth defects - ARBD).

Επιδημιολογική έρευνα,^[223] έχει δείξει ότι το FAS έχει αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση συνδρόμου Down και δισχιδούς ράχης και είναι η κύρια γνωστή αιτία νοητικής υστέρησης. Επιπλέον, είναι η μόνη από αυτές που μπορούν να προληφθούν. Επειδή ένα ασφαλές όριο κατανάλωσης αλκοόλ κατά την εγκυμοσύνη δεν έχει οριστεί, η αποχή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι το πιο συνετό προληπτικό μέτρο. Παράγοντες όπως η φυλή, η κατανάλωση μπύρας, η αύξηση του σωματικού βάρους της μητέρας και η χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση σχετίζονται με μια στατιστική αύξηση της επίπτωσης του FAS. Σε οικογένειες όπου ένα παιδί έχει διαγνωσθεί ως με FAS, η συχνότητα μπορεί να είναι 405 φορές υψηλότερη από τον παγκόσμιο μέσο όρο. Νευροσυμπεριφορικά ελλείμματα μπορεί να συμβούν στους απογόνους μητέρων που πίνουν, σε απουσία της διάγνωσης του πλήρους FAS. Τα ελλείμματα διαφέρουν με την ηλικία και φαίνεται να επιμένουν στην ενήλικη ζωή. Νοητική καθυστέρηση ή οριακή νοητική καθυστέρηση είναι σχεδόν πανταχού παρούσα ως νευρολογικό έλλειμμα σε διαγνωσθέντα FAS. Από τα μέσα της δεκαετίας του 1970, αφού διαπιστώθηκε ότι το αλκοόλ είναι τερατογόνος ουσία, οι επιστήμονες έχουν προσπαθήσει να αποκαλύψουν το μηχανισμό με τον οποίο το αλκοόλ ασκεί τα εμβρυοτοξικά του αποτελέσματα. Πρόσφατες ελπιδοφόρες νευροανατομικές μελέτες^[223-225] έδειξαν ότι το αλκοόλ έχει μια επιβλαβή επίδραση στην νευρωνική μετανάστευση και ως εκ τούτου, στην ανάπτυξη του εγκεφαλικού φλοιού. Άλλες μελέτες^[226-228] έχουν δείξει ότι η προγεννητική έκθεση στο αλκοόλ, επηρεάζει αρνητικά την ανάπτυξη του ιππόκαμπου και μπορεί να είναι υπεύθυνη για μαθησιακές διαταραχές, που συχνά συναντώνται σε παιδιά με FAS. Άλλη έρευνα κατέδειξε ότι οι προσταγλανδίνες εμπλέκονται στο μηχανισμό της σχετιζόμενης με το οινόπνευμα δυσμορφολογία των νευρικών δομών.

Ενοχοποιούμενοι παράγοντες για την εμφάνιση δυσραφισμών είναι και πολλοί περιβαλλοντικοί παράγοντες με τους οποίους μπορεί να έρθει η μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε επαφή, στο εργασιακό περιβάλλον ή στο σπίτι. Έκθεση της μητέρας σε επικίνδυνα χημικά και ουσίες ή έκθεση της μητέρας σε ιονίζουσα ακτινοβολία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για εμφάνιση δυσραφισμών.

Η υγεία της μητέρας,^[229] μετρούμενη με βάση τις αναφερθείσες ασθένειες και τη χρήση των φαρμάκων κατά την κύηση, αποτελεί επίσης σημαντικό

προδιαθεσικό παράγοντα. Μητρική διατροφή κατά τη διάρκεια της κύησης, φτωχή σε βιταμίνες, μέταλλα και άλλα στοιχεία (σίδηρο, φυλλικό οξύ) αυξάνει το ενδεχόμενο εμφάνισης δισχιδούς ράχης. Επίσης, η μητρική κατανάλωση τσαγιού έχει αναφερθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο των εμβρυϊκών ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα σε κινεζικούς πληθυσμούς.^[230] Σ αυτή την κατεύθυνση, μελέτες έχουν δείξει ότι η κατεχίνη,^[231] ένα αντιοξειδωτικό που βρέθηκε στο τσάι, μπορεί να μειώσει τη βιοδιαθεσιμότητα του φυλλικού οξέος. Επειδή η προγεννητική λήψη φυλλικού οξέος έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο δισχιδούς ράχης, η κατανάλωση τσαγιού μπορεί να θέσει έγκυες γυναίκες σε κίνδυνο, λόγω των πιθανών αντιφυλλικών του ιδιοτήτων. Πιο συγκεκριμένα μεταξύ εγκύων γυναικών με συνολική πρόσληψη φυλλικού οξέος μεγαλύτερη από 400 mg, η κατανάλωση 3 φλιτζανιών ή περισσότερων τσάι την ημέρα συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο δισχιδούς ράχης στην περίοδο 1976 - 1988 (OR, 2.04; 95% CI, 0.69-7.66) και σε μεταγενέστερες περιόδους (OR, 3.13; 95% CI, 0.87-11.33). Τα δεδομένα αυτά μπορεί να μην υποστηρίζουν μια συνολική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης τσαγιού και δισχιδούς ράχης, αλλά αποτελούν μια πρόταση για μια πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ της ανάγκης για λήψη υψηλότερων επίπεδων φυλλικού οξέος και την κατανάλωση τσαγιού. Αντίθετα διάφοροι διατροφικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της πρόσληψης τροφών με υψηλή περιεκτικότητα σε β-καροτένιο,^[229] φάνηκε να προσδίδει μια προστατευτική επίδραση. Βέβαια ορισμένοι παράγοντες κινδύνου, ιδιαίτερα εκείνοι που αφορούν τη μητρική διατροφή, μπορεί να είναι πληθυσμιακά εξαρτώμενοι.

Η κοινωνική και οικονομική θέση (socioeconomic status) και κατάσταση της οικογένειας έχει παρατηρηθεί ότι σχετίζεται με αυξημένο ποσοστό δυσραφισμών. Τα παιδιά τα οποία γεννιούνται σε οικογένειες κοινωνικοοικονομικά χαμηλότερες έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης δυσραφισμού. Πιθανώς δευτερογενώς λόγω αυξημένης έκθεσης σε άλλου προδιαθεσικούς παράγοντες (κακή διατροφή, αλκοόλ, λοιμώξεις, κατάχρηση ουσιών).

Το θετικό οικογενειακό ιστορικό δισχιδούς ράχης^[232] και «**κυρίως**» προηγούμενο παιδί με spina bifida αυξάνει το ποσοστό επανεμφάνισης της βλάβης σε επόμενο παιδί. Η υπόθεση που θα μπορούσε να υποστηρίξει αυτή την αναφορά

είναι ότι υπάρχει ήδη η γενετική οδός, η οποία σε συνδυασμό με υπάρχοντες περιβαλλοντικούς παράγοντες ευνοούν την εμφάνιση μιας τέτοιας βλάβης.

Η μητρική χρήση οπιοειδών την περίοδο πριν τη σύλληψη^[233] συσχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης δυσραφισμών στους απογόνους. Τα οπιοειδή φάρμακα είναι μεταξύ των πλέον αποτελεσματικών αναλγητικών. Μια αύξηση κατά 2,2 φορές του κινδύνου εμφάνισης ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα, θα μεταφραστεί σε ένα ποσοστό 5,9 ανά 10.000 γεννήσεις μεταξύ των γυναικών που χρησιμοποιούσαν οπιοειδή πριν τη σύλληψη. Συνολικά, χρήση οπιοειδών πριν τη σύλληψη φαίνεται να σχετίζεται με ένα μέτρια αυξημένο κίνδυνο διαταραχών του νευρικού σωλήνα.

4. Υδροκέφαλος

4.1. Εισαγωγή

Ο υδροκέφαλος^[2, 188], που αόριστα μεταφράζεται ως "νερό στο κεφάλι," είναι το πιο συχνό κλινικό πρόβλημα που αντιμετωπίζεται στην παιδιατρική νευροχειρουργική. Κατά μέσο όρο, το 40% των παθολογικών καταστάσεων που διενεργούνται στην παιδιατρική νευροχειρουργική πρακτική θα μπορούσαν να σχετίζονται με τη διάγνωση της υδροκεφαλία. Η κατανόηση της δυναμική του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) καθώς και της παθοφυσιολογίας της δυσαπορρόφησης του ENY, διευκολύνει σε μεγάλο βαθμό την λήψη αποφάσεων που σχετίζονται με τη θεραπεία του υδροκέφαλο. Κατά την μελέτη αυτή χρησιμοποιούμε τον όρο «υδροκέφαλος» ή «παιδιατρικός υδροκέφαλος» για τους σκοπούς της αναζήτησης στη βιβλιογραφία και για να καθορίσουμε τη φροντίδα των βρεφών, παιδιών και εφήβων κάτω των 14 ετών.

4.2. Παιδικός Υδροκέφαλος

Στο πλαίσιο της παιδικής ηλικίας, ο υδροκέφαλος ορίζεται ως μια αναντιστοιχία μεταξύ της παραγωγής και της απορρόφησης του ENY, στο πλαίσιο δομικών δυσπλασιών του εγκεφάλου ή του κρανίου ή διαταραχών της κυκλοφορίας ή της απορρόφησης του ENY, που οδηγεί σε ανώμαλη συσσώρευση υγρού εντός του κοιλιακού συστήματος και αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης (ICP). Ο παιδικός υδροκέφαλος μπορεί να συνοδεύει διάφορες καταστάσεις συγγενείς ή επίκτητες που διαταράσσουν αυτή την λεπτή ισορροπία μεταξύ παραγωγής και απορρόφησης του ENY. Αυτό πρέπει να αντιπαραβληθεί με την κοιλιομεγαλία ή την απλή μεγέθυνση των κοιλιών, που μπορεί να προκύψει στην περίπτωση του μειωμένου όγκου εγκεφάλου από ατροφία ή βλάβη του εγκεφάλου (επίσης γνωστή ως υδροκεφαλία ex vacuo), ή μπορεί να είναι μια φυσιολογική παραλλαγή σε ορισμένα άτομα.

4.3. Επιδημιολογία

Επιδημιολογικά εκτιμάται επικράτηση 1-1,5%. Η επίπτωση του συγγενούς υδροκέφαλου είναι περίπου 0,9-1,8/1000 γεννήσεις (δημοσιευμένο όριο από 0,2

έως 3,5/1000 γεννήσεις).^[234, 235] Όσον αφορά, πιο συγκεκριμένα, την επίπτωση της κληρονομούμενης μορφής υδροκεφάλου (X-linked hydrocephalus), είναι: 1 / 25000 με 1 / 60000 περιπτώσεις. Η επικράτηση είναι περίπου 2 περιπτώσεις ανά 100 περιστατικά υδροκεφάλου.

4.4. Λειτουργική Ταξινόμηση

Μια μεγάλη ποικιλία συστημάτων ταξινόμησης, χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν τον υδροκέφαλο και έχουν οδηγήσει σε σύγχυση σχετικά με την υποκείμενη παθοφυσιολογία.

Ιστορικά, ο υδροκέφαλος έχει χωριστεί λειτουργικά σε δύο τύπους: τον *επικοινωνούντος τύπου* και τον *αποφρακτικό*.^[2, 8, 188]

- **Επικοινωνούντος τύπου υδροκέφαλος**, όπου η διαταραχή (block) της κυκλοφορίας του ΕΝΥ ευρίσκεται στο επίπεδο των αραχνοειδών λαχνών.
- **Αποφρακτικός υδροκέφαλος**, όπου η διαταραχή (block) της κυκλοφορίας του ΕΝΥ ευρίσκεται εγγύς των αραχνοειδών λαχνών.

Ο επικοινωνούντος τύπου υδροκέφαλος αναφέρεται συνήθως σε ομοιόμορφη διεύρυνση και των τεσσάρων κοιλίες και συμβαίνουν όταν το ΕΝΥ δεν απορροφάται μέσω των αραχνοειδών λαχνών, με κανονική «επικοινωνία» μεταξύ του κοιλιακού συστήματος. Μια διεύρυνση μερικών από τις τέσσερις κοιλίες αναφέρεται συνήθως στον αποφρακτικό υδροκέφαλο. Ένα παράδειγμα αποφρακτικού υδροκεφάλου είναι στην περίπτωση στένωσης του υδραγωγού, η οποία οδηγεί σε μια διεύρυνση των δύο πλάγιων κοιλιών και της τρίτης κοιλίας (III^{ης}) και απουσία διεύρυνσης της τέταρτης (IV^{ης}) κοιλίας. Η παραπάνω ταξινόμηση βασίζονται στην φυσιολογία της παραγωγής και της απορρόφησης του ΕΝΥ. Μια σταδιακή αύξηση του μεγέθους κοιλίας, που προκαλείται από υδροκεφαλία μπορεί να σταθεροποιηθεί με την επίτευξη μιας νέας ισορροπίας. Ο ασθενής δεν έχει σημάδια ή συμπτώματα από την αύξηση της ICP. Η κατάσταση αυτή αναφέρεται ως αντιρροπούμενη υδροκεφαλία. Μη αντιρροπούμενη υδροκεφαλία, από τη άλλη μεριά, συνδέεται με αυξημένη ICP, νευρολογικά συμπτώματα και σημεία, και συνήθως, προοδευτική διάταση των κοιλιών. Αυτή είναι μια κλινική κατάσταση

όπου ενδείκνυται θεραπεία. Τέλος, υδροκεφαλία μπορεί να είναι παρούσα κατά τη γέννηση, οπότε καλείται **εκ γενετής** ή να εμφανιστεί αργότερα στη ζωή οπότε και ονομάζεται **επίκτητος**. Κανέννας από αυτούς τους όρους δεν καθορίζει την αιτία. Έτσι το ίδιο αίτιο μπορεί να προκαλέσει είτε εκ γενετής είτε επίκτητη υδροκεφαλία.

4.5. Η Φυσιολογία της παραγωγής και απορρόφησης του ΕΝΥ

Το Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό (ΕΝΥ)^[2, 3, 8] παράγεται φυσιολογικά από τα χοριοειδή πλέγματα των κοιλιών του εγκεφάλου, που βρίσκονται στην πλάγια, την τρίτη και την τέταρτη κοιλία και κυκλοφορεί μονόδρομα από τις πλάγιες κοιλίες προς την τρίτη και τέταρτη κοιλία. Από κει εξέρχεται μέσω των τρημάτων των Magendie και Luscka στον υπαραχνοειδή χώρο, που περιβάλλει τον εγκέφαλο. Κυκλοφορεί προς τον υπαραχνοειδή χώρο της σπονδυλικής στήλης, εν συνεχεία επανέρχεται προς το κρανίο, όπου και απορροφάται στις αραχνοειδείς λάχνες, πορευόμενο στη φλεβική κυκλοφορία του άνω οβελιαίου κόλπου.

Περίπου το 50% έως 80% του ΕΝΥ παράγεται από τα χοριοειδή πλέγματα μέσω μιας ενεργού διαδικασίας μεταφοράς που περιλαμβάνει το ένζυμο καρβονική ανυδράση. Το υπόλοιπο προέρχεται από τον εξωκυττάριο χώρο του εγκεφάλου. Στους ενήλικες, η συνολική παραγωγή του ΕΝΥ είναι 0.3 ml / min, ή περίπου 400 - 500 ml / ημέρα. Το ΕΝΥ παράγεται ενεργά και απορροφάται επίσης ενεργά. Η παραγωγή του ΕΝΥ εξαρτάται κυρίως από αιμάτωση του χοριοειδούς πλέγματος και ως εκ τούτου την αρτηριακή πίεση του ασθενούς. Για να λειτουργήσει ο μηχανισμός απορρόφησης του ΕΝΥ απαιτείται ενδοκράνια πίεση τουλάχιστον 6.8 mm H₂O, προκειμένου να υπερνικηθεί η φλεβική πίεση του άνω οβελιαίου κόλπου. Η παραγωγή του ΕΝΥ παραμένει σταθερή σε όλο το εύρος της ICP. Η ICP πρέπει να προσεγγίσει τη μέση αρτηριακή πίεση για να επηρεαστεί η παραγωγή του ΕΝΥ. Σε αυτό το εύρος ICP, επηρεάζεται επίσης σημαντικά η εγκεφαλική αιμάτωση.

Η συνολική παραγωγή του ΕΝΥ ανά 24 ώρες ανέρχεται σε 500 ml στους ενήλικες και 250 ml στα παιδιά. Ανά πάσα στιγμή, ο όγκος του ΕΝΥ που βρίσκεται μέσα στο κρανίο ανέρχεται σε 140 ml στους ενήλικες και 70 ml στα παιδιά. Η ενδοκοιλιακή πίεση ανέρχεται φυσιολογικά σε 110 mm H₂O. Κάθε παθολογική διεργασία που επεμβαίνει στη φυσιολογική παραγωγή και απορρόφηση του ΕΝΥ μπορεί να προκαλέσει υδροκέφαλο.

Φαρμακευτικές ουσίες όπως η ακεταζολαμίδη, που αναστέλλουν τη λειτουργία της καρβονικής ανυδράσης, μπορεί να επηρεάσουν προσωρινά την παραγωγή ΕΝΥ, αλλά δεν είναι αποτελεσματικά για τη μακροχρόνια θεραπεία του υδροκέφαλο.

Το χοριοειδές πλέγμα βρίσκεται σε καθεμία από τις τέσσερις κοιλίες και είναι ένας εξειδικευμένος επιθηλιακός ιστός. Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός δεν υπάρχει στο χοριοειδές πλέγμα, επειδή τα επιθηλιακά κύτταρα έχουν στενές συνδέσεις μεταξύ τους. Η μαζική ροή ΕΝΥ είναι από τις πλάγιες κοιλίες μέσω του τρήματος του Monro στην τρίτη κοιλία. Το ΕΝΥ εν συνεχεία ρέει μέσω του υδραγωγού του Sylvius στην τέταρτη κοιλία. Υπάρχουν τρεις έξοδοι από την τέταρτη κοιλία: το τρήμα του Magendie και τα αντίστοιχα τρήματα του Luschka. Το ακριβές μοντέλο της ροής του ΕΝΥ μέσω των νωτιαίων υπαραχνοειδών χώρων δεν είναι κατανοητό. Υπάρχει κάποια ροή ΕΝΥ μέσα στο κεντρικό κανάλι του νωτιαίου μυελού και τόσο πάνω όσο και κάτω στους υπαραχνοειδείς χώρους που περιβάλλουν το νωτιαίο μυελό. Τελικά, το ΕΝΥ ρέει πάνω από τις κοιλότητες των εγκεφαλικών ημισφαιρίων, όπου απορροφάται, από ένα εξαρτώμενο από την πίεση μηχανισμό, στο ενδοκράνιο φλεβικό σύστημα των κόλπων μέσω των αραχνοειδών λαχνών.

4.6. Ειδικές Μορφές Υδροκεφάλου στην παιδική ηλικία

Πέραν των κλασικών τύπων υδροκεφάλου που αναφέρθηκαν πιο πάνω, υπάρχουν και ορισμένες ειδικές μορφές υδροκεφάλου της παιδικής ηλικίας, πιο σπάνιες στην εμφάνισή τους, με αξία όμως διαφοροδιαγνωστική, που αξίζει να γνωρίζουμε.

4.6.1. Εξωτερικός Υδροκέφαλος^[8]

Στον εξωτερικός υδροκέφαλος ή **Καλοήθης Εξωτερικός Υδροκέφαλος, (Benign External Hydrocephalus - EH)** όπως αλλιώς ονομάζεται οι βασικές έννοιες που συναντούμε είναι: **α.** διευρυμένοι υπαραχνοειδείς χώροι πάνω από τους μετωπιαίους πόλους κατά το πρώτο έτος της ζωής, **β.** κοιλίες σε φυσιολογικό μέγεθος ή ελάχιστα διευρυμένες, **γ.** μπορεί να διαφοροδιαγνωστεί από

υποσκληρίδιο αιμάτωμα από το «σημάδι φλοιϊκής φλέβας», δ. συνήθως υποχωρεί από μόνος του στην ηλικία των 2 ετών.

Διεύρυνση των υπαραχνοειδών χώρων (συνήθως πάνω από τις φλοιώδεις αύλακες των μετωπιαίων πόλων), που παρατηρείται στην παιδική ηλικία (κυρίως κατά το πρώτο έτος της ζωής) συνοδεύεται συνήθως από ασυνήθιστη αύξηση της περιμέτρου του κρανίου με κανονική ή ήπια διάταση των κοιλιών.^[236] Υπάρχουν συχνά διευρυμένες βασικές δεξαμενές και διαπλάτυνση της πρόσθιας μεσοημισφαιρικής σχισμής. Δεν θα πρέπει να υπάρχουν άλλα συμπτώματα ή σημεία, αν και μπορεί να υπάρχει μια μικρή καθυστέρηση μόνο στις κινητικές ανταποκρίσεις λόγω της μεγάλης κεφαλής. Η αιτιολογία είναι ασαφής, αλλά ένα ελάττωμα στην απορρόφηση του ΕΝΥ είναι δεδομένο. Η εξωτερική υδροκεφαλία (ΕΗ) μπορεί να είναι μια παραλλαγή του επικοινωνούντος υδροκεφάλου.^[237]

Προδιαθεσικοί παράγοντες δύσκολα μπορούν να βρεθούν σε ορισμένες περιπτώσεις, αν και ο ΕΗ μπορεί να σχετίζεται με κάποια κρανιοσυστοστέωση (ιδιαίτερα πλαγιοκεφαλία) ή μπορεί να ακολουθήσει μια ενδοκοιλιακή αιμορραγία ή απόφραξη της άνω κοίλης φλέβας. Στη διαφορική διάγνωση ο ΕΗ πρέπει μάλλον να διακριθεί από καλοήθεις υποσκληρίδιες συλλογές (εξωεγκεφαλικές συλλογές) της παιδικής ηλικίας. Επίσης ο ΕΗ πρέπει να διακρίνεται από συμπτωματικές χρόνιες εξωεγκεφαλικές συλλογές (χρόνιο υποσκληρίδιο αιμάτωμα), που μπορεί να συνοδεύονται από επιληπτικές κρίσεις, εμετό, πονοκέφαλο ή μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της κακοποίησης των παιδιών. Σε ΕΗ, με μαγνητική ή αξονική τομογραφία μπορούν να διακριθούν φλέβες του φλοιού που εκτείνονται από την επιφάνεια του εγκεφάλου στην εσωτερική επιφάνεια του κρανίου οδεύοντας μέσα από την συλλογή «σημάδι φλοιϊκής φλέβας, ενώ συλλογές όπως το υποσκληρίδιο αιμάτωμα συμπιέζουν τον υπαραχνοειδή χώρο και απωθούν τις φλέβες στην επιφάνεια του εγκεφάλου.^[238, 239]

Θεραπευτικά, ο ΕΗ αντισταθμίζεται συνήθως στην ηλικία των 12-18 μηνών χωρίς βαλβίδα[240]. Συνιστάται παρακολούθηση με υπερηχογράφημα ή / και αξονική τομογραφία για να αποκλειστεί η ανώμαλη κοιλιακή διεύρυνση. Πρέπει να δοθεί έμφαση στους γονείς και τονιστεί ότι αυτό δεν αντιπροσωπεύει φλοιώδη

ατροφία. Λόγω του αυξημένου κινδύνου για παραμόρφωση της κεφαλής λόγω θέσης, οι γονείς μπορεί να χρειαστεί περιοδικά να αλλάζουν θέση στο κεφάλι του μωρού, ενώ κοιμάται. Η βαλβίδα υδροκεφάλου μπορεί σπάνια να ενδείκνυται, όταν οι συλλογές είναι αιματηρές (εξετάζοντας το ενδεχόμενο της παιδικής κακοποίησης) ή για αισθητικούς λόγους σοβαρή δολιχοκεφαλία ή μετωπιαία προβολή.

4.6.2. Φυλοσύνδετος υδροκέφαλος ή Σύνδρομο Brickers - Adams - Edwards

Ο κληρονομούμενος υδροκέφαλος (HCP) με φαινοτυπική έκφραση στους άνδρες μεταβιβάζεται μέσω μητέρων φορέων που είναι φαινοτυπικά φυσιολογικές. Η κλασική φαινοτυπική έκφραση θα παραλείψετε μόνο μεμονωμένες γενιές. Η επίπτωση είναι 1 / 25.000 έως 1 / 60,000 και η επικράτηση είναι περίπου 2 περιπτώσεις ανά 100 περιπτώσεις υδροκέφαλο. Το γονίδιο του βρίσκεται στο Χq28151.

Ο L1CAM συνδεδεμένος με μεμβράνη υποδοχέας, παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του ΚΝΣ για την αξονική μετάβαση σε κατάλληλες θέσεις στόχους μέσω μορίων κυτταρικής προσκόλλησης Integrin και αλληλεπικαλυπτόμενου σήματος MAP κινάσης.^[241-243] Μη φυσιολογικά αποτελέσματα της γονιδιακής έκφρασης έχουν ως αποτέλεσμα την κακή διαφοροποίηση και ωρίμανση των φλοιωδών νευρώνων με μακροσκοπικά ανατομικές ανωμαλίες (αμφίπλευρη απουσία των πυραμιδικών οδών). Στο κυτταροπλασματικό επίπεδο απώλεια των λειτουργικών μεταλλάξεων έχει σαν αποτέλεσμα σοβαρό σύνδρομο L1, ενώ μεταλλάξεις που συγκρατούν την έκφραση κάποιας λειτουργικής πρωτεΐνης (συστατικό ενταγμένο σε κυτταρική μεμβράνη) οδηγούν σε ηπιότερο σύνδρομο L1.

Τα L1 σύνδρομα αποτελούν κλασικά σύνδρομα και περιλαμβάνουν **το σύνδρομο CRASH** (corpus callosum hypoplasia, retardation, adducted thumbs (clasp thumbs), spastic paralysis, HCP)^[244] - υποπλασία του μεσολόβιου, διανοητική καθυστέρηση, προσαγωγή στους αντίχειρες (αντίχειρες σαν κούμπωμα), σπαστική παράλυση, υδροκέφαλος), **το σύνδρομο MASA** (mental handicap, aphasia, shuffling gate, adducted thumbs - νοητική υστέρηση, αφασία, shuffling gate, προσαγωγή

στους αντίχειρες) και **το σύνδρομο HSAS** (HCP with stenosis of the aqueduct of Sylvius - υδροκέφαλος με στένωση του υδραγωγείου του Sylvius). Φάσμα της νόσου περιλαμβάνει επίσης φυλοσύνδετη αγενεσία του μεσολοβίου (ACC) και σπαστική παραπάρεση τύπου I.^[241, 242]

Πρόσφατα έχει οριοθετηθεί το σύνδρομο L1 ανάλογα με την φαινοτυπική βαρύτητά του^[243]:

- *ήπιο L1 σύνδρομο*: προσαγωγή στους αντίχειρες, σπαστική παράλυση, υποπλασία του μεσολοβίου.
- *σοβαρό σύνδρομο L1*: το ήπιο σύνδρομο L1 συν υποπλασία του πρόσθιου τμήματος του σκώληκα της παρεγκεφαλίδας, μεγάλος μέσος σύνδεσμος των οπτικών θαλάμων, διευρυμένο τετράδυμο πέταλο, κυματοειδή κοιλιακά τοιχώματος μετά την τοποθέτηση VP shunt (παθογνωμονικό για φυλοσύνδετο υδροκέφαλο). Βαριά νοητική καθυστέρηση σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις.

Τα απεικονιστικά ευρήματα που πιθανόν να υπάρχουν σε περίπτωση σοβαρού L1 συνδρόμου είναι: σοβαρή συμμετρική διάταση του κοιλιακού συστήματος με προεξάρχουσα διάταση του οπίσθιου κέρατος των πλαγίων κοιλιών, υποπλασία ή αγενεσία του μεσολοβίου, υποπλασία του πρόσθιου τμήματος του σκώληκα της παρεγκεφαλίδας, μεγάλος μέσος σύνδεσμος των οπτικών θαλάμων, διευρυμένο τετράδυμο πέταλο και κυματοειδή κοιλιακά τοιχώματος μετά την τοποθέτηση VP shunt (παθογνωμονικό).

Θεραπευτικά, οι μελέτες δείχνουν ότι καμία παρέμβαση δε βελτιώνει την καθυστερημένη κατάσταση που υποδηλώνεται με αυτά τα σύνδρομα. Η τοποθέτηση VP shunt, ως κύριος σκοπός έχει τη διαχείριση του μεγέθους της κεφαλής με σκοπό τη βελτίωση της φροντίδας από τον γονιό/φροντιστή. Δεν βελτιώνει τα νευρολογικά συμπτώματα. Επίσης δεν υπάρχουν διαθέσιμες γενετικές θεραπείες για L1CAM πρωτεϊνικές ανωμαλίες. Το προγεννητικό υπερηχογράφημα, νωρίς, σε ηλικία \approx 20-24 εβδομάδες της κύησης, σε συνδυασμό με συχνό επαναλαμβανόμενο επανέλεγχο σε μητέρες γνωστές φορείς, μπορεί να επιτρέψει ένα πρώιμο, ιατρικά ενδεδειγμένο, τερματισμό της κύησης. Τέλος τα αρσενικά

βρέφη με υδροκέφαλο και ≥ 2 κλινικές ή/και απεικονιστικές ενδείξεις θα πρέπει να υποβληθούν σε γενετικές εξετάσεις για την ανίχνευση μεταλλάξεων L1CAM για διακοπή^[242] μελλοντική εγκυμοσύνης.

4.6.3. Υδροκέφαλος σε αναστολή «Arrested hydrocephalus»

Ο ακριβής ορισμός αυτού του όρου δεν έχει γενικά συμφωνηθεί, με αποτέλεσμα μερικοί να χρησιμοποιούν τον όρο αντιρροπούμενος υδροκέφαλος, εναλλακτικά. Οι περισσότεροι κλινικοί γιατροί χρησιμοποιούν αυτούς τους όρους αναφερόμενη σε μια κατάσταση, όπου δεν υπάρχει καμία εξέλιξη ή επιβλαβείς συνέπειες λόγω του υδροκέφαλου, που θα απαιτούσε την παρουσία μιας παροχέτευσης ENY. Οι ασθενείς και οι οικογένειες τους θα πρέπει να συμβουλευόμαστε να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια εάν εμφανιστούν συμπτώματα ενδοκράνιας υπέρτασης (αντιρρόπησης): πονοκέφαλοι, έμετος, αταξία ή οπτικές διαταραχές.^[245, 246]

Ο υδροκέφαλος σε αναστολή πρέπει ικανοποιεί τα ακόλουθα κριτήρια για να μην χρειάζεται VP shunt: **α.** μέγεθος κοιλιών κοντά στο κανονικό, **β.** φυσιολογική καμπύλη ανάπτυξης της κεφαλής και **γ.** συνεχιζόμενη ψυχοκινητική ανάπτυξη του παιδιού.

4.6.3.1. Κοιλιομεγαλία

Η κοιλιομεγαλία είναι μια πάθηση του εγκεφάλου που εμφανίζεται με διάταση των πλαγιών κοιλιών. Ο πιο κοινός ορισμός της αναφέρεται σε πλάτος του τριγώνου της πλάγιας κοιλίας μεγαλύτερο από 10 mm.^[247] Αυτό συμβαίνει σε περίπου 1% των κυήσεων.^[248] Όταν η μέτρηση αυτή είναι μεταξύ 10 και 15 mm, η κοιλιομεγαλία μπορεί να περιγραφεί από ήπια έως μέτρια. Όταν η μέτρηση είναι μεγαλύτερη από 15 mm, η κοιλιομεγαλία μπορεί να χαρακτηριστεί ως περισσότερο σοβαρή.^[249] Η διεύρυνση των κοιλιών του εγκεφάλου μπορεί να συμβεί για διάφορους λόγους, όπως είναι η απώλεια του όγκου του εγκεφάλου (ίσως εξαιτίας λοίμωξης ή ισχαιμίας) ή η μειωμένη ροή ή απορρόφηση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού στις κοιλίες. Συχνά, ωστόσο, δεν υπάρχει αναγνωρίσιμη αιτία. Το μεσοκοιλιακό τρήμα, του Μονγκο, μπορεί να είναι εκ γενετής δυσπλαστικό ή μπορεί

να αποφράσσεται από φλεγμονή, αιμορραγία ή σπάνια όγκους, τα οποία μπορούν να επηρεάσουν την παροχέτευση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού και έτσι τη συσσώρευση του στις πλάγιες κοιλίες του εγκεφάλου. Αυτή η διάγνωση, γενικά, βρίσκεται σε έλεγχο ρουτίνας του εμβρύου κατά την 18-22 εβδομάδα της κύησης. Είναι ένα από τα πιο κοινά παθολογικά ευρήματα του εγκεφάλου σε προγεννητικό υπερηχογράφημα, που εμφανίζεται σε περίπου 1-2 / 1.000 κυήσεις.^[250] Σε πολλές περιπτώσεις ήπιας κοιλιομεγαλίας ωστόσο, υπάρχει εύρημα κοιλιομεγαλίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Η κοιλιομεγαλία επίσης, είναι γνωστό ότι συνδέεται και με άλλες δυσπλασίες, όπως αγενεσία του μεσολοβίου, δισχιδής ράχη και καρδιακά ελαττώματα. Έμβρυα με εξεσημασμένη κοιλιομεγαλία και με άλλες συνυπάρχουσες ανωμαλίες έχουν αυξημένο κίνδυνο να έχουν κάποια χρωμοσωμική ανωμαλία, μεταξύ των οποίων και το σύνδρομο Down.^[249, 251] Πολλές καταστάσεις που σχετίζονται με κοιλιομεγαλία μπορεί να διαγνωστούν πριν τη γέννηση, αλλά παρόλα αυτά παραμένει η πιθανότητα άλλων ανωμαλιών (είτε δομικές, είτε χρωμοσωμικές, είτε γενετικές) οι οποίες μπορούν να εντοπιστούν μόνο αργότερα στην εγκυμοσύνη ή μετά τη γέννηση.^[252] Η κοιλιομεγαλία που σχετίζονται με παθολογικά ευρήματα και άλλες ανατομικές δυσπλασίες, συχνά έχει κακή πρόγνωση, η οποία κυμαίνεται από αναπηρία (συχνά ήπια) έως θάνατο. Ωστόσο, σε περιπτώσεις ήπιας κοιλιομεγαλίας, υπάρχει γύρω στο 90% πιθανότητα ενός φυσιολογικού αποτελέσματος.^[251, 253] Ολοένα και περισσότερο, η απεικόνιση εμβρύου με μαγνητική τομογραφία θεωρείται ως μέρος της εκτίμησης των κυήσεων, όπου το έμβρυο μπορεί περιπλέκεται με κοιλιομεγαλία^[254, 255] και φαίνεται να είναι σημαντική και μετά τη γέννηση για την αξιολόγηση των προσβεβλημένων παιδιών.^[256] Μολονότι η αξιολόγηση των διαστάσεων των πλαγίων κοιλιών είναι αποφασιστικής σημασίας για τη διάγνωση της κοιλιομεγαλίας, το σχήμα του κοιλιακού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων και των μετωπιαίων κέρατων, είναι επίσης σημαντικό.^[257]

4.6.4. Παγιδευμένη 4^η κοιλία

Παγιδευμένη 4^η κοιλία ή αλλιώς απομονωμένη 4^η κοιλία, ονομάζεται η κατάσταση κατά την οποία η 4^η κοιλία δεν επικοινωνεί με την 3^η κοιλία (μέσω του υδραγωγού του Sylvius), ούτε με τις βασικές δεξαμενές (μέσω των τρημάτων Luschka & Magendie). Συνήθως, παρατηρείται σε ασθενείς με χρόνια παροχετευμένες (VP shunt) πλάγιες κοιλίες, ειδικά με μεταλοιμώδη υδροκεφαλία (ειδικότερα μύκητες) ή σε εκείνους με επαναλαμβανόμενες βαλβιδικές λοιμώξεις. Πιθανότατα, ως αποτέλεσμα σχηματισμού συμφύσεων μετά από παρατεταμένη εναπόθεση επενδυματικών στρωμάτων στον υδραγωγό, που οφείλεται στην εκτροπή του ENY μέσω της βαλβίδας (γλοιώση του υδραγωγού). Εμφανίζεται σε ποσοστό 2-3% των ασθενών με βαλβίδα.^[258] Μπορεί επίσης να εμφανιστεί σε δυσπλασία Dandy Walker, εάν ο υδραγωγός είναι επίσης αποφραγμένος. Το χοριοειδές πλέγμα της 4^{ης} κοιλίας συνεχίζει να παράγει ENY, που διευρύνει την κοιλία, όταν υπάρχει απόφραξη της αποχέτευσης της 4^{ης} κοιλίας ή απόφραξη στο επίπεδο των αραχνοειδών λαχνών.

Η κλινική της εικόνα μπορεί να περιλαμβάνει πονοκέφαλο, ναυτία / έμετο, πάρεση κατώτερων κρανιακών νεύρων (δυσκαταποσία), αταξία, και μειωμένο επίπεδο συνείδησης. Επίσης πίεση στο έδαφος της 4ης κοιλίας μπορεί να προκαλέσει συμπίεση στην ακρολοφία του προσωπικού νεύρου με αποτέλεσμα διπληγία του προσώπου και αμφοτερόπλευρη πάρεση του απαγωγού νεύρου. Μπορεί επίσης να αποτελεί και ένα τυχαίο εύρημα. Πρέπει βέβαια να σημειωθεί ότι μερικά «άτυπα» ευρήματα, όπως είναι το μειωμένο διάστημα προσοχής, μπορεί να σχετίζονται με την πάθηση.

4.6.5 Στένωση του υδραγωγού

Η στένωση του υδραγωγού είναι μια στένωση του υδραγωγού του Sylvius, η οποία εμποδίζει τη ροή του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) στο κοιλιακό σύστημα. Η απόφραξη του υδραγωγού μπορεί να οδηγήσει σε υδροκέφαλο, ειδικά ως κοινή αιτία συγγενούς ή / και αποφρακτικής υδροκεφαλίας.^[259-262]

Ο υδραγωγός του Sylvius είναι το κανάλι που συνδέει την τρίτη κοιλία με την τέταρτη κοιλία και είναι το στενότερο τμήμα της οδού κυκλοφορίας του ΕΝΥ, με μία μέση περιοχή εγκάρσιας διαμέτρου 0,5 mm² σε παιδιά και 0,8 mm² σε ενήλικες.^[263] Λόγω του μικρού του μεγέθους, ο υδραγωγός είναι το πιο πιθανό μέρος για μια απόφραξη στην κυκλοφορία του ΕΝΥ στο κοιλιακό σύστημα. Αυτή η απόφραξη προκαλεί αύξηση του όγκου (διάταση) του κοιλιακού συστήματος, επειδή το ΕΝΥ δεν μπορεί να κυκλοφορήσει έξω από τις κοιλίες και δεν μπορεί να απορροφηθεί αποτελεσματικά από τις αραχνοειδείς λάχνες. Αύξηση του όγκου των κοιλιών θα οδηγήσει σε αύξηση της πίεσης εντός των κοιλιών και θα προκαλέσει υψηλότερη πίεση στο φλοιό ωθώντας τον εντός του κρανίου. Ένα άτομο μπορεί να έχει στένωση του υδραγωγού για χρόνια χωρίς συμπτώματα και ένα τραύμα στο κεφάλι, μια αιμορραγία ή μια λοίμωξη θα μπορούσε ξαφνικά να χειροτερέψει τα συμπτώματα και να επιδεινώσει την απόφραξη.^[264]

Τα αιτία της στένωσης του υδραγωγού αναφέρονται παρακάτω:

- **Συμπίεση από όγκο.** Πρόκειται για περιπτώσεις στένωσης του υδραγωγού που προκαλείται από συμπίεση από όγκο εγκεφάλου στην περιοχή του μεσεγκεφάλου. Πιο συγκεκριμένα, ανατομικά, ένας όγκος στην περιοχή της επίφυσης, που είναι ραχιαία του μεσεγκεφάλου και είναι στο ίδιο επίπεδο με το υδραγωγείο του Sylvius.^[259-262] Όπως ο όγκος μεγαλώνει και επεκτείνεται, συμπιέζει τον υδραγωγό και τελικά τον εμποδίζει.
- **Στενός υδραγωγός.** Ένας φυσικά στενός υδραγωγός επιτρέπει να παρεμποδίζεται πιο εύκολα. Οι στενοί υδραγωγοί δεν περιλαμβάνουν παθολογικούς ιστούς και οι κοιλίες είναι επενδεδυμένες με φυσιολογικά επιθηλιακά κύτταρα. Η στένωση μπορεί να είναι ένα ελάττωμα από τη γέννησή του η οποία έχει ως αποτέλεσμα συγγενή στένωση του υδραγωγού. Αναπτυξιακή λάθη που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε αυτό το ελάττωμα περιλαμβάνουν τη μη φυσιολογική αναδίπλωση της νευρικής πλάκας που δημιουργεί το νωτιαίο σωλήνα με αποτέλεσμα τη στένωση του από τη γέννηση.^[263]
- **Δημιουργία διακλαδώσεων.** Οι διακλαδώσεις αναφέρονται σε ένα υδραγωγό που έχει διαχωριστεί σε πολλαπλά ξεχωριστά κανάλια ως

αποτέλεσμα ατελούς σύγκλεισης της μέσης αύλακας.^[263] Τα κανάλια μπορούν να συνδεθούν πάλι μαζί και να σχηματίσουν εκ νέου ένα ενιαίο υδραγωγό, ή μπορεί να διακοπούν απότομα σχηματίζοντας ένα τυφλό άκρο. Και οι δύο αυτές παραμορφώσεις διαταράσσουν τη ορθή ροή του ΕΝΥ μέσω του κοιλιακού συστήματος, έχοντας σαν αποτέλεσμα, η δύναμη που ασκείται από τον υδραγωγό στους περιβάλλοντες ιστούς να είναι χαμηλότερη από τη συμπιεστική δύναμη που εφαρμόζεται στο υδραγωγό από το υπερκείμενο κοιλιακό σύστημα. Αυτή η μεγαλύτερη δύναμη συμπίεσης θα μπορούσε να σταματήσει αποτελεσματικά την ροή του ΕΝΥ, αν ο υδραγωγός έκλινε εξαιτίας αυτής της δύναμης.^[265]

- **Σχηματισμός διαφράγματος.** Σχηματισμό διαφράγματος σημαίνει ότι, μέσω γλοιώση, μία μεμβράνη νευρογλοιακών κυττάρων έχει αναπτυχθεί κατά μήκος του υδραγωγού. Αυτή η ανώμαλη μεμβράνη σχηματίζεται συνήθως στο κατώτερο περιφερικό τμήμα του υδραγωγού και εμποδίζει εντελώς το κανάλι. Αυτό το φράγμα προκαλεί διάταση στο υπερκείμενο τμήμα του υδραγωγού από την περίσσεια ΕΝΥ, το οποίο με τη σειρά του εφαρμόζει μεγαλύτερη πίεση στα κύτταρα σε αυτό το άνω τμήμα.^[263] Αυτή η αυξημένη πίεση ενισχύει την επίδραση της γλοιώση που αναφέρεται παρακάτω.
- **Γλοιώση.** Με αυτή την κατάσταση, ο υδραγωγός ξεκινά μερικώς αποφραγμένος. Για να αντισταθμίσει την μερική απόφραξη και να αυξήσει τη ροή του ΕΝΥ σε φυσιολογικές τιμές, αυξάνεται η πίεση στην 3^η κοιλία και έτσι αυξάνεται η ταχύτητα του ΕΝΥ. Αυτό με τη σειρά του δημιουργεί αυξάνει την διατμητική δύναμη στον υδραγωγό, προκαλώντας μεγαλύτερη βλάβη στα επιθηλιακά κύτταρα που επενδύουν την κοιλία καταλήγοντας σε πολλαπλασιασμό των νευρογλοιακών κυττάρων και γλοιώση. Αυτή η αύξηση του αριθμού των κυττάρων επιδεινώνει περισσότερο την απόφραξη, απαιτώντας μεγαλύτερη πίεση και ταχύτητα και συνεχίζοντας έτσι τον κύκλο της γλοιώσης.^[263]
- **Άλλες ιατρικές καταστάσεις.** Μια γενετική διαταραχή που ονομάζεται «*σύνδρομο Brickers-Adams-Edwards*» ή «*Φυλοσύνδετος υδροκέφαλος*» έχει ανακαλυφθεί ότι οδηγεί σε στένωση του υδραγωγού . Αυτή η ασθένεια μεταδίδεται από τη μητέρα στο γιο. Αυτή η διαταραχή προκαλείται από μια

τμηματική μετάλλαξη γονίδιου υπεύθυνου για νευρική κυτταρική προσκόλληση. Οι περισσότεροι άνδρες που έχουν γεννηθεί με αυτό έχουν σοβαρή υδροκεφαλία, προσαγωγή στους αντίχειρες, σπαστικές κινήσεις και νοητικά προβλήματα. Τα θηλυκά με αυτή τη διαταραχή μπορεί να έχουν προσαγωγή στους αντίχειρες ή νοημοσύνη κάτω του φυσιολογικού.^[263] Η *βακτηριακή μηνιγγίτιδα* μπορεί επίσης να οδηγήσει σε γλοιωτική απόφραξη του υδραγωγού. Ενδομήτρια λοίμωξη ή λοίμωξη κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα αύξηση των νευρογλοιακών κύτταρων μέχρι να προκληθεί κώλυμα.^[263]

4.7. Παθοφυσιολογία

Ο υδροκέφαλος εμφανίζεται όταν έχουμε διαταραχή στην κυκλοφορία του ΕΝΥ. Η διαταραχή μπορεί να βρίσκεται στο επίπεδο των αραχνοειδών λαχνών ή εγγύτερα αυτών. Το ΕΝΥ απορροφάται, από ένα εξαρτώμενο από την ενδοκράνια πίεση μηχανισμό, στο φλεβικό σύστημα των κόλπων μέσω των αραχνοειδών λαχνών. Αυτή η διαδικασία είναι παθητική και δεν χρειάζεται κατανάλωση ενέργειας. Φυσιολογικά, υπάρχει μία διαφορά 5 - 7 mm Hg στην πίεση μεταξύ των φλεβικών κόλπων της σκληράς μήνιγγας και του υπαραχνοειδούς χώρου. Αυτή είναι πιθανώς, η υδροστατική κινητήρια δύναμη πίσω από την απορρόφηση του ΕΝΥ. Αυξημένη φλεβική πίεση, υπερπαραγωγή ΕΝΥ ή αντίσταση στη ροή του ΕΝΥ μπορεί να επηρεάσουν την απορρόφηση του ΕΝΥ και μπορεί επίσης να δημιουργήσουν υδροκέφαλο. Κατά συνέπεια η παραγωγή του ΕΝΥ μπορεί να υπερβεί την απορρόφηση με αποτέλεσμα να αυξηθεί η ICP. Προσπάθεια επανόρθωσης μπορεί να προκύψει μέσα από διακοιλιακή απορρόφηση του ΕΝΥ ή και από απορρόφηση του κατά μήκος των περιβλημάτων των νευρικών ριζών. Όσο αυξάνεται η ICP μειώνεται η παραγωγή ΕΝΥ.

Εξ ορισμού, ο υδροκέφαλος θα συμβεί σε περίπτωση υπέρβασης της ικανότητας του εγκεφάλου να απορροφά ΕΝΥ από αυτή του να παράγει και μπορεί να είναι συγγενής ή επίκτητος.

Οι περισσότεροι χειρουργοί δεν αμφισβητούν το δόγμα ότι ο υδροκέφαλος προκαλείται από τη μηχανική απόφραξη της απορρόφησης του ΕΝΥ μέσω των

αραχνοειδών λαχνών, αν και υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι οι αραχνοειδών λαχνών, δεν είναι οι κύριες θέσεις της απορρόφησης του ΕΝΥ σε κανονικές ενδοκράνιες πιέσεις.^[266-269] Υπάρχει από ορισμένους ερευνητές το ερώτημα, αν λεμφικά ή αγγειακά μονοπάτια μεσολαβούν στην απορρόφηση του ΕΝΥ και αν το ΕΝΥ μπορεί να κυκλοφορεί ελεύθερα και αμφίδρομα δια των μεμβρανών των εγκεφαλικών τριχοειδών, είναι ώρα να επανεξετάσουμε την έννοια της «απορρόφησης» του ΕΝΥ.^[270, 271] Αν θέλουμε να σημειώσουμε πρόοδο, θα πρέπει να είμαστε πρόθυμοι να επεκταθούμε σε πιο περίπλοκα σύνορα επιστημονικής γνώσης της φυσιολογίας του ΕΝΥ, που βασίζεται λιγότερο στη μαζική ροή και περισσότερο στις στενές σχέσεις μεταξύ παλμική κίνησης του ΕΝΥ και την κίνηση του αίματος εντός της κρανιακής κοιλότητας.^[267]

Λειτουργικά, τα κροταφικά και τα μετωπιαία κέρατα διατείνονται πρώτα, συχνά ασύμμετρα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ανύψωση του μεσολοβίου, τάση ή διάτρηση του διαφανούς διαφράγματος, αραίωση του εγκεφαλικού φλοιού, (αναλόγως της εγκεφαλικής ωρίμανσης)^[188] ή διεύρυνση της τρίτης κοιλίας προς τα κάτω μέσα στο βόθρο της υποφύσεως (το οποίο μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία της υπόφυσης).

Η μόνη περίπτωση στην οποία η παραγωγή του ΕΝΥ αυξάνεται αρκετά για να προκαλέσει υδροκέφαλο, είναι στα θηλώματα του χοριοειδούς πλέγματος. Οι όγκοι αυτοί περιλαμβάνουν λειτουργικό χοριοειδές επιθήλιο και μπορούν να παράγουν πολύ μεγάλες ποσότητες ΕΝΥ. Για σχεδόν όλους τους άλλους τύπους του υδροκεφάλου, μια παθολογική παρεμβολή ή απόφραξη της ροής του ΕΝΥ οδηγεί σε αύξηση της ICP, η οποία με τη σειρά της οδηγεί στα συμπτώματα που συνδέονται με την κατάσταση αυτή.

Ο Πίνακας 1, παρουσιάζει μια παραστατική ταξινόμηση των διαφόρων μορφών υδροκεφάλου, ανάλογα με την αιτιολογία του, σε σχέση με την παραγωγή, απορρόφηση και κυκλοφορία του ΕΝΥ, καθώς και την ανατομική τοποθεσία στην οποία συνήθως εντοπίζεται η διαταραχή.

Πίνακας 1^[3]

Μηχανισμός	Ανατομική Τοποθεσία	Παθολογία
Αυξημένη Παραγωγή ΕΝΥ	Χοριοειδές πλέγμα κοιλιών	Θήλωμα Χοριοειδούς πλέγματος
Ελαττωμένη Κυκλοφορία ΕΝΥ (παθοφυσιολογικά ελαττωμένη απορρόφηση)	Τρήμα του Monro Υδραγωγός Sylvius Τετάρτη Κοιλία	Όγκοι Τρίτης Κοιλίας Κολλοειδής Κύστη Όγκοι Υπερεφιπιακοί Στένωση Υδραγωγού Όγκοι Επιφύσεως Όγκοι Οπισθίου Κρανιακού Βόθρου Αραχνοειδής Κύστη Σύνδρομο Dandy Walker
Ελαττωμένη Απορρόφηση ΕΝΥ	Αραχνοειδής παχύνσεις (άνω οβελιαίος κόλπος)	Υδροκέφαλος Φυσιολογικής Πίεσης Δυσραφισμός (spina bifida) Ενδοκοιλιακή Αιμορραγία (Μεθαιμορραγικός) Μηνιγγίτιδα (μεταλοιμώδης) Κρανιοεγκεφαλική κάκωση (μετατραυματικός)

4.8. Κλινική Εικόνα

Η κλινική παρουσίαση του υδροκέφαλου^[2] εξαρτάται από την ηλικία του παιδιού. Νεογνά^[2, 188] με υδροκέφαλο αναπτύσσουν προοδευτικά διόγκωση της κεφαλής, προπέτεια των πηγών και διάσταση των ραφών του κρανίου. Συχνά, τα τυπικά συμπτώματα της αυξημένης ICP, όπως βραδυκαρδία, λήθαργος και άπνοια

απουσιάζουν. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα όταν η εμφάνιση του υδροκέφαλου είναι προοδευτική. Ο συγγενής υδροκέφαλος σε νεογέννητο δεν είναι πολύ δύσκολο να διαγνωσθεί και συχνά ανακαλύπτεται σε προγεννητική βάση κατά τη διάρκεια προγεννητικού υπερηχογραφήματος. Αργότερα, κατά τη βρεφική ηλικία,^[2, 8, 188] ο υδροκέφαλος συχνά παρουσιάζεται ως αύξηση της περιφέρειας της κεφαλής πέραν της φυσιολογικής για την ηλικία εκατοστιαίας θέσης. Συνήθως, ο ρυθμός αύξησης της κεφαλής είναι μεγαλύτερος από το ρυθμό αύξησης του προσώπου. Συνυπάρχει ευερεθιστότητα, ελλιπής έλεγχος της κεφαλής, ναυτία, έμετοι, προπέτεια των πηγών και διάσταση των ραφών (φαίνεται σε απλή ακτινογραφία κρανίου), διεύρυνση και διάταση των φλεβών του τριχωτού της κεφαλής. Το τελευταίο σημείο οφείλεται στην αντιστροφή της ροής του αίματος από τους κόλπους του εγκεφάλου, λόγω της αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης.^[272] Άλλα κλινικά σημεία του υδροκέφαλου στην βρεφική και νεότερη παιδική ηλικία είναι, **το σημείο του Macewen**: (cracked pot sound) ήχος ραγισμένου δοχείου μετά από επίκρουση βρεφικού κρανίου με διατεταμένο κοιλιακό σύστημα, η πάρεση της VI^{ns} εγκεφαλικής συζυγίας (απαγωγό νεύρο) : λόγω της μακριάς ενδοκράνιας πορείας, καθιστάτε το συγκεκριμένο νεύρο πολύ ευαίσθητο στην πίεση, "**σημείο δύνοντος ηλίου**" (παράλυση της προς τα πάνω βλεμματικής κίνησης) ή **σύνδρομο Parinaud** : από πίεση στην περιοχή του τετράδymου πετάλου (suprapineal recess), αυξημένες τενόντιες αντανακλάσεις και ακανόνιστη αναπνοή με απνοϊκές παύλες.

Στα μεγαλύτερα παιδιά,^[2, 8, 188] με άκαμπτο κρανιακό θόλου τα συμπτώματα και τα σημάδια της υδροκεφαλία είναι παρόμοια με εκείνα που παρατηρούνται στους ενήλικες. Αυτά περιλαμβάνουν συμπτώματα αυξημένης ICP όπως πονοκέφαλο, ναυτία, έμετο, διπλωπία από πάρεση του απαγωγού ή / και παράλυση των προς τα άνω συζυγών κινήσεων των οφθαλμών, αταξία, απώλεια όρασης λόγω οιδήματος οπτικών θηλών ή αλλαγές στη συμπεριφορά. Σε πολύ μεγάλη αύξηση της ICP, η λεγόμενη **τριάδα του Cushing**, αποτελούμενη από βραδυκαρδία, υπέρταση και ελάττωση του αναπνευστικού ρυθμού, προηγείται του κεντρικού εγκελοελασμού. Αργή διεύρυνση του κοιλιακού συστήματος μπορεί αρχικά είναι ασυμπτωματική.

4.9. Διάγνωση – Διαγνωστικά Κριτήρια

Σε βρέφη και μικρά παιδιά, τα τυπικά συμπτώματα της υδροκεφαλίας όπως ευερεθιστότητα ναυτία, έμετος μπορούν να απαντηθούν και σε πολλές άλλες παθολογικές καταστάσεις. Οι απεικονιστικές εξετάσεις είναι εκείνες που θα υποδείξουν αν τα συμπτώματα αυτά εμφανίζονται στο πλαίσιο ευρημάτων που υποδηλώνουν ενδοκράνια βλάβη (π.χ. λήθαργος, σπασμοί και αύξηση της περιμέτρου του κρανίου). Η αρχική διαγνωστική προσέγγιση είναι συχνά μία απλή αξονική τομογραφία (CT) εγκεφάλου. Αυτή η απεικονιστική εξέταση είναι διαθέσιμη σε πολλές βαθμίδες υγείας και συχνά δεν απαιτεί αναισθησία του ασθενούς. Θα καταδείξει με σαφήνεια το μέγεθος του κοιλιακού συστήματος και συνήθως θα προσδιορίσει αν υπάρχει χωροκατακτητική εξεργασία ή όχι. Το μέγεθος του κοιλιακού συστήματος σε βρέφη, μπορεί εύκολα να προσδιοριστεί με τη χρήση υπερήχων από την πρόσθια πηγή. Το υπερηχογράφημα έχει το πλεονέκτημα ότι δεν απαιτείται καταστολή και η διαδικασία μπορεί να επαναληφθεί συχνά χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες. Εάν η κλινική εικόνα του ασθενούς είναι ταχέως επιδεινούμενη, η χειρουργική παρέμβαση πρέπει να πραγματοποιείται πριν από οποιαδήποτε άλλη διαγνωστική εξέταση. Συνήθως αυτό σημαίνει την τοποθέτηση κοιλοπεριτοναϊκής παροχέτευσης (V-P shunt). Μόλις ο ασθενής σταθεροποιηθεί ή σε περίπτωση που η κλινική εικόνα είναι σταθερή, χωρίς να υφίσταται ανάγκη για άμεση χειρουργική παρέμβαση, πρέπει να γίνει μια απεικονιστική προσπάθεια να προσδιοριστεί η αιτία του υδροκεφάλου.

Σε ορισμένες περιπτώσεις το αίτιο είναι σαφές από το ιστορικό. Για παράδειγμα, σε πρόωρα βρέφη με ενδείξεις ενδοκοιλιακής αιμορραγίας, και προοδευτική διεύρυνση του κοιλιακού συστήματος, ο υδροκέφαλος είναι σαφείς συνέπειες του αρχικού συμβάντος. Ομοίως, υδροκεφαλία η οποία συμβαίνει μετά από βακτηριακή μηνιγγίτιδα^[273] θεωρείται ότι οφείλεται στην εξάλειψη των υπαραχνοειδή χώρων ή / και των αραχνοειδών λαχνών. Αν διαγνωστεί υδροκεφαλία χωρίς σαφές εκλυτικό αίτιο, μια απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκεφάλου πρέπει να γίνει για να αναζητηθούν κοινές αιτίες της υδροκεφαλίας, όπως χωροκατακτητική εξεργασία, συγγενή ανωμαλία του εγκεφάλου ή αιμορραγία.

4.9.1 Η περίμετρος κεφαλής

Ένα άλλο διαγνωστικό κριτήριο, το οποίο είναι εξαιρετικά χρήσιμο στην διαγνωστική προσέγγιση του υδροκεφάλου της παιδικής ηλικίας είναι η μετωπιονιακή περίμετρος κεφαλής (occipital - frontal circumference - OFC).^[8] Η μετωπιονιακή περίμετρος κεφαλής (OFC), θα πρέπει να ακολουθεί κάθε παιδί που μεγαλώνει (ως μέρος ενός «*wellbaby*» *check-up* και ιδιαίτερα σε βρέφη με τεκμηριωμένη υδροκεφαλία (HCP) ή υποψία αυτής). Η OFC μετράται από το μέτωπο και το ινίο (το έξω ινιακό όγκωμα μέχρι τα υπερόφρυα τόξα, εκτός από τα αυτιά) τρεις συνεχόμενες φορές και χρησιμοποιείτε η μεγαλύτερη τιμή. Αυτή είναι η μεγαλύτερη περιφέρεια της κεφαλής του βρέφους. Η OFC στη συνέχεια παρίσταται γραφικώς σε μια γραφική παράσταση του μέσου όρου των τιμών της σε συνάρτηση με την ηλικία^[274] και παρακολουθείται για κάθε μεμονωμένο ασθενή.

Ως γενικός κανόνας, η OFC ενός φυσιολογικού βρέφους θα πρέπει να ισούται με την απόσταση από το υπερόφρυο τόξο μέχρι το γλουτό^[275] (κανόνας # 335). Η φυσιολογική ανάπτυξη του κρανίου εμπεριέχεται στις παράλληλες καμπύλες φυσιολογικής ανάπτυξης, που καθορίζουν το ανώτερο, κατώτερο φυσιολογικό και το μέσο όρο, όπως φαίνεται στα διαγράμματα στην *Εικόνα 1* και *Εικόνα 2* για πρόωρα. Οποιοδήποτε από τα ακόλουθα διαγνωστικά κριτήρια μπορεί να σημαίνει καταστάσεις που χρήζουν θεραπευτικής παρέμβασης, όπως ενεργό υδροκεφαλία, υποσκληρίδιο αιμάτωμα, ή υποσκληρίδιες συλλογές και θα πρέπει να γίνει απεικονιστική αξιολόγηση του εγκεφαλικού παρεγχύματος (π.χ. CT, U / S εγκεφάλου κ.α.):

- ανοδικές αποκλίσεις της OFC (διασταύρωση της καμπύλης ανάπτυξης με τις φυσιολογικές).
- συνεχιζόμενη αύξηση της OFC του βρέφους πάνω από 1,25 cm / εβδομάδα
- η OFC προσεγγίζει δύο (2) τυπικές αποκλίσεις (SD) πάνω από τη φυσιολογική.
- η OFC σε δυσαναλογία με το μήκος ή το βάρος του σώματος του βρέφους, ακόμα και αν είναι μέσα στα φυσιολογικά όρια για ηλικία του.^[276]

Οι καταστάσεις αυτές μπορούν επίσης να διακριθούν στην φάση «*catchup phase*» της ανάπτυξης του εγκεφάλου, σε πρόωρα βρέφη μετά την αποθεραπεία από οξείες παθολογικές καταστάσεις. Οι αποκλίσεις κάτω από τις κατώτερες φυσιολογικές καμπύλες ανάπτυξης ή ανάπτυξη κεφαλής στο πρόωρο βρέφος στη νεογνική περίοδο μικρότερη από 0,5 cm / εβδομάδα (εκτός από τις πρώτες λίγες εβδομάδες της ζωής του) μπορεί να υποδεικνύουν μικροκεφαλία.

4.10. Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου

Ο υδροκέφαλος στην παιδική ηλικία μπορεί να οφείλεται σε επιβεβαιωμένους (συγγενείς ή επίκτητους) ή ενοχοποιούμενους παράγοντες κινδύνου οι οποίες αναφέρονται αναλυτικά, παρακάτω:

4.10.1. Επιβεβαιωμένοι Παράγοντες κινδύνου^[2, 8, 188]

Ο υδροκέφαλος οφείλεται, όπως προαναφέρθηκε, είτε σε απόφραξη της κυκλοφορίας του ΕΝΥ εντός του κοιλιακού συστήματος είτε σε διαταραχή της απορρόφησης του ΕΝΥ ή σπάνια σε υπερπαραγωγή ΕΝΥ. Τα επιβεβαιωμένα αίτια του υδροκέφαλου θα μπορούσαν να καταταγούν σε συγγενή και επίκτητα. Οι αιτίες του υδροκέφαλου σε σχέση με τα ποσοστά εμφάνισής τους, σε μία σειρά 170 παιδιατρικών ασθενών παρουσιάζεται στον **Πίνακα 1**.

Πίνακα 1: Αιτιολογίες σε σειρά 170 παιδιατρικών ασθενών με υδροκέφαλο^[277]

Συγγενής (χωρίς μυελομηνιγγοκήλη)	38%
Συγγενής (με μυελομηνιγγοκήλη)	29%
Περιγεννητική αιμορραγία	11%
Τραύμα / Υπαραχνοειδής αιμορραγία	4,7%
Όγκος	11%
Προηγούμενη Λοίμωξη	7,6%

Στα **συγγενή αίτια του υδροκέφαλου**^[2, 8] περιλαμβάνονται, **(α) η δυσπλασία Chiari τύπου II με την συνύπαρξη ή όχι μυελομηνιγγοκήλη**^[8, 278] (πρόκειται συνήθως για παθήσεις που εμφανίζονται μαζί), η οποία σχετίζεται με υδροκέφαλο σε πάνω

από 80% των περιπτώσεων. Συμπύεση του υδραγωγού ή διχασμός του και απόφραξη των εξόδων της τετάρτης κοιλίας αναγνωρίζονται συνήθως ως τα κύρια αίτια του υδροκεφάλου σ αυτούς τους ασθενείς. Αν και δεν εμφανίζεται άμεσα μετά την γέννηση, η κατάσταση επιβεβαιώνεται λίγες εβδομάδες μετά την χειρουργική αποκατάσταση της μυελομηνιγγοκήλης. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, ο υδροκέφαλος εμφανίζεται χρόνια αργότερα, όταν συμβεί αντιρρόπηση των μηχανισμών απορρόφησης του ΕΝΥ, **(β) η δυσπλασία Chiari τύπου I**, όπου ο υδροκέφαλος συμβαίνουν λόγω απόφραξης της εξόδου της τετάρτης κοιλίας, **(γ) οι συγγενής ανωμαλίες του κοιλιακού συστήματος**, όπως **η πρωτοπαθής στένωση ή ατρησία του υδραγωγού του Sylvius, η συγγενής στένωση του τρήματος του Monro και η συγγενής ατρησία της τετάρτης κοιλίας**. Ο υδραγωγός μπορεί να αποτύχει να σχηματιστεί ή να κλείσει ενδομήτρια, οδηγώντας σε μαζική υδροκεφαλία, που είναι εύκολα εμφανής κατά τη γέννηση. Η απεικονιστική εμφάνιση αυτής της κατάστασης είναι η διεύρυνση των πλαγίων κοιλιών και της τρίτης κοιλίας με μια φυσιολογικά απεικονιζόμενη τέταρτη κοιλία, **(δ) η δευτεροπαθής γλοιώση του υδραγωγού**, λόγω ενδομήτριας λοίμωξης ή ενδομήτριας υποεπενδυματικής αιμορραγίας.^[279] Στις ενδομήτριες λοιμώξεις, που μπορούν να οδηγήσουν εκτός από άλλες συγγενείς ανωμαλίες και σε υδροκέφαλο, είναι και η ομάδα των λοιμώξεων TORCH (TORCH infection: is an acronym of a special group of infections – Toxoplasmosis, Other infections, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes Simplex virus). Αυτή περιλαμβάνει την *Τοξοπλάσμωση, Ηπατίτιδα Β (hepatitis B), Σύφιλη (syphilis), Έρπητας Ζωστήρας (herpes zoster), Ανεμοβλογιά (chickenpox),^[278] Ερυθρά (Rubella),^[278] τον Μεγαλοκυτταρικός ιός (CMV)^[278] και τον Έρπητα των γεννητικών οργάνων*. Η τοξοπλάσμωση^[278] συχνά διαγιγνώσκεται κατά την περιγεννητική περίοδο και προκαλεί μια σοβαρή παρασιτική λοίμωξη του ΚΝΣ, η οποία αντιπροσωπεύει το 0,5% των περιπτώσεων συγγενούς υδροκεφάλου στις ΗΠΑ. Σε ορισμένες αναπτυσσόμενες χώρες η λοίμωξη αυτή είναι η πρωταρχική αιτία νεογνικού υδροκεφάλου μαζί με τα συνυπάρχοντα συστηματικά και νευρολογικά χαρακτηριστικά. Η ιογενείς μηνιγγίτιδα και εγκεφαλίτιδα συχνά δεν γίνονται αντιληπτές αλλά παρόλα αυτά μπορεί να οδηγήσουν σε υδροκέφαλο. Πιο σπάνια η παρωτίτιδα^[278] μπορεί να έχει το ίδιο αποτέλεσμα. Ιογενείς λοιμώξεις από ρετροϊούς είναι λιγότερο συχνές, αν και σοβαρές εγκεφαλίτιδες μπορεί να

οδηγήσουν σε υδροκέφαλο. Η κατάσταση αυτή συχνά εμφανίζεται με στένωση ή ατρησία του υδραγωγού, ωστόσο, πολύ σπάνια μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα επικοινωνούντος τύπου υδροκέφαλου από λεπτομηνιγγική συμμετοχή. Σε ορισμένες περιπτώσεις, μεγάλη διάταση της τρίτης κοιλίας μπορεί να προκαλέσει ραχιαία συμπίεση του υδραγωγού προκαλώντας αποφρακτικό υδροκέφαλο. Αυτό το φαινόμενο της μετατροπής επικοινωνούντος τύπου υδροκεφάλου σε αποφρακτικού τύπου, παρατηρήθηκε σε διάφορα συγγενή ζωικά μοντέλα, σε προγεννητικά στάδια, **(ε)** οι αραχνοειδείς (ή επενδυματικές) της μέσης γραμμής ή του οπισθίου βόθρου,^[278, 280] πρόκειται σχετικά σπάνιες και γενικά συγγενείς ανωμαλίες των κοιλιών του εγκεφάλου και των υποσκληρίδιων χώρων, οι οποίες μεταξύ των άλλων προκαλούν υδροκεφαλία, λόγω αποφρακτικών φαινομένων στην κυκλοφορία του ΕΝΥ, **(στ)** η δυσπλασία Dandy Walker^[278, 281-290] ή Dandy Walker variants,^[286, 291] όπου υπάρχει συγγενής ατρησία των τρημάτων των Magendie & Luschka. Η συχνότητα εμφάνισης της δυσπλασίας αυτής σε ασθενείς με υδροκέφαλο είναι 2,4%. Ο υδροκέφαλος συχνά αφορά όλο το κοιλιακό σύστημα, αν και σε μερικά παραδείγματα μπορεί να περιοριστεί στον οπίσθιο βόθρο και την τετάρτη κοιλία. Επικοινωνία του ΕΝΥ μεταξύ του κοιλιακού συστήματος και των υπαραχνοειδών χώρων συχνά υπάρχει, ενώ πραγματικά αποφρακτικός υδροκέφαλος ανευρίσκεται ακριβώς στο 30% των περιπτώσεων. Δεν απουσιάζουν φυσικά και οι περιπτώσεις στις οποίες ο υδροκέφαλος δεν διαγιγνώσκεται μέχρι και την παιδική ηλικία, οπότε τα κλινικά σημεία της αυξημένης ενδοκράνιας υπέρτασης είναι εμφανή, **(ζ)** η κύστη του Verqae (canum Verqae) και η κύστη του διαφανούς διαφράγματος (canum septi pellucidi), που αποτελούν συγγενείς κοιλίες, οι οποίες σε μεμονωμένες περιπτώσεις, όταν διογκωθούν μπορούν να γίνουν συμπτωματικές προκαλώντας υδροκέφαλο.[292] Γενετικές και εργαστηριακές μελέτες έχουν εντοπίσει **(η)** συγκεκριμένες χρωμοσωμικές ανωμαλίες, οι οποίες σχετίζονται με τον υδροκέφαλο και τα αποτελέσματά τους καταδεικνύουν κάποια συσχέτιση μεταξύ των διαθέσιμων κλινικών πληροφοριών και των χρησιμοποιούμενων πειραματικών μοντέλων. Αυτές περιλαμβάνουν χρωμοσωμικές ανωμαλίες όπως τριπλοειδία, τρισωμία 13, 18 και 21 καθώς και συγκεκριμένες ισορροπημένες μεταθέσεις, οι οποίες προκαλούν αποφρακτικού τύπου υδροκέφαλος. Εκτός από **(θ)** τη φυλοσύνδετη κληρονομική διαταραχή (κληρονομούμενος υδροκέφαλος),^[8] η οποία

είναι σπάνια (περιλαμβάνει το 4% όλων των περιπτώσεων) οι γενετικοί παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για τον υδροκέφαλο παραμένουν δυσνόητοι. Επίσης καλείται HSAS (HSAS: hydrocephalus with stenosis of the aqueduct of Sylvius)^[278] και αυτό το σύνδρομο είναι υπεύθυνο για περίπου το 8 – 15% του πρωτοπαθούς «ιδιοπαθούς» υδροκεφάλου σε άρρεν ασθενείς.^[293] Το γονίδιο αυτό εδράζεται στο Χq28 χρωμόσωμα και ο υδροκέφαλος αναπτύσσεται μετά την 20^η εβδομάδα της κύησης.^[294] Αυτή η γενετική ανωμαλία εμφανίζεται με ανεπάρκεια του L1 μορίου κυτταρικής προσκόλλησης και συχνά σχετίζεται με νοητική υστέρηση και σπαστικότητα των κάτω άκρων.

Συγγενή αίτια υδροκεφαλίας αποτελούν επίσης, σε ορισμένες περιπτώσεις και μια σειρά από σπάνιες συγγενείς διαταραχές ή σύνδρομα. Σ αυτά περιλαμβάνονται **(ι) οι εγκεφαλοκήλες,**^[278] που ανήκουν στην κατηγορία των ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα, **(κ) η αγενεσία του μεσολοβίου,**^[278] **(λ) η παρεγκεφαλιδική υποπλασία,**^[278] **(μ) η απλασία των αραχνοειδών λαχνών,** **(ν) και η νευροδερματική μελάνωση.**^[295] Η νευροδερματική μελάνωση, η οποία είναι εξαιρετικά σπάνια, χαρακτηρίζεται από πολλαπλούς και ευμεγέθεις μελαχρωματικούς στίλους. Οι δερματικές βλάβες συνηθέστερα εντοπίζονται στο κάτω μέρος του κορμού, την πυελική ζώνη και τα κάτω άκρα και εμφανίζουν τριχοφυΐα. Οι μισοί περίπου από τους ασθενείς με τέτοιους στίλους εμφανίζουν πάχυνση των μηνίγγων, λόγω διηθήσεως από μελανοκύτταρα. Η πάχυνση αυτή είναι δυνατόν να οδηγήσει σε υδροκέφαλο ή σε διεύρυνση της μεγάλης δεξαμενής, λόγω παρακώλυσης της απορρόφησης του Ε.Ν.Υ., **(ξ) η ασθένεια Lhermitte-Duclos (Lhermitte-Duclos disease).**^[296, 297] Πρόκειται σπάνια παρεγκεφαλιδική διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από διάχυτη ή εστιακή διεύρυνση (υπερπλασία) των παρεγκεφαλιδικών ελίκων. Οι κλινικές εκδηλώσεις συνήθως σχετίζονται με τη χωροκατάκτηση και δευτεροπαθώς με την αποφρακτική υδροκεφαλία που προκαλεί. Συμπτώματα αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης και παρεγκεφαλιδικών εκδηλώσεων είναι τα πιο συχνά παράπονα των ασθενών, **(ο) το σύνδρομο Chudley – McCullough,**^[298-300] νευροαισθητήριο βαρηκοΐα, αγενεσία του μεσολοβίου και άλλες δομικές ανωμαλίες του εγκεφάλου. Η αρχική περιγραφή του συνδρόμου περιλαμβάνει υδροκέφαλο, που οφείλεται σε απόφραξη του τρήματος του Monro

και πρώιμη σοβαρή έως πολύ σοβαρή νευροαισθητήριο κώφωση, **(π) η αχονδροπλασία**.^[301] Ο υδροκέφαλος είναι συχνός και μπορεί να είναι αποφρακτικού τύπου, λόγω στένωσης του υδραγωγού, αλλά πολύ πιο συχνά επικοινωνούντος τύπου, λόγω αυξημένης ενδοκράνιας φλεβικής πίεσης, **(ρ) η ατελής οστεογένεση**, σε παραλλαγές **(σ) της συγγενούς οφθαλμοκινητικής απραξίας (COMA – Congenital Ocular Motor Apraxia)**,^[302] σε ειδικές κατηγορίες **(τ) του συνδρόμου cutis marmorata telangiectatica congenita (CMTC)**,^[303] που μπορεί εκτός της υπόλοιπης φαινοτυπικής έκφρασης να εμφανίζει και συγγενή υδροκέφαλο.

Στα **επίκτητα αίτια του υδροκεφάλου**^[2, 8, 188] περιλαμβάνονται κατ' αρχήν, **(α) λοιμώδη αίτια**.^[8, 278] Πρόκειται για το πιο κοινό αίτιο επικοινωνούντος υδροκεφάλου στην βρεφική και παιδική ηλικία. Τα νεογέννητα βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για την ανάπτυξη προβλημάτων στην κυκλοφορία του ΕΝΥ από ότι τα μεγαλύτερα παιδιά και οι ενήλικες, κυρίως εξαιτίας της σοβαρής και πολύ έντονης φλεγμονώδους λεπτομηνιγγικής αντίδρασης στις λοιμώξεις. Υδροκέφαλος μπορεί να εμφανιστεί μετά μηνιγγίτιδα (ιδιαίτερα κλασική, πυώδης), συμπεριλαμβανομένης της *φυματίωσης* και της *μηνιγγίτιδας από κρυπτόκοκκο*. Η βακτηριακή μηνιγγίτιδα συνήθως, οδηγεί σε εξάλειψη των αραχνοειδών λαχνών, που αυτό με τη σειρά του επηρεάζει την απορρόφηση του ΕΝΥ, οδηγώντας σε επικοινωνούντος τύπου υδροκέφαλο (1% των ασθενών που επιβιώνουν από μια βακτηριακή μηνιγγίτιδα αναπτύσσουν προοδευτικά υδροκέφαλο). Πιο συγκεκριμένα Gram (-) οργανισμοί, όπως *Escherichia coli*,^[278] συχνά εμπλέκονται στην νεογνική ηλικία και προκαλούν αποφρακτικό υδροκέφαλο από απόφραξη του υδραγωγού. Σοβαρή αραχνοειδίτιδα και ίνωση εμφανίζεται μετά λοίμωξη από *Haemophilus influenza*, *Streptococcus pneumoniae*^[278, 304] και την ομάδα των *B streptococci*,^[278] που συχνά προκαλούν επικοινωνούντος τύπου υδροκέφαλο. Στη φυματιώδη μηνιγγίτιδα^[278] η ακριβής επίπτωση του υδροκεφάλου είναι δύσκολο να εξακριβωθεί. Η κυκλοφορία και η απορρόφηση του ΕΝΥ επηρεάζονται από την σοβαρή παχυμηνιγγίτιδα και την αραχνοειδίτιδα στις βασικές δεξαμενές με κύρια συμμετοχή του οπισθίου βόθρου. Σε ορισμένες περιπτώσεις ο υδροκέφαλος είναι προσωρινός, αλλά πιο συχνά είναι μόνιμος, έχοντας ανάγκη παροχέτευσης μετά τον έλεγχο της κύριας λοίμωξης. Η *παρωτίτιδα*^[305, 306] είναι επίσης μία από τις

κοινές αιτίες της παιδικής άσηπτη μηνιγγίτιδας και εγκεφαλίτιδας. Παρά το γεγονός ότι η συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος είναι μια κοινή εκδήλωση, η υδροκεφαλία είναι μια πολύ σπάνια επιπλοκή του ιού της παρωτίτιδας, με μόλις λίγες περιπτώσεις να αναφέρονται στη βιβλιογραφία μέχρι σήμερα^[305, 306]. Λοιμώξεις που οδηγούν σε θρόμβωση κάποιου κόλπου (συνήθως εγκαρσίου), όπως ωτίτιδες^[278] είναι σπάνιο αίτιο υδροκεφαλίας, με τη χρήση φυσικά των ενδεδειγμένων αντιβιοτικών (υδροκέφαλος μετά από ωτίτιδα). Σε υδροκέφαλο μπορεί να οδηγήσουν και παρασιτικές λοιμώξεις όπως η κυστικέρκωση^[8]. Τέλος θα ήταν σκόπιμο να αναφέρουμε και τις περιπτώσεις αμοιβαδικής εγκεφαλίτιδας από *Balamuthia mandrillaris*,^[307] που μπορεί να προκαλέσει μεταλοιμώδη υδροκεφαλίας σε ποσοστό περίπου 75% των προσβεβλημένων ασθενών. Βεβαίως, πρόκειται για δυνητικά θανατηφόρα κρούσματα, όπως αναφέρετε στην βιβλιογραφία.

β). Μεθαιμορραγικά αίτια, αποτελούν την δεύτερη πιο κοινή αιτία εμφάνισης του επικοινωνούντος υδροκεφάλου. Μετά υπαραχνοειδή αιμορραγία ή ενδοκοιλιακή αιμορραγία (IVH), πολλοί ασθενείς θα αναπτύξουν παροδικό υδροκέφαλο. Σε ποσοστό όμως 20-50% των ασθενών με μεγάλη IVH θα αναπτύξουν μόνιμη υδροκεφαλία. Η IVH συχνά σχετίζεται με την προωρότητα. Το αίμα και τα προϊόντα αποδόμησής του αποφράσσουν την κυκλοφορία του ΕΝΥ, περιλαμβάνοντας και τον υδραγωγό και οδηγώντας σε υδροκέφαλο, επηρεάζουν τις πλάγιες και την τρίτη κοιλία. Αν και η επίπτωση της ενδοκοιλιακής αιμορραγίας μειώνεται, ο αριθμός των προώρων νεογνών που γεννιούνται αυξάνει, με μερικά από αυτά, με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης, να επιβιώνουν στις μέρες μας και συχνά να εμφανίζουν ενδοκράνια αιμορραγία με μετέπειτα υδροκέφαλο.^[7, 308, 309]

Υδροκεφαλία μπορεί να αναπτυχθεί **(γ) δευτεροπαθώς επί εδάφους χωροκατακτητικών εξεργασιών**. Αυτές μπορεί να είναι μη νεοπλασματικές όπως π.χ. μια αγγειακή δυσπλασία (ανώμαλος σχηματισμός αγγείων μέσα στον εγκέφαλο) ή νεοπλασματικές. Έχει παρατηρηθεί στένωση του υδραγωγού από φλεβώδες αγγείωμα, όπου η αποχετευτική του φλέβα διερχόταν από το στόμιο του υδραγωγού.^[310] Μια απόφραξη του κοιλιακού συστήματος στα παιδιά από ένα νεόπλασμα μπορεί να οδηγήσει σε υδροκέφαλο. Το μεσοκοιλιακό τρήμα του Μονγο είναι μικρό και βρίσκεται ακριβώς πάνω από την υπερεφίπιακοί περιοχή. Όγκοι σε

αυτήν την περιοχή, όπως η κολλοειδής κύστη, οι όγκοι της τρίτης κοιλίας, είναι αρκετά συχνοί στα παιδιά και εάν είναι αρκετά μεγάλοι, μπορεί να παρεμποδίζουν την φυσιολογική απορροή των πλαγίων κοιλιών οδηγώντας στη διεύρυνσή τους. Επίσης υπερεφιπιακοί όγκοι όπως όγκοι της επιφύσεως (κωνάριο), τεράτωμα της επιφύσεως^[311], όγκοι της υπόφυσης με υπερεφιπιακή επέκταση ή επέκτασης τους από αποπληξία της υπόφυσης μπορούν να μπλοκάρουν τη ροή του ΕΝΥ στο τμήμα του Μονρο. Ο υδραγωγός του Sylvius συνδέει την τρίτη και τέταρτη κοιλία και είναι φυσιολογικά περίπου 1 mm σε διάμετρο. Οι όγκοι της περιοχής της επίφυσης και του ανωτέρου τμήματος του στελέχους μπορούν επίσης να αποφράξουν τον υδραγωγό. Όγκοι του οπίσθιου βόθρου, όπως το μυελοβλάστωμα, συνήθως προκαλούν υδροκεφαλία παρεμποδίζοντας τη ροή του ΕΝΥ μέσω του υδραγωγού και της τέταρτης κοιλίας. Σε πάνω από 10–15% των παιδιών με όγκο στον οπίσθιο βόθρο θα απαιτηθεί ενδεχόμενη τοποθέτηση βαλβίδας για προοδευτική εμφάνιση υδροκεφάλου. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η πιθανότητα *καρκινωματώδους μηνιγγίτιδας*^[278] πρέπει πάντοτε να εξεταστεί σ αυτούς τους ασθενείς, αν και είναι ένα εξαιρετικά απίθανο αίτιο καθυστερημένης υδροκεφαλίας. Σπάνια, σε λιγότερο από 0,5% όλων των περιπτώσεων,^[278] νεοπλάσματα του χοριοειδούς πλέγματος, όπως θηλώματα^[278, 312] και καρκινώματα^[312] του χοριοειδούς πλέγματος μπορεί να οδηγήσουν σε υδροκέφαλο (επικοινωνούντος τύπου), λόγω αυξημένης παραγωγή ΕΝΥ. Βέβαια ακόμη κι εδώ, η απορρόφηση είναι, πιθανώς, ελαττωματική διότι ένα φυσιολογικό άτομο θα μπορούσε, πιθανώς, να ανεχθεί τον ελαφρώς αυξημένο ρυθμό παραγωγής ΕΝΥ αυτών των όγκων. Σε ορισμένες περιπτώσεις ο υδροκέφαλος παραμένει παρά την εξαίρεση του όγκου, γεγονός το οποίο πιθανώς σχετίζεται με τις χρόνιες μεταβολές τις πίεσης ή τα πρωτεϊνικά κατάλοιπα εντός του ΕΝΥ. Υδροκέφαλος μπορεί να εμφανιστεί δευτεροπαθώς και επί αιματολογικών νεοπλασιών όπως είναι οι λευχαιμίες.

δ). Μετεγχειρητικά, το 20% των παιδιατρικών ασθενών μετά από επέμβαση για αφαίρεση όγκου του οπισθίου βόθρου, αναπτύσσουν μόνιμα υδροκέφαλο (που απαιτείται βαλβίδα). Η εμφάνισή του μπορεί να καθυστερήσει μέχρι και 1 έτος μετά την επέμβαση.

Δεν θα μπορούσαμε να παραλείψουμε και τα **(ε) μετατραυματικά**^[278] αίτια της υδροκεφαλίας, όπως κάκωση κατά τη γέννηση συνοδευόμενη από εγκεφαλικό τραύμα ή κρανιοεγκεφαλική κάκωση. Ο Dandy¹ πρώτος δημοσίευσε την περίπτωση υδροκεφάλου μετά κρανιοεγκεφαλική κάκωση το 1914, όταν περιέγραψε την περίπτωση ενός παιδιού το οποίο ανέπτυξε υδροκέφαλο μετά από πτώση. Εξαιτίας της βελτίωση στη διαχείριση των νευρολογικών βλαβών, όλο και περισσότεροι ασθενείς επιβίωναν μετά βαρεία ΚΕΚ και ο υδροκέφαλος λάμβανε χώρα ως μια καθυστερημένη επιπλοκή του τραυματικού γεγονότος. Αν και μια ήπια διάταση του κοιλιακού συστήματος μπορεί να σχετίζεται με υπαραχνοειδή αιμορραγία, σε ορισμένες περιπτώσεις, αυτό το φαινόμενο οδηγεί σε φτωχή απορρόφηση του ΕΝΥ σαν αποτέλεσμα λεπτομηνιγγικής ίνωσης.^[313-315] Τα επόμενα χρόνια το τραύμα αναγνωρίζεται ως κύρια αιτία υδροκεφαλίας και 4% των ασθενών που αναπτύσσουν μετατραυματικό υδροκέφαλο έχουν ανάγκη παροχέτευσης.^[316] Ο Mori και οι συνεργάτες του^[313, 314] δημοσίευσε 1450 περιπτώσεις **«ανθεκτικού υδροκεφάλου» (Intractable Hydrocephalus)**, ο οποίος σχετίζεται με νευρολογικά ελλείμματα και τον κατέταξε σε οκτώ κατηγορίες, βασιζόμενος κυρίως στο χρόνο εμφάνισης. Η αρχική διάγνωση (από την νεογνική έως την ενήλικη ζωή) και τα μετατραυματικά αίτια του υδροκεφάλου ήταν οι κύριοι προγνωστικοί παράγοντες σε αυτή τη σειρά ασθενών. Η ανασκόπηση επίσης παρέχει κάποια στοιχεία σχετικά με τους διάφορους συναφείς παράγοντες και πιθανούς αντισταθμιστικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται σε αυτή την περίπλοκη κατάσταση. Αν και οι ασθενείς στις διάφορες ηλικιακές ομάδες ανέπτυξαν υδροκεφαλία σαν αποτέλεσμα ελαφρώς διαφορετικών αιτιών, οι βασικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί παραμένουν οι ίδιοι (αύξηση της ICP ως αποτέλεσμα διαταραχής της κυκλοφορίας και της απορρόφησης του ΕΝΥ).

Κοκκιωματώδεις φλεγμονώδεις παθήσεις, όπως **(ε) η νευροσαρκοείδωση** μπορούν να προκαλέσουν μηνιγγίτιδα η οποία αποτρέπει την έξοδο του ΕΝΥ από τις βασικές δεξαμενές γύρω από το στέλεχος του εγκεφάλου και τον οπίσθιο βόθρο.

1. Dandy and Blackfan in 1914 [Am J Dis Child 1914;8:406-482]

στ). Η «ιδιοπαθής κοιλιομεγαλία» είναι ασυμπτωματική κατάσταση και δεν χρειάζεται καμία θεραπεία. Επίσης, **(ζ)** οι όγκοι της σπονδυλικής στήλης^[317] συνδέονται δευτεροπαθώς με την εμφάνιση υδροκεφάλου.

η). Το σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας.^[278, 318] Σε ορισμένες περιπτώσεις, μειωμένη απορρόφηση του ΕΝΥ, σαν αποτέλεσμα αυξημένης φλεβικής πίεσης (π.χ. σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας) διακρίνεται σε παιδιά με συγγενής καρδιακές ανωμαλίες ή ως πολύ σπάνια επιπλοκή σε μετάθεση μεγάλων αγγείων).

Η πλειοψηφία των υδροκεφάλων που θεραπεύονται κατά τη βρεφική ηλικία σχετίζονται με δυσραφισμούς ή ενδοκοιλιακές αιμορραγίες, που συνδέονται με την προωρότητα.

4.10.2. Ενοχοποιούμενοι Παράγοντες κινδύνου

Πολλοί ενοχοποιούμενοι παράγοντες που οδηγούν σε μειωμένη απορρόφηση του ΕΝΥ μπορούν να αναγνωριστούν, συμπεριλαμβανομένων της φτωχής μητρικής διατροφής (υποσιτισμός),^[278, 319] των τοξινών^[278] και τις έλλειψης βιταμινών.

Διατροφικοί παράγοντες,^[278, 293] που μπορούν να οδηγήσουν σε η έλλειψη φυλλικού οξέως, η έλλειψη ή ανεπάρκεια Βιταμίνης Β12 (κοβαλαμίνη), η έλλειψη Βιταμίνης Α, έλλειψη βιταμίνης Κ και η υπερβιταμίνωση Α, αποτελούν παράγοντες κινδύνου, που κατά περίπτωση μπορεί να οδηγήσουν σε υδροκεφαλία. Ο ρόλος της έλλειψης φυλλικού οξέος στην εμφάνιση του υδροκεφάλου σχετίζεται, όπως έχει αναφερθεί στο προηγούμενο κεφάλαιο, με τις αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης δυσραφισμών και άλλων συγγενών ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα, οι οποίες δευτεροπαθώς αναπτύσσουν υδροκέφαλο.

Η Κοβαλαμίνη (Cbl) αναφέρεται σε διάφορες χημικές μορφές της βιταμίνης Β12, ανάλογα με το ανώτερο αξονικό δεσμό του ιόντος κοβαλτίου. Αυτές οι χημικές μορφές είναι η κυανοκοβαλαμίνη, υδροξυκοβαλαμίνη, η μεθυλοκοβαλαμίνη που αποτελεί μια δραστική μορφή της βιταμίνης Β12 και η αδενосуλοκοβαλαμίνη η οποία επίσης είναι μια δραστική μορφή της βιταμίνης Β12.

Η ανεπάρκεια Κοβαλαμίνη C (cblC)^[320] είναι η πιο κοινή γενετική βλάβη του μεταβολισμού της βιταμίνης B12. Τα κλινικά χαρακτηριστικά ποικίλουν όπως και η σοβαρότητα της νόσου. Ο πρώιμη τύπος ανεπάρκειας της κοβαλαμίνη (cbl C/D)^[321] χαρακτηρίζεται από διαταραχές στη σίτιση, υποτονία, σπασμούς, μικροκεφαλία και καθυστέρηση της ανάπτυξης (failure to thrive). Έχει δυσμενή αποτέλεσμα, συχνά με πρόωρο θάνατο και σοβαρή νευρολογική βλάβη σε επιζώντες

Στις περισσότερες περιπτώσεις, τα κλινικά συμπτώματα τείνουν να εμφανίζονται κατά τη βρεφική ή νηπιακή ηλικία ως μια πολυσυστηματική νόσος με σοβαρά νευρολογικά, οφθαλμολογικά, αιματολογικά, νεφρικά και γαστρεντερικά συμπτώματα. Τα νευρολογικά ευρήματα είναι κοινά και περιλαμβάνουν νοητική καθυστέρηση, υποτονία, αναπτυξιακή καθυστέρηση, μικροκεφαλία, επιληπτικές κρίσεις, υδροκεφαλία με συμμετοχή και των τεσσάρων κοιλιών, και ανωμαλίες του εγκεφάλου την μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου με τη μορφή ποικίλου βαθμού υπερσκηνίδια ατροφία της λευκής ουσίας. Ενώ τα κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά των ανεπαρκειών Cbl C / D είναι γνωστά, μόνο μερικές μεμονωμένες αναφορές είναι διαθέσιμες σχετικά με τις νευροφυσιολογικές επιπτώσεις και τα απεικονιστικά ευρήματα. Η επιλεκτική εμπλοκή της λευκής ουσίας, που φαίνεται τόσο σε νευροαπεικονιστικές όσο και σε νευροφυσιολογικές μελέτες, φαίνεται να είναι το πλέον σταθερό εύρημα της ανεπάρκειας Cbl C / D.

Από το 1951^[322] και εν συνεχεία το 1953^[323] (σύνδρομο Julien Marie - See), έχει περιγραφεί ο ρόλος της οξείας υπερβιταμίνωσης A στην εμφάνιση της υδροκεφαλίας. Έχει παρατηρηθεί, ότι η υπερβιταμίνωση A,^[322-330] έχει σημαντικό λόγω στην εμφάνιση του οξέως καλοήθους υδροκέφαλος. Η υπερβιταμίνωση A μπορεί να είναι αποτέλεσμα χρόνια τοξικής έκθεσης του νεογνού σε Βιταμίνη A (δηλητηρίαση από βιταμίνη A)^[329] επί εδάφους παρεντερικής διατροφής στα πλαίσια της διαδικασίας επανασίτισης (μεταξύ 6ης και 16ης ημέρας) ή επί εδάφους ολικής παρεντερικής διατροφής.

Από το 1953^[331, 332] έχει επίσης περιγραφεί και ο ρόλος της έλλειψης βιταμίνης A στη μητέρα (μητρικής υποβιταμίνωσης A) κατά τη διάρκεια της κύησης, στην εμφάνιση οξείας και χρόνιας υδροκεφαλίας,^[331-333] ενώ η προσπάθεια

κατανόησης της παθοφυσιολογικής οδού δράσης της στο ENY, δηλαδή της επίδραση της στην πίεση του ENY εντός του κοιλιακού συστήματος^[334] ή της επίδραση της στη λειτουργία του χοριοειδούς πλέγματος σε δομικό επίπεδο,^[335] έχει δοκιμασθεί και σε πειραματικά μοντέλα.^[336, 337]

Η έλλειψη βιταμίνης Κ^[338] σε περιπτώσεις υπερέμεσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μπορεί να αποτελέσει πιθανή αιτία ενδοκράνιας αιμορραγίας και υδροκεφάλου για το κυοφορούμενο έμβρυο μεταγεννητικά.

Η προγεννητική έκθεση του εμβρύου στο αλκοόλ^[339] είναι αιτία συγγενών δυσπλασιών του εγκεφάλου, όπως υδροκέφαλο. Ωστόσο, δεν έχει διευκρινιστεί ακόμη ο πλήρης μηχανισμός που σχετίζεται με το φαινόμενο αυτό. Η σύνδεση μεταξύ της προγεννητικής έκθεσης σε αιθανόλη, της ανεπάρκειας της βιταμίνης Α (χαμηλά επίπεδα στον ορό του εμβρύου) και μία αναπτυξιακή ανωμαλία του εγκεφάλου, όπως είναι ο υδροκέφαλος, δεν έχει περιγραφεί ποτέ πιο πριν σε ανθρώπους. Ένας πιθανός μηχανισμός μπορεί να αφορά τη διαταραχή της ομοιόστασης της βιταμίνης Α, ένα σημαντικό μορφογενές στοιχείο για το αναπτυσσόμενο νευρικό σύστημα. Αυτό, με τη σειρά του, θέτει σε κίνδυνο την δραστικότητα της επίπεδης πλάκας (floor plate), μια εξειδικευμένη νευρογλοιακή δομή, που είναι επιφορτισμένη με τον σχηματισμού της μέσης γραμμής στο νευρικό σωλήνα. Συμπέρασμα ο έλεγχος της βιταμίνης Α και η χρήση συμπληρώματα συνιστάται για νεογέννητα από μητέρες που κάνουν χρήση αλκοόλ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Η μητρική έκθεση προγεννητικά ή κατά τη διάρκεια της κύησης σε διάφορες ουσίες όπως, χρωστικές (βαφές μαλλιών και καλλυντικά για το ίσιωμα των μαλλιών), μεσκαλίνη,^[340] τριαμσινολόνη (triamcinolone acetonide), LSD (διαιθυλαμίδιο του λυσεργικού οξέος), ή άλλα παραισθησιογόνα φάρμακα^[341] μπορούν να διαταράξουν την απορρόφηση του ENY και να προκαλέσουν δομικές ανωμαλίες στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο.

Τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης^[342] φαίνεται να υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η έκθεση της μητέρας σε βαφές μαλλιών και καλλυντικά για το ίσιωμα των μαλλιών (hair straightening cosmetics – HDSC) κατά τη διάρκεια της

εγκυμοσύνης, μπορεί να εμπλέκεται στην αιτιολογία της λευχαιμίας σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 χρόνων. Στο πλαίσιο αυτό, υπάρχει περίπτωση να διαταράσσουν και την απορρόφηση του ENY στον νεογνικό εγκέφαλο.

Η τριαμσινολόνη είναι ένα συνθετικό κορτικοστεροειδές,^[343] που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία διαφόρων παθήσεων του δέρματος, για να ανακουφίσει τη δυσφορία των πληγών του στόματος και για τη θεραπεία της αλλεργικής ρινίτιδας με τη μορφή ρινικού ψεκασμού. Η δράση της τριαμσινολόνης στο έμβρυο πιθανότατα εντάσσεται στο πλαίσιο της μητρικής χρήσης κορτικοστεροειδών και στις επιπτώσεις που μπορεί αυτή να έχει στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Πρόκειται για μια υπόθεση που έχει αναφερθεί το 1975,^[344] δεν έχει όμως επικαιροποιηθεί με νεότερα αποτελέσματα.

Οι Stoll et al.^[345] το 1992, σε μια επιδημιολογική μελέτη για τη διερεύνηση της σχέσης περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων με τη συγγενή υδροκεφαλία, διαπίστωσαν ότι, το βάρος και το μήκος κατά τη γέννηση των παιδιών με υδροκεφαλία ήταν μικρότερο από ό, τι στους μάρτυρες ($p < 0.001$). Το βάρος του πλακούντα ήταν μικρότερο από ό, τι στους μάρτυρες ($p < 0,05$), ενώ η εγκυμοσύνη με υδροκεφαλικού παιδιού πιο συχνά περιπλεκόταν με επαπειλούμενη αποβολή, πολυδράμιο και ολιγοϋδράμιο. Οι μητέρες παιδιών με συγγενή υδροκεφαλία και πολλαπλές δυσπλασίες είχαν χρησιμοποιήσει από του στόματος αντισυλληπτικά κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης πιο συχνά από ότι οι μητέρες των μαρτύρων. Επίσης, στη συγκεκριμένη μελέτη, υπήρχε μια αυξημένη γονική συγγένεια εξ' αίματος μεταξύ των γονέων των ασθενών με συγγενή υδροκεφαλία (6,2% έναντι 1,1%, $p < 0,001$) και οι συγγενείς πρώτου βαθμού των ασθενών είχαν περισσότερες μη-εγκεφαλικές δυσπλασίες από τους αντίστοιχους των μαρτύρων (7,3% έναντι 3.2%, $p < 0,05$).

Συγγενής υδροκέφαλος, έχει παρατηρηθεί σε πειραματόζωα,^[346] ότι μπορεί να προκληθεί από την έκθεση σε χαμηλά επίπεδα ακτινοβολίας - Χ της μητέρας σε πρώιμο στάδιο της κύησης.

5. Κρανιοπροσωπικές Ανωμαλίες

5.1 Εισαγωγή

Οι κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες περιλαμβάνουν μια ποικιλία από οστικές διαταραχές με συνοδές ανωμαλίες των μαλακών ιστών, που εμφανίζονται στην κρανιακή κοιλότητα και σε τροχιά γύρω από τον εγκέφαλο, τον οφθαλμικό κόγχο και το ρινοφάρυγγα.

Μια κρανιοπροσωπική αναπλαστική διαδικασία, είτε πρόκειται για συγγενή δυσπλασία ή για όγκο, το καλύτερο είναι να πραγματοποιείται από μια διεπιστημονική ομάδα αποτελούμενη από έναν νευροχειρουργό και από ένα κρανιοπροσωπικό χειρουργό. Κατά κανόνα, η επικοινωνία και η συνεργασία μεταξύ της χειρουργικής ομάδας και του παιδιατρικού αναισθησιολόγο είναι το κλειδί για ένα επιτυχημένο αποτέλεσμα. Οι κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες απευθύνονται σε 3 μεγάλες ομάδες διαταραχών: **(1)** τις κρανιοσυνοστεώσεις και τα κρανιοπροσωπικά σύνδρομα, **(2)** τις κρανιοπροσωπικές σχιστίες και συγγενείς ανωμαλίες της βάσης του κρανίου και **(3)** τους όγκους. Οι τραυματικές κρανιοπροσωπικές κακώσεις, που χρήζουν αντιστοίχων προσπελάσεων δεν ανήκουν στην κατηγορία των κρανιοπροσωπικών ανωμαλιών.

5.2. Η φυσιολογική ανάπτυξη του κρανίου

5.2.1. Οι ραφές του κρανίου

Οι ραφές του κρανίου είναι ένας τύπος ινώδους άρθρωσης, η οποία λαμβάνει χώρα μόνο στο κρανίο (cranium). Αυτές συνδέονται μεταξύ τους με ίνες του Sharpey. Ένα μικρό ποσοστό κίνησης επιτρέπεται στις ραφές, η οποία συμβάλλει στη διαμόρφωση και την ελαστικότητα του κρανίου.^[347, 348]

Αυτές οι αρθρώσεις είναι συνδεσμώνσεις. Είναι φυσιολογικό για πολλά από τα οστά του κρανίου να παραμένουν μη συνοστεομένα κατά τη γέννηση.^[349] Οι σχετικές θέσεις των οστών του κρανίου συνεχίζουν να αλλάζουν κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής (αν και με μικρότερη ταχύτητα)^[350], αλλαγή η οποία μπορεί να παρέχει χρήσιμες πληροφορίες στην ιατροδικαστική και την αρχαιολογία.^[347] Σε

μεγαλύτερη ηλικία, οι κρανιακές ραφές συνοστεώνονται, συνήθως μετά το 67 έτος της ηλικίας.^[351] Συνολικά υπάρχουν 37 ραφές στο κρανίο, 7 εκ των οποίων είναι μεταβλητές. Αυτές που είναι κλινικά σημαντικές σε κρανιοσυνοστέωση^[349, 352] είναι τοποθετημένες ως εξής:

- **η οβελιαία ραφή:** προσθοπίσθια στη μέση γραμμή μεταξύ των δύο βρεγματικών οστών.
- **η στεφανιαία ραφή :** μεταξύ των μετωπιαίου, βρεγματικού και κροταφικού οστού.
- **η μετωπιαία (ή μεσομετωπιαία) ραφή:** μεταξύ των δύο μετωπιαίων οστών, πριν από τη συνοστέωση των δύο σε ένα και μόνο οστό.
- **η λαμβδοειδής ραφή:** μεταξύ των βρεγματικού και ινιακού οστού.

Σε περιοχές του κρανιακού θόλου όπου συνενώνονται τρία ή τέσσερα οστά, του κρανίου σχηματίζονται οι πηγές, μερικές από τις οποίες είναι σταθερές και άλλες ασταθείς.

5.2.2. Οι πηγές του κρανίου^[2, 4, 8]

Οι πηγές του κρανίου (*fontanelle* ή *fontanel*) (στην καθομιλουμένη, «το μαλακό σημείο του μωρού») είναι ανατομικά χαρακτηριστικά του κρανίου του βρέφους, τα οποία περιλαμβάνουν οποιαδήποτε μαλακά μεμβρανώδη διάκενα (ραφές) μεταξύ των οστών του κρανίου (υμενογενή οστά), που συνθέτουν το θόλο του κρανίου, του εμβρύου ή του βρέφους.^[353-355] Οι πηγές επιτρέπουν την ταχεία τάνυση και παραμόρφωση της κρανιακής κοιλότητας καθώς ο αναπτυσσόμενος εγκέφαλος διογκώνεται ταχύτερα από ότι το περιβάλλον οστό μπορεί να αυξηθεί.^[356-358] Το κρανίο ενός νεογέννητου αποτελείται από πέντε κύρια οστά: δύο μετωπιαία οστά, δύο βρεγματικά οστά και ένα ινιακό οστό. Αυτά ενώνονται με ινώδης ραφές, οι οποίες επιτρέπουν την κίνηση και διευκολύνουν τον τοκετό και την εγκεφαλική ανάπτυξη. Οι πηγές του κρανίου είναι οι ακόλουθες:

Η πρόσθια πηγή: πρόκειται για τη μεγαλύτερη πηγή του κρανίου. Σε σχήμα διαμαντιού, 4 cm (AP) χ 2,5 cm (εγκάρσια) κατά τη γέννηση, βρίσκεται μεταξύ των

δύο μετωπιαίων και των δύο βρεγματικών οστών του αναπτυσσόμενου εμβρυϊκού κρανίου. Βρίσκεται στη διασταύρωση της στεφαναίας και οβελιαίας ραφής. Φυσιολογικά κλείνει περί την ηλικία των 2,5 ετών. Κατά τη βρεφική ηλικία, η πρόσθια πηγή είναι γνωστή ως βρέγμα. Η πρόσθια πηγή μπορεί να ψηλαφάτε μέχρι 18 μήνες. Η εξέταση ενός βρέφους περιλαμβάνει ψηλάφηση του πρόσθια πηγή.

Η οπίσθια πηγή: έχει τριγωνικό σχήμα και τοποθετείται τοπογραφικά στο σημείο όπου τα δύο βρεγματικά οστά γειτνιάζουν με το ινιακό οστό (στο λάμδα). Βρίσκεται στην διασταύρωση μεταξύ της οβελιαίας και της λαμβδοειδούς ραφής. Φυσιολογικά οστεοποιείται μέσα σε 2 ή 3 μήνες από τη γέννηση. Αυτό ονομάζεται ενδομεμβρανώδης οστεοποίηση. Ο μεσεγχυματικός συνδετικός ιστός μετατρέπεται σε οστίτη ιστό.

Η σφηνοειδής και η μαστοειδής πηγή: πρόκειται για δύο μικρότερες πηγές, ακανόνιστου σχήματος, που βρίσκονται σε κάθε πλευρά του κρανίου. Πιο μπροστά βρίσκεται η σφηνοειδής ή προσθιοπλάγια πηγή, μεταξύ του σφηνοειδούς, του βρεγματικού, του κροταφικού και του μετωπιαίου οστού και πιο πίσω ή μαστοειδής ή οπισθιοπλάγια πηγή, μεταξύ του κροταφικού, του ινιακού και βρεγματικού οστού. Φυσιολογικά, πρώιμα κλείνει μέχρι την ηλικία των 2-3 μηνών ενώ αργότερα μέχρι την ηλικίας του 1 έτους.

5.2.3. Ο κρανιακός θόλος^[2, 4, 8]

Η ανάπτυξη του κρανιακού θόλου καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από την ανάπτυξη του εγκεφάλου. το 90% του μεγέθους της κεφαλής που θα έχει το βρέφος ως ενήλικας επιτυγχάνεται με την ηλικία του 1 έτους ενώ το 95% μέχρι την ηλικία των 6 ετών. Η ανάπτυξη παύει ουσιαστικά σε ηλικία 7 ετών. Μέχρι το τέλος του 2^{ου} έτους, τα οστά συνδέονται με ραφές η περαιτέρω ανάπτυξη συμβαίνει με επαύξηση και απορρόφηση.

Το κρανίο είναι μονοπέταλο κατά τη γέννηση. Η διπλόη εμφανίζεται από το 4^ο έτος και να φθάσει στη μέγιστη έκταση της στην ηλικία των 35 ετών (όταν σχηματίζονται οι διπλοϊκές φλέβες).

Ο σχηματισμός της μαστοειδούς απόφυσης αρχίζει από την ηλικία των 2 ετών ενώ ο σχηματισμός των αεροφόρων κοιλοτήτων λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια του 6ου έτος.

5.3. Κρανιοσυνοστέωση

5.3.1 Εισαγωγή^[4, 8, 10, 173, 359]

Ο όρος κρανιοσυνοστέωση ή κρανιοστένωση αναφέρεται στην πρώιμη σύγκλιση μία ή περισσότερων κρανιακών ραφών. Η κρανιοσυνοστέωση είναι συνήθως παρούσα κατά τη γέννηση (προγεννητική παραμόρφωση), αλλά δεν είναι πάντα εμφανής, ειδικά όταν είναι ήπια. Μεταγεννητικά αποτελούνται κυρίως από μεταβολές της θέσης και δεν μπορεί να αποτελέσει πραγματική συνοστέωση. Εκδηλώνεται βεβαίως ως κλινική παραμόρφωση κατά τους πρώτους μήνες της ζωής. Εκτός από την προφανή αισθητική παραμόρφωση του προσώπου και του κρανίου, το πρόωρο κλείσιμο των ραφών μπορεί να προκαλέσει ενδοκράνια υπέρταση και να επηρεάσει αρνητικά την ανάπτυξη του εγκεφάλου σε ορισμένα νεογνά.

Ιστορικά, ο Ιπποκράτης (το 460-370 π.χ.) περιγράφεται το κρανίο και την μορφολογία των κρανιακών ραφών λεπτομερώς.^[360] Ο Ηρόδοτος (το 484-425 π.χ.) περιγράφεται ένα κρανίο χωρίς ραφές, που αποτελείται από ένα μόνο οστό. Ο Γαληνός από την Πέργαμο (το 130-200 μ.χ.) εισήγαγε τον όρο οξυκεφαλία και την έννοια της κρανιοσυνοστέωσης. Ενώ ο Andreas Vesalius (το 1514-1564) κατέδειξε την απουσία διαφόρων ροφών, τα κρανία δεν απεικονίζονται σε ένα κατάλληλο σχήμα σε σχέση με τη συνοστεωμένη ραφή. Αργότερα, ο Wilhelm Otto^[361]² το 1830, αναγνώρισε την πρώτη πρόωρη σύγκλιση ραφών ως μια διακριτή κλινική οντότητα και επινόησε τον όρο κρανιοσυνοστέωση. Οι Stahl και Hyrtl παρατήρησαν ότι η πρώιμη σύγκλιση των κρανιακών ραφών του θόλου, οδηγεί σε ανώμαλο σχήμα του κρανίου.

Το 1851, ο Virchow περιέγραψε πώς η ανάπτυξη του κρανίου περιορίζεται σε επίπεδο κάθετο προς την πληγείσα, πρόωρα συνοστεωμένη ραφή και ενισχύεται

² Otto AW. Lehrbuch der pathologischen anatomie des meuchen und der thierte. Berlin, Germany: Ruecker. 1830;1.

σε ένα επίπεδο παράλληλο προς αυτή.³ Για σχεδόν έναν αιώνα, αυτή ήταν η κύρια θεωρία που εξηγούσε τις κλινικά παρατηρούμενες κρανιακές παραμορφώσεις. Ο Virchow ήταν το πρώτο πρόσωπο που ταξινόμησε τους διάφορους τύπους παραμόρφωσης του κρανίου που παρατηρείται σε άτομα με κρανιοσυνοστεώσεις και εισήγαγε τους μορφολογικά περιγραφικούς όρους που είναι σε χρήση ακόμα και σήμερα.^[362] Το 1890 ο Odilon Lannelongue (1840-1911) εισήγαγε μια γραμμική κρανιεκτομή προκειμένου να επιτραπεί η φυσιολογική ανάπτυξη του εγκεφάλου.^[363]

Οι παρατηρήσεις από τους Crouzon⁴ και Apert^{5,6} από το 1910 έως τη δεκαετία του 1920 οδήγησαν στη διαπίστωση ότι σε ορισμένες περιπτώσεις, η δυσμορφία του κρανίου και του προσώπου ήταν μέρος μόνο ενός ευρύτερου συμπλέγματος παραμορφώσεων, που αποτελούν τα αντίστοιχα σύνδρομα (σύνδρομο Crouzon και Apert), τα οποία περιλαμβάνουν ανώμαλη ανάπτυξη του σκελετού του προσώπου (σύνδρομο Crouzon) και συνδέονται με παραμορφώσεις των άκρων (σύνδρομο Apert).

Στη δεκαετία του 1950, ο Moss^[364-366] τόνισε, ότι η αφαίρεση της προσβεβλημένης ραφής δεν μεταβάλλει τη μη φυσιολογική ανάπτυξη του κρανίου και αποδεικνύεται από τις ανωμαλίες της βάσης του κρανίου σε ασθενείς με οβελιαία και αμφιστεφανιαία συνοστέωσης.^[365] Κατέληξε λοιπόν στο συμπέρασμα ότι, ο κύριος μηχανισμός που οδηγούσε στην κρανιακή παραμόρφωση στα περισσότερα είδη κρανιοσυνοστεώσεων ήταν η ανώμαλη ανάπτυξη στο επίπεδο της βάσης του κρανίου, παρά η πραγματικά συνοστεωμένη ραφή και ότι η ανάπτυξη του κρανίου ακολουθεί την ανάπτυξη του εγκεφάλου. Οι απόψεις του άλλαξαν ολόκληρη την έννοια της χειρουργικής θεραπείας των κρανιοσυνοστεώσεων, μετακινώντας την από την εκτομή των προσβεβλημένων ραφών με γραμμικές κρανιεκτομές, σε πολύπλοκες διαδικασίες για την επέκταση του κρανίου και την αντιμετώπιση του περιορισμού της βάσης του κρανίου.

³ Virchow R. Ueber den Cretinismus, namentlich in Franken, und über pathologische Schädelformen. Verh Physikalisch Med Ges Würzburg. 1851;2:230-71.

⁴ Crouzon O. Dysostose cranio-faciale héréditaire. Bull Mem Soc Med Hop Paris. 1912;33:545-55

⁵ Apert E. L'acrocephalosyndactylie. Bull Mem Soc Med Hop Paris. 1906;23:1310

⁶ Apert E, Bigot A. Dysostose cranio-faciale hereditaire (type Crouzon) (presentation de malades). Bull Mem Soc Med Hop Paris. 1921;45:1717-9.

Ο Tessier^[367] πρωτοστάτησε στις τελευταίες προσπελάσεις, στις αρχές της δεκαετίας του 1960 και θεωρείται ο πατέρας της σύγχρονης κρανιοπροσωπικής χειρουργικής.^[368] Ήταν ο πρώτος που προσπάθησε σε μεγάλες κρανιοπροσωπικές προσπελάσεις. Αρχικά, διενήργησε χειρουργικές προσπελάσεις ως μέρος επανορθωτικής χειρουργικής μετά από τραυματισμό, αλλά αργότερα, αποπειράθηκε να κάνει χειρουργικές επεμβάσεις σε ασθενείς με κρανιοσυνοστεώσεις. Ξεκινώντας με τους ενήλικες και επεκτείνοντας τις τεχνικές του στα παιδιά, προσπάθησε διάφορες προσπελάσεις, συμπεριλαμβανομένων της μετωπο-κογχική προσπέλασης και εξελιγμένες επεμβάσεις του μέσου προσώπου, τόσο μεμονωμένα όσο και σε συνδυασμό.

Το 1978 οι Jane και Park πρωτοστάτησαν στην διαδικασία «Π» για τη διόρθωση της οβελιαίας συνοστέωσης.^[369, 370] Η διαδικασία ονομάστηκε έτσι εξαιτίας της ομοιότητά της με το ελληνικό γράμμα «π». Το 1996 ο Jane περιέγραψε την αντίστροφη «π» διαδικασία για τη θεραπεία της οπίσθιας συνοστέωσης της οβελιαίας ραφής, επίσης γνωστή ως μία ινιακή προεξοχή «καρούμπαλο»^[371]. Πιο πρόσφατα, ο Engel χρησιμοποιείται μια τροποποιημένη «π» διαδικασία, η οποία βασίζεται σ' εκείνη του Jane για βελτίωση του κεφαλικού δείκτη.^[372]

Η εισαγωγή της υπολογιστικής τομογραφίας (CT), στα τέλη της δεκαετίας του 1970 προσέφερε ένα νέο εργαλείο για την απεικόνιση των ανατομικών ανωμαλιών, που είναι πιο ακριβές από την απλή ακτινογραφία. Η εισαγωγή της αξονικής τομογραφίας οδήγησε σε μια νέα προοπτική στην ανάπτυξη του κρανίου και είχε ως αποτέλεσμα την έννοια της τρισδιάστατης απεικόνισης στην ανάπτυξη του κρανίου και της δυσμορφίας του σε νοσηρές καταστάσεις. Παρά το γεγονός ότι ο Virchow αρχικά, εστίασε την προσοχή του στο θόλο του κρανίου και ο Moss αργότερα, εστίασε την προσοχή του στη βάση του κρανίου με ένα αμοιβαία αλληλοαποκλειόμενο τρόπο, η εισαγωγή του αξονική τομογραφία σηματοδότησε μια νέα εποχή και πραγματοποιείται μια συγχώνευση των απόψεών τους.

Η κατά συρροή οπτικοποίηση, απεικονιστικά, της εξελισσόμενης παραμόρφωσης και η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της χειρουργικής επέμβασης με τη χρήση εικόνων CT, προσφέρει στους κλινικούς ιατρούς τη δυνατότητα να

παρακολουθούν τις επιπτώσεις της κρανιοσυνοστεώσης στην ανάπτυξη του κρανίου. Μεταγενέστερες τεχνολογικές εξελίξεις οδήγησαν σε τρισδιάστατη ανασύνθεση των εικόνων της CT,^[373, 374] η οποία παρήγαγε μια ρεαλιστική τρισδιάστατη οπτική εντύπωση του κρανίου και βελτίωσε την κατανόηση της κατάστασης,^[373-377]

Η θεραπεία είναι χειρουργική.^[8] Στις περισσότερες περιπτώσεις, η ένδειξη για χειρουργική επέμβαση είναι για το κοσμητικό πρόβλημα και την πρόληψη των σοβαρών ψυχολογικών επιπτώσεων από την ύπαρξη μιας δυσμορφίας. Ωστόσο, σε πολλαπλές κρανιοσυνοστεώσεις η ανάπτυξη του εγκεφάλου μπορεί να εμποδιστεί από ένα δύσκαμπτο κρανίο.

5.3.2. Ταξινόμηση

Όσον αφορά την ταξινόμηση των κρανιοστενώσεων, δύο τρόποι υπάρχουν που περιγράφουν παράλληλα και τους τύπους των κρανιοσυνοστεώσεων. Πρώτον, ανάλογα με την κλινική παραμόρφωση κάθε αυτή και δεύτερον, ανάλογα με την ή τις συγκλισθείσες ραφές. Ο Virchow,^[362] επηρεαζόμενος από ανθρωπολογικές έννοιες ανέπτυξε το πρώτο μοντέλο περιγραφής. Το δεύτερο αναπτύχθηκε από τους Ingraham και Matson^[378, 379] και βασίζεται κυρίως, σε ακτινολογικές ενδείξεις των συνοστεομένων ραφών. Σε μεγάλο βαθμό, η αντιστοιχία μεταξύ των δύο ταξινομήσεων υπάρχει, καλύτερα όμως εκτιμάται η μορφή της κρανιοσυνοστεώσης ανάλογα με τη συνοστεωμένη ραφή. Επίσης και διάφορες άλλες προσπάθειες ταξινόμησης μεμονωμένων ή αταξινόμητων τύπων κρανιοστενώσεων έχουν επιχειρηθεί^[380-383]. Παρόλα αυτά, θεωρείται πολύ πρακτικός ο διαχωρισμός των David^[384] et. al., όσον αφορά τις οβελιαίες κρανιοσυνοστεώσεις, ο οποίος διαχωρίζει τις μεμονωμένες οβελιαίες κρανιοσυνοστεώσεις σε πρόσθιες κεντρικές, οπίσθιες, και πολύπλοκες εξαρτώμενες από την παρουσία ενός και μόνο κυρίαρχου χαρακτηριστικού, όπως αυτό φαίνεται στην αξονική τομογραφία. Οι κλινικές εφαρμογές που χρησιμοποιούν αυτό το σύστημα ταξινόμησης είναι σε εξέλιξη και μπορεί να μας επιτρέψουν την εξατομικεύσει της χειρουργικής επέμβασης για τη βελτιστοποίηση της κλινικής έκβασης. Στη βιβλιογραφία έχει επικρατήσει ο διαχωρισμός των κρανιοστενώσεων σε δύο μεγάλες κατηγορίες: **μη συνδρομικές**

και **συνδρομικές κρανιοσυνοστεώσεις**,^[2] και κάθε κατηγορία εξ αυτών διαιρείται αντίστοιχες σε αντίστοιχες υποκατηγορίες. Αυτή η ταξινόμηση σε συνήθως χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη.

Οι περισσότερες περιπτώσεις κρανιοστενώσεων είναι **πρωτοπαθείς (συγγενείς)**,^[385] υπάρχουν όμως και κρανιοσυνοστεώσεις, οι οποίες ακολουθούν άλλες παθολογικές καταστάσεις – **δευτεροπαθείς**^[7, 385, 386] και γι' αυτό θα ακολουθηθεί μία ποιο ευρεία ταξινόμηση^[7] αυτών για την καλύτερη κατανόηση τους, όπως διακρίνεται στον παρακάτω πίνακα (**πίνακας 1**).

Πίνακας 1.^[7, 386]

Πρωτοπαθείς
<ul style="list-style-type: none"> • Απλές
<i>Μη συνδρομικές:</i> οβελιαία, στεφανιαία, μετωπιαία, λαμβδοειδής
<ul style="list-style-type: none"> • Σύνθετες
<i>Μη συνδρομικές:</i> αμφιστεφανιαία
<i>Συνδρομικές:</i> το σύνδρομο Crouzon, το σύνδρομο Apert του, το σύνδρομο Pfeiffer, το σύνδρομο Saethre-Chotzen
Δευτεροπαθείς
<ul style="list-style-type: none"> • Μεταβολικές διαταραχές (π.χ., υπερθυρεοειδισμός)
<ul style="list-style-type: none"> • Δυσπλασιών (π.χ., ολοπροσεγκεφαλία, μικροκεφαλία, παροχτευθείσα υδροκεφαλία, εγκεφαλοκήλη)
<ul style="list-style-type: none"> • Έκθεση του εμβρύου (π.χ. βαλπροϊκό οξύ, φαινυτοΐνη)
<ul style="list-style-type: none"> • Βλεννοπολυσακχαρίδωση (π.χ., σύνδρομο Hurler, Σύνδρομο Morquio)

Στις **πρωτοπαθείς - συγγενείς** κρανιοσυνοστεώσεις ανήκουν όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω **οι απλές και οι σύνθετες**, ενώ οι σύνθετες διακρίνονται στις **μη συνδρομικές και τις συνδρομικές** (κρανιοσυνοστεώσεις που ακολουθούν κάποια σύνδρομα).

Οι απλές ή μη συνδρομικές κρανιοσυνοστεώσεις περιλαμβάνουν, συνοστέωση μόνο μίας ραφής καθώς ενώ **οι σύνθετες – μη συνδρομικές κρανιοσυνοστεώσεις**, περιλαμβάνουν συνοστέωση περισσότερων ραφών που δεν συνδέονται με οποιαδήποτε άλλα χαρακτηριστικά κάποιου συνδρόμου. Από τις

κρανιοσυνοστεώσεις μόνο μίας ραφής, η πιο κοινή σε σειρά συχνότητας είναι η οβελιαία, μονόπλευρη στεφανιαία και μετωπιαία συνοστέωση, που αποτελούν, αντιστοίχως, 35%, 15% και 5% όλων των περιπτώσεων απλών κρανιοσυνοστεώσεων. Οι πιο κοινοί τύποι απλών και σύνθετων μη συνδρομικών κρανιοσυνοστεώσεων με τις κύριες παραμορφώσεις τους αναφέρονται παρακάτω:

- Σκαφοκεφαλία ή Δολιχοκεφαλία: προέρχεται από τις ελληνικές λέξεις «σκάφος», που σημαίνει πλοίο και κεφάλι. Η σκαφοκεφαλία αντιστοιχεί σε οβελιαία συνοστέωση.
- Πρόσθια Πλαγιοκεφαλία: προέρχεται από τις ελληνικές λέξεις «πλάγιος» που σημαίνει λοξά ή επικλινή και κεφάλι και αντιστοιχεί σε μονόπλευρη στεφανιαία συνοστέωση. Πιο σπάνια, μονόπλευρη πρόσθια πλαγιοκεφαλία μπορεί να αντιστοιχεί και σε μετωποσφηνοειδή συνοστέωση.^[387]
- Οπίσθια πλαγιοκεφαλία: αντιστοιχεί σε λαμβδοειδή συνοστέωση.
- Τριγωνοκεφαλία: προέρχεται από τις ελληνικές «τρίγωνος», λέξη που σημαίνει τριγωνικά και κεφάλι και αντιστοιχεί σε μετωπιαία συνοστέωση.
- Οι όροι βραχυκεφαλία, οξυκεφαλία, και πυργοκεφαλία χρησιμοποιούνται για διάφορες μορφές συνοστέωσης, που επηρεάζουν και τις δύο στεφανιαίες ραφές είτε μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με την οβελιαία και τις σφηνομετωπιαίες ραφές σε προχωρημένες μορφές. Συνήθως συναντώνται σε κάποιο συνδρομικό τύπο. Η βραχυκεφαλία προέρχεται από την ελληνική λέξη «βραχύς», που σημαίνει μικρός και «κεφάλι» και αντιστοιχεί σε αμφιστεφανιαία συνοστέωση. Στην κατηγορία της βραχυκεφαλίας ανήκει η πυργοκεφαλία (tower-like). Προέρχεται από τη λατινική «turris», λέξη που σημαίνει ψηλός και πρόκειται για στρογγυλό κεφάλι, σαν πύργος.

Ποιο σπάνιες μορφές κρανιοσυνοστεώσεων, όπου εμπλέκονται περισσότερες από μία συνοστεωμένες ραφές είναι:

- Η οξυκεφαλία: προέρχεται από τις ελληνικές «οξύς», λέξη που σημαίνει αιχμηρός και πρόκειται για ψηλό κωνικό κεφάλι με ανάγλυφη αιχμηρή την περιοχή της πρόσθιας πηγής.
- Η τριφυλλοκεφαλία (Cloverleaf skull deformity or triphyllocephaly): παραμόρφωση του κρανίου σε σχήμα τριφυλλιού. Προέρχεται από την ελληνική «τρίφυλλος», λέξη που σημαίνει με 3 φύλλα και είναι ένας ειδικός τύπος πολλαπλών συνοστεομένων ραφών, που χαρακτηρίζεται από ένα κεφάλι σε σχήμα τριφυλλιού, το οποίο είναι ένα τρίλοβο κεφάλι με έντονα στενωμένες και τις δύο σχισμές του Sylvius (μετωποσφηνοειδείς ραφές) και προβάλλοντες κροταφικούς λοβούς.

Στην ομάδα των μη συνδρομικών συνοστώσεων πολλαπλών ραφών, διάφορα είδη μπορούν να συμπεριληφθούν, πολλά από τα οποία δεν έχουν σαφώς καθοριστεί. Το πιο συνηθισμένο είναι η αμφιστεφανιαία συνοστέωση, η οποία χαρακτηρίζεται από βραχυκεφαλία. Η οξυκεφαλία είναι μια παραλλαγή του συμπλέγματος, συνοστέωση πολλαπλών ραφών, μη συνδρομική μορφή και συνήθως προκύπτει από το συνδυασμό αμφιστεφανιαίας, οβελιαίας και ενδεχομένως, λαμβδοειδούς συνοστέωσης, με αποτέλεσμα το χαρακτηριστικό σχήμα της κεφαλής. Η δυσμορφία με το τριφυλλοειδές κρανίο είναι μια ξεχωριστή οντότητα που χαρακτηρίζεται από ένα τυπικό σχήμα της κεφαλής, λόγω αμφίπλευρων στενώσεων στις σχισμές του Sylvius. Σύμπλεγμα συνοστέωσης πολλαπλών ραφών, που συχνά αναφέρεται ως πανσυνοστέωση (randsynostosis), περιλαμβάνει διάφορες παραμορφώσεις με συνοστέωση πολλαπλών ραφών σε συνδυασμούς, που δεν ανταποκρίνονται σε κάποιο από τους άλλους τύπους. Σύμπλεγμα συνοστέωσης πολλαπλών ραφών είναι ένας μείγμα από αταξινόμητους διαφορετικά συνδυασμούς επηρεασμένων ραφών.

Οι συνδρομικές κρανιοσυνοστεώσεις, παρατηρούνται στο πλαίσιο διαφόρων συνδρόμων (> 70%). Τα πιο κοινά σύνδρομα που ανέκυψαν κατά την κλινική πρακτική και χαρακτηρίζονται από κρανιοσυνοστεώσεις είναι τα ακόλουθα: το Σύνδρομο Crouzon, το Σύνδρομο Apert, το σύνδρομο Pfeiffer, το Σύνδρομο Carpenter, Σύνδρομο Saethre-Chotzen και πολλά άλλα πιο σπάνια σύνδρομα.

Αυτά τα σύνδρομα χαρακτηρίζονται όλα από αμφοτερόπλευρη στεφανιαία συνοστέωση ποικίλης σοβαρότητας, συχνά σε συνδυασμό με κάποιου βαθμού οβελιαία συνοστέωση. Η συνήθης παρατηρούμενη βραχυκεφαλία, οφείλεται σε βράχυνση της προσθοπίσθιας διαμέτρου του κρανίου και αντίστοιχη διεύρυνση της αμφικροταφικής και αμφιβρεγματικής διαμέτρου. Συμμετοχή και άλλης ραφής μπορεί να οδηγήσει σε οξυκεφαλία, σκαφοκεφαλία και πυργοκεφαλία. Συνδυασμούς όλων αυτών των παραμορφώσεων μπορούμε να δούμε σε πολύπλοκες περιπτώσεις.

Υπάρχουν επίσης και κρανιοσυνοστεώσεις οι οποίες εμφανίζονται επί εδάφους συστηματικών νοσημάτων ή διαταραχών, **δευτεροπαθείς κρανιοσυνοστεώσεις**. Τέτοιες εμφανίζονται σε μεταβολικές διαταραχές^[388] όπως ο υπερθυρεοειδισμός, η υπερκαλιαιμία, η οικογενής υποφωσφαταιμία, η ιδιοπαθής υποκαλιαιμία, η οικογενής υπασβεστιαϊαία, η ιδιοπαθής υπασβεστιαϊαία ή υπεραβεστιαϊαία, ο συγγενείς αιμολυτικός ίκτερος, η νεφρική οστεοδυστροφία, σε διαταραχές του μεταβολισμού της Βιταμίνης D (αυξημένα επίπεδα μεταβολισμού της Βιταμίνης D ή έλλειψη βιταμίνης D) και η ραχίτιδα (ποικίλες μορφές), σε δυσπλασίες^[388], όπως η ολοπροσεγκεφαλία, η μικροκεφαλία, η εγκεφαλοκήλη, όπου έχουμε ανεπαρκή εγκεφαλική ανάπτυξη, σε εκθέσεις του εμβρύου (π.χ. βαλπροϊκό οξύ, φαινυτοΐνη), σε βλεννοπολυσακχαριδώσεις^[388] (π.χ. Σύνδρομο Hurler ή Σύνδρομο Morquio), σε αιματολογικά νοσήματα^[388], όπως η πολυκυτταραιμία, η θαλασσαιμία, η δρεπανοκυτταρική αναιμία, ο συγγενείς αιμολυτικός ίκτερος, που προκαλούν υπερπλασία του μυελού των οστών καθώς και ιατρογενώς^[388] επί εδάφους παροχτετευθείσας υδροκεφαλίας με βαλβίδα χαμηλής πίεσης. Κρανιοστένωση μπορεί να εμφανιστεί επίσης και σε οστεοκλαστική μηνιγγίτιδα.

5.3.3. Επιδημιολογία

Η συχνότητα εμφάνισης των κρανιοστενώσεων είναι 0,6 / 1000 γεννήσεις.^[8] Δεδομένα σχετικά με τη συχνότητα των εν λόγω βλαβών είναι δύσκολο να συγκεντρωθούν γιατί οι κρανιακές παραμορφώσεις δεν έχουν υψηλά ποσοστά

θνητότητας, δεν αναγνωρίζονται πάντα κατά τη γέννηση και δεν καταγράφονται στους ενήλικες.^[389]

Η οβελιαία συνοστέωση είναι η πιο συχνή κρανιοστένωση μιας ραφής. Το 80% των προσβεβλημένων ασθενών είναι αγόρια. Η στεφαναία συνοστέωση αποτελεί το 18% των κρανιοστενώσεων και είναι πιο συχνή στα κορίτσια.

Η λαμβδοειδής συνοστέωση, επί μακρόν, θεωρείται κλινικά σπάνια με αναφερόμενη συχνότητα να κυμαίνεται στο 1-9% του συνόλου των κρανιοστενώσεων.^[390, 391] Σε νεότερες μελέτες, η μονόπλευρη λαμβδοειδής συνοστέωσης αντιπροσωπεύει περίπου το 1% των περιπτώσεων σε τρεις σειρές,^[374, 392, 393] μηδενική εμφάνιση σε μία ανασκόπηση που αφορά 204 ασθενείς^[394], και τέσσερις περιπτώσεις (3%) σε μια σειρά 130 ασθενών με κρανιοσυνοστεώσεις^[395]. Άλλες αναφορές υποδηλώνουν επίσης, ότι οι λαμβδοειδείς παραμορφώσεις μπορεί να διαφύγουν της διάγνωσης.^[390, 391, 396-398] Πρόσφατες αναφορές προτείνουν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης 10-20%,^[399] η οποία μπορεί να οφείλεται σε μια πραγματική αύξηση της συχνότητας ή απλά σε αυξημένη ευαισθητοποίηση ή αλλαγή των διαγνωστικών κριτηρίων. Είναι πιο συχνή στα αγόρια (αρσενικά: θηλυκά = 4: 1) ενώ η δεξιά πλευρά εμπλέκεται στο 70% των περιπτώσεων. Συνήθως, παρουσιάζεται μεταξύ 3-18 μηνών, αλλά μπορεί να εμφανιστεί και νωρίτερα, τον 1-2 μήνες της ηλικίας.

Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, η συχνότητα των κρανιοσυνοστεώσεων κυμαίνεται από 0,02-0,1%.^[400] Από τα προσβεβλημένα άτομα, το 2-8% έχουν πρωτοπαθή κρανιοστένωση. Οι υπόλοιπες περιπτώσεις είναι δευτεροπαθείς, οι οποίες συνοδεύονται συχνά από μικροκεφαλία. Οι συχνότητες εμφάνισης των διαφόρων τύπων κρανιοσυνοστεώσεων έχουν ως εξής: οβελιαία 50-58%, στεφαναία 20-29% μετωπιαία 4-10%, και λαμβδοειδής 2-4%. Τα ποσοστά αυτά, αναφέρονται λόγω διαφοροποίησης σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, που αναφέρθηκε προηγουμένως.

Το σύνδρομο Crouzon έχει μια συχνότητα περίπου 1/25.000 ζώντες γεννήσεις και αντιπροσωπεύει το 5% των περιπτώσεων κρανιοσυνοστεώσεων.^[386]

Το σύνδρομο Apert έχει συχνότητα εμφάνισης 1/160.000 ζώντες γεννήσεις.^[386, 401]

Τα σύνδρομα Carpenter, Saethre - Chotzen και Pfeiffer είναι πολύ σπάνια.

5.3.4. Παθοφυσιολογία^[402-405]

Χρησιμοποιώντας τεχνικές ανοσοϊστοχημείας, ανώμαλη οστεοβλαστική δραστικότητα έχει παρατηρηθεί σε καλλιέργειες συνοστεωμένου οστού στις οποίες παρατηρήθηκαν μειωμένος ρυθμό ανάπτυξης, μειωμένη παραγωγή αλκαλική φωσφατάσης και αυξημένα επίπεδα της οστεοκαλσίνης, αυξημένος αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας και αυξημένος επιδερμικός αυξητικός παράγοντας. Η ιστοπαθολογική εξέταση εκτομημένων ραφών, έδειξε διάφορα στάδια οστεοβλαστικής δραστηριότητας σε όλη τη περιοχή της ραφής. Αυτά τα στάδια κυμαίνονται από δοκιδωτά σύμπλοκα κατά μήκος του ινώδους ιστού της ραφής μέχρι αληθή οστέινη σύντηξη (συνοστέωση) και υπερπαραγωγή, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό κορυφογραμμή στη θέση της προσβεβλημένης ραφής, η οποία είναι ψηλαφητή κατά την κλινική εξέταση, παρατηρείται κατά την επέμβαση και είναι εμφανής στην εσωτερική επιφάνεια του κρανίου.

5.3.5 Κλινική Εικόνα^[2, 4, 7]

Πρόωρη σύγκλιση μιας ή συνδυασμού των κρανιακών ραφών παράγει μια στερεοτυπική αλλαγή στο σχήμα της κεφαλής, που γενικά αναγνωρίζεται εύκολα κατά τη διάρκεια της φυσικής εξέτασης (**Πίνακας 2**). Η ανάπτυξη ενός χαρακτηριστικού σχήματος κεφαλή ακολουθεί μια γενική αρχή, στην οποία η ανάπτυξη της κεφαλής περιορίζεται σε κατεύθυνση κάθετη προς την συνοστεωμένη ραφή και η αντισταθμιστική αύξηση λαμβάνει χώρα σε μια κατεύθυνση παράλληλη προς την κλειστή ραφή. Αν και η κύρια ανωμαλία σε κρανιοσυνοστεώσεις είναι η πρόωρη σύγκλιση μιας ραφής, η φυσιολογική ανάπτυξη του εγκεφάλου είναι αυτήν που προκαλεί τη δευτεροπαθή αλλαγή στο σχήμα της κεφαλής. Για το λόγο αυτό, κρανιοσυνοστεώσεις μπορεί να μην είναι εμφανείς κατά τη γέννηση, αλλά θα γίνουν περισσότερο εμφανείς κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της ζωής όταν η ανάπτυξη του εγκεφάλου και του κρανίου είναι ιδιαίτερα ταχεία. Η βασική αυτή έννοια δεν είναι καλά κατανοητή ακόμη από πολλούς επαγγελματίες υγείας.

Πίνακας 2.^[2] Τύποι κρανιοσυνοστεώσεων & Κλινικά χαρακτηριστικά

Ραφή	Κρανιακή Ανωμαλία	Κλινικά χαρακτηριστικά	Συχνότητα
Οβελιαία	Σκαφοκεφαλία Δολιχοκεφαλία	Προσθιοπίσθια επιμήκυνση της κεφαλής, μειωμένη αμφιβρεγματική διάμετρο, μετωπιαία ή / και ινιακή ψηλαφητή προπέτεια.	40-60%
Μονόπλευρη στεφανιαία	Μονόπλευρη Πλαγιοκεφαλία	Πτώση του σύστοιχου μετώπου, ανύψωση του ομόπλευρου οφθαλμού, προπέτεια (κοιλανση) του σύστοιχου κροταφικού βόθρου	20-30%
Αμφι - στεφανιαία	Βραχυκεφαλία	Πυργοκεφαλία, «Tower-like», μειωμένο συνολικό μέγεθος της προσθιοπίσθιας διαμέτρου του κρανίου, ισοπέδωση του μετώπου	10%
Μετωπιαία	Τριγωνοκεφαλία	Οξύ μετωπιαίο οστό, υπερτελορισμός, μονόπλευρη πτώση του υπερόφρου του τόξου	5-10%
Λαμβδοειδής	Οπίσθια Πλαγιοκεφαλία	Επιπέδωση της ινιακής περιοχής, προβολή της ετερόπλευρης μετωπιαίας περιοχής	1-3%

Η σύγκλειση της οβελιαία ραφή, που είναι ο πιο κοινός τύπος κρανιοσυνοστεώσεως, περιορίζει την αύξηση της κεφαλής στην αμφιβρεγματική κατεύθυνση και επιτρέπει την ανάπτυξη στον προσθιοπίσθιο άξονα. Αυτό παράγει ένα μακρύ, στενό και σε σχήμα πλοίου κεφάλι, που ονομάζεται δολιχοκεφαλία. Από την πλευρά του, το κρανίο φαίνεται να επιμηκύνεται και να στρογγυλοποιείται στο άνω μέρος του, ένα σχήμα κεφαλής, που ονομάζεται σκαφοκεφαλία (κρανίο σε σχήμα πλοίου) και το οποίο είναι συνώνυμο με τη δολιχοκεφαλία. Εμφανίζει μετωπιαία ανάγλυφη προπέτεια, προέχων ινίο και ψηλαφητή προπέτεια κατά μήκος της οβελιαίας ραφής. Η μετωπιοινιακή διάμετρος παραμένει κοντά στο φυσιολογικό, αλλά η αμφιβρεγματική μειώνεται σημαντικά.

Μονόπλευρη στεφανιαία συνοστεώση παράγει μια ασυμμετρία στην ανάπτυξη του κόγχου μαζί με ελλειπή ανάπτυξης στην κροταφική περιοχή από την προσβεβλημένη πλευρά. Το μέτωπο έχει την τάση να εισέχει και το υπερόφρυο τόξο να ανυψώνεται στην προσβεβλημένη πλευρά. Ο κόγχος περιστρέφεται προς έξω από την ανώμαλη πλευρά και μπορεί να παράγει αμβλυωπία. Χωρίς θεραπεία, τα μάγουλα αναπτύσσονται πεπλατυσμένα και η μύτη αποκλίνει προς την κανονική πλευρά, ενώ η βάση της μύτης τείνει να περιστραφεί προς την πλευρά της

παραμόρφωσης. Η συνολική ασυμμετρία της κεφαλής περιγράφεται ως πρόσθια πλαγιοκεφαλία.

Συνοστέωση και των δύο στεφανιαίων ραφών (συνήθως εμφανίζεται σε κρανιοπροσωπικές δυσμορφίες με συνοστέωση πολλαπλών ραφών) θα περιορίσει την αύξηση της κεφαλής στην προσθιοπίσθια κατεύθυνση και θα παράγει ένα σχήμα κεφαλής που μειώνεται στην προσθιοπίσθια διάμετρο και αυξάνει στην αμφιβρεγματική διάμετρο. Αυτή η εμφάνιση περιγράφεται ως βραχυκεφαλία. Εμφανίζει ευρύ, επίπεδο μέτωπο (**acrocephaly**)^[8] και όταν συνδυάζεται με πρώιμη σύγκλιση των μετωποσφηνοειδών και μετωποηθμοειδών ραφών, οδηγεί δε σμίκρυνση του πρόσθιου κρανιακού βόθρου με υποπλασία της άνω γνάθου και ρηχούς κόγχους με προοδευτική πρόπτωση.

Πρώιμη σύγκλιση της μετωπιαίας ραφής προκαλεί ανάπτυξη του μετώπου από πλευρά σε πλευρά, με αποτέλεσμα υπερτελορισμό, πτώση του μετωπιαίου ογκώματος άμφω, καθώς και ένα τριγωνικό σχήμα στο μέτωπο όταν παρατηρείται από πάνω. Αυτό το σχήμα της κεφαλής περιγράφεται ως τριγωνοκεφαλία.

Η λαμβδοειδής συνοστέωσης παράγει ινιακή ασυμμετρία (επιπέδωση του ινίου) και περιγράφεται επίσης ως οπίσθια πλαγιοκεφαλία. Μπορεί να είναι ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη. Αν είναι μονόπλευρη, μερικές φορές ονομάζεται και λαμβδοειδής πλαγιοκεφαλία. Όταν είναι σοβαρή εμφανίζεται με διόγκωση του σύστοιχου μετώπου με αποτέλεσμα ένα "ρομβοειδές" κρανίο με το σύστοιχο αυτί να βρίσκεται πρόσθια και χαμηλότερα σε σχέση με ετερόπλευρο αυτί. Ο ετερόπλευρος κόγχος και το μέτωπο μπορούν επίσης να επιπεδωθούν. Αυτό μπορεί να προκαλέσει διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα με ημιπροσωπική μικροσωμία ή με πλαγιοκεφαλία που βλέπουμε σε μονόπλευρη στεφανιαία συνοστέωση.^[8]

Εάν και οι δύο λαμβδοειδείς ραφές είναι κλειστές, τότε ολόκληρη η ινιακή περιοχή βραχύνεται και η αμφιβρεγματική διάμετρος διευρύνεται με αποτέλεσμα να δημιουργείται βραχυκεφαλία, με τα δύο αυτιά να μετατοπίζονται πρόσθια και προς τα κάτω.^[390] Σε αντίθεση με την ψηλαφητή προπέτεια της οβελιαίας ή της στεφανιαίας συνοστέωσης, μία εσοχή μπορεί να ψηλαφάτε κατά μήκος της συνοστεωμένης λαμβδοειδούς ραφής (αν και μια κορυφογραμμή περί τη ραφή

μπορεί να βρεθεί σε μερικές περιπτώσεις). Αυτές οι παραμορφώσεις συχνά συνδέεται με αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση (ICP) και διαταραχές της όρασης.^[391, 406-411]

Οπίσθια πλαγιοκεφαλία μπορεί επίσης να προκύψει από την τοποθέτηση του βρέφη σε ύπτια θέση. Με βάση τις συστάσεις από τις εθνικές οργανώσεις για την πρόληψη του σύνδρομο αιφνιδίου βρεφικού θανάτου (SIDS), υπήρξε μια δραματική αύξηση^[395-398, 412-417] στην εμφάνιση της οπίσθιας πλαγιοκεφαλίας και κυρίως στην ανάπτυξη **της οπίσθιας πλαγιοκεφαλίας θέσης, «lazy lambdoid»**. Αρκετές ενδείξεις υποδεικνύουν ότι, η αύξηση αυτή αφορά σχεδόν εξ ολοκλήρου τη σύσταση, που επισημοποιήθηκε το 1992, από την *Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής*, η οποία αναφέρει ότι τα βρέφη πρέπει να τοποθετούνται για ύπνο σε ύπτια ή πλευρική θέση για να μειωθεί ο κίνδυνος του συνδρόμου αιφνιδίου βρεφικού θανάτου (SIDS).

Αυτή η δυσμορφία του κρανιακού θόλου οφείλεται στην διαμόρφωση της κεφαλής, που προκύπτει από ασύμμετρη πίεση στην ινιακή χώρα. Υπάρχει διχογνωμία σχετικά με τα πραγματικά κριτήρια αυτής της κατάστασης. Μερικοί συγγραφείς^[8] κάνουν σαφή διάκριση μεταξύ των περιπτώσεων που φαίνεται να έχουν μια κύρια ανωμαλία της λαμβδοειδούς ραφής από εκείνες που μπορεί να οφείλονται σε πλαγιοκεφαλία λόγω θέσεως. Άλλοι,^[8] δεν κάνουν αυτή τη διάκριση, και αναφέρονται στην κατάσταση αυτή ως ινιακή πλαγιοκεφαλία για να αποφευχθεί η ανάγκη να εμπλέκουν ανωμαλίες της λαμβδοειδούς ραφής. Βέβαια, υπάρχουν σαφείς διαφορές μεταξύ της πλαγιοκεφαλία που προκύπτουν από συνοστέωση και εκείνης από θέση της κεφαλής. (Πίνακας 3).

Πίνακας 3^[2]. Διαφοροποίηση της πλαγιοκεφαλίας θέσης από την αληθή συνοστέωση της λαμβδοειδούς ραφής

Χαρακτηριστικό	Πλαγιοκεφαλία θέσης	Συνοστέωση της λαμβδοειδούς ραφής
Ινίο	Επιπέδωση της πλευράς του ύπνου κατά προτίμηση	Προσθιοπίσθια επιμήκυνση, μειωμένη αμφιβρεγματική διάμετρο, μετωπιαία ή / και ινιακή ανάγλυφη προπέτεια
Έναρξη	Μερικές φορές εμφανίζεται κατά τη γέννηση, αλλά συνήθως επιτείνεται με τον ύπνο σε ύπτια θέση κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου,	Σταδιακή επιδείνωση της κρανιακής παραμόρφωσης χωρίς σαφή συσχέτιση με την προτίμηση του ύπνου

	βελτίωση ή τη σταθεροποίηση στη συνέχεια	
Θέση των αυτιών	Πυργοκεφαλία «Tower-like», μειώνεται η προσθιοπίσθια διάμετρος, επιπέδωση του μέτωπου	Από τα άνω, το σύστοιχο αυτί μετατοπίζεται προς τα εμπρός
Μέτωπο	Ομόπλευρα, το μέτωπο μετατοπίζεται προς τα εμπρός, ο βαθμός της μετατόπισης είναι συνήθως πολύ λιγότερος από ότι η οπίσθια επιπέδωση	Ομόπλευρα, το μέτωπο είναι συνήθως μετατοπισμένο οπίσθια λόγω της έλλειψης ανάπτυξη στη λαμβδοειδή περιοχή ενώ ετερόπλευρα το μέτωπο είναι συνήθως μετατοπισμένο προς τα εμπρός
Λαμβδοειδής	Οπίσθια πλαγιοκεφαλία	Επιπέδωση της ινιακής περιοχής, προεξοχή της αντίπλευρης μετωπιαίας επιφάνειας

Εάν υπάρχει υποψία για πλαγιοκεφαλία θέσης, δίνονται οδηγίες στους γονείς να κρατήσουν το κεφάλι έξω από την αποπεπλατυσμένη περιοχή και ελέγχεται ξανά ο ασθενής σε 6-8 εβδομάδες.^[8] Εάν ήταν θέσης, θα πρέπει να βελτιωθεί, αν ήταν κρανιοστένωση, τότε δηλώνει ότι συνήθως.

Σε πολλαπλές κρανιοσυνοστεώσεις, όπου έχουμε σύγκλιση πολλών ή όλων των κρανιακών ραφών, δημιουργείται οξυκεφαλία. Το κρανίο είναι σαν πύργος με υποανάπτυκτους κόλπους και ρηχούς κόγχους. Αυτοί οι ασθενείς έχουν συνήθως αυξημένη ICP.

Εκτός από την προφανή κλινική παραμόρφωση, που αναφέρθηκε αναλυτικά παραπάνω και που επηρεάζει το πρόσωπο και το κεφάλι, τα παιδιά μπορεί να έχουν προβλήματα αεραγωγών και δυσκολίες λόγω της κακής παράταξης της οδοντοφυΐας τους, ιδιαίτερα τα παιδιά με συνδρομικού τύπου κρανιοσυνοστεώσεις. Λόγω της υποπλαστικής συνήθως άνω γνάθου, αυτά τα παιδιά έχουν δυσκολία στην αναπνοή από τη μύτη και καταλήγουν να αναπνέουν από το στόμα. Τη νύχτα, τα παιδιά αυτά μπορεί να εμφανίσουν άπνοια ύπνου. Αυτό δεν επηρεάζει μόνο την ανάπτυξη τους, αλλά και τη συμπεριφορά και την ομιλία τους.

Μια μικρή μειοψηφία των παιδιών παρουσιάζουν καθυστέρηση στην εμφάνιση της βλάβης. Αυτά τα παιδιά έχουν ήπια δυσμορφία που είναι απαρατήρητη στους πρώτους μήνες και τα χρόνια της ζωής και παρουσιάζεται σε ηλικίας 4-8 ετών με συμπτώματα αυξημένης ICP.

Τα παιδιά με αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση (ICP) μπορούν να βιώσουν χρόνιο πονοκέφαλο, μείωση της σχολικής επίδοσης τους και σταδιακά οπτικές διαταραχές.^[418] Οι ασθενείς με συνοστέωση μίας ραφής είναι σπάνια συμπτωματικοί, καθώς ο συνολικός όγκος του κρανίου είναι φυσιολογικός. Τα τυπικά συμπτώματα της αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης (ICP), όπως ναυτία, έμετος και λήθαργος συνήθως δεν παρατηρούνται. Αυξημένη ICP παρουσιάζεται σε ποσοστό $\approx 11\%$ ^[8] των περιπτώσεων με μία και μόνο συνοστεωμένη ραφή. Βέβαια, η ICP μπορεί να είναι παθολογικά αυξημένη, πιο συχνά, σε πολλαπλές κρανιοσυνοστεώσεις.^[419] Η στεφανιαία συνοστέωση μπορεί να προκαλέσει αμβλυωπία.

Καθώς τα παιδιά μεγαλώνουν, η μη φυσιολογική εμφάνιση του προσώπου τους έχει αρνητική επίδραση στην κοινωνική τους ένταξη, με αντίστοιχη επίδραση στην ανάπτυξη της προσωπικότητας.^[403, 404, 420] Μερικοί συγγραφείς^[2] έχουν προτείνει ότι αυτοί οι ασθενείς επιδεικνύουν μια ποικιλία γνωστικών ελλειμμάτων,^[421] αλλά η παρατήρηση αυτή δεν έχει αποδειχθεί.

Στις δευτεροπαθείς κρανιοσυνοστεώσεις, η νοσηρότητα τους σχετίζεται με την υποκείμενη διαταραχή. Η έλλειψη ανάπτυξης του εγκεφάλου συχνά συνδέεται με πνευματική καθυστέρηση.^[422, 423]

5.3.6. Διάγνωση – Διαγνωστικά Κριτήρια

Μόλις αναγνωρισθεί το ανώμαλο σχήμα της κεφαλής, ο ασθενής θα πρέπει να αξιολογείται σε ένα κέντρο με εμπειρία στη διαχείριση κρανιοπροσωπικών ανωμαλιών.

Κατά την κλινική εξέταση, η διάγνωση της κρανιοσυνοστεώσης (CSO) μπορεί να υποβοηθηθεί από την ψηλάφηση μια οστεώδους προπέτειας πάνω από την ύποπτη για συνοστέωση ραφής.^[8] Εξάιρεση αποτελεί η λαμβδοειδής συνοστέωσης, όπου συνήθως δεν υπάρχει ψηλαφητή προεξοχή. Σε περίπτωση συνοστέωσης, ήπια σταθερή πίεση με τους αντίχειρες αποτυγχάνει να προκαλέσει σχετική κίνηση των οστών σε κάθε πλευρά της ραφής.^[8]

Από τις πρώτες κιόλας ημέρες της κρανιοπροσωπικής χειρουργικής, ακτινολογικές έρευνες χρησιμοποιήθηκαν για τη μελέτη της μορφολογίας του κρανίου και του προσώπου και να παρακολουθήσουν τις επιπτώσεις των διορθωτικών χειρουργικών επεμβάσεων.

Αρχικά, χρησιμοποιήθηκαν απλές ακτινογραφίες. Οι απλές ακτινογραφίες χρησιμοποιούνται ευρέως σε ασθενείς με κρανιοσυνοστεώσεις,^[403, 404, 420] παρά τη δυσκολία που εμφανίζουν, ορισμένες φορές, στην επαρκή αξιολόγηση των ραφών και των μεταβλητών τεχνικών που χρησιμοποιούνται.^[2] Παρόλα αυτά υπάρχουν κάποια διαγνωστικά κριτήρια, που αφορούν τις απλές ακτινογραφίες κρανίου, τα οποία ενισχύουν την διαγνωστική προσέγγιση μιας συνοστεωμένης ραφής:

α. η έλλειψη φυσιολογικής διαύγειας στο κέντρο της ραφής. Σε ορισμένες περιπτώσεις η φυσιολογική εμφάνιση της ραφής στις ακτίνες – Χ (ακόμη και σε CT) μπορεί να οφείλεται σε εστιακό σχηματισμό οστέινης αιχμής (ακίδας).^[424]

β. δακτυλιοειδή εντυπώματα του θόλου του κρανίου «*beaten copper calvaria BCC*» (που μπορούν περιστασιακά να φανούν και οφείλονται σε εντύπωμα του οστού από τις υποκείμενες έλικες), διάσταση της ραφής και η διάβρωση του τουρκικού εφιππίου, μπορούν να φανεί σε περιπτώσεις αυξημένης ICP.^[425] Τα δακτυλιοειδή εντυπώματα (BCC) παράγουν μια χαρακτηριστική διάστικτη εμφάνιση των οστών, με διαυγάσεις ποικίλου βάθους που περιβάλλονται από κακώς περιγεγραμμένες άκρες.

Σε περίπτωση μονόπλευρης στεφανιαίας συνοστεώσεως, η επίδραση της βλάβης στον κόγχο φαίνεται καλύτερα σε μία προσθιοπίσθια (AP) ακτινογραφία κρανίου, με ανύψωση και κατάδειξη του πάσχοντος κόγχου, που οδηγεί σε ένα σχήμα, που περιγράφεται ως «**μάτι αρλεκίνου**» (*harlequin eye sing*).^[2, 4, 8]

Οι απλές ακτινογραφίες κρανίου είναι χρήσιμες για τον εντοπισμό των πρόωρα συνοστεωμένων ραφών, καταδεικνύουν την συνολική μορφολογία του κρανίου και προσδιορίζουν την παρουσίας εντοπισμένων προβλημάτων, όπως για παράδειγμα, οστέινες ζώνες που αλλοιώνουν τη φυσιολογική ανάπτυξη του κρανίου και τον προσδιορισμό της παρουσίας των γενικευμένων προβλημάτων,

όπως τα δακτυλιοειδή εντυπώματα, που δείχνουν ενδοκρανιακή υπέρταση. Σειρά ακτινογραφιών χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της εξέλιξης της παραμόρφωσης, σε οριακές περιπτώσεις ή σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα πιθανή κρανιοστένωση μετά από χειρουργική επέμβαση.

Η χρήση τυποποιημένων απόψεων επιτρέπει τη μέτρηση κεφαλομετρικών χαρακτηριστικών και τη συνεχή παρακολούθηση τους. Διάφοροι δείκτες έχουν επινοηθεί και χρησιμοποιούνται για αυτές τις συγκρίσεις. Ο πιο δημοφιλής δείκτης είναι ο κρανιακός δείκτης που περιγράφηκε από τον Cronqvist.^[426] Ένας σημαντικός αριθμός επιστημονικών εργασιών υπάρχει και διερευνά την αξία των κεφαλομετρικών μελετών για την ανάπτυξη της κεφαλής και του προσώπου σε κανονική κατάσταση και σε κρανιοσυνοστεώσεις, στις οποίες μπορεί να παρακολουθείται η επίδραση των διορθωτικών χειρουργικών επεμβάσεων. Βέβαια, πρέπει επίσης να σημειωθεί, ότι μετρήσεις (δείκτες), όπως μετωπιοιακή περίμετρος κεφαλής μπορεί να μην είναι διαταραγμένη, ακόμη και σε περίπτωση παραμορφωμένου σχήματος του κρανίου.^[8]

Η ανάπτυξη του θόλου του κρανιακού και η ωρίμανση του σκελετού του προσώπου έχει αποδειχθεί ότι συμβαίνουν σε διαφορετικές ηλικίες.^[403, 404, 420] Επίσης, διαφορετικοί τύποι κρανιοσυνοστεώσεων έχει δειχθεί ότι έχουν διαφορετική αύξηση του θόλου και της βάσης του κρανίου, που προκαλείται με διαφορετική παθολογική εμπλοκή των ραφών του πρόσθιου και του οπίσθιου τμήματος της βάσης του κρανίου, υποστηρίζοντας έτσι παλαιότερες απόψεις ότι οι ραφές της βάσης του κρανίου εμπλέκεται στη μορφογένεση ορισμένων τύπων κρανιοσυνοστεώσεων.

Αν η διάγνωση είναι αμφίβολη, τότε μια υψηλής ευκρίνειας αξονική τομογραφία (CT) είναι χρήσιμη. Η εισαγωγή της CT παρείχε ένα πιο λεπτομερή τρόπο απεικόνισης της ενδοκράνιας παθολογίας. Κατέστη δυνατή η απεικόνιση, λεπτομερώς, της ανατομίας του κρανίου και του εγκεφαλικού παρεγχύματος. Οι συνοστεωμένες ραφές καθορίζονται με σαφήνεια, το ανώμαλο περίγραμμα του κρανίου μπορεί να εκτιμηθεί καλύτερα και μπορούν να αποδειχθούν πιθανές συνοδές ανωμαλίες, όπως ο υδροκέφαλος. Η σχέση των μαλακών μορίων και των

οστών του κρανιοπροσωπικού σκελετού μπορούν να μελετηθούν με κάθε λεπτομέρεια. Η βάση του κρανίου, ιδιαίτερα, η οποία δεν είναι σαφής στις απλές ακτινογραφίες, είναι πολύ σαφέστερη στις εικόνες της αξονική τομογραφία.

Στην περίπτωση της λαμβδοειδούς συνοστέωσης η αξονική τομογραφία (οστικά παράθυρα) μπορεί να δείξει λεπτότερο ή διαβρωμένο έσω πέταλο στην ινιακή περιοχή σε ποσοστό 15-20% των περιπτώσεων 53 και σε ποσοστό > 95% από την πλευρά της βλάβης. Η ραφή μπορεί να φαίνεται κλειστή. Επίσης μπορούν να φανούν ανωμαλίες του εγκεφάλου σε ποσοστό <2%, όπως ετεροτοπίες, υδροκεφαλία, αγενεσία του μεσολοβίου αλλά και σε ποσοστό \approx 70% σημαντική διεύρυνση του μετωπιαίου υπαραχνοειδούς χώρου.

Η αρχή της κεφαλομετρίας έχει εφαρμοστεί και στην αξονική τομογραφία. Χρησιμοποιώντας διάφορα σταθερά οδηγία σημεία, έχουν διερευνηθεί η ανάπτυξη των διαφόρων τμημάτων του κρανίου και ιδίως της βάσης και του κογχικού συμπλέγματος, σε κανονική κατάσταση και σε κρανιοσυνοστεώσεις και έχει ποσοτικοποιηθεί η επίδραση των διορθωτικών χειρουργικών επεμβάσεων. Η ανάπτυξη της βάσης του κρανίου έχει αποδειχθεί ότι είναι διαφορετική στα διάφορα είδη των κρανιοσυνοστεώσεων, ανάλογα με τη συμμετοχή της πρόωρα συνοστεωμένης ραφής και είναι μορφολογικά πιο ανώμαλη στη συνοστέωση μίας ραφής ή τη μη συνδρομική αμφιστεφανιαία συνοστέωση από ότι σε κάποια συνδρομική μορφή.^[403, 404] Σε συνδρομικού τύπου κρανιοσυνοστεώσεις, το κρανίο, έχει αποδειχθεί ότι είναι ευρύτερο στο επίπεδο της στεφανιαίας ραφής και βραχύτερο στο μέσο οβελιαίο επίπεδο. Οι κόγχοι είναι μικρότεροι, ευρύτεροι και περισσότερο προεξέχοντες. Αυτό αποτελεί μια αριθμητική επιβεβαίωση των κλινικών παρατηρήσεων της βραχυκεφαλίας και του εξόφθαλμου.^[420]

Η ανάπτυξη, στη συνέχεια, της αξονική τομογραφία με τρισδιάστατη ανασύνθεση (3D-CT) προσθέσει μια νέα διάσταση στην απεικόνιση κρανιοσυνοστεώσεις. Η τεχνική αυτή είναι ιδιαίτερα κατάλληλη για τις οστέινες δομές και οι εικόνες της μπορούν να καταδείξουν λεπτομερή ανατομία του κρανίου με μια προοπτική, η οποία είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την κατανόηση των σύνθετων κρανιοπροσωπικών δυσμορφιών. Ο θόλος του κρανίου και οι

παραμορφώσεις της βάσης μπορούν να εκτιμηθούν σε τρεις διαστάσεις. Χαρακτηριστικά όπως, ένα ρηχός πρόσθιος κρανιακός βόθρος, παραμορφωμένοι δυστοπικοί κόγχοι, ανώμαλο κρανιακό περίγραμμα και μια ασύμμετρη βάση μπορούν όλα να απεικονιστούν ρεαλιστικά. Αυτός ο τρόπος απεικόνισης έχει αποδειχθεί πολύτιμος για το λειτουργικό σχεδιασμό και την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της χειρουργικής επέμβασης.

Συμπερασματικά, τα διαγνωστικά σημεία στην αξονική τομογραφία κρανίου^[8], τα οποία ενισχύουν την διαγνωστική προσέγγιση μιας κρανιοσυνοστέωσης είναι: **α)** γίνεται πιο εύκολα κατανοητό το κρανιακό περίγραμμα, **β)** μπορεί να εμφανιστούν πυκνώσεις ή / και προεξοχές στη πλευρά της συνοστέωσης, **γ)** μπορεί να αποδειχτεί εάν υπάρχει υδροκεφαλία, **δ)** μπορεί να φανεί διεύρυνση του μετωπιαίου υπαραχνοειδούς χώρου,^[427] **ε)** η τρισδιάστατη αξονική τομογραφία μπορεί να βοηθήσει καλύτερα στην απεικόνιση των ανωμαλιών.

Σε αμφισβητήσιμες περιπτώσεις, μπορεί να πραγματοποιηθεί ένα σπινθηρογράφημα με τεχνητό (*technetium bone scan*).^[428] Τα διαγνωστικά προνόμια του σπινθηρογραφήματος είναι ότι: **α)** υπάρχει μικρή πρόσληψη του ισοτόπου σε οποιαδήποτε από τις ραφές του κρανίου κατά τις πρώτες εβδομάδες της ζωής, (σύμφωνα με τη συνήθη αδράνεια κατά τις πρώτες εβδομάδες της ζωής) στη συνέχεια αυξάνεται, κυρίως στη λαμβδοειδή ραφή κατά το πρώτο έτος, με μέγιστη πρόσληψη τους τρεις μήνες,^[429] **β)** σε πρόωρη σύγκλιση μιας ραφής, θα αποδειχθεί αυξημένη δραστηριότητα σε σύγκριση με άλλη (φυσιολογική) ραφή, **γ)** σε εντελώς κλειστή ραφή, δεν θα φανεί πρόσληψη ραδιοφαρμάκου.

Η αξονική τομογραφία και πιο πρόσφατα η μαγνητική τομογραφία (MRI) έχουν χρησιμοποιηθεί τόσο στην κλινική πρακτική για προεγχειρητικό σχεδιασμό και μετεγχειρητική παρακολούθηση όσο και στην έρευνα, στα πλαίσια της εξερεύνησης των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην πρόκληση την παραμόρφωση του κρανίου.

Η μαγνητική τομογραφία προσφέρει βελτιωμένη ευκρίνεια των ενδοκράνιων των μαλακών δομών, συνήθως για τις περιπτώσεις με συναφείς ενδοκράνιες

ανωμαλίες^[8] σε σύγκριση με αξονική τομογραφία. Πρόσφατα, το ενδιαφέρον επεκτείνεται πέρα από τα οστά του κρανίου και στο περιεχόμενό του. Ο πλούτος των πληροφοριών αναδεικνύεται σταδιακά. Ένα υψηλό ποσοστό επίκτητης κήλης της παρεγκεφαλίδα (αμυγδαλών) έχει ήδη αποδειχθεί ότι συμβαίνει σε παιδιά με συνδρομικού τύπου κρανιοσυνοστεώσεις, ιδιαίτερα τα παιδιά με σύνδρομο Crouzon και Apert. Κήλη του οπίσθιου βόθρου έχει παρατηρηθεί σε ποσοστό περίπου 70% αυτών των ασθενών. Παρεγκεφαλιδική κήλη έχει αποδειχθεί ότι προκαλείται από πρόωρη σύγκλιση των λαμβδοειδών ραφών. Άλλες ανωμαλίες που αξιολογούνται πολύ καλύτερα με τη χρήση της MRI είναι ο υδροκέφαλο καθώς και παρεγχυματικές αναπτυξιακές ανωμαλίες, όπως ανωμαλίες μυελίνωσης και παραμορφώσεις των αεραγωγών, που συνδέεται με υποπλασία της άνω γνάθου που βλέπουμε στα σύνδρομα Crouzon και Apert.

Η κοινή πρακτική στις περισσότερες μονάδες παιδιατρικής νευροχειρουργικής, περιλαμβάνει τουλάχιστον την απλή ακτινογραφία και αξονική τομογραφία πριν από την επέμβαση. Μαγνητικές τομογραφίες χρησιμοποιούνται σε μακροχρόνια παρακολούθηση συνδρομικών περιπτώσεις ή σε παιδιά που παρουσιάζονται αργότερα, μετά τους πρώτους μήνες της ζωής.

Σημαντικό κλινικό σημείο, ιδιαίτερα στις πολλαπλές (συνδρομικές και μη) κρανιοσυνοστεώσεις αποτελεί η αυξημένης ενδοκράνια πίεση (ICP). Τα διαγνωστικά κριτήρια της αυξημένης ICP^[8] σε νεογέννητο με κρανιοσυνοστέωση περιλαμβάνουν: **α)** ακτινογραφικές ενδείξεις (σε απλή ακτινογραφία κρανίο ή αξονική τομογραφία), **β)** αποτυχία ανάπτυξης του θόλου του κρανίου. Σε αντίθεση με μη συνοστεωμένο κρανίο όπου η αυξημένη ICP προκαλεί στο νεογέννητο μακροκρανία, εδώ η συνοστέωση είναι αυτή που προκαλεί την αυξημένη ICP και την έλλειψη ανάπτυξης του κρανίου. **γ)** οίδημα οπτικών θηλών και **δ)** αναπτυξιακή καθυστέρηση.

Η αιτία και ο μηχανισμός της ενδοκράνιας υπέρτασης σε παιδιά με κρανιοσυνοστεώσεις^[419, 430-434] δεν είναι καλά κατανοητά. Ενδοκράνια υπέρταση μπορεί να οφείλεται σε άλλες αιτίες ή και σε αίτια άσχετα με την στένωση του κρανίου, όπως είναι η ανώμαλη φλεβική παροχέτευση της βάσης του κρανίου, που προκαλεί φλεβική υπέρταση, ο υδροκέφαλος και απόφραξη των ανώτερων

αεραγωγών. Ο ρόλος της φλεβικής υπέρτασης έχει εκτιμηθεί καλύτερα τα τελευταία χρόνια.

5.3.7. Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου

Η αιτιολογία των κρανιοσυνοστεώσεων δεν είναι ξεκάθαρη προς το παρόν, αλλά γενετικές ανωμαλίες που σχετίζονται με τη συγκεκριμένη νόσο αναγνωρίζονται όλο και περισσότερο.

5.3.7.1. Αίτια - Επιβεβαιωμένοι Παράγοντες κινδύνου^[2, 4, 8, 386, 403, 404]

Ως κρανιοσυνοστέωση, όπως αναφέρθηκε, ορίζεται η πρόωρη σύγκλιση των κρανιακών ραφών, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει τα ζεύγη των στεφανιαίων ραφών, τα ζεύγη των λαμβδοειδών ραφών, τη μεσομετωπιαία και την οβελιαία ραφή.

Οι κρανιοσυνοστεώσεις εμφανίζονται είτε μόνες τους ή σε συνδυασμό με άλλες ανωμαλίες, με τη μορφή σπάνιων συνδρόμων ή συστηματικών διαταραχών^[389]. Μπορεί να είναι δευτεροπαθείς επί εδάφους μητρικών μεταβολικών διαταραχών,^[388, 435] όπως ο υπερθυρεοειδισμός, η ιδιοπαθής υπασβεστιαμία, η ιδιοπαθής υπεραβεστιαμία, η οικογενής υποφωσφαταιμία, οι διαταραχές στον μεταβολισμό της Βιταμίνης D (αυξημένα επίπεδα μεταβολισμού της Βιταμίνης D ή έλλειψη Βιταμίνης D), η ραχίτιδα (ποικίλες μορφές), δυσπλασιών^[388] με ανεπαρκή ανάπτυξη του εγκεφάλου, όπως η ολοπροσεγκεφαλία, η μικροκεφαλία ή η εγκεφαλοκήλη, βλενοπολυσακχαριδώσεων^[388] (π.χ. το σύνδρομο Hurler, το σύνδρομο Morquio, η βλενολιπίδωσης II^[436] & III, η ανεπάρκεια της βήτα-γλυκουρονιδάσης), λυσσωματικών διαταραχών, όπως η Άλφα-μαννοσίδωση^[437-439] (ανεπάρκεια άλφα-μαννοσιδάσης), αιματολογικών νοσημάτων,^[386, 388, 435] όπως η ιδιοπαθής πολυκυτταραιμία (*Polycythemia vera* ή *Vaquez-Osler disease*),^[388, 435] η θαλασσαιμία, η δρεπανοκυτταρική αναιμία, όπου εμφανίζεται υπερπλασία του μυελού των οστών, ο συγγενής αιμολυτικός ίκτερος^[435] καθώς και ιατρογενών

διαταραχών,^[388] όπως επί εδάφους παροχτευθείσας υδροκεφαλίας με βαλβίδα χαμηλής πίεσης.

Στις μητρικές μεταβολικές διαταραχές, εντάσσεται η ασθένεια του θυρεοειδούς. Είναι ένα κοινό πρόβλημα μεταξύ των γυναικών της αναπαραγωγικής ηλικίας, αλλά συχνά παραμένει αδιάγνωστη. Η μητρική νόσο του θυρεοειδούς έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο κρανιοσυνοστεώσεις. Οι Carmichael et al.^[440] υπέθεσαν ότι οι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για τη νόσο του θυρεοειδούς θα μπορούσε να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κρανιοσυνοστεώσεις μεταξύ των γυναικών που δεν έχουν διαγνωστεί με νόσο του θυρεοειδούς. Έτσι χρησιμοποίησαν πολυμεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση για την εκτίμηση προσαρμοσμένων λόγων πιθανοτήτων (adjusted odds ratios - AOR) και τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (CI). Μετά τον αποκλεισμό των γυναικών με διαγνωσμένη νόσο του θυρεοειδούς, οι νεότερες την ηλικία της μητέρας (AOR 0,7, 95% CI 0.6-0.9, για <25 έτη έναντι 25-29), η μαύρη ή άλλη φυλή - εθνικότητα (AOR 0,3, 95% CI 0.2-0.4 και AOR 0,6, 95% CI 0.4-0.8, αντίστοιχα, σε σχέση με το μη-ισπανόφωνους λευκούς), τα φάρμακα ή οι διαδικασίες γονιμότητας (AOR 1,5, 95% CI: 1.2-2.0) και η κατανάλωση αλκοόλ (AOR 0,8, 95% CI: 0.7-0.9) σχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο κρανιοσυνοστεώσεων, με βάση τα διαστήματα εμπιστοσύνης που εξαιρούνται 1.0. Αυτή η σχέση με τις κρανιοσυνοστεώσεις είναι συνεπείς με την κατεύθυνση της σχέσης τους με τη δυσλειτουργία του θυρεοειδούς (δηλαδή, η μικρότερη ηλικία, η μαύρη φυλή, η εθνικότητα και η κατανάλωση αλκοόλ συνδέονται με μειωμένο κίνδυνο για προβλήματα γονιμότητα που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για νόσου του θυρεοειδούς). Επομένως, αυτή η μελέτη παρέχει υποστήριξη για την υπόθεση ότι οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με δυσλειτουργία του θυρεοειδούς, επίσης, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για κρανιοσυνοστεώσεις. Η βελτίωση της κατανόησης της πιθανής σύνδεσης μεταξύ της μητρικής λειτουργία του θυρεοειδούς και των κρανιοσυνοστεώσεων στους απογόνους είναι σημαντική, δεδομένου ότι κρανιοσυνοστεώσεις έχουν σημαντική νοσηρότητα και η νόσος του θυρεοειδούς είναι υπό περιορισμένη διάγνωση, κάτι δυνητικά τροποποιήσιμο.

Οι κρανιοσυνοστεώσεις μπορεί να επαχθούν μέσω δράσης εσωτερικών και εξωτερικών δυνάμεων. Οι εσωτερικές δυνάμεις, επίσης, μπορεί να είναι μηχανικές. Σε μικροκεφαλία, η απουσία ανάπτυξης του εγκεφάλου οδηγεί σε απουσία του φυσιολογικού ερεθίσματος που τείνει τις ραφές σε όλο το μήκος τους, με αποτέλεσμα οι κρανιακές ραφές να είναι ακαθόριστες ή να απουσιάζουν. Όπως αναφέρθηκε, η σκληρά μήνιγγα παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας της ραφής και είναι πιθανή η συνεισφορά της στο πρόωρο κλείσιμο. Στη μικροκεφαλία, η ανώμαλη ή ατελής σκληρά μήνιγγα μπορεί να είναι εν μέρει υπεύθυνη για την περιορισμένη ανάπτυξη του κρανιακού θόλου και την ανώμαλη απουσία των ραφών. Η σποραδική απουσία της μετωπιαίας ραφής στην ολοπροσεγκεφαλία υποστηρίζει την ιδέα αυτή. Η ευμετάβλητη ανατομία σε κάθε ασθενή μπορεί να οδηγήσει σε απρόβλεπτη σχέση της σκληράς μήνιγγας στην περιοχή της μετωπιαίας ραφής, με αποτέλεσμα το σχηματισμό αυτής της ραφής μόνο σε ασθενείς με καλή παράθεση της σκληράς μήνιγγας στο μετωπιαίο οστό. Μελέτες του Levine et al.^[441], υποστηρίζουν περαιτέρω τη σημασία της σκληράς μήνιγγας στη λειτουργία της ραφής.

Άλλα αίτια αποτυχίας της φυσιολογικής ανάπτυξης του κρανίου περιλαμβάνουν την ελλιπή ανάπτυξη του εγκεφάλου, η οποία μπορεί οφείλεται σε κάποιο από τα αίτια αναστολής της ανάπτυξης των εγκεφαλικών ημισφαιρίων ενδομήτρια, όπως λυσεγκεφαλία, μικροπολυγυρία και ορισμένες περιπτώσεις υδρανεγκεφαλίας. Κρανιοσυνοστεώσεις μπορούν να εμφανιστούν και επί εδάφους συγγενών ανωμαλιών του εγκεφάλου, όπως οι εγκεφαλοκήλες.^[388] (παρ. 5.5)

Η Άλφα-μαννοσίδωση,^[442] είναι μια σπάνια, αυτοσωματική, υπολειπόμενη, λυσοσωματική, πολυσυστηματική, προοδευτική διαταραχή αποθήκευσης, που προκαλείται από ανεπάρκεια της άλφα-μαννοσιδάσης. Έχει περιγραφεί σε ανθρώπους, βοοειδή, οικιακές γάτες, ποντικούς και ινδικά χοιρίδια. Στους ανθρώπους, η άλφα-μαννοσίδωση οδηγεί στην προοδευτική προσωπικές και σκελετικές ανωμαλίες, κρανιοσυνοστεώσεις, κινητικές δυσλειτουργίες, διαταραχές της ακοής, διανοητική ανικανότητα, υποτροπιάζουσες λοιμώξεις και ανοσολογική ανεπάρκεια. Εμφανίζει σχετική μεταβλητότητα στις κλινικές της εκδηλώσεις και η τρέχουσα θεραπεία βρίσκεται υπό έρευνα.

Μη συνδρομικές (μεμονωμένες) κρανιοσυνοστεώσεις εμφανίζονται σποραδικά. Δεν έχει προσδιοριστεί συγκεκριμένο πρότυπο κληρονομικότητας, αν και σε μερικές οικογένειες είναι γνωστό ότι η διαταραχή είναι κληρονομούμενη με ένα αυτοσωματικό επικρατών μοτίβο σε ποσοστό σε 4-10% των ασθενών. 2-6% των νεογνών με στεφανιαία συνοστέωση και 8-14% των νεογνών με οβελιαία συνοστέωση (η μεταβλητή αφορά τους διάφορους τύπους των φαινοτύπων). Σε οικογενείς περιπτώσεις, η μεταβλητή έχει παρατηρηθεί ότι έχει κάθετη και οριζόντια διεισδυτικότητα. Σε μια πρόσφατη δημοσίευση, περιγράφεται ως επιχείρημα η μονόπλευρη στεφανιαία κρανιοσυνοστεώσεως στην οικογένεια του Αβραάμ Λίνκολν.^[443]

Στην περίπτωση της μετωπιαίας συνοστέωσης, πολλά από αυτά τα παιδιά έχουν μια ανωμαλία στο 19p χρωμόσωμα^[8] και είναι καθυστερημένα. Γενετικές ανωμαλίες σε μη συνδρομική μορφές κρανιοσυνοστεώσεων δεν έχουν ταυτοποιηθεί. Παρόλα αυτά, μεμονωμένη περίπτωση, νέας ετερόζυγης μετάλλαξης του FGFR2 (943 G → T, που κωδικοποιεί το υποκατάστατο του αμινοξέος Ala315Ser)^[444] σε ένα κορίτσι με μη συνδρομική μονόπλευρη στεφανιαία κρανιοσυνοστεώσεως, αναφέρεται. Η μετάλλαξη ήταν επίσης παρούσα στη μητέρα της και την μητέρα του παππού της, που είχαν ήπια ασυμμετρία του προσώπου αλλά δεν είχαν κρανιοσυνοστεώση. Κανένα από αυτά τα άτομα δεν είχε το συνδρομική εμφάνιση, που τυπικά σχετίζονται με μεταλλάξεις FGFR2. Ωστόσο, το μαιευτικό ιστορικό αποκάλυψε ότι επίμονη προβολή των γλουτών ενδομήτρια και ο τοκετός έγινε με καισαρική τομή, κατά την οποία η συμπίεση του κρανίου ήταν εμφανής.

Οι κρανιοσυνοστεώσεις σπάνια συνδέονται με υδροκέφαλο.^[445, 446] Ο ισχυρισμός ότι η κρανιοστένωση μπορεί να ακολουθήσει παροχέτευση ENY για υδροκέφαλο δεν έχει αποδειχθεί. Υπάρχει η υπόθεση ότι παροχέτευθεις υδροκέφαλος μπορεί να περιορίσει απότομα την φυσιολογική ανάπτυξη του εγκεφάλου, με αποτέλεσμα η προκύπτουσα έλλειψη τάσης στις ραφές να προκαλέσει πρόωμη συνοστέωση.

Άλλα αίτια αποτυχίας της φυσιολογικής ανάπτυξης του κρανίου περιλαμβάνουν την έλλειψη ανάπτυξης του εγκεφάλου, η οποία μπορεί οφείλεται σε κάποιο από τα αίτια αναστολής της ανάπτυξης των εγκεφαλικών ημισφαιρίων ενδομήτρια, όπως λυσεγκεφαλία, μικροπολυγυρία και ορισμένες περιπτώσεις υδρανγκεφαλίας. Από την άλλη, ασθενείς με μη συνδρομική κρανιοστένωση μπορεί να εμφανίσουν υδροκέφαλο σε πολύ μικρό ποσοστό 0,3% και αυτό σε περιπτώσεις σύνθετων κρανιοστενώσεων με συνυπάρχουσα χρόνια κήλη των αμυγδαλών στο μείζων τμήμα και στένωση του σφαγιτιδικού τμήματος.^[446]

Ένα από τα κύρια αίτια των μη συνδρομικών κρανιοσυνοστεώσεων είναι οι πρωτοπαθείς ανωμαλίες του θόλου του κρανίου. Η ελαττωματική οστεοποίηση των οστών του θόλου του κρανίου μπορεί να οφείλετε: **α)** σε αυξημένη οστεοβλαστική - οστεοεπαγωγική δραστηριότητας, η οποία μπορεί να είναι γονιδιακά καθορισμένης, όπως σε μια γονιδιακή μετάλλαξη. **β)** σε υπεραιμία της σκληράς μήνιγγος κατά την εμβρυική ζωή. Η σκληρά μήνιγγα αποτελεί τον οδηγό - ρυθμιστικό παράγοντα στην ανάπτυξη του κρανίου. **γ) στη θεωρία των μικροκόκκων (the microspicule hypothesis).**^[424]

Τα παιδιά που πλήττονται από κρανιοσυνοστέωση είναι φυσιολογικά νευρολογικά και το οστό που γεφυρώνει τις ραφές είναι ιστολογικά φυσιολογικό. Ο μηχανισμός της φυσιολογικής ή της παθολογικής συνοστέωσης μιας ραφής είναι επί της ουσίας άγνωστη. Τα γεγονότα αυτά οδήγησαν τους συγγραφείς Burke et al.^[424] να επανεξετάσουν την κανονική ανατομία μιας ραφής και την έννοια της ανάπτυξης του κρανίου σε ένα ζωικό μοντέλο. Έτσι διεξήχθη σε ραφές του θόλου του κρανίου νεογνών κουνελιού ιστοχημική χρώση για τον προσδιορισμό οστεοβλαστών και οστεοκλαστών και σήμανση με τετρακυκλίνη. Οι οστεοβλάστες βρίσκονται σε όλες τις οστικές επιφάνειες, συμπεριλαμβανομένων των άκρων της ραφής, αλλά δεν επεκτείνονται σε όλο το χώρο της ραφής. Έτσι, το περίοστεο δεν γεφυρώνει τη ραφή. Οι οστεοκλάστες βρίσκονται μόνο στο χώρο της διπλής. Με αυτό τον τρόπο, δεν υπάρχει κανένας μηχανισμός για την αφαίρεση οστού επί ή εντός της ραφής. Η σήμανση με τετρακυκλίνη αποκάλυψε τεράστια παραγωγή οστού στη ραφή σε σύγκριση με τις επιφάνειες της σκληράς μήνιγγος και του περιοστέου. Εντοπίστηκαν μικροσκοπικά θραύσματα (κόκκοι - microspicules) οστού που γεφυρώνουν τη ραφή.

Με βάση τις παραπάνω παρατηρήσεις λοιπόν , προτείνετε από τους συγγραφείς μια νέα **υπόθεση** για το μηχανισμό της φυσιολογικής και παθολογικής σύγκλεισης μιας ραφής, **the microspicule hypothesis**.

Οστικά θραύσματα (microspicules) φυσιολογικά και περιοδικά μορφοποιούν και γεφυρώνουν τις ραφές. Δεδομένου ότι δεν υπάρχει φυσιολογικός μηχανισμός (οστεοκλάστες) για την άρση αυτών των θραυσμάτων, προτείνουμε ότι οι φυσιολογικές μηχανικές δυνάμεις, που προέρχονται από την ανάπτυξη του εγκεφάλου, θα τα αναγκάσουν να σπάσουν. Ένας κόκκος που αποτυγχάνει να σπάσει λειτουργεί ως ικρίωμα, επί του οποίου εναποτίθεται περισσότερο οστό, με αποτέλεσμα την σύγκλειση της ραφής. Η σύγκλειση λοιπόν των ραφών, εμφανίζεται ως αποτέλεσμα συνεχών μικροσυνοστεώσεων, που είναι φυσιολογικό φαινόμενο στην ανάπτυξη του θόλου του κρανίου. Η αιτία αυτής της σύγκλεισης μπορεί να γίνει αντιληπτή είτε ως αποτέλεσμα του ότι οι οστικές γέφυρες γίνονται πολύ ισχυρές είτε ότι οι δυνάμεις είναι ανίσχυρες να σπάσουν τους φυσιολογικούς κόκκους. Κρανιοσυνοστέωση μονήρους ραφής προκύπτει όταν αυτή η φυσιολογική διαδικασία για κάποια αίτια συμβαίνει πρόωρα.

Κάθε κατάσταση, που μειώνει τις φυσιολογικές μηχανικές καταπονήσεις που εφαρμόζονται στις αναπτυσσόμενες ραφές του θόλου του κρανίου μπορεί να προδιαθέτει σε κρανιοσυνοστεώσεις. Τέτοιες καταστάσεις μπορεί να περιλαμβάνουν, μειωμένη εμβρυική ανάπτυξη (π.χ. δυσπλασίες του ΚΝΣ), ενδομήτριος περιορισμός της κεφαλής του εμβρύου^[447-450] (π.χ. δίδυμα, αμνιακές ταινίες, παραλλαγή της ανατομίας της μήτρας ή παρατεταμένη κάθοδο στο κανάλι της γέννησης) ή κάποιες μεταβολές στην ομοιόσταση των υγρών εντός του εμβρύου με αποτέλεσμα παροδικά μειωμένη ενδοκράνια πίεση (σε σχέση με την πίεση του αμνιακού υγρού). Η κλινική έκταση της σύντηξης και η προκύπτουσα παραμόρφωση του θόλου του κρανίου, έχει σχέση με την ηλικία κατά την οποία ο πρώτος μικρόκοκκος αποτυγχάνει να σπάσει. Αυτή είναι η ανώμαλη διαδικασία της κρανιοσυνοστεώσεως.

Επιβεβαιωμένο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση κρανιοστενώσεων αποτελούν επίσης, οι πρωτοπαθείς ανωμαλίες της Βάσης του κρανίου. Το 1959 ο Moss^[365] υπέθεσε ότι η παθογένεια της πρόωρης κρανιακής συνοστέωση οφείλεται σε πρωτοπαθείς ανωμαλίες στη βάση του κρανίου. Ο ίδιος τονίζει ότι η σκληρά

μήνιγγα είναι στερεά συνδεδεμένη με τη βάση του κρανίου σε πέντε βασικά σημεία: στο ηθμοειδές οστό, στις ελάσσονες πτέρυγες του σφηνοειδούς και στις λιθοειδικές ακρολοφίες, όπου υπάρχουν ινώδης ταινίες της σκληράς μήνιγγας, που στοχεύουν στο θόλο, στην ίδια κατεύθυνση με τις κρανιακές ραφές. Αυτές οι ινώδεις ταινίες μεταφέρουν αμοιβαίες μηχανικές δυνάμεις μεταξύ της βάσης και του θόλου του κρανίου κατευθύνοντας την ανάπτυξη του σε συγκεκριμένες διευθύνσεις. Χωρίς αυτές τις ταινίες το κρανίο θα εντελώς σφαιρικό σχήμα.

Το πρώτο γεγονός φαίνεται να είναι η ελαττωματική οστεοποίηση πολλών οστών της βάσης του κρανίου, επί της οποίας οι μορφές και οι σχέσεις του επηρεάζονται. Αυτό προκαλεί μια μεταβολή των δυνάμεων, παράγοντας τάση μεταξύ των πέντε ινωδών ταινιών της σκληράς μήνιγγας που κατευθύνονται από τη βάση προς το θόλο με αποτέλεσμα την κρανιακή συνοστέωση, η οποία καθορίζει ότι η εγκεφαλική ανάπτυξη θα κατευθυνθεί ανώμαλα. Σε αυτή την υπόθεση οι ραφές δεν έχουν υποστεί βλάβη, πρόκειται κυρίως για περιοχές δευτεροπαθούς ή παθητική οστική ανάπτυξη. Χειρουργικά μπορεί να διακριθεί, σε ορισμένες περιπτώσεις, ένα ανώμαλο σφηνοειδές οστό με μια ψηλαφητή οστέινη ακρολοφία και η σκληρά μήνιγγα πολύ συμπυκνωμένη και τεντωμένη κατά την εισαγωγή της στην ελάσσονα πτέρυγα του σφηνοειδούς.

Η ελαττωματική οστεοποίηση των οστών της βάσης του κρανίου μπορεί να οφείλετε: **α)** σε αυξημένη οστεοβλαστική - οστεοεπαγωγική δραστηριότητα γονιδιακά καθορισμένη (γονιδιακή μετάλλαξη), **β)** σε υπεραιμία της μήνιγγος κατά την εμβρυική ζωή (η μήνιγγα αποτελεί τον οδηγό - ρυθμιστικό παράγοντα στην ανάπτυξη του κρανίου).

Ως διαταραχή στους μηχανισμούς που διέπουν την ανάπτυξη και την αύξηση της βάσης του κρανίου, πρέπει να θεωρηθούν και οι σπάνιες περιπτώσεις μετωποσφηνοειδούς συνοστέωσης, που αποτελούν μια σπάνια αιτία της μονόπλευρης πρόσθιας πλαγιοκεφαλίας.^[387] Πρέπει να αναφερθεί ότι ο Bertelse^[451] είχε ήδη προβλέψει τη σημασία της μετωποσφηνοειδούς ραφής, ως μέρος του δακτυλίου ραφών που σχηματίζεται από την στεφανιαία, τη μετωποσφηνοειδή και τη σφηνοηθμοειδή ραφή λέγοντας: «Είναι εύκολο να φανταστεί κανείς πως η παύση της ανάπτυξης σε αυτόν τον δακτύλιο ραφών δεν μπορεί να αντισταθμίζεται εντελώς από οποιοδήποτε άλλη ραφή».

Η προσπάθεια κατανόηση του κρανίου ως δύο ημι-δακτυλίου, όπως αναπτύχθηκε από τον Rogers, είναι συμβατή με τα ευρήματα σε περιπτώσεις μονόπλευρης πρόσθιας πλαγιοκεφαλίας από μετωποσφηνοειδούς συνοστέωσης. Ο Rogers περιγράφεται την ανάπτυξη του κρανίου ως αποτέλεσμα ανάπτυξης δύο ημι-δακτυλίου, με επακόλουθη υπανάπτυξη ολόκληρου του ομόπλευρου ημι-δακτύλιο με τη συνοστέωση.^[452, 453] Αυτό θα οδηγήσει σε μικρότερο κροταφικό, σφηνοειδές και ζυγωματικό οστό στη σύστοιχη πλευρά.

Άλλο αίτιο αποτελούν οι πρωτοπαθείς αλλοιώσεις του μεσεγγύματος. Αναφέρθηκε αρχικά από τους Park and Powers το 1920⁷, οι οποίοι πρότειναν ότι η κύρια αιτία των κρανιοστενώσεων είναι η ελαττωματική ανάπτυξη του μεσεγγύματος μέσα στο οποίο δημιουργούνται τα οστά του κρανίου.

Το στρώμα του μεσεγγυματικού ιστού πάνω στο οποίο σχηματίζονται τα οστά του κρανίου είναι μικρότερο από το φυσιολογικό, με αποτέλεσμα τα οστά που σχηματίζονται πάνω σ αυτό να έρχονται σε επαφή μεταξύ τους πιο σύντομα (σχηματίζοντας τις ραφές). Όπως είναι γνωστό, τα όρια των οστών του κρανίου παραμένουν διαχωρισμένα, λόγω της διάμεσης αύξησης των μεσεγγυματικών στρωμάτων. Όταν υπάρχει ένα ελάττωμα στο γενετικό υλικό η ικανότητα της φυσιολογικής ανάπτυξης του μεσεγγύματος μειώνεται ή καταργείται, χωρίς να αναπτύξει το εξίδρωμα που έχει την ικανότητα να περιορίζει την οστεοποίηση. Αυτό εξηγεί την πρόωρη συνοστέωση, δεδομένου ότι τόσο σύντομα τα οστά έρχονται σε στενή επαφή. Τα μεσεγγυματικά κενά έχουν αποδειχθεί πειραματικά⁸.

Στηρίζουμε τα κριτήρια αυτά και στο γεγονός ότι μελέτες έχουν διαπιστώσει ανωμαλίες και σε άλλες δομές που προέρχονται επίσης από το μεσεγγύμα. Τα παιδιά αυτά κατά τη μετεγχειρητική περίοδο εμφανίζουν αναιμία, μια κατάσταση η οποία επί του παρόντος δεν έχει διευκρινιστεί και επειδή, όπως γνωρίζουμε, τα στοιχεία αιμοποιητικού συστήματος προέρχονται από το μεσεγγύμα, αυτό θα μπορούσε να είναι μια εξήγηση. Έχει παρατηρηθεί, στο 75% περίπου τέτοιων περιπτώσεων, αυξημένο κλάσμα της πρωτεΐνης Α1. Αυτά τα αποτελέσματα έρχονται

⁷ EDWARDS A. PARK, M.D.; GROVER F. POWERS, M.D., "ACROCEPHALY AND SCAPHOCEPHALY WITH SYMMETRICALLY DISTRIBUTED MALFORMATIONS OF THE EXTREMITIES A STUDY OF THE SO-CALLED "ACROCEPHALOSYNDACTYLISM", Am J Dis Child. 1920; 20(4):235-315. doi:10.1001/archpedi.1920.01910280001001.

⁸ N. Giblin and A. Alley, "Studies in skull growth. Coronal suture fixation" (pages 143–153) Article first published online: 15 FEB 2005 | DOI: 10.1002/ar.1090880202

σε συμφωνία με παλαιότερες μελέτες^[454] και μπορούν επίσης να εξηγηθούν από πρωτογενή ελαττώματα του μεσεγγύματος.

Πρόσφατα, οι Liu et al.^[455], περιέγραψαν ότι κρανιοσυνοστέωση μπορεί να προκληθεί από ανεπάρκεια της πρωτεΐνης Axin2 (axis inhibition protein 2). Είναι μια πρωτεΐνη, που στον άνθρωπο κωδικοποιείται από το γονίδιο AXIN2.^[456] Η κρανιοπροσωπική μορφογένεση καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από τη μεσολάβηση ενός πολύπλοκου ρυθμιστικού μηχανισμού, ο οποίος εξαρτάται σε υψηλό βαθμό από τις πληροφορίες σχηματοποίησης των απόδημων κρανιακών κυττάρων της νευρικής ακρολοφίας (*cranial neural crest* - CNC).^[457] Ως αποτέλεσμα, η πλειοψηφία των κρανιοπροσωπικών δυσπλασιών προκαλούνται από ελαττώματα των CNC.^[458] Τα κύτταρα της CNC οδηγούν σε ευρεία ποικιλία ιστών και δομών, συμπεριλαμβανομένων των οστών του κρανίου.^[459] Γενεαλογικός εντοπισμός και τυχαία ανάλυση της χαρτογράφησης έδειξε ότι το πρόσθιο τμήμα του κρανίου προέρχεται κυρίως από τα κύτταρα της CNC.^[460] Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του κρανίου, οι κρανιακές ραφές χρησιμεύουν ως κέντρα ανάπτυξης για την γέννηση του σκελετού, που επιτυγχάνεται με τη μεσολάβηση υμενογενούς οστεοποίησης.^[461] Η διαδικασία αυτή διαφέρει από την χονδρογενή οστεοποίηση στο σκελετό των άκρων και του κορμού, όπου απαιτείται προηγούμενη διαμόρφωση χόνδρινων προτύπων. Η πρωτεΐνη Axin2 εκφράζεται εξαιρετικά στα κύτταρα της CNC^[462, 463] και στις αναπτυσσόμενες ραφές^[464] και απαιτείται για τη μορφογένεση του κρανίου.^[464] Βέβαια εκφράζεται στις αναπτυσσόμενες ραφές που προέρχονται από τη νευρική ακρολοφία (ρινικό και μετωπιαία οστά) αλλά όχι στο μεσόδερμα (βρεγματικά οστά). Η εξαρτημένη οστεογένεση είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στην απώλεια της πρωτεΐνης Axin2.

Αυτοσωμική επικρατούσα κληρονομικότητα έχει σαφώς προσδιοριστεί σε συνδρομικές μορφές κρανιοσυνοστέωσης, αν και ένας αριθμός ασθενών εμφανίζουν αυθόρμητες νέες μεταλλάξεις. Περισσότερα αναφέρονται στην παράγραφο για τα κρανιοπροσωπικά σύνδρομα.

5.3.7.2. Ενοχοποιούμενοι Παράγοντες κινδύνου

Ένα θετικό οικογενειακό ιστορικό για κρανιοσυνοστέωση (OR: 19.01 και 95% CI: 2.24-160.7)^[465] είναι πολύ ισχυρός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για

κρανιοσυνοστεώσεις. Βέβαια, προκειμένου να μειωθεί η εμφάνιση των κρανιοσυνοστεώσεων, απαιτούνται πιο αναλυτικές μελέτες και σε μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος, που για να επιβεβαιώνεται ο ρόλο των περιβαλλοντικών παραγόντων.

Ενδομήτρια αίτια μπορεί να ενοχοποιούνται για την εμφάνιση κρανιοστενώσεων στην νεογνική ηλικία. Οι κρανιοσυνοστεώσεις μπορεί να επαχθεί μέσω εσωτερικών και εξωτερικών δυνάμεων. Περιβαλλοντικές (εξωτερικές) δυνάμεις μπορεί να προκαλέσει πρόωρη σύντηξη των ραφών. Η αλλοίωση της σχέσης μεταξύ εξωτερικής και εσωτερικής πίεσης της εγκύου μήτρας ή ενδομήτριες μηχανικές δυνάμεις μπορεί να προκαλέσουν, προγεννητικά, συμπίεση της κεφαλής του εμβρύου, με αποτέλεσμα περιορισμός της ανάπτυξης της κεφαλής, που ενοχοποιείται για μερικές περιπτώσεις κρανιοσυνοστεώσεων. Πειράματα σε πειραματόζωα, έχουν επιβεβαιώσει ότι ο ενδομήτριος περιορισμός της κεφαλής, επάγει την έκφραση οστεογόνων παραγόντων ανάπτυξης (TGF-betas)^[466] στα εμβρυϊκά οστά του κρανιακού θόλου και την υποκείμενη σκληρά μήνιγγα. Πρόκειται για καταστάσεις ενδομήτριου περιορισμού^[450] που είναι υπεύθυνες για μια σειρά από δομικές ατέλειες του κρανιοπροσωπικού και περιφερειακού σκελετού που περιλαμβάνει κρανιοσυνοστέωση (πλαγιοκεφαλία ή πλαγιοκεφαλία θέσης), μικρογναθία, συγγενές εξάρθρημα ισχίου και ραιβοϊπποποδία. Σε όλες τις περιπτώσεις κρανιοστενώσεων που αναφέρθηκαν, η συμμετέχουσα ραφή αντιστοιχούσε στη διάσταση κατά την οποία είχε περιοριστεί ανάπτυξη του κρανίου. Ο προσδιορισμός αυτός βασίστηκε στην αξιολόγηση των άλλων κρανιοπροσωπικών αλλοιώσεων που ήταν παρούσες. Η αιτιολογία του ενδομήτριου περιορισμού (δυσφορίας) του εμβρύου μπορεί να είναι διαφορετικά σε κάθε περίπτωση. Παράγοντες που εμπλέκονται περιλαμβάνουν την ασυνήθιστη θέση του εμβρύου ενδομήτρια ή και η παρατεταμένη μέτρια έως σοβαρή πυελική δυσφορία του εμβρύου στο τέλος της κύησης (στο κανάλι της γέννησης). Η διαταραχή της θέσης του εμβρύου ενδομήτρια, μπορεί να αφορά την κεφαλική προβολή με κεφαλοπυελική δυσαναλογία, την προβολή με τους γλουτούς (*breech presentation*), τις πρωτότοκες μητέρες, τις δυσπλασίες της μήτρας, τις αμνιακές ινώδεις ταινίες (**Amniotic Band Syndrome**) και τις ανωμαλίες στη νευρομυϊκή ανάπτυξη του εμβρύου, που είναι γνωστό ότι προκαλούν εμβρυϊκές παραμορφώσεις. Ο

περιορισμός (δυσφορία) του εμβρύου στο τέλος της κύησης – στο κανάλι της γέννησης, μπορεί να οφείλετε σε ασυνήθιστη θέση της κεφαλής του εμβρύου στην πύελο (Συστροφή ή Πρώιμη εμπέδωση),^[447, 448] σε κεφαλική προβολή με κεφαλοπυελική δυσαναλογία,^[448] που θεωρείται δυστοκία και σε ισχιακή προβολή, που επίσης θεωρείται δυστοκία. Αντίστοιχο αποτέλεσμα μπορεί να έχει η θέση της μήτρας, το ανώμαλο σχήμα της μήτρας (δίκερος μήτρα),^[447, 448, 467] η στενή πύελος,^[448] η πρωτότοκος μητέρα και η δίδυμη ή πολύδυμη κύηση.^[447, 448, 467]

Ένδειξη σοβαρού ενδομήτριου περιορισμού αποτελεί η μειωμένη εμβρυϊκή δραστικότητα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ο πόνος στην κατώτερη κοιλιακή χώρα κατά το τελευταίο τρίμηνο της κύησης καθώς και ο τοκετός με καισαρική τομή ή με τη χρήση εμβρυουλκών. Η αιτιολογία του ενδομήτριου περιορισμού υποστηρίζεται και από την προσέγγιση των Graham and Smith,^[448] ότι μια κακή θέση ενδομήτρια προκαλεί συμπίεση της κεφαλής και μπορεί ίσως να οδηγήσει σε κраниοστένωση ή τουλάχιστον να ξεκινήσει και ολοκληρωθεί κατά τη γέννηση. Μια άλλη δυνατότητα είναι ότι αυτός ο παράγοντας συμπίεσης επισπεύδει τη συνοστέωση ενός ήδη παθολογικού μεσεγχύματος. Τεκμηρίωση του γεγονότος ότι ο ενδομήτριου περιορισμός μπορεί να οδηγήσει σε πρώιμη συνοστέωση, αποτελεί και το αρνητικό οικογενειακό ιστορικό για κраниοσυνοστεώσεις των εγκύων. Βέβαια, χειρουργική διόρθωση μπορεί να μην απαιτηθεί σε όλες τις περιπτώσεις, στις οποίες ο ενδομήτριος περιορισμός είναι το αίτιο της παραμόρφωσης.

Επίσης περιβαλλοντικές (εξωτερικές - μητρικές) καταστάσεις μπορεί να προκαλέσουν πρόωρη σύγκλιση των ραφών, όπως η σοβαρή προεκλαμψία, το ολιγοϋδράμιο και η διαταραγμένη εμβρυϊκή ανάπτυξη, πιθανότητα λόγω μηχανισμών που περιορίζουν το έμβρυο ενδομήτρια ή καθυστερούν την ανάπτυξή του. Έκθεση του εμβρύου σε προεκλαμψία σχετίστηκε με μεγαλύτερη από διπλάσια αύξηση του κινδύνου για αυτισμό (ASD) και μεγαλύτερη από πενταπλάσια αύξηση του κινδύνου για αναπτυξιακή καθυστέρηση (DD).^[468] Σε αναλύσεις που περιορίζονται σε γυναίκες που είχαν σοβαρή προεκλαμψία, το OR για ASD ήταν 2,29 (95% CI, 0,97 έως 5,43), και το OR για την DD ήταν 5,49 (95% CI, 2,06 έως 14,64).

Είναι πιθανό, οι κраниοσυνοστεώσεις να είναι τα αποτελέσματα από ένα συνδυασμό γενετικών και επιγενετικών φαινομένων, όπως η ενδομήτρια πίεση από

πολύδυμες κήσεις. Οι πληροφορίες για κρανιοσυνοστεώσεις σε δίδυμα είναι περιορισμένες σε αναφορές περιστατικών και σειρές.

Στη δίδυμη και πολύδυμη κύηση έχουμε διαταραχή της ενδομήτριας και εξωμήτριας πίεσης, λόγω ενδομήτριου περιορισμού (συνωστισμός) του κυήματος, ή λόγω συγκεκριμένης θέσης του εμβρύου ενδομήτρια, σε σχέση με τα υπόλοιπα, που μπορεί να περιορίσουν την ανάπτυξη του εγκεφάλου και να οδηγήσουν σε κρανιοστένωση. Επίσης, σε αρκετά υψηλά ποσοστά, στις πολύδυμες κήσεις έχουμε προωρότητα και μικρό ή πολύ μικρό βάρος γέννησης για την ημερομηνία κύησης. Τα πιο πάνω στοιχεία έχουν σαν αποτέλεσμα, πολλές φορές, τη δημιουργία παραμορφωτικής κρανιοσυνοστεώσεως της λαμβδοειδούς ραφής – πλαγιοκεφαλίας θέσης (*positional molding or deformational plagiocephaly*), η οποία βελτιώνεται συνήθως στις πρώτες 6 εβδομάδες της ζωή του νεογνού, χωρίς όμως να αποκλείονται και οι περιπτώσεις πρώιμης σύγκλισης των ραφών.

Σε μια πρόσφατη μετά-ανάλυση,^[469] βρέθηκαν αυξημένα ποσοστά κρανιοστενώσεων μεταξύ μονοζυγωτικών διδύμων σε σχέση με διζυγωτικά δίδυμα, γεγονός που επιβεβαιώνει το γενετικό ρόλο των διδύμων στο κρανιοσυνοστεώσεις, αλλά και αποδεικτικά στοιχεία που στηρίζουν την επιγενετική επίδραση της δίδυμης κύησης στην παθογένεια των κρανιοσυνοστεώσεων. Τα αποτελέσματα περιλαμβάνουν αυξημένη συχνότητα διδύμων μεταξύ ενός πληθυσμού κρανιοσυνοστεώσεων σε σύγκριση με ανεπηρέαστα δίδυμα στο γενικό πληθυσμό (δίδυμη κύηση 2,62 φορές μεγαλύτερη σε ασθενείς με κρανιοσυνοστεώσεις (6,29%) σε σύγκριση με ανεπηρέαστους μάρτυρες (2,4 %, $P < 0,0001$)).

Τα αγόρια επηρεάζονται περισσότερο από τα κορίτσια (65,30 έναντι 34,70%, αντίστοιχα, $P < 0,0001$). Τα ποσοστά αντιστοιχίας των μονοζυγωτικών ήταν μεγαλύτερα από ό,τι διζυγωτικά (60,90 έναντι 5,30 %, αντίστοιχα, $P < 0,0001$), αλλά δεν ήταν 100 %. Η μονοζυγωτική φαινοτυπική μεταβλητότητα ήταν παρούσα σε 62 % των μονοζυγωτικών διδύμων ζευγαριών ($P < 0,05$).

Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενη παράγραφο (Διάγνωση – Διαγνωστικά κριτήρια), η πλαγιοκεφαλία θέσης είναι η μονόπλευρη επιπέδωση της ινιακής περιοχής της κεφαλής του βρέφους, που προκύπτει από ασύμμετρη πίεση στην ινιακή χώρα. Τα αίτια που παράγουν αυτή την παραμόρφωση μπορεί να είναι:

- η μειωμένη κινητικότητα του βρέφους: πρόκειται για ασθενείς που βρίσκονται συνεχώς σε ύπτια θέση με το κεφάλι προς την ίδια πλευρά, όπως ασθενείς με εγκεφαλική παράλυση, νοητική υστέρηση, προωρότητα ή χρόνιες ασθένειες
- οι ανώμαλες στάσεις: όπως σε ασθενείς με συγγενές ραιβόκρανο,^[470] ή συγγενείς ανωμαλίες της αυχενικής μοίρας
- η εσκεμμένη τοποθέτηση σε ύπτια θέση ύπνου: υπάρχει η τάση από το 1992 και έπειτα, να τοποθετούνται τα νεογέννητα σε ύπτια θέση ύπνου για να μειώσουν τον κίνδυνο του συνδρόμου αιφνίδιου βρεφικού θανάτου (SIDS),^[471] μερικές φορές με μια μαλακή σφήνα (αφρώδους υλικού συνήθως) για την κλίση του παιδιού προς τη μία πλευρά προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος εισρόφησης
- ενδομήτρια αίτια:^[450] ο συνωστισμό του εμβρύου ενδομήτρια, σε περιπτώσεις πολύτοκων γεννήσεων ή σε μεγάλο μέγεθος εμβρύων, ή και σε ανωμαλίες της μήτρας.

Η μητρική έκθεση σε διάφορα φάρμακα και τερατογόνους παράγοντες, μπορεί να αυξήσει τις πιθανότητες απόκτησης ενός παιδιού με κρανιοστένωση. Αρκετοί ερευνητές έχουν περιγράψει μια ανέκδοτη προγεννητική σχέση με τα αντιεπιληπτικά φάρμακα,^[389, 397, 472] τα αζωτούχα φάρμακα,^[386, 472, 473] την αμινοπτερίνη και τη μεθοτρεξάτη,^[389, 472, 474, 475] τα φάρμακα για τη θεραπεία του θυρεοειδούς,^[389, 397, 472, 476] (κυρίως για τη θεραπεία του υποθυρεοειδισμού), το ρετινοϊκό οξύ^[397, 472] (τρετινοΐνη – ισοτρετινοΐνη), την υδροχλωρική οξυμεταζολίνη,^[472, 477] την κοκαΐνη και τον καπνό.^[472, 478] Στην κατηγορία των φαρμάκων αυτών ανήκει επίσης, η κυκλοφωσφαμίδη και η φλουοκοναζόλη. Έκθεση μετά τη γέννηση σε υδροξείδια του αργιλίου έχει επίσης περιγραφεί σε συνδυασμό με κρανιοσυνοστεώσεις.^[479]

Τα αζωτούχων φαρμάκων είναι δευτεροταγείς ή τριτοταγείς αμίνες και αμίδια, τα οποία αντιδρούν με νιτρώδεις ενώσεις σε όξινο περιβάλλον σχηματίζοντας N-αζωτούχες ενώσεις (*N-nitroso compounds*), οι οποίες είναι τερατογόνες σε ζωικά μοντέλα. Η βιταμίνη C είναι ένας γνωστός αναστολέας νιτροζώσης.^[473, 480] Αυτή η ομάδα των αζωτούχων φαρμάκων (*nitrosatable drugs*),

στα οποία περιλαμβάνονται η νιτροφουραντοΐνη, η χλωροφαινουραμίνη, και χλωροδιαζεποξίδη, συνδέθηκαν με αυξημένο κίνδυνο οβελιαίας και λαμβδοειδούς συνοστέωσης.^[472, 473]

Η νιτροφουραντοΐνη, είναι αντιμικροβιακό φάρμακο του ουροποιητικού συστήματος. Ενδείκνυται κυρίως, σε ήπιες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, όπως π.χ. κυστίτιδες από *Escherichia coli* ή *Klebsiella*. Δίδεται σαν χημειοπροφύλαξη σε υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις. Σε ορισμένες μελέτες,^[481] η συσχέτιση των αζωτούχων φάρμακων με τις κρανιοσυνοστεώσεις βασίστηκε κυρίως στην νιτροφουραντοΐνη δεδομένου ότι, είναι πιθανό, μια γυναίκα που είχε επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος και χρησιμοποίησε νιτροφουραντοΐνη στα πρώιμα στάδια της κύησης μπορεί να χρησιμοποίησε και μεταγενέστερα επίσης. Η χλωροφαινουραμίνη, είναι παλαιό αντιϊσταμινικό φάρμακο, το οποίο χρησιμοποιούνταν για τη θεραπεία διαφόρων αλλεργιών και του κοινού κρυολογήματος και προκαλούσε ήπια καταστολή. Η χλωροδιαζεποξίδη, είναι φάρμακο το οποίο ανήκει στα παράγωγα των βενζοδιαζεπινών, έχει κατασταλτικές, υπνωτικές, αγχολυτικές και μυοχαλαρωτικές ιδιότητες και χρησιμοποιείται βραχυχρόνια για την αντιμετώπιση του άγχους.

Μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων (case-control study), το 1998 διαπίστωσε αυξημένο κίνδυνο κρανιοσυνοστεώσεων μετά από έκθεση σε «κορεσμένα αζωτούχα» φάρμακα.^[472] Μια πιο πρόσφατη μελέτη το 2013 με βάση τον πληθυσμό (cohort study), που χρησιμοποίησε στοιχεία γυναικών από εγγεγραμμένος τη Νορβηγική Βάσης Δεδομένων Συνταγών και συνδέθηκαν με τα αποτελέσματα Βάση Δεδομένων Γέννησης, δεν βρήκε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ανωμαλιών σε νεογνά που γεννήθηκαν από μητέρες που πήραν νιτροφουραντοΐνη στην αρχή της εγκυμοσύνης.^[482] Πρέπει να αναφερθεί εδώ ότι, πολλές από τις μελέτες που δείχνουν αυξημένο κίνδυνο μετά χρήση νιτροφουραντοΐνη είχαν περιορισμούς και επικαλέστηκαν την ανάκληση από τους ασθενείς των αντιβιοτικών που πήραν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παρά αντικειμενικά στοιχεία, τα οποία μπορεί να έχουν στατιστική προκατάληψη. Παρ' όλα αυτά, υπό το φως αυτών των αντιφατικών στοιχείων, το Αμερικανικό Κολέγιο Μαιευτικής και Γυναικολογίας (ACOG) συνιστά τη χρήση αντιβιοτικών μόνο για κατάλληλες ενδείξεις και για τη συντομότερη πραγματική διάρκεια.^[483]

Οι συμπεριφορές υψηλού κινδύνου της μητέρας ή η μητρική έκθεση σε διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες, μπορούν να καταταγούν με τη σειρά στους ενοχοποιούμενους παράγοντες κινδύνου για βρεφική κρανιοστένωση. Ανάλυση δεδομένων από προηγούμενες μελέτες, έχει επιβεβαιώσει τη σύνδεση των κρανιοσυνοστεώσεων με το μητρικό κάπνισμα^[386, 484-489] και έχει περιγράψει μια θετική συσχέτιση με τη μητρική κατοικία σε υψόμετρο πάνω από 2000 μέτρα,^[386, 490] υποδηλώνοντας το ρόλο της υποξίας στην αιτιολογία της κρανιοσυνοστεώσης.

Στην πρώτη ολοκληρωμένη συστηματική ανασκόπηση, από τους Hackshaw et al.^[491] το 2011, για να καθοριστεί ποιες συγκεκριμένες δυσπλασίες συνδέονται με το μητρικό κάπνισμα πριν ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, βρέθηκε σημαντική θετική συσχέτιση με το κάπνισμα της μητέρας για κρανιοσυνοστεώσεις (OR 1.33, 95% CI 1,03 - 1,73). Αυτή η μελέτη διεξήχθη, λόγω της αβεβαιότητας που υπάρχει, για το αν το μητρικό κάπνισμα σχετίζεται με γενετικές ανωμαλίες.

Πιο συγκεκριμένα, σε παλαιότερη μελέτη,^[481] το 2005, δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος της μητέρας στην αρχή της εγκυμοσύνης και του κινδύνου για κρανιοστένωση (OR: 0.95, 95% CI, 0.71 - 1.29), όπως είχε προηγουμένως βρεθεί το 1994^[484], (OR: 1.45, 95% CI, 1.13 - 1.87), το 1999,^[486] το 2000^[485] και το 2003.^[487] Η επιλογή των περιστατικών μπορεί να είναι μια πιθανή εξήγηση ή η σχετική έκθεση στο κάπνισμα σε προχωρημένη εγκυμοσύνη, καθώς οι πληροφορίες στις οποίες βασίστηκαν οι δύο μελέτες (1994 & 1999), αφορούν το μητρικό κάπνισμα στο πρώτο τρίμηνο.

Παρόλα αυτά με βάση την τελευταία μελέτη,^[491] υπάρχει η σύσταση, τα γενετικά προβλήματα που σχετίζονται θετικά με το μητρικό κάπνισμα, θα πρέπει τώρα να συμπεριληφθούν στο εκπαιδευτικό υλικό της δημόσιας υγείας, για την ενθάρρυνση περισσότερων γυναικών να σταματήσουν το κάπνισμα πριν ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Πολλά φάρμακα, όπως τα αγγειοσυσπαστικά, έχουν τη δυνατότητα να μεταβάλλουν τη ροή του αίματος στη μήτρα, με αποτέλεσμα την υποξία και δυνητικά την εμφάνιση πρώιμης σύγκλεισης των ραφών. Μεταξύ αυτών είναι τα συμπαθητικομιμητικά ή παρασυμπαθητικολυτικά φάρμακα. Οι Fantel et. al., υπέθεσαν ότι η παροδική αγγειοσυστολή της μήτρας οδηγεί σε ισχαιμίας / επαναιμάτωσης που μπορεί να είναι δυσμορφογενετικές στα τέλη της κύησης για

το κύημα.^[492] Η ισχαιμία / επαναιμάτωση είναι γνωστό ότι αυξάνει την ταχύτητα σχηματισμού ελευθέρων ριζών συμπεριλαμβανομένου του πλεονάζοντος οξειδίου του αζώτου (NO)^[493] και να καταστρέφουν εξωγενείς αντιοξειδωτικές ενώσεις. Το οξειδίου του αζώτου^[494, 495] είναι γνωστό ότι είναι παρών στον πλακούντα^[496] και είναι ένας από τους προδρόμους στο σχηματισμό νιτροζαμινών. Η παρουσία των αζωτούχων φαρμάκων κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο σχηματισμό νιτροζών και νιτροζαμινών, η οποία είτε άμεσα είτε έμμεσα, μέσω εξάντληση των ενδογενών προστατευτικών ενώσεις θα μπορούσε να οδηγήσει σε βλάβη του εμβρύου.

Η χρήση αντιεπιληπτικών φάρμακων από τη μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης αυξάνει σημαντικά τα ποσοστά εμφάνισης κάποιας μορφής κρανιοσυνοστέωσης στο νεογνό. Τα νεογνά γυναικών με επιληψία, που λαμβάνουν βαλπροϊκό οξύ (VPA)^[497] είτε ως μονοθεραπεία (>1000mg/day) είτε σε συνδυασμό με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα μπορεί να εμφανίσουν σοβαρές κρανιοπροσωπικές δυσμορφίες σε σχέση με φυσιολογικές γυναίκες και η ένταση εμφάνισής τους σχετίζεται με την δόση. Έρευνα κατέδειξε,^[497] ότι σχεδόν τα μισά από τα βρέφη που εκτέθηκαν σε μονοθεραπεία με VPA (14 βρέφη) ήταν δυσφορικά κατά τη διάρκεια του τοκετού και το 28% είχε χαμηλό Apgar σκορ. Η εμβρυϊκή και νεογνική δυσφορία μπορεί να προκληθεί από το υψηλό ποσοστό του ελεύθερου κλάσματος του VPA κατά τον τοκετό και κατά τη γέννηση. Τα αποτελέσματα δείχνουν, ότι η έκθεση της μητέρας σε αντιεπιληπτικά κατά τη διάρκεια της κύησης παρέχει μια 7-πλάσια αύξηση του κινδύνου, με τη μεγαλύτερη συσχέτιση να παρατηρείται στο βαλπροϊκό οξύ.^[498] Επίσης σε κλινικές μελέτες από τους Lajeunie et al. το 2001 και τους Kallen, B. & E. Robert-Gnansia το 2005,^[481, 499] παρατηρήθηκε μια αυξημένη μιας ειδική σχέση μεταξύ της χρήσης βαλπροϊκού οξέος από τη μητέρα και της τριγωνοκεφαλίας.

Υπάρχει επίσης μια τάση για αυξημένο κίνδυνο κρανιοσυνοστέωσης μεταξύ των γυναικών που πήραν αντικαταθλιπτικά κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης, ενώ δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για κρανιοστένωση μεταξύ των γυναικών που έλαβαν θεραπεία για υπογονιμότητα.^[498] Παρόλα αυτά, οι Reefhuis et al,^[487] δημοσίευσαν το 2003, την πρώτη μελέτη που διαπίστωσε συσχέτιση μεταξύ των θεραπειών γονιμότητας και των κρανιοστενώσεων. Πιο συγκεκριμένα,

χωρίς προσαρμογή, οι αναλύσεις έδειξαν συσχέτιση των κρανιοσυνοστεώσεων σε μητέρες που είχαν χρησιμοποιήσει την κιτρική κλομιφαίνη (φάρμακο για την υπογονιμότητα) (OR: 3.8, 95% CI: 1.1–12.3), τεχνητή γονιμοποίηση (OR: 4.2, 95% CI: 0.8 –9.4), ή τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (OR: 4.2, 95% CI: 0.5–27.3). Ωστόσο, οι αριθμοί είναι μικροί. Ως εκ τούτου, τα αποτελέσματα θα πρέπει να εξεταστούν και να αναλυθούν με προσοχή. Βέβαια από την άλλη, τα ευρήματα των Kallen, B. & E. Robert - Gnansia^[481] το 2005, έρχονται ενάντια στην προηγούμενη πρόταση, μη βρίσκοντας συσχέτιση μεταξύ της κρανιοσυνοστεώσης και των προβλημάτων υπογονιμότητας της μητέρας ή της θεραπείας για την υπογονιμότητα, με βάση Σουηδικά και Γαλλικά δεδομένα. Τελευταία, το 2012 ο Ardalan, M. et al.^[465] δημοσίευσαν ότι η λήψη κιτρικής κλομιφαίνης για τη στειρότητα (OR 12.71 και 95% CI 1.42-113.6) από τη μητέρα είναι πολύ ισχυρός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για κρανιοσυνοστεώσεις.

Εδώ θα πρέπει να αναφερθεί και μια παρατήρηση που προκύπτει από τα δεδομένα που δημοσιεύθηκαν από τους Werler et.al.^[500], ότι δεν υπήρξε αυξημένος κίνδυνος κρανιακών ή νευρικών ανωμαλιών κατά τη γέννηση, σε παιδιά των οποίων οι μητέρες ανέφεραν ημερήσια πρόσληψη πολυβιταμινών κατά την κύηση ή προγεννητικά βιταμινών που περιείχαν βιταμίνη Α, αλλά ένας αισθητά αυξημένος κίνδυνος για τα παιδιά των οποίων οι μητέρες ανέφεραν καθημερινή χρήση μη-πολυβιταμινούχων συμπληρωμάτων βιταμίνης Α κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.

Ορισμένα πατρικά επαγγέλματα έχουν συσχετιστεί με τις κρανιοσυνοστεώσεις,^[472, 488] υποδηλώνοντας το δυνητικό αιτιολογικό ρόλο της περιβαλλοντικής έκθεσης. Έχει παρατηρηθεί ότι η πατρική ενασχόληση με ορισμένα επαγγέλματα^[386, 488] όπως γεωργός, υλοτόμος, μηχανικός, επισκευαστής, οικοδόμος ή συντηρητής (repairmen) συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κρανιοσυνοστεώσεων στους απογόνους του.

Η κατανάλωση οινοπνεύματος κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι γνωστό ότι σχετίζεται με ορισμένες γενετικές ανωμαλίες, αλλά ο κίνδυνος άλλων γενετικών ανωμαλιών είναι λιγότερο βέβαιος. Σε μια πρόσφατη μελέτη, οι Richardson et al.^[501], εξέτασαν τη συσχέτιση μεταξύ μητρικής κατανάλωση αλκοόλ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και κρανιοσυνοστεώσεων. Τα αποτελέσματα

υποδηλώνουν ότι η μητρική κατανάλωση αλκοόλ περί την σύλληψη έδειξε λίγα στοιχεία για μια σχέση με την κρανιοστένωση (OR = 0,92; CI: 0,78 - 1,08), η κατανάλωση αλκοόλ όμως κατά το δεύτερο (OR = 0,65; CI: 0,47 - 0,92) και το τρίτο (OR = 0,68; CI: 0,49 - 0,95) τρίμηνο της κύησης συνδέονται αντιστρόφως ανάλογα με τις κρανιοσυνοστεώσεις. Σε αντίθεση με τα προηγούμενα, παλαιότερη μελέτη,^[502] το 2002, συσχετίζει την γονική εκπαίδευση και την μητρική κατανάλωση αλκοόλ με την οβελιαία κρανιοσυνοστεώση.

Άλλοι παράγοντες κινδύνου για κρανιοσυνοστεώσεις που έχουν εντοπιστεί σε προηγούμενες επιδημιολογικές μελέτες μπορεί να είναι η μητρική λευκή φυλή,^[386, 487, 503] οι μητέρες προχωρημένης ηλικίας (>35 ετών)^[386, 487, 503, 504] καθώς και τα βρέφη αρσενικού γένους.^[386, 503, 504] Από την μελέτη των Kallen, B. & E. Robert-Gnansia,^[481] μπορεί να γίνει αντιληπτό ότι η υψηλή ηλικία της μητέρας (45+) είναι ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου (OR: 8,13, 95% CI 1.03 – 1,57) για την εμφάνιση κρανιοσυνοστεώσεως, ενώ γυναίκες με ένα τοκετό (parity 1) (OR: 1,27, 95% CI) εμφανίζουν ένα μάλλον αδύναμο κίνδυνο. Αντίθετα, η ακούσια ατεκνία δεν εμφανίζεται ως παράγοντες κινδύνου για κρανιοσυνοστεώσεις σε αυτή τη μελέτη. Το βάρος γέννησης του νεογνού > 4.000 gr, αποτελεί επίσης παράγοντα κινδύνου για κρανιοσυνοστεώσεις, με βάση την πληθυσμιακή μελέτη των Boulet, S.L., S.A. Rasmussen, and M.A. Honein,^[504] το 2008, που αφορούσε τον πληθυσμό των κρανιοστενωσεων στη Ατλάντα από το 1989-2003.

Η βρεφική έκθεση μετά τη γέννηση σε παράγοντες όπως είναι το υδροξείδιο του αργιλίου, μέσω φαρμακευτικών σκευασμάτων μπορεί να οδηγήσουν σε κρανιοστένωση όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Το 1995, οι Rivnick et al.^[479], παρουσίασαν δύο βρέφη με διαταραχή στην ανάπτυξη και τα οποία βρέθηκαν να έχουν γενικευμένη οστεομαλακία (ραχίτιδα) λόγω εξάντλησης των αποθεμάτων φωσφόρου (P) από παρατεταμένη χορήγηση ένα αντιόξινο φάρμακο, που περιείχε αργίλιο και το οποίο δινόταν για τα συμπτώματα των κολικών. Ένα από τα βρέφη ανέπτυξε βλεφαρόπτωση άμφω εξαιτίας κρανιοσυνοστεώσεως σχετιζόμενης με την υποκείμενη μεταβολική νόσος των οστών. Η χρόνια χρήση αντιόξινων που περιέχουν αργίλιο σε βρέφη έχει δυνητικό κίνδυνο για τον αυξανόμενο σκελετό και δεν είναι αβλαβή. Ως εκ τούτου, η θεραπεία με αντιόξινα φάρμακα θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε μικρές δόσεις και πολύ προσεκτικά, με τακτική παρακολούθηση

του ασβεστίου και του φωσφόρου του ορού, σε παιδιά που παίρνουν φάρμακα τα οποία μειώνουν την γαστρεντερική απορρόφηση φωσφορικών.

5.4 Κρανιοπροσωπικά Σύνδρομα

5.4.1 Συχνότερα Κρανιοπροσωπικά Σύνδρομα

Πάνω από 70 κρανιοπροσωπικά σύνδρομα έχουν περιγραφεί. Στον Πίνακα 5.4., φαίνονται τα 5 πιο κοινά, που είναι το Crouzon, το σύνδρομο Apert, το σύνδρομο Kleeblattschadel, το σύνδρομο Pfeiffer και το σύνδρομο Saethre-Chotzen.

Πίνακας 5.4. : Χαρακτηριστικά επιλεγμένων συνδρομικών κρανιοσυνοστεώσεων ^[2, 8, 505]

Σύνδρομο	Κοινά χαρακτηριστικά	Συχνότητα και Γενετική
Crouzon (craniofasial dysostosis)	Βραχυκεφαλία με συμμετοχή της στεφανιαία, της λαμβδοειδούς ραφής και συμμετοχή των ραφών της βάσης, Υπερτελορισμός, Υποπλασία της άνω γνάθου με οπίσθια θέση (<i>retrusion</i>) του μέσου προσώπου, Αβαθείς κόγχοι, βλεφαρόπτωση, Υπερώα με υψηλή καμάρα, Νοητική καθυστέρηση σπάνια, Υδροκέφαλος σπάνιος	1 / 25.000 γεννήσεις, Μετάλλαξη FGFR2, σπάνια FGFR1, Αυτοσωμική κυρίαρχη διαταραχή, Ίσως αριθμό σποραδικών (25%) και οικογενών περιπτώσεων
Apert (acrocephalo-syndactyly type I)	Πυργο-βραχυκεφαλία με συμμετοχή των στεφανιαίων και των λαμβδοειδών ραφών άμφω, και μερικές φορές της οβελιαίας ραφής, Κογχική υποπλασία και υπερτελορισμός, Υποπλασία της άνω γνάθου Πλήρης και συμμετρική συνδακτυλία του 2ου, 3ου, και 4ο δαχτύλου, Κοντότερα άνω άκρα Νοητική καθυστέρηση πιο συχνή, Υδροκέφαλος συχνός	1 / 100.000 γεννήσεις ^[2] , Μετάλλαξη FGFR2, Αυτοσωματική κυρίαρχη διαταραχή, Κυρίως σποραδική (95%) με κάποιες οικογενείς περιπτώσεις
Kleeblattschadel	Κρανιοσυνοστεώση με τριφυλλοειδές κρανίο, Απομονωμένο ή μαζί με σύνδρομο	Αυτοσωματική κυρίαρχη διαταραχή, Κυρίως σποραδική

	Αpert ή θανατηφόρος νανισμός	
Pfeiffer	Πυργο-βραχυκεφαλία με συμμετοχή των στεφανιαίων και των μετωποσφηνοειδών ραφών άμφω, Παραμόρφωση τριφυλλοκεφαλίας συχνή, Ευρείς αντίχειρες και μεγάλα δάχτυλα των ποδιών, Συνδακτυλίες μαλακού ιστού μερικών δάχτυλων Κογχική υποπλασία και υπερτελορισμός Υποπλασία της άνω γνάθου Τύποι I, II και III όπως περιγράφονται, Τύποι II και III συνδέονται με σοβαρές ανωμαλίες του ΚΝΣ, ενώ η ψυχική λειτουργία είναι φυσιολογική στον Τύπο I	1 / 200.000 γεννήσεις, Προσδιορίζονται μεταλλάξεις FGFR1 και FGFR2, Αυτοσωματική κυρίαρχη διαταραχή, Ίσιοι αριθμοί σποραδικών και οικογενών περιπτώσεων
Saethre-Chotzen	Βραχυκεφαλία, Χαμηλό όριο της γραμμής των μαλλιών, Ασυμμετρία του προσώπου, βλεφαρόπτωση, χαμηλή θέση των αυτιών, Μερική συνδακτυλία μαλακών ιστών, συνήθως 2ο και 3ο δακτύλου, Νοητική καθυστέρηση σπάνια	1 / 50.000 γεννήσεις, Μετάλλαξη του γονιδίου TWIST, Αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτηριστικό με πλήρη διεισδυτικότητα και ελλιπή έκφραση, Κυρίως οικογενείς περιπτώσεις

5.4.2. Βιολογία των Συνδρομικών Κρανιοσυνοστεώσεων^[506-519]

Πρέπει να γίνει μια σημαντική διάκριση μεταξύ σποραδικών (nonsyndromic) και συνδρομικών κρανιοσυνοστεώσεων. Οι σποραδικές συνοστεώσεις, όπως εξάλλου αναφέρθηκε, γενικά, είναι απομονωμένες, ενώ οι συνδρομικού συνοστεώσεις περιλαμβάνουν μια ποικιλία ανωμαλιών, που συχνά σχετίζεται με το σχηματισμό των άκρων και την ανάπτυξη του προσώπου. Οι διεργασίες που είναι υπεύθυνες για αυτές τις εκτροπές από τη φυσιολογική ανάπτυξη είναι αρκετά διαφορετικές.

Οι Bresnick & Schendel^[520] το 1998, σύγκριναν τη δραστηριότητα του υποδοχέα του ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα (FGFR)-2, σε στενωμένες και μη-στενωμένες ραφές, σε ασθενείς με σύνδρομο Crouzon, σύνδρομο Apert και μη συνδρομική στεφανιαία συνοστέωση. Τα ευρήματά τους, καταδεικνύουν ένα χαμηλότερο επίπεδο δραστηριότητας των στενωμένων ραφών, των ασθενών με σύνδρομο Crouzon και Apert σε σύγκριση με τους ασθενείς με μη στενωμένες ραφές. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε διαφορά σε ραφές ασθενών με μη συνδρομική στεφανιαία συνοστέωση. Αυτά τα δεδομένα υποστηρίζουν διαφορετικούς μηχανισμούς στις σποραδικές έναντι των συνδρομικών συνοστεώσεων. Μια διαφορά στους μηχανισμούς μπορεί να υποδεικνύει μια διαφορά στη γενετική θέση που είναι υπεύθυνη για την ανωμαλία. Σε συνδρομικού κρανιοσυνοστεώσεις, το ακριβές γονίδιο, που περιέχει την υπεύθυνη μετάλλαξη για την ασθένεια, στις περισσότερες περιπτώσεις, έχει ταυτοποιηθεί. Τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για τις μη συνδρομικές καταστάσεις, δεν έχουν ακόμη αποκαλυφθεί και μπορούν να βρεθούν σε διαφορετικές θέσεις από εκείνες για συνδρομικές.

Ανεξάρτητα από σποραδικές ή συνδρομικού τύπου κρανιοσυνοστεώσεις, η τρέχουσα πεποίθηση υποστηρίζει ότι η φυσιολογική αιτία για το πρόωρο κλείσιμο των ραφών βρίσκεται στη βιολογία της σκληράς μήνιγγας και όχι μόνο στην οστεογενή σκληρά μπροστά από τις ραφές.

Ο Orperman^[521-524] έδειξε ότι, η αφαίρεση της σκληράς μήνιγγας που διέπει τις στεφανιαίες ραφές ενός εμβρύου αρουραίου είχε σαν αποτέλεσμα τη σύγκλιση της ραφής. Αυτή η μηνιγγο-εξαρτώμενη βατότητα αποδόθηκε στην παρουσία παράγοντες συνδεδεμένων με την ηπαρίνη. Σε ένα μεταγενέστερο πείραμα, η ίδια ομάδα διαπίστωσε ότι ο χειρισμός του υπερκείμενου περιστέου δεν επηρεάζει βατότητας της ραφής.

Περαιτέρω δουλειά σ αυτό τον τομέα, προτείνει ότι οι ουσίες που δεσμεύουν την ηπαρίνη μπορεί να είναι οι μετασχηματιστικοί παράγοντες ανάπτυξης (*μετασχηματιστικοί αυξητικοί παράγοντες - transforming growth factor - TGF*) -beta 1, TGF-beta 2 και TGF-beta 3. Συγκεκριμένα, ένα πειραματικό μοντέλο στεφανιαίας συνοστέωσης (με αφαίρεση της σκληράς μήνιγγας) μελετήθηκε σε

σύγκριση με φυσιολογικές στεφανιαίες ραφές (με σκληρά μήνιγγα ανέπαφη). Αυξημένη έκφραση του TGF-beta 1 και TGF-beta 2 παρατηρήθηκε στις συνοστεωμένες στεφανιαίες ραφές, ενώ τα αυξημένα επίπεδα του TGF-beta 3, συνδέθηκαν με τις ανοιχτές στεφανιαίες ραφές.

Ομοίως, ο Lin^[525] έδειξαν αυξημένη TGF-beta 2 και TGF-beta 3 σε στενωμένες ραφές ασθενών με ανθεκτική λαμβδοειδή συνοστέωση. Ο Roth^[526] μελέτησε σποραδικές κρανιακές συνοστεώσεις και βρήκε αύξηση στους TGF-beta 1 και TGF-beta 2 σε στενωμένες ραφές. Ωστόσο, σύμφωνα με τα ευρήματα του Orperman, το TGF-beta 3 συνδέθηκε με ανοιχτές ραφές. Ο Longaker et al.^[527] βρήκε ένα επίπεδο TGF-beta 1 να είναι 26 φορές μεγαλύτερο σε μια συνοστεωμένη ραφή σε σχέση με το μάρτυρα. Ο TGF-beta 1 διεγείρει την παραγωγή του βασικού αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών (bFGF), η οποία προκαλεί αύξηση της παραγωγής κολλαγόνου και μεταλλοποιημένων οζιδίων, που μοιάζουν με οστό. Αυτό μπορεί να αποτελεί ένα σημαντικό μέρος της διαδικασίας της πρόωρης σύντηξης μιας ραφής.

Σε μια σειρά πειραμάτων του Longaker et al.^[528] εξετάσε τον ρόλο της σκληρής μήνιγγας στην βατότητα της ραφής και των ειδικών μοριακών σημάτων που εμπλέκονται στη διαδικασία αυτή. Στον ενήλικο αρουραίο η οπίσθια μετωπιαία ραφή, φυσιολογικά συνοστεώνεται, συνήθως, σε 12-22 ημέρες. Όλες οι άλλες ραφές παραμένουν ανοιχτές σε ολόκληρη τη ζωή του ζώου. Η σύγκλειση της ραφής είναι πολύ καθυστερημένη όταν η σκληρή μήνιγγα διαχωρίζεται από την οπίσθια μετωπιαία ραφή με μια αδιαπέραστη μεμβράνη.

Ο Hobar^[529] διαπίστωσε ότι η σκληρά μήνιγγας από νεογνά ινδικά χοιρίδια, όταν μεταμοσχεύεται σε μια περιοχή με κρανιακό έλλειμμα, κλείνει το έλλειμμα. Η σκληρά μήνιγγα από ένα ενήλικο ινδικό χοιρίδιο δεν είναι ικανή για την εν λόγω θεραπεία. Ο Longaker απέδειξε την ικανότητα της ανώριμης σκληράς μήνιγγας (σε σύγκριση με μήνιγγα ενηλίκων) να προκαλέσει την αύξηση στην παραγωγή TGF-beta 1, TGF-beta 3, οστεοκαλσίνης και κολλαγόνου τύπων 1 και 3. Αυτά τα δεδομένα, δείχνουν το δυναμικό επούλωση της ανώριμης σκληράς μήνιγγας και μπορούν να εξηγήσουν πώς μεγάλα κρανιακά ελλείμματα είναι κλειστά σε παιδιά.

Οι τρέχουσες έρευνες εξερευνούν τη δυναμική χρήση αυτού του φαινομένου, μέσω γενετικού χειρισμού της ώριμης σκληράς μήνιγγας να επάγει μια πιο ανώριμη λειτουργία.

Ψάχνοντας για τους μοριακούς παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για τον έλεγχο των ραφών, ο Longaker^[530] μελέτησε τον ινσουλινόμορφο αυξητικό παράγοντα (IGF) στις συνοστεωμένες ραφές των αρουραίων. Όταν συγκρίνονται με ανοιχτές ραφές, η έκφραση των IGF-I και IGF-II αυξήθηκαν σημαντικά στη σκληρά μήνιγγα κάτω από την οπίσθια μετωπιαία ραφή, περίπου 1 εβδομάδα πριν από την σύγκλιση της ραφής. Είναι ενδιαφέρον ότι, μια παρόμοια αύξηση παρατηρήθηκε στο συνδετικό ιστό από το οστεογενές πρόσθιο τμήμα της οπίσθια μετωπιαίας ραφής κατά την διάρκεια της σύγκλισης. Ο IGF αυξάνει την παραγωγή της οστεοκαλσίνης, που βρίσκεται σε υψηλά επίπεδα στις κλειστές ραφές.

Σε συγκριτικές μελέτες, των κλειστών ραφών σε ασθενείς με μονόπλευρη στεφανιαία συνοστέωση (unilateral coronal synostosis - UCS), με τις φυσιολογικές ανοιχτές ραφές, ένα cDNA θραύσμα ταυτοποιήθηκε ότι αυξάνει σε κλειστές ραφές. Το γονίδιο για αυτό το θραύσμα είναι το NELL-1. Αυτό εκφράζεται κατά προτίμηση σε υμενογενή οστά και τον νευρικό ιστό. Ο ακριβής ρόλος αυτού του γονιδίου είναι ακόμα άγνωστος.

Εφόσον, ο αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών (FGF) εμπλέκεται στη διαδικασία της σύγκλισης των ραφών, ο Delezoid^[531] μελέτησε την έκφραση των υποδοχέων του FGF στην ανάπτυξη του ανθρώπινων οστών. Τα αποτελέσματα έδειξαν, μια αύξηση στην έκφραση του FGFR-1 και FGFR-2 στην ανάπτυξη των άκρων. Η κρανιακή ανάπτυξη σχετίστηκε με μια αύξηση στην έκφραση του FRFR-1, FGFR-2 και FGFR-3. Τα ευρήματα αυτά έχουν νόημα όταν αναλογιστεί κανείς τη γενετική των κρανιοσυνοστεώσεων.

5.4.3. Γενετική των Συνδρομικών Κρανιοσυνοστεώσεων^[506-519]

Τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για τις συνδρομικές κρανιοσυνοστεώσεις, που σχετίζονται με τους μοριακούς παράγοντες που εμπλέκονται στη βιολογία των κρανιακών ραφών. Τα μόρια TGF-beta και IGF είναι οι πλέον άφθονοι παράγοντες

ανάπτυξης που βρέθηκαν στα οστά. Τα μόρια FGFR διαδραματίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του κρανίου. Λογικά, τα γονίδια που κωδικοποιούν αυτές τις ουσίες είναι οι πιο πιθανές θέσεις, που σχετίζονται με κρανιοσυνοστεώσεις.

Ξεκινώντας από το 1987, οι ερευνητές διευκρίνισαν τα χρωμοσώματα που περιέχουν συγκεκριμένες μεταλλάξεις, οι οποίες είναι υπεύθυνες για διάφορα σύνδρομα. Το σύνδρομο Stickler^[532, 533], που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 12, ήταν το πρώτο σύνδρομο που σχετιζόταν με ένα συγκεκριμένο χρωμόσωμα. Η κατάσταση αυτή σχετίζεται με μυωπία, υαλοειδοαμφιβληστροειδικό εκφυλισμό, λυκόστομα, και αρθροπάθεια. Στη συνέχεια, το σύνδρομο Van Der Woude^[534-537] ανακαλύφθηκε ότι εδράζεται στο χρωμόσωμα 1. Περαιτέρω εργασίες αποκάλυψαν τις θέσεις του συνδρόμου Treacher Collins^[538-541] στο χρωμόσωμα 5 και του συνδρόμου Saethre Chotzen στο χρωμόσωμα 7^[542-545].

Το 1991, ταυτοποιήθηκε το GLI-3, το πρώτο γονίδιο που συνδέεται με κρανιοσυνοστεώσεις. Συνδέεται με την κεφαλοπολυσυνδακτυλία (cephalopolysyndactyly) Greig,^[546] η οποία περιστασιακά έχει συσχετισθεί με κρανιοσυνοστεώσεις. Το 1993, ο Jabs^[547] εντόπισε το πρώτο γονίδιο που είναι υπεύθυνο για ένα συγκεκριμένο σύνδρομο κρανιοσυνοστεώσεων, την κρανιοσυνοστέωση τύπου Βοστώνης (Boston-type craniosynostosis), η οποία περιλαμβάνει μια ποικιλία από ανώμαλα σχήματα κεφαλής. Ο Warman^[548] δημοσίευσε μια σειρά από 19 ασθενείς με αυτή την κατάσταση, με αποτέλεσμα την αναγνώριση της θέσης του γονιδίου στο χρωμόσωμα 5 και λίγο μετά την ταυτοποίηση του συγκεκριμένου γονιδίου MSX2.

Οι υποδοχείς FGF μπορεί να εμπλέκονται στην παθογένεση πολλών συνδρομικών κρανιοσυνοστεώσεων. Έρευνα για την γενετική προέλευση αυτών των μορίων έχει οδηγήσει στην ανακάλυψη πολλών τόπων που σχετίζονται με συνδρομικού κρανιοσυνοστεώσεις (π.χ., σύνδρομο Crouzon, σύνδρομο Apert κ.α.). Αυτά τα σύνδρομα, σχετίζονται με μεταλλάξεις σε συγκεκριμένα γονίδια που κωδικοποιούν διάφορους υποδοχείς FGF, ειδικότερα, FGFR-1 στο χρωμόσωμα 8, FGFR-2 στο χρωμόσωμα 10 και FGFR-3 στο χρωμόσωμα 4. Ο μεγαλύτερος αριθμός

των μεταλλάξεων που προσδιορίζονται ως αιτίες των κρανιοσυνοστεώσεων, βρίσκονται στο χρωμόσωμα 10 και σχετίζονται με τον υποδοχέα FGFR-2. Η μεγάλη ποικιλία των γνωστών μεταλλάξεων αναφέρεται παρακάτω.

Ορισμένες παρατηρήσεις σχετικά με τις μεταλλάξεις που προκαλούν κρανιοσυνοστεώσεις είναι σημαντικές. Ιστορικά, οι ερευνητές πίστευαν ότι μία και μοναδική μετάλλαξη προκαλεί μια ενιαία ασθένεια. Οι σημερινές γνώσεις διαψεύδουν αυτή την έννοια. Η ίδια μετάλλαξη στο χρωμόσωμα 10 (Cys342Arg) στο εξόνιο 9 έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με σύνδρομο Crouzon καθώς και σε ασθενείς με σύνδρομο Apert. Δηλαδή, η ίδια μετάλλαξη έχει προκαλέσει ένα διαφορετικό σύνδρομο σε διαφορετικές οικογένειες. Ωστόσο, εντός της ίδιας οικογένειας, ο φαινότυπος αναπαράγεται με ακρίβεια.

Μια εξήγηση που προσφέρεται για το φαινόμενο αυτό είναι ότι η αλληλουχία πολυμορφισμών εντός του μεταλλαγμένου γονιδίου (η οποία μπορεί να ποικίλει μεταξύ των ατόμων) μπορεί να επηρεάσει την έκφραση αυτού του γονιδίου, οδηγώντας σε διαφορετικούς φαινοτύπους παρά ταυτόσημες μεταλλάξεις. Υπάρχουν επίσης περιπτώσεις της ίδιας μετάλλαξης σε μια δεδομένη οικογένεια, η οποία οδηγεί σε διαφορετικά σύνδρομα. Η θεωρία της ακολουθίας πολυμορφισμού επίσης, μπορεί να εξηγήσει αυτή την κατάσταση.

Είναι ενδιαφέρον ότι, ο Tessier αναφέρθηκε στη στενή σχέση μεταξύ των ασθενών με σύνδρομο Crouzon και εκείνων με σύνδρομο Apert ήδη από το 1986, όταν καθόρισε ένα μεταβατικό φαινότυπο μεταξύ των τυπικών Crouzon και Apert εκδηλώσεων, που ονομάστηκε «Croupert»^[389]

Ενώ μπορεί να υπάρχει μία ποικιλία φαινοτύπων που προκύπτουν από την ίδια μετάλλαξη, γενικά, η σχέση των μεταλλάξεων με τα σύνδρομα είναι καλά διατηρημένη. Το σύνδρομο Apert, για παράδειγμα, έχει αποδοθεί σε μία από τις δύο ειδικές μεταλλάξεις, Ser252Trp^[549-551] ή Pro253Arg^[549, 552, 553] χρωμόσωμα 10, στους περισσότερους ασθενείς. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ένα πλήθος διαφορετικών μεταλλάξεων σε διαφορετικούς ασθενείς προκαλούν τα ίδια σύνδρομα. Αυτό ισχύει και για το σύνδρομο Crouzon και ιδιαίτερα για το σύνδρομο Pfeiffer, το οποίο μπορεί να προκύψει από μεταλλάξεις στο FGFR-1 στο χρωμόσωμα

10^[554-562] ή στο FGFR-2 στο χρωμόσωμα 4.^[554-562] Η έρευνα συνεχίζεται για τον εντοπισμό νέων μεταλλάξεων που σχετίζονται με κάποια συνδρομική κраниοστένωση. Πιο πρόσφατα, το γονίδιο για το σύνδρομο Jacobsen,^[563-567] που εκδηλώνεται με τριγωνοκεφαλία, δυσμορφία του προσώπου, συγγενείς καρδιοπάθειες, αιματολογικές διαταραχές και νοητική υστέρηση έχει εντοπιστεί στο χρωμόσωμα 11q25. Ο ακριβής τύπος για μεταλλάξεις που προκαλούν το σύνδρομο Saethre-Chotzen^[542-545] έχει βρεθεί στο χρωμόσωμα 7 και ονομάζεται γονίδιο TWIST.

Δεδομένου ότι οι γενετικές συνδέσεις με τη νόσο/σύνδρομο έχουν διευκρινιστεί, η δυνατότητα για ακριβή διάγνωση αυξάνεται. Επί του παρόντος, η ανίχνευση είναι δυνατή για πολλές μεταλλάξεις που προκαλούν σύνδρομο Apert, Crouzon, Jackson-Weiss και Saethre-Chotzen με ποικίλες ακρίβεια. Με τη βελτίωση των τεχνικών της μοριακής βιολογίας, δεν είναι παράλογο να προβλεφθεί η ανακάλυψη γενετικών θεραπειών που θα βοηθήσουν ή θα θεραπεύσουν κάποια συνδρομική κраниοστένωση.

5.4.4. Κλινική εικόνα^[2, 4, 403, 418]

Τα πιο κοινά σύνδρομα που συνδέονται με κраниοσυνοστεώσεις και που απαντώνται στην κλινική πράξη είναι, το σύνδρομο Crouzon, Apert, Saethre-Chotzen, και Pfeiffer. Εκτός από κраниοπροσωπικές δυσμορφίες και εγκεφαλικές ανωμαλίες, οι συνδρομικές κраниοσυνοστεώσεις περιλαμβάνουν διαταραχές από πολλαπλά συστήματα (εξωκράνιες ανωμαλίες), όπως του καρδιαγγειακού, του ουροποιογεννητικού και του μυοσκελετικού συστήματος.^[386] Τα κυριότερα κλινικά χαρακτηριστικά των πιο συχνών συνδρομικών κраниοστενώσεων, αναφέρονται στον πίνακα 5.4.

Αυτά τα σύνδρομα χαρακτηρίζονται από αμφιστεφανιαία συνοστέωση ποικίλης σοβαρότητας, συχνά σε συνδυασμό με κάποιο βαθμό οβελιαία συνοστέωσης. Η τυπικά παρατηρούμενη βραχυκεφαλία οφείλεται σε μια περιορισμένη προσθιοπίσθια διάμετρος του κρανίου με αντίστοιχη διεύρυνση της αμφικροταφικής και αμφιβρεγματικής διαμέτρου. Συμμετοχή κι άλλων ραφών, μπορεί να οδηγήσει σε οξυκεφαλία, σκαφοκεφαλία και πυργοκεφαλία.

Συνδυασμούς όλων αυτών των παραμορφώσεων μπορεί να δει κανείς σε περίπλοκες περιπτώσεις.

Ένα επίπεδο μέτωπο και μια χαρακτηριστικά χαμηλή θέση των αυτιών είναι συχνή σε πολλά σύνδρομα.

Οι ασθενείς, ιδιαίτερα εκείνοι με σύνδρομο Apert, τείνουν να αναπτύξουν πυργοκεφαλία, η οποία δεν είναι συνηθισμένη σε άτομα με άλλες συνδρομικές κρανιοσυνοστεώσεις. Στα κλινικά ευρήματα του συνδρόμου Crouzon περιλαμβάνονται επίσης γαμψή μύτη και ενδεχομένως, λυκόστομα.^[386] Οι ενδοκράνιες ανωμαλίες περιλαμβάνουν υδροκεφαλία, δυσπλασία Chiari I και κήλη οπισθίου βόθρου σε ποσοστό 70%. Παθολογία του ωτός και της σπονδυλικής στήλης είναι συχνή.^[386]

Σε άτομα με σύνδρομο Crouzon^[568, 569] ή Apert, είναι παρούσα σε ποικίλους βαθμούς υποπλασία της άνω γνάθου. Η συνδακτυλία των χεριών και των ποδιών (acrocephalosyndactyly) είναι ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό του συνδρόμου Apert.^[570-575] Στα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου Apert περιλαμβάνονται επίσης, υποπλασία του μέσου προσώπου, χροανική στένωση.^[386] Οι ενδοκράνιες ανωμαλίες περιλαμβάνουν μεγαλεγκεφαλία (*megalencephaly*), υποπλασία της λευκής ουσίας και αγενεσία του μεσολοβίου, που οδηγεί σε γνωστική καθυστέρηση. Καρδιακές ανωμαλίες, συμπεριλαμβανομένου ελλείμματος στο μεσοκοιλιακό ή το μεσοκοιλιακό διάφραγμα και νεφρικές ανωμαλίες, όπως η υδρονέφρωση εμφανίζονται στο 10% από αυτούς τους ασθενείς.^[386]

Εκτός από κρανιοπροσωπικές δυσμορφίες, το σύνδρομο Crouzon με μελανίζουσα ακάνθωση (*Crouzon syndrome with acanthosis nigricans – CAN*)^[576-587] έχει ως αποτελέσματα και χαρακτηριστικά δερματικά ευρήματα^[582], που σχετίζονται με πύκνωση και ανώμαλη χρώση του δέρματος.^[588] Η βλεφαρόπτωση άμφω^[589] είναι κοινή στα πλαίσια του συνδρόμου Saethre-Chotzen και συνήθως απαιτεί χειρουργική θεραπεία. Η προς τα κάτω κλίση των βλεφαρικών σχισμών,^[590] είναι χαρακτηριστικό του συνδρόμου Pfeiffer. Στις περισσότερες μορφές συνδρομικής στεφανιαίας συνοστεώσης, είναι παρών ποικίλου βαθμού εξόφθαλμος.

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και την ανάλυση περιστατικών από τους Raybaud & Di Rocco,^[591] φαίνεται ότι μπορούν να διακριθούν τρεις κατηγορίες ανωμαλιών του εγκεφάλου, σε συνδρομικές μορφές κρανιοσυνοστεώσεων: **(1)** Η συνολική παραμόρφωση του εγκεφάλου,^[568-575, 582, 588] η οποία είναι πιθανόν μηχανική και σε συνάρτηση με την παραμόρφωση του κρανίου. **(2)** Η χρόνια κήλη των αμυγδαλών στον οπίσθιο βόθρο (Σύνδρομο Chiari I),^[386] που πιθανόν είναι επίσης μηχανικό και λόγω του μικρού μεγέθους του οπίσθιου βόθρου και ειδικά μετά από μια πρόωρη σύγκλιση (πριν από 24 μήνες) της λαμβδοειδούς ραφής. Αντίθετα, **(3)** το σύνολο των ανωμαλιών που επιλεκτικά αφορούν τη λευκή ουσία (μη προοδευτική, μη καταστρεπτική κοιλιομεγαλία, αγενεσία ή λέπτυνση του μεσολοβίου, αγενεσία του διαφανούς διαφράγματος, υπανάπτυξη της πρόσθια - έσω λευκής ουσίας του κροταφικού λοβού, πυραμιδική υποπλασία) και είναι πιθανό να συνοδεύουν τα σύνδρομα αυτά, είναι πολύ πιθανόν να αποτελούν πρωτογενή διαταραχή.^[386, 574, 589, 590]

5.4.5. Διάγνωση^[2, 4, 7]

Τα πιο κοινά σύνδρομα είναι το Crouzon, το Apert, το Pfeiffer και το Saethre-Chotzen. Όλα αυτά τα σύνδρομα παρουσιάζουν οπτικά, αμφιστεφανιαία συνοστέωση, καθώς και ποικίλα αποτελέσματα στο πρόσωπο. Υπάρχει ένας στερεότυπος δυσμορφισμός στο κεφάλι και το πρόσωπο στα παιδιά που πλήττονται από αυτά τα σύνδρομα, τα οποία συνήθως οδηγούν σε πρώιμη διάγνωση σε πρώιμο στάδιο. Η αρχική αξιολόγηση περιλαμβάνει, μια πλήρη νευρολογική εξέταση με προσεκτική αξιολόγηση του τραχήλου, της σπονδυλικής στήλης και των δακτύλων χεριών και ποδιών,^[592] οφθαλμολογικές εξετάσεις, εξωφθαλμομετρία Hertel και λεπτομερής οδοντιατρική και γναθοπροσωπικής αξιολόγηση.

Τα παιδιά με σύνδρομο Apert επίσης έχουν συνδακτυλίες με συμμετοχή των χεριών και των ποδιών, οι οποίες απαιτούν μια σειρά από διαδικασίες για να αυξηθεί η λειτουργική χρησιμότητα των χεριών. Πρόσθετη αξιολόγηση από λογοθεραπευτή είναι σημαντική, για να αξιολογηθεί η στοματοφαρυγγική λειτουργία και η επίδρασή της στην ομιλία. Ο γενετικός έλεγχος ενδείκνυται επίσης, ακολουθούμενος από οικογενειακή συμβουλευτική. Τέλος, είναι απαραίτητη μια

διαφορετική αξιολόγηση του ασθενούς για τον ψυχολογικό αντίκτυπο της ανωμαλίας του προσώπου του καθώς και πολλαπλές χειρουργικές επεμβάσεις.

Η αυξημένη ICP είναι ένα συχνό εύρημα σε παιδιά με συνδρομικού τύπου κρανιοσυνοστεώσεις. Περίπου το 10% θα απαιτήσουν την τοποθέτηση μιας κοιλιοπεριτοναϊκής παροχέτευσης. Η αιτιολογία της αυξημένης ICP, θεωρείται ότι είναι ο περιορισμός της αύξησης του θόλου του κρανίου, ή ο υδροκέφαλος. Στην πρώτη περίπτωση, τα παιδιά μπορεί να παρουσιάσουν με οίδημα οπτικών θηλών, πονοκεφάλους και φυσιολογικές ή μικρού μεγέθους κοιλίες. Η μικροκεφαλία που προκαλείται από την ελλιπή ανάπτυξη του κρανιακού θόλου με την πάροδο του χρόνου, είναι ο συνήθης δείκτης αυτής της διαταραχής. Ο υδροκέφαλος συμβαίνει στο 30% περίπου των παιδιών με σύνδρομο Crouzon και λιγότερο συχνά για τα άλλα 3 σύνδρομα. Η προοδευτική υδροκεφαλία πρέπει να διαφοροποιείται από την διάταση των κοιλιών, η οποία είναι κοινή σε ασθενείς με συνδρομικού τύπου κρανιοσυνοστεώσεις.

Τα παιδιά με σοβαρές μορφές του συνδρόμου Pfeiffer και τα παιδιά με παραμορφώσεις τριφυλλοκεφαλίας^[593-596] (σύνδρομο Kleeblattschadel^[597-599]) διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για υδροκεφαλία. Αυτά τα παιδιά μπορεί να παρουσιάσουν με πιο χαρακτηριστικά σημεία και συμπτώματα των αυξημένης ICP, όπως πονοκέφαλος, ευερεθιστότητα, προπέτεια της πηγής, ανωμαλίες των οφθαλμικών κινήσεων ή / και οίδημα οπτικών θηλών. Η συνήθης αιτία είναι η μικροκεφαλία, που προκύπτουν από συνοστέωση πολλαπλών ραφών. Οι ασθενείς αυτοί χρειάζονται μια αποσυμπίεση και ανακατασκευή του κρανιακού θόλου σύντομα μετά τη γέννηση.

5.4.6. Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου

5.4.6.1. Επιβεβαιωμένοι Παράγοντες κινδύνου

Το 1912, ο Crouzon ήταν ο πρώτος που αναγνώρισε ένα μοτίβο κληρονομικότητας στο σύνδρομο που περιέγραψε για πρώτη φορά ως *κρανιοπροσωπική δυσόστωση*⁹. Περιέγραψε μια οικογένεια, στην οποία το

⁹ Crouzon O. Dysostose cranio-faciale héréditaire. Bull Mem Soc Med Hop Paris. 1912;33:545-55

σύνδρομο είχε περάσει κάθετα σ' αυτή με ένα μοτίβο παρόμοιο με αυτοσωματικό επικρατές. Για αρκετές δεκαετίες, πολύ λίγη περαιτέρω πρόοδος έγινε στον τομέα αυτό. Το ανανεωμένο ενδιαφέρον και η σημαντική πρόοδος στις τεχνικές που χρησιμοποιούνται για τη μελέτη της γενετικής τα τελευταία χρόνια, έχουν συμβάλει σημαντικά στην προαγωγή της γνώσης σε σημαντικές γενετικές πτυχές της κρανιοσυνοστεώσης.

Το γενετικό αίτιο για τα περισσότερα κρανιοπροσωπικά σύνδρομα, όπως το σύνδρομο Crouzon, Apert και Pfeiffer καθώς και για αρκετές νεότερες οντότητες όπως το σύνδρομο Beare-Stevenson, το σύνδρομο Muenke και το σύνδρομο Jackson-Weiss, έχει εντοπιστεί στην ομάδα των γονιδίων, που κωδικοποιούν τον υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (FGFR). Πρόκειται για αυτοσωμικό επικρατές γονίδιο, αν και ένας αριθμός ασθενών έχουν αυθόρμητες νέες μεταλλάξεις. Το σύνδρομο Crouzon είναι αυτοσωματικό κυρίαρχο σε περίπου 75% των περιπτώσεων, ενώ το σύνδρομο Apert είναι σποραδικό στο 95% των περιπτώσεων. Οι οικογενείς περιπτώσεις είναι συχνές και αποτελούν το 25 - 46% του συνολικού αριθμού των περιπτώσεων, με μεταβολή κατά τη διάρκεια των διαφόρων συνδρόμων. Πλήρης διεισδυτικότητα έχει παρατηρηθεί σε όλες τις κληρονομούμενες περιπτώσεις.

Ένα σημαντικό βήμα για την κατανόηση του γενετικού προφίλ των κρανιοσυνοστεώσεων ήταν ο προσδιορισμός των γενετικών ελαττωμάτων σε διάφορα σύνδρομα, συμπεριλαμβανομένων των τριών πιο κοινών συνδρόμων Crouzon, Apert, και Pfeiffer. Οι περισσότερες από τις περιπτώσεις συνδρομικών κρανιοσυνοστεώσεων περιλαμβάνουν το γονίδιο για τον υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (EGFR) FGFR2.^[600-608] Η παρουσία μεταλλάξεων στην ομάδα των γονιδίων που κωδικοποιούν τον FGFR σε ασθενείς με σύνδρομα Apert, Crouzon και Pfeiffer έχει πλέον καθοριστεί σαφώς.^[609] Οι μεταλλάξεις που συμβαίνουν σε διαφορετικά τμήματα του γονιδίου FGFR καθώς και σε διάφορα σχετιζόμενα γονίδια, πιθανώς αντιπροσωπεύουν τους διαφορετικούς φαινοτύπους που παρατηρούνται.

Αυτά τα γονίδια (επί του παρόντος, ταυτοποιούνται 4) κωδικοποιούν τους πρωτεϊνικούς υποδοχείς στην κυτταρική επιφάνεια, οι οποίοι μεσολαβούν για τα αποτελέσματα των αυξητικών παραγόντων των ινοβλαστών (FGF). Οι επιδράσεις του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (FGFs) δεν είναι πλήρως κατανοητές, αλλά εμπλέκονται ήδη σαφώς σε σημαντικές κυτταρικές διαδικασίες όπως η κυτταρική ανάπτυξη, η διαφοροποίηση, η μετανάστευση και επιβίωση. Μια από τις αναφερόμενες θεωρίες κάνει λόγο για δομική μεταβολή των πρωτεϊνικών υποδοχέων, μετά γονιδιακή μετάλλαξη, με αποτέλεσμα την αύξηση της οστεοβλαστικής δραστηριότητας, την παραγωγή αυξημένης ποσότητας οστεοεπαγωγικών παραγόντων (κολλαγόνο, μέταλλα) και την επίταση της οστεοποίησης στην περιοχή των ραφών με συνέπεια την πρόωμη σύγκλισή τους. Αν και τα 4 διαφορετικά γονίδια εδράζονται σε διαφορετικά χρωμοσώματα, οι πρωτεϊνικοί υποδοχείς που κωδικοποιούν είναι δομικά παρόμοιοι.

Για τα σύνδρομα Crouzon και Pfeiffer η κατάσταση είναι λιγότερο σαφής. Έχουν ταυτοποιηθεί επιπρόσθετες ανωμαλίες, που αφορούν μεταβολές νουκλεοτιδίων από υποκατάσταση αμινοξέων στο χρωμόσωμα 10^[386]. Το σύνδρομο Crouzon έχει αποδοθεί στο γονίδιο FGFR2, στο χρωμόσωμα 10q25-26. Στην περίπτωση του συνδρόμου Crouzon με μελανίζουσα ακάνθωση (*Crouzon syndrome with Acanthosis Nigricans*),^[576-587] μετάλλαξη στο A391E^[610] ή στο Ala391Glu^[588, 611, 612] (στη διαμεμβρανική περιοχή), στο γονίδιο FGFR3 έχει συνδεθεί με το σύνδρομο. Επίσης, μία ετερόζυγη ελλειπτική μετάλλαξη στο γονίδιο FGFR2, c.1030G> C (Ala344Pro),^[568] στο εξόνιο 10, ταυτοποιήθηκε σε Κινέζους ασθενείς με σύνδρομο Crouzon, αλλά όχι σε οποιαδήποτε από τα προσβεβλημένα μέλη της οικογένειας ή τους φυσιολογικούς μάρτυρες. Οι ασθενείς εμφάνιζαν αβαθείς κόγχους και οφθαλμική πρόπτωση συνοδευόμενη από υποπλασία του μέσου προσώπου και κρανιοσυνοστεώσεις, αλλά είχαν κλινικά φυσιολογικά χέρια και πόδια. Η μετάλλαξη που εντοπίστηκε δεν έχει προηγουμένως αναφερθεί, είτε στην Κίνα είτε στο εξωτερικό. Αν και μεταλλάξεις και πολυμορφισμοί του FGFR2 γονιδίου έχουν αναφερθεί σε διάφορες εθνικές ομάδες, ειδικά στον τομέα της οστεολογία, αναφέρετε για πρώτη φορά, η ταυτοποίηση μιας νέας μετάλλαξης του γονιδίου

FGFR2. Επί του παρόντος, 25 μεταλλάξεις έχουν ταυτοποιηθεί στο γονίδιο FGFR2 και εμπλέκονται στην παθογένεια του συνδρόμου Crouzon.

Σχεδόν όλες οι περιπτώσεις του συνδρόμου Apert (acrocephalosyndactyly) οφείλονται σε 1 ή 2 περιγραφόμενες μεταλλάξεις του γονιδίου FGFR2, που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 10q26 (μεταβολές νουκλεοτιδίων από υποκατάσταση αμινοξέων^[386]). Συγκεκριμένα, το Ser252Trp^[549-551] αντιπροσωπεύει το 66% των περιπτώσεων του συνδρόμου Apert και συνδέεται με λυκόστομα και αυξημένες διαταραχές της όρασης. Η μετάλλαξη Pro253Arg^[549, 552, 553] είναι υπεύθυνη για το 33% των περιπτώσεων του συνδρόμου Apert και συνδέεται με ωχρότητα της οπτικής θηλής.^[613]

Το 1996 περιγράφηκε από τους Robin et al.^[614] μία διαταραχή που ανήκει στην ευρύτερη κατηγορία των **acrocephalosyndactyly syndromes – ACS**, όπως είναι το σύνδρομο Apert. Πρόκειται για μια ομάδα κλινικά παρόμοιων διαταραχών, που μοιράζονται εκδηλώσεις, όπως κρανιοσυνοστεώσεις και μια ποικιλία ανωμαλιών των χεριών και των ποδιών. Περιγράφηκε οβελιαία κρανιοσυνοστεώση και συνδακτυλίες των δακτύλων των χεριών και των ποδιών σε 5^{ης} γενιάς συγγενείς, μεταδιδόμενα με αυτοσωματικό κυρίαρχο τρόπο. Οι ανωμαλίες που παρατηρήθηκαν σε αυτό το συγγενικό κύκλο περιλαμβάνουν ένα σύνδρομο διαφορετικό από τα άλλα σύνδρομα κρανιοσυνοστεώσεων. Γι' αυτό το νέο σύνδρομο προτάθηκε το όνομα, κρανιοσυνοστεώση τύπου Φιλαδέλφειας.

Σε μια σπάνια ομάδα συνδρομικών κρανιοσυνοστεώσεων, ανήκει και το σύνδρομο Carpenter.^[615] Μόνο περίπου 40 περιπτώσεις έχουν περιγραφεί.^[616] Το σύνδρομο Carpenter ή *acrocephalopolysyndactyly, type II*,^[617-620] είναι μια σπάνια πλειοτροπική διαταραχή,^[621] με αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα,¹⁰ που οφείλεται σε μετάλλαξη, σε ένα τύπο του γονιδίου FGFR^[622] και είναι το σπανιότερο σύνδρομο που έχει παρατηρηθεί, μόνο με περιστασιακούς ασθενείς. Υπάρχουν 3 κοινά χαρακτηριστικά σε όλα αυτά τα σύνδρομα: οι κρανιοσυνοστεώσεις (ανωμαλίες της βάσης του κρανίου, με την πρόωρη σύγκλειση σε διαφορετικές ραφές), υποπλασία του μέσου προσώπου και μυοσκελετικές ανωμαλίες. Τα κλινικά

¹⁰ Bull Soc Med Paris 1906;23:1310

χαρακτηριστικά του συνδρόμου Carpenter περιλαμβάνουν, ιδιόμορφο προσωπείο, ασυμμετρία του κρανίου, πολυδακτυλία, βραχυμεσοφαλαγγία (brachymesophalangy), ήπιες συνδακτυλίες μαλακού ιστού, γενετική παχυσαρκία^[623], υπογονιμότητα, συγγενείς καρδιοπάθειες και νοητική υστέρηση.^[619, 624] Η βραχυκεφαλία προκαλείται από πρόωμη σύγκλιση της στεφανιαίας, οβελιαίας και λαμβδοειδούς ραφής.¹¹ Πλήρη έλλειψη του γονιδίου GLI3^[625] σε ασθενείς που προηγουμένως θεωρούνταν ότι έχουν το σύνδρομο Carpenter, υπογραμμίζει μια σημαντική πηγή διαγνωστικής σύγχυσης. Το γονίδιο GLI-3, ταυτοποιήθηκε το 1991, και ήταν το πρώτο που σχετίστηκε με συνδρομικές κρανιοσυνοστεώσεις. Συνδέεται με την κεφαλοπολυσυνδακτυλία (cephalopolysyndactyly) Greig,^[546] η οποία ανήκει στην προαναφερθείσα ομάδα συνδρομικών βλαβών και η οποία περιστασιακά έχει συσχετισθεί με κρανιοσυνοστεώσεις. Επίσης πρέπει να αναφερθεί ότι, η ανακάλυψη των μεταλλάξεων RAB23^[621] (έλλειψη και αποκοπή στο χρωμόσωμα 6p12.1-q12), σε ασθενείς με σύνδρομο Carpenter εμπλέκει το μονοπάτι σηματοδότησης Hedgehog (HH) στη βιογένεση των κρανιακών ραφών - ένα μη αναμενόμενο εύρημα, δεδομένου ότι οι κρανιοσυνοστεώσεις δεν συνδέονται συνήθως με μεταλλάξεις άλλων συνθετικών στο μονοπάτι HH - και παρέχει ένα νέο μοριακό στόχο για μελέτη της παχυσαρκίας.

Μεταλλάξεις και των δύο γονιδίων FGFR1 και FGFR2 έχουν περιγραφεί στο σύνδρομο Pfeiffer (*acrocephalosyndactyly, type V*^[591]), το καθένα από τα οποία αντιστοιχεί σε φαινοτύπους διαφορετικής κλινικής σοβαρότητας.^[554-562, 604, 608, 609, 626] Το σύνδρομο Pfeiffer ειδικά, έχει χαρτογραφηθεί στο 8p και 10q χρωμόσωμα.^[561]

Το σύνδρομο Muenke αντιπροσωπεύει ένα σύνδρομο που διαγνώστηκε σε γενετική βάση και όχι μόνον για τα ευρήματα του στην κλινική εξέταση. Οικογένειες οι οποίες διαγνώστηκαν ότι έχουν μία παραλλαγή του συνδρόμου Pfeiffer, αξιολογήθηκαν γενετικά και βρέθηκαν να έχουν μια κοινή μετάλλαξη στο γονίδιο FGFR3 (Pro250Arg^[627, 628]), η οποία συνδέεται με το χρωμόσωμα 4, με βάση την εργασία που εκτελέστηκε στο εργαστήριο Muenke. Πληροφορίες σχετικά με τα

¹¹ Proc R Soc Med Sect Study Dis Child 1909

άτομα που έχουν πληγεί από την μετάλλαξη και την γενετική βάση του συνδρόμου δημοσιεύθηκαν το 1997.^[628] Το σύνδρομο Muenke χαρακτηρίζεται από στεφανιαία συνοστέωση, υποπλασία του μέσου προσώπου, ανεπαίσθητες ανωμαλίες των άκρων και απώλεια ακοής. Ωστόσο, το φάσμα της κλινικής παρουσίασης συνεχίζει να επεκτείνεται. Μελέτη σε πειραματόζωα (αρουραίους), κατέδειξε μετάλλαξη του FGFR3 (Pro244Arg)^[627] συνδέεται με μερικούς κλασσικούς φαινότυπους του συνδρόμου Muenke και παρείχε μια εξαιρετική ευκαιρία για μελέτη των μηχανισμών της νόσου και δοκιμή νέων θεραπευτικών στρατηγικών. Επιπλέον, νευροαισθητήρια απώλεια ακοής ανιχνεύεται σε όλα τα FGFR3 (Pro244Arg) μεταλλαγμένα πειραματόζωα, όπως στην πλειονότητα των ασθενών με σύνδρομο Muenke, η οποία προκαλείται από ένα ελάττωμα στο μηχανισμό καθορισμού της κυτταρικής διαφοροποίησης (cell fate determination), στο όργανο του Corti. Κάποιου βαθμού απώλεια ακοής είναι παρούσα σε όλους τους ασθενείς με συνδρομικού τύπου κρανιοσυνοστέωση, σχετιζόμενη με μετάλλαξη του FGFR.^[629] Πρόσθετες ανωμαλίες του χρωμοσώματος 10 έχουν ταυτοποιηθεί.^[630]

Το σύνδρομο Saethre-Chotzen οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο TWIST και οι ασθενείς αυτοί έχουν εμφανή αναπτυξιακή καθυστέρηση.^[545]

Όπως προαναφέρθηκε, ο Jabs^[547] εντόπισε το πρώτο γονίδιο που είναι υπεύθυνο για την κρανιοσυνοστέωση τύπου Βοστώνης (*Boston-type craniosynostosis*), ενώ ο Warman^[548] αναγνώρισε τη θέση του γονιδίου στο χρωμόσωμα 5 και λίγο μετά ταυτοποίησε το γονίδιο MSX2.

Συνδρομικού τύπου κρανιοσυνοστεώσεις προκαλούν και κάποιες σπάνιες χρωμοσωμικές ανωμαλίες όπως είναι, η μετάλλαξη στον υποδοχέα τυροσινικής κινάσης (RTKs) και ο μερικός διπλασιασμός του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 15, με ποικίλους φαινότυπους. Οι μεταλλάξεις στον υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης (RTKs)^[631] έχουν συνδεθεί με ένα αυξημένο αριθμό των κληρονομικών ανθρώπινων ασθενειών ή συνδρόμων, συμπεριλαμβανομένων του νανισμού, των κρανιοσυνοστεώσεων, μια κληρονομικής ευαισθησίας στην εμφάνιση καρκίνου, της φλεβικής δυσπλασίας και της ποικιλοχρωμάτωσης. Έχουν παρατηρηθεί δύο ειδών μεταλλάξεις. Αμφότερες έχουν σαν αποτέλεσμα, η

λειτουργική, τη συστατική ενεργοποίηση του υποδοχέα και η μη λειτουργική, το μη λειτουργικό ή κυρίαρχο αρνητικό υποδοχέα. Ο μερική διπλασιασμός του μακρού βραχίονα του χρωμοσώματος 15 έχει αιτιολογικό ρόλο σε ορισμένες κρανιοσυνοστεώσεις και δίνει τον ορισμό του συνδρόμου τρισωμία 15q25-qter.^[632] Πρόκειται για ένα σύνδρομο με νοητική καθυστέρηση και πολλαπλές συγγενείς ανωμαλίες, συμπεριλαμβανομένων κρανιοσυνοστεώσεων και ταχείας ανάπτυξης. Παρατηρήθηκε από τον Zollino et al.^[632], σε δύο άτομα από ένα μεγάλο συγγενικό κύκλο. Και οι δύο έφεραν τρισωμία 15q25.1-qter σχετιζόμενη με μια λεπτή μονοσωμία 13qter, που προκύπτει από την ανισορροπία στο διαχωρισμό μιας οικογενούς t (13;15) (q34;Q25.1) μετατόπισης. Σύμφωνα με πληροφορίες, ένα ακόμη άτομο σε αυτή τη συγγένεια έχει την ίδια κατάσταση. Η παρούσα έκθεση επιβεβαιώνει προηγούμενες αξιώσεις ότι αυτό το γονίδιο στην άπω περιοχή 15q παίζουν ένα ρόλο στο σχηματισμό των ραφών. Συγχρόνως προσθέτει νέα δεδομένα στην οριοθέτηση του συνδρόμου τρισωμία 15q25-qter.

Τα τελευταία νευροβιολογικά στοιχεία υποστηρίζουν την άποψη ότι το σύνολο των ανωμαλιών που επιλεκτικά εμπλέκεται η λευκή ουσία στις συνδρομικές κρανιοσυνοστεώσεις, είναι πολύ πιο πιθανό να αποτελούν πρωτοπαθή διαταραχή^[591]. Το γονίδιο του L1 μορίου κυτταρικής προσκόλλησης (L1CAM) παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της λευκής ουσίας και η μετάλλαξη του σε ανθρώπους (αγενεσία μεσολοβίου, νοητική καθυστέρηση, προσαγωγή στους αντίχειρες, σπαστικότητα και σύνδρομο υδροκεφάλου, σύνδρομο Bickers - Adams) ή αρουραίους προκαλεί παρόμοια ελαττώματα του μεσολοβίου, του διαφανούς διαφράγματος, της υποφλοιώδους λευκής ουσίας (*centrum semi-ovale*), και του φλοιονωτιαίου δερματίου. Για να λειτουργήσει, πρέπει το L1CAM να αλληλεπιδράσει με τα FGFRs, των οποίων τα ελαττώματα είναι αιτιώδη στις συνδρομικές κρανιοσυνοστεώσεις. Φαίνεται λογικό να υποτεθεί ότι τα ελαττώματα του FGFR παράγουν τόσο τις ανωμαλίες του κρανίου και από την έλλειψη αλληλεπίδρασης με το L1CAM, το πρωτεύον ελάττωμα της λευκής ουσίας. Ως εκ τούτου, η διανοητική ανεπάρκεια που είναι κοινή σε αυτούς τους ασθενείς είναι πιθανό να είναι μέρος της νόσου (μέσω της αλληλεπίδρασης L1CAM-FGFR) και όχι σε συνέπεια του μεγέθους του κρανίου ή της συνδεδεμένης ενδεχομένως με αυτό υδροκεφαλίας.

Αναφορικά, πιο σπάνια σύνδρομα τα οποία μπορεί στον φαινότυπό τους να εμφανίζουν κρανιοστένωση είναι: το σύνδρομο Genoa,^[633, 634] το σύνδρομο Baller-Gerold (BGS),^[635-642] το σύνδρομο Beare-Stevenson cutis gyrate^[622, 643-653] (ελλειπτική μετάλλαξη στο FGFR2^[651]), το σύνδρομο CAP^[654], η παρεγκεφαλοτριδυμική-δερματική δυσπλασία ή σύνδρομο Gomez-Lopez-Hernandez^[655] (*Gomez-Lopez-Hernandez syndrome, or cerebellotrigeminal-dermal dysplasia*), το σύνδρομο Antley-Bixler,^[656, 657] το σύνδρομο Seckel,^[658] το κρανιομικρομελικό σύνδρομο (*cranio-micromelic syndrome*), το Σύνδρομο Elejalde's, το σύνδρομο Say-Gerald (VATER), το σύνδρομο Hunter-McAlpine, το σύνδρομο Proteus, το σύνδρομο Marfan, το σύνδρομο Waardenburg, πολύ σπάνια η δυσπλασία Chiari και το σύνδρομο πολλαπλών ανωμαλιών – *Multiple Malformation Syndromes* (δυσπλασία Dandy-Walker, κρανιοσυνοστέωση και/ή υδροκέφαλος).

Το 2010, μια αναδρομική γενετική μελέτη των κρανιοσυνοστεώσεων έδειξε τις μεταλλάξεις ως αιτία σε 37,5% των αμφιστεφανιαίων συνοστεώσεων, στο 17,5% των μονόπλευρων στεφανιαίων συνοστεώσεων και στο 11% των συνοστεώσεων πολλαπλών ραφών. Οι μεταλλάξεις ήταν απύσες σε όλους τους ασθενείς με μη συνδρομικού τύπου μετωπιαίες, οβελιαίες και λαμβδοειδείς κρανιοσυνοστεώσεις^[659].

Στα επόμενα χρόνια, σημαντική πρόοδος αναμένεται στον τομέα αυτό, προσθέτοντας στην τρέχουσα γνώση των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών για τις διάφορες μορφές των κρανιοσυνοστεώσεων. Μέχρι στιγμής πάντως, η αιτιολογική σύνδεση μεταξύ της χρωμοσωμικής ανωμαλίας και της πραγματικής πρόωρης σύγκλισης των ραφών δεν έχει ακόμη ταυτοποιηθεί.

5.4.6.2. Ενοχοποιούμενοι Παράγοντες κινδύνου

Στους ενοχοποιούμενους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση συνδρομικών κρανιοσυνοστεώσεων περιλαμβάνεται η ηλικία του πατέρα. Στο σύνδρομο Crouzon σχεδόν το 60% των περιπτώσεων είναι νέες μεταλλάξεις και πολλές συνδέονται με ηλικία του πατέρα άνω των 35 ετών.^[386]

Το σύνδρομο Apert (*acrocephalosyndactyly type I*) συχνά είναι σποραδικό και τότε μπορεί να συνδέεται με μεγαλύτερη γονική ηλικία, ειδικά πατρική ηλικία.^[591]

Ο Su, P.H. et al.^[660], το 2009 παρουσίασε την περίπτωση ενός θηλυκού βρέφους με τύπου - Pfeiffer σύνδρομο (Pfeiffer-like syndrome) και ολοπροσεγκεφαλία, που αποδόθηκε στη βαριά έκθεση της μητέρας στο αλκοόλ το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της κύησης. Μέρος των κλινικών χαρακτηριστικών του εμβρύου (τριφυλλοειδές κρανίο, πρόπτωση οφθαλμών, ευρείς αντίχειρες και μεγάλους δακτύλους ποδών και διάφορες συνοδευτικές ανωμαλίες) ήταν συμβατές με το σύνδρομο Pfeiffer, ενώ η μικροκεφαλία, μικρή βλεφαρικές σχισμές και ομαλό φίλτρο άνω χείλους, είναι κλινικά συμπτώματα συμβατά με εμβρυϊκό αλκοολικό σύνδρομο. Εμφάνιζε κανονικό αριθμό χρωμοσωμάτων και τύπου και η ανάλυση του DNA δεν αποκάλυψε μεταλλάξεις στα FGFR γονίδια (FGFR1, FGFR2, FGFR3 ή TWIST). Ως εκ τούτου, ετέθη η υποψία ότι οι κρανιοσυνοστεώσεις και ολοπροσεγκεφαλία ήταν το αποτέλεσμα της έκθεσης σε τερατογόνες ουσίες κατά την προγεννητική περίοδο.

Εδώ θα πρέπει να αναφέρουμε την μελέτη του Ardalán, M. et al.^[465], το 2012, που αφορούσε 70 παιδιά με κρανιοσυνοστεώσεις (συνδρομικού ή μη συνδρομικού τύπου). Αν και δεν καθορίζεται στη μελέτη το ποσοστό των συνδρομικού ή μη συνδρομικών βλαβών αλλά το ποσοστό των κλειστών ραφών, παρόλα αυτά τα αποτελέσματα αφορούν και την πιθανότητα εμφάνισης συνδρομικού τύπου κρανιοσυνοστεώσεως. Ένα θετικό οικογενειακό ιστορικό για κρανιοστένωση (OR: 19.01 και 95% CI: 2.24-160.7] και η χρήση κιτρικής κλομιφαίνης από τη μητέρα για τη στειρότητα (OR: 12.71 και 95% CI: 1.42-113.6) ήταν οι ισχυρότεροι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για κρανιοσυνοστεώσεις.

5.5. Εγκεφαλοκήλες^[2, 8] (Κρανιοπροσωπική σχιστίες και Ανωμαλίες της βάσης του κρανίου)

5.5.1. Εισαγωγή

Σχιστίες ή μικροσωμίες μπορούν να επηρεάσει την κεντρική όψη του προσώπου, από την άνω γνάθο μέχρι το μετωπιαίο οστό και μπορούν να

οδηγήσουν σε μεταβλητού μεγέθους ελαττώματα της βάσης του κρανίου. Κήλη του εγκεφάλου ή των μηνίγγων μπορεί να προκαλέσει μια προοδευτική παραμόρφωση των οστικών δομών στη βάση του κρανίου. Αυτό μπορεί να εκδηλωθεί ως μια εγκεφαλοκήλη η οποία μπορεί να προεξέχει μέσα στη μύτη, το στόμα, ή τον κόγχο.

Εγκεφαλοκήλη ή Δυσραφισμός του κρανίου^[4, 5, 18, 661] (μερικές φορές γνωστό από τη λατινική ονομασία, *cranium bifidum*), είναι ένα ελάττωμα του νευρικού σωλήνα (neural tube defect), που χαρακτηρίζεται από προεξοχή, «δίκην σάκου», του εγκεφάλου και των μηνίγγων, μέσω ανοιγμάτων στο κρανίο. Το άνοιγμα, αφορά ελάττωμα στην σύγκλιση των οστών του κρανίου, εμφανίζεται στη μέση γραμμή και είναι πιο συχνό στην ινιακή περιοχή. Αν οι μήνιγγες και το ΕΝΥ προβάλουν (κήλη) διαμέσου του ελαττώματος, αυτό ονομάζεται μηνιγγοκήλη. Αν προβάλουν οι μήνιγγες και το εγκεφαλικό παρέγχυμα, αυτό ονομάζεται εγκεφαλοκήλη. Άρα εγκεφαλοκήλη (*encephalocele or cephalocele*) είναι μια επέκταση των ενδοκράνιων δομών εκτός των κανονικών ορίων του κρανίου. Ανθοκραμβοειδής/πολυποδοειδής ρινική μάζα σε ένα νεογέννητο πρέπει να θεωρείται εγκεφαλοκήλη μέχρι αποδείξεως του εναντίου.

5.5.2. Επιδημιολογία

Οι εγκεφαλοκήλες συμβαίνουν σπάνια. Η συχνότητα εμφάνισης τους, είναι 1/5.000 γεννήσεις ζώντων νεογνών,^[4, 5, 18, 661] ανά τον κόσμο. Σε ύπαρξη μόνο μηνιγγοκήλης, το ποσοστό επιβίωσης των νεογνών ανέρχεται στο 60%, όταν όμως πρόκειται για μυελομηνιγγοκήλη, το ποσοστό επιβίωσης μειώνεται φτάνοντας το 10-25%.

Το οπίσθιο τμήμα του κρανίου (ινίο) αποτελούν την πλέον κοινή θέση για εγκεφαλοκήλες (75%) στην Δυτική Ευρώπη και της Ηνωμένες Πολιτείες, ενώ οι εγκεφαλοκήλες στο πρόσθιο τμήμα του κρανίου, πιο συχνά συμβαίνουν στη Νοτιοανατολική Ασία, την Αφρική, τη Μαλαισία και τη Ρωσία. Περίπου το 90% των περιπτώσεων αφορούν τη μέση γραμμή. Μία περίπτωση εγκεφαλοκήλης παρατηρείται για κάθε πέντε περιπτώσεις μυελομηνιγγοκήλης της σπονδυλικής στήλης.^[199] Άλλες δυσμορφίες ή / και χρωμοσωμικές ανωμαλίες παρατηρούνται σε τουλάχιστον 60% των ασθενών με εγκεφαλοκήλη.^[662-664]

5.5.3. Ταξινόμηση

Οι Εγκεφαλοκήλες ταξινομούνται γενικά ως μετωπορινικές, ηθμοειδορινικές ή ρινοκογχικές, ωστόσο, μπορεί να υπάρχει κάποια επικάλυψη στον τύπο της εγκεφαλοκήλης. Εάν το διογκωμένο τμήμα περιέχει μόνο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και την υπερκείμενη μεμβράνη, μπορεί να ονομάζεται μηνιγγοκήλη. Εάν εγκεφαλικό παρέγχυμα είναι παρόν, μπορεί να αναφέρεται ως μηνιγγοεγκεφαλοκήλη.

Η ταξινόμηση των εγκεφαλοκηλών αναφέρεται στον παρακάτω πίνακα, (Πίνακας 5.5) και βασίζεται στο σύστημα ταξινόμησης των Suwanwela and Suwanwela.^[665]

Πίνακας 5.5 : Ταξινόμηση των εγκεφαλοκηλών^[2, 665]

Τοποθεσία	Τύπος	Σχόλια
ινιακή: περιλαμβάνει συχνά αγγειακές δομές (ΟΠΙΣΘΙΑ)	Ινιακή Πάνω από το Λινό του Ηροφίλου (Supratorcular) Κάτω από το Λινό του Ηροφίλου (Infratorcular) Ινιοαυχενική Πλευρική	Η εγκεφαλοκήλη επηρεάζει συχνά την περιοχή του Λινού του Ηροφίλου, ποικίλου βαθμού παρεγκεφαλιδικό παρέγχυμα βρίσκεται μέσα στο σάκο και είναι πιο συχνή σε Καυκάσιους
κρανιακού θόλου: περιλαμβάνει ≈ το 80% των εγκεφαλοκηλών στο Δυτικό ημισφαίριο (ΠΡΟΣΘΙΑ)	A μεσομετωπιαία B πρόσθιας πηγής Γ μεσοβρεγματική: περιλαμβάνει συχνά αγγειακές δομές Δ κροταφική E οπίσθιας πηγής	
μετωπο-ηθμοειδείς: (fronto-ethmoidal or sincipital) το 15% των εγκεφαλοκηλών, εξωτερικό άνοιγμα στο πρόσωπο σε μια από τις ακόλουθες 3 περιοχές: (ΠΡΟΣΘΙΑ)	A μετωπορινική: εξωτερικό έλλειμμα στο ριζορίνιο B ρινοηθμοειδής: έλλειμμα μεταξύ ρινικού οστού και ρινικού χόνδρου Γ ρινοκογχική: ελάττωμα στο προσθιοπίσθιο τμήμα του έσω τοιχώματος του οφθαλμικού κόγχου	Η εγκεφαλοκήλη ορίζεται από τα οστά μεταξύ των οποίων προκύπτει, Οι μετωπο-ηθμοειδείς εγκεφαλοκήλες συχνά εμφανίζουν ορατή μάζα ή μια επίδραση στην ανάπτυξη του προσώπου, Οι πρόσθιες εγκεφαλοκήλες είναι πιο συχνές σε ορισμένους πληθυσμούς της Ασίας
της βάσης του κρανίου: 1,5% των εγκεφαλοκηλών	A διαηθμοειδής: προεξέχει στη ρινική κοιλότητα μέσω ελλείμματος στο τετριμμένο πέταλο του ηθμοειδούς	Οι εγκεφαλοκήλες της βάσης μπορεί να μην είναι εμφανής κατά την κλινική εξέταση

(ΠΡΟΣΘΙΑ)	<p>Β σφηνο-ηθμοειδής: προεξέχει στο οπίσθιο τμήμα της ρινικής κοιλότητας</p> <p>Γ διασφηνοειδής: προεξέχει στο σφηνοειδή κόλπο ή το ρινοφάρυγγα μέσω του ανοιχτού κρανιοφαρυγγικού καναλιού (τυφλό τρήμα - foramen cecum)</p> <p>Δ μετωπο-σφηνοειδής ή σφηνο-κογχική: προεξέχει στον κόγχο μέσω της υπερκόγχιας σχισμής</p> <p>Ε σφηνο-φαρυγγική</p> <p>ΣΤ σφηνο-γναθική</p>	
<p>Οπισθίου βόθρου: συνήθως περιέχει παρεγκεφαλιδικό ιστό και μέρος των κοιλιών</p> <p>(ΟΠΙΣΘΙΑ)</p>		

5.5.4. Παθοφυσιολογία

Η εγκεφαλοκήλη είναι το αποτέλεσμα της αποτυχίας της επιφάνειας του εκτοδέρματος να διαχωριστεί από το νευροεκτόδερμα. Αυτό οδηγεί σε ένα οστικό έλλειμμα στην επιφάνεια του κρανίου, το οποίο επιτρέπει την κήλη των μηνίγγων (κρανιακή μηνιγγοκήλη) ή του εγκεφαλικού ιστού. Επειδή οι εγκεφαλοκήλες δεν εμφανίζουν διακυμάνσεις γεωγραφικές, εθνολογικές ή του φύλου, μερικοί έχουν προτείνει ότι αυτές οι ανωμαλίες συμβαίνουν μετά την ολοκλήρωση της νευροποίησης.

5.5.5. Κλινική εικόνα^[4, 7]

Οι εγκεφαλοκήλες συχνά συνοδεύεται από κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες ή άλλες δυσπλασίες του εγκεφάλου. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν νευρολογικά προβλήματα, υδροκεφαλία, σπαστική τετραπληγία, μικροκεφαλία, αταξία, αναπτυξιακή καθυστέρηση, προβλήματα όρασης, διανοητική και σωματική καθυστέρηση και επιληπτικές κρίσεις. Οι περισσότεροι εγκεφαλοκήλες καλύπτονται από το φυσιολογικό δέρμα και δεν απαιτούν επείγουσα επιδιόρθωση.

Οι εγκεφαλοκήλες της βάσης του κρανίου,^[2, 4, 7] είναι η μόνη ομάδα που δεν παράγει μια ορατή μάζα μαλακών μορίων. Ορισμένες εγκεφαλοκήλες της βάσης,

ωστόσο, μπορεί να διαβρώσουν μια ήδη εξασθενημένη σκληρή μήνιγγα, οδηγώντας σε διαρροή ΕΝΥ και υψηλότερο κίνδυνο μηνιγγίτιδας. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να παρουσιάζονται με τη μορφή διαρροής ΕΝΥ ή με τη μορφή υποτροπιάζουσας μηνιγγίτιδας. Μπορεί επίσης να σχετίζεται με άλλες κρανιοπροσωπικές δυσμορφίες, συμπεριλαμβανομένων των: λαγώχειλος, δισχιδής μύτη, δυσπλασία του οπτικού νεύρου, κολόβωμα και μικροφθαλμία, υποθάλαμο-υποφυσιακή δυσλειτουργία. Η υποθάλαμο-υποφυσιακή δυσλειτουργία οφείλετε σε συμμετοχή του μίσχου της υπόφυσης ή δομών γύρω από το εφίπιο. Κήλη εγκεφαλικού παρεγχύματος στον κόγχο μπορεί να προκαλέσει τύφλωση από συμπίεση του οπτικού νεύρου. Η χειρότερη έκβαση σχετίζεται με την αυξημένη ποσότητα εγκεφαλικού ιστού εντός του σάκου και με την παρουσία του υδροκέφαλο.

Η ινιεγκεφαλία^[8] (iniencephaly) χαρακτηρίζεται από ελλείμματα γύρω από το ινιακό τμήμα, ραχίσχιση και σπαστικό ραιβόκρανο (retrocollis), στο οποίο η κεφαλή τραβιέται προς τα πίσω. Οι περισσότερες είναι θνησιγενής. Κάποιοι ασθενείς επιβιώνουν μέχρι την ηλικία των 17 ετών.

5.5.6. Διάγνωση – Διαγνωστικά Κριτήρια^[2, 4]

Αυτές οι παθολογικές οντότητες μπορούν να διαγνωστούν με μια φυσική εξέταση, όταν είναι ορατές ή όταν υπάρχουν σχετιζόμενα δερματικά στίγματα όπως, σημάδια στη μέση γραμμή (midline dimples) από το ριζορίνιο μέχρι το μέτωπο.

Επί του παρόντος, οι περισσότερες περιπτώσεις διαγιγνώσκονται προγεννητικά.^[666-674] Η άλφα-φετοπρωτεΐνη στον ορό της μητέρας, που αποτελεί διαγνωστικό δείκτη, είναι αυξημένη μόνο στο 3% των ασθενών, επειδή οι περισσότερες εγκεφαλοκήλες καλύπτονται από δέρμα. Μετά τη γέννηση, τα βρέφη μπορεί να εμφανίζουν ρινόρροια και υποτροπιάζουσες μηνιγγίτιδες.^[675]

Όσον αφορά τις προτιμώμενες απεικονιστικές εξετάσεις, το υπερηχογράφημα παραμένει ο στυλοβάτης στην απεικόνιση του εμβρύου. Υπάρχουν, ωστόσο, αποδεικτικά στοιχεία, ότι η εμβρυϊκή απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό (MRI) μπορεί να παρέχει περισσότερες λεπτομέρειες για ανωμαλίες του

κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) του εμβρύου. Οι διαγνωστικές απεικονιστικές εξετάσεις στο νεογνό ή και μεταγενέστερα, μπορούν να περιλαμβάνουν την απλή ακτινογραφία κρανίου, την αξονική τομογραφία για τα οστά, την μαγνητική τομογραφία για να καθοριστούν οι νευρικές δομές, το υπερηχογράφημα, την πυρηνική απεικόνιση και την ψηφιακή αγγειογραφία.

Υπερηχογράφημα: Οι εγκεφαλοκήλες αντιπροσωπεύουν το ένα άκρο του φάσματος των διαγνώσεων του ανοικτού νευρικού σωλήνα^[676] Με το υπερηχογράφημα (US), η διάγνωση βασίζεται στην προβολή/κήλη μιας σφαιρικής δομής πέρα από τα όρια του θόλου του κρανίου, η οποία όταν είναι γεμάτη με υγρό διαγιγνώσκεται ως μηνιγγοκήλη ενώ όταν περιέχει εγκεφαλικό παρέγχυμα ως εγκεφαλοκήλη.^[666-670, 672, 674] Η κήλη λαμβάνει χώρα μέσω ενός ελλείμματος του θόλου. Η παλαιότερα αναφερθείσα υπερηχογραφική διάγνωση εγκεφαλοκήλης έγινε σε 13 εβδομάδες κύησης. Μόλις διαγνωστεί μια εγκεφαλοκήλη, πρέπει να εκτελεστεί μια επιστάμενη έρευνα για σχετιζόμενες ανωμαλίες.^[662, 663]

Η προγεννητική υπερηχογραφική διάγνωση μιας εγκεφαλοκήλης βασίζεται στην κατάδειξη ενός κρανιακού ελλείμματος με ποικίλους βαθμούς κήλης του εγκεφαλικού παρεγχύματος. Η υπερηχογραφική εμφάνιση μιας εγκεφαλοκήλης είναι μεταβλητή κατά το πρώτο τρίμηνο.^[666-670, 672, 674]

Η κλασική υπερηχογραφική εμφάνιση, είναι αυτή μιας μάζας στη μέση γραμμή του κρανίου, με τις περισσότερες περιπτώσεις να συμβαίνουν στην ινιακή και (λιγότερο συχνά) στη μετωπιαία χώρα. Το μέγεθος του οστέινου ελλείμματος μπορεί να κυμαίνεται από λίγα χιλιοστά και άνω και ο εξωθημένος σάκος μπορεί να είναι μικρός ή μπορεί να είναι μεγαλύτερος από το ίδιο το εμβρυϊκό κρανίο. Η μάζα μπορεί να είναι καθαρά κυστική ή μπορεί να περιέχει «ηχώ» από εγκεφαλικό ιστό.

Επειδή η οστεοποίηση του κρανίου αρχίζει την 10^η εβδομάδα της κύησης, η διάγνωση δεν είναι συνήθως δυνατή πριν από αυτή την περίοδο. Η πρωιμότερη διάγνωση όπως αναφέρθηκε καθορίστηκε με τη χρήση διακολπικού υπέρηχου σε κύηση 13 εβδομάδων. Ωστόσο, μερικοί έχουν προτείνει ότι, ξεκινώντας από 9^η εβδομάδα της κύησης, η διεύρυνση της κοιλότητας του ρομβοεγκέφαλου, ενδέχεται να υποδηλώνει την παρουσία μιας εγκεφαλοκήλης.

Οι περισσότερες εγκεφαλοκήλες καλύπτονται από δέρμα. Ως εκ τούτου, είναι πιο πιθανό να διαγνωστούν με υπερηχογραφική εξέταση απ' ό,τι με τη μέτρηση της μητρικής άλφα-φετοπρωτεΐνης στον ορό.

Το έλλειμμα στο κρανίο προσδιορίζεται σε περισσότερο από το 80% των εμβρύων με ινιακή εγκεφαλοκήλη (75%). Σχετιζόμενα ευρήματα μπορεί να περιλαμβάνουν, μια μείωση της κλίσης του βασικού τμήματος του ινιακού οστού (basioscaput), μια οξεία γωνία μεταξύ της μάζας και του δέρματος που καλύπτει τον αυχένα και το ινίο, κοιλιομεγαλία και ένα σημάδι λεμονιού (33%). Η εικόνα μιας κύστης-μέσα-σε-κύστη εμφανίζεται σποραδικά. Αυτό προκύπτει από κήλη της τέταρτης κοιλίας στην εγκεφαλοκήλη, η οποία περιβάλλεται από ENY.

Μια αληθής μετωπιαία εγκεφαλοκήλη θεωρείται ως μια εξωγενής μάζα κοντά στην ράχη της μύτης, τους κόγχους ή το μέτωπο. Τέτοιες εγκεφαλοκήλες συχνά συνδέονται με υπερτελορισμό, κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες της μέσης γραμμής, αγενεσία του μεσολοβίου, μεσοημισφαιρικό λίπωμα ή ετεροτοπίες.^[677] Οι μετωπιαίες εγκεφαλοκήλες, σχεδόν πάντοτε, περιέχουν εγκεφαλικό ιστό και περιλαμβάνουν τη ρινική γέφυρα (60%) καθώς και την ρινική κοιλότητα (30%)

Οι σφηνοειδείς εγκεφαλοκήλες είναι συνήθως κλινικά μη διακριτές και εμφανίζονται κατά την πρώτη δεκαετία της ζωής, όταν είναι πιο κατάλληλο να χρησιμοποιείται αξονική ή/και μαγνητική τομογραφία από ό,τι είναι να χρησιμοποιούνται άλλοι τρόποι. Το υπερηχογράφημα μπορεί να αποκαλύψει ένα οστικό έλλειμμα του σφηνοειδούς οστού που σχετίζεται με μια υπερκείμενη μάζα μαλακού ιστού, αλλά η επικάλυψη του εγκεφαλικού ιστού στην εγκεφαλοκήλη είναι συχνά δύσκολο να ανιχνευθεί. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η μαγνητική τομογραφία είναι χρήσιμη.

Οι βρεγματικές εγκεφαλοκήλες σχετίζονται με υδροκέφαλο, στένωση του υδραγωγού, δυσπλασία Arnold-Chiari, μικροκεφαλία και Dandy-Walker κύστες.

Μόλις διαγνωστεί μια εγκεφαλοκήλη, θα πρέπει να γίνει έρευνα για συναφείς ανωμαλίες, όπως το σύνδρομο Meckel-Gruber (το οποίο χαρακτηρίζεται από ινιακή εγκεφαλοκήλη), μικροκεφαλία, κυστικοί δυσπλαστικοί νεφροί, και

πολυδακτυλία.^[662, 663] Το σύνδρομο Meckel-Gruber μπορεί να διαγνωσθεί πιο εύκολα κατά το πρώτο τρίμηνο, όταν ο όγκος του αμνιακού υγρού είναι συνήθως φυσιολογικός. Στο δεύτερο τρίμηνο, το ολιγοϋδράμνιο μπορεί να παρεμποδίσει την διάκριση της πολυδακτυλία και της εγκεφαλοκήλης.

Το σύνδρομο Walker-Warburg, το οποίο επίσης συνδέεται με εγκεφαλοκήλες, είναι ένα θανατηφόρο σύμπλεγμα του ΚΝΣ και των ματιών.^[678] Προγεννητικό υπερηχογράφημα μπορεί να είναι χρήσιμο για τη διάγνωση σε οικογένειες όπου η μοριακή βλάβη είναι άγνωστη.^[679] Η διάγνωση καθορίζεται από την ανίχνευση λυσεγκεφαλία, υδροκέφαλου και την παρεγκεφαλιδικών δυσπλασιών. Η αναγνώριση αυτών των συνδρόμων είναι σημαντική επειδή πρόκειται για αυτοσωματικές υπολειπόμενες καταστάσεις και επειδή μπορούν να αναγνωριστούν σε προγεννητικό υπερηχογράφημα, πρέπει να διενεργείται στοχευμένη εξέταση σε επόμενες εγκυμοσύνες της μητέρας. Η προγεννητική διάγνωση βέβαια, είναι δυνατή σε οικογένειες με γνωστές μεταλλάξεις. Δεν υπάρχει διαθέσιμη ειδική θεραπεία, είναι μόνο υποστηρικτική και προληπτική.

Όσον αφορά το βαθμός εμπιστοσύνης, το υπερηχογράφημα παραμένει η καλύτερη μέθοδος για την ανίχνευση προγεννητικών ανωμαλιών του ΚΝΣ. Για να διαγνωστεί μια εγκεφαλοκήλη με βεβαιότητα, πρέπει να αποδειχθεί ένα ελάττωμα στο κρανίο. Αυτό είναι δυνατό στο 80% των εμβρύων με ένα εγκεφαλοκήλη. Η εύρεση του ελαττώματος μπορεί να είναι δύσκολη λόγω του μικρού μεγέθους της. Επίσης, παρεμβολές που προκαλούνται από σκίαση μπορεί να είναι παρούσες μιμούμενες ένα κρανιακό ελάττωμα.

Οι ινιακές εγκεφαλοκήλες μπορεί να συγχέονται με κυστικό ύγρωμα, το οποίο δεν συνοδεύεται από κανένα ελάττωμα του κρανιακού θόλου και δεν περιέχει εγκεφαλικό παρέγχυμα.^[669] Μια υψηλή αυχενική μηνιγγοκήλη επίσης μπορεί να μιμηθεί μια εγκεφαλοκήλη. Μια μετωπιαία εγκεφαλοκήλη μπορεί να θεωρηθεί εσφαλμένα ως ρινικό τεράτωμα. Και οι δύο αυτές καταστάσεις είναι σπάνιες και η πρόγνωση για κάθε μια από αυτές είναι κακή.

Η προγεννητική διάγνωση μιας επιδερμοειδούς κύστη του τριχωτού της κεφαλής, έχει αναφερθεί ότι μπορεί να προσομοιώσει μια εγκεφαλοκήλη.^[680]

Μιμείται βρεγματική εγκεφαλοκήλη, περιλαμβάνοντας υπερηχογραφικές παρεμβολές λόγω διάθλασης στην άκρη του κρανίου και ένα τριφυλλοειδές κρανίο, στο οποίο το κροταφικό οστό μπορεί να είναι εν μέρει απών. Μια ενδοστοματική κύστη σιελογόνων αδένων μπορεί να μιμηθεί μια εγκεφαλοκήλη της βάσης του κρανίου.

Απλή ακτινογραφία κρανίου: Τα κρανιακά ελλείμματα που σχετίζονται με εγκεφαλοκήλες συνήθως συμβαίνουν στη μέση γραμμή του κρανίου και εμφανίζονται οπουδήποτε, από τη βάση της μύτης μέχρι τη βάση του ινιακού οστού.^[662, 663, 681] Το έλλειμμα στο κρανίο είναι ομαλό και καλά περιγεγραμμένο, με αυξημένη διαφάνεια στο περιθώριο του οστικού ελλείμματος.

Όσον αφορά το βαθμός εμπιστοσύνης της εξέτασης, οι κρανιακές βλάβες που προκύπτουν σε σχέση με τις εγκεφαλοκήλες έχουν μία μη ειδική εμφάνιση. Επιπλέον, οι απλές ακτινογραφίες σπάνια παρέχουν διαγνωστικές πληροφορίες σχετικά με τα περιεχόμενα μίας εγκεφαλοκήλης. Στην απλή ακτινογραφία κρανίου, οι επιδερμοειδείς και δερμοειδείς κύστες, τα κρανιακά εντυπώματα (craniofacunia), τα βρεγματικά τρήματα (τα διευρυμένα βρεγματικά τρήματα είναι μεταβλητά ελαττώματα της οστεοποίησης στα βρεγματικά οστά, που παρουσιάζουν περίπου συμμετρική ακτινοδιαπερατότητα στις απλές ακτινογραφίες κρανίου^[682]), η μετωπική θυριδωτή ινώδης δυσπλασία, οι ευρείες ραφές, η κρανιακή δυσόστωση (συμπεριλαμβανομένης της κλειδοκρανιακής δυσόστωσης), και η υποφωσφαταιμία μπορούν να μιμηθούν εγκεφαλοκήλη που σχετιζόμενη με κρανιακά ελλείμματα.

Αξονική Τομογραφία: Μολονότι η προγεννητική διάγνωση των εμβρυϊκών εγκεφαλοκηλών και των συναφών ανωμαλιών τους έχει επιτευχθεί με τη χρήση υπολογιστικής τομογραφίας (CT), η χρήση της ακτινοβολίας για τη διάγνωση σε έμβρυα αποθαρρύνεται, ιδιαίτερα στα πρώτα δύο τρίμηνα.

Μεταγεννητικά, η CT παρέχει μια άριστη απεικόνιση του οστέινου ελλείμματος, ιδίως σε στεφανιαίο, οβελιαίο επίπεδο ή ανασυγκρότηση τριών διαστάσεων (3D). Ωστόσο, η αξονική τομογραφία είναι λιγότερο ικανή από τη μαγνητική τομογραφία (MRI) στην απεικόνιση των περιεχόμενων μαλακών ιστών σε μια εγκεφαλοκήλη.

Υδατοδιαλυτό σκιαγραφικό υγρό, που τοποθετείται ενδορραχιαία και ρέει εντός της εγκεφαλοκήλης μπορεί να επιτρέψει την καλύτερη αξιολόγηση του περιεχομένου της. Η CT κοιλιογραφία δείχνει συχνά μια επικοινωνία του σάκου της κήλης με τον ενδοκράνιο υπαραχνοειδή χώρο. Μετρήσεις εξασθένησης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διαφοροποίηση του εγκεφαλικού παρεγχύματος από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό στο σάκο της κήλης.

Η αξονική τομογραφία μπορεί να είναι χρήσιμη στην αναγνώριση των σχετικών ενδοκράνιων ανωμαλιών, όπως δυσπλασίες Chiari, ολοπροσεγκεφαλία, σύνδρομο Dandy-Walker, στένωση του υδραγωγού, αγενεσία του μεσολοβίου και άλλες ανωμαλίες της μέσης γραμμής. Η Μαγνητική τομογραφία θεωρείται ανώτερη από την αξονική τομογραφία στην ανάλυση των συνθηκών αυτών.

Ο βαθμός εμπιστοσύνης ποικίλει. Η αξονική τομογραφία είναι μια εξαιρετική απεικόνιση, που μπορεί να χρησιμοποιείται μεταγεννητικά για την απεικόνιση των ελλειμμάτων του κρανίου, ιδιαίτερα με 3D ανασυγκρότηση. Ωστόσο, τα μαλακών στοιχεία της εγκεφαλοκήλης δεν είναι τόσο καλά διαφοροποιημένα στην αξονική τομογραφία όπως στην MRI.

Η διαφορική διάγνωση μιας εγκεφαλοκήλης περιλαμβάνει μια κογχική κορυφή, φλεγμονή, τραύμα και όγκο του ρινοφάρυγγα, των κόλπων ή του κροταφικού οστού. Η φλεγμονή και οι όγκοι παρουσιάζουν συνήθως καταστροφή των οστών και η σύγχυση είναι λιγότερο πιθανό να συμβεί με το ομαλό, και οριοθετημένο κρανιακό ελάττωμα, που φαίνεται σε μια εγκεφαλοκήλη. Καλοήθεις όγκοι τείνουν να προκαλούν διάβρωση των οστών.

Μαγνητική Τομογραφία: Παρόλο που το υπερηχογράφημα ήταν ανέκαθεν η εξέταση εκλογής στην απεικόνιση του εμβρύου, η ανάλυσή του στις μικρές λεπτομέρειες του εγκεφάλου ή / και του ΚΝΣ μερικές φορές περιορίζονται από τη σωματική διάπλαση της μητέρας, το αμνιακό υγρό που το περιβάλλει και τη θέση του εμβρύου. Η Μαγνητική τομογραφία μπορεί να παρέχει καλύτερη λεπτομέρεια στην προγεννητική απεικόνιση. Η MRI εμβρύου απαιτεί εμβρυϊκή και μητρική καταστολή, αλλά φαίνεται να είναι ένα αποτελεσματικό μέσο για την μη επεμβατική αξιολόγηση των εμβρυϊκών ανωμαλιών του ΚΝΣ.^[671, 683, 684]

Η ικανότητα της MRI στην ανάλυση της ανατομίας του οπίσθιου βόθρου φαίνεται να είναι ανώτερη από εκείνη του υπερηχογραφήματος. Επιπλέον, δομές γεμάτες με υγρό ή / και ENY καταδεικνύονται καλύτερα στην MRI.

Μετά τη γέννηση, η MRI είναι η εξέταση επιλογής για την αξιολόγηση μιας εγκεφαλοκήλης. Με τη δυνατότητα να απεικονίσουν τον εγκέφαλο σε πολλαπλές προβολές, οι μαγνητικές τομογραφίες μπορεί να προσφέρουν εξαιρετική λεπτομέρεια στο κρανιακό έλλειμμα και το περιεχόμενο της κήλης. Το περιεχόμενο του κηλικού σάκου μπορεί να περιλαμβάνει ENY, εκφυλισμένο εγκεφαλικό παρέγχυμα, ακόμη και κοιλίες. Η Μαγνητική τομογραφία μπορεί επίσης να είναι χρήσιμη για την απόδειξη των συναφών ενδοκράνιων ανωμαλίες, όπως η δυσπλασία Chiari, η ολοπροσεγκεφαλία, το σύνδρομο Dandy-Walker, η στένωση του υδραγωγού, η αγενεσία του μεσολοβίου και άλλες ανωμαλίες της μέσης γραμμής.

Περαιτέρω εμπειρία με τη μαγνητική τομογραφία μπορεί να βοηθήσει να αποδειχθεί η πραγματική χρησιμότητά της στην ανάλυση των δομών του εγκεφάλου του εμβρύου πριν από τη γέννηση, σε συνδυασμό με το υπερηχογράφημα.

Μετά τη γέννηση, οι εγκεφαλοκήλες της βάσης μπορεί να εμφανιστούν ως μάζες που προεξέχουν μέσα στην ρινική κοιλότητα. Μπορούν επίσης να μιμούνται ρινικούς πολύποδες σε αξονική και μαγνητική τομογραφία. Επειδή οι αδενοειδείς εκβλαστήσεις και οι ρινικοί πολύποδες είναι σπάνιοι στην παιδική ηλικία, η παρουσία μιας ρινοφαρυγγικής μάζας πρέπει να προειδοποιεί τον κλινικό γιατρό για την πιθανότητα ύπαρξης εγκεφαλοκήλης της βάσης.

Πυρηνική απεικόνιση: Ραδιοκοιλιογραφία ή / και κοιλιογραφία έχουν χρησιμοποιηθεί μετά τη γέννηση, προκειμένου να αποδειχθεί η ενδοκρανιακή επέκταση μιας εγκεφαλοκήλης. Επί του παρόντος, η MRI μπορεί να αποδείξει αποτελεσματικά την επέκταση αυτή. Η κοιλιογραφία ραδιονουκλιδίου μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω οσφυϊκή παρακέντηση ή κοιλιακής έγχυσης χρησιμοποιώντας τεχνήτιο-99m (Tc 99m) διαιθυλενοτριαμινο πεντα-οξικό οξύ

(DPTA), που ακολουθείται από επίπεδη απεικόνιση ή εκπομπής απλού φωτονίου CT (SPECT).

Ψηφιακή Αγγειογραφία: Μπορεί να χρειαστεί αγγειογραφία για την αξιολόγηση της ενδοκράνιας και εξωκράνιας αγγείωσης πριν από χειρουργική αποκατάσταση. Η αγγειογραφία είναι χρήσιμη αν υπάρχει υποψία σχετικά με μετατόπιση φλεβώδους κόλπου της σκληράς μήνιγγας μέσα στον σάκο. Η αγγειογραφία παραμένει το τυπικό κριτήριο για την απεικόνιση αγγειακών ανωμαλιών. Ωστόσο, η αγγειογραφία εγκεφάλου σπάνια χρησιμοποιείται στην αξιολόγηση μιας εγκεφαλοκήλης. Η μαγνητική τομογραφία μπορεί συνήθως να απεικονίσει τη φλεβική ανατομία της σκληράς μήνιγγας.

5.5.7. Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου

Εθνολογικοί, γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν την πιθανότητα για εμφάνιση εγκεφαλοκηλών.

5.5.7.1. Επιβεβαιωμένοι Παράγοντες κινδύνου

Αν και η ακριβής αιτία είναι άγνωστη, οι εγκεφαλοκήλες, οι κρανιοπροσωπική σχιστίες και οι ανωμαλίες της βάσης του κρανίου, είναι συγγενείς βλάβες και προκαλούνται από την αποτυχία του νευρικού σωλήνα να κλείσει εντελώς κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Δύο βασικές θεωρίες^[8] υπάρχουν, που διέπουν την αιτιολογία των εγκεφαλοκηλών: **1)** Η αναστολή της σύγκλεισης του φυσιολογικού περιοριστικού ιστού, επιτρέπει την κήλη μέσω του υπάρχοντος ελλείμματος, και **2)** η πρόωμη έκφυση/ανάπτυξη του νευρικού ιστού εμποδίζει το φυσιολογικό κλείσιμο των κρανιακών καλυμμάτων.

Οι περισσότερες βρεγματικές εγκεφαλοκήλες προκύπτουν από το σύνδρομο αμνιακών ταινιών (amniotic band syndrome: εκ γενετής διαταραχή που προκαλείται από την παγίδευση μερών του εμβρύου ενδομήτρια (συνήθως ένα άκρο ή ένα δάκτυλο) σε ινώδεις αμνιακές ταινίες), στο οποίο, είναι πιθανό να συμβεί πρόωρη διακοπή της ανάπτυξης του κρανίου. Οι εγκεφαλοκήλες, που είναι δευτεροπαθείς σε αμνιακές ταινίες, είναι άτυπες και η εμφάνισή τους είναι μεταβλητή. Επιπλέον, αυτές συνήθως δεν συνδέονται από άλλα σύνδρομα ή / και γενετικές ανωμαλίες.

Στους γενετικούς παράγοντες που συνδέονται με την εμφάνιση εγκεφαλοκήλης είναι και ορισμένα γενετικά σύνδρομα, που στον φαινότυπό τους εμφανίζουν κάποιου είδους εγκεφαλοκήλη.

Το σύνδρομο Knobloch^[685] (Knobloch syndrome - KS), χαρακτηρίζεται από υψηλή μυωπία, υαλοειδοαμφιβληστροειδικό εκφυλισμό με αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, ανωμαλίες της ωχράς κηλίδας και ινιακή εγκεφαλοκήλη. Σχετικά πρόσφατα επιβεβαιώθηκε ότι πρόκειται για αυτοσωματικό υπολειπόμενο γονίδιο. Το υπεύθυνο γονίδιο για το σύνδρομο αυτό να το 21q22.3 με τον D21S171 δείκτη, μέσω της χαρτογράφησης ομοζυγωτίας σε μια εξαιρετικά καθαρή οικογένεια της Βραζιλίας με 11 προσβεβλημένα άτομα. Ελέγχθηκε ένα σύνολο εννέα δεικτών, που εκτείνονται σε μια περιοχή 15,2 cM από το 21q22.3 χρωμοσώματος και η υποψήφια περιοχή περιορίζεται σε ένα διάστημα 4,3 cM.

Το σύνδρομο Meckel [επίσης γνωστό ως σύνδρομο Meckel-Gruber ή σύνδρομο Gruber, ή Δυσενγκεφαλία Σπλαχνοσχιστική (*Dysencephalia Splanchnocystica*)] είναι μια σπάνια, θανατηφόρος, βλεφαριδοπαθής (ciliopathic), γενετική διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από νεφρική κυστική δυσπλασία, κεντρικό δυσμορφίες του κεντρικού νευρικού συστήματος, κυρίως ινιακή εγκεφαλοκήλη, πολυδακτυλία (μεταξονική), ηπατική αναπτυξιακές ανωμαλίες, και πνευμονική υποπλασία, λόγω ολιγοϋδράμιου. Το σύνδρομο Meckel-Gruber ονομάστηκε έτσι για τους Johann Meckel και Georg Gruber.^{12,13}

Το σύνδρομο Walker-Warburg^[679, 686-689] (*Walker-Warburg Syndrome - WWS*) είναι μια σπάνια μορφή αυτοσωματικής υπολειπόμενης συγγενούς μυϊκής δυστροφίας, που συνδέεται με ανωμαλίες από τον εγκέφαλο (εγκεφαλοκήλες) και τα μάτια.^[678] Το WWS είναι ένα θανατηφόρο σύμπλεγμα και έχει παγκόσμια κατανομή. Η συνολική συχνότητα είναι άγνωστη, αλλά μια έρευνα στη Βορειοανατολική Ιταλία κατέγραψε ποσοστό επίπτωσης 1,2 ανά 100.000 γεννήσεις. Είναι η πιο σοβαρή μορφή συγγενούς μυϊκής δυστροφίας με τα περισσότερα παιδιά

¹² J. F. Meckel. Beschreibung zweier durch sehr ähnliche Bildungsabweichungen entstellter Geschwister. Deutsches Archiv für Physiologie, 1822, 7: 99–172.

¹³ G. B. Gruber. Beiträge zur Frage "gekoppelter" Missbildungen (Akrocephalossyndactylie und Dysencephalia splanchnocystica. Beitr path Anat, 1934, 93: 459–476.

να πεθαίνουν πριν από την ηλικία των τριών ετών. Το WWS παρουσιάζει κατά τη γέννηση με γενικευμένη υποτονία, μυϊκή αδυναμία, αναπτυξιακή καθυστέρηση με νοητική υστέρηση και περιοδικά σπασμούς. Συνδέεται με τον τύπο II, μωσαϊκό, λυσεγκεφαλίας, υδροκεφαλία, δυσπλασίες της παρεγκεφαλίδας, ανωμαλίες των ματιών και συγγενής μυϊκή δυστροφία χαρακτηρίζεται από υπογλυκοζυλίωση της άλφα-δεστρογλυκάνης. Διάφορα γονίδια έχουν ενοχοποιηθεί στην αιτιολογία του WWS και άλλα είναι ακόμη άγνωστα. Αρκετές μεταλλάξεις βρέθηκαν στα γονίδια της πρωτεΐνης Ο-μαννοζυλοτρανσφεράση 1 και 2 (POMT1 και POMT2) και μία μετάλλαξη βρέθηκε σε καθένα από τα γονίδια της φουκουτίνης (fukutin) και της σχετιζόμενης με τη φουκουτίνη πρωτεΐνης (fukutin-related protein - FKRP). Εργαστηριακές έρευνες δείχνουν συνήθως αυξημένα επίπεδα κρεατινικής κινάσης, μυοπαθητικού ή δυστροφικού τύπου παθολογία των μυών και τροποποιημένη άλφα-δεστρογλυκάνη.

Άλλα γενετικά σύνδρομα, που μπορεί να εμφανίζονται ή να συνδέονται με κάποιου είδους εγκεφαλοκήλη είναι το Σύνδρομο Roberts / SC,^[690] ο υποφυσιακός νανισμός^[691, 692] και η ολοπροσεγκεφαλία.^[693-695]

Το Σύνδρομο φωκομέλειας Roberts / SC (RBS) είναι μια σπάνια αλλά διακριτή γενετική διαταραχή οφειλόμενη σε αυτοσωματικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας. Έχει συνδεθεί με μικροκεφαλία, κρανιοπροσωπικές δυσμορφίες, σηραγγώδη αιμαγγείωμα, εγκεφαλοκήλη, υδροκέφαλο και πιο σπάνια πολλαπλά μικρά περιφερικά ενδοκράνια ανευρύσματα.^[690]

Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις ασθενών με εγκεφαλοκήλη (βασική/διασφηνοειδική) και υποφυσιακό νανισμό^[691, 692] καθώς και συνοδές δυσπλασίες, όπως είναι οι δυσπλαστικές οπτικές κηλίδες (morning glory disc anomaly - MGDA). Διαφόρων θέσεων εγκεφαλοκήλης (μετωπιαίες, βρεγματικές ή ινιακές) έχουν αναφερθεί επίσης σε περιπτώσεις ασθενών με ολοπροσεγκεφαλία,^[693-695] ενώ η θανατηφόρος δυσπλασία τύπου II (Thanatophoric dysplasia type II),^[696] έχει παρατηρηθεί ότι συνδέεται με ημιλωβώδης ολοπροσεγκεφαλία και εγκεφαλοκήλη.

5.5.7.2. Ενοχοποιούμενοι Παράγοντες κινδύνου

Η αιτία των εγκεφαλοκηλών δεν είναι γνωστή, αλλά είναι πιθανόν ένας συνδυασμός περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων, όπως η γονική ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό, η μητρική διατροφή και η έκθεση σε τοξίνες ή λοιμώξεις πολύ νωρίς στην εμβρυϊκή ζωή, μπορούν να επηρεάσουν την πιθανότητα εμφάνισης εγκεφαλοκήλης. Η κατάσταση αυτή μπορεί να εμφανιστεί σε οικογένειες με οικογενειακό ιστορικό δισχιδούς ράχης^[697, 698] ή ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα.^[699] Επίσης παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση εγκεφαλοκήλης αποτελούν η μητρική παχυσαρκία,^[700] ο διαβήτης κατά τη διάρκεια της κύησης,^[700] η πρόωμη ρήξη του αμνιακού σάκου,^[701] το μητρικό stress^[702] και οι γυναίκες που πάσχουν από επιληπτικές κρίσεις.^[700]

Η έρευνα έχει δείξει ότι οι τερατογόνες ουσίες (ουσίες που είναι γνωστό ότι προκαλούν εκ γενετής ανωμαλίες), το μπλε της Τρυπάνης - Trypan blue^[703-707] (μια ζωτική χρωστική (διαζόχρωμα) που χρησιμοποιείται για να χρωματίσει επιλεκτικά νεκρούς ιστούς ή κύτταρα μπλε) και το αρσενικό,^[708] χρησιμοποιούμενο κατά τη διάρκεια της κύησης, μπορούν να βλάψουν το αναπτυσσόμενο έμβρυο και να προκαλέσουν εγκεφαλοκήλες.

Οι εγκεφαλοκήλες αποτελούν μέρος των ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα (Κεφάλαιο β). Οι ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα (NTDs), φαίνεται να σχετίζονται με τη μητρική έλλειψη φυλλικού οξέος,^[709-711] οπότε συμπληρώνοντας τις δίαιτες όλων των γυναικών της αναπαραγωγικής ηλικίας με φολικό οξύ μειώνεται το ποσοστό αυτών των διαταραχών. Κατάλληλα επίπεδα φυλλικού οξέος^[712-714] έχει αποδειχθεί ότι μπορούν να βοηθήσουν την πρόληψη τέτοιων ελαττωμάτων, όταν ληφθούν πριν την εγκυμοσύνη και νωρίς στην εγκυμοσύνη. Συνιστάται, ότι οι γυναίκες που μπορεί να μείνουν έγκυες, να λαμβάνουν 400 μικρογραμμάρια φυλλικού οξέος ημερησίως. Οι γυναίκες που έχουν ένα προηγούμενο παιδί με ανωμαλία του νευρικού σωλήνα, έχουν αυξημένα ποσοστά για απόκτηση και δεύτερου(1/25),^[699] επομένως συνιστάται να αυξήσουν την ημερήσια δόση του φυλλικού οξέος σε 4,0 mg ημερησίως, ακόμα και πριν την εγκυμοσύνη.

6. Συγγενείς Ανωμαλίες του ΚΝΣ, Γενετικά Σύνδρομα και Ελαττώματα του Νευρικού Σωλήνα

6.1. Εισαγωγή

Οι συγγενείς ανωμαλίες του ΚΝΣ, τα γενετικά σύνδρομα και οι ανωμαλίες/ελαττώματα του νευρικού σωλήνα (NTDs) συμβαίνουν εξαιτίας ελαττωμάτων στη διαδικασία της νευροποίησης (πρωτογενής ή δευτερογενής) ή της οργανογένεσης.

6.2. Ταξινόμηση των συγγενών ανωμαλιών^[2]

Μια ολοκληρωμένη προσέγγιση για την κατάταξη των δυσπλασιών του εγκεφάλου έχει προταθεί χρησιμοποιώντας ένα σύστημα ταξινόμησης με βάση την αλληλουχία της ανάπτυξης του εγκεφάλου και φαίνονται στους Πίνακες 6.1 και 6.2. Στα ακόλουθα τμήματα θα εξεταστεί η επιδημιολογία, η διάγνωση, κλινική πορεία και η αιτιολογία πολλών από τις πιο κοινές δυσπλασίες του εγκεφάλου και θα τονισθεί η πρόσφατη πρόοδος στη διαλεύκανση συγκεκριμένων αιτιολογικών γενετικών ελαττωμάτων τους.

Πίνακας 6.1. Η σχέση της ανάπτυξης του ανθρώπινου εγκεφάλου και των δυσπλασιών^[2]

Ανάπτυξη του νευρικού σωλήνα Σύγκλιση του νευρικού σωλήνα Δομές και ακεραιότητα του νευρικού σωλήνα
Ανάπτυξη των βασικών δομών του εγκεφάλου (οργανογένεση) Πρόσθιος εγκέφαλος (Forebrain or prosencephalon) Μεσεγκέφαλος (mesencephalon) Οπίσθιος εγκέφαλος ή Παρεγκεφαλίδα (rhombencephalon)
Ανάπτυξη του φλοιού Νευρωνικός και νευρογλοιακός πολλαπλασιασμός Νευρωνική μετανάστευση Φλοιϊκή οργάνωση

Πίνακας 6.2. Οργάνωση των συγγενών ανωμαλιών του ΚΝΣ με βάση την προτεινόμενη αναπτυξιακή ανωμαλία

Ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα
<p><u>I. Ελαττώματα της σύγκλεισης του νευρικού σωλήνα</u></p> <p>Ανεγκεφαλία</p> <p>Κρανιοραχίσχιση (<i>craniorachischisis</i>)</p> <p>Μυελομηνιγγοκήλη</p> <p>Δυσπλασία Chiari II</p> <p>Καθήλωση Νωτιαίου Μυελού</p> <p>Κλειστή δισχιδής ράχη (<i>spina bifida occulta</i>)</p> <p><u>II. Δομικά ελαττώματα του νευρικού σωλήνα</u></p> <p>Δυσπλασία Chiari I</p> <p>Εγκεφαλοκήλες (πρόσθια, οπίσθια και της βάσης)</p> <p>Ινιεγκεφαλικές δυσπλασίες διαχωρισμού του νωτιαίου μυελού (διπλομυελία και διαστηματομυελία)</p>
Ελαττώματα της Οργανογένεσης
<p><u>I. Δυσπλασίες του πρόσθιου εγκέφαλου</u></p> <p>Ολοπροσεγκεφαλία (<i>holoprosencephaly</i> or <i>arhinencephaly</i>) (μη λοβώδης, ημιλοβώδης και λοβώδης)</p> <p>Μέση μεσοημισφαιρική σύγκλειση (<i>syntelencephaly</i>)</p> <p>Αγενεσία του μεσολοβίου</p> <p>Λίπωμα του μεσολοβίου</p> <p>Απουσία του διαφανούς διαφράγματος</p> <p>Διαφραγματο - οπτική δυσπλασία (<i>Septo-optic dysplasia – SOD</i> or <i>de Morsier syndrome</i>¹⁴)</p> <p>Υπόφυση αγενεσία</p> <p><u>II. Δυσπλασίες του μέσου εγκέφαλου και της παρεγκεφαλίδος</u></p> <p>Δυσπλασίες του χιασμού στο στέλεχος-σκώληκα (σημάδι τραπεζίτου - <i>molar tooth sign</i>)</p> <p><i>Rhombencephalosynapsis</i></p> <p>Dandy-Walker δυσπλασία</p> <p>Παρεγκεφαλιδική υποπλασία (ημισφαίρια ± σκώληκα)</p> <p>Υποπλασία του σκώληκα</p> <p>Υποπλασία του στελέχους</p>

¹⁴ G. de Morsier. Études sur les dysraphies, crânioencéphaliques. III. Agénésie du septum pallidum avec malformation du tractus optique. La dysplasie septo-optique. Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie, Zurich, 1956, 77: 267-292.

Γεφυροπαρεγκεφαλιδική υποπλασία
Δυσπλασίες της ανάπτυξης του φλοιού
<p><u>I. Δυσπλασίες με ανώμαλο πολλαπλασιασμό</u></p> <p>Δυσπλασίες με μειωμένο πολλαπλασιασμό</p> <p>Μικροκεφαλία (πρωτογενής μικροκεφαλία ή <i>microcephalia vera</i>)</p> <p>Μικροκεφαλία με απλοποιημένο μοτίβο ελίκων</p> <p>Μικρολυσγκεφαλία (<i>microlissencephaly</i>)</p> <p>Δυσπλασίες με αυξημένο και δυσπλαστικό πολλαπλασιασμό</p> <p>Μεγαλεγκεφαλία (<i>megalencephaly</i>)</p> <p>Ημιμεγαλεγκεφαλία (<i>hemimegalencephaly</i>)</p> <p>Εστιακή φλοιώδης δυσπλασία με κύτταρα δίκην «μπαλονιού» (<i>balloon Cells</i>) (εστιακή διαφλοιϊκή δυσπλασία - <i>focal transmantle dysplasia</i>)</p> <p><u>II. Δυσπλασίες με ελαττωματική μετανάστευση των νευρώνων</u></p> <p>Λυσγκεφαλίες (<i>Lissencephalies</i>)</p> <p>Κλασική λυσγκεφαλία και υποφλοιώδης ζώνη ετεροτοπίας</p> <p>Λυσγκεφαλία με αγενεσία του μεσολοβίου</p> <p>Λυσγκεφαλία με παρεγκεφαλιδική υποπλασία</p> <p>Μωσαϊκή δυσπλασία - <i>cobblestone dysplasia</i> (<i>lissencephaly</i>)</p> <p>Ετεροτοπία</p> <p>Εστιακή υποεπενδυματική ετεροτοπία</p> <p>Άμφω περικοιλιακή οζώδης (<i>nodular</i>) ετεροτοπία</p> <p>Άμφω περικοιλιακή διάχυτη (<i>laminar</i>) ετεροτοπία</p> <p>Εστιακή υποφλοιώδης ετεροτοπία</p> <p><u>III. Δυσπλασίες της οργάνωσης του φλοιού</u></p> <p>Πολυμικρογυρία (<i>polymicrogyria</i>) Άμφω διάχυτη πολυμικρογυρία</p> <p>Άμφω μετωπιαία πολυμικρογυρία</p> <p>Άμφω περί τη σχισμή του Silvius (<i>perisylvian</i>) πολυμικρογυρία</p> <p>Άμφω βρεγματοϊνιακή πολυμικρογυρία</p> <p>Άμφω εγγύς-νιακή πολυμικρογυρία</p> <p>Σχιζεγκεφαλία (<i>schizencephaly</i>)</p>

6.2.1. Ανωμαλίες του Νευρικού Σωλήνα^[8]

6.2.1.1. Εισαγωγή

Οι ανωμαλίες/ελαττώματα του νευρικού σωλήνα (NTDs) συμβαίνουν εξαιτίας ελαττωμάτων στη διαδικασία της νευροποίησης. Επειδή ο πρόσθιος και ο

οπίσθιος νευρόπορος κλείνουν τελευταία, είναι τα πλέον ευάλωτα σημεία σε ατέλειες. Κατά συνέπεια, η πλειοψηφία των NTDs προκύπτουν σε αυτές τις περιοχές^[1, 715].

6.2.1.2. Ταξινόμηση

Υπάρχουν διάφορα συστήματα ταξινόμησης των ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα. Αρχικά, μπορούν να ταξινομηθούν με βάση και την παρουσία ή απουσία εκτιθέμενου νευρικού ιστού, σε ανοικτού ή κλειστού τύπου.

- **Ανοικτές NTDs:** συχνά εμπλέκεται όλο το ΚΝΣ, (π.χ. συνδεόμενος υδροκέφαλος, δυσπλασία Chiari II) και οφείλονται στην αποτυχία της πρωτογενούς νευροποίησης. Ο νευρικός ιστός είναι εκτεθειμένος και συνδέεται με διαρροή εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY).^[716, 717]
- **Κλειστές NTDs:** εντοπίζονται και περιορίζονται στη σπονδυλική στήλη (ο εγκέφαλος επηρεάζεται σπάνια) και προκύπτουν από ελαττώματα στη δευτεροβάθμια νευροποίηση. Ο νευρικός ιστός δεν είναι εκτεθειμένος και το ελάττωμα είναι πλήρως επιθηλιοποιημένο, αν και το δέρμα που καλύπτει το ελάττωμα μπορεί να είναι δυσπλαστικό.^[716, 717]

Οι NTDs εμφανίζονται με κρανιακές εκδηλώσεις, που περιλαμβάνουν τα εξής^[718]: ανεγκεφαλία, εγκεφαλοκήλη (μηνιγγοκήλη ή μυελομηνιγγοκήλη) κρανιοραχίσχιση ολική (*craniorachischisis totalis*) και εκδηλώσεις από τη σπονδυλική στήλη που περιλαμβάνουν τα εξής^[718]: ανοικτή ή κυστική δισχιδής ράχη (*Spina bifida aperta or cystica*), μυελομηνιγγοκήλη, μηνιγγοκήλη (βλέπε Κεφάλαιο 3), μυελόσχιση, συγγενή δερματικά συρίγγια, λιποματώδεις δυσπλασίες (*lipomyelomeningoceles*), δυσμορφίες διαχωρισμού του νωτιαίου μυελού (*Split-cord malformations*), διαστηματομυελία, διπλομυελία και ουραία αγενεσία.

Ένα άλλο σύστημα ταξινόμησης των NTDs, προσαρμοσμένο από τον Lemire,^[234, 235] αναφέρεται παρακάτω, και περιλαμβάνει και τις ανωμαλίες της οργανογένεσης, που τις κατατάσσει στις NTDs.

1. Ελαττώματα της νευροποίησης: μη σύγκλιση του νευρικού σωλήνα με αποτέλεσμα ανοικτές βλάβες

1. Κρανιοραχίσχιση (craniorachischisis): ολικός δυσραφισμός. Πολλοί ασθενείς πεθαίνουν ως αυτόματη αποβολή.
2. Ανεγκεφαλία ή εξεγκεφαλία (exencephaly): Λόγω βλάβης της σύγκλεισης του πρόσθιου νευρόπορου. Ούτε κраниακός θόλος, ούτε τριχωτό καλύπτει τον μερικώς κατεστραμμένο εγκέφαλο. Ομοιόμορφα θανατηφόρα. Ο κίνδυνος υποτροπής σε μελλοντικές εγκυμοσύνες είναι 3%.
3. μυελομηνιγγοκήλη: είναι πιο συχνή στην οσφυϊκή περιοχή. Μπορεί να είναι **α)** μυελομηνιγγοκήλη (MM) ή **β)** μυελοκήλη

2. Ελαττώματα μετά τη νευροποίηση: παράγουν κλειστές βλάβες. Μερικοί συγγραφείς μπορεί επίσης να τις θεωρηθούν ως «ανωμαλίες μετανάστευσης» και μπορεί να είναι:

1. Κраниακά: **1)** Μικροκεφαλία, **2)** Υδρανεγκεφαλία (hydranencephaly): η απώλεια των περισσότερων τμημάτων των εγκεφαλικών ημισφαιρίων, αντικαθίστανται από ΕΝΥ. Πρέπει να αποκλειστεί σημαντική υδροκεφαλία σε τέτοια περίπτωση, **3)** Ολοπροσεγκεφαλία, **4)** Λυσεγκεφαλία, **5)** Πορεγκεφαλία, η οποία πρέπει να διακριθεί από την σχιζεγκεφαλία, **6)** Αγενεσία του μεσολοβίου, **7)** Υποπλασία της παρεγκεφαλίδας / σύνδρομο Dandy Walker και **8)** Μακροκεφαλία ή αλλιώς μεγαλεγκεφαλία.
2. Νωτιαία: **1)** Διαστηματομυελία, Διπλομυελία, Δυσπλασίες διαχωρισμού του νωτιαίου μυελού και **2)** Υδρομυελία / συριγγομυελία

6.2.1.3. Ανωμαλίες της μετανάστευσης^[8]

Ένα ελαφρώς διαφορετικό σύστημα ταξινόμησης καθορίζει τις ακόλουθες κατηγορίες ως ανωμαλίες της νευρωνικής μετανάστευσης. Ορισμένες από αυτές θεωρούνται ελαττώματα μετά τη νευροποίηση, όπως φαίνεται πιο πάνω:

1. Λυσεγκεφαλία: Η πιο σοβαρή ανωμαλία νευρωνικής μετανάστευσης. Πρόκειται για διαταραχή στην ανάπτυξη των εγκεφαλικών συνελίξεων

(*cerebral convolutions*) (πιθανώς μια αναστολή στην ανάπτυξη του φλοιού σε νεαρή ηλικία του εμβρύου). Τα βρέφη πάσχουν από σοβαρή καθυστέρηση και συνήθως δεν επιβιώνουν > 2 έτη.

1. Αγυρία (*agyria*): εντελώς λεία επιφάνεια
 2. Παχυγυρία (*rachygyria*): λίγες ευρείες και επίπεδες έλικες (*gyri*) με ρηχές αύλακες
 3. Πολυμικρογυρία (*polymicrogyria*): μικρές έλικες με ρηχές αύλακες. Μπορεί να είναι δύσκολο να εντοπιστεί σε CT / MRI και μπορεί να μπερδευτεί με παχυγυρία.
2. Ετεροτοπία (*heterotopia*): ανώμαλες εστίες (*nonenhancing*) φαιάς ουσίας, που μπορεί να βρίσκεται οπουδήποτε, από την υποφλοιώδη λευκή ουσία σε (συνήθως) μέχρι υποεπενδυματικά των κοιλιών. Μπορεί να εκδηλωθεί σαν οζίδια ή σαν ταινίες φλοιού εντός της λευκής ουσίας. Ένα από τα πρώτα ελάττωμα της μετανάστευσης, που προκύπτει από τη αναστολή της ακτινικής μετανάστευσης. Σχεδόν πάντα παρουσιάζεται με επιληπτικές κρίσεις.
3. Φλοιώδης δυσπλασία: πρόκειται για μια σχισμή που δεν επικοινωνεί με την κοιλία. Ετεροτοπίες είναι συνήθεις. Πρόκειται για ανωμαλία της μετανάστευσης, η οποία δεν είναι τόσο σοβαρή όσο η σχιζγκεφαλία (*schizencephaly*).
4. Σχιζγκεφαλία:
1. σχισμή που επικοινωνεί με την κοιλία (*sine qna non*). Η επικοινωνία μπορεί να είναι επιβεβαιωθεί με αξονική τομογραφία ή δεξαμενογραφία εάν είναι απαραίτητο.
 2. σχισμή επενδεδυμένη με φλοιϊκή φαιά ουσία (συνά μη φυσιολογική, μπορεί να έχει πολυμικρογυρία). Αυτό τη διακρίνει από την πορεγκεφαλία (*porencephaly*), μια κυστική βλάβη επενδεδυμένη με συνδετικό ιστό ή νευρογλοιακά κύτταρα, που μπορεί να επικοινωνεί με το κοιλιακό σύστημα και που συχνά προκαλείται από αγγειακά έμφρακτα ή μετά από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ή διεισδυτικό / οξύ τραύμα εγκεφάλου (συμπεριλαμβανομένων επαναλαμβανόμενων κοιλιακών παρακεντήσεων).

3. περιλαμβάνει δύο μορφές: **1)** τη σχισμή με ανοιχτά χείλη (*open lipred*): αφορά μεγάλη σχισμή στην κοιλία. Πρόκειται για πολύ σοβαρές μορφές, οι οποίες μπορεί να μιμούνται υδρανενκεφαλία και **2)** τη σχισμή με κλειστά χείλη (*close lipred* - τα τοιχώματα συγκλείνουν): αναζητάτε μια κοιλότητα στο πλάγιο τοίχωμα της πλάγιας κοιλίας, αμέσως κάτω από την φλοιώδη σχισμή (την εμφάνιση των οποίων μπορεί να μιμηθεί μια διευρυμένη αύλακα).
4. μπορεί να είναι ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη,
5. η χοριοειδής (ria) και η αραχνοειδής μήνιγγα συγχωνεύονται,
6. μπορεί να υπάρχει μια «ανώμαλη» φλέβα, που αντιπροσωπεύει μια φλέβα του φλοιού, που τώρα φαίνεται μυελώδης (*medullary*) επειδή ακολουθεί το φλοιό στη σχισμή,
7. υπάρχει απουσία του διαφανούς διαφράγματος στο 80-90% των περιπτώσεων,
8. η κλινική παρουσίαση μπορεί να κυμαίνεται από κρίσεις «Ε» μέχρι ημιπάρεση, ανάλογα με το μέγεθος της σχισμής και την τοποθεσία.

6.2.1.4. Επιδημιολογία

Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, η συχνότητα των NTDs μειώθηκε κατά 50% μεταξύ του 1970 και του 1989, 0,6-1,3 περιπτώσεις ανά 1000 ζώντες γεννήσεις [719, 720]. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, το ποσοστό των περιπτώσεων δισχιδούς ράχης αυξήθηκε σε σχέση με την ανεγκεφαλία. Ο λόγος της λευκής φυλής σε σχέση με άλλες φυλές, για τις απομονωμένες NTDs μειώθηκε και ο κίνδυνος των απομονωμένων NTDs σε θηλυκά βρέφη μειώθηκε επίσης. Η υψηλότερη επίπτωση για τις ΗΠΑ είναι στα Απαλάχια Όρη, 1 περίπτωση ανά 1000 ζώντες γεννήσεις. Η συχνότητα εμφάνισης είναι μεγαλύτερη στις ανατολικές Ηνωμένες Πολιτείες από ό,τι στη Δυτική Ακτή.

Διεθνώς, οι NTDs είναι από τις πιο κοινές γενετικές ανωμαλίες^[719]. Εμφανίζουν μια αξιοσημείωτη γεωγραφική παραλλαγή, με την υψηλότερη συχνότητα στη Μεγάλη Βρετανία, την Αίγυπτο και τη Νέα Ζηλανδία και την χαμηλότερη στην Ιαπωνία. Σε λευκούς πληθυσμούς, η χαμηλότερη συχνότητα

γεννήσεων σημειώθηκε στην Ηπειρωτική Ευρώπη και η υψηλότερη στη Μεγάλη Βρετανία (ιδίως στην Ιρλανδία, τη Σκωτία και την Ουαλία). Επί του παρόντος, η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης είναι στη Βόρεια Κίνα, 3,7 περιπτώσεις ανά 1000 γεννήσεις ζώντων νεογνών.

Οι πληθυσμοί της Ινδίας και της Ανατολικής Μεσογείου (με εξαίρεση των Ισραηλινών Εβραίων) έχουν επίσης σχετικά υψηλή συχνότητα NTDs.^[721] Ωστόσο, σε αντίθεση με τους δυτικούς λευκούς πληθυσμούς, η ανεγκεφαλία είναι πιο συχνή από ό,τι η δισχιδής ράχη.

Η Βραζιλία έχει βιώσει μια μείωση της βρεφικής και περιγεννητικής θνησιμότητας, αλλά καμία αλλαγή στη θνησιμότητα κάτω των πέντε ετών, λόγω συγγενών ανωμαλιών, που είναι η δεύτερη κύρια αιτία θανάτου των βρεφών. Προτεινόμενες αλλαγές περιλαμβάνουν την αναθεώρηση της πολιτικής όσον αφορά την οχύρωση των αλεύρων με φυλλικό οξύ.^[722]

Θνησιμότητα και νοσηρότητα: Όσον αφορά τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα των ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα, πρέπει να αναφερθεί κατ' αρχήν, ότι **η ανεγκεφαλία** είναι ασύμβατη με τη ζωή.^[723] Μη διαφοροποιημένος νευρικός ιστός είναι παρών υπερσκηνίδια και το στέλεχος του εγκεφάλου αποτελείται από φωλαιές με χαμηλής διαφοροποίησης των νευρικών στοιχείων. Το στέλεχος του εγκεφάλου, πιστεύεται από κάποιους, ότι δεν είναι επαρκώς αναπτυγμένο για να είναι υπεύθυνο για τα προσωρινά αντανακλαστικά του εγκεφαλικού στελέχους που παρατηρούνται. Μερικοί ενοχοποιούν το άνω τμήμα του αυχενικού νωτιαίου μυελού ως έδρα αυτών των λειτουργιών. Η επιβίωση αυτών των νεογνών περιορίζεται σε λίγες ώρες (σπάνια > 2 ημέρες). Σε μια προηγούμενη πολιτική δήλωση, η American Medical Association συνέστησε ότι, τα όργανα από ανεγκέφαλα βρέφη θα μπορούσαν να συλλέγονται, ακόμη και πριν να πληρούνται τα παραδοσιακά κριτήρια θανάτου. Ωστόσο, η δήλωση αυτή έχει έκτοτε ανακληθεί.

Άλλες NTDs μπορεί να οδηγήσουν προσδευτικά σε νευρολογική επιδείνωση, η οποία μπορεί να παρουσιαστεί αμέσως μετά τη γέννηση ή αργότερα στη ζωή. Τα νευρολογικά ελλείμματα μπορεί να οφείλεται σε συνοδό υδροκεφαλία, δυσπλασία

Chiari II, καθήλωση του νωτιαίου μυελού, κυστική μάζα ή ινώδη ταινία, που προκαλεί συμπίεση των νευρικών στοιχείων. Μια άλλη πιθανή επιπλοκή είναι η μηνιγγίτιδα (μικροβιακή ή χημική), ιδιαίτερα σε ανοικτές NTDs.

Ο μέσος κίνδυνος επανάληψης των NTDs για τους γονείς με ένα παιδί που πάσχει έχει υπολογιστεί ότι είναι περίπου 5% και ότι για μονοζυγωτικά δίδυμα είναι περίπου 20%. Βέβαια υπό προϋποθέσεις το ποσοστό υποτροπής σε οικογένειες με ανεγκεφαλία, μπορεί να είναι τόσο υψηλό που να φτάνει και το 35%. Οι κίνδυνοι επανεμφάνιση είναι μεγαλύτεροι σε πληθυσμούς με μεγαλύτερη συχνότητα γεννήσεων.

Η πιο συχνή NTD συμβατή με τη ζωή είναι η **μυελομηνιγγοκήλη** (κεφάλαιο 3). Η συχνότητά της είναι 1 περίπτωση σε 1,200-1,400 γεννήσεις. Είναι μια ασθένεια που πλήττει 6,000-11,000 νεογέννητα στις Ηνωμένες Πολιτείες κάθε χρόνο.

Η παράλυση, η ακράτεια της ουροδόχου κύστης και του εντέρου και ο υδροκέφαλος, είναι οι πιο κοινές κλινικές επιπλοκές. Σοβαρή διανοητική καθυστέρηση είναι παρούσα στο 10-15% αυτών των ασθενών.

Παρά την επιθετική ιατρική περίθαλψη, το 10-15% αυτών των παιδιών πεθαίνουν πριν από την επίτευξη του πρώτου σταδίου θεραπείας. Ωστόσο, τα περισσότερα παιδιά με απομονωμένη μυελομηνιγγοκήλη (χωρίς σημαντικές ανωμαλίες των άλλων οργάνων) επιβιώνουν μέχρι την ενηλικίωσή τους και το προσδόκιμο ζωής τους είναι σχεδόν φυσιολογικό.^[724]

Το 60% έχουν φυσιολογική νοημοσύνη, αν και από αυτά, 60% έχουν κάποια μαθησιακή δυσκολία (μαθηματικά, επίλυση προβλημάτων που είναι ιδιαίτερα δύσκολα). Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής χωρίς υπερκινητικότητα έχει επίσης περιγραφεί σε αυτά τα παιδιά. Ο υδροκέφαλος είναι παρών στο 85%, αλλά έχει ελάχιστη σχέση με νοημοσύνη. Περίπου το 80% των περιπτώσεων είναι κοινωνικά εγκρατείς (αν και πολλοί απαιτούν καθαρό διαλείποντα καθετηριασμό).

Φυλή: Σε μελέτες που έχουν γίνει πριν από την διαθεσιμότητα του προγεννητικού ελέγχου και την προφυλακτική χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμινών, η επίπτωση στη γέννηση τόσο της δισχιδούς ράχης όσο και της

ανεγκεφαλίας, αναφέρθηκε να είναι υψηλότερη σε Ευρωπαϊκούς λευκούς πληθυσμούς σε σχέση με μαύρους πληθυσμούς.^[719]

Στη Βόρεια Αμερική, ο κίνδυνος για NTDs βρέθηκε να είναι υψηλότερος στον Ισπανόφωνο πληθυσμό (πάνω από 3 φορές υψηλότερος από εκείνο των μη Ισπανόφωνων λευκών).

Μελέτες μετανάστευσης σε λευκό πληθυσμό μεταναστών, έδειξε επιπολασμό των NTDs, που αντιστοιχεί περισσότερο στον κίνδυνο του τόπου στον οποίο είχαν μεταναστεύσει, παρά σε αυτόν του τόπου καταγωγής τους. Αντίθετα, παρόμοιες μελέτες σε απογόνους μαύρων και ασιατικών πληθυσμών μεταναστών στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική, έδειξαν επιπολασμό όχι σημαντικά υψηλότερο από εκείνο των μητρικών τους χωρών.

Οι μεταβολές αυτές είναι σύμφωνες με τη θεωρία ότι οι NTDs είναι φαινοτυπικά μια ετερογενής ομάδα δυσμορφιών με πολυπαραγοντική, σε ορισμένες περιπτώσεις, κληρονομικότητα και ελαττώματα ενός μόνο γονιδίου σε άλλες.

Φύλο: Παρατηρήθηκε ότι η ανεγκεφαλία έχει μια επικράτηση στο θήλυ φύλο, ιδίως μεταξύ των πρόωρων τοκετών, με μια αναλογία θηλυκών/αρσενικών στο 3: 1. (μέχρι και 37 φορές πιο συχνές στις γυναίκες από ότι στους άνδρες). Άλλες NTDs πάνω από την θωρακοσφυϊκή συμβολή δείχνουν μια ήπια επικράτηση των γυναικών. Δεν υπάρχει τέτοια φυλετική διαφορά, που να έχει σημειωθεί σε περισσότερο απομακρυσμένες μορφές δισχιδούς ράχης.

Ηλικία: Ανοικτές NTDs είναι άμεσα ορατές κατά τη γέννηση, με την πλειοψηφία τους να ανακαλύπτονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Κλειστές NTDs μπορεί να παραμείνει απαρατήρητες για χρόνια, ακόμη και δεκαετίες, ιδιαίτερα σε απουσία δερματικών δεικτών.

6.2.1.5. Παθοφυσιολογία

Δύο διαφορετικές διαδικασίες φαίνεται να εμπλέκονται στον σχηματισμό του νευρικού σωλήνα. Η πρωτογενής και δευτερογενής νευροποίηση (δηλαδή

σχηματισμός καναλιού)^[725]. Η νευρική πλάκα και η νωτιαία χορδή σχηματίζονται κατά τη διάρκεια της πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης. Η νευρική αύλακα αναπτύσσεται από την τρίτη εβδομάδα της κύησης. Στη συνέχεια, οι νευρικές πτυχές σχηματίζονται αμφίπλευρα.

Πρωτογενής νευροποίηση: Οι νευρικές πτυχές ανυψώνονται, προσεγγίζοντας η μία την άλλη, με αποτέλεσμα να αρχίσει η σύγκλιση, σχηματίζοντας έτσι το νωτιαίο σωλήνα. Το σημείο της αρχικής σύγκλισης λαμβάνει χώρα στο ουραίο τμήμα του οπισθίου εγκεφάλου (rhombencephalon) ή κρανιακά του νωτιαίου μυελού. Το δερματικό εκτόδερμα συγκλείεται πρώτο, ακολουθούμενο από το νευροεκτόδερμα. Ο κρανιακός νευρόπορος (neuropore) κλείνει κατά τη διάρκεια της τέταρτης εβδομάδας κύησης. Η τελευταία περιοχή που κλείνει είναι η συνδεσμική πλάκα. Ο ουραίος νευρόπορος κλείνει μεταξύ Θ11 και Ι2. Παράλληλα με αυτή τη διαδικασία, το δερματικό εκτόδερμα διαχωρίζεται από το νευροεκτόδερμα για να σχηματίσει το υπερκείμενο δέρμα, ενώ το πλευρικό μεσόδερμα μεταναστεύει μεταξύ των δύο εξωδερμικών στρωμάτων για να σχηματίσει τα οπίσθια σπονδυλικά τόξα.

Δευτερογενής νευροποίηση (σχηματισμός καναλιών): Αυτή περιλαμβάνει την περαιτέρω ανάπτυξη του νευρικού συστήματος, που συμβαίνει ουραίο έως τον ουραίο νευρόπορο, μετά τον τερματισμό της πρωτογενούς νευροποίησης. Αυτή η διαδικασία περιλαμβάνει το σχηματισμό του τελικού νηματίου και του μυελικού κώνου από μια μάζα κυττάρων περιορισμένης διαφοροποίησης του μέσου ακρολοφίας/ογκώματος. Λόγω της διαφοράς ανάπτυξης μεταξύ της σπονδυλικής στήλης και του νωτιαίου μυελού, ο κώνος καταλήγει περισσότερο κεφαλικά κατά τη διάρκεια της μετέπειτα ανάπτυξης.

Οι Ανοικτές NTDs, έχει προταθεί ότι είναι το αποτέλεσμα από μια ελαττωματική πρωτογενή νευροποίηση ενώ ελαττωματική δευτερογενής νευροποίηση, οδηγεί σε κλειστές NTDs. Ωστόσο, το ζήτημα δεν επιλύεται. Μια άλλη πιθανή εξήγηση είναι ότι οι ανοικτές NTDs (κυρίως δισχιδής ράχη) προκύπτουν από ελαττώματα είτε της πρωτογενούς είτε της δευτερογενούς νευροποίησης, ανάλογα

με την τοποθεσία τους, που μπορεί να είναι κρανιακά ή ουραία του οπίσθιου νευρόπορου (δηλαδή, άνω και κάτω δισχιδή ράχη, αντίστοιχα).

Η ανεγκεφαλία εμφανίζεται συνήθως μετά την ανάπτυξη της νευρικής πτυχής την 16 ημέρα της κύησης, αλλά πριν από το κλείσιμο του πρόσθιου νευρόπορου την 24-26 ημέρα της κύησης.^[234, 235] Τρία βασικά ελάττωμα συμβαίνουν, ανεξάρτητα, αναπτυσσόμενο έμβρυο που μπορεί να οδηγήσουν σε ανεγκεφαλία. Το πρώτο είναι το ελάττωμα στην ανάπτυξη της νωτιαίας χορδής, που έχει ως αποτέλεσμα, αποτυχία της κεφαλικής πτυχής να συγκλεισθεί στη μέση γραμμή και να δημιουργήσει ένα φυσιολογικό νευρικό σωλήνα. Το επόμενο ελάττωμα είναι η αποτυχία στην ανάπτυξη του μεσοδέρματος. Αποτυγχάνει να συμβεί αμοιβαία επαγωγή και των τριών βλαστικών στιβάδων σε μια χρονικά σχετιζόμενη αλληλουχία. Ως εκ τούτου, ο θόλος του κρανίου και των σπονδύλων (μεσόδερμα) αποτυγχάνουν να σχηματίσουν σωστά, εκθέτοντας τον εγκέφαλο δε περαιτέρω προσβολή. Τέλος, αυτό το ελάττωμα του κρανίου και της σκληράς μήνιγγας επιτρέπει στον εγκέφαλο να εκτεθεί στο αμνιακό υγρό, καταστρέφοντας έτσι τα αναπτυσσόμενα νευρικά κύτταρα του πρόσθιου εγκεφάλου.

6.2.1.6. Κλινική Εικόνα

Οι περισσότερες ανοιχτές NTDs είναι άμεσα εμφανής κατά τη στιγμή της γέννησης. Οι κλειστές NTDs έχουν μια μεταβλητή κλινική παρουσίαση.

Η πιο κοινή κλινική εικόνα ενός κλειστού ελαττώματος του νευρικού σωλήνα είναι μια προφανής ανωμαλία κατά μήκος της σπονδυλικής στήλης, όπως κυστική μάζα γεμάτο με υγρό, περιοχή υποχρωματισμού ή υπέρχρωσης, δερματική απλασία (*cutis aplasia*), συγγενή δερματικά συρίγγια, τριχοειδής τηλεαγγειεκτασία / αιμαγγείωμα, τριχωτό μπάλωμα (υπερτρίχωση), προσαρτήματα του δέρματος ή ασύμμετρη γλουτιαία σχισμή.^[726-729] Κοινό για όλους αυτούς τους ασθενείς είναι μία πλήρως επιθηλιωμένη βλάβη και καθόλου ορατός νευρικός ιστός. Ένα κλειστό ελάττωμα του νωτιαίου σωλήνα μπορεί να παρουσιαστεί χωρίς κανένα δερματικό δείκτη.

Το δεύτερο πιο συχνό κλινικό σημείο, για το οποίο αναζητάτε ιατρική φροντίδα είναι η ασυμμετρία των σκελών ή / και των ποδιών. Η μια γαστροκνημία μπορεί να είναι λεπτότερη, με ένα μικρότερο άκρο πόδα στην σύστοιχη πλευρά, υψηλότερη ποδική καμάρα και σφυροειδή ή γαμψά δάκτυλα.

Μερικά παιδιά παρουσιάζονται με μια εικόνα προοδευτικής νευρολογικής σημειολογίας, που μπορεί να περιλαμβάνει αδυναμία σε ένα κατώτερο τμήμα των κάτω άκρων, απώλεια αισθητικότητας με την ίδια κατανομή και δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης ή του εντέρου. Οι ενήλικες μπορεί να παρουσιάσουν μετά ξαφνική εμφάνιση πόνου, κινητικές διαταραχές, απώλεια αισθητικότητας και δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης μετά από ένα οξύ τραυματισμό (π.χ. πτώση, αυτοκινητιστικό ατύχημα, τοποθέτηση σε θέση λιθοτομίας). Ο λόγος για μια τέτοια παρουσίαση μπορεί να σχετίζεται με την καθήλωση του νωτιαίου μυελού (το περιφερικό άκρο του νωτιαίου μυελού είναι καθηλωμένο στη θέση του).^[730] Πιθανές μηχανικές δυνάμεις που σχετίζονται με την κίνηση, μπορεί να προκαλέσουν συμπίεση ή / και αγγειακή ανεπάρκεια.

Άλλα παιδιά παρουσιάζουν προοδευτικές παραμορφώσεις της σπονδυλικής στήλης, όπως η σκολίωση. Η οσφυαλγία επίσης, μπορεί να συμβεί, μερικές φορές, χωρίς νευρολογικό έλλειμμα. Ο πόνος είναι πιο συχνός στα μεγαλύτερα παιδιά ή τους εφήβους.

Ένας ασθενής με μια κλειστή NTD, όπως συγγενές δερματικό συρίγγιο με ενδονωτιαία δερμοειδή ή νευρεντερική κύστη, μπορεί να παρουσιάσει συμπτώματα από τη συμπίεση του νωτιαίου μυελού, λόγω της διεύρυνσης της μάζας. Ένας ασθενής, με δερματικό συρίγγιο, μπορεί να παρουσιαστεί επίσης με βακτηριακή μηνιγγίτιδα ή νωτιαίο απόστημα.

Νευρεντερικές ή δερμοειδείς κύστεις μπορεί επίσης να παρουσιαστούν με επαναλαμβανόμενες εξάρσεις άσηπτης μηνιγγίτιδας, που οφείλεται σε διαρροή του περιεχομένου της κύστης στο νωτιαίο υπαραχνοειδή χώρο.

6.2.1.7. Διάγνωση – Προγεννητική διάγνωση

Κατ' αρχήν πρέπει να γίνει μια πλήρης νευρολογική εκτίμηση του νεογέννητου με ανοιχτό NTD για να τεκμηριώσει τα πολλά πιθανά δομικά και νευρολογικά προβλήματα. Αυτό παρέχει μια βάση για μελλοντική σύγκριση.

Ιδιαίτερα σημαντικές πτυχές της αξιολόγησης είναι, η μέτρηση της περιμέτρου της κεφαλής, η αξιολόγηση της γενικότερης ενεργητικότητας (vigor) του νεογέννητου (ιδίως το κλάμα και την απομύζηση), η κινητική λειτουργία του άνω άκρου, του σφιγκτήρα του πρωκτού και της ροή των ούρων, καθώς και μια διεξοδική κινητική και αισθητική εξέταση των κάτω άκρων και του κορμού. Συνήθως, το επίπεδο της αισθητικής δυσλειτουργίας είναι ελαφρώς μεγαλύτερο από την δυσλειτουργία που ανιχνεύεται στην κινητική εξέταση. Η κινητική εξέταση περιλαμβάνει την παρατήρηση της μυϊκής μάζας, τις αυθόρμητες ενεργητικές κινήσεις, τις κινήσεις απάντησης σε διέγερση, καθώς και την αξιολόγηση του μυϊκού τόνου με την ψηλάφηση.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το επίπεδο της νευρολογικής δυσλειτουργίας μπορούν να ληφθούν από την αξιολόγηση των παραμορφώσεων του ισχίου και του ποδιού. Εάν η ανισότητα σε τμηματικό επίπεδο μεταξύ των δύο πλευρών είναι περισσότερη από 1 επίπεδο, πρέπει να υπάρξουν υπόνοιες για ένα κλειστό νευρολογικό πρόβλημα (π.χ. ημιμυελία).

Η σπονδυλική στήλη πρέπει να εξεταστεί προσεκτικά και με λεπτομέρεια για τον προσδιορισμό του μεγέθους και τη θέση της βλάβης. Το σχήμα του ελαττώματος, το μέγεθος του πλακώδους, η ακεραιότητα και η χαλαρότητα του γύρω δέρματος και των μαλακών μορίων πρέπει επίσης να σημειωθούν προσεκτικά. Η παρουσία πρώιμης σπονδυλική παραμόρφωση (π.χ. κύφωση) θα πρέπει επίσης να αξιολογηθεί.

Στην προγεννητική διάγνωση των NTDs μπορούν να χρησιμοποιηθούν: η άλφα - φετοπρωτεΐνη (AFP) του ορού, το υπερηχογράφημα και η αμνιοπαρακέντηση.

Άλφα - φετοπρωτεΐνη του ορού (Serum alpha-fetoprotein): Μία υψηλή μητρική AFP στον ορό (\geq 2πλάσια της μέσης τιμής για την κατάλληλη εβδομάδα της κύησης) μεταξύ 15-20 εβδομάδων της κύησης, έχει ένα σχετικό κίνδυνο 224 φορές για ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα και μια ανώμαλη τιμή (υψηλή ή χαμηλή) συσχετίστηκε με 34% για όλες τις μείζονες συγγενείς ανωμαλίες^[196]. Η ευαισθησία της AFP στον ορό της μητέρας για δισχιδή ράχη ήταν 91% (10 από 11 περιπτώσεις), και 100% για 9 περιπτώσεις ανεγκεφαλίας. Ωστόσο, άλλες σειρές παρουσιάζουν μια χαμηλότερη ευαισθησία. Ένα κλειστό ελαττώματα της σπονδυλικής στήλης στην οσφυοϊερά χώρα, που αντιπροσωπεύει περίπου το 20% των ασθενών με δισχιδή ράχη,^[197] θα χαθεί, πιθανώς από τον έλεγχο της AFP στον ορό και μπορεί επίσης να χαθεί και στον υπέρηχο. Αυτό γιατί ενώ η AFP στο μητρικό ορό αυξάνεται κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής εγκυμοσύνης, μια υπερεκτίμηση της ηλικίας κύησης μπορεί μια αυξημένη τιμή AFP να την ερμηνεύσει ως κανονική ενώ μια υποτίμηση της ηλικίας κύησης μπορεί μία φυσιολογική τιμή AFP να την ερμηνεύσει ως αυξημένη.^[198]

Υπερηχογράφημα: Το προγεννητικό υπερηχογράφημα θα ανιχνεύσει το 90-95% των περιπτώσεων δισχιδούς ράχης και έτσι σε περιπτώσεις αυξημένης AFP στον ορό, μπορεί να βοηθήσει στη διαφοροποίηση των NTDs από μη νευρολογικά αίτια αυξημένης AFP (π.χ. ομφαλοκήλη) και μπορεί να βοηθήσει στην εκτίμηση, με μεγαλύτερη ακρίβεια, της ηλικίας κύησης.

Αμνιοπαρακέντηση: Για τις κυήσεις μετά από μία μυελομηνιγοκήλη, εάν το προγεννητικό υπερηχογράφημα δεν δείχνει νωτιαίου δυσραφισμό, τότε συνιστάται αμνιοκέντηση (ακόμη και εάν η άμβλωση είναι δεν εξετάζεται, μπορεί να επιτρέψει την βέλτιστη φροντίδα μετά τον τοκετό, αν διαγνωσθεί μυελομηνιγοκήλη). Τα επίπεδα AFP στο αμνιακό υγρό είναι αυξημένα σε ανοιχτές ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα, με κορυφή μεταξύ των 13-15 εβδομάδων της κύησης. Η αμνιοπαρακέντηση φέρει επίσης ένα κίνδυνο της τάξεως του 6% για απώλεια του εμβρύου σε αυτό τον πληθυσμό.

6.2.1.8. Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου

Αρκετοί γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί για την παθογένεια των NTDs.^[7]

6.2.1.8.1. Επιβεβαιωμένοι Παράγοντες κινδύνου

Μια μικρή υπεροχή στο θήλυ φύλο και η υψηλότερη επίπτωση σε ορισμένες εθνολογικές ομάδες καθώς και στους απογόνους από αιμομικτικούς γάμους, έχουν προτείνει μια γενετική βάση για τις NTDs. Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες (τρισωμία 13, 18, 21) έχουν επίσης συσχετιστεί με NTDs. Η επίπτωση μεταξύ μονοζυγωτικών διδύμων είναι χαμηλή. Έτσι, οι γενετικές ανωμαλίες είναι πιο πιθανό να προδιαθέτουν σε περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Στους γενετικούς παράγοντες που ενοχοποιούνται για της NTDs , είναι μητέρες με το πολυμορφικό γονίδιο της 5, 10 μεθυλενοτετραϋδροφυλλικής αναγωγάσης (MTHFR), το οποίο σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα φυλλικού οξέος στους ιστούς.^[207]

6.2.1.8.2. Ενοχοποιούμενοι Παράγοντες κινδύνου

Κατά τη διάρκεια του περασμένου αιώνα, τερατογόνες καταστάσεις ενοχοποιήθηκαν στην αιτιολογία των βλαβών του νευρικού σωλήνα (NTDS) σε πειραματόζωα και ανθρώπους. Πιθανοί περιβαλλοντικοί παράγοντες, που ενοχοποιούνται για την εμφάνιση NTDs περιλαμβάνουν: τη γεωγραφική θέση, την εποχή της σύλληψης, την κοινωνικοοικονομικής τάξης (χαμηλή οικονομική κατάσταση), την ηλικία της μητέρας, το μητρικό σακχαρώδη διαβήτη, την έλλειψη ψευδαργύρου και ανεπάρκεια φυλλικού οξέος,^[16, 17] την κατάχρηση οινοπνεύματος από τη μητέρα, την μητρική χρήση αντιεπιληπτικών φαρμάκων όπως το βαλπροϊκό οξύ και η καρβαμαζεπίνη, την ακτινοβολία, τα ναρκωτικά, τις λοιμώξεις, τη χρήση αντιϊσταμινικών και σουλφοναμίδης, την ερυσίβη της πατάτας (ασθένεια των φυτών) και την ενδομήτρια υπερθερμία. Από όλες τις ύποπτες τερατογόνες ουσίες, η καρβαμαζεπίνη, το βαλπροϊκό οξύ και η ανεπάρκεια του φυλλικού οξέος είναι πιο έντονα συνδεδεμένες με την ανάπτυξη του νευρικού σωλήνα.

Έχουν αναφερθεί αξιοσημείωτες εποχιακές τάσεις στη συχνότητα γέννησης των NTDs. Παρατηρήθηκε ότι η ανεγκεφαλία και η δισχιδής ράχη τείνουν να

συμβαίνουν συχνότερα σε συλλήψεις την άνοιξη (η ανεγκεφαλία κορυφώθηκε στις αρχές της άνοιξης και η δισχιδής ράχη στα τέλη της άνοιξης). Αυτό είναι ιδιαίτερα αληθές σε περιοχές όπου ο κίνδυνος είναι υψηλό. Ωστόσο, οι περισσότερες αμερικανικές μελέτες απέτυχαν να αποδείξουν τέτοιες μεταβολές.

Αρκετές μελέτες σε ανθρώπους προτείνουν ότι υπάρχει σχέση μεταξύ στρεσογόνων γεγονότων στη ζωή της μητέρας και αυξημένου κινδύνου ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα. Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες, ωστόσο, είναι από τις Ηνωμένες Πολιτείες. Λίγα ήταν γνωστά για τους πληθυσμούς των αναπτυσσόμενων χωρών που έχουν διαφορετική κοινωνική και οικονομική κατάσταση. Οι Li et al.^[731], το 2013, εξέτασαν τη συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης στη μητέρα σοβαρών στρεσογόνων γεγονότων την περίοδο πριν τη σύλληψη και τον κίνδυνο για NTDs, σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων με βάση τον πληθυσμό στην Κίνα. Χρησιμοποιήθηκε πολυπαραγοντικό μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης για να εκτιμηθεί η προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων (OR) και το διάστημα εμπιστοσύνης ήταν 95% (95% CI), που ελέγχει για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν ότι, η εμφάνιση στη ζωή της μητέρας σοβαρών στρεσογόνων γεγονότων συσχετίστηκε με ακατέργαστο OR 6,3 (95% CI, 2,8 - 14,4) για NTDs. Μετά από προσαρμογή για όλες τις πιθανές μεταβλητές, το προσαρμοσμένο OR για NTDs παρέμενε σημαντικό (προσαρμογή OR, 4.2; 95% CI, 01.04 - 12.06) και ισχυρότερο για ανεγκεφαλία (προσαρμογή OR 4.4; 95% CI, 1,2 - 15,9) από ό, τι για spina bifida (προσαρμοσμένο OR, 3.4; 95% CI, 0,9 - 12,7). Η ρύθμιση για τις μεταβλητές του τρόπου ζωής μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο κατά 32%. Μια σημαντική διαφορά βρέθηκε για ορισμένα χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής μεταξύ των γυναικών με και χωρίς σοβαρά γεγονότα στη ζωή τους. Συμπερασματικά, η μελέτη αυτή επιβεβαίωσε τη σχέση μεταξύ του άγχους στη μητέρα και του κινδύνου για NTDs, που έχει αναφερθεί επανειλημμένα στις Ηνωμένες Πολιτείες. Η επίδραση μπορεί να είναι ο συνδυασμός αποτελεσμάτων των μητρικών φυσιολογικών μεταβολών και των αλλαγών στον τρόπο ζωής.

Στους ανθρώπους, η καρβαμαζεπίνη και το βαλπροϊκό οξύ έχουν ταυτοποιηθεί οριστικά ως τερατογόνες ουσίες. Μια μελέτη ασθενών - μαρτύρων από τον Jentink et al.^[732] το 2010, υποδεικνύει ότι η καρβαμαζεπίνη ως

μονοθεραπεία στο πρώτο τρίμηνο προκαλεί ανωμαλίες στο έμβρυο ειδικά δισχιδή ράχη. Ωστόσο, ο κίνδυνος αυτός είναι μικρότερος από ό, τι για το βαλπροϊκό οξύ. Η καρβαμαζεπίνη και το βαλπροϊκό οξύ είναι γνωστοί ανταγωνιστές του φυλλικού οξέος και η σύνδεσή του με ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα μπορεί να είναι μέσω αυτής της δράσης. Η χρήση του βαλπροϊκού οξέος (Derakine) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνδέεται με 1-2% εκτιμώμενο κίνδυνο για NTDs.^[216, 217] Ως εκ τούτου, οι γυναίκες που λαμβάνουν αντιεπιληπτικά φάρμακα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνιστάται να υποβάλλονται σε προγεννητικό έλεγχο ρουτίνας με άλφα-φετοπρωτεΐνη.

Στη δεκαετία του 1970, ο Smithells προχώρησε για πρώτη φορά την έννοια ότι η διατροφή μπορεί να σχετίζεται με την ανάπτυξη του νευρικού σωλήνα.^[733-737] Σημείωσε ότι οι γυναίκες με χαμηλά επίπεδα φυλλικού οξέος στα ερυθροκύτταρα και χαμηλά επίπεδα ασκορβικού οξέος στα λευκοκύτταρα κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης, τα έμβρυα που κυοφορούνται επηρεάζονται πιο συχνά από ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα από ό, τι στους μάρτυρες. Το πρώιμο έργο του οδήγησε σε 2 σημαντικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σχετικά με τη χρήση του φυλλικού οξέος περί τη σύλληψη (periconceptional) από Βρετανικές και Ουγγρικές ερευνητικές ομάδες.

Το Συμβούλιο Ιατρικής Έρευνας (Medical Research Council) στη Βρετανία πραγματοποίησε μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλά, πολυκεντρική μελέτη για να καθορίσει αν οι γυναίκες που προηγουμένως είχαν κυοφορήσει παιδιά με ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα θα μπορούσαν να μειώσουν το ποσοστό υποτροπής με πολυβιταμίνες ή φυλλικό οξύ (4 mg / d).^[738] Έτσι, 1817 γυναίκες που είχαν ένα προηγούμενο παιδί με ανωμαλία του νευρικού σωλήνα σε σύγκριση με 1195 γυναίκες που είχαν παιδιά χωρίς ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα κατανεμήθηκαν τυχαία σε 4 ομάδες. Μία ομάδα έλαβε πολυβιταμίνες, μια ομάδα έλαβε φυλλικό οξύ, η τρίτη ομάδα έλαβε και τα δύο και η τέταρτη ομάδα δεν έλαβε κανένα. Η μελέτη τερματίστηκε νωρίς, όταν παρατηρήθηκε μία σημαντική προστατευτική δράση στις ομάδες που λάμβαναν φυλλικό οξύ σε σύγκριση με τις ομάδες που δεν λάμβαναν. Οι πολυβιταμίνες μόνο δεν είχε σημαντική προστατευτική επίδραση. Λήψη φυλλικού οξέος κατά την περίοδο πριν από τη

σύλληψη εμπόδιζε το 72% της προβλεπόμενης υποτροπής βλαβών του νευρικού σωλήνα.

Αντίστοιχη έρευνα πραγματοποίησαν Ούγγροι ερευνητές με μία τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλά, πολυκεντρική μελέτη που αφορούσε το φυλλικό οξύ, για να καθοριστεί αν ασκείται προστατευτική επίδραση στην πρώτη εμφάνιση των βλαβών του νευρικού σωλήνα. Μία ομάδα από 2104 γυναίκες έλαβαν 0,8 mg φυλλικού οξέος με τις πολυβιταμίνες τους, ενώ η δεύτερη ομάδα από 2052 γυναίκες δεν έλαβαν φυλλικό οξύ στις πολυβιταμίνες τους. Η ομάδα με το φυλλικό οξύ δεν είχε περιπτώσεις NTD, ενώ η ομάδα με τη μη λήψη φυλλικού οξέος είχε 6 περιπτώσεις. Αυτή η ανακάλυψη, έδειξε ότι η λήψη φυλλικού οξέος πριν από τη σύλληψη μείωσε σημαντικά την πρώτη εμφάνιση βλαβών του νευρικού σωλήνα^[739]. Για το λόγο αυτό, η Υπηρεσία Δημόσιας Υγείας των ΗΠΑ εξέδωσε έντονα διατυπωμένη σύσταση για τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, να λαμβάνουν συμπληρώματα φυλλικού οξέος.

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο το φολικό οξύ δρα προστατευτικά είναι ασαφής. Ο Bjorkland υπέθεσε ότι το φολικό οξύ παρέχει την ομάδα μεθυλίου που χρησιμοποιείται για μετα-μεταφραστική μεθυλίωση της αργινίνης και της ιστιδίνης στα ρυθμιστικά πεδία του κυτταρικού σκελετού, η οποία απαιτείται για τη διαφοροποίηση των νευρικών ιστών.^[740]

Βέβαια, παρά τις αδιάσειστες πειραματικές αποδείξεις, καθώς και τις σαφείς συστάσεις για τη δημόσια υγεία, οι Botto et al. ανέφεραν ότι, μέχρι το 2005, η αποτελεσματικότητα της εκπαιδευτικής εκστρατείας προώθησης της χρήσης του φυλλικού οξέος πριν τη σύλληψη, είχαν λιγότερα από τα επιθυμητά αποτελέσματα.^[741] Νέες περιπτώσεις ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα, που δυνητικά μπορούν να προληφθούν με τη λήψη φυλλικού οξέος, συνεχίζουν να έρχονται στην επιφάνεια σε 13 μητρώα γεννήσεων στην Ευρώπη. Ο Botto et al. πρότεινε ότι, η ένταξη του φυλλικού οξέος στη διατροφή ή ο εμπλουτισμός των τροφίμων με φυλλικό οξύ, θα μπορούσε να βοηθήσει να αποτραπούν μερικές από αυτές τις περιπτώσεις. Ωστόσο, ο εμπλουτισμός των τροφίμων δεν είναι ούτε η μόνη, ούτε η πιο απλή απάντηση. Τα αποτελέσματα του εμπλουτισμού των τροφίμων σε

φυλλικό οξύ, που αναφέρθηκαν από τους Canfield et al.^[742], το 2005, αποκάλυψαν ένα μέτριο, αλλά όχι συντριπτικό όφελος στη μείωση της εμφάνισης των γενετικών ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα.

Έτσι, πολλά σημαντικά ζητήματα έχουν τεθεί. Επειδή μόνο το 50% ή και λιγότερο από τις εγκυμοσύνες στις Ηνωμένες Πολιτείες είναι προγραμματισμένες, η συμμόρφωση με το αίτημα να λαμβάνουν πριν τη σύλληψη φυλλικό οξύ δεν είναι πάντα εύκολο να επιτευχθεί. Οι ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα εμφανίζεται πριν από την ημέρα 26 της κύησης και συχνά πριν πολλές γυναίκες να ανακαλύψουν την εγκυμοσύνη τους. Έτσι, το φολικό οξύ δεν είναι προστατευτικό, εκτός αν ληφθεί την περίοδο πριν τη σύλληψη. Η ακριβής ελάχιστη δόση του φυλλικού οξέος που απαιτείται για να είναι προστατευτικό έναντι του νευρικού σωλήνα δεν έχει καθοριστεί, γεγονός που περιπλέκει το ζήτημα της ρουτίνας στον εμπλουτισμό των τροφίμων. Επιπλέον, τα συμπληρώματα φυλλικού οξέος μπορούν να καλύψουν μια ανεπάρκεια της βιταμίνη Β-12 που μπορεί να προκαλέσει νευρολογικές βλάβες σε ένα άτομο με ανεπάρκειά της. Για αυτούς τους λόγους, η καθημερινή λήψη φυλλικού οξέος ως ένα συστατικό ενός πολυβιταμινούχου σκευάσματος έχει γίνει η προτιμώμενη σύσταση για τις γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία. Συμπερασματικά, πρόωρη χορήγηση φυλλικού οξέος^[210, 211, 743] (0,4 mg / d), σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, εάν δεν υπάρχει ιστορικό διαταραχών του νευρικού σωλήνα, μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης βλαβών του νευρικού σωλήνα (NTDs), εφόσον βέβαια επιβεβαιωθεί ότι τα επίπεδα της βιταμίνης Β12 είναι φυσιολογικό. (όπως αναφέρετε παραπάνω).

Οι αναφερόμενες επιδράσεις του μητρικού καπνίσματος και της κατανάλωσης αλκοόλ πριν τη σύλληψη στον κίνδυνο εμφάνισης βλαβών του νευρικού σωλήνα παρουσιάζουν ενδιαφέρον. Το 2008, δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα μιας πληθυσμιακής, μελέτης ασθενών-μαρτύρων που διεξήχθη στην Καλιφόρνια την περίοδο 1998-2003.^[744] Η μητρική χρήση αλκοόλ αυξάνει τον κίνδυνο βλαβών του νευρικού σωλήνα, ενώ το κάπνισμα σχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο για ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα. Ο προτεινόμενος μηχανισμός αυτών των παρατηρήσεων είναι ακαθόριστος.

Οι Wang et al.^[745], το 2013, πραγματοποίησαν μελέτη ασθενών-μαρτύρων, βασισμένη σε νοσοκομεία της Κίνα, προκειμένου να διερευνήσουν τους παράγοντες κίνδυνου των NTDs, πριν τη σύλληψη και κατά τη διάρκεια της κύησης. Διεξήχθησαν, μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης για να αξιολογηθούν οι τιμές των επιπτώσεων, με αναλογίες πιθανοτήτων (OR) και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CIs). Διαπίστωσαν ότι, η ημερήσια παθητική έκθεση στο κάπνισμα ήταν ένας παράγοντας κινδύνου για το σύνολο των NTDs (OR = 8.688, 95% CI = 2,329 - 32,404). Η προσαρμοσμένη διατροφή κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (OR = 0,061, 95% CI = 0,014 - 0,274), η πρόσληψη φυλλικού οξέος πριν τη σύλληψη (OR = 0,059, 95% CI = 0,011 - 0,321) και η εκπαίδευση για την υγεία (OR = 0,251, 95% CI = 0.081 -0.781) ήταν προστατευτικοί παράγοντες για το σύνολο NTDs. Οι διαφορές όσον αφορά τους παράγοντες και τις επιπτώσεις τους στις NTDs αφορούσαν τους τρεις υποτύπους των NTDs: ανεγκεφαλία, δισχιδής ράχη και εγκεφαλοκήλη. Κατέληξαν λοιπόν, στο συμπέρασμα ότι η ημερήσια παθητική έκθεση στον καπνό του τσιγάρου, η ρύθμιση της διαίτα κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, η πρόσληψη πριν τη σύλληψη φυλλικού οξέος και η εκπαίδευση στην υγεία συνδέονται με της NTDs.

Η μητρική έκθεση σε θερμότητα με τη μορφή των υδρομασάζ, σάουνας ή πυρετού (αλλά όχι ηλεκτρικές κουβέρτες) στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης συνδέθηκε με ένα αυξημένο κίνδυνο για NTD^[219].

Η μητρική παχυσαρκία πριν ή και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνει τον κίνδυνο για NTDs^[213, 214]. Επίσης η κατάχρηση κοκαΐνης από τη μητέρα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για μικροκεφαλία, διαταραχές της νευρωνικής μετανάστευση, της νευρωνικής διαφοροποίησης και της μυελίνωσης^[220].

Η έκθεση σε αρσενικό^[746] κατά τη διάρκεια της κύησης, προκαλεί αλλαγές, επαγόμενες από το αρσενικό (arsenic-induced), στα πρότυπα της γονιδιακής έκφρασης, που μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξη του νευρικού σωλήνα σε πειραματόζωα. Πιο συγκεκριμένα προκαλείται ελαττωματική μεταφορά του φυλλικού οξέος στο νευρικό σωλήνα των εμβρύων πειραματόζωων. Παλαιότερη μελέτη της αναπτυξιακής ανάλυσης των κεφαλικών και αξονικών/νωτιαίων

δυσραφικών διαταραχών,^[708] διαπίστωσε ότι οι διάφοροι τύποι των ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα (ιδιαίτερα ανεγκεφαλία, εξεγκεφαλία και εγκεφαλοκήλες) που παρουσιάστηκαν σε έμβρυα πειραματόζωα, που έλαβαν αρσενικό και παραδόθηκαν σε μεταγενέστερα στάδια της κύησης τους, θα μπορούσαν όλα να αναχθούν και να σχετισθούν με τη μία ή την άλλη από αυτές τις πρώιμες μορφές διαταραγμένης νευροποίησης.

Τέλος, οι Lu et al.^[747], το 2011, προσπάθησαν να διερευνήσουν περαιτέρω τη σχέση μεταξύ του μητρικού ιστορικού άμβλωσης και του κινδύνου για NTDs, καθώς και τη σύνδεση των διαφορετικών διαστημάτων (interpregnancy intervals) από πριν άμβλωση μέχρι την τρέχουσα σύλληψη και τον κίνδυνο για NTDs. Έτσι κατέληξαν στο συμπέρασμα, ότι οι γυναίκες με ιστορικό άμβλωσης δεν έχουν αυξημένο κίνδυνο για δισχιδής ράχη και εγκεφαλοκήλη. Άμβλωση με ένα μεσοδιάστημα <6 μήνες από την προηγούμενη έκτρωση μέχρι την τρέχουσα σύλληψη συνδέθηκε σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο για ανεγκεφαλία και θα πρέπει να εξετάζεται στη μητρική αναπαραγωγική φροντίδα υγείας.

6.2.2. Ανεγκεφαλία^[71]

6.2.2.1. Εισαγωγή

Η ανεγκεφαλία είναι μία σοβαρή αναπτυξιακή διαταραχή του ΚΝΣ, στην οποία ο εγκέφαλος και ο θόλος του κρανίου είναι πλήρως δυσπλαστικά. Ο εγκέφαλος και η παρεγκεφαλίδα είναι δυσπλαστικά ή απουσιάζουν εντελώς, αλλά το στέλεχος (hindbrain) είναι παρών. Η ανεγκεφαλία είναι μέρος του φάσματος των διαταραχών του νευρικού σωλήνα. Αυτή η διαταραχή είναι αποτέλεσμα ελαττώματος κατά τη σύγκλιση του νευρικού σωλήνα (πρόσθιου νευρόπορου) κατά την τρίτη έως τέταρτη εβδομάδα της εμβρυϊκής ανάπτυξης, οδηγώντας σε απώλεια του εμβρύου, θνησιγένεια, ή νεογνικό θάνατο.^[748-750]

Η ανεγκεφαλία είναι θανατηφόρος σε όλες τις περιπτώσεις, λόγω της σοβαρής δυσμορφία του εγκεφάλου που είναι παρούσα. Ένα σημαντικό ποσοστό του συνόλου των ανεγκέφαλων εμβρύων είναι νεκρά ή αποβάλλονται αυτόματα. Η πρόγνωση του νεογνού, όταν γεννηθεί ζωντανό είναι εξαιρετικά κακή. Ο θάνατος

ενός ζωντανού παιδιού είναι αναπόφευκτος και πιο συχνά συμβαίνει κατά την πρώιμη νεογνική περίοδο.

6.2.2.2. Επιδημιολογία

Υπάρχουν σημαντικές γεωγραφικές διαφορές στις αναλογίες των ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα (NTDs) και της ανεγκεφαλίας, με πιο αξιοσημείωτες στη Γουατεμάλα, τη Βόρεια Κίνα, το Μεξικό και τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου. Ισπανίδες και μη-ισπανόφωνες λευκές γυναίκες^[751] πλήττονται συχνότερα από γυναίκες Αφρικανικής καταγωγής και οι γυναίκες προσβάλλονται συχνότερα από τους άνδρες.

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η μέση επικράτηση της ανεγκεφαλίας στη γέννηση είναι περίπου 1,2 ανά 10.000 γεννήσεις, με μια βαθμίδα αύξησης της συχνότητας από τη Δυτική στην Ανατολική ακτή. Η συχνότητα της κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι σημαντικά υψηλότερη από την επικράτηση της στις γεννήσεις, με τις εκτιμήσεις τόσο υψηλές όσο 1 περίπτωση ανά 1.000 κύσεις. Αυτές οι εγκυμοσύνες καταλήγουν συχνά σε πρόωρη απώλεια κύησης, αυτόματη αποβολή, εμβρυϊκό θάνατο ή και διακοπή της κύησης.

Εντός των Ηνωμένων Πολιτειών, η Νότια Καρολίνα ανέφερε ιστορικά την υψηλότερη επικράτηση των NTDs στις γεννήσεις, με ένα ποσοστό που ήταν περίπου διπλάσιο από εκείνο του εθνικού μέσου όρου. Το ποσοστό των NTDs στη Νότια Καρολίνα έχει μειωθεί δραματικά μετά την έλευση της επιθετικής εκστρατείας για τη λήψη συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος πριν τη σύλληψη, την οχύρωση των αλεύρων σίτου με φυλλικό οξύ και την αύξηση της συμπληρωματικής χορήγησης βιταμινών περί τη σύλληψη.^[752] Ο λόγος για τη μεγαλύτερη εμφάνιση της NTDs στη Νότια Καρολίνα σε σύγκριση με άλλες περιοχές της χώρας δεν είναι γνωστή.

Το 1990-1991, ένα σύμπλεγμα ανεγκεφαλίας και άλλων NTDs αναφέρθηκε στο Μπράουνσβιλ (Brownsville) του Τέξας.^[753] Επρόκειτο κυρίως, για Ισπανόφωνο πληθυσμό, ο οποίος τέθηκε υπό επιτήρηση, καθώς και υπό μια εντατική εκστρατεία λήψης συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος με στόχο την πρόληψη των υποτροπών. Από τότε, έχει γίνει γενικά αποδεκτό ότι ο Ισπανόφωνος πληθυσμός έχει αυξημένο

κίνδυνο ανεγκεφαλίας και άλλων NTDs σε σύγκριση με άλλους φυλετικούς / εθνικούς πληθυσμούς στις Ηνωμένες Πολιτείες, αν και οι λόγοι δεν έχουν προσδιοριστεί.^[751, 754]

6.2.2.3. Παθοφυσιολογία

Στο φυσιολογικό ανθρώπινο έμβρυο, η νευρική πλάκα εγείρετε περίπου 18 ημέρες μετά τη γονιμοποίηση. Κατά τη διάρκεια της τέταρτης εβδομάδας της ανάπτυξης, η νευρική πλάκα αναδιπλώνεται κατά μήκος της εμβρυϊκής μέσης γραμμής για να σχηματίσει μία κοιλότητα, τη νευρική αύλακα. Ο νευρικός σωλήνας σχηματίζεται με σύγκλιση της νευρικής αύλακας από τη μέση προς τα άκρα και προς τις δύο κατευθύνσεις, η οποία ολοκληρώνεται μεταξύ της 24 ημέρας για το κρανιακό άκρο και της 26 ημέρας για το ουραίο άκρο. Διαταραχές της φυσιολογικής διαδικασίας σύγκλισης προκαλούν ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα (NTDs). Η ανεγκεφαλία είναι το αποτέλεσμα από την αποτυχία της σύγκλισης του νευρικού σωλήνα στο κρανιακό άκρο του αναπτυσσόμενου εμβρύου. Η απουσία του εγκεφάλου και του κρανίου μπορεί να είναι μερική ή πλήρης.

6.2.2.4. Κλινική Εικόνα

Η ανεγκεφαλία καθορίζεται από την 28η ημέρα της σύλληψης και συνεπώς είναι πάντοτε παρούσα κατά τη στιγμή της γέννησης, λόγω της απουσίας του κρανιακού θόλου και τμημάτων του εγκεφάλου και της παρεγκεφαλίδα. Οι δομές του προσώπου γενικά υπάρχουν και φαίνονται σχετικώς φυσιολογικές. Η κρανιακή βλάβη κατά καιρούς καλύπτεται από δέρμα, αλλά συνήθως δεν είναι καλυμμένη. Τα μωρά συχνά είναι θνησιγενή και η αυτόματη αποβολή κατά τη διάρκεια της κύησης είναι κοινή. Αν και τα χαρακτηριστικά της ανεγκεφαλίας είναι άμεσα εμφανή, ενδείκνυται η κλινική εξέταση για ανωμαλίες που δεν σχετίζονται άμεσα με την ανεγκεφαλία, για να αξιολογήσει η πιθανότητα για κυτταρογενετικές μελέτες. Όταν κι άλλες συγγενείς ανωμαλίες είναι παρούσες, η πιθανότητα κυτταρογενετικών ανωμαλιών αυξάνεται.

6.2.2.5. Διάγνωση

Ο έλεγχος της άλφα-εμβρυϊκή πρωτεΐνη (MSAFP) στο μητρικό ορό, κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της εγκυμοσύνης, είναι ένα αποτελεσματικό εργαλείο ελέγχου για τον προσδιορισμό της συντριπτικής πλειοψηφίας των περιπτώσεων ανεγκεφαλίας σε γυναίκες με ή χωρίς θετικό οικογενειακό ιστορικό ή με άλλους παράγοντες κινδύνου για ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα.^[755-759] Όταν η βλάβη είναι καλυμμένη με δέρμα, ο προγεννητικός έλεγχος με τη χρήση της άλφα-εμβρυϊκής πρωτεΐνης (MSAFP) στο μητρικό ορό είναι αναποτελεσματική.

Η εξέταση για άλφα-εμβρυϊκή πρωτεΐνη (AFAFP) στο αμνιακό υγρό, κατά τα τέλη του πρώτου τριμήνου και το δεύτερο τριμήνου της εγκυμοσύνης είναι ένα διαγνωστικό βιοχημικό τεστ για ανεγκεφαλία. Ψευδώς θετικά αποτελέσματα για AFAFP μπορεί να αποκλειστούν με βάση τα αποτελέσματα των δοκιμών για ακετυλοχολινεστεράση (ACHE), η οποία θα πρέπει να είναι ολοφάνερα θετική για ανοιχτή ανεγκεφαλία.

Εργαστηριακές μελέτες δεν εκτελούνται μετά τη γέννηση στις περισσότερες περιπτώσεις μεμονωμένης ανεγκεφαλίας. Ο κυτταρογενετικός έλεγχος μπορεί να αποκλείσει τρισωμία 13, καθώς και μια μη ισορροπημένη χρωμοσωμική δομική ανωμαλία.^[760]

Το προγεννητικό υπερηχογράφημα 2-διαστάσεων έχει βελτιωθεί σταθερά με την πάροδο των ετών και έχει αντικαταστήσει τις μετρήσεις της μητρικής άλφα-εμβρυϊκής πρωτεΐνης στον ορό ως εργαλείο ελέγχου. Από τη στιγμή που η οστεοποίηση του κρανιακού θόλου δεν είναι σταθερά εμφανής πριν από την ολοκλήρωση της 12η εβδομάδα της κύησης, η ανεγκεφαλία δεν μπορεί να διαγνωστεί με υπερηχογράφημα νωρίτερα από αυτή.

Στην ανεγκεφαλία, κατά το πρώτο τρίμηνο, απουσιάζει το κρανίο, το κεφαλουραίο μήκος είναι μειωμένο, απουσιάζει ή είναι εκτεθειμένος ο νευρικός ιστός με λοβώδη εμφάνιση (exencephaly) και απουσιάζει η κανονική γεωμετρία του περιγράμματος της κεφαλής με του κόγχους, που οριοθετούν το άνω όριο του προσώπου (στεφανιαία προβολή), να συνδέονται με την ανεγκεφαλία. Αργότερα

κατά την εγκυμοσύνη, μπορεί να προκύψει πολυδράμιο ως αποτέλεσμα της μειωμένης κατάποση αμνιακού υγρού από το έμβρυο. Τα μεταγεννητικά ευρήματα της MRI συμπεριλαμβάνουν απουσία του κρανιακού θόλου, των υπερσκηνίδιων δομών του εγκεφάλου και της παρεγκεφαλίδα.^[761]

6.2.2.6. Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου

Η ανεγκεφαλία είναι συνήθως ένα μεμονωμένο γενετικό ελάττωμα και δε συνδέεται με άλλες δυσπλασίες ή ανωμαλίες. Η συντριπτική πλειοψηφία των μεμονωμένων περιπτώσεων ανεγκεφαλίας, ακολουθεί ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο μετάδοσης, με την αλληλεπίδραση πολλαπλών γονιδίων, περιβαλλοντικών παραγόντων και τυχαίων γεγονότων, αν και ούτε τα γονίδια ούτε οι περιβαλλοντικοί παράγοντες είναι καλά χαρακτηρισμένοι. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ανεγκεφαλία μπορεί να προκληθεί από μία χρωμοσωμική ανωμαλία, ή μπορεί να είναι μέρος μιας πιο πολύπλοκης διαδικασίας που συνεπάγεται ελαττώματα ενός μόνο γονιδίου ή διάσπαση του αμνιακού σάκου.

6.2.2.6.1. Επιβεβαιωμένοι παράγοντες κινδύνου

Ενώ οι περισσότερες NTDs συνδέονται με ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο κληρονομικότητας, οι σπάνιες περιπτώσεις NTDs μεταδίδονται με αυτοσωματικό κυρίαρχο ή αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα σε ορισμένες οικογένειες. Αυτές οι οικογένειες μπορούν να έχουν παιδιά ή έμβρυα με δισχιδή ράχη, ανεγκεφαλία, ή άλλους υποτύπους NTDs. Σε οικογένειες με ένα γενεαλογικό δέντρο που υποδηλώνει αυτοσωματική επικρατούσα κληρονομικότητα, η αναπαραγωγή είναι σαφώς δυνατή μόνο για τα άτομα με δισχιδή ράχη, δεδομένου ότι ο θάνατος εμφανίζεται νωρίς στη ζωή των ατόμων με ανεγκεφαλία. Η ανεγκεφαλία μπορεί να σχετίζεται με την ασύμμετρη μορφή δομική χρωμοσωμικής ανωμαλίας σε ορισμένες οικογένειες. Σε αυτές τις περιπτώσεις, μπορεί να είναι παρούσες και άλλες δυσμορφίες και γενετικές ανωμαλίες που δεν βρίσκονται συνήθως σε μεμονωμένες περιπτώσεις ανεγκεφαλίας.

Τα συγκεκριμένα γονίδια που είναι πιο σημαντικά σε ορισμένες NTDs και κατ' επέκταση και στην ανεγκεφαλία, δεν έχουν ταυτοποιηθεί ακόμη. Αν και τα

γονίδια που εμπλέκονται στο μεταβολισμό του φυλλικού οξέος, πιστεύεται ότι είναι σημαντικά. Ένα τέτοιο γονίδιο, που κωδικοποιεί την μεθυλενοτετραϋδροφυλλική αναγωγή (MTHFR), έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με κίνδυνο για NTDs. Το 2007, ένα δεύτερο γονίδιο, που κωδικοποιεί ένα σύμπλεγμα πρωτεϊνών σηματοδότησης, συνδεδεμένο με μεμβράνη (membrane-associated signaling complex protein), που ονομάζεται VANGL1, επίσης αποδείχθηκε ότι συνδέεται με τον κίνδυνο βλαβών του νευρικού σωλήνα και κυρίως της ανεγκεφαλίας.^[762] Το 2015, επεκτάθηκε το φάσμα των μεταλλάξεων του γονιδίου VANGL1, με τον εντοπισμό, σε σημαντική συσχέτιση ($p = 7.0E-5$), τριών ετερόζυγων παραλλαγών αντικατάστασης βάσης (missense), p.Ala187Val, p.Asp389His και p.Arg517His.^[763]

6.2.2.6.1.Ενοχοποιούμενοι παράγοντες κινδύνου

Μια ποικιλία των περιβαλλοντικών παραγόντων φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά τη σύγκλιση του νευρικού σωλήνα. Πιο συγκεκριμένα, το φυλλικό οξύ και άλλα φυσικά ανάλογα του φυλλικού οξέος (naturally occurring folates), έχουν μια ισχυρή προληπτική δράση. Οι αντιμεταβολίτες του φυλλικού οξέος, ο μητρικός σακχαρώδης διαβήτης, η μητρική παχυσαρκία, οι μυκοτοξίνες στο μολυσμένο καλαμποκάλευρο, το αρσενικό και η υπερθερμία στην πρώιμη ανάπτυξη έχουν αναγνωριστεί ως στρεσογόνοι παράγοντες, που αυξάνουν τον κίνδυνο NTDs, συμπεριλαμβανομένης και της ανεγκεφαλίας.

Η ανεπάρκεια του φυλλικού οξέος αποτελεί έναν πολύ σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανεγκεφαλία. Η επαρκής κατανάλωση φυλλικού οξέος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι προστατευτική έναντι της ανεγκεφαλίας^[764]. Επίσης το φυλλικό οξύ έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον πιθανό κίνδυνο ανεγκεφαλίας και άλλων NTDs στα δύο τρίτα περίπου των περιπτώσεων.^[765-768] Η έκθεση σε παράγοντες που παρεμβαίνουν στον φυσιολογικό μεταβολισμό του φυλλικού οξέος κατά τη διάρκεια της κρίσιμης περιόδου της ανάπτυξης του νευρικού σωλήνα (έως 6 εβδομάδες μετά την τελευταία εμμηνορροϊκή περίοδο) αυξάνει την πιθανότητα μιας NTD.

Το ιστορικό προηγούμενη κύησης με ανεγκεφαλία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για επανεμφάνιση της βλάβης. Πιθανότατα βέβαια αυτό να

οφείλεται σε έλλειψη / ανεπάρκεια του φυλλικού οξέος. Σε οικογένειες που είχαν βιώσει στο παρελθόν μια εγκυμοσύνη προσβεβλημένη από ανεγκεφαλία, συνιστάται η χρήση συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος σε δόση 10 φορές μεγαλύτερη από ό, τι συνιστάται γενικά για τον γενικό πληθυσμό (4 mg / ημέρα έναντι 400 mcg / ημέρα). Στη μελέτη της Νότιας Καρολίνας,^[752] σε περισσότερες από 300 κυήσεις από γυναίκες με προηγούμενη προσβεβλημένη εγκυμοσύνη από NTDs, που έλαβαν την υψηλότερη δόση των συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος, ως μέρος του προγράμματος παρακολούθησης, δεν παρατηρήθηκαν υποτροπές των ανωμαλιών.

Η μελέτη για τις NTDs στις Ηνωμένες Πολιτείες από τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων δείχνει μια σημαντική μείωση της ανεγκεφαλίας και των άλλων NTDs μετά την εισαγωγή της οχύρωσης του άλευρου σίτου με φυλλικό οξύ. Κατά την περίοδο 1996-2001, υπήρξε μια μείωση 23% στη δισχιδή ράχη και την ανεγκεφαλία σε συνδυασμό, με μείωση κατά 24% στη δισχιδή ράχη και 21% στην ανεγκεφαλία.^[769]

Το βαλπροϊκό οξύ, ένα αντιεπιληπτικό φάρμακο και άλλοι αντιμεταβολίτες του φυλλικού οξέος, έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν την πιθανότητα μιας NTD όταν η έκθεση συμβαίνει στην πρώιμη εμβρυική ανάπτυξη. Αν και η NTD που προκαλείται συνήθως είναι η δισχιδής ράχη, η πιθανότητα ανεγκεφαλίας αυξάνεται επίσης^[770].

Ο μητρικός τύπου I , ή προ της κύησης ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης (insulin-dependent diabetes mellitus - IDDM), παρέχει μια σημαντική αύξηση του κινδύνου για NTDs και καθυστερεί επίσης την παραγωγή της α-φετοπρωτεΐνης (AFP) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.^[771] Η AFP στο μητρικό ορό χρησιμοποιείται ως δοκιμασία ελέγχου για την ανίχνευση NTDs, οπότε εάν ο ασθενής είναι γνωστό ότι έχει IDDM πρέπει να γίνει προσαρμογή των αναμενόμενων τιμών για AFP στο μητρικό ορό.^[771, 772] Πιθανώς, καλά ελεγχόμενος IDDM παρέχει χαμηλότερο κίνδυνο για NTDs, ενώ ο διαβήτης της κύησης δεν φαίνεται να σχετίζεται με σημαντική αύξηση του κινδύνου για NTDs. Γενικά, ο βαθμός του διαβητικού ελέγχου παρακολουθείται χρησιμοποιώντας τα επίπεδα της A1c αιμοσφαιρίνης.

Η μητρική υπερθερμία^[773, 774] έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο για ανεγκεφαλία και NTDs. Ως εκ τούτου, οι έγκυες γυναίκες πρέπει να αποφεύγουν υδρομασάζ και άλλα περιβάλλοντα που μπορεί να προκαλέσουν παροδική υπερθερμία. Ομοίως, ο μητρικός πυρετός στις αρχές της κύησης, επίσης, έχει αναφερθεί ως παράγοντας κινδύνου για την ανεγκεφαλία και άλλες NTDs.^[775-777]

Η διάσπαση της αλληλουχίας των αμνιακών ταινιών^[778, 779] (amniotic band disruption sequence) είναι μια κατάσταση που προκύπτει από τη ρήξη των αμνιακών μεμβρανών. Αυτό μπορεί να προκαλέσει διαταραχή των φυσιολογικά σχηματιζόμενων ιστών κατά την διάρκεια της ανάπτυξης, περιλαμβανομένων των δομών του κρανίου και του εγκεφάλου. Η ανεγκεφαλία που προκαλείται από διάσπαση της αλληλουχίας των αμνιακών ταινιών, είναι συχνά ευδιάκριτη από την παρουσία υπολειμμάτων της αμνιακής μεμβράνης. Ο κίνδυνος υποτροπή για ανεγκεφαλία που προκαλείται από αυτό το μηχανισμό είναι χαμηλότερος και ο κίνδυνος αυτός δεν έχει τροποποιηθεί με τη χρήση φυλλικού οξέος.

Το ιστορικό προηγούμενων αποβολών μιας γυναίκας είναι ένας δείκτης κινδύνου για ανεγκεφαλία σε μελλοντικές κυήσεις (OR = 4.58, [95% CI 1.22, 17.23]).^[780] Δηλαδή, οι γυναίκες με ιστορικό αποβολών σε προηγούμενες εγκυμοσύνες είχαν 4,58 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αποκτήσουν παιδί με ανεγκεφαλία, από εκείνες που δεν είχαν αντίστοιχο ιστορικό. Αυτό δεν σημαίνει απαραίτητα ότι η ίδια η αποβολή είναι η αιτία, αλλά ότι κοινοί μηχανισμοί θα μπορούσαν να εμπλέκονται στην αιτιολογία και των δύο γεγονότων. Έτσι, οι γυναίκες που έχουν ιστορικό αναπαραγωγικής απώλειες, ιδιαίτερα αποβολής, θα πρέπει να είναι μια ομάδα προτεραιότητας για την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη των βλαβών του νευρικού σωλήνα.

6.2.3 Ανωμαλίες της οργανογένεσης

Οι ανωμαλίες της οργανογένεσης περιλαμβάνουν δυσπλασίες του πρόσθιου εγκέφαλου, του μέσου εγκέφαλου και της παρεγκεφαλίδας. Παρακάτω θα αναπτυχθούν τα βασικά χαρακτηριστικά ορισμένων από τις πιο κοινές ανωμαλίες του εμβρύου κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης.

6.2.3.1. Υδρανεγκεφαλία^[7, 8]

Διάγνωση: Η υδρανεγκεφαλία είναι ένα ελάττωμα μετά τη νευροποίηση. Πρόκειται για απουσία του συνόλου ή σχεδόν όλου του εγκεφάλου (μικρές δέσμες εγκεφάλου μπορεί να είναι συνεπής με τη διάγνωση^[781]), με ανέπαφο κρανιακό θόλο και μήνιγγες. Η κρανιακή κοιλότητα είναι γεμάτη με ΕΝΥ. Υπάρχει συνήθως προοδευτική μακροκρανία, αλλά το μέγεθος της κεφαλής μπορεί να είναι φυσιολογικό, ειδικά κατά τη γέννηση και περιστασιακά μπορεί να συμβεί μικροκεφαλία. Δυσμορφισμός του προσώπου είναι σπάνιος.

Κλινική εικόνα: Λιγότερο επηρεασμένα βρέφη μπορεί να φαίνονται φυσιολογικά κατά τη γέννηση, αλλά είναι συχνά υπερευρέθιστα και διατηρούν πρωτόγονα αντανακλαστικά (αντανακλαστικά Moro, Grasping, και Stepping) πέρα από 6 μήνες. Σπάνια προχωρούν πέρα από την αυθόρμητη παραγωγή φωνηέντων και κοινωνικού χαμόγελου. Οι επιληπτικές κρίσεις είναι συχνές.

Διαφορική διάγνωση από την υδροκεφαλία: Μπορεί να συμβεί προοδευτική διεύρυνση των χώρων που περιέχουν ΕΝΥ, η οποία μπορεί να μιμηθεί σοβαρή «μέγιστη» υδροκεφαλία (HCP). Είναι κρίσιμης σημασίας να διαφοροποιηθεί από την πραγματική HCP, η οποία μπορεί να θεραπευθεί με παροχέτευση προάγοντας κάποια διεύρυνση (reexpansion) του φλοιώδους μανδύα. Πολλά μέσα έχουν περιγραφεί ώστε να διακριθεί η υδρανεγκεφαλία από την HCP, συμπεριλαμβανομένων των παρακάτω:

1. Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα - EEG (electroencephalogram): δεν δείχνει δραστηριότητα σε φλοιώδη υδρανεγκεφαλία ενώ στην υδροκεφαλία παράγεται συνήθως ένα ανώμαλο EEG, αλλά η υποκείμενη δραστηριότητα είναι παρούσα σε όλο τον εγκέφαλο.^[781] Αυτός είναι ένας από τους καλύτερους τρόπους για να διαφοροποιηθούν αυτές οι δύο οντότητες.

2. Αξονική τομογραφία^[781, 782], Μαγνητική τομογραφία ή Υπερηχογράφημα: Η πλειονότητα των ενδοκράνιας κοιλότητας καταλαμβάνεται από ΕΝΥ. Συνήθως δεν βλέπουμε μετωπιαίους λοβούς ή μετωπιαία κέρατα των πλαγίων κοιλιών (μπορεί να υπάρχουν απομεινάρια του κροταφικού, ινιακού ή υπομετωπιαίου φλοιού). Μια

δομή που αποτελείται από το οζίδιο του στελέχους μαζί με στρογγυλεμένες θαλαμικές μάζες, τον υποθάλαμος και το μεσαίο τμήμα του ινιακού λοβού κάθεται στο σκηνίδιο της παρεγκεφαλίδας καταλαμβάνοντας μια θέση στη μέση γραμμή, που περιβάλλεται από ΕΝΥ. Οι δομές του οπίσθια βόθρου είναι ανέπαφες. Ο δρέπανο είναι συνήθως άθικτο, σε αντίθεση με άλοβη ολοπροσεγκεφαλία και δεν είναι εκλεπτυσμένο, αλλά μπορεί μόνο να μετατοπίζεται πλευρικά. Στον ΗCP, ένα μέρος του φλοιώδους μανδύα είναι συνήθως αναγνωρίσιμο.

3. Διαφανοσκόπηση του κρανίου: σε ένα σκοτεινό δωμάτιο, ένα φωτεινό φως τοποθετείται ενάντια στην επιφάνεια του κρανίου. Για να πραγματοποιηθεί διαφανοσκόπηση, ο ασθενής πρέπει να είναι <9 μηνών σε ηλικία και ο φλοιώδης μανδύας κάτω από την πηγή του φωτός πρέπει να είναι <1 cm πάχος^[199]. Αυτό μπορεί επίσης να προκύψει και εάν υγρό εκτοπίζει το φλοιό προς τα μέσα (π.χ. υποσκληρίδιες συλλογές). Πάρα πολύ ευαίσθητη μέθοδος για να είναι πολύ χρήσιμη.

4. Αγγειογραφία: Στις «κλασικές» υποθέσεις που είναι αποτέλεσμα απόφραξης των ICA άμφω, δεν υπάρχει ροή μέσω της υπερκλινοειδούς μοίρας των έσω καρωτίδων ενώ αναμένεται μια κανονική οπίσθια κυκλοφορία.

Αίτια: Μπορεί να οφείλεται σε διάφορες αιτίες, οι πιο συχνές που παρατίθενται είναι έμφρακτα των έσω καρωτίδων (ICA) άμφω, η οποία οδηγεί σε απουσία του εγκεφαλικού ιστού που παρέχεται από την πρόσθια και μέση εγκεφαλική αρτηρία με διατήρηση στην του εγκεφαλικού ιστού στην κατανομή της οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας). Μπορεί επίσης να οφείλεται σε συγγενείς λοιμώξεις, όπως συγγενή ή νεογνικό έρπητα, τοξοπλάσμωση και ιός των ίππων.

6.2.3.2. Ολοπροσεγκεφαλία^[2, 8, 783]

Γενικά: Η Ολοπροσεγκεφαλία (Holoprosencephaly – HPE ή Arhinencephaly) είναι μια δυσμορφία, που χαρακτηρίζεται από τη συνοχή του δεξιού και του αριστερού εγκεφαλικού ημισφαιρίου σε ολόκληρη ή μέρος της μέσης γραμμής. Πρόκειται για αποτυχία της τελοεγκεφαλικής κύστης να διαχωριστεί σε δύο εγκεφαλικά ημισφαίρια. Ο φαινότυπος είναι αρκετά μεταβλητός, δευτεροπαθής σε

ατελή διεισδυτικότητα και περιλαμβάνει ένα συνεχές φάσμα από σοβαρές ανωμαλίες του εγκεφάλου, του προσώπου και των ματιών σε κλινικά φυσιολογικά άτομα.

Ταξινόμηση: Τρεις υποκατηγορίες αναγνωρίζονται με βάση την έκταση της δεξιά-αριστερά συνοχής και είναι γνωστές ως άλοβη, ημιλοβώδης και λοβώδης ΗΡΕ. Οι οσφρητικοί βολβοί είναι συνήθως μικροί, η ηλικία του προσαγωγίου παραμένει συγχωνευμένη και οι δυσπλασίες στη μέση γραμμή, του προσώπου και του εγκεφάλου είναι κοινές ενώ ο βαθμός σοβαρότητας τους εξαρτάται από την έκταση της αποτυχίας του διαχωρισμού. Στον Πίνακα 6-3 περιγράφονται τα πέντε «πρόσωπα» της σοβαρής ολοπροσεγκεφαλίας στα νεογνά. Στην άλοβη ΗΡΕ, ο εμβρυϊκός πρόσθιος εγκέφαλος αποτυγχάνει πλήρως να διαιρεθεί σε δεξιό και αριστερό ημισφαίριο, με αποτέλεσμα έλλειψη της μεσοημισφαιρικής σχισμής, μονήρης κοιλίας και αδιαίρετος θάλαμος και βασικά γάγγλια. Σε ημιλοβώδη ΗΡΕ (λιγότερο σοβαρή δυσμορφία), η μεσοημισφαιρική σχισμή είναι παρούσα οπίσθια με συνοχή του αριστερού και δεξιού μετωπιαίου και βρεγματικού λοβού, καθώς και του θάλαμο και των βασικών γαγγλίων. Σε λοβώδη ΗΡΕ (επίσης λιγότερο σοβαρή δυσμορφία), το περισσότερο τμήμα από τα ημισφαίρια είναι διαχωρισμένο με μια περιοχή συνέχειας παρούσα συνήθως στην οπίσθια μετωπιαία περιοχή και μερικές φορές στο θάλαμο και τα βασικά γάγγλια.

Πίνακας 6-3: Τα πέντε πρόσωπα της σοβαρής ολοπροσεγκεφαλίας

Κυκλωπία (cyclopia)	Μόνο ένα μάτι ή εν μέρει διαιρεμένο μάτι σε ενιαίο κόγχο, αρινία με προβοσκίδα	Μικροκεφαλία, άλοβη ολοπροσεγκεφαλία
Ηθμοκεφαλία (ethmocephaly)	ακραίος κογχικός υπερτελορισμός, διαχωρισμένοι κόγχοι, αρινία με προβοσκίδα	Μικροκεφαλία, άλοβη ολοπροσεγκεφαλία
Πιθηκοκεφαλία (cebcephaly)	κογχικός υπερτελορισμό, μύτη σαν προβοσκίδα, Δεν υπάρχει σχιστία	Μικροκεφαλία, συνήθως έχει άλοβη ολοπροσεγκεφαλία
Με λαγόχειλος στη μέση γραμμή	Κογχικός υπερτελορισμός, επίπεδη μύτη	Μικροκεφαλία, μερικές φορές έχει τριγωνοκεφαλία, συνήθως

		έχει άλοβη ολοπροσεγκεφαλία
Με φίλτρο (philtrum) στη μέση γραμμή	κογχικός υπερτελορισμός, άμφω πλευρικό λαγόχειλος, που εκπροσωπείται από μέση πορεία	Μικροκεφαλία, μερικές φορές έχει τριγωνοκεφαλία
Αρχέγονο προγναθικό οστό (premaxilla anlage)	Αρχέγονο φίλτρο και προγναθικό οστό (philtrumpremaxillary anlage), επίπεδη μύτη	Ημιλοβώδης ή λοβώδης ολοπροσεγκεφαλία

Όλες οι μορφές της ΗΡΕ μπορεί να σχετίζονται με συγγενή υδροκεφαλία, η οποία χρειάζεται παροχέτευση και η οποία μπορεί να συγκαλύψει την αναγνώριση της ΗΡΕ και του σωστού υποτύπου της ΗΡΕ.

Στην κλασική ΗΡΕ, διαπιστώνεται μια συνεχή σειρά ανωμαλιών του προσώπου, με τις πιο σοβαρές ανωμαλίες να σχετίζονται με τις πιο σοβαρές μορφές της ΗΡΕ και όλες να συνδέονται με υπερτελορισμό ή μειωμένη απόσταση ανάμεσα στους κόγχους. Οι συγκεκριμένες ανωμαλίες περιλαμβάνουν κυκλωπία ηθμοκεφαλία (ethmocephaly) (σοβαρός υπερτελορισμός με προβοσκίδα, που βρίσκεται ακριβώς πάνω από τα μάτια), πιθηκοκεφαλία (monkey-like head cebocephaly) (σοβαρός υπερτελορισμός με μια ενιαία κεντρική ρινική κοιλότητα), άμφω λαγόχειλος και λυκόστομα στη μέση γραμμή, και ένα ενιαίο κεντρικό άνω τομέα. Σε οικογένειες με αυτοσωματική επικρατούσα ΗΡΕ, ορισμένα άτομα έχουν μια άτυπη εικόνα (forme fruste) ΗΡΕ, η οποία περιλαμβάνει ήπια μικροκεφαλία, όχι προφανείς δομικές ανωμαλίες του εγκεφάλου, υπερτελορισμό και μερικές φορές ένα ενιαίο κεντρικού τομέα.

Κλινική εικόνα: Η σοβαρότητα των κλινικών χαρακτηριστικών είναι σε αναλογία με την σοβαρότητα της ΗΡΕ. Τα παιδιά με άλοβη ΗΡΕ είναι βαθύτατα επηρεασμένα και συνήθως πεθαίνουν νωρίς στη ζωή τους. Οι ασθενείς με ημιλοβώδη ΗΡΕ είναι επίσης άτομα με πολύ σοβαρές ειδικές ανάγκες, αν και όχι τόσο σοβαρά όσο εκείνα με τη άλοβη μορφή, έτσι η επιβίωση μπορεί να είναι μεγαλύτερη. Ασθενείς με λοβώδη ΗΡΕ συχνά έχουν μέτρια έως σοβαρή νοητική

καθυστέρηση και συνήθως μαθαίνουν να περπατούν και να χρησιμοποιούν περιορισμένη γλώσσα. Άτομα με άτυπη μορφή ΗΡΕ μπορεί να έχουν φυσιολογική νοημοσύνη ή από οριακή μέχρι ήπια νοητική καθυστέρηση. Άλλες επιπλοκές περιλαμβάνουν διατροφικά προβλήματα με αυξημένο κίνδυνο εισρόφησης, σπαστική διπληγία ή τετραπληγία, τύφλωση ή περιορισμένη όραση, επιληψία και υποφυσιακή ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένου του άποιου διαβήτη, έτσι ώστε όλοι οι ασθενείς με ΗΡΕ πρέπει να υποβάλλονται σε μια ενδοκρινολογική αξιολόγηση.

Η επιβίωση πέρα από τη βρεφική ηλικία είναι ασυνήθιστη, οι περισσότεροι επιζώντες είναι άτομα σοβαρά καθυστερημένα ενώ μια μικρή μειοψηφία είναι σε θέση να λειτουργήσει στην κοινωνία.

Γενετικά αίτια^[784-786]: Η ΗΡΕ εμφανίζεται σποραδικά σε παιδιά, αλλά πολλές οικογένειες με πολλαπλά προσβεβλημένα άτομα έχουν αναφερθεί. Περιγράφονται αυτοσωματική κυρίαρχη κληρονομικότητα με ατελή διεισδυτικότητα και ποικίλη εκφραστικότητα, αυτοσωματική υπολειπόμενη κληρονομικότητα και φυλοσύνδετες μορφές. Ο κίνδυνος επανεμφάνισης σε μελλοντικά αδέλφια, βασιζόμενος σε εμπειρικά δεδομένα για σποραδικές περιπτώσεις ΗΡΕ, είναι 6% και θα πρέπει να δοθεί η κατάλληλη γενετική συμβουλευτική. Το 80% των περιπτώσεων συνδέονται με τρισωμία, κυρίως τρισωμία 13 και σε μικρότερο βαθμό, τρισωμία 18. Η μοριακή βάση της ΗΡΕ είναι κατανοητή σε περίπου 10% των ασθενών που έχουν μεταλλάξεις σε ένα (ή περισσότερα) από τα πέντε γνωστά γονίδια της ΗΡΕ. Αυτά περιλαμβάνουν το γονίδιο SIX3 στο χρωμόσωμα 2p21, το γονίδιο PTCH στο 9q22.3, το SHH στο 7q36, το TGIF στο χρωμόσωμα 18p11.3 και το γονίδιο ZIC2 στο 13q32. Επιπλέον, έχουν χαρτογραφηθεί πολλαπλές θέσεις συμπεριλαμβανομένων των ΗΡΕ1 στο χρωμόσωμα 21q22.3, ΗΡΕ2 στο 2p21, ΗΡΕ3 στο 7q36 και ΗΡΕ4 στο 18p.

6.2.3.3. Αγενεσία του μεσολοβίου^[2, 4, 7, 8]

Γενικά: Η αγενεσία του μεσολοβίου (Agenesis of the corpus callosum - ACC) είναι μια από τα πιο κοινές δυσπλασίες του εγκεφάλου, που παρατηρούνται στον άνθρωπο. Πρόκειται για μια αποτυχία της διάπλασης (commissuration), που συμβαίνει περίπου τη 2 εβδομάδες μετά τη σύλληψη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη

διεύρυνση της τρίτης κοιλίας και το διαχωρισμό των πλαγίων κοιλιών, οι οποίες εμφανίζουν διάταση των ινιακών κέρατων και του τριγώνου και κοίλα όρια στη μέση γραμμή. Το μεσολόβιο (corpus callosum - CC) διαμορφώνεται από το γόνυ μέχρι το σπληνίο.^[787]

Η ACC χαρακτηρίζεται είτε από πλήρη απουσία του μεσολοβίου - **πλήρης αγενεσία**^[787] ή από βράχυνση του πρόσθιου τμήματος του μεσολοβίου με απουσία του οπίσθιου τμήματος, του σώματος και του σπληνίου - **μερική αγενεσία** (το αντίστροφο συμβαίνει σπάνια). Απουσία του πρόσθιου τμήματος του μεσολοβίου με παρουσία κάποιου μέρους του οπίσθιου τμήματος, είναι ενδεικτική κάποιας μορφής ολοπροσεγκεφαλίας. Μερικοί ασθενείς έχουν μεσοημισφαιρικές κύστες, οι οποίες επικοινωνούν με την τρίτη κοιλία, ενώ άλλοι έχουν σχετιζόμενες δυσπλασίες του εγκεφάλου, όπως ο υδροκέφαλος, η δυσπλασία Dandy-Walker ή η πολυμικρογυρία.

Επιδημιολογία: Η επίπτωση της αγενεσίας του μεσολοβίου είναι 1 σε 2.000-3.000 νευροαπεικονιστικές εξετάσεις.

Ταξινόμηση: Η ACC εμφανίζεται συνήθως ως μια μεμονωμένη ανωμαλία, αλλά παρατηρείται επίσης και σε συνδυασμό με άλλα αυτοσωματικά δυσπλαστικά σύνδρομα (Πίνακα 6-4). Αυτά περιλαμβάνουν το σύνδρομο Walker-Warburg, τη λυσεγκεφαλία, τις μεταλλάξεις του γονιδίου L1CAM (συμπεριλαμβανομένου του φυλοσύνδετου υδροκεφάλου με προσαγωγή στους αντίχειρες), το σύνδρομο Lyon (το οποίο συνίσταται σε νεκρωτική μυοπάθεια, καρδιομυοπάθεια και καταρράκτη), και μεταβολικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένων μη κετοτική υπεργλυκαιμία και της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης.

Πίνακας 6-4^[2]: Σύνδρομα που σχετίζονται με συγκεκριμένες εγκεφαλικές ανωμαλίες

Δομική Ανωμαλία	Σχετιζόμενο σύνδρομο
Ολοπροσεγκεφαλία	Τρισωμία 13 Έλλειψη 11q, 13q, 18p Σύνδρομο εμβρυϊκής υδαντοίνης Pallister Hall

	Shprintzen Τριπλοϊδία
Αγενεσία του μεσολοβίου	Acrocallosal Aicardi Εγκεφαλο-οφθαλμο-προσωπο-σκελετικό σύνδρομο Fryns Marden-Walker Meckel-Gruber Neu Laxova Walker-Warburg Zellweger
Δυσπλασία Dandy-Walker	Aicardi Walker-Warburg Marden-Walker Meckel-Gruber Neu Laxova Pallister-Hall Coffin-Siris
Πρωτοπαθής μικροκεφαλία	Smith-Lemli-Opitz Shprintzen Μητρική Φαινυλκετονουρία Aicardi Angelman Rubinstein-Taybi Miller Dieker Meckel-Gruber Χρωμοσωμικές ανωμαλίες Εμβρυϊκό αλκοολικό σύνδρομο Marden-Walker

Σχετιζόμενα νευροπαθολογικά ευρήματα^[788]: Η αγενεσία του μεσολοβίου, πλην των αναφερθέντων συνδρόμων, μπορεί να σχετίζεται και με άλλα νευροπαθολογικά ευρήματα όπως: πορεγκεφαλία, μικρογυρία, μεσοημισφαιρικά λιπώματα και λιπώματα του μεσολοβίου, ολοπροσεγκεφαλία, οπτική ατροφία, κολοβώματα του οφθαλμού, υποπλασία του μεταιχμιακού συστήματος, δέσμες Probst (bundles of Probst) : αποτυχημένες απαρχές του σώματος του μεσολοβίου με διόγκωση στις πλάγιες κοιλίες, απώλεια του οριζόντιου προσανατολισμού της έλικας του προσαγωγίου, σχιζεγκεφαλία, απουσία, στο σύνολό τους ή εν μέρει,^[789, 790] του πρόσθιου συνδέσμου και του συνδέσμου του ιπόκαμπου, υδροκέφαλος, κύστες στην περιοχή του μεσολοβίου, δισχιδής ράχη με ή χωρίς μυελομηνιγγοκήλη και απουσία του διαφανούς διαφράγματος

Κλινική εικόνα: Υπάρχει μεγάλη μεταβλητότητα στο φαινότυπο και την πρόγνωση της ACC, που κυμαίνεται από βαριά νοητική αναπηρία μέχρι φυσιολογική νοημοσύνη. Οι ασθενείς με βαριές αναπηρίες συχνά σχετίζονται και με άλλες δυσπλασίες του εγκεφάλου, όπως φλοιώδη δυσπλασία ή υδροκέφαλο. Πολλά παιδιά, ιδιαίτερα εκείνα στα οποία η ACC αναγνωρίζεται στα πρώτα χρόνια της ζωής τους, θα εμφανίσουν επιληπτικές κρίσεις. Στην ACC μπορεί να έχουμε πιθανή παρουσία^[8] μικροκεφαλίας, πρώιμης ήβης, σύνδρομο αποσύνδεσης, το οποίο είναι πιο πιθανό σε επίκτητο ελάττωμα του μεσολοβίου σε σχέση με συγγενές. Μπορεί να είναι τυχαίο εύρημα και από μόνο του μπορεί να μην έχει κλινική σημασία.^[8] Ωστόσο, μπορεί να εμφανιστεί ως μέρος ενός πιο περίπλοκου κλινικού συνδρόμου ή χρωμοσωμικής ανωμαλίας^[8] (π.χ. σύνδρομο Aicardi: αγενεσία του μεσολοβίου, επιληπτικές κρίσεις, νοητική καθυστέρηση, μελαγχρωστικές κηλίδες του αμφιβληστροειδούς.

Διάγνωση: Όλα τα προσβεβλημένα παιδιά θα πρέπει να υποβληθούν σε οφθαλμολογικές εξετάσεις, αναζητώντας σχετικές ανωμαλίες, χρωμοσωμική ανάλυση, ένα πλήρη μεταβολικό έλεγχο συμπεριλαμβανομένων των αμινοξέων ορού και ούρων, των οργανικών οξέων και του γαλακτικού και πυροσταφυλικού οξέος στον ορό. Σε παιδιά με λιγότερο σοβαρά γνωστικά ελαττώματα, συχνά παρουσιάζονται μαθησιακές δυσκολίες, οι οποίες μπορεί να είναι περίπλοκες. Είναι σημαντικό για αυτό να υποβληθούν σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες.

Γενετικά αίτια^[786]: Η γενετική της ACC είναι περίπλοκη, διότι έχει πολλά ενδεχόμενα, συμπεριλαμβανομένων των χρωμοσωμικών ανευπλοειδικών συνδρομών και της αυτοσωματικής υπολειπόμενης και φυλοσύνδετης κληρονομικότητα για τις απομονωμένες μορφές ACC και ACC με σχετιζόμενα δυσμορφικά σύνδρομα. Δυστυχώς, δεν έχουν αναφερθεί μελέτες σχετικά με τον εμπειρικό κίνδυνο υποτροπής, αν και ανεπίσημα στοιχεία δείχνουν ένα σχετικά χαμηλό κίνδυνο για τις απομονωμένες μορφές ACC όταν δεν έχει αναγνωριστεί κάποιο σύνδρομο. Δεν έχουν εντοπιστεί συγκεκριμένα γονίδια που να προκαλούν μεμονωμένες μορφές ACC.

6.2.3.4. Απουσία του διαφανούς διαφράγματος

Γενικά^[791]: Η διαφραγματική αγενεσία είναι μια σπάνια εγκεφαλική αναπτυξιακή ανωμαλία, που χαρακτηρίζεται από μερική ή πλήρη απουσία του διαφανούς διαφράγματος (absence of the septum pellucidum - ASP).

Διάγνωση: Οι σημερινές τεχνολογίες απεικόνισης δεν επιτρέπουν τη διαφοροποίηση στη μήτρα μεταξύ μεμονωμένων περιπτώσεων ASP και διαφραγματο-οπτικής δυσπλασίας (septo-optic dysplasia - SOD). Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η υποπλασία του οπτικού νεύρου και οι ενδοκρινικές ανωμαλίες ποτέ δεν μπορούν να αποκλειστούν εντελώς. Οι Garcia-Arreza, et al.^[791], το 2013 ανέφεραν μια περίπτωση προγεννητικής διάγνωσης μεμονωμένης ASP με βάση 2D και 3D υπερηχογράφημα και μαγνητική τομογραφία εμβρύου. Η μεταγεννητική μαγνητική τομογραφία επιβεβαίωσε τα προγεννητικά ευρήματα και το αγόρι πήγε αρκετά καλά μέχρι και την ηλικία των 18 μηνών.

Αιτιολογία^[791, 792]: Η διαφραγματική αγενεσία μπορεί να σχετίζεται με διάφορες συγγενείς ανωμαλίες του εγκεφάλου, όπως διαφραγματο οπτική δυσπλασία (SOD), ολοπροσεγκεφαλία, σχιζεγκεφαλία, ή αγενεσία του μεσολοβίου, δυσπλασία Chiari τύπου II, βασική εγκεφαλοκήλη, πορεγκεφαλία / υδρανεγκεφαλία και σοβαρή υδροκεφαλία, όπου πιστεύεται ότι να οφείλεται σε νέκρωση με επαναρρόφηση.

6.2.3.5. Διαφραγματο-οπτική δυσπλασίας (De Morsier Syndrome)^[792, 793]

Γενικά: Η διαφραγματο-οπτική δυσπλασία ή αλλιώς Σύνδρομο De Morsier, είναι η ελλιπής πρώιμη μορφογένεση των πρόσθιων δομών της μέσης γραμμής, η οποία παράγει υποπλασία των οπτικών νεύρων και ενδεχομένως του οπτικού χιάσματος (οι προσβεβλημένοι ασθενείς πάσχουν από τύφλωση) και της χοάνης της υπόφυσης. Το διαφανές διάφραγμα απουσιάζει στις μισές περίπου περιπτώσεις. Περίπου οι μισές περιπτώσεις έχουν επίσης σχιζεγκεφαλία.

Κλινική εικόνα^[2, 8]: Η πρόγνωση της SOD ποικίλλει σημαντικά, ακόμη και μεταξύ ασθενών με μεμονωμένη SOD. Η κλινική εικόνα μπορεί να οφείλεται σε δευτερογενή υπολειτουργία της υπόφυσης, η οποία εκδηλώνεται με νανισμό, μεμονωμένη ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης, ή πανυποϋποφυσισμός. Περιστασιακά μπορεί να συμβεί υπερέκκριση της αυξητικής ορμόνης, της κορτικοτρόπου ορμόνης ή της προλακτίνη και μπορεί επίσης να συμβεί και πρώιμη ήβη.

Οι περισσότεροι ασθενείς με μεμονωμένες περιπτώσεις SOD με συνοδό υποφυσιακή ανεπάρκεια ή ήπια αναπτυξιακή καθυστέρηση, έχουν φυσιολογική νοημοσύνη ή ήπια γνωστική δυσλειτουργία, αν και μερικοί έχουν πιο σοβαρά μειονεκτήματα. Η SOD μπορεί να είναι μια λιγότερο σοβαρή μορφή της ολοπροσεγκεφαλίας και περιστασιακά μπορεί να εμφανισθεί ως μέρος αυτής της ανωμαλίας, με τη συνοδό όμως φτωχότερη πρόγνωση για τη λειτουργία ή την επιβίωση του νεογνού.

Οι επιληπτικές κρίσεις είναι ασυνήθιστες, αλλά μπορεί να συμβούν κατά τη διάρκεια επεισοδίων σοβαρών ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Ασθενείς με SOD-SCH συνήθως παρουσιάζουν απώλεια όρασης, νευρολογικές ανωμαλίες ή και τα δύο. Τα νευρολογικά προβλήματα, κατά κανόνα αποτελούνται από αναπτυξιακή καθυστέρηση, νοητική υστέρηση, ημιπληγία ή τετραπληγία ανάλογα με το αν η σχισμή είναι μονόπλευρη ή αμφίπλευρη και επιληπτικές κρίσεις. Οποτεδήποτε ανακαλυφθεί κάποια ανωμαλία από την τριάδα, ενδείκνυται η αξιολόγηση για τις υπόλοιπες. Δοκιμασίες για την υποφυσιακή ανεπάρκεια είναι ιδιαίτερα σημαντικές

για τους ασθενείς με απουσία του διαφανούς διαφράγματος ή υποπλασία του οπτικού νεύρου.

Διάγνωση^[2]: Η διαφραγματο-οπτική δυσπλασία (septo-optic dysplasia - SOD), ή σύνδρομο De Morsier, διαγιγνώσκεται όταν υπάρχουν 2 από τις 3 μείζονες ανωμαλίες: απουσία του διαφανούς διαφράγματος, υποπλασία των οπτικών νεύρων και υποφυσιακή υποπλασία και ανεπάρκεια. Η διάγνωση της SOD είναι λιγότερο πιθανή όταν είναι παρούσα μόνο μία από τις 3 σημαντικές ανωμαλίες, καθώς οποιαδήποτε από την τριάδα, μπορεί να συνδέεται με πολλές άλλες ανωμαλίες και καταστάσεις. Για παράδειγμα, εκ γενετής απουσία του διαφανούς διαφράγματος λαμβάνει χώρα ως μέρος πολλών διαφορετικών εγκεφαλικών δυσπλασιών συμπεριλαμβανομένων, της βασικής εγκεφαλοκήλης, της ολοπροσεγκεφαλίας, της αγενεσία του μεσολόβιο, της SOD, του σοβαρού υδροκέφαλου και της υδρανεγκεφαλίας.

Η SOD μπορεί να συμβεί ως μια μεμονωμένη ανωμαλία ή σε συνδυασμό με σχιζεγκεφαλία, (SOD-SCH) ή πολυμικρογυρία. Και οι δύο αυτές καταστάσεις εμφανίζονται με την ίδια περίπου συχνότητα. Ασθενείς με μεμονωμένη SOD έχουν συνήθως φυσιολογικές έλικες και φλοιό, πλήρη απουσία του διαφανούς διαφράγματος, διάχυτη, αν και μεταβλητή, υποπλασία της λευκής ουσίας με συνοδό κοιλιομεγαλία (μπορεί να είναι και φυσιολογικές^[8]) και συχνά, υποπλασία του οπτικού νεύρου. Οι διατεταμένες κοιλίες μπορεί να ανησυχήσουν τον νευροχειρουργό για πιθανή υδροκεφαλία. Πολλοί παρουσιάζουν συμπτώματα από τη δυσλειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης. Οι ασθενείς με διαφραγματο-οπτική δυσπλασία και σχιζεγκεφαλία (SOD-SCH) συνήθως εμφανίζουν επιληπτικές κρίσεις ή προβλήματα όρασης και έχουν είτε μονόπλευρες ή αμφίπλευρες σχισμές, που εκτείνονται από τη χοριοειδή μήνιγγα μέχρι την επιφάνεια του επενδύματος, περιοχές πολυμικρογυρίας που περιβάλλει τις σχισμές, μερική απουσία του διαφανούς διαφράγματος, φυσιολογικές πλάγιες κοιλίες εκτός από τις σχισμές και συχνά υποπλασία του οπτικού νεύρου.

Γενετικά αίτια^[2, 786]: Αν και η SOD φαίνεται να είναι μια σχετικά κοινή δυσμορφία, πολύ λίγα παραδείγματα οικογενούς υποτροπής έχουν αναφερθεί. Ένα

ζευγάρι αδελφών που αναφέρθηκε να έχει SOD, είχε επίσης και αγενεσία του μεσολοβίου. Μεταγενέστερες μοριακές μελέτες αποκάλυψαν μια ομόζυγη μετάλλαξη στο γονίδιο HESX1 στο χρωμόσωμα 3p21.1-p21.2. Ωστόσο, δεν βρέθηκαν μεταλλάξεις αυτού του γονιδίου σε 18 ασθενείς με σποραδική SOD. Δεν έχουν αναφερθεί παραδείγματα οικογενούς SOD-SCH, αν και η επανάληψη θα μπορούσε να είναι δυνατή. Έτσι, οι γονείς θα πρέπει να ενημερώνονται για ένα χαμηλό κίνδυνο υποτροπής, ο οποίος είναι λιγότερος από 5% και πιθανότατα και λιγότερο από 1%.

6.2.3.6. Γεφυροπαρεγκεφαλιδική υποπλασία^[7, 8]

Γενικά: Η γεφυροπαρεγκεφαλιδική υποπλασία (Pontocerebellar hypoplasia - PCH) χαρακτηρίζεται από ένα μικρό εγκεφαλικό στέλεχος με σοβαρή λέπτυνση της γέφυρας και μία μικρή παρεγκεφαλίδα με συμμετοχή τόσο του σκώληκα όσο και των ημισφαιρίων.

Ταξινόμηση: Η PCH συνήθως περιλαμβάνει μια προγεννητικής εμφάνισης εκφυλιστική ασθένεια ή μια ομάδα ασθενειών και έχουν αναφερθεί τρεις τύποι. Η PCH τύπου 1, αποτελείται από συνδυασμό PCH και εκφυλισμό των κυττάρων των προσθίων κεράτων του νωτιαίου μυελού, συμβατό με νωτιαία μυϊκή ατροφία. Η PCH τύπου 2, αποτελείται από PCH και σοβαρές νευρολογικές αναπηρίες, συμπεριλαμβανομένων της σοβαρής νοητικής καθυστέρησης, της σπαστικής τετραπληγίας, της αταξίας και της χορείας. Χαρακτηριστικά, τα οποία δεν ταιριάζουν σε καμία από τις δύο πρώτες κατηγορίες χαρακτηρίζουν ένα πιθανό τρίτο τύπο της PCH.

Κλινική εικόνα: Όλα τα παιδιά με PCH τύπου 1, με τη σχετιζόμενη νωτιαία μυϊκή ατροφία πεθαίνουν νωρίς στη ζωή τους. Ασθενείς με PCH τύπου 2 έχουν σοβαρή σπαστική τετραπληγία, οπισθότονο, χορεία με έναρξη στην παιδική ηλικία και τουλάχιστον τα μισά από αυτά έχουν επιληψία, η οποία μπορεί να είναι ανθεκτική. Όλοι οι επιζήσαντες είχαν σοβαρή διανοητική καθυστέρηση και νευρολογικές αναπηρίες, αν και πολλοί επιβίωσαν τουλάχιστον μέχρι την όψιμη παιδική ηλικία. Η πρόγνωση για την PCH είναι ομοιόμορφα κακή. Τα προβλήματα του στελέχους συχνά κάνουν τη σίτιση πολύ δύσκολη, που απαιτεί την τοποθέτηση

σωλήνα γαστροστομίας και όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για επιληπτικές κρίσεις.

Διάγνωση: Η αύλακες της παρεγκεφαλίδας είναι τυπικά διευρυμένες, γεγονός που υποδηλώνει ατροφία παρά υποπλασία. Διαδοχικές αξονικές τομογραφίες (CT) και μαγνητικές τομογραφίες σε μερικούς ασθενείς έχουν δείξει ότι οι αλλαγές μπορεί να είναι προοδευτικές, ενώ με μεταγενέστερες σαρώσεις έχει φανεί επίσης κάποια εγκεφαλική ατροφία.

Γενετικά αίτια^[786]: Οι PCH τύπου 1 και 2 έχουν αυτοσωματική υπολειπόμενη κληρονομικότητα. Έχουν επίσης αναφερθεί και κάποιες άλλες παραλλαγές της PCH με πολλαπλά επηρεασμένα αδέρφια, που υποστηρίζουν την αυτοσωματική υπολειπόμενη κληρονομικότητα. Μερικά παιδιά φαίνεται να έχουν μη-προοδευτική PCH, η οποία μπορεί ή δεν μπορεί να έχει γενετικά αίτια.

6.2.3.7. Διαταραχές της οργάνωσης του φλοιού

6.2.3.7.1. Πρωτοπαθής Μικροκεφαλία (Microcephaly Vera)

Γενικά: Μικροκεφαλία ορίζεται ως η περίμετρος κεφαλής κάτω από τη μέση ή μικρότερη των 2 τελευταίων τυπικών αποκλίσεων για το φύλο και την ηλικία κύησης. Συγγενής μικροκεφαλία ορίζεται ως μετωπονιακή (occipitofrontal - OFC) περιφέρεια κεφαλής κατά τη γέννηση κάτω από τη μέση ή μικρότερη των 2 τελευταίων τυπικών αποκλίσεων. Οι όροι που χρησιμοποιούνται μερικές φορές ως συνώνυμα είναι μικροκρανία ή μικροκέφαλος.

Ταξινόμηση: Τα παιδιά με συγγενή μικροκεφαλία και κατά τα άλλα φυσιολογική δομή του εγκεφάλου έχουν ταξινομηθεί ως έχοντα πρωτοπαθή μικροκεφαλία ή Microcephaly Vera.

Κλινική εικόνα: Η πρόγνωση της πρωτοπαθούς μικροκεφαλίας είναι εξαιρετικά μεταβλητή. Ακόμη και με πολύ μικρό μέγεθος κεφαλής, μερικά παιδιά έχουν μόνο μέτρια αναπτυξιακή καθυστέρηση. Άλλα έχουν σοβαρή έως βαθιά νοητική υστέρηση, η οποία συνδέεται συχνά με σπαστική τετραπληγία και επιληψία. Θα πρέπει να αρχίσουν νωρίς στη ζωή τους συμμετοχή σε αναπτυξιακά

προγράμματα έγκαιρης παρέμβασης και όλοι θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για επιληπτικές κρίσεις.

Διάγνωση: Στη συγγενής μικροκεφαλία η μετωπονιακή περιφέρεια της κεφαλής κατά τη γέννηση είναι κάτω από τη μέση ή μικρότερη των 2 τελευταίων τυπικών αποκλίσεων. Οι ομάδες πρωτοπαθούς μικροκεφαλίας είναι δύσκολο να αναγνωριστούν με μαγνητικές τομογραφίες, παρόλο που τα παιδιά με σοβαρές ανωμαλίες συχνά έχουν καθυστερημένη μυελίνωση και απλοποιημένα μοτίβα ελίκων. Εδώ θα πρέπει να αναφερθεί ότι, είναι σημαντικό να διαφοροποιηθεί η μικροκεφαλία από ένα μικρό κρανίο, που προκύπτει από κρανιοσυνοστεώσεις στο οποίο η χειρουργική αντιμετώπιση μπορεί να αποτελέσει ευκαιρία για τη βελτίωση της εγκεφαλική ανάπτυξη.^[8]

Αιτιολογία: Η οικογενής υποτροπή σε αδέρφια και των δύο φύλων έχει παρατηρηθεί συχνά στην πρωτοπαθή μικροκεφαλία, η οποία είναι συνεπής με αυτοσωματική υπολειπόμενη κληρονομικότητα στις περισσότερες οικογένειες. Στα γενετικά αίτια^[786] έχουν επίσης αναφερθεί και οικογένειες με φυλοσύνδετη κληρονομικότητα.

Δεν αποτελεί ενιαία οντότητα και πολλοί διαφορετικοί τύποι διαταραχών ή συνθηκών του εγκεφάλου, μπορούν να οδηγήσουν σε εκ γενετής μικροκεφαλία (ή να σχετίζονται με μικροκεφαλία Πίνακας 6-4), συμπεριλαμβανομένων των δυσπλασιών, των μεταβολικών διαταραχών και διαφόρων εξωγενών παράγοντες όπως τα τερατογόνα, η υποξία-ισχαιμία ή οι τραυματισμοί. Η μητρική κατάχρηση κοκαΐνης^[220] μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μικροκεφαλία.

6.2.3.7.2. Μακροεγκεφαλία^[794]

Η μακροεγκεφαλία ή αλλιώς γνωστή ως μεγαλεγκεφαλία, δεν πρέπει να συγχέεται με την μικροκεφαλία (macrocephaly), η οποία αποτελεί διεύρυνση του κρανίου. Δεν είναι μια ενιαία νοσολογική οντότητα. Ένας διευρυμένος εγκέφαλος ο οποίος μπορεί να οφείλεται σε: υπερτροφία μόνο της φαιάς ουσίας, της φαιάς και της λευκής ουσίας ή παρουσία συμπληρωματικών δομών (νευρογλοιακή υπερπλασία, διάχυτη γλοίωση, ετεροτοπίες, μεταβολικές νόσοι αποθήκευσης).

Μπορεί να τη συναντήσει επίσης κανείς σε νευροδερματικά σύνδρομα (ειδικά Νευροϊνωμάτωση).

6.2.3.7.3. Ημιμεγαλεγκεφαλία

Γενικά: Η Ημιμεγαλεγκεφαλία (Hemimegalencephaly - HMEG) είναι μια δυσμορφία που χαρακτηρίζεται από διεύρυνση και δυσπλασία του ενός εγκεφαλικού ημισφαιρίου, αλλά δεν περιορίζεται αυστηρά σε ένα ημισφαίριο.

Κλινική εικόνα: Η κλινική εικόνα των ασθενών με HMEG περιλαμβάνει ημιπάρεση, ημιανοψία, επιληπτικές κρίσεις και αναπτυξιακή καθυστέρηση με νοητική υστέρηση, οι οποίες ποικίλλουν σε μεγάλο βαθμό σε σοβαρότητα. Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν μεμονωμένη HMEG χωρίς σχετιζόμενες ανωμαλίες, αν και ορισμένοι έχουν νευροδερματικές διαταραχές όπως το σύνδρομο Klippel-Trenauney, το σύνδρομο επιδερμικών (σμηγματογόνων) σπύλων, η υπομελάνωση του Ito ή η νευροδερματική μελάνωση. Οι επιληπτικές κρίσεις σε HMEG είναι σοβαρές και συχνά ανθεκτικές, ενώ συχνά οδηγούν σε επιδείνωση των γνωστικών δεξιοτήτων, λόγω της συχνότητας των κρίσεων και της φαρμακευτικής τους αγωγής. Αυτές συνήθως ξεκινούν εντός των πρώτων 6 μηνών της ζωής τους και προκύπτουν συνήθως από το μεγαλεγκεφαλικό ημισφαίριο. Βρεφικοί σπασμοί και ξαφνικές πτώσεις (drop attacks), μπορεί να είναι παρούσες στην πρώιμη παιδική ηλικία. Όταν η φαρμακευτική αγωγή φαίνεται να είναι ανεπαρκής, θα πρέπει να εξεταστεί η ημισφαιρεκτομή.

Διάγνωση: Ολόκληρο το ημισφαίριο φαίνεται να είναι διευρυμένο στους περισσότερους ασθενείς, όλοι έχουν διευρυμένο τουλάχιστον ένα λοβό του εγκεφάλου και διαταραχές που φαίνονται στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG) είναι συχνά εκτεταμένες σε ολόκληρο το ανώμαλο ημισφαίριο. Συνήθως εμφανίζεται ετεροτοπία και οι κοιλίες είναι διευρυμένες στους περισσότερους ασθενείς.

Γενετικά αίτια^[786]: Δεν έχουν αναφερθεί ποτέ παραδείγματα οικογενούς επανάληψης της HMEG. Έτσι, στους γονείς των παιδιών που έχουν προσβληθεί, θα πρέπει να δοθεί ένα πολύ χαμηλός κίνδυνος υποτροπής. Η πιο πειστική υπόθεση

όσον αφορά τα αίτια προτείνει το σωματικό μωσαϊκισμό για μια γενετική μετάλλαξη άγνωστων γονιδίων.

6.2.3.7.4. Λυσεγκεφαλία και υποφλοιώδης ταινιοειδής ετεροτοπία

Γενικά – Ορισμός: Η κλασική λυσεγκεφαλία (lissencephaly - LIS) ή αγυρία – παχυγυρία (agyria - pachygyria) είναι μια σοβαρή δυσμορφία που ορίζεται από μια ομαλή εγκεφαλική επιφάνεια, ασυνήθιστα παχύ φλοιό με 4 ανώμαλα στρώματα, διάχυτη νευρωνική ετεροτοπία, δυσπλαστικές και διευρυμένες κοιλίες και συχνά υποπλασία του μεσολοβίου. Η υποφλοιώδης ταινιοειδής ετεροτοπία (subcortical band heterotopia - SBH) αποτελείται από συμμετρικές και περιφερειακές ζώνες φαιάς ουσίας, που βρίσκονται ακριβώς κάτω από το φλοιό και χωρίζονται από αυτόν με μια λεπτή λωρίδα λευκής ουσίας.

Διάγνωση: Η LIS και SBH περιλαμβάνουν ένα ενιαίο φάσμα δυσμορφιών, που προκαλείται από μεταλλάξεις των ίδιων γονιδίων, η οποία μπορεί να περιγραφεί ως φάσμα ταινιοειδούς αγυρίας – παχυγυρίας (agyria-pachygyria-band spectrum). Και στις δύο, LIS και SBH, το εγκεφαλικό στέλεχος φαίνεται φυσιολογικό, ενώ η παρεγκεφαλίδα φαίνεται φυσιολογική ή ελαφρώς μικρότερη. Σε ένα υποσύνολο άτυπων ασθενών, η LIS σχετίζεται με μέτρια ή σοβαρή παρεγκεφαλιδική υποπλασία.

Οι περισσότεροι ασθενείς με LIS έχουν φυσιολογική εμφάνιση του προσώπου και έχουν ταξινομηθεί ότι έχουν απομονωμένη ακολουθία λυσεγκεφαλίας (isolated lissencephaly sequence - ILS). Ωστόσο, έχουν περιγραφεί πολλά σύνδρομα με LIS και κρανιοπροσωπικές δυσμορφίες. Το πιο κοινό και πιο γνωστό από αυτά είναι το σύνδρομο Miller-Dieker (MDS), το οποίο χαρακτηρίζεται από προέχων μέτωπο, αμφικροταφική στένωση, μικρή μύτη με ανεστραμμένα ρουθούνια, προεξέχων άνω χείλος και μικρό σαγόνι.

Κλινική εικόνα: Τα παιδιά με κλασική LIS μπορεί να φαίνονται φυσιολογικά ως νεογνά ή να έχουν άπνοια, κακή διατροφή και υποτονία. Οι επιληπτικές κρίσεις είναι σπάνιες κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών της ζωής τους, αλλά τα

περισσότερα προσβεβλημένα παιδιά, θα εμφανίσουν έναρξη των επιληπτικών κρίσεων, ιδίως των βρεφικών σπασμών, κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της ζωής τους. Αργότερα, οι τύποι κρίσεων περιλαμβάνουν μυοκλονίες, τονικές και τονικοκλονικές κρίσεις. Άλλες νευρολογικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν, βαριά νοητική καθυστέρηση, πτώσιμη υποτονία, όψιμη σπαστική τετραπληγία, που είναι συνήθως ήπια και οπισθότονο. Πολλοί ασθενείς χρειάζονται γαστροστομία, λόγω της κακής διατροφής και των επαναλαμβανόμενων πνευμονιών από εισρόφηση.

Αντίθετα, οι περισσότεροι ασθενείς με υποφλοιώδης ταινιοειδής ετεροτοπία έχουν ήπια έως μέτρια αναπτυξιακή καθυστέρηση, ελάχιστα πυραμιδικά σημάδια και δυσαρθρία. Οι γνωστικές ικανότητες ποικίλλουν σημαντικά, από σοβαρή νοητική καθυστέρηση μέχρι φυσιολογική. Επιληπτικές κρίσεις μπορεί να αρχίσουν στην παιδική ηλικία ή τα πρώτα ενήλικα χρόνια και πολλαπλοί τύποι κρίσεων μπορεί να συμβούν, οι οποίες μπορεί να είναι δύσκολο να ελεγχθούν.

Γενετικά αίτια^[786]: Η κλασικό LIS και δΒΗ είναι πιο συχνά συνδεδεμένες με μεταλλάξεις των LIS1 (ή PAFAH1B1) και XLIS (ή DCX) γονιδίων. Όλοι οι ασθενείς με μυελοδυσπλασία (MDS - myelodysplastic syndromes or myelodysplasia) έχουν μεγάλες ελλείψεις στο χρωμόσωμα 17p13.3, οι οποίες περιλαμβάνουν το γονίδιο LIS1. Περίπου το 70% είναι κυτταρογενετικά ορατό, ενώ το υπόλοιπο πρέπει να ανιχνεύεται με *in situ* υβριδοποίηση φθορισμού (FISH). Γονείς ισορροπημένοι φορείς μετάθεσης είναι ορατοί σε περίπου 20% των οικογενειών. Οι κίνδυνοι επανεμφάνιση προσδιορίζονται σύμφωνα με το ποια γονίδια εμπλέκονται, το αν ένας γονιός είναι ισορροπημένος φορέας μετάθεσης και επιπλέον αν έχουν αναφερθεί γονάδες μωσαϊκισμού. Μεταξύ των ασθενών με κλασική LIS, αλλά χωρίς άλλες ανωμαλίες, περίπου το 40% έχει μικροελλείψεις του χρωμοσώματος 17p13.3 με συμμετοχή του γονιδίου LIS1, ένα άλλο 24% έχει ενδογονιδιακές μεταλλάξεις του LIS1 και το 12% έχει ενδογονιδιακές μεταλλάξεις του XLIS. Αυτοί οι ασθενείς με ελλείψεις ή μεταλλάξεις του LIS1 έχουν συνήθως πιο σοβαρή LIS προς τα πίσω, ενώ εκείνοι με μεταλλάξεις του XLIS έχουν πιο σοβαρή LIS προς τα εμπρός.

6.2.3.7.5. Πολυμικρογυρία

Διάγνωση: Η πολυμικρογυρία είναι μια ετερογενής δυσπλασία του εγκεφάλου, που χαρακτηρίζεται από πολλές μικρές έλικες (gyri) που χωρίζονται από ρηχές αύλακες, ελαφρώς πεπαχυσμένο φλοιό και συχνά διευρυμένες κοιλίες. Είναι συχνά υπερκείμενη σε περιοχές με φαινομενικά ευρείες έλικες, οι οποίες αντιπροσωπεύουν συνενωμένες έλικες παρά την αληθινή παχυγυρία.

Κλινική εικόνα: Η σοβαρότητα των συνδεδεμένων νευρολογικών αναπηριών εξαρτάται από διάφορους παράγοντες συμπεριλαμβανομένης της περιμέτρου κεφαλής κατά τη γέννηση (occipitofrontal head circumference – OFC), την κατανομή και την έκταση της πολυμικρογυρίας και τη σοβαρότητα της σχετιζόμενης επιληψίας. Η έκβαση είναι χειρότερη σε μικρότερο μέγεθος κεφαλής, πιο εκτεταμένη πολυμικρογυρία και πιο σοβαρή επιληπτογόνο διαταραχή. Η νοητική καθυστέρηση είναι κοινή, αν και ασθενείς με περιορισμένη πολυμικρογυρία μπορεί να έχουν φυσιολογική νοημοσύνη ή μόνο ένα ήπιο μειονέκτημα. Πιο εκτεταμένη πολυμικρογυρία, ειδικά αν πρόκειται για την μετωπιαία περιοχή, μιμείται εγκεφαλική παράλυση με νοητική καθυστέρηση, σπαστική ημιπληγία, διπληγία ή τετραπληγία και συχνά επιληψία. Οι ασθενείς με αμφοτερόπλευρη συμμετοχή περί τη σχισμή του Sylvius, συχνά έχουν δυσκολία στην πρόσληψη τροφής και μπορεί να χρειαστούν εναλλακτικές στρατηγικές διατροφής. Εμφάνιση κρίσεων μπορεί να συμβεί νωρίς στη ζωή ή όχι μέχρι την όψιμη παιδική ηλικία ή ακόμη και την πρώιμη ενήλικη ζωή.

Αιτιολογία: Αν και η πιο εύκολα αναγνωρίσιμη αιτία είναι η ενδομήτρια λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV), η πρόσφατη εμπειρία έδειξε ότι υπάρχουν πολλές διαφορετικές γενετικές αιτίες της πολυμικρογυρίας. Η γενετική^[786] της πολυμικρογυρίας αποδεικνύεται περίπλοκη και έχει αναφερθεί και οικογενειακή επανάληψη. Οι περισσότερες οικογένειες με πολλαπλά προσβεβλημένα άτομα ήταν συνεπείς με φυλοσύνδετη κληρονομικότητα, αν και λίγες οικογένειες είχαν αυτοσωματική υπολειπόμενη ή αυτοσωματική κυρίαρχη κληρονομικότητα. Οι πρώτες λίγες θέσεις πολυμικρογυρίας, με βάση την παρατήρηση σε ασθενείς με χρωμοσωμικές μικροελλείψεις ή μικροδιπλασιασμούς, έχουν αναφερθεί,

συμπεριλαμβανομένου του χρωμοσώματος 22q11.2. Δεν έχουν αναφερθεί μελέτες του εμπειρικού κινδύνου επανάληψης για πολυμικρογυρία.

6.2.3.7.6. Σχιζεγκεφαλία

Διάγνωση: Η σχιζεγκεφαλία (Schizencephaly - SCH), ή «σχισμή του εγκεφάλου» είναι μια δυσμορφία στην οποία μια ή περισσότερες βαθιές σχισμές με επένδυση από πολυμικρογυρία, εκτείνονται από την χοριοειδή επιφάνεια του εγκεφάλου προς την επενδυματική επιφάνεια των πλαγίων κοιλιών. Έχουν διαιρεθεί σε ανοιχτού χείλους και κλειστού χείλους SCH, με βάση το μέγεθος της σχισμής. Οι περισσότερες βρίσκονται στην κεντρική περιοχή, αλλά οι σχισμές μπορεί να συμβούν σε πολλές άλλες περιοχές των εγκεφαλικών ημισφαιρίων. Στους περισσότερους ασθενείς, η SCH εμφανίζεται ως μια μεμονωμένη δυσμορφία, αλλά έχει επίσης συσχετιστεί με απουσία ή υποπλασία του διαφανούς διαφράγματος και υποπλασία του οπτικού νεύρου **στο σύνδρομο διαφραγματο-οπτική δυσπλασία – σχιζεγκεφαλία**.

Κλινική εικόνα: Οι κλινικές εκδηλώσεις της SCH περιλαμβάνουν αναπτυξιακή καθυστέρηση και ψυχική καθυστέρηση, σπαστική τετραπληγία ή ημιπάρεση και επιληψία. Ωστόσο, η κατανομή και η σοβαρότητα των κλινικών ανωμαλιών, σχετίζονται με το μέγεθος και τη θέση των σχισμών. Μονόπλευρες σχισμές προκαλούν λιγότερο σοβαρή γνωστική ανεπάρκεια και ημιπάρεση σε σχέση με τις αμφίπλευρες σχισμές. Επίσης, η ανοιχτού χείλους SCH είναι σταθερά πιο σοβαρή από την κλειστού χείλους SCH. Οι επιληπτικές κρίσεις είναι συνήθως εστιακές και συχνά ανθεκτικές.

Γενετικά αίτια^[786]: Η SCH θεωρείται γενικά σποραδική, αλλά έχουν αναφερθεί μερικές οικογένειες με πολλαπλά επηρεασμένα αδέλφια. Αρκετές πρόσφατες μελέτες έχουν ενοχοποιήσει μεταλλάξεις του περιέχοντος όμοιες αλληλουχίες γονιδίου EMX2 (EMX2 homeobox-containing gene), ενώ είναι απαραίτητες περαιτέρω μελέτες που θα εξετάσουν αυτό το γονίδιο.

6.3. Αιτιολογία - Παράγοντες κινδύνου (ενοχοποιούμενοι) των Συγγενών Ανωμαλιών

Οι Samren et al.^[795] το 1999, διαπίστωσαν μια σημαντική αύξηση του κινδύνου για την εμφάνιση σοβαρών συγγενών δυσπλασιών (major congenital malformations - MCA), σε παιδιά που εκτίθενται στο βαλπροϊκό οξύ (VPA) (RR 4,9, 95% CI: 1,6 - 15,0) ή την καρβαμαζεπίνη (CBZ) (RR 4,9, 95% CI: 1,3 έως 18,0) ως μονοθεραπεία. Όταν συγκρίνονται συνδυασμένα σχήματα αντιεπιληπτικών φαρμάκων (AED), οι κίνδυνοι εμφάνισης σοβαρών συγγενών δυσπλασιών ήταν σημαντικά αυξημένοι στο συνδυασμό της φαινοβαρβιτάλη (PB) με την εθουσουξιμίδη (RR 9,8, 95% CI: 1,4 έως 67,3) και στο συνδυασμό της φαινοτοΐνης με τη PB, την CBZ, και το VPA (RR 11,0, 95% CI: 2,1 - 57,6). Απόγονοι μητέρων με χρήση > 1.000mg VPA / ημέρα ήταν σε σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών συγγενών δυσπλασιών, ειδικά ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα, σε σύγκριση με τους απογόνους που εκτίθενται σε δοσολογία < ή = 600mg VPA / ημέρα (RR 6,8, 95% CI: 1,4 - 32,7). Δεν βρέθηκε διαφορά στον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών συγγενών δυσπλασιών μεταξύ των απογόνων γυναικών που εκτίθενται σε 601-1,000mg VPA / ημέρα και < ή = 600mg VPA / ημέρα. Αυτή η ανάλυση έδειξε ότι το VPA σταθερά σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών συγγενών δυσπλασιών σε μωρά που γεννήθηκαν από μητέρες που πάσχουν από επιληψία. Σημαντικές συσχετίσεις παρατηρήθηκαν επίσης με την CBZ. Βέβαια χρειάζονται μεγαλύτερες προοπτικές πληθυσμιακές μελέτες για την αξιολόγηση των κινδύνων από πολλές άλλες, λιγότερο συχνά, συνταγογραφούμενες θεραπευτικές αγωγές, περιλαμβανομένων και νέων αντιεπιληπτικών φαρμάκων.

Η χρήση από τη μητέρα καρβαμαζεπίνη κυρίως ως μονοθεραπεία, κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να προκαλέσει σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες. Επίσης η συνδυασμένη θεραπεία με φαινοβαρβιτάλη + εθουσουξιμίδη ή φαινοτοΐνη + φαινοβαρβιτάλη + Βαλπροϊκό οξύ + Καρβαμαζεπίνη, ή διφαινολυδαντοΐνη σε ποικίλα σχήματα μπορεί να έχει αντίστοιχα αποτελέσματα.

Οι Su et al.^[660], το 2009 περιέγραψαν μια συγγενή ανωμαλία με χαρακτηριστικά του συνδρόμου Pfeiffer (Pfeiffer-like Syndrome) και

ολοπροσεγκεφαλία, σε ένα νεογέννητο με μητρική έκθεση στο κάπνισμα και το αλκοόλ. Η μητρική κατανάλωση αλκοόλ κατά την πρώιμη εγκυμοσύνη έχει συσχετιστεί με ολοπροσεγκεφαλία στους απογόνους.^[796, 797] Οι Ronen και Andrews^[798] εξέτασαν επτά μητέρες βρεφών με ολοπροσεγκεφαλία και ανέφεραν ότι τρεις από αυτές είχαν βαριά κατανάλωση αλκοόλ κατά τα πρώτα στάδια της εγκυμοσύνης. Η γέννηση ενός παιδιού με κυκλωπία και αγναθία σε βαρεία αλκοολική μητέρα αναφέρθηκε από τους Bonnemann και Meinecke^[799], ενώ ο Coulter et al.^[800] περιέγραψαν ότι τα αποτελέσματα της έκθεσης του εμβρύου στο αλκοόλ περιλαμβάνουν εγκεφαλική δυσγενεσία της μέσης γραμμής και υποθάλαμο-υποφυσιακή δυσλειτουργία.

7. Δυσπλασία Arnold- Chiari

7.1. Εισαγωγή

Παρά το γεγονός ότι ο Cleland περιέγραψε τα πρώτα κρούσματα της δυσπλασίας Chiari το 1883, η διαταραχή αυτή ονομάστηκε μετά από τον Hans Chiari, ένα Αυστριακό παθολόγο, ο οποίος κατέταξε τις δυσπλασίες Chiari σε τύπους I έως III το 1891. Ένας συνάδελφος του Chiari, ο Julius Arnold, έκανε επιπρόσθετες συνεισφορές στον ορισμό της Chiari II δυσπλασίας.^[801] Προς τιμήν του, οι μαθητές του Dr. Arnold, αργότερα, ονόμασαν τον τύπο II της δυσπλασίας, Arnold-Chiari δυσπλασία. Άλλοι ερευνητές αργότερα προσέθεσαν τον τύπο IV της δυσπλασίας.

Η Δυσπλασία Arnold - Chiari, παραπέμπει σε ένα φάσμα συγγενών ανωμαλιών του οπίσθιου κρανιακού βόθρου, οι οποίες επηρεάζουν τις δομικές σχέσεις μεταξύ της παρεγκεφαλίδας, του στελέχους, του ανώτερου αυχενικού μυελού και της βάσης του κρανίου. Ο όρος «**δυσπλασία Chiari**» (μετά τον παθολόγο, Hans Chiari) προτιμάται για τις δυσπλασίες τύπου I, με τον συνήθη χρησιμοποιούμενο όρο «**δυσπλασία Arnold-Chiari**» να προορίζεται για την τύπου II δυσπλασία.

Αν και η δυσπλασία Chiari εξακολουθεί να αναγράφεται ως μια σπάνια ασθένεια από την Υπηρεσία Σπανίων Παθήσεων των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας,

αυτή η κατηγοριοποίηση βασίζεται σε παρωχημένα δεδομένα, πριν από την εποχή της μαγνητικής τομογραφίας. Με την καθημερινή χρήση της MR απεικόνισης, η δυσπλασία Chiari ανακαλύπτεται με αυξανόμενη συχνότητα, όπως αναφέρεται παρακάτω.

7.2. Ταξινόμηση

Οι δυσπλασίες Chiari αποτελούνται από τέσσερις τύπους ανωμαλιών του οπισθίου εγκεφάλου, πιθανώς άσχετες μεταξύ τους. Η πλειοψηφία είναι τύπου 1 ή 2 με ένα πολύ περιορισμένο αριθμό περιπτώσεων να περιλαμβάνουν τα υπόλοιπα είδη.

Διακρίνονται τέσσερις τύποι της δυσπλασίας, αναλόγως των δομικών ανωμαλιών του οπισθίου εγκεφάλου που εμφανίζουν:

- **Chiari τύπου I (1) δυσπλασία**, είναι η πιο κοινή και η λιγότερο σοβαρή δυσπλασία του φάσματος. Συχνά διαγιγνώσκεται στην ενήλικη ζωή. Το χαρακτηριστικό της είναι ουραία μετατόπιση των αμυγδαλών της παρεγκεφαλίδας κάτω από το επίπεδο του ινιακού τρήματος. Αναφέρεται επίσης και ως συγγενής κήλη των αμυγδαλών, εκτοπία των αμυγδαλών ή κάθοδο των αμυγδαλών κάτω από το επίπεδο του ινιακού τρήματος. Η ενσφήνωση των αμυγδαλών στο ινιακό τρήμα, προκαλεί συμπίεση της αυχενοπρομηκικής συμβολής από τις έκτοπες αμυγδαλές και διακοπή της κανονικής ροής του ENY παράγοντας το κλινικό σύνδρομο.
- **Chiari τύπου II (2) δυσπλασία**, είναι λιγότερο συχνή και πιο σοβαρή από τον τύπο I. Σχεδόν πάντα συνδέεται με μυελομηνιγγοκήλη. Λόγω της μεγαλύτερης βαρύτητας του, τα συμπτώματα αρχίζουν στη νεογνική ή την πρώιμη παιδική ηλικία. Το χαρακτηριστικό της είναι ουραία μετατόπιση του κατώτερου τμήματος του στελέχους (γέφυρα, προμήκης, 4η κοιλία) εντός του ινιακού τρήματος. Τα συμπτώματα προκύπτουν από δυσλειτουργία του στελέχους και των κατώτερων εγκεφαλικών συζυγίων.

- **Chiari τύπου III & IV δυσπλασίες**, είναι εξαιρετικά σπάνιες και γενικά ασύμβατες με τη ζωή και ως εκ τούτου, μικρότερης κλινικής σημασίας. Ο **τύπος III**, αναφέρεται σε κήλη της παρεγκεφαλίδας εντός υψηλής αυχενικής μυελομηνιγγοκήλης, ενώ ο **τύπος IV** αναφέρεται σε αγενεσία της παρεγκεφαλίδας. Δεν είναι καθόλου σαφές ότι, οι 4 τύποι δυσπλασία Chiari αντιπροσωπεύουν μια ασθένεια που αντιστοιχεί σε μια ενιαία διαταραχή. Οι 4 τύποι (ιδίως τύποι III και IV) ολοένα και περισσότερο πιστεύεται ότι έχουν διαφορετική παθογένεια και σχετίζονται ελάχιστα εκτός από τα ονόματά τους.

Η σύγκριση των ανωμαλιών της δυσπλασίας Chiari τύπου 1 και 2 διακρίνεται στον Πίνακα 7.1.

Πίνακας 7.1: Συγκρίσεις ανωμαλιών Chiari τύπου 1 και 2 ^{(Προσαρμοσμένος)[802]}

Ευρήματα	Chiari τύπου 1	Chiari τύπου 2
ουραία μετατόπιση (dislocation) του προμήκη	ασυνήθης	ναι
ουραία μετατόπιση εντός του αυχενικού νωτιαίου σωλήνα	αμυγδαλές	κατώτερος σκώληκας, προμήκης, 4 ^η κοιλία
δισχιδής ράχη (μυελομηνιγγοκήλη)	μπορεί να είναι παρούσα	σπάνια απουσιάζει
Υδροκέφαλος	μπορεί να είναι παρόν	σπάνια απουσιάζει
γωνίωση, «kink» του προμήκη	απών	παρόν σε 55%
πορεία των ανώτερων αυχενικών νεύρων	συνήθως φυσιολογική	συνήθως κεφαλική
συνήθης ηλικία παρουσίασης	νεαρή ενήλικη	νηπιακή ηλικία
συνήθης παρουσίαση	αυχενικός πόνος, υπινιακή κεφαλαλγία	προοδευτική υδροκεφαλία, αναπνευστική δυσχέρεια

7.3. Δυσπλασία Chiari τύπου 0^[7]

Οι ασθενείς οι οποίοι δεν φαίνεται να έχουν σημαντική κήλη του οπισθίου εγκεφάλου, ακόμη και αν μπορεί να εμφανίζουν ένα «γεμάτο» οπίσθιο βόθρο και οι οποίοι έχουν μεγάλες σύριγγες οι οποίες επιλύονται με αποσυμπίεση του οπισθίου βόθρου, ταξινομούνται ως δυσπλασία Chiari 0^[803]. Η κατάσταση τους δείχνει ότι έχουν απόφραξη της εξόδου της 4^{ης} κοιλίας και σε χειρουργική επέμβαση, που συχνά χρειάζεται, έχουν φυσικά εμπόδια στην κίνηση του ΕΝΥ, αλλά δεν έχουν ουραία μετατόπιση των αμυγδαλών της παρεγκεφαλίδας πέρα από ένα σημείο που θα μπορούσε να θεωρηθεί παθολογικό (<5 mm). Οι ασθενείς αυτοί περιλαμβάνονται στο παρόν κεφάλαιο, διότι η κλινική παρουσίασή τους και η χειρουργική επέμβαση είναι οι ίδιες με αυτές των ασθενών με αληθή κήλη του οπισθίου εγκεφάλου.

7.4. Δυσπλασία Chiari τύπου I^[4, 7, 8]

7.4.1. Εισαγωγή

Δυσπλασία Chiari Τύπου I ή πρωτοβάθμια παρεγκεφαλιδική εκτοπία^[804], γνωστή και ως δυσπλασία Chiari των ενηλίκων, δεδομένου ότι τείνει να διαγνωστεί στη 2^η ή 3^η δεκαετία της ζωής. Πρόκειται για μια ετερογενή ομάδα παθήσεων, με υποκείμενο κοινό χαρακτηριστικό τη διακοπή της κανονικής ροής του εγκεφαλονωτιαίου υγρού μέσα από το ινιακό τρήμα (foramen magnum - FM). Ορισμένες περιπτώσεις είναι εκ γενετής, αλλά άλλες είναι επίκτητες .

Κλασικά περιγράφεται ως μια σπάνια ανωμαλία, η οποία περιορίζεται σε ουραία μετατόπιση της παρεγκεφαλίδας με κήλη των αμυγδαλών κάτω από το ινιακό τρήμα και πασσαλοειδής επιμήκυνση των αμυγδαλών «peg-like elongation of tonsils». Σε αντίθεση με τη δυσπλασία Chiari τύπου 2, ο προμήκης δεν είναι ουραία παρεκτοπισμένος, αν και μερικοί συγγραφείς διαφωνούν με αυτή την άποψη,^[805] το εγκεφαλικό στέλεχος δεν συμμετέχει, τα κατώτερα κρανιακά νεύρα δεν έχουν επιμηκυνθεί και τα ανώτερα αυχενικά νεύρα δεν κεφαλική πορεία. Συριγγομυελία του νωτιαίου μυελού είναι παρούσα στο 30-70%.^[806] Αληθής υδρομυελία πιθανώς δεν συμβαίνει. Η ροής του εγκεφαλονωτιαίου υγρού εντός της σύριγγας δεν έχει

τεκμηριωθεί στον άνθρωπο και γενικά δεν είναι δυνατόν να βρεθεί επικοινωνία μεταξύ της σύριγγα και του κεντρικού καναλιού σε Chiari 1 ασθενείς. Η κάθοδος των αμυγδαλών της παρεγκεφαλίδας κάτω από το ινιακό τρήμα με πρόσκρουση σε αυτό, ενώ είναι κοινή, δεν είναι πλέον ένα εκ των ων ουκ άνευ στοιχείο για τη διάγνωση.

Η θεραπεία, όταν ενδείκνυται, είναι η χειρουργική, αλλά το τι η χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να περιλαμβάνει είναι αμφιλεγόμενο. Σίγουρα στη χειρουργική θεραπεία συμμετέχει συνήθως κάποια μορφή διεύρυνσης του ινιακού τρήματος.

7.4.2. Επιδημιολογία^[8]

Τα ποσοστά επικράτησης της δυσπλασία Chiari I που προτείνονται από πρόσφατες μελέτες^[807] είναι 0,1-0,5%. Η μέση ηλικία κατά την εμφάνιση είναι 41 ετών (εύρος: 12-73 έτη). Υπάρχει ελαφρά επικράτηση των γυναικών (Γυναίκες : Άνδρες = 1,3 : 1). Η μέση διάρκεια των συμπτωμάτων, η οποία σχετίζεται σαφώς με δυσπλασία Chiari, είναι 3,1 έτη (εύρος: 1 μήνας - 20 έτη). Αν περιλαμβάνονται μη ειδικά συμπτώματα, π.χ. κεφαλαλγία, αυτά συμβαίνουν 7,3 χρόνια περίπου.^[808] Αυτή η λανθάνουσα περίοδος είναι πιθανώς μικρότερη με τη μαγνητική τομογραφία.

7.4.3. Παθοφυσιολογία

Τα συμπτώματα της δυσπλασίας Chiari I αναπτύσσονται ως αποτέλεσμα τριών παθοφυσιολογικών επακόλουθων της διαταραγμένης ανατομίας: (1) της συμπίεση του προμήκη και του ανώτερου νωτιαίου μυελού, (2) την συμπίεση της παρεγκεφαλίδα και (3) τη διαταραχή της ροής του εγκεφαλονωτιαίου υγρού μέσω του ινιακού τρήματος. Η πίεση του προμήκη και του νωτιαίου μυελού μπορεί να οδηγήσει σε μυελοπάθεια και πυρηνική δυσλειτουργία των κατώτερων κρανιακών νεύρων. Η πίεση στην παρεγκεφαλίδα μπορεί να οδηγήσει σε αταξία, δυσμετρία, νυσταγμό, και διαταραχή της ισορροπίας/αστάθεια. Η διαταραχή της ροής του εγκεφαλονωτιαίου υγρού μέσω του ινιακού τρήματος πιθανόν να εξηγεί το πιο συνηθισμένο σύμπτωμα, τον πόνο.

Κατά συνέπεια, ο πονοκέφαλος και ο πόνος στον αυχένα σε Chiari I συχνά επιδεινώνονται από το βήχα και το χειρισμό Valsalva. Ο υδροκέφαλος εμφανίζεται λιγότερο συχνά. Επιπλέον, η διαταραγμένη ροή του ΕΝΥ μέσω του ινιακού τρήματος μπορεί να οδηγήσει σε σχηματισμό συριγγομυελίας και συμπτώματα κεντρικού μυελικού συνδρόμου, όπως αδυναμία των άνω άκρων και διαχωριστική απώλεια της αίσθησης. Αυτά τα συμπτώματα είναι συνήθως ασύμμετρα, όπως και η σύριγγα έχει την τάση να αναπτύσσεται στην πλευρά του νωτιαίου μυελού που επηρεάζεται περισσότερο από την εκτοπία των αμυγδαλών.^[809]

7.4.4. Κλινική Εικόνα

Οι ασθενείς με Chiari τύπου 1 δυσπλασία μπορεί να παρουσιάζουν κλινικά συμπτώματα και σημεία στα πλαίσια κάποιου ή όλων από τα ακόλουθα συμβάματα: **1).** συμπίεση του εγκεφαλικού στελέχους στο επίπεδο του ινιακού τρήματος, **2).** υδροκέφαλος, **3).** συριγγομυελία, **4).** απομόνωση της πίεσης του ενδοκράνιου διαμερίσματος από το νωτιαίο διαμέρισμα, που προκαλεί παροδικές αυξήσεις της ενδοκράνιας πίεσης. **5).** Βέβαια το 15-30% των ασθενών με ενήλικη δυσπλασία Chiari τύπου 1 είναι ασυμπτωματικοί.^[810] Η δυσπλασία Chiari τύπου 1 σχετίζεται με συριγγομυελία στο 30-70% των περιπτώσεων, η οποία βελτιώνεται σχεδόν πάντα με τη θεραπεία της δυσπλασίας.

Το πιο συνηθισμένο σύμπτωμα είναι ο πόνος (69%), ιδιαίτερα πονοκέφαλος που είναι συνήθως αισθητός στην υπινιακή περιοχή (βλέπε πίνακα 8-6). Η κεφαλαλγία συχνά προκαλείται από την έκταση του αυχένα ή τη δοκιμασία Valsalva. Η αδυναμία είναι επίσης σημαντική, ιδιαίτερα μονόπλευρα στη σύλληψη. Σημείο Lhermitte μπορεί επίσης να συμβεί. Η συμμετοχή των κάτω άκρων συνίσταται συνήθως σε σπαστικότητα άμφω. Στους Πίνακες 7.2 και 7.3 παρουσιάζονται τα συμπτώματα και τα σημεία στην δυσπλασία Chiari τύπου 1.

Πίνακας 7.2: Συμπτώματα σε Chiari 1 δυσπλασία (71 περιπτώσεις^[805])

Συμπτώματα	%
Πόνος	69%
κεφαλαλγία	34%
στον αυχένα (υπινιακά, αυχενικά)	13%

στη μέση	11%
στο χέρι	8%
στο πόδι	3%
αδυναμία (σε 1 ή περισσότερα άκρα)	56%
αιμωδίες (σε 1 ή περισσότερα άκρα)	52%
απώλεια της αίσθησης της θερμοκρασίας	40%
ανώδυνα εγκαύματα	15%
Αστάθεια	40%
διπλωπία	13%
δυσφασία	8%
εμβοές	7%
έμετος	5%
Δυσαρθρία	4%
Διάφορα	
ζάλη	3%
κώφωση	3%
λιποθυμία	3%
αιμωδίες του προσώπου	3%
λόξυγγας	1%
υπεριδρωσία του προσώπου	1%

Πίνακας 7.3: Σημεία σε Chiari 1 δυσπλασία (127 ασθενείς^[808])

αυξημένα αντανακλαστικά κάτω άκρων	52%
νυσταγμός *	47%
διαταραχή στο βάδισμα	43%
ατροφία στο χέρι	35%
αδυναμία των άνω άκρων	33%
απώλεια αισθητικότητας στην πλάτη « <i>cape</i> » sensory loss	31%
παρεγκεφαλικά σημεία	27%
αυξημένα αντανακλαστικά των άνω άκρων	26%
δυσλειτουργία των κατώτερων κρανιακών νεύρων	26%
σημείο Babinski	24%
αδυναμία των κάτω άκρων	17%
δυσαισθησία	17%
δεσμιδώσεις	11%
σημείο Horner	6%

*Κλασικά: Κάθετος προς τα κάτω (Downbeat) νυσταγμός σε κάθετη κίνηση, και περιστροφικός νυσταγμός σε οριζόντια κίνηση. περιλαμβάνει επίσης την ταλαντοψία (oscillopsia)^[811].

Τα κλινικά σημεία της δυσπλασίας Chiari 1 φαίνονται στον Πίνακα 7.2. Τρία κύρια πρότυπα της ομαδοποίησης των κλινικών σημείων^[805] μπορούν να περιγραφούν:

1. Το σύνδρομο συμπίεσης του ινιακού τρήματος (foramen magnum) (22%), το οποίο περιλαμβάνει, αταξία, φλοιονωτιαία και αισθητικά ελλείμματα, παρεγκεφαλιδικά σημεία, πάρεση των κατώτερων εγκεφαλικών συζυγιών, ενώ το 37% των ασθενών έχουν σοβαρές κεφαλαλγίες.

2. Το κεντρικό νωτιαίο σύνδρομο (65%), το οποίο εμφανίζεται με διαχωρισμένη απώλεια της αισθητικότητας (απώλεια του πόνου και της αίσθηση της θερμοκρασίας με διατήρηση της αφής και της αίσθησης στο χώρο (joint position sense - JPS)), περιστασιακή τμηματική αδυναμία και σημεία από τις μακρές οδούς (Συριγγομυελικό σύνδρομο - syringomyelic syndrome^[812]). Το 11% έχουν πάρεση κάποιας κατώτερης εγκεφαλικής συζυγίας.

3. Το παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο (11%), το οποίο περιλαμβάνει αταξία του κορμού και των άκρων, νυσταγμό και δυσαρθρία.

Ο κάθετος προς τα κάτω νυσταγμός θεωρείται ένα χαρακτηριστικό αυτής της κατάστασης. Το 10% των ασθενών θα έχουν μια φυσιολογική νευρολογική εξέταση με ινιακή κεφαλαλγία ως το μόνο τους παράπονο. Μερικοί επίσης ασθενείς μπορεί να παρουσιάζονται αρχικά με σπαστικότητα.

Η φυσική εξέλιξη της νόσου δεν είναι γνωστή με βεβαιότητα. Διάφορες αναφορές^[813-816] επί του θέματος υπάρχουν, οι οποίες επιβεβαιώνουν την κοινή εντύπωση ότι και στις δύο περιπτώσεις ασυμπτωματικοί και ελαφρώς συμπτωματικοί ασθενείς με Chiari I, θα πρέπει να συνιστάται μια συντηρητική θεραπευτική προσέγγιση με περιοδικές κλινικές και ακτινολογικές εξετάσεις^[817]. Καθότι η δυσπλασία Chiari I σε παιδιά δεν είναι ακτινολογικά στατική οντότητα, αλλά μάλλον είναι μια δυναμική κατάσταση. Ακτινολογικές μεταβολές παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια 7 χρόνων παρακολούθησης ασθενών από τους

Whitson et al.^[818], το 2015 . Μια μείωση στην κάθοδο των αμυγδαλών ήταν σημαντικά πιο συχνή από την αύξηση. Οι ακτινολογικές μεταβολές δεν συσχετίζονται με την εύρεση αλλαγών στη νευρολογική εξέταση, την ανάπτυξη συμπτωμάτων ή την ανάγκη για μελλοντική χειρουργική επέμβαση. Η απεικονιστική παρακολούθηση των ασυμπτωματικών παιδιών με Chiari I δεν μετέβαλε τη θεραπεία για κάθε ασθενή. Θα ήταν λογικό να παρακολουθούνται αυτά τα παιδιά με κλινικές εξετάσεις αλλά χωρίς τακτικό επανέλεγχο με MRI. Ένας ασθενής μπορεί να παραμείνει σταθερός για χρόνια, με διαλείπουσες περιόδους επιδείνωσης. Σπάνια, μπορεί να εμφανιστεί αυτόματη βελτίωση.

7.4.5. Διάγνωση – Διαγνωστικά Κριτήρια^[81]

Απλές ακτινογραφίες: Από 70 ακτινογραφίες κρανίου, μόνο το 36%, ήταν μη φυσιολογικές (26% έδειξε εντύπωμα/κυματισμό της βάσης, 7% πλατυβασία και 1 ασθενής ο οποίος είχε νόσο Paget και κοίλο απόκλιμα). Σε 60 ακτινογραφίες αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, το 35% ήταν μη φυσιολογικές, συμπεριλαμβανομένης της αφομοίωσης του άτλαντα, της διεύρυνσης του καναλιού, της αυχενικής συνοστέωσης και της αγενεσίας του οπισθίου τόξου του άτλαντα.

Μαγνητική τομογραφία: Είναι η διαγνωστική εξέταση εκλογής. Εύκολα δείχνει πολλές από τις κλασικές ανωμαλίες που περιγράφηκαν νωρίτερα, συμπεριλαμβανομένων της κήλης των αμυγδαλών, καθώς και της συριγγουδρομυελίας που εμφανίζεται σε 20-30% των περιπτώσεων. Επίσης δείχνει συμπίεση του εγκεφαλικού στελέχους κοιλιακή όταν υπάρχει. Άλλα ευρήματα περιλαμβάνουν τον υδροκέφαλο και το κενό τουρκικό εφίππιο.

Κήλη των αμυγδαλών: Τα κριτήρια για την κάθοδο των άκρων των αμυγδαλών κάτω από το ινιακό τρήμα (FM) για τη διάγνωση της δυσπλασίας Chiari τύπου 1 έχουν περάσει από μια σειρά αναθεωρήσεων. Επίσης η κήλη των αμυγδαλών που εντοπίζεται ακτινολογικά είναι περιορισμένης προγνωστικής αξίας στη διάγνωση της δυσπλασίας και απαιτείται κλινική συσχέτιση.

Αρχικά, > 5 χιλιοστά ορίστηκε ως σαφώς παθολογικό,^[819] με 3-5 χιλιοστά να είναι οριακά. Ο Barkovich^[820] βρήκε θέσεις αμυγδαλών όπως φαίνονται στον Πίνακα 7.4, ενώ ο Πίνακας 7.5 δείχνει την επίδραση της χρήσης 2 έναντι 3 mm, ως τη χαμηλότερη φυσιολογική θέση.

Πίνακας 7.4: Θέση της των αμυγδαλών της παρεγκεφαλίδας κάτω από το ινιακό τρήμα^[820]

Ομάδα	Μέση*	Σειρά
Φυσιολογική	1 mm πιο πάνω	8 mm πιο πάνω έως 5 mm πιο κάτω
Chiari I	13 mm πιο κάτω	3-29 mm πιο κάτω

* βασίζονται σε μετρήσεις σε 200 φυσιολογικά και 25 ασθενείς Chiari I που λαμβάνονται σε σχέση με το κάτω μέρος του ινιακού τρήματος

Πίνακας 7.5: Κριτήρια για Chiari I^[820]

Κριτήρια για χαμηλότερη έκταση των αμυγδαλών αποδεκτή ως φυσιολογική	Ευαισθησία για Chiari I	Εξειδίκευση για Chiari I
2 mm κάτω από το ινιακό τρήμα	100%	98.5%
3 mm κάτω από το ινιακό τρήμα	96%	99.5%

Οι αμυγδαλές φυσιολογικά ανεβαίνουν με την ηλικία^[821] όπως φαίνεται στον Πίνακα 7.6. Έχουν περιγραφεί^[803] ασθενείς με συριγγοϋδρομυελία χωρίς παρεγκεφαλιδική κήλη, που ανταποκρίθηκαν στην αποσυμπίεση του οπίσθιου βόθρου, (το λεγόμενο «Chiari μηδέν δυσπλασία» ή «Chiari zero malformation»). Αντίθετα, το 14% των ασθενών με κήλη των αμυγδαλών που είναι > 5 mm είναι ασυμπτωματικοί,^[822] (η μέση έκταση της εκτοπίας σε αυτή την ομάδα ήταν 11,4 ± 4,86 χιλιοστά).

Ενδεχομένως, πιο σημαντικό από την απόλυτη κάθοδο των αμυγδαλών είναι το ποσό της συμπίεσης του εγκεφαλικού στελέχους στο ινιακό τρήμα, το οποίο εκτιμάται καλύτερα σε αξονική τομή T2WI μαγνητική τομογραφία μέσω του ινιακού τρήματος. Ολοκληρωτική εξάλειψη του σήματος του ENY και συμπίεση του εγκεφαλικού στελέχους στο ινιακό τρήμα με σταθερή πίεση των αμυγδαλών είναι ένα κοινό σημαντικό εύρημα.

Πίνακας 7.6: Θέση των αμυγδαλών σε σχέση με ινιακό τρήμα σε διάφορες ηλικίες^[821]

Ηλικία (έτη)	Φυσιολογικό (mm)*	2 S.D. (mm) [†]
0-9	-1.5	-6
10-19	-0.4	-5
20-29	-1.1	-5
30-39	0.0	-4
40-49	0.1	-4
50-59	0.2	-4
60-69	0.2	-4
70-79	0.6	-4
80-89	1.3	-3

* αρνητικός αριθμός δηλώνει απόσταση κάτω από το ινιακό τρήμα (FM)

† S.D. ή T.A. = Τυπική απόκλιση. Κάθοδος > 2 T.A. πέρα από το φυσιολογικό προτείνεται ως κριτήριο για εκτοπία των αμυγδαλών

Σινέ Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (Cine MRI): Η Cine MRI^[823] ή αλλιώς μελέτη της ροής του ENY, έχει χρησιμοποιηθεί όλο και περισσότερο κατά τη διάρκεια της τελευταίας εικοσαετία για την αξιολόγηση της ροής του εγκεφαλονωτιαίου υγρού στο κρανίου και τη σπονδυλική στήλη^[824-831]. Η τεχνική της αντίθεσης φάσης είναι εξαιρετικά ευαίσθητη, ακόμη και να επιβραδύνεται η ροή του ENY και παρέχει τη δυνατότητα για μη επεμβατική ποσοτικοποίηση της ροής.^[829, 832-834]

Στο Chiari I, η Cine MRI, μπορεί να αποδείξει την απόφραξη της ροής του εγκεφαλονωτιαίου υγρού στο ινιακό τρήμα. Δεν είναι ευρέως διαθέσιμη, η ακρίβεια της δεν είναι υψηλή και ως εκ τούτου συνήθως δεν αλλάζει τη διαχείριση της κατάστασης.

Μυελογραφία: Μόνο στο 6% των περιπτώσεων είναι ψευδώς αρνητική. Πρέπει να εγχέεται το σκιαγραφικό σε όλη τη διαδρομή μέχρι το ινιακό τρήμα.

Αξονική τομογραφία (CT): Η CT έχει δυσκολία στην αξιολόγηση της περιοχή του ινιακού τρήματος λόγω οστικών παρεμβολών. Όταν όμως συνδυάζεται με ενδορραχιαία έγχυση ιωδιούχου σκιαγραφικού (CT μυελογραφία), η αξιοπιστία της βελτιώνεται. Ευρήματα στην CT μπορεί να είναι η κάθοδος των αμυγδαλών ή / και η κοιλιακή διάταση.

7.4.6. Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου

Η αιτιολογία της δυσπλασίας Chiari I είναι κατά κύριο λόγο γενετική. Μπορεί όμως να σχετίζεται ή να είναι το δευτεροπαθές αποτέλεσμα παθολογικών καταστάσεων συγγενών ή επίκτητων.

7.4.6.1. Επιβεβαιωμένοι Παράγοντες κινδύνου

Με βάση την ανάλυση της οικογενούς συσσωμάτωσης, έχει προταθεί μια γενετική βάση για Chiari I.^[835] Πρόσφατες μελέτες δείχνουν σύνδεση με τα χρωμοσώματα 9 και 15.^[836] Υποτίθεται ότι ο τύπος I Chiari προέρχεται ως διαταραχή του παρά-αξονικού μεσοδέρματος, το οποίο στη συνέχεια έχει σαν αποτέλεσμα το σχηματισμό ενός μικρού οπίσθιου βόθρου. Η ανάπτυξη της παρεγκεφαλίδας εντός αυτού του μικρού διαμερίσματος έχει σαν αποτελέσματα τον υπερπληθυσμός του οπίσθιου βόθρου, την κήλη των αμυγδαλών της παρεγκεφαλίδας και την ενσφήνωση του στο ινιακό τρήμα. Αυτή η θεωρία είναι συνεπής με την παρατηρούμενη σύνδεση του και άλλων κληρονομούμενων μεσοδερμικών διαταραχών του συνδετικού ιστού, όπως το σύνδρομο Ehlers - Danlos I και II.^[837]

7.4.6.1. Ενοχοποιούμενοι Παράγοντες κινδύνου

Ένα μικρός οπίσθιος βόθρος μπορεί να οδηγήσει σε Chiari I, όπως αναφέρθηκε στην προηγούμενη παράγραφο. Σε ένα μικρό οπίσθιο βόθρο μπορεί να οδηγήσουν καταστάσεις όπως, **A)** η υπανάπτυξη του ινιακού οστού, **B)** η χαμηλή πρόσφυση του σκηνιδίου, το οποίο αποτελεί την οροφή του οπισθίου βόθρου, **Γ)** η πάχυνση ή ανυψωμένη θέση του ινιακού οστού, το οποίο αποτελεί το δάπεδο του οπισθίου βόθρου και **Δ)** χωροκατακτητική βλάβη του οπισθίου βόθρου όπως, αραχνοειδής κύστη (οπισθοπαρεγκεφαλιδικά ή υπερπαρεγκεφαλιδικά^[838]), όγκος (π.χ. μηνιγγίωμα του ινιακού τρήματος ή αστροκύττωμα της παρεγκεφαλίδας) ή υπεραγγειακή σκληρά μήνιγγα.

Η αιτιολογία της δυσπλασίας Chiari τύπου I, μπορεί να σχετίζεται με οτιδήποτε καταλαμβάνει ενδοκράνια χώρο, όπως το χρόνια υποσκληρίδιο αιμάτωμα και ο υδροκέφαλος. Επίσης μπορεί να ακολουθεί οσφυοπεριτοναϊκή παροχέτευση ή πολλαπλές (τραυματικές) οσφυονωτιαίες παρακεντήσεις (LPs).^[839]

Στην προκειμένη περίπτωση η επίκτητη Chiari 1 δυσπλασία συνήθως είναι ασυμπτωματική. Ένα δίκτυο αραχνοειδούς ή ουλές ή ίνωση γύρω από το στέλεχος και τις αμυγδαλές κοντά στο ινιακό τρήμα μπορεί να σχετίζονται αντίστοιχα με την εν λόγω δυσπλασία.

Ανωμαλίες της ανώτερης αυχενικής μοίρας μπορεί να σχετίζονται με την εμφάνιση Chiari I. Σ αυτές ανήκουν **A)** η υπερκινητικότητα της κρανιοαυχενικής συμβολής, **B)** το σύνδρομο Klippel-Feil, **Γ)** η ινιακή θέση του άτλαντα, **Δ)** η πρόσθια εσοχή στο ινιακό τρήμα (π.χ. κυματισμός της βάσης ή αναστροφή της θέσης του οδόντος στην απλή ακτινογραφία) και **Ε)** το σύνδρομο Ehlers-Danlos.

Οι κρανιοσυνοστεώσεις, ιδιαίτερα εκείνες που αφορούν όλες τις ραφές και η διατήρηση ρομβοειδούς οροφής πιο σπάνια, μπορεί να οδηγήσουν σε Chiari I. Ένα μικρό ή περιορισμένο κρανίο μπορεί να οδηγήσει σε εκτοπία των αμυγδαλών. Η Chiari I δυσπλασία παρατηρείται ιδιαίτερα σε ασθενείς με συνοστέωση της/των λαμβδοειδούς/λαμβδοειδών ραφών.^[7]

Πειράματα σε πειραματόζωα κατέδειξαν ότι η θεραπεία τους με βιταμίνη Α^[7] επάγει την ανεπάρκεια του μεσοδέρματος σε αυτά, οδηγώντας σε υπανάπτυξη του ινιακού οστού και ένα μικρό οπίσθιο βόθρου. Ραχιτικοί ασθενείς^[7] με υπερτροφία του οπίσθιου βόθρου έχουν υψηλή συχνότητα εμφάνισης Chiari I, ενώ ασθενείς με ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης μπορεί να έχουν επίπτωση για Chiari I τόσο υψηλή μέχρι και 20%.^[840]

Στους ενοχοποιούμενους παράγοντες κινδύνου για Chiari I πρέπει να αναφερθεί και η ανεπάρκεια της βιταμίνης Β12. Οι Verma and Prahara^[841] το 2012, επισήμαναν μια περίπτωση Chiari I δυσπλασίας, που παρουσιάστηκε με οπίσθια αταξία συνδεόμενη με σημαντική ανεπάρκεια της βιταμίνης Β12. Όπως έχει αναφερθεί, η συμπτωματολογία της Chiari I δυσπλασίας μπορεί να μιμηθεί τη σκλήρυνση κατά πλάκας, σύνδρομο πρωτοπαθούς κεφαλαλγίας, όγκους του νωτιαίου μυελού καθώς και καλοήθης ενδοκράνια υπέρταση. Ο ασθενής έλαβε συμπλήρωμα με τη ενέσιμη βιταμίνη Β12 και παρουσίασε αξιοσημείωτη βελτίωση κατά την παρακολούθηση του μετά από 3 & 14 μήνες.

7.5. Δυσπλασία Chiari τύπου 1,5^[7]

Αν και κάπως συγκεχυμένος, ο όρος αυτός εφαρμόζεται σε ασθενείς που γεφυρώνουν το χάσμα μεταξύ CM 1 και CM 2. Έχουν χαρακτηριστικά και των δύο ομάδων και τα καλύτερα εξετάζονται χωριστά. Οι δυσπλασίες τους είναι μη σχετιζόμενες με ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα και η ουραία μετατόπιση των αμυγδαλών της παρεγκεφαλίδας είναι παρόμοια με εκείνη σε ασθενείς με CM 1. Ωστόσο, το στέλεχος τους και η τέταρτη κοιλία είναι χαμηλά, όπως εκείνα σε ασθενείς με CM 2. Οι Tubbs et al.^[842], το 2011, δημοσίευσαν μια σειρά 500 ασθενών χωρίς κάποιο έλλειμμα του νευρικού σωλήνα και κήλη του οπίσθιου εγκέφαλου, το 17% είχαν σημαντική ουραία μετατόπιση του εγκεφαλικού στελέχους. Με βάση την σειρά αυτή, οι ασθενείς φαίνεται να είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν συριγγομυελία.

7.6. Δυσπλασία (Arnold) – Chiari τύπου 2^[4, 7, 8, 843]

7.6.1. Εισαγωγή

Η Δυσπλασία Chiari τύπου II (CM II) συνδέεται αποκλειστικά με μυελομηνιγγοκήλη ή πολύ πιο σπάνια με κλειστή δισχιδή ράχη (spina bifida occulta)^[8] και βρίσκεται μόνο σε αυτόν τον πληθυσμό. Αρχικά, περιγράφηκε από τον Hans Chiari το 1891. Η συμπτωματική CM II υπολογίζεται ότι ευθύνεται για τους περισσότερους θανάτους πριν από την ηλικία των 2 χρόνων σε ασθενείς με νωτιαίο δυσραφισμό από οποιαδήποτε άλλο αίτιο.^[844] Τα συμπτώματα κυμαίνονται από πολύ ήπια έως απειλητικά για τη ζωή και απαιτούν ευφυή και ενίοτε ταχεία λήψη αποφάσεων και χειρουργική επέμβαση για να αποφευχθεί η υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Παρά τις προόδους στη νευροαπεικόνιση, η συμπτωματική CM II διαγιγνώσκεται κλινικά και είναι υποχρεωτική μια σε βάθος κατανόηση αυτής της οντότητας για όσους εργάζονται με αυτό το δύσκολο πληθυσμό ασθενών.

Η πρώτη δημοσιευμένη αναφορά του τι θα γίνει γνωστό ως το CM II εμφανίστηκε σε 1891.¹⁵ Ο Hans Chiari, Καθηγητής Παθολογίας του Γερμανικού Πανεπιστημίου της Πράγας, δημοσίευσε μια σειρά από κήλες της παρεγκεφαλίδας

¹⁵ Chiari H: Über Veränderungen des Kleinhirns infolge von Hydrocephalie des Grosshirns. Dtsch Med Wschr 17:1172–1175, 1891

βασισμένες σε ευρήματα από αυτοψίες. Ο Chiari διαίρεσε αυτή τη σειρά των ασθενών του σε τέσσερις διαφορετικές μορφές της δυσπλασίας, συμπεριλαμβανομένης της δυσπλασίας τύπου II που βρήκε αποκλειστικά σε ασθενείς με μυελομηνιγγοκήλη. Αρχικά περιγράφηκε ως ουραία μετατόπιση του σκώληκα, της τέταρτης κοιλίας και του στελέχους, ενώ αργότερα βρέθηκε ότι η CM II σχετίζεται με ανωμαλίες σε όλο τον εγκέφαλο, το κρανίο, και τη σπονδυλική στήλη.

Δύο σύγχρονοι του Chiari αξίζει να αναφερθούν για τις αρχικές συνεισφορές τους στην περιγραφή της CM II. Το 1883, Cleland^[845] δημοσίευσε μια αναφορά σχετικά με ένα μόνο βρέφος με μυελομηνιγγοκήλη και ανωμαλίες του οπισθίου εγκεφάλου παρόμοιες με τη δυσπλασία Chiari τύπου II. Παρόλο που δημοσιεύθηκε 8 χρόνια πριν από την αρχική αναφορά του Chiari, το έργο Cleland παρέμεινε σχετικά απαρατήρητο. Τρία χρόνια μετά την αρχική δημοσίευση του Chiari, ο Arnold¹⁶ δημοσίευσε μια αναφορά και πάλι για ένα ασθενή με μυελομηνιγγοκήλη και κήλη της παρεγκεφαλίδας στο αυχενικό κανάλι. Παρά το γεγονός ότι και ο Cleland και ο Arnold συνέβαλαν στην πρώιμη βιβλιογραφία σχετικά με το θέμα αυτό, είναι ξεκάθαρο ότι στον Chiari αξίζει να έχει το όνομά του συνδεδεμένο με αυτή τη δυσμορφία. Αντί να περιγράψει έναν ασθενή, ο Chiari πραγματοποίησε σε βάθος παθολογικές αναλύσεις των ανωμαλιών της παρεγκεφαλίδας και τις χώρισε σε τέσσερις διακριτούς υποτύπους, ένα σύστημα ταξινόμησης που δεν έχει αλλάξει σημαντικά από την αρχική του αναφορά, περισσότερο από 100 χρόνια πριν. Για το λόγο αυτό, ο όρος δυσπλασία Chiari τύπου II προτιμάται αντί της Arnold - Chiari δυσπλασία. Η πρώτη «αποσυμπίεση Chiari» (Chiari decompression) συνέβη το 1932 και δημοσιεύθηκε από τον Graftdijk¹⁷ Από μια χούφτα ασθενών ανέφερε ότι κανένας δεν επέζησε.

¹⁶ Arnold J: Myelocyste, Transposition von Gewebskeimen und Sympodie. Beitr Path Anat 16:1–28, 1894 (Reference unverified)

¹⁷ Russell DS, Donald C: The mechanism of internal hydrocephalus in spina bifida. Brain 58:203–215, 1935 (Reference unverified)

7.6.2. Επιδημιολογία

Η δυσπλασία Chiari II βρίσκεται σε όλα τα παιδιά με μυελομηνιγγοκήλη. Αν και λιγότερο από το ένα τρίτο αυτών αναπτύσσουν συμπτώματα, η επιδημιολογία της νόσου μπορεί να αναχθεί σε αυτή τη δυσμορφία.^[846]

7.6.3 Παθοφυσιολογία^[8, 843]

Η κατανόηση της κλινικής πολυπλοκότητας της CM II απαιτεί την κατανόηση της παθοεμβρυολογίας και της παθοφυσιολογίας που εμπλέκονται στην ανάπτυξη της δυσπλασίας. Αν και θα ήταν δελεαστικό να περιγράψει κανείς τις δυσπλασίες Chiari (CMs) I έως IV ως ένα φάσμα από μια παρόμοια διαδικασία, κάθε δυσπλασία Chiari είναι σαφώς διαφορετική από την επόμενη. Παρά το γεγονός ότι κανένα μεμονωμένος λάθος στην εξέλιξη δεν φαίνεται να παράγει την ανωμαλία, έχουν αναφερθεί τέσσερις κύριες θεωρίες, σε μια προσπάθεια να εξηγήσουν τη διαφορετική παθολογία της παρεγκεφαλίδας που διακρίνεται στο CM II.

Στην αρχική θεωρία του (υδροδυναμική θεωρία), οι Chiari¹⁵ και Gardner^[847] απέδωσαν την κήλη της παρεγκεφαλίδας στον υδροκέφαλο. Ο Gardner πίστευε ότι ο υδροκέφαλος και η υδρομυελία ήταν φυσιολογικές εκδηλώσεις στην πρώιμη εμβρυολογική ανάπτυξη, ωστόσο αν η φυσιολογική πορεία του ENY δεν αναπτυσσόταν κανονικά, ο νευρικός σωλήνας θα τείνονταν και θα έσπαγε με αποτέλεσμα τη μυελόσχιση. Αν και ο υδροκέφαλο συνδέεται σαφώς με τη μυελομηνιγγοκήλη και η κήλη της παρεγκεφαλίδας και του σκώληκα έχει προκληθεί από μια τη διαφορική πίεση του ENY στα διαμερίσματα του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού,^[848] αυτή η θεωρία δεν εξηγεί πολλά από τα χαρακτηριστικά της CM II. Από προγεννητική απεικόνιση είναι γνωστό ότι η CM II είναι συχνά παρούσα πριν την ραδιογραφική εμφάνιση του υδροκεφάλου^[849]. Επιπλέον, το 10 έως 20% των παιδιών με μυελομηνιγγοκήλη και CM II δεν αναπτύσσουν ποτέ υδροκέφαλο και δεν απαιτούν παροχέτευση με βαλβίδα.^[850] Και επιπλέον, ο μικρός οπίσθιος βόθρος, η χαμηλότερη έκφυση του λινού του Ηροφίλου και η προς τα πάνω "κήλη" του σκώληκα, η σχισμοειδής 4^η κοιλία και οι πολλαπλές υπερσκηνιδιακές ανωμαλίες δεν εξηγούνται από αυτή τη θεωρία.

Η πρωτοπαθής δυσγενεσία της παρεγκεφαλίδας, η οποία αρχικά διατυπώθηκε από τον Cleland,^[845] βοηθά να εξηγήσει τις ανωμαλίες του ΚΝΣ στον οπίσθιο κρανιακό βόθρο, αλλά αποτυγχάνει να εξηγήσει τις κρανιακές και υπερσκηνιδιακές ανωμαλίες που συχνά συνδέονται με την CM II και τη μυελομηνιγγοκήλη. Οι Daniel and Strich^[851], το 1958, πίστευαν ότι η αποτυχία στην ανάπτυξη της γεφυρικής καμπής, εξαιτίας αναπτυξιακής διακοπής προκαλούσε την προς τα «άνω» και «κάτω» κήλη του επιμηκυμένου στελέχους. Ο συνωστισμός του οπίσθιου βόθρου ως αποτέλεσμα μεσοδερμικής διαταραχής, που οδηγεί σε ένα μικρού όγκου οπίσθιο βόθρο, έχει προταθεί ως η αιτία της κήλης του σκώληκα και του εγκεφαλικού στελέχους.^[852] Μια παρόμοια ιδέα περιλαμβάνει, ένα "προκαλούμενο" μικρό οπίσθιο βόθρο δευτεροπαθώς της χρόνιας διαρροής ΕΝΥ από το ανοικτό ελάττωμα του νωτιαίου μυελού.^[853] Αυτές οι θεωρίες και πάλι αποτυγχάνουν να εξηγήσουν τις εκτεταμένες ανωμαλίες του ΚΝΣ σε ασθενείς με μυελομηνιγγοκήλη.

Οι θεωρητικοί της πρόσφυσης, συμπεριλαμβανομένου του Penfield¹⁸, του Colub και του Luchenstein πρότειναν την ανάπτυξη της CM II από τον ανοικτό και καθηλωμένο νωτιαίο μυελό, ο οποίος έλκει την παρεγκεφαλίδα ουραία (θεωρία της έλξης), το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την κήλη του σκώληκα και του στελέχους που βλέπουμε στο CM II¹⁸. Στην CM II ωστόσο, ο νωτιαίος μυελός δεν είναι πάντα καθηλωμένος. Η θεωρία αυτή είναι εσφαλμένη αφ' ενός παραλείποντας να εξηγήσει πολλές από τις παραμορφώσεις του ΚΝΣ και αφ' ετέρου από το γεγονός ότι οι δυνάμεις έλξης που εφαρμόζονται στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης είναι ουσιαστικά ανύπαρκτες πέρα από τα τέσσερα επίπεδα της σπονδυλικής στήλης πάνω από τη καθήλωση.^[854] Η θεωρία αυτή επίσης δεν εξηγεί τη γωνία του προμήκη.

Μάλλον λοιπόν, δεν προκύπτει από την καθήλωση του νωτιαίου μυελού από τη σχετιζόμενη μυελομηνιγγοκήλη. Πιο πιθανό είναι να οφείλεται σε πρωτογενή δυσγενεσία του εγκεφαλικού στελέχους με πολλαπλές άλλες αναπτυξιακές

¹⁸ Penfield W, Coburn DF: Arnold-Chiari malformation and its operative treatment. Arch Neurol Psychiatry 40:328–336, 1938 (Reference unverified)

ανωμαλίες, όπως περιέγραψε ο Peach,^[855] όσον αφορά τη μορφογένεση της CM II το 1965.

Συνδυασμό των χαρακτηριστικών καθεμιάς από τις τέσσερις θεωρίες που αναφέρθηκαν προηγουμένως, αποτελεί η ενοποιημένη θεωρία της CM II των McLone και Knepper.^[856] Σε αυτή τη θεωρία, τόσο το ανοικτό ελάττωμα του νευρικού σωλήνα όσο και η ατελής σύγκλιση της σπονδυλικής στήλης (ανώμαλη νευριδιακή ανάπτυξη σε έμβρυο 19 έως 26 ημερών, εξαιτίας πρωτοπαθούς νευριδιακού ελλείμματος^[856]), επιτρέπουν στο ENY να παροχετεύεται μέσα από το κεντρικό κανάλι και ως εκ τούτου δεν διατηρείται στο κοιλιακό σύστημα. Η κοιλιακή διάταση απαιτείται για να προάγει τόσο την νευρική ανάπτυξη όσο και την ανάπτυξη του θόλου και χωρίς αυτή την κινητήρια δύναμη του ENY των κοιλιών, ο οπίσθιος βόθρος δεν αναπτύσσεται ποτέ πλήρως. Με την καθυστερημένη ταχεία ανάπτυξη του ρομβοειδούς εγκεφάλου, η παρεγκεφαλίδα πιέζεται τόσο κεφαλικά όσο και ουραία μαζί με το εγκεφαλικό στέλεχος. Η πολυμικρογυρία, η διεύρυνση της ενδιάμεση πρόσφυσης των θαλάμων (massa intermedia), η χαμηλότερη έκφυση του σκηνιδίου, του λινού του Ηροφίλου και οι ανωμαλίες της βάσης του κρανίου, παράγονται από την ίδια έλλειψη κοιλιακής διάτασης του τελικού εγκεφάλου. Αυτή η θεωρία εξηγεί επίσης την ανάπτυξη της υδροκεφαλίας, λόγω πρόσκρουσης του περιεχόμενου του οπίσθιου βόθρου στο ινιακό τρήμα. Η εκροή ENY μπλοκάρει ή απομειώνεται στα τρήματα των Luschka και Magendie με αποτελέσματα την προοδευτική κοιλιομεγαλία.

Σημαντικά ευρήματα/ανωμαλίες στην CM II είναι η ουραία μετατόπιση της αυχENOπρομηκικής συμβολής, της γέφυρας, της τέταρτης κοιλίας και του προμήκη. Οι αμυγδαλές της παρεγκεφαλίδας βρίσκονται στο ινιακό τρήμα ή κάτω από αυτό και έχουμε αντικατάσταση της φυσιολογικής κάμψης στη αυχENOπρομηκική συμβολή με «kink-like» παραμόρφωση.

Άλλα πιθανά σχετικά ευρήματα μπορεί να είναι: **1).** Η οξύαιχμη «δίκηνη ράμφους» καλύπτρα, **2).** Η απουσία του διαφανούς διαφράγματος με διευρυμένη ενδιάμεση πρόσφυσης των θαλάμων. Η απουσία του διαφανούς διαφράγματος πιστεύεται ότι οφείλεται σε νέκρωση και επαναρρόφηση δευτεροπαθώς σε

υδροκέφαλο και όχι μια συγγενή έλλειψη,^[792] **3**). Η φτωχή μυελίνωση των παρεγκεφαλιδικών ελίκων (cerebellar folia), **4**). Ο υδροκέφαλος στις περισσότερες περιπτώσεις, **5**). Οι ετεροτοπίες, **6**). Η υποπλασία του δρεπάνου, **7**). Η μικρογυρία, **8**). Ο εκφυλισμός των πυρήνων των κατώτερων κρανιακών νεύρων, **9**). οστικές ανωμαλίες όπως: ανωμαλίες της αυχενοπρομηκικής συμβολής, αφομοίωση του άτλαντα, πλατυβασία, εντύπωμα της βάσης, παραμόρφωση Klippel-Feil, **10**). Η υδρομυελία, **11**). Δακτυλιοειδή εντυπώματα του κρανίου^[857, 858] (craniofacialia of the skull).

Ο σχετιζόμενος υδροκέφαλος συνήθως είναι επικοινωνούντος τύπου, διότι τα τμήματα των Luschka και Magendie είναι ολοφάνερα κάτω από το επίπεδο του ινιακού τρήματος. Έτσι, το ΕΝΥ μπορεί να εξέλθει ελεύθερα, αλλά η επανεισαγωγή του εμποδίζεται από τη συμπίεση του υπαραχνοειδούς χώρου στο ινιακό τρήμα. Υπάρχει, ως εκ τούτου, ένας φραγμός πίσω από το ΕΝΥ και την επακόλουθη υδροκεφαλία.^[859, 860] Οι παραπάνω παρατηρήσεις τεκμηριώνονται από το γεγονός ότι η αποσυμπίεση του τρήματος magnum παράγει ανακούφιση των χαρακτηριστικών που συνοδεύουν ACM και υδροκέφαλο. Οι παραπάνω παρατηρήσεις τεκμηριώνονται από το γεγονός ότι η αποσυμπίεση του ινιακού τρήματος παράγει ανακούφιση των συμπτωμάτων, που συνοδεύουν την CM II και τον υδροκέφαλο.

7.6.4. Κλινική Εικόνα^[8, 843]

Τα κλινικά ευρήματα^[861, 862] της CM II οφείλονται σε δυσλειτουργία του εγκεφαλικού στελέχους και των κατώτερων κρανιακών νεύρων. Η έναρξη τους είναι σπάνια στην ενήλικη ζωή. Η κλινική παρουσίαση στα νεογνά διαφέρει ουσιαστικά από τα μεγαλύτερα παιδιά ενώ τα νεογνά έχουν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν ταχεία νευρολογική επιδείνωση από τη σοβαρή δυσλειτουργία του στελέχους σε διάστημα αρκετών ημερών από ότι τα μεγαλύτερα παιδιά, στα οποία τα συμπτώματα είναι από πιο ύπουλα και σπάνια ως πολύ σοβαρά.^[861]

Δεδομένου ότι η CM II σχετίζεται καθολικά με μυελομηνιγγοκήλη, το πρώτο σημάδι είναι μια ανοιχτή ανωμαλία του νευρικού σωλήνα. Μόλις γεννηθεί, μια συμπτωματική CM II είναι η πιο κοινή αιτία θανάτου σε ασθενείς με μυελομηνιγγοκήλη που είναι μικρότεροι από την ηλικία των 2 ετών.^[844] Περίπου το

ένα τρίτο των ασθενών με CM II αναπτύξουν σημεία και συμπτώματα από την πίεσης του στελέχους μέχρι την ηλικία των 5 ετών και περισσότερο από το ένα τρίτο των ασθενών αυτών δεν επιβιώνει.^[7] Τα συμπτώματα που σχετίζονται με την CM II ποικίλλουν σημαντικά ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς και μπορούν να χωριστούν σε δύο ομάδες: σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 2 ετών και σε όσους είναι άνω των 2 ετών. Όποια και αν είναι η ηλικία του παιδιού, το πρώτο μέλημα για την αξιολόγηση της συμπτωματικής CM II θα πρέπει να είναι ο υδροκέφαλος και η παροχέτευση, εάν υπάρχει. Μη θεραπευμένος υδροκέφαλος ή δυσλειτουργίας της βαλβίδας μπορεί να μετατρέψει μια ακτινολογικά εμφανής CM II σε συμπτωματική CM II με την αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης και την επακόλουθη καθοδική κήλη ενός ήδη ουραία εκτοπισμένου στελέχους και σκώληκα. Η διασφάλιση ότι η βαλβίδα λειτουργεί ιδανικά ή ακόμη και η θεραπεία ενός μη θεραπευμένου υδροκεφάλου είναι το πρώτο βήμα για τη συμπτωματική διαχείριση της CM II.

Τα βρέφη και τα παιδιά ηλικίας μικρότερης των 2 χρόνων παρουσιάζονται συχνότερα με σημεία από τα κρανιακά νεύρα και το στέλεχος. Συμπτωματικά παιδιά σε αυτή την ηλικιακή ομάδα πρέπει να αξιολογηθούν επειγόντως, επειδή μια συμπτωματική CM II σε αυτό τον πληθυσμό μπορεί να αποτελέσει ένα νευροχειρουργικό επείγον περιστατικό. Το πιο κοινό και δυνητικά θανατηφόρο σύμπτωμα σε αυτή την ηλικιακή ομάδα είναι η αναπνευστική δυσχέρεια. Μέσα σε αυτό το σύνθετο σύμπτωμα, ο εισπνευστικός συριγμός (56%)^[8] (stridor), πιο συχνός στα νεογνά, είναι συνήθως η πιο αξιολογώσιμη ένδειξη δυσλειτουργίας του στελέχους και θα πρέπει να προτρέπει σε επείγουσα αξιολόγηση. Η πάρεση ή παράλυση των φωνητικών χορδών (παράλυση της απαγωγής και περιστασιακά της προσαγωγής των φωνητικών χορδών, όπως φαίνεται σε λαρυγγοσκόπηση), που προκύπτει από δυσλειτουργία του 10^{ου} κρανιακού νεύρου, παράγει τον κλασικό εισπνευστικό συριγμό. Η αιτία της δυσλειτουργίας πιστεύεται ότι είναι το τέντωμα των ριζιδίων του πνευμονογαστρικού νεύρου λόγω περιελίξεως του στις δομές του στελέχους, που προκαλείται από τον υδροκέφαλο.^[859, 861, 863, 864] Συνήθως ο συριγμός είναι παροδικός, αλλά μπορεί να εξελιχθεί και σε αναπνευστική ανακοπή.

Συζήτηση βέβαια υφίσταται ως προς το αν αυτή η κρανιακή νευρική δυσλειτουργία οφείλεται σε έλξη του νεύρου, καθώς έλκεται ουραία από την κήλη του προμήκη/προμηκική γωνίωση, την πίεση του κατώτερου στελέχους,^[192, 861, 865, 866] ή εγγενώς από δυσπλαστικό ραχιαίο κινητικό πυρήνα στο εσωτερικό του στελέχους^[867-869]. Αυτή η συζήτηση έχει ως αντίκτυπος τη λήψη κλινικών αποφάσεων, όταν το παιδί με μυελομηνιγγοκήλη παρουσιάζεται στον παιδίατρο ή το νευροχειρουργό με συριγμό. Αν και υπάρχει σαφώς ένα φάσμα τόσο δυσγενεσίας του πυρήνα του κρανιακού νεύρου όσο και συμπίεσης / έλξης αυτού το σημείο αυτό πρέπει να αξιολογηθεί άμεσα και όχι να υποτεθεί ότι οφείλεται σε μια ιογενή λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού ή άλλες κοινές παιδιατρικές ασθένειες των αεραγωγών. Άμεση λαρυγγοσκόπηση θα επιβεβαιώσει τη διάγνωση και θα πρέπει να γίνεται υπό συνθήκες έκτακτης ανάγκης, σε περίπτωση υπόνοιας συμπτωματική CM II.

Ένα άλλο δυνητικά θανατηφόρο αναπνευστικό σημείο είναι το PEAC. Όταν συμβεί PEAC εκδηλώνεται ως πλήρη παύση της εκπνευστικής προσπάθειας με κυάνωση, που μπορεί να οδηγήσει σε βραδυκαρδία και θάνατο, συνήθως κατά τη διάρκεια μιας αναπάντεχης ή οδυνηρής εμπειρίας. Οι καταστάσεις αυτές δεν οφείλονται σε πάρεση ή παράλυση των φωνητικών χορδών, μπορούν επίσης να εμφανιστούν και σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς. Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς με CM II και άπνοια κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας αναμένεται να πεθάνουν από PEAC 5 και ως εκ τούτου κανένα βρέφος με CM II δεν θα πρέπει να θεωρείται ότι εμφανίζει τυπικές άπνοιες της παιδικής ηλικίας. Απνοϊκά διαστήματα (apneic spells) σε CM II εμφανίζονται σε ποσοστό 58%, λόγω διαταραχής αναπνευστικής καθοδήγησης και είναι πιο συχνά στα νεογνά.

Οι γαστρεντερικές διαταραχές είναι τόσο διαδεδομένα όσο τα αναπνευστικά συμπτώματα σε ασθενείς με CM II, αλλά είναι πιο ύπουλα στη φύση τους. Τα κρανιακά νεύρα 9 και 10 συχνά επηρεάζονται και εκδηλώνονται ως δυσκολία στην κατάποση (νευρογενή δυσφαγία)/ σε ποσοστό 69%.^[870] Εκδηλώνεται με κακή διατροφή, κυάνωση κατά τη διάρκεια της σίτισης, ρινική παλινδρόμηση, παρατεταμένο χρόνο σίτισης ή συγκέντρωση στοματικών εκκρίσεων. Η χρόνια εισρόφηση σε ποσοστό 40%, που οδηγεί σε συχνές πνευμονίες, πνικτικές

καταστάσεις και απώλεια βάρους είναι τα υπόλοιπα συμπτώματα μιας προβληματικής CM II. Τα κλινικά ευρήματα περιλαμβάνουν τρίζοντες ήχους των ανώτερων αεραγωγών, μειωμένο μέχρι και απών το φαρυγγικό αντανακλαστικό και απίσχναση. Πιο σοβαρά αυτά τα συμπτώματα και σημεία αναγνωρίζονται στα νεογνά. Μελέτες με βαριούχο δείχνουν συχνά υποκινησία του φάρυγγα, κρικοφαρυγγική αχαλασία, ρινική παλινδρόμηση και επίσημη τραχειακή εισρόφηση. Η αξιολόγηση του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος είναι χρήσιμη πριν από την χειρουργική αποσυμπίεση, καθώς η απώλεια βάρους και η κακή διατροφική κατάσταση μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερη συχνότητα μετεγχειρητικών επιπλοκών. Η όποια διόρθωση αυτών των ανωμαλιών πριν από τη χειρουργική επέμβαση, εάν ο χρόνος το επιτρέπει, θα ωφελήσει τον ασθενή. Επιθετική ρινογαστρική σίτιση ή / και θολοπτύχωση (funduplication) μπορούν να αντιστρέψουν γρήγορα σοβαρές διατροφικές ελλείψεις και να προετοιμάσουν το βρέφος για τη χειρουργική επέμβαση. Η νευρογενής δυσφαγία, η οποία συχνά εμφανίζεται πριν από την έναρξη των αναπνευστικών συμπτωμάτων ή άλλης δυσλειτουργίας του εγκεφαλικού στελέχους, είναι σχεδόν πάντα προοδευτική, 29 και πρέπει, επομένως, να θεωρηθεί ως προάγγελος περαιτέρω νευρολογικής επιδείνωσης.

Άλλα σημεία και συμπτώματα^[861, 862] της CM II σε βρέφη περιλαμβάνουν αδυναμία, πιο συχνά, στα άνω άκρα σε ποσοστό 27% η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε τετραπάρεση,^[871] υποτονία, οπισθότονο, νυσταγμό κυρίως κάθετο προς τα κάτω (downbeat nystagmus), αδύναμο ή απών κλάμα, αδυναμία του προσώπου και καθυστέρηση της ανάπτυξης.

Σε αντίθεση με την περίπτωση των βρεφών, η συμπτωματική CM II σε μεγαλύτερα παιδιά είναι σπάνια ένα νευροχειρουργικό επείγον περιστατικό. Τα συμπτώματα αυτής της ηλικιακής ομάδας τείνουν να είναι πιο ύπουλα και βραδέως εξελισσόμενα και είναι πολύ λιγότερο συχνά απειλητικά για τη ζωή. Τα σημεία και συμπτώματα της αυχενική μυελοπάθεια είναι το κύριο εύρημα σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, με την αδυναμία και σπαστικότητα του άνω άκρου να είναι το πιο συχνό εύρημα. Οι αλλαγές στις δεξιότητες γραφής, την επιδεξιότητα και την φροντίδα του εαυτού τους μπορεί να είναι τα πρώτα προς τα έξω εμφανή σημάδια.

Η αταξία των άνω άκρων και του κορμού, είναι επίσης κοινή. Η ινιακή ή / και η ινιοαυχενική κεφαλαλγία, παρόμοια με εκείνη που συναντάται στο CM I, μπορούν να είναι παρούσες σε περίπτωση απουσίας πιο σοβαρών νευρολογικών συμπτωμάτων. Η συριγγομυελία συνδέεται με τη CM II όπως στη CM I και θα πρέπει να αναζητηθεί σε συμπτωματικά παιδιά. Αναστολή της διαχωριστικής απώλειας αισθήσεων, ατροφία στο χέρι, σκολίωση, πόνος στην πλάτη και ευρήματα κατώτερου κινητικού νευρώνα θα πρέπει να ωθήσουν την ακτινολογική αξιολόγηση της σπονδυλικής στήλης, ειδικά ψάχνοντας για συριγγομυελία. Όπως και στα βρέφη, έτσι και όταν ένα μεγαλύτερο παιδί με CM II και υδροκέφαλο έχει αντιμετωπισθεί με κοιλιοπεριτοναϊκή παροχέτευση, η παροχέτευση θα πρέπει να ελέγχεται εξονυχιστικά για να διασφαλιστεί η σωστή λειτουργία της.

7.6.5 Διάγνωση – Διαγνωστικά Κριτήρια

Απλές ακτινογραφίες κρανίου: Μπορεί να εμφανίσουν μετωποκεφαλική (cephalofacial) δυσαναλογία από συγγενή υδροκέφαλο. Δακτυλιοειδή εντυπώματα (Craniofacial lacuniae ή lückenschädel) σε ποσοστό 85% (κυκλικά ελαττώματα του κρανίου με αιχμηρά όρια, που χωρίζονται από ακανόνιστα διακλαδωμένες οστικές νησίδες). Δεν οφείλονται σε αύξηση της ICP. Χαμηλή βρίσκεται Η έσω ινιακή προεξοχή βρίσκεται χαμηλότερα, με αποτέλεσμα να προβραχύνεται ο οπίσθιος βόθρος. Το ινιακό τρήμα είναι διευρυμένο στο 70% περίπου των περιπτώσεων, με επιμήκυνση των άνω αυχενικού πετάλου.^[802]

Αξονική ή/και Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου – ΑΜΣΣ: Τα αρχικά ευρήματα στην νευροαπεικόνιση (CT or/and MRI) στη CM II περιλαμβάνουν, κάμψη/παραμόρφωση του προμήκους* σε σχήμα «Z», παρεγκεφαλιδική αιχμή (οξύαιχμη προς τα κάτω παρεγκεφαλίδα), σύγκλιση του τετράδυμου («τετραδυμικό ρύγχος»), διεύρυνση της ενδιάμεση πρόσφυσης των θαλάμων (massa intermedia)*, επιμήκυνση / αυχενοποίηση του προμήκους και χαμηλή πρόσφυση του σκηνιδίου. Άλλα συνδεόμενα ευρήματα είναι ο υδροκέφαλος, η συριγγομυελία στην περιοχή της αυχενοπρομηκικής συμβολής (η αναφερόμενη επίπτωση στην προ MRI εποχή^[872] κυμαίνεται από 48 - 88%), παγιδευμένη 4^η κοιλία, παρεγκεφαλοπρομηκική συμπίεση και αγενεσία ή δυσγενεσία του μεσολοβίου*.

**Τα στοιχεία με αστερίσκο εκτιμώνται καλύτερα στην MRI*

Λαρυγγοσκόπηση: Η λαρυγγοσκόπηση διεξάγεται σε ασθενείς με συριγμό για να αποκλείσει λαρυγγίτιδα ή άλλες λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού.

7.6.6. Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου

Η αιτιολογία της δυσπλασίας Chiari II είναι κατά κύριο λόγο γενετική. Υπάρχουν όμως και παράγοντες κινδύνου που δυνητικά μπορούν να επηρεάσουν προγεννητικά την εμφάνισή της.

7.6.6.1. Επιβεβαιωμένοι Παράγοντες κινδύνου

Οι θεωρίες σχετικά με την εμβρυογένεση της δυσπλασίας Chiari II πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την αμετάβλητη σχέση της με τη μυελομηνιγγοκήλη. Μια ελκυστική θεωρία είναι η θεωρία της «απώλειας ENY». Υποτίθεται ότι η διαφυγή του ENY διαμέσου του ανοικτού πλακώδους σε μυελομηνιγγοκήλη, έχει ως αποτέλεσμα ένα ανεπαρκές κίνητρο για μεσεγχυματική συμπύκνωση στη βάση του κρανίου. Η διαταραγμένη και ανεπαρκής ανάπτυξη του οπίσθιου βόθρου έχει ως αποτελέσματα την προς τα «άνω» κήλη του σκώληκα, την προς τα «κάτω» κήλη του στελέχους, καθώς και στρέβλωση του τετράδυμου πετάλου (ρύγχος τετράδυμου/tectal beaking). Επιπλέον, η κατάρρευση του αναπτυσσόμενου κοιλιακού συστήματος, λόγω της απώλειας υγρού έχει ως αποτέλεσμα τις συνδεόμενες συγγενείς ανωμαλίες, όπως η αγενεσία του μεσολοβίου και διεύρυνση της massa intermedia.^[846]

7.6.6.2. Ενοχοποιούμενοι Παράγοντες κινδύνου

Επειδή, όπως προαναφέρθηκε, η CM II παρουσιάζεται σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις σε συνδυασμό με μυελομηνιγγοκήλη^[7, 8] ή εγκεφαλοκήλη^[7] και ποιο σπάνια με κλειστή δισχιδή ράχη,^[8] οι ενοχοποιούμενοι παράγοντες κινδύνου που αναφέρθηκαν στην **παράγραφο 3.7.2. & 5.5.6.1.** και αφορούν τις παραπάνω σχετιζόμενες καταστάσεις, μπορεί να επηρεάσουν την εμφάνιση της.

Στους ενοχοποιούμενους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της CM II περιλαμβάνονται, επίσης η μητρική έκθεση σε επικίνδυνα χημικά/συστατικά, οι

ενδομήτριες λοιμώξεις, η κατανάλωση αλκοόλ ή παράνομων ουσιών και φαρμάκων από τη μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης και διατροφικοί παράγοντες της μητέρας. Στους διατροφικούς παράγοντες περιλαμβάνονται, η έλλειψη συγκεκριμένων βιταμινών και θρεπτικών συστατικών από το διαιτολόγιο της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη. Δεν υπάρχει βιβλιογραφία που να σχετίζει άμεσα τους προαναφερθέντες παράγοντες κινδύνου με την CM II, λόγω όμως της συσχέτισής τους με την εμφάνιση δυσραφισμών, δυνητικά, αυξάνουν τα ποσοστά εμφάνισης της εν λόγω δυσπλασίας.

Έχει αναφερθεί το 1984, ότι η θεραπεία, σε πειραματόζωα, με βιταμίνη Α^[873] (ρετινόλη) την 8^η ημέρα της κύησης, σε εφάπαξ από του στόματος δόση των 5000, 10 000, 15 000, 20 000 ή 30 000 IU, έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή της δυσπλασίας Arnold-Chiari I και II σε ποσοστό 0, 6,6, 57, 56 και 85% αντίστοιχα. Ο τύπος και η σοβαρότητα των δυσπλασιών άλλαξε όσο η δόση της ρετινόλης αυξανόταν. Με βάση την ως άνω αλλά και νεότερες αναφορές^[7], μπορεί να υποτεθεί ότι η λήψη πολυβιταμινούχων συμπληρωμάτων διατροφής (κυρίως με βιταμίνη Α) από την μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να αποτελέσει παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση CM II.

7.7. Δυσπλασία Chiari Τύπου 3^[7,8]

Η δυσπλασία Chiari 3 είναι μια σπάνια και ακραία μορφή κήλης του οπίσθιου εγκέφαλου. Βρίσκεται σε λιγότερο από το 1% του συνόλου των ασθενών με δυσπλασία Chiari οποιουδήποτε τύπου. Αποτελεί την πιο σοβαρή μορφή της δυσπλασίας. Πρόκειται για μετατόπιση των δομών του οπίσθιου βόθρου με κήλη της παρεγκεφαλίδας μέσω του ινιακού τρήματος στο αυχενικό κανάλι. Οι ασθενείς συχνά έχουν υψηλή αυχενική ή υπινιακή εγκεφαλομηνιγγοκήλη, με σάκο που περιέχει σημαντικά τμήματα της παρεγκεφαλίδας ή / και του στελέχους. Υπάρχουν συχνά άλλες συναφείς ανωμαλίες, παρόμοιες με αυτές των ασθενών με CM 2. Ο υδροκέφαλος είναι συχνός και είναι συνήθως παρόντα σοβαρά νευρολογικά και αναπτυξιακά προβλήματα. Συνήθως ασύμβατη με τη ζωή. Η θεραπεία συνίσταται στη διασφάλιση ότι το δέρμα καλύπτει τις βλάβες και ότι η καθήλωση του μυελού δεν είναι ζήτημα. Αυτή η παραμόρφωση δεν θα εξεταστεί περαιτέρω λόγω της

σπανιότητάς της και του περιορισμένου ρόλου που διαδραματίζει στη νευροχειρουργική φροντίδα.

7.8. Δυσπλασία Chiari Τύπου 4^[7,8]

Οι ασθενείς με δυσπλασία Chiari τύπου 4 έχουν παρεγκεφαλιδική υποπλασία ή απλασία χωρίς κήλη του οπίσθιου εγκέφαλου. Ως εκ τούτου, η συμμετοχή σε μια συζήτηση για κήλες της παρεγκεφαλίδας και γενικά του οπίσθιου εγκέφαλου είναι αμφισβητήσιμη. Αυτή η παραμόρφωση δεν θα εξεταστεί περαιτέρω.

8. Δυσπλασία Dandy- Walker

8.1. Εισαγωγή

Η δυσπλασία Dandy-Walker (Dandy-Walker Malformation – DWM) είναι μια σπάνια συγγενής δυσπλασία που αφορά την παρεγκεφαλίδα και την τέταρτη κοιλία. Η δυσπλασία Dandy-Walker χαρακτηρίζεται από αγενεσία ή υποπλασία του σκώληκα της παρεγκεφαλίδας με κυστική διάταση της τέταρτης κοιλίας και τη διεύρυνση του οπίσθιου βόθρου, ο οποίος είναι παραμορφωμένος και εγκλεισμένος σε μια μεμβράνη. Αν και ένας μεγάλος αριθμός από συνυπάρχοντα προβλήματα μπορεί να υπάρχουν, εντούτοις δυσπλασία Dandy-Walker αναγνωρίζεται μόνο όταν βρεθούν αυτά τα τρία χαρακτηριστικά που αναφέρθηκαν. Περίπου το 70-90% των ασθενών έχουν υδροκέφαλο, που συχνά αναπτύσσεται μετά τη γέννηση.

Η δυσπλασία Dandy-Walker περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Dandy & Blackfan το 1914¹⁹. Από την αρχική περιγραφή, συμπληρωματικές μελέτες δημοσιεύτηκαν σχετικά με τα διάφορα μορφολογικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου. Μέχρι σαράντα χρόνια αργότερα, το 1954, ο Benda πρώτος τόνισε ότι ατρησία των τρημάτων εξόδου της παρεγκεφαλίδας δεν αποτελεί βασικό

¹⁹ Dandy WE, Blackfan KD. Internal hydrocephalus: an experimental, clinical and pathological study. Am J Dis Child. 1914;8:406-82.

χαρακτηριστικό της κατάστασης και πρότεινε τον πλέον ευρέως αποδεκτός όρος δυσπλασία Dandy-Walker^[874], αναγνωρίζοντας τη συνεισφορά των Taggart και Walker το 1942²⁰.

Μελέτες από τον D'Agostino^[875] το 1963 και τον Hart et al^[876] το 1972 όρισαν περαιτέρω τη χαρακτηριστική τριάδα της δυσπλασίας Dandy-Walker, ως εξής: **α)** πλήρης ή μερική αγενεσία του σκώληκα, **β)** κυστική διάταση της τετάρτης κοιλίας, **γ)** διευρυμένος οπίσθιος βόθρος με ανοδική μετατόπιση των εγκάρσιων κόλπων, του σκηνιδίου και του λινού του Ηροφίλου. Αυτή η τριάδα ανευρίσκεται συνήθως σε συνδυασμό με υπερσκηνίδια υδροκεφαλία, η οποία θα πρέπει να θεωρείται επιπλοκή και όχι μέρος του συμπλέγματος της δυσπλασίας.

8.2. Επιδημιολογία

Η συχνότητα της δυσπλασίας Dandy-Walker είναι 1 περίπτωση ανά 25,000 - 35,000 ζωντανές γεννήσεις²⁰, ενώ η αναλογία αρσενικό: θηλυκό = 1: 3.

Ο Salihu et al.^[877] μελέτησαν τη βρεφική θνησιμότητα σε νεογνά, μη-Ισπανόφωνων μαύρων και μη-Ισπανόφωνων λευκών πληθυσμών, με σύνδρομο Dandy-Walker και διαπίστωσαν ότι το σύνδρομο Dandy-Walker έχει μια από τις μεγαλύτερες ανισότητες μεταξύ μαύρων και άσπρων πληθυσμών στην μετανεογνική επιβίωση. Η νεογνική θνησιμότητα ήταν παρόμοια και για μη-Ισπανόφωνους μαύρους και για μη-Ισπανόφωνους λευκούς, αλλά οι μη-Ισπανόφωνοι μαύροι είχαν 8 φορές υψηλότερο κίνδυνο για μετανεογνική θνησιμότητας.

Σε μια άλλη μελέτη από τον Salihu^[878] και τους συνεργάτες του, τα βρέφη με σύνδρομο Dandy-Walker και 2 ή περισσότερα προσβεβλημένα συστήματα οργάνων είχαν περίπου 6 φορές περισσότερες πιθανότητες να πεθάνουν μετανεογνικά σε σχέση με τους ασθενείς που είχαν μεμονωμένο σύνδρομο Dandy-Walker. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνουν την ευρέως διαδεδομένη πεποίθηση ότι το σύνδρομο Dandy-Walker είναι μια ετερογενής, μάλλον, παρά ομοιογενής διαταραχή.

²⁰ Incesu L, Khosia A: Dandy-Walker malformation. (July 24, 2009), 2008.

8.3. Παθοφυσιολογία^[8]

Πολλαπλές ικανοποιητικές θεωρίες έχουν εγκαταλειφθεί στην προσπάθεια κατανόησης της παθοφυσιολογίας της DWM. Η DWM είναι πιθανόν να οφείλεται σε δυσεμβρυογένεση, δευτερογενείς προσβολές ποικίλης σοβαρότητας στην παρεγκεφαλίδα και την 4η κοιλία. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αγενεσία του σκώληκα της παρεγκεφαλίδας με μια μεγάλη κύστη του οπισθίου βόθρου που επικοινωνεί με μια διευρυμένη 4^η κοιλία.^{20,[879]} Ο υδροκέφαλος εμφανίζεται στο 70-90% των περιπτώσεων και η δυσπλασία Dandy Walker είναι παρούσα στο 2-4% του συνόλου των περιπτώσεων υδροκεφάλου.

8.4. Κλινική Εικόνα

Οι περισσότεροι ορισμοί της δυσπλασίας Dandy-Walker συμπεριλαμβάνουν δυσγενεσία του σκώληκα, κυστική διάταση της τέταρτης κοιλίας και διεύρυνση του οπίσθιου βόθρου με την ανύψωση του σκηνιδίου και του λινού του Ηροφίλου. Επίσης περιλαμβάνεται δυσπλασία της οροφής της τέταρτης κοιλίας και της παρεγκεφαλίδας. Η παρεγκεφαλίδα είναι ανεπαρκώς ανεπτυγμένη και μετατοπίζεται προς τα πάνω και πλάγια. Η διευρυμένη τέταρτη κοιλία προβάλλει προς τα έξω και πίσω. Η τέταρτη κοιλία είναι υπερβολικά παραμορφωμένη, διότι είναι μια κύστη τυλιγμένη με μεμβράνη που εκτείνεται μέσα στο ινιακό τρήμα. Η κύστη αυτή μπορεί να άρει και να μετατοπίσει το οπίσθιο τμήμα του εγκεφάλου, καθώς επίσης και να προκαλέσει εσωτερική απόφραξη της φυσιολογικής ροής του ΕΝΥ, με αποτέλεσμα υδροκέφαλο.

Ενώ συχνά θεωρείται μια σοβαρή δυσμορφία του εγκεφάλου, η σοβαρότητα των συμπτωμάτων της ποικίλλει ευρέως μεταξύ των ασθενών με DWM. Πολλοί ασθενείς φαίνεται να έχουν μια γενικά καλή έκβαση και σχεδόν οι μισοί έχουν φυσιολογική νοημοσύνη. Η συχνότητα εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων είναι υψηλότερη από ότι στον φυσιολογικό πληθυσμό, αλλά χαμηλότερη από εκείνη στον πληθυσμό των ασθενών με πολλές άλλες δυσμορφίες του εγκεφάλου. Πολλά παιδιά έχουν συγγενή υδροκεφαλία, η οποία απαιτεί συχνά παροχέτευση. Επιπλέον, η οπισθοπαρεγκεφαλιδική κύστη μπορεί να διευρυνθεί, απαιτώντας κι αυτή παροχέτευση ενώ τα παιδιά με φυσιολογικές πλάγιες κοιλίες κατά τη γέννηση τους

ή στην πρώιμη παιδική ηλικία μπορεί να αναπτύξουν υδροκεφαλία αργότερα στη ζωή τους.

Η δυσπλασία Dandy-Walker μπορεί να σχετίζεται με ατρησία του τρήματος του Magendie και ενδεχομένως του τρήματος του Luschka.^[880-883]

Στα κοινά ευρήματα των δυσπλασιών Dandy-Walker περιλαμβάνονται τα εξής: **α)** διευρυμένος οπίσθιος βόθρος, **β)** ποικίλου βαθμού υποπλασία του σκώληκα και της παρεγκεφαλίδας ή πλήρης απουσία του σκώληκα **γ)** κυστικός σχηματισμός στον οπίσθιο κρανιακό βόθρο **δ)** το υπόλειμμα του σκώληκα αντιστρέφεται πάνω από την κύστη του οπισθίου βόθρου **ε)** τα υποπλαστικά παρεγκεφαλιδικά ημισφαίρια υπέρκεινται πρόσθια και έξω (προς τα έξω), μπροστά από την κύστη **στ)** απουσία των τρημάτων του Luschka και Magendie **ζ)** αποφρακτική υδροκεφαλία δευτεροπαθής σε κυστική διάταση της τέταρτης κοιλίας, σε ποσοστό 70-90% **η)** ασυνήθιστα υψηλή θέση του ευθύ κόλπου, του λινού του Ηροφίλου και του σκηνιδίου **θ)** η συμβολή των κόλπων και οι εγκάρσιου κόλποι είναι ανυψωμένοι πάνω από τη λαμβδοειδή ραφή (υψηλή έκφυση του σκηνιδίου, που ονομάζεται επίσης «αναστροφή λαμβδοειδούς – λινού» (lambdoid - torcular inversion) **ι)** απόφραξη του υδραγωγού, που μπορεί να επηρεάσει την ανάγκη για υπερσκηνιδιακή αποσυμπίεση και ως εκ τούτου αποτελεί ένα σημαντικό χαρακτηριστικό **κ)** αν συνυπάρχει αγενεσία του μεσολοβίου (20-25%), αναπτύσσεται διάταση των ινιακών κεράτων (colrocephaly) **λ)** πιθανή συμπίεση και υποπλασία του εγκεφαλικού στελέχους. Ο βαθμός της γεφυρικής υποπλασίας σχετίζεται άμεσα με το βαθμό της παρεγκεφαλιδικής υποπλασίας.^[884] **μ)** αραίωση και διόγκωση των ινιακών οστών.

8.5. Διάγνωση

Η δυσπλασία Dandy-Walker (DWM) αποτελείται από τέσσερις ανωμαλίες, συμπεριλαμβανομένης της υποπλασία του σκώληκα της παρεγκεφαλίδας, μια οπισθοπαρεγκεφαλιδική κύστη, που επικοινωνεί με την τέταρτη κοιλία, την ανύψωση του λινού του Ηροφίλου (συμβολή των κόλπων) από την μεγάλη οπισθοπαρεγκεφαλιδική κύστη και τον υδροκέφαλος. Η DWM έχει αναφερθεί σε

πολλές διαφορετικά σύνδρομα δυσπλασιών^[885] καθώς και σε συνδυασμό με άλλες ανωμαλίες του εγκεφάλου, ειδικά αγενεσία του μεσολοβίου.

Η DWM διαγιγνώσκεται καλύτερα με τη βοήθεια του υπερηχογραφήματος (US) και της μαγνητικής τομογραφίας (MRI). Το υπερηχογράφημα μπορεί να είναι η αρχική εξέταση, επειδή μπορεί να πραγματοποιηθεί και χωρίς καταστολή, καθώς επιτρέπει πολυεπίπεδη απεικόνιση.^[886-889] Το υπερηχογράφημα, ωστόσο, έχει περιορισμένες δυνατότητες, επειδή σε μεγάλο βαθμό εξαρτάται από τον χειριστή. Ανωμαλίες, όπως ανωμαλίες των ελίκων, της σκληράς μήνιγγας, του σκηνιδίου και του κρανίου που συνοδεύουν μια δυσπλασία Dandy-Walker δεν απεικονίζονται σαφώς από το υπερηχογράφημα.

Η εισαγωγή σύγχρονων απεικονιστικών τεχνικών, ειδικά της μαγνητικής τομογραφίας (MRI),^[890-892] έχει αλλάξει ριζικά την αξιολόγηση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τον οπίσθιο βόθρο. Η μαγνητική τομογραφία γίνεται συνήθως για τη λεπτομερή αξιολόγηση των βλαβών της δυσπλασίας Dandy-Walker και οι επιπλοκές μετά τη διάγνωση για τις οποίες υπάρχουν υπόνοιες με τη χρήση της αξονικής τομογραφίας (CT) και του υπερηχογραφήματος. Η μαγνητική τομογραφία μπορεί να ορίσει καλύτερα τη σχέση μεταξύ της κύστης και της τέταρτης κοιλίας και μπορεί να ανιχνεύσει την περιστροφή του σκώληκα και τα σημάδια της δυσγενεσίας του. Η MRI είναι σχετικά ακριβή. Οι υψηλής ποιότητας μαγνητικές τομογραφίες απαιτούν τη συνεργασία ή την καταστολή του ασθενούς.

Η μαγνητική τομογραφία επιτρέπει στους χειρουργούς να δουν με ακρίβεια την παρεγκεφαλίδα και τις σχετιζόμενες δομές, να καθορίσουν ποιος τύπος της δυσμορφίας λαμβάνει χώρα και να υπολογίσουν την πρόοδο της δυσπλασίας. Η μαγνητική τομογραφία δείχνει επίσης ποιος χώρος θα πρέπει να παροχετευθεί πρώτα. Πρόσφατα, η MRI έχει χρησιμοποιηθεί συχνά για τη διάγνωση εμβρυϊκών κρανιοσπονδυλικών ανωμαλιών.

Δεδομένου ότι μπορεί να γίνει διάκριση μεταξύ του υδροκέφαλου που σχετίζεται με Dandy-Walker και του υδροκέφαλου που συνδέεται με άλλες αιτιολογίες, η αξονική τομογραφία είναι επίσης χρήσιμη σε δυσπλασία Dandy-Walker δυσμορφία. Ωστόσο, αυτό εκθέτει το βρέφος σε ιονίζουσα ακτινοβολία. Η

σαφής διάκριση των υποτύπων του συμπλέγματος Dandy-Walker στην CT είναι δύσκολη. Επιπλέον, η αξιολόγηση λεπτών υπερσκληνίδων παθολογιών και συναφών ανωμαλιών στην αξονική τομογραφία μπορεί να μην είναι εύκολη, διότι η συνήθης χρήση της περιορίζεται σε αξονικό επίπεδο.

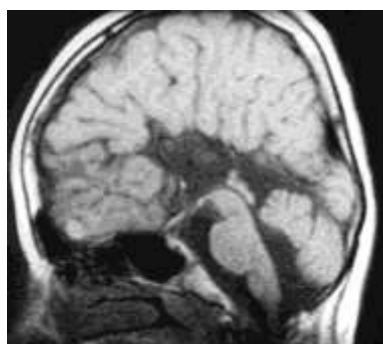
Τα κλασικά παθολογικά ευρήματα των δυσπλασιών Dandy-Walker που περιγράφονται στην αξονική και μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, μπορούν επίσης να αποδειχθούν στο υπερηχογράφημα εγκεφάλου/κρανίου. Το υπερηχογράφημα χρησιμοποιείται συνήθως κατά τη διάρκεια της προγεννητικής περιόδου ως μέθοδο εκλογής και χρησιμοποιείται ιδιαίτερα και για τη μεταγεννητική μελέτη και παρακολούθηση του υδροκεφάλου. Η αξιολόγηση υπερηχογραφικά των κυστικών ανωμαλιών του οπισθίου βόθρου στο νεογέννητο, επιτυγχάνεται καλύτερα μέσω προσέγγισης από την οπισθοπλάγια πηγή ή μέσω της μεγάλης δεξαμενής οπίσθια.

Η απλή ακτινογραφία έχει χρησιμοποιηθεί κυρίως για την αξιολόγηση δυσλειτουργίας της κοιλιοπεριτοναϊκής παροχέτευσης, καθώς και για τη διάγνωση σχετιζόμενων ανωμαλιών.

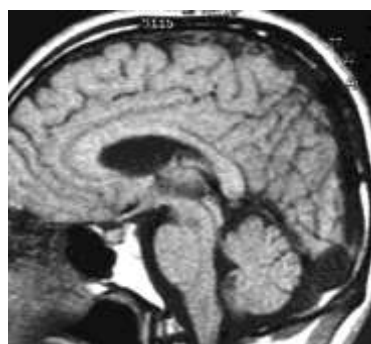
8.6. Διαφορική Διάγνωση

Κλασικά, οι κυστικές διαταραχές/δυσμορφίες, με συλλογές ENY, στον οπίσθιο βόθρο περιλαμβάνουν^[893]: **1) τη δυσπλασία Dandy Walker (DWM), 2) την παραλλαγή Dandy Walker (Dandy Walker variant - DWV)^[286, 291]**: η οποία περιλαμβάνει υποπλασία του σκώληκα και κυστική διάταση της τέταρτης κοιλία, χωρίς διεύρυνση του οπισθίου βόθρου, **3) την επίμονη κύστη του Blake (persistent Blake's pouch cyst - BPC)**: η οποία περιλαμβάνει τετρακοιλιακή υδροκεφαλία, επικοινωνία της 4^η κοιλίας και της κύστης του οπισθίου βόθρου, με ή χωρίς υποπλασία και των δύο, του σκώληκα και των έσω επιφανειών των ημισφαιρίων της παρεγκεφαλίδας, **4) την οπισθοπαρεγκεφαλιδική αραχνοειδής κύστη**: πρόκειται για αραχνοειδείς κύστεις αναπτυξιακής προέλευσης η οποίες είναι ασυνήθιστες, αλλά κλινικά σημαντική και οι οποίες εκτοπίζουν προς τα εμπρός την 4^η κοιλία και την παρεγκεφαλίδα και η οποία μπορεί να παρουσιάσει σημαντική χωροκατακτητική δράση, Επειδή υπάρχουν διάφορες χειρουργικές θεραπευτικές

προσεγγίσεις για την αραχνοειδής κύστη του οπισθίου βόθρου και της δυσπλασίας Dandy-Walker, είναι σημαντικό να γίνει διάκριση μεταξύ των δύο οντοτήτων,^[894] 5) **το σύνδρομο Joubert** : το οποίο εμφανίζει απουσία ή υπανάπτυξη του σκώληκα της παρεγκεφαλίδας και 6) **μεγάλη παρεγκεφαλιδική δεξαμενή (mega cisterna magna)**: πρόκειται για διευρυμένο οπίσθιο βόθρο δευτεροπαθώς σε μια διευρυμένη μεγάλη δεξαμενή με μια φυσιολογική παρεγκεφαλίδα, σκώληκα και 4^η κοιλία.



Εικόνα 8.1.: Dandy Walker variant



Εικόνα 8.2.: Mega cisterna magna

Η ακριβής διαφοροποίηση των δυσπλασιών μπορεί να μην είναι δυνατή με τη χρήση απεικονιστικών μεθόδων. Χαρακτηριστικά που διαφοροποιούν την DWM την DWV και μεγάλη παρεγκεφαλιδική δεξαμενή είναι δύσκολο να τα διακρίνει κανείς, ενώ σήμερα υπολογίζεται ότι μπορεί να αντιπροσωπεύουν μια συνέχεια των αναπτυξιακών ανωμαλιών που ομαδοποιούνται ως **σύμπλεγμα Dandy Walker (Dandy Walker complex)**.^[291, 879, 895, 896]

Το σύμπλεγμα Dandy-Walker χαρακτηρίζεται από ένα διευρυμένο οπίσθιο βόθρο, μια υψηλή θέση του σκηνιδίου με ανοδική μετατόπιση των εγκαρσίων κόλπων, ο λινός του Ηροφίλου σχετίζεται με διάφορους βαθμούς απλασίας ή υποπλασίας του σκώληκα και μια κυστική διάταξη της 4^η κοιλίας που γεμίζει σχεδόν ολόκληρο τον οπίσθιο βόθρο. Αφότου ο σκώληκας είναι παρών στην αραχνοειδή κύστη του οπισθίου βόθρου, αυτό εξετάζεται χωριστά από την δυσπλασία Dandy-Walker.

Οπισθοπαρεγκεφαλιδικές αραχνοειδείς κύστες και BPCs μπορούν να μιμηθούν DWM, αλλά αυτές δεν έχουν αγενεσία του σκώληκα και η κύστη δεν

ανοίγει στην τέταρτη κοιλία. Η θέση του χοριοειδούς πλέγματος της τέταρτης κοιλίας είναι φυσιολογικό σε αραχνοειδείς κύστεις, απουσιάζει στις δυσπλασίες Dandy Walker και μετατοπίζεται στο άνω τοίχωμα της κύστη σε BPC. Μια αξονική τομογραφία με ενδοκοιλιακή έγχυση σκιαγραφικού (εκτελείται μετά έγχυση ιωδιούχου σκιαγραφικού σε κοιλιακό καθετήρα) θα προσδιορίσει μια μεγάλη παρεγκεφαλιδική δεξαμενή που επικοινωνεί με τις κοιλίες, ενώ η DWM και περισσότερες, αλλά όχι όλες, οι αραχνοειδείς κύστεις δεν το έχουν.

8.7. Συνδεόμενες ανωμαλίες

Συνδεόμενες ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) με τη δυσπλασία Dandy-Walker αναφέρονται στο 70% των παιδιών. Οι ανωμαλίες του ΚΝΣ περιλαμβάνουν την αγενεσία του μεσολοβίου σε ποσοστό 17%,^[897] δυσγενεσία του μεσολοβίου σε ποσοστό 20-25%,^[883] λίπωμα του μεσολοβίου, ολοπροσεγκεφαλία σε ποσοστό 25%, δυσπλασία του έλικα προσαγωγίου σε ποσοστό 25%, σχιζεγκεφαλία και ινιακή εγκεφαλοκήλη σε ποσοστό 7%.^[883] Άλλα ευρήματα περιλαμβάνουν πολυμικρογυρία, ετεροτοπία της φαιά ουσίας σε ποσοστό 5-10%, παρεγκεφαλιδική ετεροτοπία, δισχιδή ράχη,^[898] οσφυοϊερές μηνιγγοκήλες, λιπώματα της σπονδυλικής στήλης, συριγγομυελία,^[882] μικροκεφαλία, δερμοειδείς κύστες, πορεγκεφαλία, δυσπλασίας των ελίκων (folia) της παρεγκεφαλίδας σε ποσοστό 25%, δυσπλασία του κάτω πυρήνα της ελαίας, αμαρτώματα του φαιού φύματος (tuber cinereum) και δυσμορφία Klippel-Feil. Οι περισσότερες ανωμαλίες συνοδεύονται από ένα διευρυμένο οπίσθιο βόθρο με ανύψωση του λινού του Ηροφίλου. Μπορεί να συνυπάρχει ατρησία των τρημάτων των Magendie και Luschka.^[899]

Οι συστηματικές ανωμαλίες που συνδέονται με τη δυσπλασία Dandy-Walker, αναφέρονται στο 20-33% των παιδιών και περιλαμβάνουν^[897]: στοματοπροσωπικές παραμορφώσεις, λυκόστομα σε ποσοστό 6%, αιμαγγειώματα του προσώπου, μακρογλωσσία, πολυδακτυλία και συνδακτυλία,^[900-903] οφθαλμικές ανωμαλίες (π.χ. κολόβωμα του χοριοειδούς, δυσγενεσία του αμφιβληστροειδούς, μικροφθαλμία, καταρράκτης), υπερτελορισμός, ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος (πολυκυστικοί νεφροί),^[904] σύνδρομο Meckel-Gruber,^[881]

νευροδερματική μελάνωση^[884, 905-910] και καρδιαγγειακές ανωμαλίες^[911] (π.χ. διαφραγματικές ανωμαλίες, ανοιχτός αρτηριακός πόρος, στένωση του ισθμού της αορτής, δεξιόστροφη καρδιά). **Σημείωση:** πρέπει να είναι γνωστή η πιθανότητα μιας καρδιακής ανωμαλίας κατά την χειρουργική επέμβαση σε αυτούς τους ασθενείς.

8.8. Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου

Η αιτιολογία της DWM είναι άγνωστη. Η σοβαρότητα της δυσπλασίας και οι σχετιζόμενες νευρολογικές αναπηρίες ποικίλλουν ευρέως και αντικατοπτρίζουν μεγάλη αιτιολογική ανομοιογένεια.

8.8.1. Επιβεβαιωμένοι Παράγοντες κινδύνου

Αυτοσωματική υπολειπόμενη κληρονομικότητα έχει εντοπιστεί σε μερικές περιπτώσεις δυσπλασίας Dandy-Walker, αλλά από τις περισσότερες λείπει μια γενετική βάση. Επίσης γενετικές διαταραχές όπως χρωμοσωμικές ανωμαλίες μπορεί να ευθύνονται για αυτό.

Το 1999, ο Kawame et al.^[912] δημοσίευσαν ένα σύνδρομο μικροκεφαλίας, δυσπλασία Dandy-Walker και όγκου του Wilms προκαλούμενο από μωσαϊκό ποικίλης ανευπλοειδίας με πρόωρο κεντρομερή διαχωρισμό (premature centromere division - PCD). Αναφέρουν ένα αρσενικό βρέφος με πολλαπλές συγγενείς ανωμαλίες και μωσαϊκό ποικίλης ανευπλοειδίας, μια σπάνια χρωμοσωμική ανωμαλία που χαρακτηρίζεται από μωσαϊκισμού για πολλές διαφορετικές ανευπλοειδίες με συμμετοχή πολλών διαφορετικών χρωμοσωμάτων. Είχε προγεννητικά καθυστέρηση έναρξη της ανάπτυξης, μικροκεφαλία, δυσμορφία του προσώπου, επιληπτικές κρίσεις, υποτονία, δυσκολία στη σίτιση και αναπτυξιακή καθυστέρηση. Επιπλέον, ανέπτυξε άμφω όγκους Wilms. Η νευροαπεικονιστική εξέταση αποκάλυψε δυσπλασία Dandy-Walker και υποπλασία του εγκεφαλικού ημισφαιρίου και της γέφυρας. Η κυτταρογενετική ανάλυση αποκάλυψε διάφορες πολλαπλές αριθμητικά ανευπλοειδίες στα λεμφοκύτταρα του αίματος, τους ινοβλάστες και τα κύτταρα του μυελού των οστών, σε συνδυασμό με

την πρόωρη κεντρομερή διαίρεση. Η περιφερική χρωμοσωμική ανάλυση αίματος από τους γονείς του, έδειξε επίσης πρόωρη κεντρομερή διαίρεση, αλλά χωρίς ανευπλοειδικά κύτταρα. Ο κλινικός φαινότυπος και οι πολλαπλές ανευπλοειδίες του ασθενούς μπορεί να είναι μια συνέπεια του ομόζυγου PCD που κληρονόμησε από τους γονείς του. Η σύγκριση με προηγούμενες αναφερθείσες περιπτώσεις πολλαπλής ανευπλοειδίας δείχνει ότι το μωσαϊκό ποικίλης ανευπλοειδίας με PCD, μπορεί να είναι ένα κλινικά αναγνωρίσιμο σύνδρομο με τους πιο βασικούς φαινοτύπους να είναι η νοητική υστέρηση, η μικροκεφαλία, οι δομικές ανωμαλίες του εγκεφάλου (συμπεριλαμβανομένης της δυσπλασίας Dandy-Walker) και την πιθανή προδιάθεση για καρκίνο.

Οι περισσότεροι ασθενείς με DWM δεν έχουν άλλες συγγενείς ανωμαλίες εκτός των σχετικών δυσπλασιών του εγκεφάλου. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί σε πολλά σύνδρομα πολλαπλών δυσπλασιών, όπως το σύνδρομο Meckel-Gruber (Meckel-Gruber syndrome)^[881, 913-918] ή εγκεφαλο-νεφρο-ψηφιακό σύνδρομο (Cerebro-reno-digital (Meckel-like) syndrome)^[919]

8.8.2. Ενοχοποιούμενοι Παράγοντες κινδύνου

Η έκθεση, κατά τη διάρκεια της κύησης, σε λοιμώξεις^[8] (ενδομήτριες λοιμώξεις) όπως, η ερυθρά, ο μεγαλοκυτταροϊός (CMV) και η τοξοπλάσμωση, πιστεύεται ότι αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση της δυσπλασίας Dandy Walker. Άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η μητρική έκθεση κατά την κύηση στη βαρφαρίνη,^[289, 920] το αλκοόλ,^[8, 921, 922] την ιστορετινοΐνη^[8] (τερατογόνους παράγοντες) και η ακραία προωρότητα.^[922]

Η οικογενής προδιάθεση αποτελεί σε κάποιο ποσοστό προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση DWM. Ο εμπειρικός κίνδυνος υποτροπής για τις απομονωμένες περιπτώσεις DWM είναι περίπου 6%. Επίσης η εν λόγω δυσπλασία έχει παρατηρηθεί σε οικογένειες με ιστορικό πολυκυστικών νεφρών ή με άλλη ανωμαλία του ΚΝΣ.

9. Αγγειακές Παθήσεις στα παιδιά

9.1. Εισαγωγή

Οι αγγειακές δυσπλασίες^[7] του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) στα παιδιά, είναι μια ετερογενής ομάδα βλαβών που συμβαίνουν τόσο στον εγκέφαλο όσο και το νωτιαίο μυελό.

9.2. Ταξινόμηση

Όπως και εκείνες σε άλλες ανατομικές θέσεις, οι αγγειακές ανωμαλίες του ΚΝΣ μπορούν να ταξινομηθούν σύμφωνα με ρεολογικά χαρακτηριστικά (ταχεία ροής και αργής ροή) και από τη σύνθεση του δικτύου τους (δηλαδή, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, τριχοειδείς δυσπλασίες και φλεβικές δυσπλασίες) και μπορεί να συμβούν είτε ανεξάρτητα είτε σε σχέση με συνδρομικές συνθήκες.

Οι αγγειακές δυσπλασίες περιλαμβάνουν μια σειρά μη νεοπλασματικών αγγειακών βλαβών του ΚΝΣ. Οι τέσσερις τύποι που περιγράφηκαν από τον McCormick^[923] το 1966 είναι:

1. Αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες (**arteriovenous malformations - AVMs**)
2. Φλεβικά Αγγειώματα (**venous angiomas**)
3. Σηραγγώδεις δυσπλασίες / αγγειώματα (**cavernous malformation**)
4. Τριχοειδείς τηλεαγγειεκτασίες (**capillary telangiectasia**)

Εκτός των AVMs, οι υπόλοιπες αγγειακές παθήσεις είναι αγγειογραφικά απόκρυφες δυσπλασίες (*angiographically occult vascular malformations*), δηλαδή δεν είναι ορατές σε αγγειογραφικό έλεγχο.

Μια πιθανή πέμπτη κατηγορία είναι μια άμεση επικοινωνία/ fistula ή αλλιώς αρτηριοφλεβώδη αναστόμωση (AV-fistula όχι AVM). Ένα ή πολλαπλά διεσταλμένα αρτηριόλια, που συνδέονται άμεσα με μια φλέβα χωρίς φωλιά. Αυτά είναι υψηλής ροής και υψηλής πίεσης και έχουν χαμηλή συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας. Συνήθως, επιδέχονται επεμβατικές νευρακτινολογικές διαδικασίες. Παραδείγματα αυτής της κατηγορίας περιλαμβάνουν:

1. δυσπλασία της φλέβα του Γαληνού (ανεύρυσμα) (*vein of Galen malformation*)
2. AVF της σκληράς μήνιγγας (*dural AVF*)
3. Καρωτιδο-σηραγγώδη επικοινωνία: (*carotid-cavernous fistula*)

Στις αγγειακές παθήσεις της παιδική ηλικίας ανήκει και η πάθηση Μογα – Μογα (*Moya – Moya disease*).

9.3. Αρτηριοφλεβώδεις Δυσπλασίες στα παιδιά^[2, 7, 8]

9.3.1. Εισαγωγή

Οι αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες (AVM) είναι αναμφισβήτητα οι πιο σημαντικές αγγειακές ανωμαλίες του νευρικού συστήματος στα παιδιά. Πρόκειται για μια ανώμαλη συλλογή αιμοφόρων αγγείων όπου αρτηριακό αίμα ρέει κατευθείαν σε αποχετευτικές φλέβες χωρίς τις κανονικές παρεμβολή τριχοειδών αγγείων. Δεν υπάρχει εγκεφαλικό παρέγχυμα εντός της φωλεάς (nidus)^[8]. Είναι σχετικά συχνές βλάβες και συνήθως απαιτεί θεραπεία δεδομένου του κινδύνου για αιμορραγία. Η διαχείριση των αρτηριοφλεβωδών δυσπλασιών (AVMs) συνεχίζει να εξελίσσεται. Η πολυτροπικότητα στη θεραπεία συμπεριλαμβανομένης της χειρουργικής επέμβασης της ενδαγγειακής θεραπείας και της ακτινοχειρουργικής είναι το ισχύον πρότυπο περίθαλψης.

9.3.2. Ταξινόμηση

Γενικά δύο τύποι AVMs έχουν περιγραφεί. Ο πρώτος και πιο συχνός τύπος, αποτελείται από υψηλής ροής συμπαγή φωλεά, με συνοδά αρτηριακά τροφοφόρα και παροχετευτικές φλέβες. Ο δεύτερος τύπος, πιο σπάνιος, διαχέεται στη φύση και περιλαμβάνει χαμηλής ροής τροφοφόρα και παροχετευτικές φλέβες.

Τα AVMs που δεν είναι συγγενή, τείνουν να διευρύνονται κάπως με την ηλικία και συχνά προχωρούν από τις χαμηλής ροής νεανικές βλάβες σε μεσαίας έως υψηλής ροής και υψηλής πίεσης βλάβες στην ενήλικη ζωή. Τα AVM μπορούν να ταξινομηθούν ως εξής^[8]: **1).** παρεγχυματικά AVM, τα οποία υποδιαιρούνται τοπογραφικά σε: **A)** χοριοειδή, **B)** υποφλοιώδη, **Γ)** παρακοιλιακά και **Δ)**

συνδυασμένα, **2**). AVM αμιγώς της σκληράς μήνιγγας (dural AVM ή dural AVF – DAVF) και **3**). μικτά, του παρεγχύματος και της σκληράς μήνιγγας (σπάνια).

9.3.3. Επιδημιολογία

Τα AVM είναι η πιο κοινή συμπτωματική ενδοκράνια αγγειακή ανωμαλία, υψηλής ροής, σε ενήλικες και παιδιά.^[924] Σε μια μεγάλη σειρά αυτοψίας, η συνολική συχνότητα ανίχνευσης των AVMs ήταν 1,4% (46 από 3.200 περιπτώσεις εγκεφαλικού όγκου).^[925] Σε μια άλλη αναφορά, η ετήσια συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικών AVMs ήταν 1,1 ανά 100,000.^[926] Η παιδιατρική ηλικιακή ομάδα αποτελεί το 12-18% του συνόλου των AVMs από όλα τα μεγάλα κέντρα και ο συνολικός επιπολασμός στα παιδιά είναι περίπου 0,02%.^[927-930] Η αιμορραγία από AVM είναι 4 φορές πιο πιθανό να προκαλέσει μια ενδοεγκεφαλική ή ενδοκοιλιακή αιμορραγία από ότι μια ρήξη ενός ανευρύσματος. Αν και τα AVMs είναι η πιο κοινή αιτία αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου στα παιδιά, τα περισσότερα AVMs γίνονται συμπτωματικά κατά την ενήλικη ζωή, με μέση ηλικία των ασθενών κατά την παρουσίαση τους περίπου 30 έως 40 χρόνια. Περίπου το 20% του συνόλου των συμπτωματικών AVMs υπήρχαν πριν 15 χρόνια από την ηλικία παρουσίας τους.^[931-935] Δεν υπάρχει προδιάθεση όσον αφορά το φύλλο για τα παιδιατρικά AVMs. 35% των παιδιατρικών υποθέσεων με AVMs σχετίζονται με κληρονομική αιμορραγική τηλεαγγειεκτασία, ενώ 23% των ασθενών είχαν πολλαπλά AVMs, με μέση ηλικία κατά την παρουσίαση τους τα 35 έτη.^[926]

9.3.4. Παθοφυσιολογία^[2, 7]

Τα AVMs είναι συγγενείς ανωμαλίες στο σχηματισμό των τριχοειδών δικτύων που παρεμβαίνουν φυσιολογικά μεταξύ των εγκεφαλικών αρτηριών και των φλεβών, με αποτέλεσμα άμεσες συνδέσεις αρτηριών - φλεβών χωρίς να παρεμβαίνουν τριχοειδή αγγεία. Εμφανίζονται στα εγκεφαλικά ημισφαίρια, το στέλεχος και τον νωτιαίο μυελό. Λειτουργικός νευρικός ιστός δεν βρίσκεται εντός της βλάβης.^[936]

Αυτό το ελάττωμα πιστεύεται ότι προκύπτει μεταξύ της 4ης και της 8ης εμβρυϊκής εβδομάδας,^[2] σε μια περίοδο πριν τα τοιχώματα των αρτηριών

αναπτυχθούν πλήρως. Οι ανωμαλίες αυτές κυμαίνονται από απλές αρτηριοφλεβώδεις επικοινωνίες μέχρι πολύπλοκα μπερδεμένα κανάλια, τα οποία συνδέουν διευρυμένες τροφοφόρες αρτηρίες σε αποχετευτικές φλέβες. Ανώμαλες αρτηριοφλεβώδεις επικοινωνίες βρίσκουμε σε AVMs με διακλαδώσεις χαμηλής αντίστασης ενώ προσανατολισμό του αίματος απευθείας στο φλεβικό σύστημα βρίσκουμε συχνά σε AVMs με υψηλές πιέσεις και ταχύτητες ροές. Το κέντρο της δυσπλασίας όπου βρίσκεται η πραγματική αρτηριακή και φλεβική επικοινωνίες ονομάζεται το φωλεά (nidus). Σε μεγαλύτερα AVMs, τα ελικοειδή και διασταλμένα αγγεία, που καλύπτονται από παχύτερη αραχνοειδή, φαίνονται στην επιφάνεια του εγκεφάλου. Τα περισσότερα AVM έχουν σχήμα ανεστραμμένης σφήνα με το «σημείο αιχμής» να κατευθύνεται κοιλιακά. Η φλεβική παροχέτευση από τα AVMs μπορεί να είναι είτε επιφανειακή είτε εν τω βάθει. Συχνά αρκετές φλέβες οδηγούν μακριά από την φωλεά, καταλήγοντας τελικά σε κανονική φλεβική κυκλοφορία. Σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις, όταν εξετάζονται μικροσκοπικά τεκμηριώνεται προηγούμενη αιμορραγία από την αφθονία των μακροφάγων που είναι φορτωμένα με αιμοσιδρίνη. Επίσης μπορεί να συμβεί λέπτυνση ορισμένων αγγείων, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ανευρυσματική διάταση, αλλά τα αγγεία αυτά είναι συνήθως φλεβικής προέλευσης.

Τα AVMs μπορεί να αυξηθούν σε μέγεθος με την πάροδο του χρόνου ή μπορεί να εμφανίσουν αλλαγές στο διαμέτρημα των περιεχόμενων αγγείων, το οποίο μπορεί να προμηνύει κίνδυνο για αιμορραγία. Αυτές οι αλλαγές μπορεί να συμβούν από «μηχανική» διαστολή ως αποτέλεσμα της αυξημένης ροής μέσα στα χαμηλής διαφοροποίησης αγγεία και την πρόσληψη παράπλευρης αρτηριακής τροφοδοσίας. Η ισχαιμία και οι περιεστιακές μικροαιμορραγίες με αποτέλεσμα γλοιωμάτωση, μπορεί να προωθήσουν τη διεύρυνση του AVM από την καταστροφή του περιβάλλοντος εγκεφαλικού παρεγχύματος. Η επέκταση ενός AVM μπορεί επίσης να προκύψουν από την ανάπτυξη νέων αιμοφόρων αγγείων. Δηλαδή, αγγειογένεση, η οποία είναι μια σύνθετη διαδικασία που ρυθμίζεται από ένα ευρύ φάσμα πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένων μεταλλοπρωτεϊνών και σχετιζόμενων παραγόντων ανάπτυξης, όπως ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας^[937-943]. Η διεύρυνση ενός AVM φαίνεται να μεταβάλλει τον παρακείμενο εγκέφαλο.

Δεδομένα από λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMR) έχουν προτείνει ότι η παρουσία ενός AVM σε μια ευαίσθητη (eloquent) περιοχή του εγκεφάλου μπορεί να σχετίζεται με την «μετανάστευση» της λειτουργίας σε παρακείμενο φλοιό ή στον ομόλογο του στο ετερόπλευρο ημισφαίριο.^[944, 945] Αυτή η μετανάστευση ή η μετατόπιση του λειτουργικού νευρωνικού ιστού έχει σημαντικές συνέπειες για το χειρουργικό σχεδιασμό.

9.3.5. Κλινική Εικόνα

Τα νευρολογικά σημεία και συμπτώματα των αγγειακών ανωμαλιών του κεντρικού νευρικού συστήματος συσχετίζονται με την ανατομική θέση της εμπλοκής και την ηλικία κατά την παρουσίαση. Οι βλάβες μπορεί να είναι βαθιά στο παρέγχυμα, επιφανειακά ή να βρίσκονται στη σκληρά ή την αραχνοειδή μήνιγγα. Σε γενικές γραμμές, τα AVMs που είναι συμπτωματικά κατά ή σύντομα μετά τη γέννηση, είναι βλάβες εξαιρετικά ταχείας ροής και συχνά συνδέονται με υψηλής βαρύτητας καρδιακή ανεπάρκεια. Τα πιο συχνά χοριοειδή AVMs συνήθως παρουσιάζουν αιμορραγία αργότερα στην παιδική ηλικία ή στην ενηλικίωση. Η πιθανότητα και η σοβαρότητα των συμπτωμάτων και η πιθανότητα αιμορραγίας από την αγγειακή ανωμαλία εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων του τύπου της δυσπλασίας, του μεγέθους, της τοποθεσίας, και των αιμοδυναμικών και άγγειο-αρχιτεκτονικών χαρακτηριστικών.

Τα παιδιατρικά AVM μπορούν να παρουσιάσουν με πολλούς τρόπους. Η αιμορραγία και οι επιληπτικές κρίσεις είναι τα πιο κοινά συμπτώματα που παρουσιάζουν, αλλά τα ευρήματα μπορούν επίσης να περιλαμβάνουν άτυπο χρόνιο πονοκέφαλο, εστιακά νευρολογικά ελλείμματα και γνωστική εξασθένηση.^[946-949] Ένας ουσιαστικά μεγάλος αριθμός ασθενών μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί.

Τα παιδιά με AVM είναι πιο πιθανό από ό, τι οι ενήλικες να παρουσιάσουν ενδοκράνια αιμορραγία: 80 με 85% σε ορισμένες παιδιατρικές σειρές.^[930, 950] Συγκριτικά, περισσότεροι ενήλικες από ότι παιδιά βιώνουν συμπτώματα ισχαιμικού ή επιληπτικών κρίσεων. Για τα παιδιά που είναι γνωστό ότι έχουν ένα AVM, ο

ετήσιος κίνδυνος για αιμορραγία εκτιμάται σε 2 έως 4%^[951, 952]. Αιμορραγικά συμβάματα από AVM στην παιδική ηλικία έχουν συσχετιστεί με ένα ποσοστό θνησιμότητας 25%.^[953] Σε αντίθεση με προηγούμενες αναφορές, που πρότειναν ότι μικρότερα AVM μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία, πιο πρόσφατα στοιχεία έχουν δείξει ότι το μέγεθος δεν είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας του κινδύνου για αιμορραγία.^[954, 955]

Η αιμορραγία μπορεί να παράγει κρίσεις, αιφνίδιο πονοκέφαλο ή εστιακά νευρολογικά ελλείμματα. Η αιμορραγία που σχετίζεται με ένα AVM είναι πολύ συχνά ενδοπαρεγχυμική αν και η υπαραχνοειδή και η ενδοκοιλιακή αιμορραγία είναι επίσης συχνές και επιβεβαιώνονται στις απεικονιστικές μελέτες. Αιμορραγία μπορεί να συμβεί σε οποιαδήποτε τοποθεσία από τις προαναφερθείσες ή σε όλες τις περιοχές μαζί.^[956-958] Επίσης μπορεί να εμφανιστούν αλλαγές του επιπέδου συνείδησης, μηνιγγικός ερεθισμός και πλαγίωση των κινητικών και αισθητικών ευρημάτων.^[2] Μια μη τραυματική ενδοπαρεγχυμική αιμορραγία σε ένα παιδί θα πρέπει να δημιουργεί ανησυχίες για την παρουσία ενός AVM ή ενός όγκου. Τα ποσοστά επανααιμορραγίας έχει αναφερθεί ότι είναι περίπου 6% εντός των πρώτων 6 μηνών. Επιληπτικές κρίσεις που πιθανώς απορρέουν από τις περιοχές γλοίωση γύρω από το AVM εμφανίζονται σε ποσοστό 20% έως 67% των ενηλίκων ασθενών με AVM.^[2]

Ανεξάρτητα από αιμορραγία, τα AVMs μπορούν να παράγουν νευρολογικά ελλείμματα από χωροκατακτητική δράση ή από εγκεφαλική ισχαιμία, η οποία οφείλεται στην εκτροπή του αίματος προς το AVM από την κανονική εγκεφαλική κυκλοφορία, "φαινόμενο υποκλοπή". Η παρουσίαση των συμπτωμάτων σε AVM είναι γενικά οξεία, αν σχετίζονται με αιμορραγία ή κρίσεις (συνήθως συμβαίνουν μέσα σε λίγα λεπτά έως ώρες), ενώ είναι χρόνια (πάνω από μήνα) όταν σχετίζονται με φαινόμενο υποκλοπής ή πονοκέφαλο.

Κλινικά σημεία: Συστολική φυσήματα πάνω από το μάτι ή μέσα από το κεφάλι και/ή τις πηγές είναι ενδεικτικά ενός AVM. Εστιακά νευρολογικά σημεία βοηθούν στον εντοπισμό της βλάβης. Ένα φύσημα βρίσκεται στο 15 έως 40% των ασθενών με AVM. Είναι ιδιαίτερα συχνό, σε περίπτωση που εμπλέκονται κλάδοι

των έξω καρωτίδων και ακούγεται καλύτερα πάνω από το σύστοιχο μάτι ή στη περιοχή της μαστοειδούς. Μεγάλα παλλόμενα αγγεία μπορούν να είναι παρόντα στο τριχωτό της κεφαλής, το πρόσωπο και το λαιμό ενώ αγγειακές ανωμαλίες μπορούν να βρεθούν στον αμφιβληστροειδή. Σημαντικές αρτηριοφλεβικές διακλαδώσεως μπορούν επίσης να συνδέονται με ταχυκαρδία, μεγαλοκαρδία ακόμη και καρδιακή ανεπάρκεια υψηλής απόδοσης ιδιαίτερα σε βρέφη και παιδιά και ιδιαίτερα όταν εμπλέκεται η φλέβα του Γαληνού. Πέρα από τα πιθανά νευρολογικά ελλείμματα, ένας τυπικός ασθενής δεν θα έχει κανένα προφανές σχετικό εύρημα από την κλινική εξέταση που να προδιαθέτει σε ένα υποκείμενο AVM.

9.3.6. Διάγνωση^[2, 71]

Η συνολική αξιολόγηση ενός ασθενούς με AVM περιλαμβάνει ένα λεπτομερές ιστορικό, κλινική και νευρολογική εξέταση και ακτινολογικές μελέτες για την οριοθέτηση της ανατομίας της βλάβης.^[959, 960] Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών παρουσιάζονται με την εμφάνιση ενός νέου νευρολογικού ελλείμματος, όπως μια ασυνήθιστα σοβαρή κεφαλαλγία, «ο χειρότερος πονοκέφαλος της ζωής μου» ή επιληπτική κρίση λόγω οξείας αιμορραγίας.

Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται με αξονική τομογραφία (CT). Η CT είναι ένας αξιόπιστος δείκτης της πρόσφατη ενδοκράνιας αιμορραγίας, εγκεφαλικού οιδήματος ή / και υδροκεφάλου, μπορεί να επιτρέπει τον εντοπισμό της πηγής της αιμορραγίας και να διευκολύνει την έγκαιρη διάγνωση ενός AVM. Λόγω της ταχύτητας της, της διαθεσιμότητάς της και της ευκολίας στη χρήση της, η CT αγγειογραφία όλο και περισσότερο λαμβάνει χώρο, ως μία αρχική μελέτη, με την προσκόμιση στο τμήμα επειγόντων περιστατικών ενός ασθενούς με AVM.^[961] Η CT αγγειογραφία απεικονίζει καλύτερα ένα AVM, ειδικότερα στον καθορισμό της οξείας αιμορραγίας. Επιπλέον, ο δείκτης υποψίας για AVM είναι υψηλός όταν μια ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία βρίσκεται σε ένα παιδί ή νεαρό ενήλικας χωρίς πρότερο ιστορικό τραυματισμού.^[962] Επαναλαμβανόμενες απεικονίσεις σε 4-6 εβδομάδες ενδείκνυνται για την αξιολόγηση της αιμορραγικής κοιλότητας αφού απορροφηθεί ο θρόμβος.^[963]

Υποσκληρίδια AVM συνήθως εμφανίζονται ως μία ετερογενή περιοχή μικτής πυκνότητας με περιεστιακή ενίσχυση μετά χορήγηση σκιαγραφικού. Η εγκεφαλική ατροφία μπορεί μερικές φορές να φανεί στην προσβεβλημένη πλευρά. Μια μεγάλη δυσμορφία ή ενδοεγκεφαλικό αιμάτωμα μπορεί να στρεβλώσει την φυσιολογική ενδοκράνια ανατομία. Ένα αιμάτωμα από AVM μπορεί να βρίσκεται στο φλοιό ή την υποφλοιώδη λευκή ουσία, οπότε, συνήθως, μπορεί εύκολα να διακριθεί από έναν υπερτασικό αιμάτωμα, το οποίο συχνά τοποθετείται πιο βαθιά. Η ενδοκοιλιακή επίσης επέκταση του αιματώματος είναι συχνή.

Η οσφουονωτιαία παρακέντηση είναι σπάνια απαραίτητη εκτός και αν κάποιος προσπαθεί να αποκλείσει μια υπαραχνοειδή αιμορραγία (SAH) με αρνητική απεικονιστική μελέτη.

Η απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία (MRI) είναι επίσης χρήσιμη στη διάγνωση και οριοθέτηση της ανατομίας του AVM (τον προσδιορισμό της θέσης της φωλεάς σε σχέση με το αιμάτωμα). Η MRI εντοπίζει καλύτερα τις δομές του παρεγχύματος σε σχέση με το AVM, ακόμα κι αν υπάρχει μια ισχυρή υποψία για AVM με βάση τα ευρήματα στην αξονική τομογραφία ή αξονική αγγειογραφικά και έχει προγραμματιστεί αγγειογραφία. Η τυπική εμφάνιση στην απεικόνιση με MRI είναι αυτή ενός συρματοπλέγματος με εστίες υψηλής έντασης σήματος να κάνουν αντίθεση με τον περιβάλλοντα εγκεφαλικό ιστό και στις δύο T1 και T2 ακολουθίες. Τα ευρήματα αυτά έρχονται σε επιμειξία με τις περιοχές ποικίλης έντασης σήματος, που αντιστοιχούν στα προϊόντα του αίματος σε διάφορα στάδια αποδόμησης και περιστασιακά, με ασβέστιο και αιμοσιδιρίνη.^[964, 965] Χρόνιες ισχαιμικές αλλοιώσεις, πιθανώς αποτέλεσμα του φαινομένου «υποκλοπής» ή της φλεβικής υπέρτασης, μπορεί να εντοπιστεί στη μαγνητική τομογραφία ως αυξημένης έντασης σήμα στον παρακείμενο εγκέφαλο στη FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) ή την T2 ακολουθία. Η κατανόηση των τοπικών ισχαιμιών μπορεί επίσης να βελτιωθεί με την απεικόνιση διάχυσης-αιμάτωσης.^[966]

Εάν είναι δυνατόν, μια μαγνητική αγγειογραφία (MRA) επιτρέπει την καλύτερη ανάλυση της εγκεφαλικής αγγείωσης. Με τη MRA μπορεί να είναι διακριτό το οφιοειδές σχήμα των αγγείων, που προσδιορίζονται ως κενά ροή και

μπορεί να είναι καλά ορατή και η σχετική ανατομία τους. Η ευαισθησία της απεικόνισης θα αποκαλύψει μερικές φορές ενδείξεις προηγούμενης αιμορραγίας ως ένα σκοτεινό «ανθό» γύρω από την φωλεά.^[967]

Παραδοσιακά, η ψηφιακή αφαιρετική παναγγειογραφία εγκεφάλου τεσσάρων αγγείων, παραμένει η οριστική διερευνητική τεχνική για την αξιολόγηση ενός ενδοεγκεφαλικού AVM. Η τελική ανάλυση των εγκεφαλικών αγγείων και η εκτίμηση της δυναμικής ροής εντός ενός AVM δεν είναι δυνατή χωρίς αυτή την εξέταση. Καθορίζει τη φύση και την έκταση της βλάβης μαζί με την αρτηριακή παροχή και τη φλεβική αποχέτευση.^[968] Η αγγειογραφία γενικά, περιλαμβάνει έλεγχο και των δύο έσω και έξω καρωτίδων και σπονδυλικών αρτηριών, προκειμένου να απεικονίσει όλα τα τροφοφόρα αγγεία του AVM. Η τρισδιάστατη αγγειογραφία που δημιουργείται με ανασυγκρότηση από τον υπολογιστή χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο για την απεικόνιση της ανατομίας της βλάβης. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι το 15% των εγκεφαλικών AVMs λαμβάνουν κάποια παροχή αίματος από την σύστοιχη ή ετερόπλευρη μηνιγγική αρτηρία.^[969]

Η τυπική αγγειογραφική εμφάνιση ενός AVM είναι αυτή των διεσταλμένων, ελικοειδών απαγωγών και προσαγωγών αγγείων που συνδέονται με μια περιπλεγμένη αγγειακή μάζα, μέσω της οποίας ο χρόνος κυκλοφορίας είναι ταχεία (αρτηριοφλεβώδεις επικοινωνίες). Η αγγειογραφία μπορεί να αποτύχει να αποδείξει την ύπαρξη ενός AVM παρά τα ενδεικτικά ευρήματα της αξονικής ή μαγνητικής τομογραφίας, συνήθως λόγω της μερικής ή πλήρους θρόμβωσης των τροφοφόρων αγγείων. Άλλες προτεινόμενες αιτίες ενός αγγειογραφικά «κρυφού» AVM περιλαμβάνουν το μικρό μέγεθος, τη συμπίεση από παρακείμενο θρόμβο και την καταστροφή του από την αιμορραγία. Στον έλεγχο ενός ενδοεγκεφαλικού αιματώματος χωρίς σαφή γενεσιουργό αιτία, η επανάληψη της μαγνητικής τομογραφία σε 6 εβδομάδες μετά από την αιμορραγία συχνά συνιστάται για την αποκάλυψη ενός κρυφού AVM.^[962, 963]

Μέσω της ενδαγγειακής οδού μπορεί να γίνει εμβολισμός σημαντικών τροφοδοτικών αγγείων. Συνήθως, η χρονική στιγμή αυτής της διαδικασίας προγραμματίζεται σε συνδυασμό με μια οριστική χειρουργική εκτομή.

Για εκείνους τους ασθενείς που παρουσιάζουν επιληπτικές κρίσεις, το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα μπορεί να θεωρηθεί σημαντικό κατά τη διάρκεια της αρχικής αξιολόγησης. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα μπορεί να δείξει εστιακή ή πλαγιωμένη ανωμαλία, που υποδηλώνει την παρουσία μιας υποκείμενης δομικής βλάβης. Τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να αποτελέσουν αντικείμενο περαιτέρω έρευνας, συννηθέστερα με μαγνητική τομογραφία.

9.3.7. Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου

9.3.7.1. Επιβεβαιωμένοι Παράγοντες κινδύνου

Ένας αριθμός AVMs σχετίζεται με υποκείμενες γενετικές συνθήκες. Η μετάλλαξη RASA1, που έχει ως αποτέλεσμα οικογενή AVMs ή / και δερματικές τριχοειδείς δυσμορφίες, έχει συσχετιστεί με συμπτωματικά εγκεφαλικά AVMs σε έναν μικρό αριθμό οικογενειών.^[970, 971]

Τα AVMs, όπως προαναφέρθηκε, είναι συγγενείς βλάβες, που οφείλονται στην διαταραχή της μορφοποίησης της φυσιολογικής σύνδεσης (τριχοειδών) μεταξύ αρτηριών και φλεβών κατά την πρώιμη εμβρυική ζωή. Μπορούμε επίσης να τα συναντήσουμε επί εδάφους συνδρόμων σε διάφορες οικογενής γενετικές διαταραχές (γονιδιακές μεταλλάξεις) όπως, η Κληρονομική Αιμορραγική Τηλαγγειεκτασία (HHT).

Η κληρονομική αιμορραγική τηλαγγειεκτασία (Hereditary hemorrhagic telangiectasia - HHT) είναι μια γενετική κατάσταση που προδιαθέτει τα προσβεβλημένα άτομα σε AVMs. Πρόκειται για μια συστηματική νόσος που χαρακτηρίζεται από βλεννοδερματικές ευρυαγγείες, επίσταξη και AVMs. Τα ποσοστά ενδοκράνιας αιμορραγίας (ICH), σε αυτόν τον πληθυσμό δεν μπορούν να περιγραφούν. Ο Kim et al.^[972] το 2015 δημοσίευσε τα ποσοστά και τα χαρακτηριστικά ICH σε ασθενείς με HHT και AVMs εγκεφάλου (HHT-BAVMs). Η πλειονότητα των ασθενών ήταν λευκές (98%) γυναίκες (58%). Η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση του AVM εγκεφάλου (BAVM) ήταν 31 ± 19 έτη (εύρος, 0 -70), με 61% των περιπτώσεων που διαγνώστηκαν σε ασυμπτωματικό έλεγχο. Συνολικά, το 14% των περιπτώσεων παρουσιάστηκαν με ICH. Μεταξύ των συμπτωματικών περιπτώσεων

το 37% παρουσίασε ρήξη. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, 5 περιπτώσεις ICH συνέβησαν και αποδίδονται σε ποσοστό 1,02% ανά έτος (95% CI, 0.42-2.44%). Οι ICH χωρίς επιβίωση διέφεραν σημαντικά από την συνολική παρουσίαση ICH ($P = 0,003$). Οι περιπτώσεις με ρήξη είχαν υψηλότερο ποσοστό ICH (10,07%; 95% CI, 3,25 έως 31,21%) από ό, τι οι περιπτώσεις χωρίς ρήξη (0,43%; 95% CI, 0,11 - 1,73%). Συμπερασματικά, ασθενείς με HHT-BAVM που παρουσιάζουν αιμορραγία βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο για επανααιμορραγία σε σύγκριση με ασθενείς με BAVM που ανιχνεύονται προ της εμφάνισης συμπτωματολογίας.

Ο Shenkar et al.^[940] το 2003 προσδιόρισε πολλά γονίδια που εκφράζονται διαφορετικά σε σηραγγώδη αγγειώματα (CCMs) και AVMs και συσχετίζονται με την έκφραση της ανοσοϊστοχημείας των γονιδίων που εμπλέκονται στις αγγειακές δυσπλασίες του εγκεφάλου. Η μέθοδος ανακάλυψης γονιδίων που εφαρμόστηκε, ταυτοποίησε 42 γονίδια που ήταν σημαντικά up-regulated και 36 γονίδια που ήταν σημαντικά down-regulated σε CCMs σχέση με AVMs και STAs (επιπολής κροταφικής αρτηρίας) ($P = 0,006$). Παρομοίως, 48 γονίδια ήταν σημαντικά up-regulated και 59 γονίδια ήταν σημαντικά down-regulated σε AVMs σχέση με CCMs και STAs ($P = 0,006$). Η ανάλυση έδειξε σημαντική διαφορική έκφραση ($P < 0,05$) σε 11 από τα 15 γονίδια (παράγοντες αγγειογένεσης, υποδοχείς και δομικές πρωτεΐνες), που προηγουμένως είχαν αναφερθεί να εκφράζονται διαφορετικά σε CCMs και AVMs σε ανοσοϊστοχημική ανάλυση. Οι προσπάθειες, στο μέλλον, θα πρέπει να επιδιώξουν την επιβεβαίωση των υποψήφιων γονιδίων, που σχετίζονται ειδικά με την παθολογία των αγγειακών δυσπλασιών του εγκεφάλου και τον καθορισμό των βιολογικών συστημάτων τους και μηχανιστικής τους σχέσης.

9.4. Δυσπλασίες της φλέβας του Γαληνού

(Vein of Galen aneurysmal malformations)

9.4.1. Εισαγωγή

Η δυσπλασία της φλέβας του Γαληνού ή ανευρυσματική δυσπλασία της φλέβας του Γαληνού (Vein of Galen aneurysmal malformations - VGAM) είναι μια σπάνια αγγειακή δυσπλασία, που αφορά τον εμβρυϊκό πρόδρομο της φλέβας του

Γαληνού. Περιγράφηκε για πρώτη φορά, το 1895, από τον Steinheil. Υπάρχουν διάφορες παραλλαγές της ονομασίας που αναφέρονται στη φλέβα του Γαληνού, όμως αυτού του τύπου οι δυσπλασίες ανατομικά αφορούν διάταση της μέσης προσεγκεφαλικής φλέβας.

Ορίζουμε ως **ανευρυσματική δυσπλασία της φλέβας του Γαληνού** (Vein of Galen aneurysmal malformation – VGAM) μια καθαρή αρτηριοφλεβώδεις επικοινωνία (purely fistulous AVM) με αποστράγγιση στη μέση προσεγκεφαλική φλέβα. Άλλες αγγειακές βλάβες που προκαλούν διάταση της αληθούς φλέβας του Γαληνού, ορίζονται ως **ανευρυσματική διάταση της φλέβας του Γαληνού** (vein of Galen aneurysmal dilatation - VGAD) ή **κισός της φλέβας του Γαληνού** (vein of Galen varix - VGV). Οι VGADs είναι μια ομάδα δυσπλασιών, οι οποίες παροχετεύουν επικοινωνίες αγγείων της χοριοειδούς ή της σκληράς μήνιγγας που αποστραγγίζουν στην αληθή φλέβα του Γαληνού ή στις συνεισφέρουσες της και συνδέονται με διάταση της φλέβας του Γαληνού. Οι αληθείς VGADs είναι προβλέψιμα τροφοδοτούμενες από την οπίσθια (έσω και έξω) χοριοειδή αρτηρία, περιφερικές, μεσεγκεφαλικές αρτηρίες, την πρόσθια χοριοειδή αρτηρία, περιμεσολόβιο και μηνίγγικες αρτηρίες^[973, 974] Σχετικό εύρημα μπορεί να είναι η αγενεσία του ευθύ κόλπου. Οι VGV είναι διεσταλμένες φλέβες του Γαληνού χωρίς αρτηριοφλεβώδεις (AV) επικοινωνίες.

Η πλειοψηφία αυτών των σπάνιων δυσπλασιών είναι αλλοιώσεις υψηλής ροής, που μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρά καρδιαγγειακά και νευρολογικά επακόλουθα. Η έλευση των τεχνικών νευροαπεικόνισης σε συνδυασμό με την επεμβατική τεχνολογία, έχουν οδηγήσει σε υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης και μικρότερη νοσηρότητα σε σχέση με τις συμβατικές θεραπείες του παρελθόντος.

9.4.2. Ταξινόμηση^[2, 71]

Η ποικιλία των δυσπλασιών της φλέβας του Γαληνού δύναται να ταξινομηθεί με κλινικούς και αγγειογραφικούς όρους. Ο Yasargil^[975-977] ταξινόμησε τις δυσπλασίες της φλέβας του Γαληνού με βάση την τοποθεσία βασιζόμενος σε αγγειογραφικά ευρήματα, ενώ ο Pierre Lasjaunias^[978] επικαλείται την πηγή των

τροφοφόρων αγγείων για την ταξινόμηση των βλαβών αυτών. Η ταξινόμηση των δυσπλασιών της φλέβας του Γαληνού αναφέρονται στον Πίνακα 9.1.

Πίνακας 9.1^[2, 8]: Τα δύο συστήματα ταξινόμησης για τις δυσπλασίες της φλέβας του Γαληνού.

Σύστημα	Χαρακτηριστικά
Yasargil	<p>Τύπος I: Η απλούστερη δυσπλασία με καθαρό μέρος της δυσπλασίας εντός των δεξαμενών (pure internal fistulae) και ένα ή μερικά τροφοφόρα (μονήρης ή πολλαπλή) από τις περιμεσολόβιες και τις οπίσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες.</p> <p>Τύπος II: Τροφοδοτείται από θαλαμοδιαιττραίνουσες και τις οπίσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες.</p> <p>Τύπος III: Μικτής δομής με υποστήριξη από τις περιμεσολόβιες, θαλαμοδιαιττραίνουσες και οπίσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες. Πιο συχνός</p> <p>Τύπος IV: Παρεγχυματική δυσπλασία με τύπου II και III βλάβες είναι πιο κοινές, έχουν υψηλότερες ροές και περισσότερες συνεισφορές. (πλεξοειδή AVMs)</p>
Lasjaunias	<p>Τοιχωματικός Τύπος (Mural type): Λήψη παροχής αίματος από διαιττραίνοντες κλάδους του στελέχους από την οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία και οπίσθιες χοριοειδείς αρτηρίες στο κάτω - πλάγιο τοίχωμα της φλέβας. Συνήθως υπάρχει σε βρέφη με αναπτυξιακή καθυστέρηση και υδροκέφαλο.</p> <p>Χοριοειδείς Τύπος (Choroidal type): Μεγάλος αριθμός διμερών (άμφω) τροφοφόρων αγγείων από τις χοριοειδείς, περιμεσολόβιες και θαλαμοδιαιττραίνουσες αρτηρίες στο πρόσθιο τμήμα της μέσης προσεγκεφαλικής φλέβας.</p>

Οι δυσπλασίες της φλέβας του Γαληνού επίσης κατηγοριοποιούνται στις ακόλουθες κατηγορίες:

Grade 1: Ο βαθμός διάτασης του ευθύ κόλπου είναι ανάλογος με εκείνο της φλέβας του Γαληνού – και οι δύο μόνο ελάχιστα διευρυμένοι.

Grade 2: Η φλέβα του Γαληνού είναι πιο διατεταμένη από τον ευθύ κόλπο - και οι δύο δομές έχουν μέτρια αυξηθεί σε μέγεθος.

Grade 3: Αξιοσημείωτη διάταση και των δύο δομών.

Grade 4: Εκσεσημασμένη διεύρυνση της φλέβας του Γαληνού με φυσιολογικούς, στενωτικούς, ή απουσιάζοντες ευθείς κόλπους.

9.4.3. Επιδημιολογία

Οι δυσπλασίες της φλέβας του Γαληνού είναι σπάνιες ανωμαλίες της ενδοκράνιας αγγειακής κυκλοφορίας και αναφέρεται ότι αντιπροσωπεύουν λιγότερο από το 1% του συνόλου των αρτηριοφλεβωδών δυσπλασιών (AVMs) του εγκεφάλου στο σύνολο των περιπτώσεων με υπαραχνοειδή αιμορραγία^[979-982] και αντίστοιχα το 30% στις παιδικές ηλικίες. Ωστόσο, η πραγματική επίπτωση είναι δύσκολο να προσδιοριστεί, διότι υπάρχει σημαντική διαγνωστική σύγχυση μεταξύ των διαφόρων δυσμορφιών που συνεπάγονται ή εκβάλλουν στη φλέβα του Γαληνού ή την εμβρυϊκά πρόδρομό της, τη μέση προσεγκεφαλική φλέβα.

Οι δυσπλασίες της φλέβας του Γαληνού είναι σπάνιες αγγειακές ανωμαλίες στα παιδιά και έχουν υψηλό κίνδυνο για προοδευτική επιδείνωση του καρδιαγγειακού και κεντρικού νευρικού τους συστήματος. Περίπου το 30% των δυσπλασιών της φλέβας του Γαληνού εμφανίζεται σε νεογνά.

Φυσική εξέλιξη της νόσου: Μη αντιμετωπίσιμες δυσπλασίες της φλέβας του Γαληνού έχουν φτωχή πρόγνωση, με τα νεογνά να έχουν σχεδόν 100% θνησιμότητα και βρέφη ηλικίας 1-12 μηνών να έχουν ποσοστό \approx 60% θνησιμότητας, 7% συνολικής νοσηρότητας και 21% πιθανότητα να είναι φυσιολογικά^[983]. Παρεγχυματικά AVMs με διεύρυνση της φλέβας του Γαληνού, συμπεριφέρονται παρόμοια με άλλα AVMs.

9.4.4. Παθοφυσιολογία

Η μεγάλη εγκεφαλική φλέβα (του Γαληνού) είναι η μεγαλύτερη από τις εν τω βάθην εγκεφαλικές φλέβες, αλλά δεν υπερβαίνει τα 2 εκατοστά σε μήκος. Είναι μια μικρή, κεντρική δομή μερικά χιλιοστά πάνω από την επίφυση και είναι το αγγείο συλλογής για μία μεγάλη ομάδα φλεβών που προέρχονται από εν τω βάθην περιοχές, όπως περιοχές της μέσης γραμμής του διεγκεφάλου, τα βασικά γάγγλια και το μεσεγκέφαλο. Το σύστημα της φλέβας του Γαληνού αποστραγγίζει τους εν τω βάθην έσω θαλαμικούς πυρήνες, την έσω επιφάνεια του ινιακού και κροταφικού

λοβού και την άνω επιφάνεια της παρεγκεφαλίδας. Σχηματίζεται από την ένωση των δύο έσω εγκεφαλικών φλεβών με τις βασικές φλέβες του Rosenthal, εκτείνεται κάτω από το σπληνίο του μεσολοβίου, διαπερνά τη διασταύρωση δρεπάνου και σκηνιδίου και γίνεται ο ευθύς κόλπος όταν ενώνονται με το κάτω οβελιαίο κόλπο . Ουσία αυτής της δομής σε ανθρώπους και ζώα έχει πραγματοποιηθεί χωρίς δυσμενείς συνέπειες.

Οι γνώσεις σχετικά με την παθογένεια και την παθοφυσιολογία τους είναι περιορισμένη. Η φλέβα του Γαληνού και ο ευθύς κόλπος^[7] σχηματίζονται εμβρυολογικά στην ηλικία των 3 μηνών, όταν ο εμβρυολογικός τους πρόδρομος, η μέση προσεγκεφαλική φλέβα του Markowski, ενώνεται με τις έσω εγκεφαλικές φλέβες και τις βασικές φλέβες οπίσθια για να σχηματίσουν το φλέβα του Γαληνού. Η ανωμαλία που τελικά οδηγεί στην ανάπτυξη της παθολογίας συμβαίνει κατά τη διάρκεια της 6 - 11ης εβδομάδας της εμβρυϊκής ανάπτυξης (όταν το έμβρυο έχει μήκος 21-23 και 50mm αντίστοιχα), ως μια επίμονη εμβρυϊκή προσεγκεφαλική φλέβα του Markowski.^[984] Τα απομεινάρια των αρχέγονων αρτηριοφλεβωδών συνδέσεων, που εξακολουθούν να υπάρχουν σε αυτή την τοποθεσία υποτίθεται ότι αντιπροσωπεύουν τις διάφορες δυσπλασίες. Η φλέβα του Markowski, όπως φαίνεται από την ανατομία, αποχετεύει πραγματικά μέσα στη φλέβα του Γαληνού. Έτσι, η ονομασία δυσπλασία της Φλέβας του Γαληνού είναι στην ουσία μια παραλλαγή.

Ως εκ τούτου, μια αληθής φλέβα του Γαληνού δεν υπάρχει στην δυσπλασία της φλέβας του Γαληνού (VGAM). Επιπλέον, σε VGAM, η μέση προσεγκεφαλική φλέβα αποχετεύει μόνο AV επικοινωνίες. Σε VGAM, οι συνήθεις εν τω βάθην εγκεφαλικές δομές αποχετεύονται μέσω εναλλακτικών φλεβικών οδών, τυπικά μέσω μιας φλέβας που έχει ένα σχήμα «έψιλον» σε πλάγια αγγειογραφία εγκεφάλου^[985, 986]. Περαιτέρω αποστράγγιση της δυσπλασίας είναι, στις περισσότερες περιπτώσεις, μέσω εμβρυϊκών κόλπων του δρεπάνου (πρόδρομος του ευθύ κόλπου) προς τον άνω οβελιαίο κόλπο. Ο ευθύς κόλπος είναι συνήθως απών και επίσης συχνά παρατηρείται σε ασθενείς με VGAMs παραμονή άλλων εμβρυϊκών κόλπων, όπως ινιακός και φλεβώδεις κόλποι του ινιακού τμήματος (marginal sinuses)^[987]. Επίμονες αρτηριακές ανωμαλίες όπως ένα μεταιχμιακό αρτηριακό

δαχτυλίδι που περιλαμβάνει τις πρόσθιες και οπίσθιες χοριοειδείς αρτηρίες και τις περιμεσολόβιες αρτηρίες είναι επίσης συχνά παρούσες. Οι AV επικοινωνίες στην VGAM μπορεί να είναι μονήρης ή πολλαπλές. Συχνά τέλος, παρατηρούνται αρτηριακές αναστομώσεις μεταξύ τροφοφόρων μίσχων.

Δεδομένου ότι η φλέβα του Γαληνού δεν είναι συνδεδεμένη με δομές της σκληράς μήνιγγας, μπορεί να διαστέλλεται πάρα πολύ, πολύ περισσότερο από ό, τι ο πιο περιορισμένος ευθύς κόλπος. Το φλεβικό τοίχωμα γίνεται παχύ και σκληρό σε απάντηση στην αυξημένη ροή, πίεση και στροβιλώδη ροή. Αυτό είναι σε αντίθεση με τα αρτηριακά αγγεία, των οποίων τα τοιχώματα εξασθενούν σε απόκριση προς τους ίδιους παράγοντες.

9.4.5. Κλινική Εικόνα^[2]

Νεογνά: Κατά την ενδομήτριο ζωή, λόγω των χαμηλών αντιστάσεων της διαπλακούντιας κυκλοφορίας, η οποία ισορροπεί τη ροή της επικοινωνίας, καθιστά την τελευταία ικανοποιητικά ανεκτή από τον οργανισμό. Επίσης, η διάταση της κοιλίας της καρδιάς, συμβάλλει στην πρώιμη καρδιακή ανεπάρκεια μετά την γέννηση.

Μετά τη γέννηση, όταν η διαπλακούντια κυκλοφορία καταργείται, η ροή δια της επικοινωνίας αυξάνει απότομα, γεγονός το οποίο επιβάλλει μεγαλύτερο καρδιακό έργο για τη διατήρηση της συστηματικής κυκλοφορίας. Νεογνά με δυσπλασία της φλέβας του Γαληνού μπορεί να αναπτύξουν προοδευτικά, μια συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια στις πρώτες λίγες εβδομάδες της ζωής τους (λόγω της υψηλής ροής του αίματος).^[988] Συνήθως, η καρδιακή αυτή ανεπάρκεια/κάμψη δεν απαντά στη φαρμακευτική αγωγή. Σε σοβαρές καταστάσεις μπορεί να αναπτυχθεί μέτρια ή βαριά πολυοργανική ανεπάρκεια. Αυτά τα παιδιά παρουσιάζουν σημάδια καρδιακής ανεπάρκειας με ταχύπνοια, υψηλή τάση οξυγόνου στη σφαγίτιδα, μειωμένη παραγωγή ούρων, ηπατοσπληνομεγαλία και μεταβολική οξέωση, συχνά αμέσως μετά τη γέννηση. Άλλες κλινικές ενδείξεις κατά τη φυσικά εξέταση περιλαμβάνουν ένα πανκαρδιακό φύσημα, που κάνει την καρδιά να μοιάζει με μηχανήμα (machine-like), με ψηλαφητό καρδιακό παλμό πάνω στο λαιμό και το στήθος και ένα δυνατό κρανιακό φύσημα σχεδόν σταθερής έντασης.

Η αύξηση της πνευμονικής κυκλοφορίας οδηγεί σε πνευμονική υπέρταση. Η αυξημένη επιστροφή στο δεξιό κόλπο δημιουργεί διαφυγή από δεξιά προς τα αριστερά μέσω ανοιχτού αρτηριακού (Βοτάλλειου) πόρου, λόγω υψηλής πνευμονικής αρτηριακής πίεσης, με αποτέλεσμα εμφάνισης κυάνωσης. Αν η ροή στην επικοινωνία (fistula) είναι πολύ υψηλή μπορεί να μειώσει τη διαστολική πίεση στην αορτή και να προκαλέσει υπάρδευση των στεφανιαίων αρτηριών, που σε συνδυασμό με την αύξηση των ενδοκοιλιακών πιέσεων οδηγούν σε ισχαιμία του μυοκαρδίου.

Η υψηλή ροή / χαμηλή αντίσταση στις ενδοκράνιες επικοινωνίες οδηγεί σε καρδιακή ισχαιμία και ισχαιμία των νευρώνων εφόσον το 80% - 90% της καρδιακής παροχής του βρέφους διέρχεται από τις γαληνικά συρίγγια. Η αρτηριοφλεβική επικοινωνία προκαλεί αύξηση της πίεσης στο εγκεφαλικό φλεβικό σύστημα, που σε συνδυασμό με στενώσεις ή αποφράξεις αυτού, οδηγεί σε δυσαπορρόφηση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού με συνέπεια υδροκεφαλία. Η αύξηση της φλεβικής πίεσης μπορεί να παράγει προπέτεια των φλεβών^[989] του τριχωτού της κεφαλής. Υδροκεφαλία μπορεί επίσης να προκύψει από απόφραξη του υδραγωγού του Sylvius από τη διευρυμένη φλέβα του Γαληνού. Η φλεβική υπέρταση προκαλεί εξελισσόμενη παρεγχυματική καταστροφή που μπορεί να οδηγήσει σε νοητική καθυστέρηση.

Βρέφη: Τα βρέφη συχνά έχουν ήπια καρδιακή διεύρυνση που δεν απαιτεί συνήθως θεραπεία. Παρουσιάζονται με μια διευρυμένη περίμετρο κεφαλής, πανσυστολικό ενδοκρανικό φύσημα, προεξέχουσες φλέβες γύρω από τα μάτια και το μέτωπο και προπέτεια της πρόσθιας πηγής (full fontanelle). Ήπια υδροκεφαλία πιστεύεται ότι είναι δευτερογενής της φλεβικής υπέρτασης από υψηλής ροής επικοινωνίες και όχι από στένωση του υδραγωγού.

Μεγάλα Παιδιά: Αυτά τα παιδιά έχουν συχνά επικοινωνίες βαθειά στη μέση γραμμή. Τα τυπικά συμπτώματα περιλαμβάνουν χρόνιους πονοκεφάλους, μαθησιακές δυσκολίες, επιληπτικές κρίσεις και σπάνια, υπαραχνοειδή αιμορραγία. Παρεγχυματικά AVMs με διεύρυνση της φλέβας του Γαληνού, συνήθως

διαγιγνώσκονται αργότερα στη ζωή των παιδιών εξαιτίας νευρολογικών εκδηλώσεων,^[990] όπως εστιακών νευρολογικών ελλειμμάτων και αιμορραγίας.

Η αντιμετώπιση των νεογνών, των βρεφών και των παιδιών έχει αρκετές διαφορές μεταξύ τους ως προς το χρόνο και τα κριτήρια επιλογής των περιστατικών προς αντιμετώπιση, εφόσον παρουσιάζουν σημαντικές παθοφυσιολογικές διαφορές αλλά και διαφορετικά προγνωστικά κριτήρια. Η ταχεία όμως και αποτελεσματική θεραπεία είναι απαραίτητη, με τη μείωση του μεγέθους της ενδοκράνιας επικοινωνίας, προκειμένου να αναστραφεί ή και να σταθεροποιηθεί η ανώμαλη αιμοδυναμική.

9.4.6. Διάγνωση

Η αξιολόγηση μιας δυσπλασίας τις φλέβας του Γαληνού θα πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα: **(1) κλινικό ιστορικό και φυσική εξέταση, (2) την αξιολόγηση της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, (3) το διακρανιακό / δια της πηγής υπερηχογράφημα** είναι ένας αποτελεσματικός τρόπος για την αξιολόγηση του μεγέθους των κοιλιών του εγκεφάλου και του παρεγχύματος και για τη διάγνωση των δυσπλασιών ενδομήτρια, **(4) το υπερηχογράφημα καρδιάς** για να αξιολογήσει την καρδιακή λειτουργία και τη συναφή καρδιακή δυσπλασία, **(5) η αξονική τομογραφία (CT)** εγκεφάλου με ή χωρίς σκιαγραφικό καταδεικνύει αποτιτανώσεις του παρεγχύματος από μακροχρόνια ισχαιμίας δευτεροπαθείς της φλεβικής υπέρτασης, **(6) η μαγνητική τομογραφία (MRI)** εγκεφάλου είναι πολύ χρήσιμη για την απόκτηση πληροφοριών σχετικά με τις μορφολογικές βλάβες του εγκεφαλικού παρεγχύματος και την οριοθέτηση της δυσπλασίας σε σχέση με την φυσιολογικές δομές του εγκεφάλου, **(7) η μαγνητική αγγειογραφία (MRA)** μπορεί να καθορίσει τον τύπο της δυσπλασίας. **(8) η ψηφιακή αγγειογραφία** είναι η οριστική εξέταση που απαιτείται για να καθορίσει την αγγειακή ανατομία του συμπλέγματος, την κύρια αρτηριακή παροχή και βοηθάει στην πρόγνωση και τον προγραμματισμό της καλύτερης θεραπευτικής προσέγγισης.

Η αγγειογραφία κατά τη νεογνική περίοδο θα πρέπει να διενεργείται μόνο όταν ο εμβολισμός ενδείκνυται σε ένα χρόνο. Λόγω της περιορισμένης αρτηριακής πρόσβασης, διαγνωστική ψηφιακή αγγειογραφία μόνο δεν ενδείκνυται. Το βάρος

και περιφέρεια της κεφαλής του ασθενούς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά πριν και μετά τη θεραπεία. Η ένδειξη για το αν πρέπει και το χρονοδιάγραμμα της θεραπείας, θα πρέπει να αποφασίζεται με βάση μια προσεκτική αξιολόγηση των νευρολογικών συμπτωμάτων, την αύξηση και την ανάπτυξη του παιδιού, τις καρδιακές και άλλες συστηματικές εκδηλώσεις και τις απεικονιστικές εξετάσεις της VGAM και του εγκεφαλικού παρεγχύματος. Εάν ο ασθενής είναι κλινικά σταθερός, με ή χωρίς καρδιακή φαρμακευτική αγωγή, είναι προτιμότερο να καθυστερήσει η θεραπεία μέχρι την ηλικία των 5 - 6 μηνών.

9.4.7. Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου

9.4.7.1. Επιβεβαιωμένοι Παράγοντες κινδύνου

Οι δυσπλασίες της φλέβας του Γαληνού είναι συγγενείς. Η διεύρυνση της μεγάλης εγκεφαλικής φλέβας του Γαληνού μπορεί να συμβεί σε δυσπλασίες της φλέβας του Γαληνού ή δευτεροπαθώς σε υψηλή ροή από παρακείμενα βαθιά παρεγχυματικά AVMs ή χοριοειδή επικοινωνίες. Τα παρεγχυματικά AVMs που συνοδεύονται από διάταση της μεγάλης φλέβας του Γαληνού, μπορούν να διακριθούν από τις πραγματικές VGAM λόγω της ανάδρομης πλήρωσης του εσωτερικού της εγκεφαλικής φλέβας στην πρώτη περίπτωση.^[973]

9.5. Ανευρύσματα στην παιδική ηλικία

9.5.1. Εισαγωγή

Τα ανευρύσματα είναι εντοπισμένες, μη φυσιολογικές διαστολές των αιμοφόρων αγγείων, που συνήθως εξορμούνται από τις αρτηρίες. Τα αληθή ανευρύσματα περιλαμβάνουν όλα τα στρώματα του τοιχώματος του αγγείου, το οποίο είναι λεπτότερο αλλά γενικά πλήρες. Το αίμα εντός των αληθών ανευρυσμάτων συμμετέχει στη γενική κυκλοφορία. Τα αθηροσκληρωτικά, τα συφιλιδικά και τα συγγενή ανευρύσματα θεωρούνται αληθή ανευρύσματα. Ένα ψευδές ανεύρυσμα ή ψευδοανεύρυσμα, είναι ένα εξωαγγειακό αιμάτωμα σε επικοινωνία με τον ενδαγγειακό χώρο, που έχει περιοριστεί με χιτώνα ή τοίχωμα «walled off» από ινώδη ιστό, μια διαδικασία που συχνά ενσωματώνει ολόκληρη την περιφέρεια του αγγείου. Ψευδή ανευρύσματα συνήθως βρίσκονται σε διαρροές

από τη σύνδεση ενός συνθετικού μοσχεύματος με μια φυσική αρτηρία, καθώς και στην ασθένεια μογα-μογα.

Το αξίωμα στις παιδιατρικές ειδικότητες είναι ότι **«τα παιδιά δεν είναι μικροί ενήλικες»**. Η διαχείριση των παιδιατρικών ενδοεγκεφαλικών ανευρυσμάτων ενσαρκώνει αυτή την ιδέα. Τα παιδιατρικά ανευρύσματα διαφέρουν από τα ανευρύσματα των ενηλίκων στη θέση, το μέγεθος, τη μορφολογία, την κλινική παρουσίαση και τη φυσική ιστορία, καθιστώντας έτσι το παιδιατρικό ανεύρυσμα μια μοναδική οντότητα για τον νευροχειρουργό σε σχέση με την χειρουργική εκτίμηση και το συνολικό αποτέλεσμα. Στην πραγματικότητα, έχει προταθεί ότι ανευρύσματα σε παιδιά και ενήλικες είναι διακριτές παθολογικές οντότητες.

Έτσι, λόγω της απειλής της ρήξης με δυνητικά καταστροφικά νευρολογικά επακόλουθα, είναι επιτακτική ανάγκη των παιδιατρών να κάνουν την κατάλληλη διάγνωση και να ξεκινήσουν τη διεπιστημονική θεραπεία εγκαίρως. Η εξαιρετικά μεγάλη διάρκεια ζωής μετά από τη θεραπεία των παιδιατρικών ασθενών, επίσης, απαιτεί ότι η αντοχή της θεραπείας πρέπει να αξιολογηθεί αυστηρά.

9.5.2. Ταξινόμηση^[7]

Τα παιδιατρικά ανευρύσματα όπως και τα ανευρύσματα των ενηλίκων συνήθως συμβαίνουν σε σημεία διακλάδωσης στο εγκεφαλικό αγγειακό σύστημα, αλλά τα αγγεία που συμμετέχουν διαφέρουν σημαντικά. Τα **σακοειδή** παιδιατρικά ανευρύσματα συνήθως βρίσκονται στο διχασμό της έσω καρωτίδας^[991-995] σε ποσοστό 30%^[2], ωστόσο τα ανευρύσματα αυτά πιο συχνά παρουσιάζονται κατά τη διάρκεια της εφηβείας^[2]. Σε σύγκριση με εκείνα των ενηλίκων, τα παιδιατρικά ανευρύσματα πιο συχνά εμφανίζονται στη μέση εγκεφαλική αρτηρία και στην οπίσθια κυκλοφορία και είναι πιο πιθανό να είναι γιγαντιαία.^[996-998] Τα ανευρύσματα της σπονδυλοβασικής κυκλοφορίας, πιο συχνά εμφανίζονται στο χρονικό διάστημα από τη γέννηση μέχρι και την ηλικία των 2 ετών και είναι 3 φορές πιο συχνά σε παιδιατρικό πληθυσμό. Τα ανευρύσματα της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας τείνουν να εμφανίζονται σε πιο απομακρυσμένες τοποθεσίες στα παιδιά από ότι στους ενήλικες. Αυτές οι απομακρυσμένες βλάβες σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ενδοκράνιου αιματώματος.

Τα σακοειδή ανευρύσματα διαμέτρου άνω των 25 mm θεωρούνται **γιγαντιαία** (giant)^[2] και αποτελούν το μεγαλύτερο ποσοστό των ανευρυσμάτων που παρατηρούνται στα παιδιά σε σύγκριση με τους ενήλικες. Τα γιγαντιαία ανευρύσματα μπορεί να παρουσιαστούν με συμπτώματα χωροκατακτητική βλάβη. Το 30% των ανευρυσμάτων σε άτομα κάτω των 5 ετών είναι γιγαντιαία και έχουν 6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να βρίσκονται στην οπίσθια κυκλοφορία σε σύγκριση με τους ενήλικες. Και πάλι, η προτίμηση των φύλων είναι αντίθετη από αυτή που παρατηρείται στους ενήλικες: το 60% των γιγαντιαίων ανευρυσμάτων στους ενήλικες εμφανίζεται στις γυναίκες, ενώ το 62% των παιδιατρικών γιγαντιαίων ανευρυσμάτων εμφανίζεται στα αγόρια.

Η **ατρακτοειδής (fusiform)** μορφολογία είναι επίσης σχετικά πιο συχνή στα παιδιά.^[997, 999] **Λοιμώδη, «μυκωτικά»** ανευρύσματα συνήθως βρίσκονται είτε περιφερικά σε αγγεία του φλοιού είτε κοντά στη βάση του κρανίου και του σπληνικού κόλπου, είναι συνήθως ατρακτοειδή και μπορεί να είναι και πολλαπλά. Τα **πολλαπλά** ανευρύσματα^[2] είναι σπάνια στα παιδιά και συμβαίνουν μόνο σε ποσοστό 4% - 5% των ασθενών. Πολλαπλά ανευρύσματα σε παιδιά πιο συχνά συναντώνται μαζί με καταστάσεις όπως, η νόσος moyo-moya, τα AVM, η ινομυϊκή δυσπλασία, η δρεπανοκυτταρική αναιμία και προηγούμενη κρανιακή ακτινοβολία.

Τα παιδιατρικά ανευρύσματα έχουν την ικανότητα να εμφανιστούν **de novo** και να αναπτυχθούν με ταχύτατους ρυθμούς.^[996, 1000-1002]

9.5.3. Επιδημιολογία^[2, 7]

Επίπτωση: Η ρήξη σακικών εγκεφαλικών ανευρυσμάτων είναι η πιο συνήθης αιτία μη τραυματικής υπαραχνοειδούς αιμορραγίας (SAH) στα παιδιά. Αν και θεωρείται ότι είναι συγγενούς προέλευσης, τα ανευρύσματα σπάνια συναντώνται στον παιδιατρικό πληθυσμό, με συνολική συχνότητα εμφάνισης 0,6%,^[1003] και ακόμα πιο σπάνια στα νεογνά.^[1004, 1005] Μόνο το 12% όλων των ανευρυσμάτων συμβαίνουν σε παιδιά. Τα περισσότεροι συμβαίνουν μετά τα 10 χρόνια της ηλικίας τους, με το 80% των ασθενών που παρουσιάζονται στη δεύτερη δεκαετία της ζωής τους. Ορισμένοι έχουν σημειώσει διπλή κορυφή στην κατανομή της ηλικίας

εμφάνισης στην παιδιατρική ηλικιακή ομάδα. Μία κατά τη γέννηση έως την ηλικία των 6 ετών και στη συνέχεια και πάλι σε ηλικία 8 ετών μέχρι την εφηβεία. Σε πιο σύγχρονες σειρές, η υπαραχνοειδή αιμορραγία δεν είναι η πιο συνήθη παρουσίαση.^[997, 1000]

Τα παιδιατρικά ανευρύσματα εμφανίζονται πιο συχνά στους άνδρες, με αναλογία ανδρών-γυναικών 1,3 : 1. Κάτω των 5 ετών, η αναλογία ανδρών : γυναικών αυξάνεται σε 4 : 1.^[996] Αντιθέτως, η προτίμηση του φύλου έρχεται σε αντίθεση με τον ενήλικο πληθυσμό, όπου η αναλογία θηλυκό : αρσενικό είναι 1,6: 1.

Η ετήσια επίπτωση των νέων ενδοεγκεφαλικών ανευρυσμάτων στα παιδιά δεν έχει αναφερθεί. Η ετήσια επίπτωση αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου από νεοδιαγνωσθέντα ενδοεγκεφαλικά ανευρύσματα στα παιδιά είναι 0,18 ανά 100.000. Τα σακοειδή ανευρύσματα είναι πιο πιθανό να παρουσιαστούν με υπαραχνοειδή αιμορραγία, ενώ τα ατρακτοειδή ανευρύσματα είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν συμπτώματα χωροκατάκτησης.^[1006] Όταν εμφανιστεί υπαραχνοειδής αιμορραγία, γενικά εκδηλώνεται με χαμηλό βαθμό στην κλίμακα Hunt and Hess.^[993, 998] Η συχνότητα εμφάνισης κλινικά σημαντικού αγγειόσπασμου μετά τη ρήξη είναι επίσης σημαντικά χαμηλή.^[992, 1007] Παρ' όλα αυτά, ενδεχόμενο εγκεφαλικό έμφρακτο, δευτερογενώς του αγγειόσπασμου, μπορεί να συμβεί στα παιδιά και πρέπει να αναγνωρίζεται και να αντιμετωπίζεται άμεσα.^[1007-1009]

Περίπου 800 περιπτώσεις παιδιατρικών ενδοεγκεφαλικών ανευρυσμάτων έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία μέχρι σήμερα, ως επί το πλείστον με τη μορφή ενδιαφερόντων περιστατικών (case reports) και σειρών.

9.5.4. Παθοφυσιολογία^[2]

Η παθογένεια των ιδιοπαθών σακοειδών ανευρυσμάτων είναι αμφιλεγόμενη. Τα ανευρύσματα προκύπτουν από τις περιοχές των αγγείων που εμφανίζουν ελαττώματα του μυϊκού χιτώνα και της έσω ελαστικής μεμβράνης του μέσου χιτώνα (tunica media). Πιστεύεται ότι τα ελαττώματα της εσωτερικής στοιβάδας είναι συνήθως εκ γενετής. Μη υποστηριζόμενος ελαστικός ιστός από ένα

αγγείο έχει αποδειχθεί ότι αντέχει σε πιέσεις μέχρι και 600 mmHg, καθιστώντας έτσι την έννοια της κήλης των ελαστικών στοιχείων μέσω συγγενών ελαττωμάτων του μυϊκού χιτώνα απίθανη. Επιπλέον, ελαττώματα των έσω στοιβάδων παρατηρούνται συνήθως σε στεφανιαία και μεσεντέρια αγγεία, περιοχές όπου ανευρύσματα είναι εξαιρετικά σπάνια. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα ενδοκράνια αγγεία έχουν μόνο ένα ελαστικό πέταλο, ένα σχετικά λεπτό μέσο χιτώνα και λαμβάνουν μια σχετικά μικρή δομική στήριξη από τους γειτονικούς ιστούς. Τα vasa vasorum είναι απόντα στα μικρότερα αγγεία. Πιστεύεται λοιπόν ότι τα περισσότερα ανεύρυσμα προκύπτουν σε θέσεις όπου υπάρχει ένα εκ γενετής ελάττωμα του μυϊκού χιτώνα μαζί με βλάβη στην εσωτερική ελαστική μεμβράνη.

9.5.5. Κλινική Εικόνα^[2]

Και στα παιδιά και στους ενήλικες, η υπαραχνοειδή αιμορραγία είναι η πιο κοινή αρχική εμφάνιση ενός ανευρύσματος και παρουσιάζεται με μια τυπική κλινική εικόνα: ξαφνική εμφάνιση σοβαρής κεφαλαλγίας, που σχετίζεται με έμετο, ευερεθιστότητα και επιληπτικές κρίσεις. Το επίπεδο συνείδησης του ασθενούς συχνά επιδεινώνεται με ταχεία εξέλιξη ορισμένες φορές σε κώμα ή θάνατο. Άλλα κλινικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν, αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς, προπέτεια της μεγάλης πηγής, υδροκεφαλία, πάρεση άκρων, παράλυση κρανιακών νεύρων και πυρετό. Το 10 – 15% των παιδιών έχουν ένα λιγότερο σοβαρό αρχικό πονοκέφαλο, που καλείται αιμορραγία φρουρός (sentinel bleed), πριν από την παρουσίαση των συμπτωμάτων. Εστιακά νευρολογικά συμπτώματα που οφείλονται σε χωροκατακτητική δράση από την επέκταση ενός ανευρύσματος, μπορεί να είναι παροδικά αν και συχνά λείπουν στα παιδιά. Συμπτώματα από χωροκατάκτηση (mass effect) πιο συχνά μπορεί να οφείλονται σε ενδοκράνια υπέρταση μετά από ρήξη ανευρύσματος. Το ένα τρίτο των παιδιών με ενδοεγκεφαλικά ανευρύσματα έχουν συμπτώματα ενδοκράνιας υπέρτασης, ως αποτέλεσμα είτε του μεγέθους του ανευρύσματος είτε υδροκεφαλίας. Τα υπερτασικά συμπτώματα περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, λήθαργο, οίδημα οπτικής θηλής, προπέτεια της πηγής και εστιακά νευρολογικά σημεία όπως, παράλυση της τρίτης και έκτης εγκεφαλικής συζυγίας.

9.5.6. Διάγνωση^[2]

Ασυμπτωματική παιδιά: τα ασυμπτωματική παιδιά με παράγοντες υψηλού κινδύνου θα πρέπει να έχουν έναν έλεγχο με MRA ή ψηφιακή αγγειογραφία εγκεφάλου. Οι παράγοντες κινδύνου σε αυτό τον πληθυσμό περιλαμβάνουν: **1).** Το ισχυρό οικογενειακό ιστορικό ανευρύσματος (2 ή περισσότερα μέλη της οικογένειας να είναι γνωστό ότι έχουν ενδοκράνιο ανεύρυσμα), **2).** την αορτική στένωση, **3).** την πολυκυστική νόσο των νεφρών, **4).** την ινομυϊκή δυσπλασία και **5).** το σύνδρομο Ehlers-Danlos.

Συμπτωματικά παιδιά: Για την αξιολόγηση της υπαραχνοειδούς αιμορραγίας θα πρέπει να πραγματοποιηθεί μία αξονική ή μαγνητική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό. Οι εξετάσεις αυτές είναι πιο ευαίσθητες εάν διενεργούνται εντός 5 ημερών από την αιμορραγία. Η CT είναι επίσης χρήσιμη για την αξιολόγηση του υδροκεφάλου, του εγκεφαλικού οιδήματος και του ενδοπαρεγχυματικού αιματώματος. Η οσφυονωτιαία παρακέντηση (LP) θα πρέπει να γίνεται μόνο αν η αξονική τομογραφία δεν αποκαλύπτει υπαραχνοειδή αιμορραγία. Αυξημένη ενδοκράνια πίεση (IPC) από μια μαζική βλάβη όπως ένα ενδοεγκεφαλικό αιμάτωμα ή υδροκεφαλία, αποτελεί αντένδειξη για LP. Αν μια αξονική ή μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ή γενική εξέταση ENY τεκμηριώσει υπαραχνοειδή αιμορραγία, θα πρέπει να διενεργηθεί μια ψηφιακή αγγειογραφία εγκεφάλου τεσσάρων αγγείων. Αν και υπάρχει κάποια διαμάχη σχετικά με τη χρησιμότητα των επαναλαμβανόμενων αγγειογραφιών σε περιπτώσεις όπου η αρχική εξέταση είναι αρνητική, ένας πλήρης αγγειογραφικός έλεγχος, στο οποίο είναι ορατά τόσο τα ενδοκράνια όσο και τα εξωκράνια αγγεία συνήθως δεν χρειάζεται να επαναληφθεί.

9.5.7. Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου

9.5.7.1. Επιβεβαιωμένοι Παράγοντες κινδύνου

Πιστεύεται ότι τα ανευρύσματα προκύπτουν από συγγενή ή γενετική προδιάθεση σε συνδυασμό με επίκτητους παράγοντες, όπως η υπέρταση, ο διαβήτης και το κάπνισμα. Στους ενήλικες, οι αθηρωματικές αλλαγές, η υπέρταση

και το κάπνισμα είναι επίκτητοι παράγοντες που συμβάλλουν στο σχηματισμό ανευρυσμάτων.

Οι επίκτητοι παράγοντες είναι συνήθως απόντες στα παιδιά, γεγονός που υποδηλώνει ότι η παθοφυσιολογία είναι διαφορετική από ό, τι στους ενήλικες. Βέβαια, παράγοντας κινδύνου σε αυτό τον πληθυσμό αποτελεί το ισχυρό οικογενειακό ιστορικό ανευρύσματος, που έγκειται σε δύο ή περισσότερα μέλη της οικογένειας με γνωστό ενδοκράνιο ανεύρυσμα. Όπως αναφέρθηκε στην **παρ. 9.5.4.** τα περισσότερα ανεύρυσμα προκύπτουν σε θέσεις όπου υπάρχει ένα εκ γενετής ελάττωμα του μυϊκού χιτώνα μαζί με βλάβη στην εσωτερική ελαστική μεμβράνη.

Στα παιδιά, η υπέρταση και οι αθηρωματικές αλλαγές σπάνια παρατηρούνται. Υπέρταση, ωστόσο, μπορεί να συνυπάρχει σε ασθένειες όπως η αορτική στένωση και η πολυκυστική νόσος των νεφρών, οι οποίες συνδέονται με ενδοκράνια ανευρύσματα. Στον **Πίνακα 9.2.** αναφέρονται ασθένειες που σχετίζονται με το σχηματισμό ενδοκράνιων ανευρυσμάτων στα παιδιά.

Αορτική στένωση
Αρτηριοφλεβώδης δυσπλασία
Πολυκυστική νόσος των νεφρών
Οζώδης Σκλήρυνση
Ινομυϊκή δυσπλασία
Σύνδρομο Ehlers-Danlos
Σύνδρομο Marfan

Πίνακας 9.2^[2]: Ασθένειες που σχετίζονται με το σχηματισμό ανευρυσμάτων στα παιδιά

Τέλος, ο σχηματισμός ενός ανευρύσματος μπορεί να περιπλέκεται με κάποια κλειστή κάκωση κεφαλής.^[2] Τα τραυματικά ανευρύσματα έχουν διαταραγμένα κάποια στρώματα του τοιχώματος των αγγείων, εκτός από τον εξωτερικό χιτώνα (adventitia) και εμφανίζονται σε τυπικές θέσεις όπως είναι η πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία δίπλα στο δρέπανο, η μέση εγκεφαλική αρτηρία κατά μήκος της σφηνοειδούς ακρολοφίας (sphenoid ridge) και η οπίσθια παρεγκεφαλιδική αρτηρία κατά μήκος του σκηνιδίου.

9.5.7.2. Μυκωτικά ανευρύσματα^[2]

Τα μυκωτικά ανευρύσματα είναι πιο σωστό να ονομάζονται «λοιμώδη ανευρύσματα», δεδομένου ότι τα περισσότερα προκαλούνται από βακτηριακές παρά μυκητιασικές λοιμώξεις. Λοιμώδη ανευρύσματα συμβαίνουν συνηθέστερα λόγω σηπτικών εμβόλων, όπως σε βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα. Η διάρκεια του ανευρυσματικού σχηματισμού είναι ανησυχητικά μικρή. Υπαραχνοειδής αιμορραγία μπορεί να συμβεί μέσα σε δύο ημέρες από την εκδήλωση ενός λοιμώδους εμβολικού επεισοδίου. Οι πιο συχνά συναπαντώμενοι οργανισμοί σε παιδιατρικά ενδοκράνια λοιμώδη ανευρύσματα είναι οι α-Streptococcus, Staphylococcus, Pseudomonas και είδη του Haemophilus. Τα λοιμώδη ανευρύσματα ταξινομούνται σε τρεις κύριες μορφές: **1)** σηπτικό έμβολο από βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα, που είναι και το πιο συνηθισμένο, **2)** άμεση επέκταση από τη θέση της λοίμωξης (κατά συνέχεια ιστού), όπως η μηνιγγίτιδα, η ιγμορίτιδα ή η οστεομυελίτιδα και **3)** ιδιοπαθές λοιμώδες ανεύρυσμα, που διαγιγνώσκεται με ιστολογική εξέταση χωρίς να έχει εντοπιστεί άλλη φλεγμονώδης βλάβη.

9.6. Ασθένεια Moyamoya^[2, 7]

9.6.1. Εισαγωγή

Ο όρος **Moyamoya** προέρχεται από μια ιαπωνική λέξη που σημαίνει «ομίχλη - haze» ή «θολό σύννεφο καπνού - hazy puff of smoke» ή «το φύσημα του καπνού του τσιγάρου - puff of cigarette smoke»,^[1010] η οποία περιγράφει την αγγειογραφική εμφάνιση αυτής της χρόνιας αποφρακτικής αγγειακή εγκεφαλική νόσου. Η **ασθένεια Moyamoya (MMD)** είναι μια χρόνια, ιδιοπαθής, στενό-αποφρακτική αρτηριοπάθεια, που επηρεάζει το εγγύς τμήμα των έσω καρωτίδων αρτηριών (ICAs), της μίας αλλά συνήθως και των δύο και συνήθως στο επίπεδο του σιφονιού με επέκταση στον κύκλο του Willis, με αντισταθμιστικό σχηματισμό ενός αναστομωτικού δικτύου από πολλά μικρά, βασικά, παράπλευρα, αγγειακά κανάλια που αναπτύσσονται στη βάση του κρανίου και στα βασικά γάγγλια (αγγεία moyamoya) και έχουν ως αποτέλεσμα την χαρακτηριστική αγγειογραφική εμφάνιση από την οποία και το όνομα moyamoya.^[1010-1014] Συχνά, επηρεάζει επίσης τα εγγύς τμήματα των μέσων (MCAs) και των πρόσθιων εγκεφαλικών αρτηριών (ACAs) και

περιστασιακά τα εγγύς τμήματα των οπίσθιων εγκεφαλικών αρτηριών (PCAs). Μπορούν να παρατηρηθούν συνδεδεμένα ανευρύσματα και σπάνια AVMs.^[1015, 1016] Τελικά, τα διεσταλμένα τριχοειδή αγγεία (μογαμογα αγγεία) εξαφανίζονται με την ανάπτυξη παράπλευρων αγγείων από την έξω καρωτίδα (ECA) (τα μηνιγγικά παράπλευρα, που ονομάζεται «rete mirabile»).

Το σύνδρομο Μογαμογα (MMS) έχει κλινικά και αγγειογραφικά χαρακτηριστικά πανομοιότυπα με εκείνα της MMD αλλά αναπτύσσεται ως αποτέλεσμα μιας γνωστής υποκείμενη κατάσταση, όπως το σύνδρομο Down, ο πρωτογενής νανισμός, η δρεπανοκυτταρική αναιμία ή η νευροϊνωμάτωση. Το MMS μπορεί επίσης να αναπτυχθεί μετά από θεραπεία με ακτινοβολία.^[1017-1020] Η υποστηρικτική θεραπεία για την MMD είναι η χειρουργική επαναγγείωση των προσβεβλημένων εγκεφαλικών ημισφαιρίων μέσω άμεσων ή έμμεσων τεχνικών.

9.6.2. Επιδημιολογία

Η παιδιατρική MMD εμφανίζεται συνήθως μεταξύ των Ιαπώνων ενώ οι Κινεζικής καταγωγής και οι Κορεάτες καταλαμβάνουν τη δεύτερη θέση. Είναι πιο διαδεδομένη στην Ιαπωνία και την Κορέα (τα μισά από τα κρούσματα συμβαίνουν στην Ιαπωνία), με εκτιμώμενο επιπολασμό 9 περιπτώσεις ανά 100.000 παιδιά στην Ιαπωνία,^[1021] ενώ η επικράτηση είναι 3,16 ανά 100.000 ανθρώπους^[2]. Η επίπτωση στην Ιαπωνία είναι υψηλότερη (0,35 / 100.000 / έτος) από ότι στη Βόρεια Αμερική.^[8] Ενδοκράνιες αιμορραγίες είναι σπάνιες σε Ιαπωνικές παιδιατρικές περιπτώσεις, ενώ είναι πιο συχνές σε Κορεάτες και πολύ συχνές σε Κινέζους παιδιατρικούς ασθενείς με μογαμογα.^[2]

Μια πρόσφατη γαλλική μελέτη διαπίστωσε ότι η συχνότητα εμφάνισης της MMD είναι 0.065 ανά 100.000 παιδιά ετησίως, με μια συνολική επικράτηση της τάξης του 0,39 ανά 100.000 παιδιά.^[1021] Η MMD έχει μια διπλή κατανομή ηλικίας (εκφράζεται η άποψη ότι μπορεί να μην είναι ίδια ασθένεια^[8]). Η πρώτη αιχμή (ψηλότερη κορυφή) εμφανίζεται στον παιδιατρικό πληθυσμό, σε ηλικίες 5-9 ετών (ή 10-14 κατά άλλους^[2]) με μέσο όρο ηλικίας τα 3 έτη^[8] και η δεύτερη στα μέσα της ενήλικης ζωής, σε ηλικίες 45-49 ετών^[1022] (ή 3^η και 4^η δεκαετία κατά άλλους^[8]). Αν και το αποκορύφωμα της συχνότητας εμφάνισης της είναι στα παιδιά ηλικίας 5 έως

9 ετών, η MMD μπορεί να εμφανιστεί σε παιδιά κάθε ηλικίας, με σπάνιες περιπτώσεις να έχουν αναφερθεί κατά τη βρεφική ηλικία.^[1023] Σε παιδιά μικρότερα των 10 ετών, η MMD εμφανίζεται με την ίδια συχνότητα σε αγόρια και κορίτσια. Στα μεγαλύτερα παιδιά, η MMD είναι πολύ πιο συχνή στα νεαρά κορίτσια από ό, τι στα αγόρια, με αναλογία αρσενικών – θηλυκών 1: 1,8.^[8, 1022, 1024] Ένα οικογενειακό ιστορικό MMD ορισμένες ασιατικές οικογένειες προσδιορίζεται σε ποσοστό που φτάνει το 7-10% των ασθενών.^[8, 1025, 1026] Μονόπλευρη μογαμογα εμφανίζεται σε ποσοστό 27-39% των ασθενών με MMD ή MMS.^[1024, 1027, 1028]

9.6.3. Παθοφυσιολογία

Αν και η MMD περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1957²¹, η υποκείμενη αιτιολογία αυτής της χαρακτηριστικής στένωσης της νόσου παραμένει άγνωστη. Δεν υπάρχουν ενδείξεις φλεγμονής ή αθηρώματος σε ιστολογική εξέταση παθολογικών δειγμάτων^[1029]. Οι παθολογικές αλλαγές στα αγγεία, στην MMD, περιλαμβάνουν λέπτυνση του τοιχώματος, εκσεσημασμένη ινοκυτταρική πάχυνση του έσω χιτώνα τους, πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών στον μέσο χιτώνα, διαστολή των αρτηριδίων και ανωμαλίες του έσω ελαστικού χιτώνα (λέπτυνση ή διπλασιασμό),^[8] με νέκρωση και ασυνέχεια της έσω ελαστική μεμβράνη του σε ορισμένα αγγεία.^[2, 1029] Μπορεί επίσης να προκύψουν παρόμοιες αγγειακές μεταβολές στην καρδιά, τους νεφρούς και άλλα όργανα, γεγονός που υποδηλώνει ότι μπορεί να είναι μια συστηματική αγγειακή νόσος.^[8] Σε απάντηση στην εγκεφαλική υποάρδευση, η οποία είναι δευτεροπαθής στην στενό-αποφρακτική νόσο, υπάρχει αυξημένη έκφραση του επάγοντα την υποξία παράγοντα 1, του αγγειο-ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα και του βασικού παράγοντα ανάπτυξης της ινοβλάστης (FGF)^[1029, 1030]. Η αυξημένη έκφραση αυτών των παραγόντων ανάπτυξης θεωρείται ότι προάγει την ανάπτυξη των πολλαπλών μικρών παράπλευρων βασικών αγγείων. Η εξέλιξη των παθοφυσιολογικών αλλαγών ακολουθεί ένα άτυπο μοτίβο εμφάνισης: **1)** στένωση του διχασμού της καρωτίδας, που ακολουθείται από την εμφάνιση των αγγείων μογαμογα, **2)** επέκταση των αγγείων μογαμογα, **3)** ανάπτυξη παράπλευρου δικτύου μεταξύ της έξω καρωτίδας και των οφθαλμικών

²¹ Takeuchi K, Shimizu K. Hypogenesis of bilateral internal carotid arteries. No To Shinkei 1957; 9: 37–43

αρτηριών, **4)** το αποφρακτικό φαινόμενο εμπλέκει την οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία, **5)** η εγκεφαλική κυκλοφορία εξαρτάται από την ροή από κλάδους της έξω καρωτίδας αρτηρίας και της οπίσθια κυκλοφορίας.

Η πάχυνση του έσω χιτώνα ξεκινά στο περιφερικό άκρο των καρωτίδων και σιγά-σιγά προοδεύει, με αποτέλεσμα να θίγεται το πρόσθιο τμήμα του κύκλου του Willis. Ο έσω χιτώνας (intima) παχύνεται από ινώδη ιστό και είναι εμφανής ο πολλαπλασιασμός των ελαστικών ινών μέσα στην έσω ελαστική μεμβράνη, με αποτέλεσμα να γίνεται ελικοειδής. Η πάχυνση του έσω χιτώνα μπορεί να αρχίσει μονόπλευρα, αλλά γίνεται πάντα αμφίπλευρα. Η οπίσθια κυκλοφορία μπορεί να εμπλακεί καθώς εξελίσσεται η νόσος, ωστόσο, το σπονδυλοβασικό σύστημα σπάνια εμπλέκεται^[2].

Δευτερεύουσες αλλοιώσεις,^[2] υπό τη μορφή των παράπλευρων αγγείων, συμβαίνουν ως απόκριση στη στένωση και τη μειωμένη ροή αίματος. Υπάρχουν δύο τύποι παράπλευρων αγγείων: **ενδοεγκεφαλικά παράπλευρα** και **παράπλευρα από την κυκλοφορία της έξω καρωτίδας**. Στην πρώιμη φάση, τα ενδοεγκεφαλικά παράπλευρα είναι ένα λειτουργικό δίκτυο αγγείων στη βάση του εγκεφάλου. Προϋπάρχουσες λεπτομηνιγγικές αρτηρίες διαστέλλονται στην επιφάνεια του εγκεφάλου, δίνοντας μια υπεραιμική εμφάνιση. Τα αγγεία αυτά παίρνουν αίμα από την οπίσθια κυκλοφορία. Αργότερα, διαμηνιγγικά παράπλευρα αγγεία σχηματίζονται από το σύστημα της έξω καρωτίδας και γίνονται η κύρια πηγή της ροής στον εγκέφαλο. Αυτό οδηγεί σε μείωση των αγγείων μογατογα στη βάση του εγκεφάλου.

Το δεύτερο είδος των παράπλευρων (από την έξω καρωτίδα – rete mirabile)^[2, 8] χρειάζονται περισσότερο χρόνο για να αναπτυχθούν. Στο χρόνο που μεσολαβεί πριν την ανάπτυξη των παράπλευρων αγγείων μπορεί να προκληθούν επεισόδια ισχαιμίας. Επακόλουθη μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής προκαλεί παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, που συνήθως αρχίζουν πριν από την ηλικία των 10 ετών. Μετά την ωρίμανση των παράπλευρων αγγείων, ακολουθεί μια περίοδος ηρεμίας μέχρι τη δεύτερη κορυφή, η οποία συμβαίνει όταν οι ασθενείς βρίσκονται στην 4^η δεκαετία της ζωής τους, όπου και μπορεί να αναπτύξουν

ισχαιμία ή ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Ανώμαλα παράπλευρα αγγεία της βάσης τροφοδοτούνται από κλάδους της ICA στο πρώιμο στάδιο της νόσου και στη συνέχεια τροφοδοτούνται από την οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία σε μεταγενέστερο στάδιο (εκτείνονται στο βρεγματικό και τον κροταφικό λοβό).

Συνδεδεμένα ανευρύσματα^[2, 8]: Ενδοκράνια ανευρύσματα συχνά σχετίζονται με τη νόσο moyamoya (MMD). Αυτό μπορεί να είναι αποτέλεσμα της αυξημένης ροής διαμέσου διεσταλμένων παράπλευρων αγγείων ή μπορεί να οφείλονται στο ότι οι ασθενείς με moyamoya μπορεί επίσης να έχουν ένα εκ γενετής ελάττωμα στο αρτηριακό τοίχωμα, που τους προδιαθέτει σε ανευρύσματα. Υπάρχουν δύο κατηγορίες 2 ανευρυσμάτων moyamoya: **τα αληθή/σακοειδή ανευρύσματα**, τα οποία ποτέ δεν εξαφανίζονται σε αγγειογραφία και **τα ψευδοανευρύσματα**, τα οποία μπορεί να εξαφανιστούν σε αγγειογραφικό επανέλεγχο. Αυτά τα ανευρύσματα συμβαίνουν με την ίδια συχνότητα. Τα αληθή ανευρύσματα διακρίνονται σε 3 τύπους: **1)** συνήθεις θέσεις ανευρυσμάτων στον Κύκλο του Willis, **2)** σε περιφερειακά τμήματα των εγκεφαλικών αρτηριών, π.χ. οπίσθια / πρόσθια χοριοειδής, αρτηρία του Heubner και **3)** εντός των αγγείων moyamoya. Η συχνότητα των ανευρυσμάτων το σπονδυλοβασικό σύστημα είναι ≈ 62%, το οποίο είναι πολύ υψηλότερο από ό, τι στο γενικό πληθυσμό.^[1031] Η ανευρυσματική υπαραχνοειδή αιμορραγία μπορεί να είναι η πραγματική αιτία κάποιων αιμορραγιών, που λανθασμένα αποδίδονται σε αγγεία moyamoya. Ο χειρουργικός αποκλεισμός (clipping) είναι περίπλοκος σε αυτές τις περιπτώσεις, ειδικά αν ένα ανεύρυσμα περιβάλλεται από παράπλευρα αγγεία.

Στην ιστοπαθολογική εξέταση, τα αγγεία είναι λεπτού τοιχώματος, με ατελή εσωτερικό ελαστικό χιτώνα και μειωμένο αριθμό έσω λείων μυϊκών ινών. Τα αγγεία έχουν επομένως αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη ανευρυσματικής διάτασης και ρήξης, με αποτέλεσμα την αιμορραγία.^[1029] Το σύστημα σταδιοποίησης των Suzuki και Takaku διαχωρίζει την εξέλιξη της στενό-αποφρακτική νόσου και την ανάπτυξη παράπλευρου δικτύου σε έξι διαδοχικά στάδια.^[1010]

9.6.4. Κλινική Εικόνα^[2]

Νεανική μορφή: Η MMD σχετίζεται με το 6% των εγκεφαλικών επεισοδίων της παιδικής ηλικίας.^[1030] Συνηθέστερα, η MMD έχει ισχαιμική παρουσία (81%) στον παιδιατρικό πληθυσμό με κινητικά και αισθητικά συμπτώματα ποικίλης σοβαρότητας, που κυμαίνονται από παροδικά ισχαιμικά επεισόδια (TIA - transient ischaemic attack)^[1032] σε ποσοστό 41%, τα οποία μπορεί να εναλλάσσουν πλευρές (η εναλλασσόμενη ημιπληγία είναι ένα υποδηλωτικό κλινικό εύρημα)^[8] και RINDs (reversible ischaemic neurological deficit)^[1032] έως σταθερά νευρολογικά ελλείμματα οφειλόμενα σε ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια (έμφρακτα) σε ποσοστό 40%. Αυτά συμβαίνουν από την εγκεφαλική υποάρδευση, δευτερογενής της προϊούσας στενό-αποφρακτική νόσος της ICA, MCA, και / ή ACA. Εξαιτίας των αγγειακών περιοχών που προσβάλλονται, το παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ή το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο συχνά εκδηλώνεται με ημιπάρεση, ημιπαισθησία, δυσαρθρία, ή δυσφασία. Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα ελλείμματα είναι εστιακά και εμπεριέχουν την αποτυχία να επιτευχθεί ένας αναπτυξιακός στόχος ή την επιδείνωση των σχολικών επιδόσεων. Η ισχαιμία εμφανίζεται πιο συχνά στα όρια κατανομής μεταξύ δύο αγγειακών κλάδων (watershed areas) και τα προκαλούμενα κινητικά ελλείμματα είναι πιο εύκολο και πιο συχνά να παρατηρηθούν κατά την έναρξη. Η ισχαιμία στα όρια κατανομής της οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας (posterior watershed) οδηγεί σε ελλείμματα του οπτικού πεδίου, που οι περισσότεροι ασθενείς δεν παρατηρούν. Οι νευρολογικές εκδηλώσεις συχνά επισπεύδονται από ένταση ή υπεραερισμό (π.χ. κατά τη διάρκεια του κλάματος, πυρετού ή φυσώντας ένα πνευστό όργανο), ο οποίος πιστεύεται ότι παράγει υποκαπνία με αποτέλεσμα αντιδραστική αγγειοσυστολή. Η προσβεβλημένη πλευρά και τα εμπλεκόμενα άκρα δεν είναι πάντα σταθερά.

Σε σειρά από 143 παιδιατρικούς ασθενείς με MMD και MMS που αναφέρθηκαν από τους Scott et al, εγκεφαλικό επεισόδιο είχε συμβεί σε ποσοστό 68% και παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο σε ποσοστό 43% των ασθενών κατά την παρουσίαση. Η ενδοκράνια αιμορραγία είναι μια ασυνήθιστη παρουσίαση των ασθενών με παιδιατρική MMD, που συμβαίνει στο 3-9% των ασθενών. Αυτό είναι συνεπές σε όλες τις μελέτες από την Ασία και τη Βόρεια Αμερική.^[1033, 1034] Η

ενδοκράνια αιμορραγία θεωρείται δευτερεύουσα σε εύθραυστα ή / και ανευρυσματικά διατεταμένα βασικά αγγεία μογατογα. Βαθιά ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, ενδοκοιλιακή αιμορραγία, ή και τα δύο είναι τα πιο συχνές εμφανίσεις αιμορραγίας. Υπαραχνοειδής αιμορραγία έχει επίσης αναφερθεί.

Κινητικές διαταραχές σε περίπτωση απουσίας εγκεφαλικού επεισοδίου ή αιμορραγίας είναι μια σπάνια παρουσίαση των MMD. Αυτό πιστεύεται ότι οφείλεται στη διαστολή των μογατογα αγγείων που κινούνται μέσα στα βασικά γάγγλια.^[1035, 1036] Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν ημιβαλλισμό ή χορεία. Περιστατικά MMS που βρέθηκαν σε νευροαπεικονιστικό έλεγχο ασθενών υψηλού κινδύνου και παρεμπιπτόντως ανακαλύφθηκε MMD, είναι όλο και πιο συχνά καθώς η νευροαπεικόνιση γίνεται όλο και πιο συχνή και η ευαισθητοποίηση της νόσου γίνεται όλο και πιο διαδεδομένη.

Η κεφαλαλγία είναι το πιο κοινό σύμπτωμα, αλλά και οι επιληπτικές κρίσεις, τα εστιακά νευρολογικά ελλείμματα, οι χοριοαθετωσικές κινήσεις και οι αιμορραγίες μπορεί να επίσης να παρουσιάσουν συμπτώματα.

Μερικοί ασθενείς θα παρουσιάσουν μόνο πονοκεφάλους και επιληπτικές κρίσεις. Οι πονοκέφαλοι εμφανίζονται συχνά το πρωί μαζί με ναυτία και ανταποκρίνονται καλά σε αναστολείς των διαύλων ασβεστίου. Η εξέλιξη της νόσου είναι είτε επεισοδιακή είτε κεραυνοβόλος, με την επεισοδιακή εμφάνιση της να αποδίδεται στην καθυστέρηση της ανάπτυξη των παράπλευρων αγγείων μετά από την απόφραξη ενός αγγείου. Η ισχαιμία είναι πιο συχνή στα παιδιά από ότι στους ενήλικες. Ακούσιες χορειακές κινήσεις συμβαίνουν σε ποσοστό 3% έως 6% των ασθενών και δεν παρατηρούνται στον ύπνο. Αυτές οι κινήσεις μπορεί να είναι αρχικά και επαναλαμβανόμενες και ενεργοποιούνται από τον ενθουσιασμό και το κλάμα. Η υπαραχνοειδής αιμορραγία είναι το πιο κοινό σύμπτωμα, που οδηγεί στη διάγνωση στους ενήλικες. Ο κίνδυνος αιμορραγίας αυξάνεται στα στάδια 5 και 6 της MMD.

Ενήλικη μορφή: Στην ενήλικη μορφή της νόσου, η αιμορραγία έχει περιγραφεί ως η πιο συχνή εμφάνιση, σε ποσοστό περίπου 60%. Ρήξη των εύθραυστων αγγείων μογατογα προκαλεί αιμορραγία στα βασικά γάγγλια (BG), το

θάλαμο ή τις κοιλίες (από το κοιλιακό τοίχωμα) σε ποσοστό 70-80% των αιμορραγιών. Υπαραχνοειδής αιμορραγία μπορεί να συμβεί, συνήθως, οφειλόμενη σε ρήξη ενός συνδεδεμένου ανευρύσματος. Στην προ αξονικής τομογραφίας εποχή, η πιο κοινή μορφή της αιμορραγίας πιστευόταν ότι ήταν υπαραχνοειδής αιμορραγίας από ρήξη των αγγείων moyamoya, αλλά οι περισσότερες περιπτώσεις ήταν μάλλον ενδοκοιλιακή αιμορραγία ή υπαραχνοειδής αιμορραγία από συνδεδεμένα ανευρύσματα.^[1037]

Φυσική εξέλιξη: Αν και η βιβλιογραφία όσον αφορά τη φυσική ιστορία για την παιδιατρική MMD είναι κάπως περιορισμένη, φαίνεται να υπάρχει σχεδόν ομοιόμορφη εξέλιξη της νόσου, με υψηλό ποσοστό νέων κλινικών εκδηλώσεων σε ασθενείς χωρίς θεραπεία. Οι Imaizumi et al. παρακολούθησαν 15 παιδιατρικούς ασθενείς με MMD χωρίς θεραπεία μέχρι την ενηλικίωση. Μόνο 4 ασθενείς στη σειρά είχε ένα καλό αποτέλεσμα, χωρίς περιορισμούς στις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής, συνεχιζόμενα TIAs, ή πονοκεφάλους.^[1038] Σε σειρά, ενός μόνο κέντρου, από 35 ασθενείς με MMD, 7 από τους οποίους ήταν παιδιά κατά τη στιγμή της διάγνωσης, οι Chiu et al, ανέφεραν ότι ο κίνδυνος για υποτροπιάζον εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν 18% κατά το πρώτο έτος και περίπου 5% για κάθε επόμενο έτος. Αποτελέσματα δεν ποικίλει με την ηλικία εμφάνισης.^[1039-1043]

Η συχνότητα εμφάνισης της εξέλιξης της νόσου σε μία μελέτη ήταν 20% σε ενήλικες ασθενείς με MMD.^[1044] Οι γυναίκες ασθενείς είχαν υψηλότερο κίνδυνο εξέλιξης της νόσου από τους άντρες. Η πρόγνωση των μη θεραπευμένων MMD ήταν κακή, με 73% ποσοστό μεγάλων νευρολογικών ελλειμμάτων ή θανάτου μέσα σε δύο χρόνια από τη διάγνωση στα παιδιά και ομοίως κακές προοπτικές στους ενήλικες.^{22[1045-1049]}

Μονόπλευρη MMD έχει υψηλό ποσοστό εξέλιξης σε αμφίπλευρη νόσο. Σε μια σειρά 18 ασθενών με μονόπλευρη MMD που παρακολουθήθηκαν στο Πανεπιστήμιο του Στάνφορντ, 39% των ασθενών συνέχισαν να αναπτύσσουν τη νόσο και στην αμέτοχη πλευρά κατά μέσο όρο σε 12,7 μήνες.^[1027] Σε μια σειρά 33 ασθενών με μονόπλευρη MMD που αναφέρθηκαν από τους Smith και Scott, η

²² Chang S D, Steinberg G K: Surgical management of moyamoya disease. *Contemp Neurosurg* 22 (10): 1-9, 2000.

εξέλιξη της νόσου σε αμφίπλευρη συνέβη στο 30% των ασθενών σε μια διάρκεια κατά μέσο όρο 2,2 χρόνων.^[1028] Ο ρυθμός προόδου στην αμφίπλευρη νόσο ήταν ταχύτερος σε παιδιά κάτω των 7 ετών κατά τη διάγνωση, με μια μέση διάρκεια έως την εξέλιξη 0,9 έτη.^[1028]

Επίσης η MMD ανήκει στο ευρύ φάσμα διαταραχών που έχουν αναγνωρισθεί να ανταλλάσσουν κλινικά και ακτινολογικά χαρακτηριστικά με τη σκλήρυνση κατά πλάκας^[1050] και συχνά συγχέονται με αυτή τη διάγνωση.

9.6.5. Διάγνωση^[2, 7, 8]

Η MMD πρέπει να θεωρείται πιθανή σε παιδιά που παρουσιάζουν συμπτώματα του μόνιμης ή αναστρέψιμης εγκεφαλικής ισχαιμίας, ιδιαίτερα αν τα συμπτώματα προκαλούνται μετά από άσκηση ή υπεραερισμό. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε λεπτομερή **νευρολογική εκτίμηση**, συμπεριλαμβανομένου **του ιστορικού και της κλινικής εξέτασης**. Θα πρέπει να αναζητηθούν πληροφορίες σχετικά με νευρολογικά συμπτώματα, καθώς επίσης και στοιχεία μιας υποκείμενης κατάστασης που θα μπορούσε να προτείνει ένα MMS. Μια λεπτομερή νευρολογική εξέταση είναι απαραίτητη, προκειμένου να υπάρχει μια βάση που μπορεί να ακολουθηθεί κατά την περιεγχειρητική περίοδο. **Η νευροψυχολογική αξιολόγηση** (βασική δοκιμή IQ) μπορεί να βοηθήσει στον προσδιορισμό πιθανής αναπτυξιακής καθυστέρησης ή ειδικών λειτουργικών αναπηριών.

Ο έλεγχος σε περιπτώσεις που υπάρχει υποψία για MMD, συνήθως αρχίζει με **μια αξονική τομογραφία (CT) εγκεφάλου** χωρίς σκιαγραφικό.^[8] Έως και 40% των ισχαιμικών περιπτώσεις έχουν φυσιολογική CT. Περιοχές με χαμηλή πυκνότητα (LDAs - low density areas) που μπορεί να δει κανείς, συνήθως περιορίζονται σε φλοιώδεις και υποφλοιώδεις περιοχές, σε αντίθεση με την αθηροσκληρωτική νόσο ή την οξεία βρεφική ημιπληγία, που τείνουν να έχουν επίσης LDAs αλλά στα βασικά γάγγλια). Οι LDAs τείνουν να είναι πολλαπλές και αμφίπλευρες, ιδίως στην κατανομή της οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας (PCA) (φτωχή παράπλευρη κυκλοφορία) και είναι πιο συχνές σε παιδιά.

Η **μαγνητική τομογραφία (MRI)** και η **μαγνητική αγγειογραφία (MRA)** είναι οι εξετάσεις πρώτης γραμμής σε παιδιά που υποβάλλονται σε έλεγχο για πιθανή MMD. Η MRA αποκαλύπτει συνήθως τη στένωση ή την απόφραξη της ICA. Η ακολουθία FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) καταδεικνύει αποτελεσματικά οποιεσδήποτε περιοχές παλαιών εμφράκτων, οι οποίες συχνά βρίσκονται στα όρια κατανομών (μεθόριες περιοχές – watershed zones) μεταξύ δύο εγκεφαλικών αγγειακών περιοχών. Στις ακολουθίες FLAIR και T1 με παραμαγνητική ουσία, γραμμική φλοιώδης ενίσχυση («σήμα κισσού» - «ivy sign») μπορεί να φανεί ότι σχετίζεται με αργή ροή σε φλοιώδη αγγεία.^[1051, 1052] Η ακολουθία διάχυσης είναι ευαίσθητη για το οξύ έμφρακτο. Στις ακολουθίες T2, τα φυσιολογικά κενά ροής (normal flow voids) της ICA και MCA είναι απόντα ή έχουν μειωθεί ενώ πολλαπλά μικρά κενά ροής, που εκπροσωπούν τα παράπλευρα αγγεία μογατογα, μπορεί να δούμε στα βασικά γάγγλια και στο θάλαμο.^[1053] Στην MRA, ένα πλούσιο δίκτυο αγγείων μογατογα αποδεικνύεται καλύτερα στα παιδιά από ότι στους ενήλικες. Οι παρεγχυματικές ισχαιμικές αλλοιώσεις, συνήθως παρουσιάζονται στα όρια κατανομής μεταξύ δύο αγγειακών κλάδων (watershed areas). Η MRI και η ψηφιακή αγγειογραφία είναι αυτές που θα καταδείξουν την «ομίχλη» των αγγείων μογατογα.

Η **ψηφιακή αγγειογραφία** παραμένει η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση της MMD. Εκτός από τη συμβολή στην εδραίωση της διάγνωσης, η αγγειογραφία εντοπίζει επίσης τα κατάλληλα αγγεία για τις διαδικασίες επαναγγείωσης. Καταδεικνύει στένωση ή απόφραξη του περιφερικού τμήματος της ICA με ή χωρίς τη συμμετοχή του εγγύς τμήματος της ACA ή της MCA. Τα παράπλευρα αγγεία μογατογα που διακρίνονται στη βάση του εγκεφάλου δίνουν την εικόνα του «σύννεφου καπνού» εμφάνισης στην αγγειογραφία.

Το σύστημα σταδιοποίησης Suzuki βασίζεται στα αγγειογραφικά ευρήματα.^[1010] Έξι αγγειογραφικά στάδια της MMD περιγράφονται στον *Πίνακα 9-3* που τείνουν να εξελίσσονται μέχρι την εφηβεία και να σταθεροποιούνται κατά την ηλικία των 20 ετών.

Πίνακας 9-3: Έξι αγγειογραφικά στάδια της MMD^[1010]

Στάδιο	Ευρήματα
1	στένωση υπερεφιπιακά της ICA, συνήθως αμφίπλευρη
2	ανάπτυξη των αγγείων μογατογα στη βάση του εγκεφάλου, διασταλμένες οι ACA MCA & PCA
3	αύξηση της στένωσης της ICA και ανάδειξη των αγγείων μογατογα (οι περισσότερες περιπτώσεις διαγιγνώσκονται σε αυτό το στάδιο), μεγιστοποίηση των αγγείων μογατογα στη βάση
4	ολόκληρος ο κύκλος του Willis και οι PCAs αποφράσσονται, εξωκράνια παράπλευρα αρχίζουν να εμφανίζονται, τα αγγεία μογατογα αρχίζουν να μειώνονται
5	περαιτέρω εξέλιξη του σταδίου 4
6	πλήρης απουσία των αγγείων μογατογα και των μειζόνων εγκεφαλικών αρτηριών

Η διάγνωση της MMD απαιτεί αμφίπλευρη (αν είναι μονόπλευρη, η διάγνωση θεωρείται αμφίβολη^[1054] και αυτές οι περιπτώσεις μπορεί να εξελιχθούν σε αμφίπλευρη συμμετοχή) συμμετρική στένωση ή απόφραξη των τελικών τμημάτων των ICAs καθώς και η παρουσία διασταλμένων παράπλευρων αγγείων στη βάση του εγκεφάλου.^[1030] Άλλα χαρακτηριστικά ευρήματα περιλαμβάνουν:

- στένωση / απόφραξη ξεκινώντας από το τελικό τμήμα της ICA και μέχρι τα όρια της ACA και MCA
- μη φυσιολογικό αγγειακό δίκτυο στην περιοχή των βασικών γαγγλίων (BG) (ενδοπαρεγχυματικές αναστομώσεις)
- δια μηνιγγικές αναστομώσεις, γνωστές και ως «rete mirabile», «vault μογατογα». Συνεισφέρουσες αρτηρίες: πρόσθια προσωπική, μέση μηνιγγική, ηθμοειδική, ινιακή, σκηνιδιακή, επιπολής κροταφική (STA).
- Παράπλευρα αγγεία μογατογα μπορεί επίσης να σχηματιστούν από την έσω γναθική αρτηρία μέσω των ηθμοειδών κυψελών στον πρόσθιο εγκέφαλο, στην μετωποβασική περιοχή.

Για προεγχειρητικό σχεδιασμό, είναι απαραίτητο, η αγγειογραφία να περιλαμβάνει και εκλεκτική έγχυση των έξω καρωτίδων (ECAs) για να αξιολογηθεί η πορεία και η ποιότητα των επιπολής κροταφικών αρτηριών (STAs). Στην MMD η

αγγειογραφία σχετίζεται με υψηλότερο ποσοστό επιπλοκών από ό, τι σε μια αθηροσκληρωτική αποφρακτική νόσο. Γι αυτό το λόγο πρέπει να αποφευχθεί η αφυδάτωση πριν και η υπόταση κατά τη διάρκεια της διαδικασίας.

Μελέτες εγκεφαλικής αιματικής ροής (CBF): Η CBF μειώνεται σε παιδιά με MMD, αλλά είναι σχετικά φυσιολογική σε ενήλικες ασθενείς. Υπάρχει μια μετατόπιση της CBF από τον μετωπιαίο στον ινιακό λοβό,^[1055] πιθανόν αντανακλώνοντας την αυξανόμενη εξάρτηση της CBF από την οπίσθια κυκλοφορία. Τα παιδιά με MMD έχουν μειωμένη αυτορρύθμιση της CBF στην πίεση του αίματος και το CO₂ (με πιο μειωμένη την ικανότητα της αγγειοδιαστολής σε ανταπόκριση σε υπερκαπνία ή υπόταση από την αγγειοσυστολή σε απάντηση σε υποκαπνία ή υπέρταση).^[1056]

Η απεικόνιση διάχυσης και η αξιολόγηση της αγγειακής εφεδρείας αποτελούν σημαντικό μέρος της εργασίας και της χειρουργικής διαδικασίας λήψης αποφάσεων για τους ασθενείς με MMD. Πολλαπλές λεπτομέρειες είναι επίσης διαθέσιμες για την αξιολόγηση της εγκεφαλικής αιμάτωσης **στην SPECT** (single photon emission computed tomography) **MRI, στην MRI διάχυσης, στη BOLD** (blood oxygenation level – dependent contrast) **MRI, στη CT αιμάτωσης και το PET** (positron emission tomography) **scan**.

Ωστόσο, στο Πανεπιστήμιο του Στάνφορντ,^[7, 8] μπορούν να εκτελέσουμε **αξονική τομογραφία με Xenon (Xe-133) (xenon CT) ή MR αιμάτωσης με πρόκληση ακεταζολαμίδης** (acetazolamide) για την αξιολόγηση της αγγειακής εφεδρείας σε ασθενείς με MMD. Η xenon CT μπορεί να εντοπίσει τους τομείς χαμηλής αιμάτωσης. Όλοι οι ασθενείς υποβάλλονται σε δοκιμή ως μέρος του προεγχειρητικού τους ελέγχου και σε 6 μήνες μετεγχειρητικά. Αν και η βασική αιμάτωση είναι κατατοπιστική, η αξιολόγηση της αγγειακής εφεδρείας μέσω της πρόκλησης αγγειοδιαστολής με ακεταζολαμίδη ή υπερκαπνία παρέχει την καλύτερη ένδειξη αιμάτωσης της περιοχής σε ενδεχόμενο κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο. Η κανονική απόκριση σε πρόκληση αγγειοδιαστολής είναι μια αύξηση στην εγκεφαλική αιματική ροή σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές. Σε περιοχές με μειωμένη εφεδρεία, υπάρχει μια έλλειψη της κανονικής αύξησης της εγκεφαλικής αιματικής

ροής ή ακόμη και φαινόμενο υποκλοπής (περιοχές μειωμένης εγκεφαλικής αιματικής ροής - areas of «steal»). Οι περιοχές αυτές βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο μελλοντικών εμφράκτων. Αυτό συμβαίνει επειδή τα αγγεία είναι ήδη σε μέγιστη διαστολή. Σε ασθενείς με MMD, η χειρουργική επαναγγείωση συνιστάται για τα ημισφαίρια στα οποία παρατηρείται απουσία κανονικής αύξησης ή φαινόμενο υποκλοπής, όπου κάθε ένα από αυτά προμηνύει έναν αυξημένο κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο.

Τα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα είναι μη-ειδικά στον ενήλικα Επιληπτικές κρίσεις και επιληπτικόμορφες αλλαγές στο **ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEΓ - EEG)** είναι συχνές σε παιδιατρικούς ασθενείς με μογατογα νόσο.^[1057] Σε νεανικές περιπτώσεις, μπορεί να δει κανείς, υψηλής τάσης βραδέα κύματα σε κατάσταση ηρεμίας, κυρίως στον ινιακό και τους μετωπιαίους λοβούς. Το HEΓ δείχνει αλλαγές κατά τη διάρκεια και μετά από υπεραερισμό («φαινόμενο ανοικοδόμησης»). Ο υπεραερισμός προκαλεί συσσώρευση υψηλού δυναμικού (μονοφασικά) βραδέων κυμάτων (delta-bursts), που εξαφανίζονται όταν σταματά ο υπεραερισμός. 20 έως 60 δευτερόλεπτα αργότερα υπάρχει μια επανάληψη υψηλού δυναμικού βραδέων κυμάτων. Το πρώτο κύμα αποδίδεται σε αγγειοσυστολή. Το δεύτερο κύμα οφείλεται σε ισχαιμία, δευτερογενής σε «υποκλοπή» από μογατογα αγγεία προς τα πλέον διεσταλμένα φλοιώδη αγγεία. Σε > 50% των περιπτώσεων, μετά ή μερικές φορές συνεχόμενα με τη συσσώρευση βραδέων κυμάτων εμφανίζεται μια δεύτερη φάση βραδέων κυμάτων (αυτό το χαρακτηριστικό εύρημα ονομάζεται «φαινόμενο ανοικοδόμησης» «rebuild-up»), η οποία είναι πιο ακανόνιστη και πιο αργή από ό, τι τα προηγούμενα κύματα και συνήθως ομαλοποιείται σε ≤ 10 λεπτά.^[1058] Πρέπει να τονιστεί ότι παροδικά αγγειακά επεισόδια σε ασθενείς με μογατογα μπορεί να προκύψουν από επιληπτικές κρίσεις καθώς και από ισχαιμία.

9.6.6. Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου

Η αιτιολογία της νόσου παραμένει ασαφής. Γονιδιακοί παράγοντες αναφέρονται να σχετίζονται με την εμφάνισή της. Στοιχεία από ιστολογικές μελέτες, πρωτεομικές (μελέτη των πρωτεομάτων και τις λειτουργίες τους) αναλύσεις και

αναλύσεις ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων προτείνουν νέες θεωρίες στις οποίες βασίζεται η αιτία των αγγειακών ανωμαλιών, συμπεριλαμβανομένης της MMD.^[1029]

9.6.6.1. Επιβεβαιωμένοι Παράγοντες κινδύνου

Αν και η αιτιολογία είναι άγνωστη, η νόσος moyamoya βρίσκεται σε συσχέτιση με ορισμένες αντιγόνα HLA (B51,^[2] B40^[8] στη νεανική μορφή και B54 (20) στους ενήλικες). Ο βήτα-αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών (FGF) εμπλέκεται στη διαδικασία της νόσου και είναι άφθονος στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF). Η ανοσοϊστοχημική χρώση για β-FGF έχει καταστήσει σαφή την εμφάνιση του παράγοντα αυτού στις μήνιγγες ασθενών με MMD.

Η οικογενής εμφάνιση^[1029] της MMD έχει σημειωθεί σε ποσοστό περίπου 15% των ασθενών (ορισμένες ασιατικές οικογένειες έχουν επίπτωση που φτάνει το 7%^[8]), η οποία δείχνει ένα αυτοσωματικό κυρίαρχο μοτίβο κληρονομικότητας με ατελή διεισδυτικότητα. Γενετικές αναλύσεις στην οικογενή MMD και μελέτες συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος, αποτελούν υποσχόμενες στρατηγικές για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας αυτής της κατάστασης. Οι Achrol et al.^[1029] το 2009 αναφέρουν πρόσφατες μελέτες που έχουν διερευνήσει τους πιθανούς μηχανισμούς που διέπουν την αιτιολογία της moyamoya νόσου, συμπεριλαμβανομένης της συμμετοχής βλαστικών κυττάρων και γενετικών παραγόντων. Δίνουν επίσης μελλοντικές ερευνητικές κατευθύνσεις που υπόσχονται όχι μόνο νέες γνώσεις σχετικά με την προέλευση των MMD, αλλά ενισχύουν την κατανόησή μας στο σχηματισμό νέων αγγείων στο ΚΝΣ, που σχετίζεται με το εγκεφαλικό επεισόδιο, τις αγγειακές ανωμαλίες και την ανάπτυξη όγκων.

Συνδεδεμένες ασθένειες με την MMD^[2, 8] ή δευτεροπαθής MMD ή «quasi-moyamoya disease» ή MMS (moyamoya syndrome).^[1059] Αγγειογραφικά ευρήματα της MMD μπορεί να σχετίζονται, **α)** με την ασθένεια Graves^[1060] / θυρεοτοξίκωση, **β)** με ιστορικό φλεγμονώδους νόσου του ΚΝΣ, συμπεριλαμβανομένης της μηνιγγίτιδας και ειδικά τη φυματιώδη (TB) μηνιγγίτιδα και τη λεπτοσπείρωση, **γ)** με τη μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια, **δ)** με αγγειακές διαταραχές όπως η αθηροσκλήρωση, η ινωμυϊκή δυσπλασία και το ελαστικό ψευδοξάνθωμα, **ε)** με

συγγενείς διαταραχές όπως το σύνδρομο Down,^[1017, 1061, 1062] το σύνδρομο Marfan, το σύνδρομο Turner, η νευροϊνωμάτωση τύπου I,^[1063] η οζώδης σκλήρυνση, το σύνδρομο Apert, **στ)** με αιματολογικές διαταραχές όπως η αναιμία Fanconi, η δρεπανοκυτταρική αναιμία (στις ΗΠΑ μία από τις πιο συχνές συσχετίσεις) και το στίγμα δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, **ζ)** με κρανιοφαρυγγίωμα και οπτικό γλοίωμα, **η)** με στένωση της νεφρικής αρτηρίας και υπέρταση, **θ)** με νόσους του συνδετικού ιστού όπως ο συστηματικό ερυθματώδης λύκος (SLE) **ι)** μετά από θεραπεία με ακτινοβολία για γλοιώματα της βάση του κρανίου σε παιδιά^[1064] και **κ)** μετά από τραύμα κεφαλής.

9.6.6.2. Ενοχοποιούμενοι Παράγοντες κινδύνου

Το ιστορικό μιας φλεγμονής στην περιοχή του εγκεφάλου ή του τραχήλου^[8] έχει αναφερθεί ως ενοχοποιούμενος παράγοντας κινδύνου για MMD.

Ο Peerless^[1065] το 1997, δημοσίευσε, τα τελευταία 28 χρόνια, 39 ασθενείς με νόσο Moyamoya ή σύνδρομο που ορίζεται ως αυθόρμητη απόφραξη του κύκλου του Willis με μεγάλα παράπλευρα αγγεία της βάσης, στον Καναδά και τις ΗΠΑ. Όλοι οι ασθενείς παρουσιάστηκαν με κλινική ή ακτινολογική ένδειξη αιμορραγίας (23 ασθενείς) ή ισχαιμίας και εμφράκτου (16 ασθενείς). 12 εκ των ασθενών είχαν εγκεφαλικά ανευρύσματα που συνδέονταν με τη νόσο και 7 από τους ασθενείς με ανευρύσματα εμφάνισαν υπαραχνοειδή αιμορραγία. Η ηλικία των ασθενών κυμαίνονταν από 5 έως 47 ετών. Από αυτούς, το 58% ήταν γυναίκες. Οι φυλετικές προελεύσεις των ασθενών περιλάμβαναν Ινδιάνους της Βόρειας Αμερικής, Innuit, Ασιάτες / Πακιστανούς, Ιάπωνες, Κινέζους, ασθενείς από της Φιλιππίνες, την Κορέα, τη Μαλαισία, Ισπανόφωνους, Αφροαμερικάνους και Καυκάσιους. Οικογενής συγγένωση παρατηρήθηκε σε Ινδιάνους της Βόρειας Αμερικής, Innuit και Καυκάσιους ασθενείς. Συνδεδεμένες διαταραχές όπως η φυματίωση, η φαρυγγίτιδα, η θαλασσαιμία, η ινομυϊκή υπερπλασία, οι πολυκυστικοί νεφροί, το στίγμα δρεπανοκυτταρικής αναιμίας και η υπέρταση, ήταν συχνές σε αυτούς τους ασθενείς, όπως επίσης και η χρήση καπνού, αλκοόλ και στα ενήλικα θηλυκά η από του στόματος λήψη αντισυλληπτικών. Από αυτή τη σειρά, μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα, ότι η αιτιολογία της νόσου ή συνδρόμου Moyamoya (MMD ή MMS)

είναι πιθανόν πολυπαραγοντική, αλλά ότι ορισμένες φυλετικές και οικογενειακές ομάδες είναι πιο ευαίσθητες. Επιπλέον, το γεγονός ότι τα κλινικά και αγγειογραφικά χαρακτηριστικά είναι πανομοιότυπα, ο διαχωρισμός μεταξύ της νόσου και του συνδρόμου Μογατογα μπορεί να μην είναι χρήσιμος για την κατανόηση της αιτιολογία αυτής της διαταραχής.

Οι Levine et al.^[1066] το 1991 δημοσίευσαν περιπτώσεις ταχείας εμφάνισης ενδοκράνιας αποφρακτικής νόσος, σε γυναίκες ασθενείς που λάμβαναν από του στόματος αντισυλληπτικά και έκαναν χρήση τσιγάρων (κάπνισμα). Ανέφεραν τα κλινικά και αγγειογραφικά χαρακτηριστικά μιας επιταχυνόμενης ενδοκράνιας αποφρακτικής νόσου, που μοιάζει με MMD σε πέντε νεαρές γυναίκες που έπαιρναν από του στόματος αντισυλληπτικά (oral contraceptives - OCs) και κάπνιζαν τσιγάρα, αλλά γενικά δεν είχε άλλους εμφανείς παράγοντες κινδύνου για αγγειακή εγκεφαλική νόσο. Τρεις γυναίκες λάμβαναν OCs για τουλάχιστον 4 χρόνια, μια γυναίκα για 3 μήνες και μια για 2 εβδομάδες. Και οι πέντε γυναίκες κάπνιζαν τουλάχιστον για οκτώ έτη. Διαλείποντα και προοδευτικά πολυεστιακά γνωσιακά, οπτικά, κινητικά ή αισθητικά ημισφαιρικά συμπτώματα και σημεία αναπτύχθηκε σε όλες τις περιπτώσεις. Όλοι οι ασθενείς ανέπτυξαν εγκεφαλικά επεισόδια, σε τέσσερις από αυτούς προηγήθηκαν παροδικά ισχαιμικά επεισόδια. Η ψηφιακή αγγειογραφία κατέδειξε αμφοτερόπλευρη στένωση της υπερκλινοειδούς μοίρας της έσω καρωτίδας σε τέσσερις ασθενείς και στένωση στο εγγύς τμήμα της οπίσθια εγκεφαλικής αρτηρίας σε ένα. Επιπλέον χαρακτηριστικά περιλάμβαναν «rete mirabile» (μηνιγγικά παράπλευρα), ευρυαγγείες, σημαντικά προσθιοπλάγια γαγγλιονικά (lenticulostriate arteries) παράπλευρα αγγεία και πολυεστιακή απόφραξη απώτερων κλάδων εγκεφαλικών αγγείων. Τρεις είχαν ήπιες ανωμαλίες του ινωδογόνου του ορού, των αντιπυρηνικών αντισωμάτων, της ταχύτητα καθίζησης ερυθρών ή της IgG στο ENY. Μετά τη διακοπή των αντισυλληπτικών χαπιών και τη μείωση της χρήσης του τσιγάρου, τέσσερις γυναίκες δεν είχαν περαιτέρω εγκεφαλικά επεισόδια κατά τη διάρκεια μιας μέσης παρακολούθησης περίπου 5 χρόνων. Συμπερασματικά, ορισμένες νεαρές γυναίκες, μπορεί να αναπτύξουν κλινικά και αγγειογραφικά χαρακτηριστικά που προσομοιάζουν MMD, με τη χρήση αντισυλληπτικών και τσιγάρων. Υποθέτετε ότι η αγγειοπάθεια

ανοσολογικής αρχής μπορεί να εξηγήσει εν μέρει αυτό το ασυνήθιστο αγγειακό εγκεφαλικό σύνδρομο σε κατά τα άλλα υγιείς νεαρές γυναίκες.

10. Κύστες του εγκεφάλου στην παιδική ηλικία

10.1 Αραχνοειδείς Κύστες^[8]

Οι Αραχνοειδείς κύστες (AC) είναι συγγενείς βλάβες του ΚΝΣ και μπορεί να βρίσκονται ενδοκράνια ή στο νωτιαίο κανάλι.

10.1.1. Ενδοκράνιες αραχνοειδείς κύστες^[8, 1067]

Εισαγωγή: Το 1831 ο Bright^{23[1068]} όρισε πρώτος τις ενδοκράνιες αραχνοειδείς κύστες, και τις περιέγραψε ως «ορώδεις κύστες που σχηματίζονται σε σχέση με την αραχνοειδή μήνιγγα και προφανώς βρίσκεται μεταξύ των στρωμάτων της».

Οι ενδοκράνιες αραχνοειδείς κύστες ή αλλιώς λεπτομηνιγγικές κύστες, διακρίνονται από τις μετατραυματικές λεπτομηνιγγικές κύστες (από διαστατικά κατάγματα κρανίου) και δεν σχετίζονται με μόλυνση. Οι αραχνοειδείς κύστες (AC) είναι καλοήθειες, συγγενείς, χωροκατακτητικές βλάβες που προκύπτουν κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης από διαχωρισμό της αραχνοειδούς μεμβράνης (έτσι είναι τεχνικά ένδο-αραχνοειδείς κύστες) και περιέχουν υγρό, το οποίο είναι συνήθως ταυτόσημο με ΕΝΥ. Δεν επικοινωνούν με τις κοιλίες ή τους υπαραχνοειδείς χώρους^[1069, 1070]. Μπορεί να είναι μονόχωρες ή να έχουν διαφράγματα. Έχουν ομαλά όρια και το σχήμα τους διαμορφώνεται από τις περιβάλλουσες δομές. Το μέγεθος τους ποικίλλει, από μικρό και τυχαίο σε μεγάλο με χωροκατακτητική δράση και μεγάλη πίεση επί του υποκείμενου εγκεφάλου.^[1069-1071]

Οι αραχνοειδείς κύστες συμπίπτουν σε περίπτωση διάνοιξης. Ως εκ τούτου, τα χειρουργικά δείγματα συνήθως περιορίζονται σε ένα τμήμα του εξωτερικού

²³ Bright R: Serous cysts in the arachnoid, in Rees, Orme, Brown, Green (eds): Diseases of the Brain and Nervous System. Part I. London: Longman Group Ltd, 1831, pp 437–439

τοιχώματος. Το διαφανές τοίχωμα της κύστης είναι διαχωρισμένο από το έσω πέταλο της σκληράς μήνιγγας και την υποκείμενη χοριοειδή - αραχνοειδή. Οι περισσότερες είναι γεμάτες με διαυγές άχρωμο υγρό.

Το «Σύνδρομο αγενεσίας του κροταφικού λοβού» είναι ένας όρος που είχε χρησιμοποιηθεί για να περιγράψει τις αραχνοειδείς κύστες του μέσου κρανιακού βόθρου. Ο όρος αυτός είναι πλέον άνευ αντικειμένου δεδομένου ότι ο όγκος του εγκεφάλου σε κάθε πλευρά είναι στην πραγματικότητα ο ίδιος,^[1072] καθώς η οστική επέκταση και η μετατόπιση της εγκεφαλικής ουσίας λογαριάζονται στο παρέγχυμα που εμφανίζεται για να αντικατασταθεί από την ΑΣ.

Ταξινόμηση: Οι αραχνοειδείς κύστες ταξινομούνται σε δύο τύπους αναλόγως των ιστολογικών τους ευρημάτων^[1073]:

1. «απλές αραχνοειδείς κύστες»: πρόκειται για κύστες με αραχνοειδή επένδυση, με κύτταρα που φαίνεται να είναι σε θέση να έχουν ενεργό έκκριση ΕΝΥ. Οι κύστες του μέσου κρανιακού βόθρου φαίνεται να είναι αποκλειστικά και μόνο αυτού του τύπου.

2. κύστες με πιο πολύπλοκη επένδυση, που μπορεί επίσης να περιέχουν νευρογλοία, επένδυμα και άλλων τύπους ιστών.

Επιδημιολογία: Η συχνότητα εμφάνισης των ενδοκράνιων αραχνοειδών κυστών είναι 5 ανά 1.000 σε σειρές από αυτοψία. Περιλαμβάνουν περίπου το 1% των ενδοκράνιων μαζών. Η αναλογία αρσενικό: θηλυκό είναι 4: 1,^[1071] ενώ κατά νεότερες αναφορές η επικράτηση αυτή είναι 2: 1^[1068] και είναι πιο συχνές στην αριστερή πλευρά. Οι περισσότερες από αυτές τις βλάβες γίνονται συμπτωματικές στην πρώιμη παιδική ηλικία, ως εκ τούτου, το 60 έως 90 % όλων των ασθενών με αραχνοειδή κύστη είναι παιδιά.^[1068] Οι αμφίπλευρες αραχνοειδείς κύστες μπορεί να συμβούν στο σύνδρομο Hurler (μυκοπολυσακχαρίδωση τύπου Α).

Κατανομή: Σχεδόν όλες συμβαίνουν σε σχέση με μια αραχνοειδή δεξαμενή. Εξαιρεση αποτελούν οι ενδοεπιπιακές, που είναι οι μόνες που είναι εξωσκληρίδιες. Η κατανομή των ενδοκράνιων αραχνοειδών κυστών φαίνεται στον Πίνακα 10-1.

Πίνακας 10-1: Κατανομή των αραχνοειδών κυστών^[1074]

Τοποθεσία	%
σχισμή του Sylvius	49%
γεφυροπαραεγκεφαλιδική γωνία (CPA)	11%
υπερτετραδυμική (supracollicular)	10%
σκώληκας της παρεγκεφαλίδας	9%
εφιππιακή & υπερεφιππιακή	9%
μεσοημισφαιρική	5%
εγκεφαλική κυρτότητα	4%
Απόκλιμα	3%

Οι περισσότερες αραχνοειδείς κύστες είναι υπερσκηνιδιακές. Περίπου 50% βρίσκονται στο μέσο κρανιακό βόθρο, στον κροταφικό πόλο. Άλλες τοποθεσίες περιλαμβάνουν την υπερεφιππιακή δεξαμενή και τον οπίσθιο βόθρο, όπου πιο συχνά εμφανίζονται στη δεξαμενή της γεφυροπαραεγκεφαλιδικής γωνίας. Λιγότερο συχνές θέσεις είναι στη μεσοημισφαιρική σχισμή πάνω από την κυρτότητα ή στη χοριοειδική σχισμή, στη μεγάλη δεξαμενή, στην τετραδυμική δεξαμενή και τις αύλακες του σκώληκα.^[1069-1071, 1075]

Οι επιδερμοειδείς κύστες στη γεφυροπαραεγκεφαλιδική γωνία (CPA) μπορεί να μιμηθούν μια αραχνοειδής κύστη, αλλά έχουν υψηλό σήμα σε DWI MRI. Στη διαφορική διάγνωση των αραχνοειδών κύστεων της μέσης γραμμής του οπίσθιου βόθρου συμπεριλαμβάνονται το σύνδρομο Dandy Walker και οι παραλλαγές του, η επίμονη κύστη του Blake (persistent Blake's pouch cyst - BPC), οι οπισθοπαραεγκεφαλιδικές αραχνοειδείς κύστες, το σύνδρομο Joubert και η μεγάλη παρεγκεφαλιδική δεξαμενή.

Παθοφυσιολογία: Ο ακριβής μηχανισμός για το σχηματισμό των αραχνοειδών κύστεων δεν είναι γνωστός.^[1069, 1071] Είναι πιθανό ότι είναι δευτεροπαθείς σε «διαχωρισμό» ή εκκόλπωμα της αναπτυσσόμενης αραχνοειδούς. Μια νεώτερη αντίληψη για τις αραχνοειδείς κύστες του μέσου κρανιακού βόθρου είναι η αποτυχία των κροταφικών εμβρυϊκών μηνίγγων να συνενωθούν κατά το σχηματισμό της σχισμής του Sylvius. Αυτά τα δύο στρώματα παραμένουν διαχωρισμένα, σχηματίζοντας διπλασιασμό της αραχνοειδούς. Άλλοι μηχανισμοί

μπορεί να περιλαμβάνουν την ενεργό έκκριση υγρού από τον τοίχο κύστη και την αργή διάτασή της με παλμούς του ENY ή τη μονόδρομη ροή του ENY με βαλβιδικό μηχανισμό^[1070]. Οι αραχνοειδείς κύστες είναι γενικά σταθερές με την πάροδο του χρόνου, αν και έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αιφνίδιας ή προοδευτικής διεύρυνσης καθώς και αυτόματης υποχώρησης.^{[1076],24}

Κλινική εικόνα: Οι περισσότερες αραχνοειδείς κύστες είναι ασυμπτωματικές. Εκείνες που εμφανίσουν συμπτώματα, συνήθως το κάνουν στην πρώιμη παιδική ηλικία.^[1077] Η κλινική εικόνα ποικίλλει ανάλογα με την τοποθεσία της κύστης και μάλιστα πολλές φορές εμφανίζονται ήπια συμπτώματα λαμβάνοντας υπόψη το μεγάλο μέγεθος μερικών.

Η τυπική κλινική εικόνα των αραχνοειδών κυστών φαίνεται στον *Πίνακα 10-2*^[1077] και περιλαμβάνει: **1)** συμπτώματα ενδοκράνιας υπέρτασης (αυξημένη ICP), όπως πονοκέφαλος (H / A), ναυτία, έμετος (N / V) και λήθαργος, **2)** επιληπτικές κρίσεις, **3)** αιφνίδια επιδείνωση: **A.** λόγω αιμορραγίας (στην κύστη ή σε υποσκληρίδιο χώρο) - οι κύστες του μέσου κρανιακού βόθρου είναι διαδεδομένες για αιμορραγία λόγω ρήξης των γεφυρικών φλεβών. Ορισμένες αθλητικές οργανώσεις δεν επιτρέπουν τη συμμετοχή σε αθλήματα επαφής για αυτούς τους ασθενείς, **B.** εξαιτίας ρήξης της κύστης, **4)** εστιακή προεξοχή του κρανίου, **5)** εστιακά σημεία / συμπτώματα μίας χωροκατακτητικής βλάβης, **6)** τυχαίο εύρημα το οποίο ανακαλύφθηκε κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης μιας άσχετης κατάστασης, **7)** οι υπερεφιπιακοί κύστες μπορούν επιπροσθέτως να παρουσιαστούν με^[1078]: **A.** υδροκεφαλία (πιθανώς λόγω της συμπίεσης της τρίτης κοιλίας), **B.** ενδοκρινικά συμπτώματα τα οποία παρατηρούνται σε ποσοστό μέχρι και 60% και περιλαμβάνουν πρώιμη ήβη, **Γ.** ακούσιες κινήσεις της κεφαλής (head bobbing) (το λεγόμενο «bobble-head doll syndrome»^[1079, 1080]) θεωρείται ότι υποδηλώνουν υπερεφιπιακές κύστες, αλλά εμφανίζεται μόλις σε ποσοστό 10%, **Δ.** προβλήματα όρασης.

Πίνακας 10-2: Τυπικές παρουσιάσεις αραχνοειδών κυστών

²⁴ Falcone C, Tinelli E, Pierallini A, et al. Spontaneous disappearance of juxta-sylvian cyst: MRI study and clinical evaluations [in Italian]. Riv Neuroradiol 2005;18:54–58.

Κύστες μέσου κρανιακού βόθρου	Υπερεφιπιακές κύστες με υδροκέφαλο	Διάχυτες υπέρ ή υποσκληνίδες κύστες με υδροκέφαλο
επιληπτικές κρίσεις πονοκέφαλος ημιπάρεση	ενδοκράνια υπέρταση, κρανιομεγαλία, αναπτυξιακή καθυστέρηση, απώλεια της όρασης, πρώιμη ήβη σύνδρομο «bobble - head doll»	ενδοκράνια υπέρταση, κρανιομεγαλία, αναπτυξιακή καθυστέρηση

Ιστολογική εικόνα: Μικροσκοπικά, το τοίχωμα της κύστης αποτελείται από μία αγγειακή κολλαγονούχο μεμβράνη με τυπική επένδυση από αποπεπλατυσμένα αραχνοειδή/ μηνιγγοθηλιακά κύτταρα θετικά για το αντιγόνο επιθηλιακής μεμβράνης (EMA) και αρνητικά για το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA).^[8, 1081, 1082] Επίσης στερούνται μεμβράνης με νευρογλοιακό περιορισμό.^[1069]

Διάγνωση: Η τακτική αξιολόγηση με αξονική ή μαγνητική τομογραφία είναι συνήθως ικανοποιητική. Περαιτέρω αξιολόγηση με σκιαγραφικό στο ENY ή μελέτες ροής του ENY (δεξαμενογραφία, κοιλιογραφία...) είναι μόνο περιστασιακά απαραίτητες για τη διάγνωση βλαβών της μέσης γραμμής υπερεφιπιακά και του οπισθίου βόθρου.^[1077] Η ταξινόμηση των αραχνοειδών κύστεων του μέσου κρανιακού βόθρου με βάση απεικονιστικά κριτήρια, φαίνεται στον *Πίνακα 10-3*.

Πίνακας 10-3: CT Ταξινόμηση των αραχνοειδών κύστεων της σχισμής του Sylvius^[1083]

Τύπου I: μικρή, αμφίκυρτη, που βρίσκεται στο πρόσθιο κροταφικό άκρο. Χωρίς χωροκατάκτηση. Επικοινωνεί με τον υπαραχνοειδή χώρο σε CT δεξαμενογραφία με υδατοδιαλυτό σκιαγραφικό στο ENY (WS-CTC)
Τύπου II: περιλαμβάνει εγγύς και ενδιάμεσα τμήματα της σχισμής του Sylvius. Εντελώς ανοιχτή νήσος της δίνει ορθογώνιο σχήμα. Μερική επικοινωνία σε WS-CTC
Τύπου III: περιλαμβάνει ολόκληρη τη σχισμή του Sylvius. Αξιοσημείωτη παρεκτόπιση της μέσης γραμμής. Διεύρυνση των οστών του μέσου κρανιακού βόθρου (ανύψωση της ελάσσονος πτέρυγας του σφηνοειδούς, προς τα έξω)

επέκταση της λεπιδοειδούς μοίρας του κροταφικού οστού). Ελάχιστη επικοινωνία σε WS-CTC. Η χειρουργική θεραπεία συνήθως δεν οδηγεί σε συνολική επανεπέκταση του εγκεφάλου (μπορεί να πλησιάσει την τύπου II βλάβη).

Αξονική τομογραφία: Ομαλών ορίων μη αποτιτανωμένη εξωπαραεγχυματική κυστική μάζα με πυκνότητα παρόμοια με το ENY και χωρίς ενίσχυση με ενδοφλέβιο σκιαγραφικό. Συνήθως, παρατηρείται η επέκταση των γειτονικών οστών με αναδιαμόρφωση αυτών, επιβεβαιώνοντας το χρόνιο χαρακτήρα τους. Συχνά σχετίζεται με κοιλιομεγαλία (στο 64% των υπερσκληνίδιων περιπτώσεων και το 80% των υποσκληνίδιων κύστεων). Οι αραχνοειδείς κύστες της κυρτότητας ή του μέσου κρανιακού βόθρου ασκούν πιεστικά φαινόμενα στον παρακείμενο εγκέφαλο και μπορούν να συμπιέσουν τη σύστοιχη πλάγια κοιλία και να προκαλέσουν μετατόπιση της μέσης γραμμής. Υπερεφιπιακές κύστες ή κύστες του τετράδουμου πετάλου και της μέσης γραμμής του οπισθίου βόθρου μπορούν να συμπιέσουν την τρίτη και την τέταρτη κοιλία και να προκαλέσουν υδροκέφαλο αποφράσσοντας το τρήμα του Monro ή τον υδραγωγό του Sylvius.

Μαγνητική τομογραφία (MRI): Έντονα οριοθετημένες, εξωπαραεγχυματικές κύστες, που μπορεί να εκτοπίζουν ή να παραμορφώνουν τον παρακείμενο εγκέφαλο. Η κλασική αραχνοειδής κύστη δεν έχει κάποια αναγνωρίσιμη εσωτερική αρχιτεκτονική και δεν ενισχύεται μετά την χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας. Η κύστη έχει συνήθως την ίδια ένταση του σήματος, όπως το ENY σε όλες τις ακολουθίες. Περιστασιακά, εντούτοις, αιμορραγία, υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες ή έλλειψη ροής εντός της κύστης, μπορεί να περιπλέξουν την εμφάνιση της στην MRI.^[1069-1071] Οι αραχνοειδείς κύστες έχουν αυξημένο επιπολασμό συνύπαρξης με υποσκληρίδια αιματώματα, ειδικά όταν εμφανίζονται στο μέσο κρανιακό βόθρο.^[1067] Η MRI είναι καλύτερη από CT στη διαφοροποίηση του ENY που περιέχεται στις αραχνοειδείς κύστες από το υγρό σε νεοπλασματικές κύστες. Μπορούν επίσης να είναι πιο εμφανή τα τοιχώματα της κύστης.

Δεξαμενογραφία ή Κοιλιογραφία: Πρόκειται για απεικονιστικές εξετάσεις που πραγματοποιούνται χρησιμοποιώντας είτε ιωδιούχο σκιαγραφικό ή ιχνηθέτες ραδιονουκλεϊδίων. Το κυμαινόμενο ποσοστό θολερότητας στις εξετάσεις αυτές έχει

οδηγήσει σε δυσκολία συσχέτισης των αποτελεσμάτων με τα εγχειρητικά ευρήματα. Ορισμένες κύστες είναι στην πραγματικότητα εκκολπωματώδεις και μπορούν να γεμίσουν με ραδιοιχνηθέτες ή ιωδιούχο σκιαγραφικό.

Αιτιολογία^[1084]: Οι αραχνοειδείς κύστες είναι συγγενείς βλάβες του ΚΝΣ. Οι περισσότερες προκύπτουν ως αναπτυξιακές ανωμαλίες^[1074, 1085-1092] και περιέχουν σαφώς καθαρό υγρό σαν ΕΝΥ (CSF-like). Σε ορισμένες περιπτώσεις, αυτές οι κύστες παρατηρούνται σε ασθενείς με αγενεσία του μεσολόβιου και δυσπλασίες του φλεβικού συστήματος του εγκεφάλου, οι οποίες υποδηλώνουν ένα πιο έντονο αναπτυξιακό ελάττωμα.^[1068] Οι αραχνοειδείς κύστες το πιο πιθανό είναι να προέρχονται από μια μικρή ανωμαλία στην ανάπτυξη της αραχνοειδούς, που οδηγεί σε διάσπαση ή διπλασιασμό της αραχνοειδούς μεμβράνης.^[1085, 1087-1089] Έχει επίσης προταθεί ότι η κύστη αναπτύσσεται από ένα ελάττωμα στη συμπύκνωση του μεσεγγύματος ή από ανωμαλίες της ροής του ΕΝΥ.^[1074, 1090-1094] Η συσχέτιση με άλλες αναπτυξιακές ανωμαλίες του εγκεφάλου, όπως ετεροτοπίες, υποστηρίζει αυτή την αναπτυξιακή θεωρία. Παρόλα αυτά, η προέλευση των αραχνοειδών κύστεων είναι ακόμα ένα θέμα συζήτησης. Παρά τις πολυάριθμες επιστημονικές θεωρίες, τίποτα δεν έχει αποδειχθεί ακόμα.

Μια σειρά από ενδιαφέρουσες θεωρίες έχουν προταθεί για να εξηγήσουν τα αίτια και την επέκταση αυτών των κύστεων^[1084]:

1). Ένας σφαιρικός βαλβιδικός μηχανισμός (ball-valve mechanism), δηλαδή μια πιθανή ανατομική επικοινωνία μεταξύ της κύστης και του υπαραχνοειδούς χώρου, που μπορεί να δράσει ως μονόδρομος βαλβιδικός μηχανισμός, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τη διεύρυνση της κύστης.^[1095-1097] Σύμφωνα με την υπόθεση του σφαιρικού βαλβιδικού μηχανισμού, μια ανατομική σχισμή του τοιχώματος της κύστης δρα λειτουργικά ως μία μονόδρομη βαλβίδα, που επιτρέπει την ελεύθερη είσοδο του ΕΝΥ αλλά εμποδίζει την έξοδό του στον υπαραχνοειδή χώρο. Η μονόδρομη παλμική κίνηση του ΕΝΥ έχει αποδειχθεί από μελέτες με cine-MRI εγκεφάλου και έχει επιβεβαιωθεί σε ενδοσκοπική χειρουργική εξετάζοντας το εσωτερικό του τοιχώματος της κύστης.^[1097]

2). Μια οσμωτική βαθμίδα μεταξύ του έσω και του έξω τμήματος του κυστικού σχηματισμού, που είναι υπεύθυνη για την κλίση που καθοδηγεί τη μεταφορά του ρευστού μέσου. Η θεωρία αυτή στερείται υποστήριξης δεδομένης της μεγάλης ομοιότητας στη σύνθεση μεταξύ του ΕΝΥ και του υγρού περιεχομένου της κύστης^[1092]. Δεν υπήρξε καμία ένδειξη είτε στεγανότητας των εξωκυττάρων χώρων στο τοίχωμα της κύστης είτε μια ενεργή διακυτταρική κίνηση υγρού σε κάποια μελέτη.^[1074, 1090, 1091]

3). Δυσπλασία, δηλαδή πανίδευση υγρού περιεχομένου σε αγενεσία κάποιου εγκεφαλικού λοβού.^[1085, 1087-1089]

4). Υπερέκκριση υγρού από τα επιθηλιακά κύτταρα του τοιχώματος του αυλού των κύστεων.^[1074, 1087, 1089-1093, 1098, 1099] Η παραγωγή υγρού από τα κύτταρα που επενδύουν το τοίχωμα της κύστης είναι μια άλλη πτυχή που έχει ληφθεί υπόψη. Υπάρχουν μορφολογικά και υπερδομικά (νανοδομικά) στοιχεία που στηρίζουν την εκκριτική φύση του τοιχώματος της κύστης. Σε μικροσκοπική δομή, τα κύτταρα που επενδύουν το τοίχωμα της κύστης αποδεικνύουν την παρουσία μικρολαχνών στην επιφάνεια του αυλού και κυτταροπλασματικών κυστιδίων, που συνάδουν με την έκκριση υγρού.^[1099] Επιπλέον, το ένζυμο Na-K τριφωσφορική αδενοσίνη, που αποδεικνύεται ανοσοϊστοχημικά στις μεμβράνες του πλάσματος που επενδύουν την κοιλότητα στην αυλική της πλευρά και κοντά στις μεσοκυττάρειες σχισμές στην βασεοπλευρική πλευρά, είναι μία οργανωτική δομή συνεπής με τη μεταφορά ρευστού προς τον αυλό.^[1087] Βέβαια από την άλλη πλευρά, το επιχείρημα κατά της συνεχούς έκκρισης έγκειται στο γεγονός ότι οι κύστες συχνά παραμένουν στατικές σε μέγεθος και μερικές φορές εξαφανίζονται, αποδεικνύοντας έτσι ότι η έκκριση δεν είναι ούτε καθολική ούτε πιθανόν ο μόνος μηχανισμός που εμπλέκεται. Ο Schumann και οι συνεργάτες του, το 2000,^[1098] περιέγραψαν εκτοπία του χοριοειδούς πλέγματος μέσα σε μια αυξανόμενη αραχνοειδή κύστη. Τα αποτελέσματα αυτά φαίνεται να θέτουν τη θεωρία της υπερέκκριση στη σωστή της διάσταση.

Σε 208 δημοσιευμένες περιπτώσεις αραχνοειδών κύστεων, που αναλύθηκαν από τον Rengachary και τους συνεργάτες του το 1978 & 1981,^[1074, 1090]

διαπιστώθηκε ότι τα δομικά χαρακτηριστικά του τοιχώματος της αραχνοειδούς κύστης, που διαφοροποιούνται από την κανονική αραχνοειδή μεμβράνη είναι τα εξής: **1)** η διάσπαση της αραχνοειδούς μεμβράνης στα όρια της κύστης, **2)** ένα παχύ στρώμα κολλαγόνου στο τοίχωμα της κύστης, **3)** η απουσία διερχόμενων δοκιδωτών διαδικασιών στο εσωτερικό της κύστης και **4)** η παρουσία υπερπλαστικών αραχνοειδών κυττάρων στο τοίχωμα κύστης.

Σε μια μελέτη πέντε περιπτώσεων, οι Miyagami και Tsubokawa,^[1093] το 1993, ανέφεραν ότι η δομή του τοιχώματος της αραχνοειδούς κύστης ήταν παρόμοια με εκείνη της φυσιολογικής αραχνοειδούς μεμβράνης και ότι η εσωτερική επιφάνεια του τοιχώματος της αραχνοειδούς κύστης σχηματίζεται από ένα ή περισσότερα στρώματα αραχνοειδών κυττάρων με αδύναμη συνοχή, τα οποία περιέχουν μεγάλους εξωκυττάριο χώρους, αλλά δεν έχουν μικρολάχνες. Αυτές οι κύστες φάνηκε να είναι πραγματικά ενδοαραχνοειδείς στην εντόπισή τους και να σχηματίζονται με το διαχωρισμό ή τον διπλασιασμό της αραχνοειδούς μεμβράνης.^[1074, 1090, 1091]

Σε μια άλλη μελέτη εννέα περιπτώσεων, οι Schachenmayr και Friede το 1979,^[1092] διαπίστωσαν ότι το κυρίαρχο φαινόμενο στο τοίχωμα της κύστης ήταν η απουσία της φυσιολογικής δοκίδωσης του υπαραχνοειδούς χώρου και οι δοκίδες αντικαθίσταται από πυκνά ινίδια κολλαγόνου και μερικά διάσπαρτα κύτταρα μεταξύ τους. Δεν διαπίστωσαν κανένα αποδεικτικό στοιχείο στεγανότητα των εξωκυττάρων χώρων στο τοίχωμα της κύστης.

Οι Nakagawa et al.^[1100] το 1988, μετά μελέτη 48 χειρουργικών περιπτώσεων και 11 αυτοψιών και εξετάζοντας ιστολογικά το τοίχωμα των κύστεων, διατύπωσαν την υπόθεση ότι μια ετεροτοπία (εκτοπία) του χοριοειδούς πλέγματος στον υπαραχνοειδή χώρο, μπορεί να εκκρίνει ENY και μπορεί να διαχωρίσει την αραχνοειδή μεμβράνη, σχηματίζοντας έτσι μια αυξανόμενη κύστη. Σε μια άλλη ενδιαφέρουσα περίπτωση, μετά από κρανιοτομή και ολική αφαίρεση ενός κακοήθους θηλώματος του χοριοειδούς πλέγματος, μια μεγάλη κύστη που έμοιαζε με αραχνοειδή κύστη εμφανίστηκε στον αριστερό μετωπιαίο λοβό κατά μήκος της οδού της κοιλιακής παροχέτευσης. Η κύστη φαίνεται να είχε σχηματιστεί από την

έκκριση ENY από το μεταστατικό χοριοειδές πλέγμα. Η υπόθεση αυτή φαίνεται να υποστηρίζει την υπόθεση των συγγραφέων. Επίσης η συγκεκριμένη υπόθεση ενισχύεται και από νεότερη αναφορά των Schuhmann et al.^[1098] το 2000, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, οι οποίοι περιέγραψαν μια ασυνήθιστη και σπάνια περίπτωση ενός αγοριού 6 ετών το οποίο παρουσιάστηκε με μια αραχνοειδής κύστη στη γεφυροπαρεγκεφαλιδική γωνία, με ενσωματωμένο ένα έκτοπο τμήμα χοριοειδούς πλέγματος. Διενεργήθηκε μικροχειρουργική εκτομή του τοιχώματος της κύστης και ο ιστός χοριοειδούς πλέγματος εντοπίστηκε και να αφαιρέθηκε.

Εκτιμώντας συνολικά τις αραχνοειδείς κύστες του οπισθίου βόθρου αυτές εμφανίζουν απομεινάρια του χοριοειδούς πλέγματος, ενώ οι υπερεφιπιακές και προγεφυρικές κύστες παρουσιάζουν νευρογλοιακά στοιχεία που μοιάζουν με εκείνα που βρίσκονται στο έδαφος της τρίτης κοιλίας.^[1068]

Ένας μικρός αριθμός σχετίζεται με νεοπλάσματα^[1084] ή μπορεί να εμφανιστεί δευτεροπαθώς μετά από σε τραύμα, μαστοειδίτιδα, μηνιγγίτιδα, υπαραχνοειδή αιμορραγία^[1082] και χειρουργική επέμβαση.^[1084, 1086] Οι τραυματικές αραχνοειδείς κύστες φαίνεται να εμφανίζονται μετά από ήσσονος σημασίας κλειστά τραύματα κεφαλής κατά τη βρεφική ηλικία και μπορεί να προκληθούν από διαχωρισμό της αραχνοειδούς στο πλαίσιο ελλিপών δεξαμενών κατά τη βρεφική ηλικία. Η παθολογική εξέταση συνήθως αποκαλύπτει ένα κυστικό τοίχωμα που μοιάζει με φυσιολογική αραχνοειδή. Ωστόσο, η θέση της κύστης φαίνεται να προσδιορίζει την παθολογική της εμφάνιση.^[1068]

Οι ακουαπορίνες (aquaporins - AQP)²⁵ ενεργούν ως υποθετικά κανάλια νερού, που έχουν προσφέρει νέες ιδέες για τη διατήρηση της ισορροπίας του νερού σε πολλές ανατομικές περιοχές, στον άνθρωπο, στα ζώα, στα φυτά άλλα και σε μικροοργανισμούς.^[1102] Συνθέτουν μια οικογένεια από 13 αναγνωρισμένα μέλη, αριθμημένα από το 0 έως το 12.^[1102-1107] Διανέμονται παντού, αλλά κατά προτίμηση εστιάζονται στα επιθηλιακά κύτταρα που επενδύουν ιστούς εξειδικευμένους για την

²⁵ Οι ακουαπορίνες είναι ενσωματωμένες μεμβρανικές πρωτεΐνες από μια μεγαλύτερη οικογένεια των μεγάλων εγγενών πρωτεϊνών (major intrinsic proteins - MIP) που σχηματίζουν πόρους στην μεμβράνη βιολογικών κυττάρων.**1101. Agre, P., *The aquaporin water channels. Proc Am Thorac Soc, 2006. 3(1): p. 5-13.***

έκκριση και απορρόφηση νερού όπως τα νεφρικά σωληνάκια και οι αγωγοί συλλογής,^[1102] ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός (blood – brain barrier) και ο αιματοεγκεφαλονωτιαίος (CSF – blood barrier).^[1103] Στο κεντρικό νευρικό σύστημα έχουν ταυτοποιηθεί κυρίως τρεις AQPs: η AQP1 στο χοριοειδές πλέγμα,^[1108, 1109] η AQP4 στα αστροκύτταρα (στο τέλος των ποδιών – end - feet) του αιματοεγκεφαλικού φραγμού,^[1103] και η AQP9, που περιγράφηκε για πρώτη φορά στα tanycytes²⁶ και σε νευρώνες ευαίσθητους στη γλυκόζη.^[1102, 1103] Οι Basaldella et al.^[1084] το 2007, λαμβάνοντας υπόψη όλα τα δεδομένα από τις προηγούμενες θεωρίες, που αφορούν τα αίτια σχηματισμού των αραχνοειδών κύστεων, έλεγξαν την AQP1, η οποία φαίνεται να είναι το πιο ρεαλιστικό μέλος από τις AQPs που εκφράζονται σε αυτό το είδος της διαταραχής. Λόγω τεχνικών ορίων της ανοσοϊστοχημείας, είναι αδύνατο να αποκλειστεί η έκφραση και άλλων μελών της οικογένειας AQP σε υποκυτταρικό επίπεδο. Σύμφωνα με την μελέτη του Basaldella δεν υπήρχε χρώση για AQP1 στις αραχνοειδείς λάχνες, όπου λαμβάνει χώρα η απορρόφηση του ENY, προσφέροντας έτσι περισσότερα στοιχεία για τη μηχανική θεωρία της διαφοράς πίεσης στην απορρόφηση του ENY και για τη μετάφραση του σφαιρικού βαλβιδικού μηχανισμού στην ανάπτυξη της κύστης.

Οικογενής εμφάνιση έχει αναφερθεί μόνο σε ελάχιστες περιπτώσεις.^[1068, 1110] Επίσης έχει αποδειχθεί μια σχέση μεταξύ αμφίπλευρων αραχνοειδών κύστεων της σχισμής του Sylvius και της γλουταρικής οξυουρία τύπου I.^[1068, 1111]

10.1.2. Νωτιαίες αραχνοειδείς κύστες^[8]

Οι νωτιαίες αραχνοειδείς κύστες είναι συγγενείς βλάβες του ΚΝΣ που εμφανίζονται στον νωτιαίο σωλήνα.^[1087] Είναι σχεδόν πάντα ραχιαία, πιο συχνά στη θωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Μια κοιλιακή κύστη, θεωρείται συνήθως νευρεντερική κύστη. Οι περισσότερες είναι πραγματικά **εξωσκληρίδιες** και αυτές μερικές φορές αναφέρονται ως κύστες ή αραχνοειδή εκκολπώματα στον επισκληρίδιο χώρο,^[1085, 1086] (βλέπε παρ. 10.1.2.1.). Οι **ενδοσκληρίδιες** αραχνοειδείς

²⁶ **Tanycytes:** είναι ειδικά επενδυματικά κύτταρα που βρίσκονται στην τρίτη κοιλία του εγκεφάλου, και στο έδαφος της τέταρτης κοιλίας και έχουν πορεία που εκτείνεται βαθιά μέσα στον υποθάλαμο. Είναι πιθανό ότι η λειτουργία τους είναι να μεταφέρουν χημικά σήματα από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF) στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Ο όρος tanycyte προέρχεται από την ελληνική λέξη **Tanus** που σημαίνει επίμηκες.

κύστες μπορεί να είναι εκ γενετής, από συγγενή ανεπάρκεια εντός της αραχνοειδούς μήνιγγας ή μπορεί να είναι αποτέλεσμα λοίμωξης ή τραύματος.^[1086] Υπερδομική εξέταση έδειξε ότι το τοίχωμα της κύστη σχηματίζεται από διαχωρισμό της αραχνοειδούς μεμβράνης, σε ένα εσωτερικό και ένα εξωτερικό φύλλο που περιβάλλει την κοιλότητα της κύστη.^[1074, 1090, 1091, 1093]

Συνήθως είναι ασυμπτωματικές ακόμη και αν είναι μεγάλες. Σε μεμονωμένη περίπτωση, όπως περιγράφουν οι Arenaza Basterrechea et al.^[1112] το 2014, νωτιαία αραχνοειδής κύστη έχει παρουσιαστεί με πονοκέφαλο σε άσκηση.

10.1.2.1. Νωτιαίες εξωσκληρίδιες αραχνοειδείς κύστες^[1113]

Εισαγωγή: Οι νωτιαίες εξωσκληρίδιες αραχνοειδείς κύστες είναι μια σπάνια αιτία συμπίεση του νωτιαίου μυελού.^[1114-1119] Συνήθως αναφέρονται ως κύστες ή αραχνοειδή εκκολπώματα στον επισκληρίδιο χώρο,^[1085, 1086] τα οποία μπορεί να σχετίζονται με κυφοσκολίωση σε ανηλικούς ή με νωτιαίο δυσραφισμό. Μεμονωμένες εξωσκληρίδιες αραχνοειδείς κύστες έχουν αναφερθεί σε αρκετές μελέτες, αλλά πολλαπλές εξωσκληρίδιες αραχνοειδείς κύστες πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί. Υπάρχουν μόνο λίγες αναφορές στις οποίες περιγράφονται πολλαπλές βλάβες^[1119, 1120] αλλά μόνο μία από αυτές ήταν «αληθής» περίπτωση πολλαπλών βλαβών.^[1119] Οι Suryaningtyas and Arifin^[1121] το 2007, ανέφεραν μια άλλη περίπτωση ενός 14 χρόνου αγοριού που παρουσιάστηκε με συμπτωματικές πολλαπλές εξωσκληρίδιες αραχνοειδείς κύστες. Κάθε κύστη σχετίστηκε με ένα σκληραίο ελάττωμα, που υποδήλωνε μια υποκείμενη αδυναμία της σκληράς μήνιγγας του σπονδυλικού σωλήνα. Η επιτυχής χειρουργική αντιμετώπιση απαιτεί προεγχειρητική αναγνώριση και απεικόνιση των πολλαπλών ελαττωμάτων της σκληράς μήνιγγας.

Οι συμπτωματικές κύστες αντιμετωπίζονται κυρίως με εκτομή και εξάλειψη του ελλείμματος της σκληράς μήνιγγας που ευθύνεται για την επικοινωνία.

Εντόπιση: Αυτές οι κύστες συνηθέστερα συμβαίνουν στη μέση γραμμή στη θωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης σε ποσοστό 65%, αλλά έχουν επίσης αναφερθεί στην οσφυϊκή και οσφυοϊερά μοίρα σε ποσοστό 13%, στη

θωρακοσφυϊκή μοίρα σε ποσοστό 12%, στην ιερά μοίρα σε ποσοστό 7% και στην αυχενική μοίρα σε ποσοστό 3%.^[1116-1119, 1122-1124]

Ταξινόμηση: Το τοίχωμα της νωτιαίας εξωσκληρίδιας αραχνοειδούς κύστης, συνήθως, αποτελείται από ινώδη συνδετικό ιστό με μία εσωτερική επένδυση από μονοκύτταρη αραχνοειδή. Ωστόσο, αυτή η επένδυση μερικές φορές απουσιάζει σε ορισμένες ιστολογικές εξετάσεις.^[1116-1118, 1123] Οι νωτιαίες αραχνοειδείς κύστες ταξινομούνται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες^[1125]: **Τύπος I**, εξωσκληρίδιο κύστες χωρίς ίνες ρίζας νωτιαίου νεύρου, οι οποίες υποδιαιρούνται σε **Τύπος IA**, εξωσκληρίδιες αραχνοειδείς κύστες και **Τύπος IB**, μηνιγγοκήλες του ιερού οστού, **Τύπου II**, εξωσκληρίδιες κύστες με ίνες ρίζας νωτιαίου νεύρου και **Τύπου III**, ενδοσκληρίδιες αραχνοειδείς κύστες (βλέπε παρ. 10.1.2.).

Σε ορισμένες περιπτώσεις, μια εξωσκληρίδια κύστη μπορεί να αποδειχθεί ουσιαστικά με ενδοσκληρίδια επέκταση.^[1126, 1127] Σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις των τύπου IA κύστεων, έχει αναφερθεί επικοινωνία του ENY μεταξύ της κύστης και του ενδορραχιαίου υπαραχνοειδή χώρου μέσω ελλείμματος της σκληράς μήνιγγας.^[1115, 1124-1126, 1128] Η περίπτωση μιας μη επικοινωνούσης νωτιαίας εξωσκληρίδιας αραχνοειδούς κύστης αναφέρθηκε πρόσφατα από τους Liu et al. 2005.^[1129]

Παθοφυσιολογία: Οι εξωσκληρίδιες αραχνοειδείς κύστες αναπτύσσονται από μια προσεκβολή/κήλη της αραχνοειδούς μέσω ενός μικρού ελλείμματος της σκληράς μήνιγγας είτε αποτελούν συγγενή εκκολπώματα. Οι κύστες έχουν μίσχο σε επικοινωνία με το νωτιαίο υπαραχνοειδή χώρο και λόγω της προέλευσής τους περιέχουν ENY.^[1114, 1115, 1119, 1125-1127, 1130-1139] Το μανίκι της σκληράς μήνιγγας της ρίζας του νεύρου ή η διασταύρωση του μανικιού της σκληράς και του ελύτρου του σάκκου (thecal sac) είναι οι πιο κοινές θέσεις για αυτά τα ελαττώματα, ενώ λιγότερο συχνά εμπλέκεται η ραχιαία μέση γραμμή του ελύτρου σάκου.^[1114, 1115, 1122, 1140]

Κλινική εικόνα: Η επέκταση της κύστης μπορεί να οδηγήσει σε συμπτωματική συμπίεση του νωτιαίου μυελού.^[1119, 1123, 1137] Οι εξωσκληρίδιες αραχνοειδείς κύστες της σπονδυλικής στήλης, γενικά, αναπτύσσονται στους εφήβους ενώ διπλάσιες περιπτώσεις συμβαίνουν σε άνδρες από ότι σε γυναίκες ασθενείς.^[1115] Οι

θωρακικές κύστες εμφανίζονται συνήθως σε νεαρούς εφήβους, ενώ οι θωρακοσφυϊκές και οι οσφυϊκές κύστες εμφανίζονται συνήθως στους ενήλικες στην τέταρτη δεκαετία της ζωής τους.^[1115, 1141] Οι αλλοιώσεις αυτές συχνά εμφανίζονται ραχιαία και μπορεί να προεξέχουν εν μέρει εντός των γειτονικών νευρικών τρημάτων. Μια ενιαία κύστη μπορεί να εκτείνεται σε πολλά τμήματα της σπονδυλικής στήλης, ή πολλαπλές κύστες με ξεχωριστά ελαττώματα της σκληράς μήνιγγας και επικοινωνούντες αυχένες μπορεί να συνθέσουν μια βλάβη.^[1119]

Η θέση της κύστης μέσα στην σπονδυλική στήλη και η σοβαρότητα της πίεσης του νωτιαίου μυελού και των ριζών επηρεάζουν την κλινική παρουσίαση.^[1125] Σπαστική τετραπάρεση και επίπεδο υπαισθησίας είναι ενδεικτικά αυχενικών κύστεων, ενώ το σύνδρομο Horner είναι μια κοινή εμφάνιση σε ασθενείς με κύστες που εμφανίζονται χαμηλότερα στην αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης.^[1115] Οι ασθενείς με κύστες στη θωρακική μοίρα τείνουν να παρουσιάζουν προοδευτική σπαστική παραπάρεση, αλλά ο πόνος στην πλάτη δεν είναι συνήθως συχνός. Αντίθετα, οι ασθενείς με οσφυϊκές και οσφυοϊερές κύστες κλασικά παρουσιάζουν χαμηλή οσφυαλγία, ριζοπάθεια και δυσλειτουργία του εντέρου και της ουροδόχου κύστης. Συνολικά, η κινητική αδυναμία είναι συνήθως πιο επικρατούσα από την αισθητική απώλεια.^[1117, 1130, 1131, 1133-1135, 1139, 1142] Τα συμπτώματα μπορεί να είναι διαλείποντα και επιδεινώνονται από χειρισμούς Valsalva ή βαρυτικές δυνάμεις λόγω θέσης.^[1138] Υφέσεις και διακυμάνσεις των συμπτωμάτων έχουν αναφερθεί σε περίπου 30% των περιπτώσεων.^[1115]

Διάγνωση – Απεικονιστικά ευρήματα: Η μαγνητική τομογραφία φαίνεται να είναι αποτελεσματική ως ένας αρχικός τρόπος διάγνωσης των αραχνοειδών κύστεων και δεν απαιτεί την ενδοθηκική έγχυση σκιαγραφικού μέσου.^[1137] Μπορεί επίσης να καθορίσει την ανατομική τους σχέση με τις περιβάλλουσες δομές. Τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά είναι παρόμοια με εκείνα του ENY. Επισκληρίδιο λίπος επί της βλάβης, κυρίως στους άνω και κάτω πόλους της, μπορεί να φανεί σε οβελιαίες MRI T1 ακολουθίες, γεγονός που υποδηλώνει περαιτέρω την εξωσκληρίδια θέση τους. Η παρουσία κοίλανσης του σπονδυλικού σώματος και διεύρυνση των νευρικών τρημάτων άμφω από οστική αναδιαμόρφωση υποδεικνύει μακροχρόνια χωροκατακτητική δράση από τη βλάβη. Πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο,

ότι η απεικόνιση με μαγνητική τομογραφίας μπορεί να μην αναδεικνύει την επικοινωνία μεταξύ της κύστης και του υπαραχνοειδούς χώρου.

Ιστορικά, η μυελογραφία με υδατοδιαλυτό σκιαγραφικό μέσο έχει χρησιμοποιηθεί ως αρχική μελέτη και συνήθως έχει καταδείξει ελαττώματα πλήρωσης στα εκκολπώματα της σκληράς μήνιγγας.^[1125] Η πλήρωση της κύστης μέσω του μίσχου επικοινωνίας δεν μπορεί πάντοτε να απεικονιστεί, ιδιαίτερα αν ο ασθενής τοποθετείται πρηνής.^[1138]

Η διαγνωστική εξέταση εκλογής για την ανίχνευση της επικοινωνίας του ελλείμματος της σκληράς μήνιγγας με τον υπαραχνοειδή χώρο είναι η CT μυελογραφία, επειδή γίνεται ορατή η επικοινωνία μεταξύ της κύστης και του υπαραχνοειδούς χώρου και έτσι επιτρέπει την ακριβή διάγνωση των βλαβών αυτών. Ορισμένοι συγγραφείς πρότειναν καθυστέρηση της αξονικής τομογραφίας και πραγματοποίησή της περίπου 8 ώρες μετά την έγχυση σκιαγραφικού μέσου (μετριζαμίδιο) για την απεικόνιση της επικοινωνίας.^[1132] Στην πράξη, κάνουμε μία αξονική τομογραφία αμέσως μετά τη μυελογραφία, μια 3 ώρες αργότερα και μία το επόμενο πρωί. Έχει βρεθεί ότι η καθυστερημένη σάρωση με CT επιτρέπει πιο καλή πλήρωση της κύστης με σκιαγραφικό για καλύτερη οπτικοποίησή της. Ανάδειξη μιας τέτοιας επικοινωνίας επιτρέπει την ακριβή διάγνωση των τύπου IA νωτιαίων εξωσκληρίδιων αραχνοειδών κύστεων.

Η μαγνητική τομογραφία είναι πολύτιμη στη διάγνωση μια κύστη, ενώ η CT μυελογραφία είναι χρήσιμη στην ανίχνευση της επικοινωνίας της κύστης με τον υπαραχνοειδή χώρο.^[1119, 1123, 1132] Η μακροχρόνια υδροστατική πίεση εντός της κύστης μπορεί να προκαλέσει οστικές αλλαγές στην σπονδυλική στήλη, όπως διεύρυνση της απόστασης μεταξύ των αυχένων, διάβρωση των αυχένων και των οπίσθιων στοιχείων, κοίλανση των οπίσθιων ορίων των σπονδυλικών σωμάτων και κυφοσκολίωση.^[1132, 1143]

Αίτια: Η ακριβής προέλευση και παθογένεια των νωτιαίων εξωσκληρίδιων αραχνοειδών κύστεων και κυρίως των τύπου IA νωτιαίων εξωσκληρίδιων κύστεων δεν έχουν καθοριστεί οριστικά. Έχει προταθεί μια συγγενή προέλευση για αυτές τις

κύστες²⁷, που αφορούν είτε εκ γενετή εκκολπώματα της σκληράς μήνιγγας ή κήλες της αραχνοειδούς μέσω ενός συγγενούς ελλείμματος της σκληράς μήνιγγας. Η θεωρία μιας συγγενούς προέλευσης υποστηρίζεται περαιτέρω από της αναφορές ενός οικογενούς συνδρόμου που περιλαμβάνει πολλαπλές αραχνοειδείς κύστες της σπονδυλικής στήλης, λεμφοίδημα των κάτω άκρων (νόσος του Milroy) και διστοιχία (διπλές σειρές βλεφαρίδων)^[1114, 1119, 1140, 1144] ή αλλιώς σύνδρομο λεμφοίδηματος - διστοιχίας (lymphedema-distichiasis syndrome - LDS).

Όλες οι οικογενείς περιπτώσεις σχετίζονται με το σύνδρομο λεμφοίδηματος - διστοιχίας (LDS), του οποίου το αιτιώδες γονίδιο είναι το FOXC2. Ωστόσο, η ανάλυση της μετάλλαξης FOXC2 έχει πραγματοποιηθεί μόνο σε μία οικογένεια ενώ δεν έχει γίνει ανάλυση μετάλλαξης σε σποραδικά (μη οικογενή) κρούσματα. Οι Ogura et al.^[1145] το 2013, ανέλυσαν τις μεταλλάξεις του γονιδίου FOXC2 σε οικογενείς και σποραδικές περιπτώσεις νωτιαίων εξωσκληρίδιων αραχνοειδών κύστεων. Συγκέντρωσαν 17 περιπτώσεις νωτιαίων εξωσκληρίδιων αραχνοειδών κύστεων, που αποτελούνταν από 2 οικογενείς και 7 σποραδικές περιπτώσεις και εξέτασαν τις μεταλλάξεις του FOXC2 με αλληλούχιση κατά Sanger και τις δομικές ανωμαλίες με τον προσδιορισμό του αριθμού αντιγράφων κατά TaqMan. Εντοπίστηκαν 2 νέες FOXC2 μεταλλάξεις σε 2 οικογενείς περιπτώσεις. Ελλιπής διεισδυτικότητα του συνδρόμου LDS παρατηρήθηκε και στις δύο οικογένειες. Τέσσερις περιπτώσεις παρουσιάστηκαν μόνο με νωτιαίες εξωσκληρίδιες αραχνοειδείς κύστες. Έτσι, νωτιαίες εξωσκληρίδιες αραχνοειδείς κύστες που προκαλούνται από την ετερόζυγη μη λειτουργική FOXC2 μετάλλαξη θα πρέπει να θεωρείται ένα χαρακτηριστικό του LDS, αν και συχνά μπορεί να εκδηλώνεται ως το μοναδικό σύμπτωμα. Επτά σποραδικές περιπτώσεις δεν είχαν μεταλλάξεις FOXC2, κανένα σύμπτωμα του LDS, και διαφορετικά κλινικά χαρακτηριστικά από εκείνες που είχαν FOXC2 μεταλλάξεις, γεγονός που υποδηλώνει ότι άλλο γονίδιο (-α), εκτός από το FOXC2 είναι πιθανόν να εμπλέκεται σε αυτές τις περιπτώσεις νωτιαίων εξωσκληρίδιων αραχνοειδών κύστεων.

²⁷ Elsberg CA, Dyke CG, Brewer ED: Symptoms and diagnosis of extradural cysts. Bull Neurol Inst NY 3:395-417, 1934

Μια γενετική επίσης συνιστώσα για την προέλευση των νωτιαίων εξωσκληρίδιων αραχνοειδών κύστεων προκύπτει από τη σχέση τους σε διάφορες περιπτώσεις με συγγενείς μελαγχρωστικούς σπίλους, διασηματομυελία, σκλήρυνση κατά πλάκας, σύνδρομο Marfan, ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα, νωτιαίους δυσραφισμούς και συριγγομυελία.^[1122, 1128] Για παράδειγμα, η απώλεια της ελαστικότητας των ιστών και η μείωση της αντοχής σε εφελκυσμό του ιστού, που σχετίζεται με το σύνδρομο Marfan, μπορεί να συνδεθεί με εκτασίες της σκληράς μήνιγγας και την ανάπτυξη αυτών των κύστεων.^[1146-1148]

Επίσης έχουν αναφερθεί περιπτώσεις νωτιαίων αραχνοειδών κύστεων, που σαφώς δεν έχουν συγγενή προέλευση αλλά μάλλον επίκτητη. Η σχέση των νωτιαίων αραχνοειδών κύστεων με αραχνοειδίτιδα (φλεγμονή), χειρουργική επέμβαση και τραύμα,^[1115] έχει οδηγήσει κάποιους συγγραφείς να προτείνουν ότι αυτές οι κύστες είναι πιο πιθανό να προκύπτουν από επίκτητα ελαττώματα της σκληράς μήνιγγας.^[1142, 1149] Οι Spiegelmann et al. το 1984,^[1138] ανέφεραν μια υπόθεση στην οποία μακροφάγα που περιείχαν αιμοσιδρινή βρέθηκαν στο τοίχωμα κύστης που προκαλούσε σπαστική παραπάρεση 10 χρόνια μετά από κρανιοσπονδυλικό τραυματισμό.

Όπως και με την αρχική αιτία της κύστης, ο μηχανισμός της διεύρυνσης της, που οδηγεί σε συμπίεση του νωτιαίου μυελού έχει επίσης αποτελέσει αντικείμενο συζήτησης. Αντίστοιχα με τις ενδοκράνιες αραχνοειδείς κύστες, ενεργή έκκριση υγρού από το τοίχωμα της κύστης, παθητική όσμωση του νερού και υδροστατική πίεση του ΕΝΥ έχουν προταθεί ως πιθανοί μηχανισμοί για τη διεύρυνση κύστης.^[1117] Μερικοί συγγραφείς υπέθεσαν ότι ο σφαιρικός βαλβιδικός μηχανισμός στον μίσχο της επικοινωνίας, συνδέεται με την παλμική δυναμική του ΕΝΥ και έχει ως αποτέλεσμα την επέκταση της κύστης.^[1117, 1124, 1142]

Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή,^[1124] διαλείποντα κύματα πίεσης στον υπαραχνοειδή χώρο μεταβιβάζονται στην κύστη και υγρό ρέει μέσα στον κυστικό σάκο. Όταν η πίεση μειώνεται και πάλι, η συμπίεση του μίσχου της κύστης αναστέλλει την εκροή υγρού. Σύμφωνα με το νόμο του Laplace, το σώμα της κύστης ασκεί μια δύναμη στο λαϊμό που είναι αρκετή για να κλείσει την επικοινωνία,

επειδή η ακτίνα του και η τάση του τοιχώματος είναι μεγαλύτερη. Οι παράγοντες αυτοί, στη συνέχεια, επιτρέπουν την περαιτέρω διεύρυνση με επίμονους παλμούς ΕΝΥ. Αυτός ο σφαιρικός βαλβιδικός μηχανισμός (ball-valve mechanism) έχει παρατηρηθεί διεγχειρητικά από τους Rohrer et al.^[1142] Οστική διάβρωση του σπονδυλικού σωλήνα μπορεί να συνεπάγεται την παρουσία ενός βαλβιδικού μηχανισμού ο οποίος είναι υπεύθυνος για την παραγωγή των δυνάμεων από την πίεση του ΕΝΥ μεγαλύτερων από τις κανονικές υδροστατικές δυνάμεις εντός της κύστης.^[1125]

10.2. Νευρεντερικές Κύστες [8, 1067]

Εισαγωγή: Ο όρος νευρεντερικές κύστες (neurenteric cysts - NECs) δεν είναι ομοιόμορφα αποδεκτός ως ονοματολογία. **Ορισμός:** πρόκειται για συγγενείς, καλοήθεις, δυσπλαστικές ενδοδερμικές κυστικές βλάβες του ΚΝΣ με επένδυση από ενδοθήλιο^[1070], το οποίο αρχικά μοιάζει με εκείνο του γαστρεντερικού σωλήνα ή λιγότερο συχνά με εκείνο της αναπνευστικής οδού. Είναι συγγενής βλάβες και όχι αληθή νεοπλάσματα. Ο πιο συχνός εναλλακτικός όρος είναι εντερογενής (enterogenous) κύστη, ενώ λιγότερο συχνοί όροι περιλαμβάνουν: τερατοματώδης (teratomatous) κύστη, εντέρωμα (intestinoma), αρχιεντερική (archenteric) κύστη,^[1150] εντερογενής (enterogene) κύστη και ενδοδερμική κύστη. Το μέγεθος τους είναι μεταβλητό και συνήθως μικρότερο από 2 cm. Οι μικτές κύστες είναι ομαλές με λεπτά τοιχώματα και διαφανείς δομές. Το περιεχόμενό τους διαφέρει από άχρωμο έως βλενώδες ή ξανθοχρωματικό.^[1070]

Ταξινόμηση: Μπορεί να είναι ενδοκράνιες, αλλά κυρίως εμφανίζονται στην σπονδυλική στήλη.

Παθοφυσιολογία: Στις ενδοκράνιες νευρεντερικές κύστες η θεωρία που επικρατεί είναι ότι οι κολλοειδούς κύστες, οι κύστες του Rathke, και οι υπερσκηνιδιακές NECs μπορούν όλες να προκύψουν από απομεινάρια του θύλακα του Seesel, ένα παροδικό εκκολπώματα, που προέρχεται από ενδόδερμα, του κρανιακού άκρου του εμβρυϊκού πρόσθιο εντέρου.^[1151]

Οι νευρεντερικές κύστες της σπονδυλικής στήλης εμφανίζονται ως αποτέλεσμα της παραμονής του νευρεντερικού καναλιού, που είναι προσωρινός/μεταβατικός σωλήνας μεταξύ της νωτιαίας χορδής και του αρχέγονου εντέρου (αμνιακό και μεμβρανώδη (yolk) σάκο) και ο οποίος σχηματίζεται κατά τη διάρκεια της 3ης εβδομάδας της εμβρυογένεσης κατά τη στιγμή της ανάπτυξης της νωτιαίας χορδής. Η νωτιαία χορδή και πρόσθιο έντερο αποτυγχάνουν να διαχωριστούν, προκαλώντας την ενσωμάτωση πρωτόγονων ενδοδερμικών κυττάρων στην νωτιαία χορδή. Αυτά τα εκτοπισμένα πεπτικά κυττάρων γίνονται τελικά η κύστη.^[1069, 1070, 1152]

Νευρεντερικές Κύστες της σπονδυλικής στήλης: Είναι περίπου τρεις φορές πιο συχνές στη σπονδυλική στήλη σε σύγκριση με τον εγκέφαλο.^[1070] Συνήθως επηρεάζουν την ανώτερη θωρακική και κατώτερη αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης^[1153]. Σχετιζόμενες αναπτυξιακές ανωμαλίες των σπονδύλων (π.χ. διαστηματομυελία) είναι συχνές.^[1154] Οι νευρεντερικές κύστες της σπονδυλικής στήλης (NEC) μπορεί να έχουν ένα συριγγίου ή μια ινώδη σύνδεση με το γαστρεντερικό σωλήνα (μέσω ενός σπονδυλικού δυσραφισμού) και ορισμένοι τις καλούν ενδοδερμικές κύστες κόλπων (endodermal sinus cysts).

Ενδοκράνιες νευρεντερικές κύστες: Οι ενδοκράνιες νευρεντερικές κύστες είναι σπάνιες και πιο συχνά βρίσκονται στον οπίσθιο βόθρο. Αρχικά, μπορεί να είναι δύσκολο να αποκλειστεί η μετάσταση από ένα εξαιρετικά καλά διαφοροποιημένα πρωτογενές αδενοκαρκίνωμα άγνωστης προέλευσης. Η απουσία προοδευτικής νόσου υποδηλώνει NEC. Οι τοποθεσίες στις οποίες συναντώνται είναι: **1).** ο οπίσθιος βόθρος, **A.** στη γεφυροπαρεγκεφαλιδική γωνία (CPA),^[1150, 1155-1158] όπου είναι συνήθως ενδοσκληρίδιες εξωεγκεφαλικές (extra axial). Στην προκειμένη περίπτωση υπάρχει αναφορά μιας περίπτωσης εξωσκληρίδιας βλάβης με οστική καταστροφή.^[1156] **B.** στην μέση γραμμή προσθίως του εγκεφαλικού στελέχους,^[1153] **Γ.** στην παρεγκεφαλιδική δεξαμενή.^[1159] **2).** υπερσκληνιδιακά, μόνο 15 αναφορές περιστατικών υπάρχουν από το 2004^[1160]. Οι περιοχές που απαντώνται είναι: υπερεφιπιακά^[1161] (πιθανή σύγχυση με κύστη του Rathke), στο μετωπιαίο λοβό, ενδοπαρεγχυματικά,^[1160] στην περιοχή του τετράδμου πετάλου και στη σκληράς

μήνιγγα εξωαξονικά. Η πηγή του ενδοδέρματος είναι αμφιλεγόμενη, δεδομένου ότι το πρωτόγονο πρόσθιο έντερο εκτείνεται κρανιακά μόνο στο μεσεγκέφαλο.^[1152]

Κλινική εικόνα: Πιο συχνά είναι παρούσες κατά την πρώτη δεκαετία της ζωής.^[1154] Ο πόνος ή η μυελοπάθεια από την ενδονωτιαία μάζα είναι οι πιο συχνές εμφανίσεις σε μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες. Τα νεογνά και τα μικρά παιδιά μπορεί να παρουσιάσουν καρδιοαναπνευστική διαταραχή από ενδοθωρακική μάζα, ή από συμπίεση του αυχενικού νωτιαίου μυελού.^[1154] Μηνιγγίτιδα μπορεί να προκύψει από το συριγγίου, ιδιαίτερα σε νεογνά και βρέφη. Σε πολύ σπάνια περίπτωση, όπως αναφέρουν οι Mosquera Gorostidi et al.^[1162] το 2015, μπορεί να προκαλέσουν εντερική αιμορραγία.

Ιστολογική εικόνα: Οι περισσότερες είναι απλές κύστες επενδεδυμένες με κυβοειδές - κυλινδρικό επιθήλιο (εν μέρει κροσσωτό) και βλεννίνη που εκκρίνουν καλυκοειδή κύτταρα. Λιγότερο συχνοί τύποι επιθηλίου που περιγράφονται περιλαμβάνουν: στήλες από πλακώδες και ψευδοπλακώδες επιθήλιο, κροσσωτά και κυπελλοειδή επιθηλιακά κύτταρα.^[1152, 1163] Οι κύστες περιέχουν μόνο ενδοδερμικά στοιχεία και μοιάζουν πολύ με το βλεννογόνου της γαστρεντερικού οδού.^[1152] Μπορεί επίσης να είναι παρόντα και μεσοδερμικά συστατικά, συμπεριλαμβανομένων των λείων μυών και του λιπώδους ιστού. Ορισμένοι αποκαλούν αυτές τις κύστες τερατοματώδεις,^[1164-1166] οι οποίες δεν πρέπει όμως να συγχέονται με τερατώματα που είναι νεοπλάσματα αληθών βλαστικών κυττάρων. Μπορεί να είναι ιστολογικά όμοιες με κολλοειδείς κύστες.

Διάγνωση: Στην ενδοκράνια NEC η διάγνωση μπορεί να γίνει με CT ή MRI. Η καλύτερη διαγνωστική περιγραφή για νευρεντερική κύστη είναι μια στρογγυλή ή / και λοβώδης, χωρίς ενίσχυση, ελαφρώς υπέρπυκνη μάζα μπροστά από το νωτιαίο μυελό. Τα χαρακτηριστικά της έντασης του σήματος ποικίλουν ανάλογα με την περιεκτικότητα των κύστεων σε πρωτεΐνη. Απεικονιστικά εμφανίζουν: **α.** στη CT συνήθως χαμηλή πυκνότητα (κυστικοί σχηματισμοί), χωρίς ενίσχυση μετά ιωδιούχο σκιαγραφικό,^[1157] **β.** στην MRI, στην T1WI ακολουθία πρόκειται για ισόπυκνη ή ελαφρώς υπέρπυκνη απεικόνιση σε σχέση με το ENY (μπορεί να είναι υπέρπυκνη αν υπάρχουν προϊόντα αίματος), ενώ στην T2WI ακολουθία είναι πολύ υπέρπυκνη σε

σχέση με το ΕΝΥ^[1070, 1157, 1167-1169] χωρίς σκιαγραφική ενίσχυση. Οι νευρεντερικές κύστες είναι υπέρπυκνες στις FLAIR ακολουθίες και μπορεί να παρουσιάζουν ήπιο περιορισμό στις ακολουθίες διάχυσης. Πολύ σπάνια εμφανίζουν δακτυλιοειδή ενίσχυση.

Αιτιολογία: Πρόκειται για συγγενούς αιτιολογίας βλάβες, απομεινάρια του θύλακα του Seesel στον εγκέφαλο ή του νευρεντερικού σωλήνα στην ΣΣ, όπως αναφέρεται αναλυτικότερα στην παθοφυσιολογία.

10.3. Κύστες του Χοριοειδούς πλέγματος^[1067]

Εισαγωγή: Οι κύστες του χοριοειδούς πλέγματος (Choroid plexus cysts - CPCs) είναι μη-νεοπλασματικές, με επιθηλιακή επένδυση, κύστες του χοριοειδούς πλέγματος.^[1069, 1070]

Επιδημιολογία: Είναι οι πιο κοινές από όλες τις ενδοκράνιες νευροεπιθηλιακές κύστεις, οι οποίες εμφανίζονται σε ποσοστό έως 50% των περιπτώσεων, από μελέτες σε αυτοψία. Η παρουσία των μεμονωμένων CPCs κυμαίνεται γύρω στο 1% περίπου στο γενικό πληθυσμό.

Εντόπιση: Οι περισσότερες είναι μονόπλευρες και βρίσκονται στο τρίγωνο της πλάγιας κοιλίας. Στην τρίτη κοιλία είναι σπάνιες, αλλά περιγράφονται.^[1070]

Παθοφυσιολογία: Οι κύστες του χοριοειδούς πλέγματος συμβαίνουν όταν λιπίδια συσσωρεύεται στο χοριοειδές πλέγμα μετά από εκφύλιση ή/και απολέπιση του χοριοειδούς επιθηλίου.^[1070] Οι κύστες του χοριοειδούς πλέγματος μπορεί να είναι σχεδόν εξ ολοκλήρου κυστικές, οζώδεις ή μερικώς κυστικές. Εμφανίζονται ως οζώδεις, κιτρινόφαιες μάζες εντός του σώματος (glomus) του χοριοειδούς πλέγματος. Οι περισσότερες είναι μικρές, 2-8 mm σε διάμετρο. Κύστες μεγαλύτερες από 2 cm είναι σπάνιες.

Κλινική εικόνα: Οι περισσότερες κύστες του χοριοειδούς πλέγματος είναι ασυμπτωματικές και ανευρίσκονται τυχαία, συνήθως σε νεογνά και μεγαλύτερους σε ηλικία ενήλικες. Οι συμπτωματικές βλάβες είναι σπάνιες δεδομένου ότι το τρίγωνο της πλάγιας κοιλίας, συνήθως, μπορεί να διαταθεί για να φιλοξενήσει την κύστη.^[1070, 1081]

Ιστολογική εικόνα: Η μικροσκοπική ανάλυση των CPCs εμφανίζει νευροεπιθηλιακές μικροκύστες, οι οποίες περιέχουν φωλεές από αφρώδη, φορτωμένα με λιπίδια ιστιοκύτταρα. Χρόνια φλεγμονώδης λεμφοκυτταρική και πλασμοκυτταρική διήθηση, χοληστερολικές σχισμές, αιμοσιδηρίνη και περιφερική ψαμμωματώδη επασβέστωση είναι μέρος του φάσματος της CPC.^[1070]

Διάγνωση: Οι CPCs είναι ισο ή ελαφρώς υπέρπυκνες σε σχέση με το ENY σε αξονική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό. Η περιφερική απασβέστωση είναι κοινή. Η ενίσχυση τους κυμαίνεται από καθόλου έως εντυπωσιακή. Η ένταση του σήματος στις εικόνες της MRI είναι μεταβλητή. Οι περισσότερες είναι ισο - ή υπέρπυκνες σε ακολουθίες MRI T1 χωρίς παραμαγνητική ουσία, σε σύγκριση με το ENY και δείχνουν δακτυλιοειδή ή οζώδη πρόσληψη στην παραμαγνητική ουσία. Οι CPCs είναι συνήθως υπέρπυκνες σχέση με το ENY σε T2 ακολουθίες, ειδικά σε χρονικές ακολουθίες με μακρά επανάληψη / μικρή αντήχηση. Η πλειοψηφία τους δεν έχει εντελώς ελαττωμένης έντασης σήματος (καταστολή) σε FLAIR ακολουθίες και παραμένουν ελαφρά ή μέτρια υπέρπυκνες σε σχέση με το ENY. Τα δύο τρίτα δείχνουν περιορισμού (υψηλή ένταση σήματος) της διάχυσης σε ακολουθίες διάχυσης.^[1069, 1070, 1170] Προγεννητικά (real-time) υπερηχογραφικά ευρήματα δείχνουν μια κύστη μεγαλύτερη από 2 χιλιοστά που περιβάλλεται από ηχογενές χοριοειδές πλέγμα.

Αιτιολογία: Πρόκειται για κυστικούς σχηματισμούς του χοριοειδούς πλέγματος του εγκεφάλου, τα αίτια εμφάνισης των οποίων είναι κατά κύριο λόγο συγγενή. Επίσης, γενετικά αίτια όπως χρωμοσωμικές ανωμαλίες και κυρίως ή Τρισωμία 18, ενοχοποιούνται για την εμφάνιση κυστών του χοριοειδούς πλέγματος.

Οι Brown et al.^[1171] το 1999, ανέφεραν το ρόλο του ελέγχου του μητρικού ορού στην ανίχνευση χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε έμβρυα με μεμονωμένες κύστες του χοριοειδούς πλέγματος. Διεξήγαγαν μια προοπτική πολυκεντρική μελέτη για τον εντοπισμό ασθενών με εμβρυϊκές κύστες του χοριοειδούς πλέγματος και εξέτασαν τη σχέση μεταξύ κύστεων του χοριοειδούς πλέγματος και χρωμοσωμικών ανωμαλιών στο πλαίσιο μεταβλητών, όπως η ηλικία της μητέρας, τα αποτελέσματα από τριπλό έλεγχο του μητρικού ορού, η φυλή, άλλες προγεννητικά διαπιστωμένες εμβρυϊκές ανωμαλίες και χαρακτηριστικά της κύστης. Ένα σύνολο 18437 απεικονιστικών ελέγχων έγιναν σε 5 κέντρα και εντοπίστηκαν 257 έμβρυα με

κύστες του χοριοειδούς πλέγματος. Αποτελέσματα ήταν διαθέσιμα για 250 ασθενείς, και από αυτούς, χρωμοσωμικές ανωμαλίες ανιχνεύθηκαν σε ένα σύνολο 13 (5,2%) εμβρύων. 26 ασθενείς στην ομάδα είχε επιπλέον υπερηχογραφικές ανωμαλίες και 8 από αυτούς είχαν εμβρυικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Μεταξύ των 224 ασθενών με μεμονωμένη κύστη του χοριοειδούς πλέγματος, 5 ασθενείς (2,2 %) βρέθηκαν να έχουν χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Όλες οι περιπτώσεις με αναγνωρισμένες χρωμοσωμικές ανωμαλίες σχετίζονταν με ένα πρόσθετο παράγοντα κινδύνου, όπως άλλα υπερηχογραφικά ευρήματα, προχωρημένη ηλικία της μητέρας ή μη φυσιολογικά αποτελέσματα στον τριπλό έλεγχο του μητρικού ορού.

Οι κύστες στα χοριοειδή πλέγματα είναι πιο συχνές σε έμβρυα με χρωμοσωμικές ανευπλοειδίες και κυρίως τρισωμία 18. Η σχέση των κύστεων του χοριοειδούς πλέγματος με την τρισωμία 18 περιγράφηκε αρχικά από τον Furness^[1172] το 1987. Έκτοτε, αρκετές αναφορές έχουν γίνει πάνω στη σχέση αυτή, τα υπερηχογραφικά ευρήματα και το πώς αυτά μπορούν να καθιερωθούν ως παράγοντας κινδύνου για την ύπαρξη τρισωμίας 18.^[1173-1185] Όπως αναφέρθηκε η παρουσία μεμονωμένων CPC κυμαίνεται γύρω στο 1% περίπου στο γενικό πληθυσμό, αλλά περίπου σε 30% των εμβρύων με τρισωμία 18, όπου ο επιπολασμός είναι 3 περιπτώσεις ανά 10.000 κυήσεις. Η αναφερόμενη επίπτωση μετα-ανάλυσης, της τρισωμίας 18 είναι 1 σε 374 έμβρυα με μεμονωμένες CPC^[1183]. Ωστόσο, σε εγκυμοσύνες όπου εμπλέκεται μια μεμονωμένη CPC, δεν ενδείκνυται εμβρυϊκός καρυότυπος, όταν δεν ανιχνεύεται επιπλέον ανωμαλία σε υπερηχογραφική εξέταση και τα αποτελέσματα της μέτρηση του πάχους της αυχενικής διαφάνειας (nuchal translucency thickness measurement - NT) του πρώτου τριμήνου είναι φυσιολογικά.^[1177, 1183, 1184]

10.4. Δερμοειδείς κύστες (ενδοκράνιες)^[1067]

Εισαγωγή: Όπως οι επιδερμοειδείς κύστες, έτσι και οι δερμοειδείς κύστες είναι συγγενείς εκτοδερμικής προέλευσης/έγκλησης κύστες.^[1186] Πρόκειται για έναν ή περιστασιακά πολλαπλούς, αμαρτωματώδεις όγκους (**αληθή αμαρτώματα**). Είναι μια καλά καθορισμένη, λοβωτή, «περλέ» μάζα μεταβλητού μεγέθους. Η κύστη

καλύπτεται από ένα παχύ δερμοειδές τοίχωμα, που περιέχει πολλαπλούς σμηγματογόνους αδένες και σχεδόν όλων των ειδών τα εξαρτήματα του δέρματος. Η κάψα της είναι παχύτερη από εκείνη της επιδερμοειδούς κύστης και συχνά περιέχει πλάκες επασβέστωσης. Χαρακτηριστικά, η κύστη περιέχει παχύρευστο, δυσάρεστο, δύσοσμο, κίτρινο υλικό, που οφείλεται στην έκκριση των σμηγματογόνων αδένων και στο απολεπισμένο επιθήλιο. Ανάλογα με τη θέση της βλάβης, οι δερμοειδείς κύστες μπορεί επίσης να περιέχουν ουσίες, όπως τρίχες ή/και δόντια^[1069, 1071, 1075, 1186] και γενικά χονδροειδείς και οστεοειδείς δομές. Εάν περιορίζονται στο δέρμα ή στον υποδόριο ιστό, οι δερμοειδείς κύστες είναι λεπτού τοιχώματος όγκοι, που περιέχουν διαφορετικές ποσότητες λιπώδους ιστού, ενώ περιστασιακά, περιέχουν μάζες κερατίνης και τρίχες (**επιδερμοειδείς κύστες**).

Παθοφυσιολογία: Μια κοινή παρανόηση ότι οι δερμοειδείς κύστες προκύπτουν τόσο από εξωδερμικά όσο και μεσοδερμικά στοιχεία δεν ισχύει. Η προέλευσή τους είναι αυστηρά εκτοδερμική.^[1069] Οι δερμοειδείς κύστες προκύπτουν από την έγκληση των εξωδερμικά δεσμευμένων κυττάρων κατά το χρόνο σύγκλεισης του νευρικού σωλήνα (3^η – 5^η εβδομάδα της εμβρυογένεσης^[1075, 1186-1188]). Η κάψουλα του δερμοειδούς κύστεων αποτελείται από απλό επιθήλιο που υποστηρίζεται από κολλαγόνο. Στα παχύτερα μέρη, η επένδυση συμπληρώνεται με χόριο, περιέχει θύλακες τριχών, σμηγματογόνους και εξωκρινείς αδένες.^[1075, 1186] Η δραστική παραγωγή τριχών και ελαίων από τα προσαρτήματα του δέρματος μπορεί να οδηγήσει σε ρήξη, ενώ όταν συνδυάζεται και με κερατίνη παράγεται μια επιδερμοειδής κύστη.^[1075]

Επιδημιολογία: Είναι εξαιρετικά σπάνιες, αποτελώντας λιγότερο από το 0,5% των πρωτογενών ενδοκράνιων όγκων και είναι 4 έως 9 φορές λιγότερο συχνές από τις επιδερμοειδείς κύστες.^[1069, 1186]

Εντόπιση: Οι δερμοειδείς κύστες μπορεί να είναι ενδοκράνιες, ενδορραχιαίες ή γύρω από τη σπονδυλική στήλη. Οι ενδοκράνιες δερμοειδείς κύστες έχουν την τάση να εμφανίζονται στη μέση γραμμή εφίπιακά ή παραεφίπιακά και στις μετωπορινικές περιοχές.^[1069, 1186] Άλλες δερμοειδείς κύστες εντοπίζονται στη μέση γραμμή στον οπίσθιο κρανιακό βόθρο, όπου εμφανίζονται είτε ως βλάβες του σκώληκα ή μέσα στην 4^η κοιλία.^[1069, 1071, 1186]

Κλινική εικόνα: Οι κύστες αυτές αυξάνουν σε μέγεθος με τη βοήθεια αδενικής έκκρισης και επιθηλιακής απολέπισης. Η ανάπτυξη μπορεί να οδηγήσει σε ρήξη του περιεχομένου της κύστης, προκαλώντας χημική μηνιγγίτιδα, που μπορεί να οδηγήσει σε αγγειόσπασμο, έμφραγμα ή ακόμη και θάνατο.^[1187] Έχει επίσης περιγραφεί κακοήθης εξαλλαγή σε πλακώδες καρκίνωμα.^[1186]

Πολύ σπάνια και μεμονωμένα μπορεί να εμφανίσουν ενδοκράνια υπέρταση. Οι Hashemi et al.^[1189] το 2014, ανέφεραν μια σπάνια περίπτωση ενδοδιπλοειδικής δερμοειδούς κύστης, σε έναν ασθενή ο οποίος ανέπτυξε ταχεία συμπτώματα αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης (ICH), που μιμούνταν κλινικά το σύνδρομο ψευδοόγκου εγκεφάλου (pseudotumor cerebri). Μια γυναίκα 25 ετών παρουσιάστηκε με κεφαλαλγία, ναυτία, ίλιγγο και θολή όραση τους τελευταίους 4 μήνες. Οι απεικονιστικές εικόνες αποκάλυψαν ένα μικρό υπερσκληνίδιο εξωσκληρίδιο ενδοδιπλοειδικό όγκο. Η αφαίρεση και ιστολογική εξέταση κατέδειξε δερμοειδή κύστη. Η συγκεκριμένη περίπτωση αποδεικνύει ότι οι δερμοειδείς κύστες μπορεί να θεωρηθούν μια εξαιρετικά σπάνια βασική αιτία για αυξημένη ICH.

Διάγνωση: Τα απεικονιστικά ευρήματα ποικίλλουν, ανάλογα με το αν η κύστη έχει υποστεί ρήξη ή όχι. Άρρηκτες κύστες έχουν τα ίδια απεικονιστικά χαρακτηριστικά με το λίπος, επειδή περιέχουν υγρή χοληστερόλη.^[1190] Όλες οι κύστες είναι υπέρπυκνες στις T1 ακολουθίες της MRI και δεν ενισχύονται. Έχουν ετερογενή ένταση σήματος στις T2 ακολουθίες MRI και ποικίλουν από υπόπυκνες μέχρι υπέρπυκνες.^[1186, 1187] Βέβαια αναφέρονται και μεμονωμένες περιπτώσεις ασυνήθιστων ευρημάτων στην πρωταρχική απεικόνιση.^[1188] Η καλύτερη διαγνωστική ένδειξη για ρήξη μιας δερμοειδούς κύστης είναι λίπος σαν σταγονίδια εντός των υπαραχνοειδών δεξαμενών, αυλακών και κοιλιών.^[1186] Εκτεταμένη χοριοειδής ενίσχυση μπορεί να προκύψει από χημική μηνιγγίτιδα που προκαλείται από τη ρήξη της κύστης.^[1186]

Αίτια: Τα αίτια δημιουργίας των ενδοκράνιων δερμοειδών κύστεων είναι συγγενή. Είναι εκτοδερμικής προέλευσης αμαρτωματώδεις βλάβες (**αληθή αιματώματα**)^[1186] κατά τις οποίες δέρμα ή δερματικές δομές παγιδεύονται υποδόρια κατά την εμβρυική ανάπτυξη (ιστογενετικά).

11. Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή

11.1. Εισαγωγή

Η Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή εφαρμόζεται ευρέως από το 1978, αποτελεί σημαντική λύση στο πρόβλημα της υπογονιμότητας και έχει παίξει καθοριστικό ρόλο στη γέννηση παιδιών από γονείς με προβλήματα υπογονιμότητα.

11.2. Υπογονιμότητα^[1191]

Υπογονιμότητα ονομάζεται η αδυναμία σύλληψης μετά από ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα (ορίζεται συνήθως ως ένας χρόνος) φυσιολογικών, ελεύθερων, τακτικών σεξουαλικών επαφών. Αυτός ο ορισμός βασίζεται στην αθροιστική πιθανότητα εγκυμοσύνης. Προσοχή όμως, υπογονιμότητα σε καμία περίπτωση δε σημαίνει και στειρότητα. Η στειρότητα είναι ένας όρος που μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις ζευγαριών που δεν έχουν καμιά απολύτως πιθανότητα, με την χρήση οποιασδήποτε θεραπευτικής αγωγής, να επιτύχουν σύλληψη. Το πρόβλημα της υπογονιμότητας αφορά και τον άνδρα και τη γυναίκα. Μια ποσοστιαία ταξινόμηση των αιτιών της υπογονιμότητας αναφέρετε παρακάτω:

- Στο **40%** περίπου των περιπτώσεων το πρόβλημα εντοπίζεται στο γυναικείο παράγοντα (αποφραγμένες σάλπιγγες, διαταραχές στην ωορρηξία, περίδεση, ενδομητρίωση, ηλικία, προηγούμενες αποβολές, εκτρώσεις κ.α.).
- Στο **35-40%** περίπου των περιπτώσεων το πρόβλημα αφορά τον ανδρικό παράγοντα (ολιγοσπερμία, μειωμένη κινητικότητα σπέρματος, ορμονικές διαταραχές, ουρολογικά προβλήματα κ.α.).
- Το **5-10%** των περιπτώσεων το πρόβλημα αφορά και τους δύο παράγοντες ή άλλα αίτια.
- Στο υπόλοιπο **10%** το πρόβλημα της υπογονιμότητας είναι άγνωστο.

11.3. Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή^[1191-1193]

Με τον όρο Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή (**Assisted reproductive therapies - ART**), ορίζεται νομικά κάθε περίπτωση κυοφορίας και τεκνοποίησης που επιτυγχάνεται με μεθόδους άλλες πλην της φυσιολογικής ένωσης άνδρα και γυναίκας και οι οποίες εφαρμόζονται σε ειδικά οργανωμένες μονάδες ιατρικώς

υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Εφαρμόζεται σε υπογόνιμα ζευγάρια που έχουν υποβληθεί σε άλλες θεραπείες υπογονιμότητας χωρίς επιτυχία ή σε ζευγάρια στα οποία δεν θα υπήρχε δυνατότητα σύλληψης με διαφορετικές μεθόδους.

11.3.1. Ταξινόμηση της Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής

Οι μέθοδοι της Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής που χρησιμοποιούνται, καθώς και συναφείς αυτής τεχνικές είναι: **1)**. Πρόκληση ωοθυλακιωρρηξίας, **2)**. Πρόκληση ωοθυλακιωρρηξίας και Ενδομήτριος Σπέρματέγχυση (IUI) (ομόλογος, ετερόλογος), **3)**. Εξωσωματική γονιμοποίηση (In Vitro Fertilization - IVF) και μεταφορά γονιμοποιημένων ωαρίων.

Τεχνικές συναφείς προς τις μεθόδους εξωσωματικής γονιμοποίησης είναι: **α)** η ενδοσαλπινγική μεταφορά ζυγών ή γονιμοποιημένων ωαρίων, **β)** η μικροεξωσωματική γονιμοποίηση – μικρογονιμοποίηση (intracytoplasmic sperm injection ICSI - Ενδοωαριακή έγχυση σπέρματοζωαρίου), **γ)** η κρυοσυντήρηση γεννητικού υλικού ή γονιμοποιημένου ωαρίου (κατάψυξη σπέρματος ή ορχικού ιστού ή γονιμοποιημένου ωαρίου), **δ)** η υποβοηθούμενη εκκόλαψη (Assisted Hatching), **ε)** η καλλιέργεια βλαστοκύστης (ανάπτυξη και μεταφορά αυτής), **στ)** η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση (P.G.D.) και **ζ)** η βιοψία όρχεως αποφρακτικού ή μη αποφρακτικού τύπου, που αφορά τη λήψη σπέρματοζωαρίων από επιδιδυμίδα ή τον όρχη (PESA,TESE).

11.3.1.1. Πρόκληση Ωοθυλακιωρρηξίας

Η Πρόκληση Ωοθυλακιωρρηξίας ενδείκνυται σε γυναίκες με διαταραχές στην ωοθυλακιωρρηξία, δηλαδή γυναίκες που έχουν άτακτο ή καθόλου κύκλο. Στόχος είναι η διόρθωση της ωοθυλακιωρρηκτικής διαταραχής χορηγώντας φάρμακα είτε από το στόμα (κλομιφαίνη) είτε με τη μορφή ενέσιμων σκευασμάτων (FSH). Με υπερηχογραφικό έλεγχο παρακολουθούμε την ανάπτυξη των ωοθυλακίων και όταν κάποιο από αυτά γίνει μεγαλύτερο από 17 mm μπορούμε να προγραμματίσουμε την επαφή με το σύζυγο. Πιθανότητες επιτυχία 6-10% ανά κύκλο παρακολούθησης. Πιθανότητες πολύδυμης κύησης 10-20%.

11.3.1.2. Πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας και Ενδομήτριος Σπερματέγχυση (IUI) (ομόλογος, ετερόλογος)

Η Πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας και Ενδομήτριος Σπερματέγχυση (IUI) (ομόλογος, ετερόλογος) ενδείκνυται σε γυναίκες στις οποίες έχει αποτύχει η προηγούμενη θεραπεία καθώς επίσης και σε περιπτώσεις ανεξήγητης υπογονιμότητας, τραχηλικού παράγοντα και ήπια προβλήματα ανδρικού παράγοντα (ήπιες διαταραχές σπερμοδιαγράμματος). Η φαρμακευτική αγωγή και παρακολούθηση είναι η ίδια όπως και στην περίπτωση της Πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας, μόνο που αντί επαφής ο σύζυγος δίνει σπέρμα στο εργαστήριο, το οποίο αφού επεξεργαστεί με ειδικές τεχνικές τοποθετείται διατραχηλικά μέσα στη μήτρα. Οι πιθανότητες επιτυχίας είναι περίπου 12-15%. Πιθανότητες πολύδυμης κύησης 10-25%.

11.3.1.3. Εξωσωματική γονιμοποίηση (In Vitro Fertilization IVF)

Εξωσωματική γονιμοποίηση (In Vitro Fertilization IVF) ονομάζεται η διεργασία - αναπαραγωγική τεχνολογία συγχώνευσης γαμετών, η οποία αρχίζει με την εισαγωγή του σπερματοζωαρίου στο ωκύτταρο και ολοκληρώνεται με τη δημιουργία του ζυγώτη. Στη συνέχεια η διαδικασία ολοκληρώνεται με την εμφύτευση του ζυγωτού κυττάρου στη μήτρα. Ενδείκνυται σε αποτυχία των προηγούμενων θεραπειών ή απ' ευθείας σε γυναίκες με αποφραγμένες σάλπιγγες ή σε σοβαρό πρόβλημα ανδρικού παράγοντα (σοβαρές διαταραχές σπερμοδιαγράμματος).

Η πιθανότητα επιτυχίας στην εξωσωματική γονιμοποίηση εξαρτάται από την ηλικία της γυναίκας, τη δυνατότητα παραγωγής ωαρίων από τις ωοθήκες, την ποιότητα του σπέρματος, το αίτιο της υπογονιμότητας, τη διάρκεια της υπογονιμότητας, προηγούμενες εγκυμοσύνες καθώς επίσης και την επίδραση τοξικών ουσιών (κάπνισμα, αλκοόλ). Επίσης η επιτυχία είναι συνάρτηση όλων των παραπάνω παραγόντων και έχει ένα ευρύ φάσμα, που μπορεί να φτάσει μετά από

3-4 κύκλους προσπάθειας το 60-65%. Η πιθανότητα πολύδυμης κύησης είναι μεγαλύτερη από 20%.

Από τη γέννηση της Louise Brown – το πρώτο παιδί Εξωσωματικής Γονιμοποίησης στο Bourn Hall της Αγγλίας – μέχρι σήμερα, χιλιάδες ζευγάρια έχουν καταφέρει να αποκτήσουν παιδί με τη μέθοδο αυτή. Δίνεται λύση σε προβλήματα υπογονιμότητας και των δύο φύλων, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω. Η φιλοσοφία της θεραπευτικής αυτής προσέγγισης έγκειται στην δημιουργία περισσότερων ώριμων ωοθυλακίων με τη βοήθεια ορμονών, την ωοληψία, την γονιμοποίηση των ωαρίων με το σπέρμα του συζύγου (μόνο ένα σπερματοζωάριο θα καταφέρει να εισχωρήσει στο ωάριο για να γίνει η γονιμοποίηση) και την εμβρυομεταφορά προαποφασισμένου αριθμού εμβρύων εντός προετοιμασμένης ορμονικά ενδομήτριας κοιλότητας.

Προετοιμασία: Κατά τη διάρκεια αυτής της θεραπείας χορηγούνται φάρμακα – ορμονικά σκευάσματα στη μητέρα που σκοπό έχουν τη λήψη περισσότερων ωαρίων από το ένα που παράγει η γυναίκα στο φυσιολογικό της κύκλο. Η παρακολούθηση γίνεται με υπερηχογραφικό έλεγχο και αιμοληψία και οι δόσεις των φαρμάκων εξατομικεύονται. Με το υπερηχογράφημα, που γίνεται διακολπικά, παρακολουθούμε την αύξηση του μεγέθους των ωοθυλακίων, μέσα στα οποία βρίσκονται τα ωάρια. Σκοπός είναι η επίτευξη της ανάπτυξης πολλών ωοθυλακίων μεγέθους πάνω από 18mm, οπότε θεωρούμε ότι τα ωάρια εντός αυτών έχουν ωριμάσει και είναι έτοιμα για ωοληψία. Παράλληλα μετρούμε το πάχος του ενδομητρίου, το οποίο καλύπτει την ενδομήτρια κοιλότητα, εντός της οποίας θα μεταφερθούν αργότερα τα έμβρυα. Με την αιμοληψία μετρούμε τα επίπεδα οιστραδιόλης, που παράγεται από τα ωοθυλάκια και είναι δείκτης ωρίμανσής τους. Όταν έχουμε ικανοποιητικό αριθμό ωοθυλακίων μεγαλύτερων από 18mm, ικανοποιητική πάχος ενδομητρίου και επίσης καλή τιμή οιστραδιόλης, επιτυγχάνουμε την τελική ωρίμανση των ωοθυλακίων με τη χορήγηση β-χοριακής γοναδοτροπίνης και 32-36 ώρες μετά γίνεται η ωοληψία.

Ωοληψία: Η ωοληψία γίνεται υπό μέθη και διαρκεί περίπου 15 λεπτά. Ο γυναικολόγος αναρροφά διακολπικά με μια βελόνα το ωοθυλακικό υγρό από τις

ωθήκες κάτω από υπερηχογραφική παρακολούθηση. Ο εμβρυολόγος προβαίνει στην ανεύρεση των ωαρίων με τη βοήθεια του μικροσκοπίου.

Γονιμοποίηση: Τα ωάρια μετά την ωοληψία τοποθετούνται μέσα σε καλλιεργητικό υλικό. Στη συνέχεια πραγματοποιείται η γονιμοποίηση με το σπέρμα του συζύγου που έχει ήδη ληφθεί και επεξεργαστεί με ειδικές τεχνικές. Την επομένη ημέρα ελέγχεται η γονιμοποίηση των ωαρίων και τις ημέρες που ακολουθούν παρακολουθείται η εξέλιξή τους.

Εμβρυομεταφορά: Πρόκειται για απλή διαδικασία που δεν απαιτεί αναλγησία. Γίνεται 2-3 ημέρες μετά την ωοληψία. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να γίνει και στο στάδιο της βλαστοκύστης, δηλαδή 5-6 ημέρες μετά τη συλλογή των ωαρίων. Τα έμβρυα τοποθετούνται εντός της ενδομήτριας κοιλότητας με τη βοήθεια καθετήρα που περνάει από τον τράχηλο. Ο αριθμός των εμβρύων που θα μεταφερθεί συναποφασίζεται από το ζευγάρι και φυσικά βάσει της νομοθεσίας που ισχύει από 1/1/2005. Εάν υπάρχει μεγάλος αριθμός εμβρύων, μπορούν κάποια από αυτά να καταψυχθούν ώστε να χρησιμοποιηθούν σε μελλοντική προσπάθεια. Μετά την εμβρυομεταφορά και μέχρι το τεστ κύησης η προσπάθεια υποστηρίζεται ορμονικά για την καλύτερη εμπέδωση των εμβρύων.

Τεστ Κύησης: Γίνεται συνήθως 12 ημέρες μετά την εμβρυομεταφορά. Περιλαμβάνει αιματολογική εξέταση για τον προσδιορισμό της β-χοριακής γοναδοτροπίνης (β-hCG). Εάν το τεστ είναι θετικό, δύο εβδομάδες αργότερα γίνεται ο πρώτος υπερηχογραφικός έλεγχος κατά τον οποίο φαίνεται ενδομήτρια ο σάκος του/των εμβρύου/εμβρύων. Αν το τεστ είναι αρνητικό διακόπτεται η φαρμακευτική αγωγή και γίνεται προσπάθεια για ανάλυση των πιθανών αιτιών της αποτυχίας και λήψη περαιτέρω αποφάσεων.

11.3.1.4. Μικροεξωσωματική γονιμοποίηση – Μικρογονιμοποίηση (Intra-cytoplasmic sperm injection ICSI - Ενδοωαριακή έγχυση σπερματοζωαρίου)

Πρόκειται για τεχνική που περιλαμβάνει την κατευθείαν εισαγωγή ενός και μόνο σπερματοζωαρίου μέσα στο ωάριο με τη χρήση ειδικής βελόνας. Ενδείκνυται

σε περιπτώσεις με σοβαρές διαταραχές του σπερμοδιαγράμματος ή περιπτώσεις αζωοσπερμίας (οπότε συλλέγουμε το σπέρμα κατευθείαν από τον ορχικό ιστό). Επίσης ενδείκνυται σε περιπτώσεις αποτυχίας γονιμοποίησης με κλασικό IVF σε προηγούμενη προσπάθεια.

11.3.1.5. Υποβοηθούμενη εκκόλαψη (Assisted Hatching)

Η Υποβοηθούμενη εκκόλαψη είναι μια διαδικασία που μπορεί να γίνει μετά από κλασική IVF ή μικρογονιμοποίηση πριν την εμβρυομεταφορά. Μ' αυτή τη διαδικασία λεπταίνουμε το περίβλημα του εμβρύου για να διευκολύνουμε την εμφύτευσή του. Ενδείκνυται σε περιπτώσεις που ο εμβρυολόγος διαπιστώνει ότι το περίβλημα του εμβρύου είναι σκληρό και τραχύ. Επίσης μπορεί να συστηθεί σε γυναίκες μεγάλης ηλικίας ή μετά από επανειλημμένες αποτυχίες σε προσπάθειες εξωσωματικής γονιμοποίησης.

11.3.1.6. Καλλιέργεια Βλαστοκύστης (ανάπτυξη και μεταφορά αυτής)

Βλαστοκύστη είναι το στάδιο στο οποίο φθάνει το έμβρυο 5-6 ημέρες μετά την ωοληψία. Κατά την κλασική IVF και μικρογονιμοποίηση, τα έμβρυα μεταφέρονται στην ενδομήτρια κοιλότητα 2-3 ημέρες μετά την ωοληψία. Το πλεονέκτημα της εμβρυομεταφοράς στο στάδιο της βλαστοκύστης, δηλαδή 5-6 ημέρες μετά την ωοληψία είναι ότι επιτρέπει την επιλογή της καλύτερης ποιότητας εμβρύων. Το μειονέκτημα είναι ότι υπάρχει πιθανότητα κανένα έμβρυο να μην επιβιώσει στο στάδιο αυτό και έτσι να μην πραγματοποιηθεί εμβρυομεταφορά.

11.3.1.7. Κρυοσυντήρηση γεννητικού υλικού ή γονιμοποιημένου ωαρίου (Κατάψυξη σπέρματος ή ορχικού ιστού ή εμβρύων)

Η κρυοσυντήρηση γίνεται σε ειδικά δοχεία υγρού αζώτου σε θερμοκρασία -196°C. Όταν υπάρχει μεγάλος αριθμός γονιμοποιημένων ωαρίων ή οι προϋποθέσεις για την εμφύτευση δεν είναι οι ενδεδειγμένες, τα έμβρυα μπορούν να συντηρηθούν στην κατάψυξη και να μεταφερθούν στη μήτρα σε κατάλληλο χρόνο

στο μέλλον. Δυνατότητα κρυοσυντήρησης υπάρχει επίσης για σπέρμα και ορχικό ιστό.

11.3.1.8. Βιοψία Όρχεως αποφρακτικού ή μη αποφρακτικού τύπου- Λήψη σπερματοζωαρίων από επιδιδυμίδα ή όρχη (PESA,TESE)

Η Βιοψία Όρχεως αποφρακτικού ή μη αποφρακτικού τύπου ενδείκνυται σε ασθενείς με αζωοσπερμία. Εάν στο υλικό της βιοψίας ανιχνευθούν βιώσιμα σπερματοζωάρια μπορεί ακολούθως να γίνει χρήση αυτών για μικρογονιμοποίηση (ICSI).

11.3.1.9. Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση (P.G.D.)

Με τον όρο Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση, εννοούμε τη διαδικασία εντοπισμού γενετικών ασθενειών και την εν συνεχεία επιλογή και εμβρυομεταφορά υγιών εμβρύων που αποκτήθηκαν με τη μέθοδο της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης. Σκοπός της Προεμφυτευτικής Γενετικής Διάγνωσης είναι να μειωθεί/εξαλειφθεί ο κίνδυνος για εκείνα τα ζευγάρια που κινδυνεύουν να μεταδώσουν στα παιδιά τους κληρονομικά νοσήματα. Μπορεί να φανεί χρήσιμη και στην περίπτωση πολλαπλών αποτυχιών στην εξωσωματική γονιμοποίηση, λόγω χρωμοσωμικών ανωμαλιών των εμβρύων. Η αναφερόμενη τεχνική δεν είναι καινούργια. Τα πρώτα παιδιά που σαν έμβρυα είχαν υποστεί βιοψία για να πιστοποιηθεί το φύλο τους και να αποφευχθεί έτσι η μετάδοση φυλοσύνδετου νοσήματος, γεννήθηκαν στο Hammersmith το 1989. Από τότε μέχρι σήμερα επιστήμονες και κλινικοί ιατροί έχουν επεκτείνει τον αριθμό των νοσημάτων που μπορούν να διαγνωσθούν προγεννητικά. Σήμερα στην Ελλάδα προσφέρεται διάγνωση για την Κυστική Ίνωση και τη β-Μεσογειακή Αναιμία. Ήδη από το 1998, γεννήθηκε στην Ελλάδα το πρώτο παιδί που σε εμβρυικό στάδιο υποβλήθηκε σε προεμφυτευτικό έλεγχο για τη β-Μεσογειακή Αναιμία.

B – ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

12. Σκοπός της μελέτης

Είναι σαφές ότι, στις ημέρες μας, σε μεγάλο αριθμό γεννήσεων, υπεισέρχονται παράγοντες προγεννητικοί, όπως δημογραφικά στοιχεία, κληρονομικό ιστορικό γονέων, διατροφικές συνήθειες, συμπεριφορές υψηλού κινδύνου (αλκοόλ, κάπνισμα), συνθήκες εργασίας και επαγγελματικές εκθέσεις, έκθεση σε ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία (χρήση κινητού τηλεφώνου), υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, που ενδεχόμενα, με τον τρόπο τους, να παίζουν το ρόλο τους σε μια πιθανή εμφάνιση βλαβών συγγενών ή επίκτητων.

Οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν εκθέσεις, σκευάσματα και πράξεις που ενδεχομένως να παίζουν ρόλο ή και να καθορίζουν ακόμη την υγεία μητέρας και εμβρύου. Επειδή είναι αδύνατη η πειραματική έρευνα, το ερώτημα μπορεί να απαντηθεί μόνο με κλασικές επιδημιολογικές μεθόδους.

Σκοπός λοιπόν της συγκεκριμένης μελέτης ασθενών / μαρτύρων (case – control study) με τίτλο **«Η μελέτη του ρόλου προγεννητικών παραγόντων στην εμφάνιση καλοήθων και κακοήθων παθήσεων του κεντρικού νευρικού συστήματος (Κ.Ν.Σ.) στα παιδιά»**, είναι ο καθορισμός με επιδημιολογικές μεθόδους των προ και περιγεννητικών παραγόντων που υπεισέρχονται στατιστικά σημαντικά στην εμφάνιση των μελετηθέντων καλοήθων και κακοήθων παθήσεων του ΚΝΣ στα παιδιά και η συγκριτική εξέτασή τους με στοιχεία της διεθνούς βιβλιογραφίας. Αρκετές ενδιαφέρουσες παρατηρήσεις αναφέρονται σ' αυτή τη μελέτη.

13. Υλικό και μέθοδος

13.1 Σχεδιασμός της μελέτης και συλλογή των δεδομένων

Πρόκειται για μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων που διεξήχθη, στο Νοσοκομείο Παιδών "Η Αγία Σοφία" της Αθήνας από το 2007 έως και το 2012. Η μελέτη αφορά ασθενείς με καλοήθεις και κακοήθεις παθήσεις του ΚΝΣ, οι οποίες αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά στο παραπάνω νοσοκομείο την συγκεκριμένη χρονική περίοδο.

13.1.1. Καθορισμός των προς μελέτη προγεννητικών παραγόντων

Οι προ και περιγεννητικοί παράγοντες που καθορίστηκαν με βάση τα αίτια εμφάνισης των καλοήθων και κακοήθων παθήσεων του ΚΝΣ στα παιδιά και που αποτελούν βασικούς πυλώνες ανάλυσης και μελέτης στη συγκεκριμένη επιδημιολογική έρευνα περιλαμβάνουν: **α) δημογραφικά στοιχεία**, όπως η περιοχή διαμονής και διαβίωσης των γονέων πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε σχέση με το υψόμετρο και τον αριθμό των κατοίκων της περιοχής (αστική, ημιαστική κλπ.), **β) τη γεινίαση / απόσταση (<500m)** της κατοικίας των γονέων πριν και κατά τη διάρκεια της κύησης με εγκαταστάσεις ή βιομηχανίες όπως Σταθμό Λεωφορείων, Νοσοκομείο, Σιδηρόδρομο, Μετρό, Ηλεκτρικό, Κέντρο Μεταφορών Βαρέως Τύπου, Εγκαταστάσεις όπου γίνεται επεξεργασία ή διακίνηση πετρελαίου, Γραμμές υψηλής τάσης κ.α., **γ) το περιγεννητικό ιστορικό**, **δ) το οικογενειακό ιστορικό** (μητρικό και πατρικό), με ιδιαίτερη βαρύτητα στην ύπαρξη κάποιας αντίστοιχης των προς μελέτη ή κληρονομούμενης πάθησης του ΚΝΣ στην μητέρα, τον πατέρα ή κάποιο προηγούμενο τέκνο και πιθανές χρωμοσωμικές ή γονιδιακές ανωμαλίες του πατέρα και της μητέρας, **ε) τις συμπεριφορές υψηλού κινδύνου / επαγγελματικές ή οικιακές εκθέσεις των γονέων** πριν και κατά τη διάρκεια της κύησης όπως, το κάπνισμα του πατέρα πριν την κύηση, το κάπνισμα της μητέρας πριν και κατά τη διάρκεια της κύησης, η κατανάλωση αλκοόλ²⁸ από τον πατέρα πριν την κύηση, η κατανάλωση αλκοόλ από την μητέρα πριν και κατά τη διάρκεια της

²⁸ **Μονάδα Αλκοόλ** : ½ ποτήρι (250ml) από δυνατή μπύρα, 1 ποτήρι (125 ml) κρασιού, 1 μεζούρα (25ml) αλκοολούχου ποτού, 1 μεζούρα (25ml) ισχυρού κρασιού όπως sherry ή port.

κύησης, η έκθεση του πατέρα σε υψηλής συχνότητας ηλεκτρομαγνητικά πεδία (high EMF) πριν την κύηση, η έκθεση της μητέρας πριν και κατά τη διάρκεια της κύησης σε υψηλής συχνότητας ηλεκτρομαγνητικά πεδία, η χρήση ή επαφή του πατέρα με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες πριν τη ν κύηση, η χρήση ή επαφή της μητέρας με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες πριν και κατά τη διάρκεια της κύησης, η χρήση από την μητέρα πριν και κατά τη διάρκεια της κύησης καλλυντικών ειδών (είδος, συχνότητα), η χρήση από την μητέρα πριν και κατά τη διάρκεια της κύησης εντομοκτόνων διαφόρων κατηγοριών, η έκθεση²⁹ της μητέρας πριν και κατά τη διάρκεια της κύησης σε ιονίζουσα ακτινοβολία, **στ) οι διατροφικές συνήθειες της μητέρας** πριν και κατά τη διάρκεια της κύησης (είδος, συχνότητα), **ζ) το προγεννητικό και γυναικολογικό ιστορικό της μητέρας** όπως, παθολογικές καταστάσεις που αφορούν το γεννητικό σύστημα της μητέρας, η εμφάνιση από την μητέρα πριν και κατά τη διάρκεια της κύησης Σακχαρώδους Διαβήτη, η έλλειψη συγκεκριμένων Βιταμινών πριν και κατά τη διάρκεια της κύησης, η εμφάνιση υπερβιταμίνωσης Α, υποθυρεοειδισμού και η λήψη θεραπείας υποκατάστασης για υποθυρεοειδισμό, η εμφάνιση από την μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης υψηλού πυρετού ή κάποιας λοιμώδους νόσου (TORCH), η εμφάνιση από την μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης πολυυδράμιου, ολιγοϋδράμιου, διαταραγμένης εμβρυικής ανάπτυξης κ.α., λήψη από την μητέρα πριν και κατά τη διάρκεια της κύησης συγκεκριμένων φαρμάκων τα οποία ενοχοποιούνται για τις προαναφερθείσες παθήσεις, οι αποβολές ή εκτρώσεις - αποξέσεις πριν από τη συγκεκριμένη κύηση, η λήψη αντιεπιληπτικών φαρμάκων ή αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, **η) η Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή**, όπως το είδος της υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής και η λήψη ορμονικών και μη σκευασμάτων από την μητέρα πριν τη σύλληψη και κατά τη διάρκεια της κύησης επί εδάφους υποβοήθησης της κύησης ή υποβοηθούμενη αναπαραγωγή και **θ) το ιατρικό ιστορικό των ασθενών που μελετήθηκαν.**

²⁹ Μεγάλες δόσεις ιονίζουσας ακτινοβολίας (200-300 rads) ενοχοποιούνται για καθυστέρηση της ανάπτυξης, μικροκεφαλία και διανοητική υστέρηση.

13.1.2. Κριτήρια επιλογής^[141]

Πριν από την έναρξη κάθε επιδημιολογικής μελέτης, καθορίζονται κριτήρια, σύμφωνα με τα οποία επιλέγονται τα άτομα (ασθενείς / μάρτυρες), που θα συμπεριληφθούν στην ομάδα έκθεσης. Τα κριτήρια αυτά, αφ' ενός διευκολύνουν τη λήψη αποφάσεων σχετικά με το ποια θα είναι τα μέλη της ομάδας προς παρακολούθηση (επιλογή εκείνης της ομάδας των ασθενών, η οποία θα μπορούσε να αποτελέσει το καταλληλότερο δείγμα για την διενέργεια της προοπτικής στατιστικής μας μελέτης), αφ' ετέρου ελαττώνουν την πιθανότητα συστηματικού σφάλματος. Το κυριότερο κριτήριο φυσικά, είναι ο ασθενής να έχει αντιμετωπισθεί για κάποια καλοήγη ή κακοήγη πάθηση του ΚΝΣ.

13.1.2.1. Κριτήρια επιλογής ασθενών

Η συλλογή του υλικού (ομάδα έκθεσης – ασθενείς/μάρτυρες) διεξήχθη στην Νευροχειρουργική Κλινική του Γ.Ν.ΠΑΙΔΩΝ «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ» (έχει ληφθεί αρχικά η έγκριση της Επιστημονικής Επιτροπής). Το δείγμα που χρησιμοποιήθηκε αφορά παιδιά ηλικίας από 0 έως 14 χρόνων που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά για κάποια καλοήγη ή κακοήγη πάθηση του Κ.Ν.Σ. στο συγκεκριμένο Κέντρο Αναφοράς (Ν/Χ Κλινική, Γ.Ν. Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ») από το 2007 έως και το 2012, σε σύγκριση με διπλάσιο αριθμό μαρτύρων.

13.1.2.2. Κριτήρια επιλογής μαρτύρων

Ως μάρτυρες επιλέχθηκαν ασθενείς – παιδιά οι οποίοι προσήλθαν ή νοσηλεύθηκαν στο νοσοκομείο με απλή κάκωση κεφαλής ή κρανιοεγκεφαλική κάκωση ή αλλιώς με κάκωση κεφαλής ή ελαφριά, μέτρια ή βαριά κρανιοεγκεφαλική κάκωση. Τα κριτήρια επιλογής μαρτύρων περιλαμβάνονται στον παρακάτω Πίνακα 13.1:

Πίνακας 13.1: Κριτήρια επιλογής μαρτύρων

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΜΑΡΤΥΡΩΝ			
ΧΩΡΙΣ ΝΟΣΗΛΕΙΑ		ΜΕ ΝΟΣΗΛΕΙΑ	
Κάκωση κεφαλής χωρίς απώλεια αισθήσεων	χωρίς απώλεια αισθήσεων	Κάκωση κεφαλής χωρίς απώλεια αισθήσεων	χωρίς απώλεια αισθήσεων
συνοδευόμενη από	από	συνοδευόμενη από	από

κεφαλαλγία, ζάλη, με ή χωρίς τάση για έμετο και χωρίς εξωτερική κάκωση (εκδορά, θλαστικό τραύμα, μώλωπας, αιμορραγική εκχύμωση, υποδόρια συλλογή).	κεφαλαλγία, ζάλη, με ή χωρίς τάση για έμετο και εξωτερική κάκωση (εκδορά, θλαστικό τραύμα, μώλωπας, αιμορραγική εκχύμωση, υποδόρια συλλογή).
Κάκωση κεφαλής χωρίς απώλεια αισθήσεων συνοδευόμενη από κεφαλαλγία, ζάλη, εμέτους και χωρίς εξωτερική κάκωση (εκδορά, θλαστικό τραύμα, μώλωπας, αιμορραγική εκχύμωση, υποδόρια συλλογή).	Κάκωση κεφαλής χωρίς απώλεια αισθήσεων συνοδευόμενη από κεφαλαλγία, ζάλη, εμέτους και εξωτερική κάκωση (εκδορά, θλαστικό τραύμα, μώλωπας, αιμορραγική εκχύμωση, υποδόρια συλλογή).
Κάκωση κεφαλής χωρίς απώλεια αισθήσεων συνοδευόμενη από κεφαλαλγία, ζάλη, με ή χωρίς τάση για έμετο και εξωτερική κάκωση (εκδορά, θλαστικό τραύμα, μώλωπας, αιμορραγική εκχύμωση, υποδόρια συλλογή).	Κάκωση κεφαλής με απώλεια αισθήσεων συνοδευόμενη από κεφαλαλγία, ζάλη, πολλαπλούς εμέτους και χωρίς εξωτερική κάκωση (εκδορά, θλαστικό τραύμα, μώλωπας, αιμορραγική εκχύμωση, υποδόρια συλλογή). CT scan (-).
Κάκωση κεφαλής χωρίς απώλεια αισθήσεων συνοδευόμενη από κεφαλαλγία, ζάλη, εμέτους και εξωτερική κάκωση (εκδορά, θλαστικό τραύμα, μώλωπας, αιμορραγική εκχύμωση, υποδόρια συλλογή).	Κάκωση κεφαλής με απώλεια αισθήσεων συνοδευόμενη από κεφαλαλγία, ζάλη, πολλαπλούς εμέτους και εξωτερική κάκωση (εκδορά, θλαστικό τραύμα, μώλωπας, αιμορραγική εκχύμωση, υποδόρια συλλογή). CT scan (-).
Κάκωση κεφαλής με απώλεια αισθήσεων συνοδευόμενη από κεφαλαλγία, ζάλη, πολλαπλούς εμέτους και χωρίς εξωτερική κάκωση (εκδορά, θλαστικό τραύμα, μώλωπας, αιμορραγική εκχύμωση, υποδόρια συλλογή).	Κάκωση κεφαλής με απώλεια αισθήσεων και περιτραυματική αμνησία (για παιδιά >4 ετών) , συνοδευόμενη από κεφαλαλγία, ζάλη, πολλαπλούς εμέτους και χωρίς εξωτερική κάκωση (εκδορά, θλαστικό τραύμα, μώλωπας, αιμορραγική εκχύμωση, υποδόρια συλλογή). CT scan (-).
Κάκωση κεφαλής με απώλεια αισθήσεων συνοδευόμενη από κεφαλαλγία, ζάλη, πολλαπλούς εμέτους και εξωτερική κάκωση (εκδορά, θλαστικό τραύμα, μώλωπας, αιμορραγική εκχύμωση, υποδόρια συλλογή).	Κάκωση κεφαλής με απώλεια αισθήσεων και περιτραυματική αμνησία (για παιδιά >4 ετών) , συνοδευόμενη από κεφαλαλγία, ζάλη, πολλαπλούς εμέτους και εξωτερική κάκωση (εκδορά, θλαστικό τραύμα, μώλωπας, αιμορραγική εκχύμωση,

	υποδόρια συλλογή). CT scan (-).
	Κρανιοεγκεφαλική κάκωση με απώλεια αισθήσεων και περιτραυματική αμνησία (για παιδιά >4 ετών), χωρίς χειρουργικό αντικείμενο. CT scan: Κατάγματα κρανίου, Θλάσεις εγκεφάλου, μικρό επί- ή υποσκληρίδιο αιμάτωμα, διάχυτη αξονική βλάβη.
	Κρανιοεγκεφαλική κάκωση με απώλεια αισθήσεων και περιτραυματική αμνησία (για παιδιά >4 ετών), με οξύ χειρουργικό αντικείμενο. CT scan: Κατάγματα κρανίου / εμπιωματικά κατάγματα, επί- ή υποσκληρίδιο αιμάτωμα, ενδο-εγκεφαλικό αιμάτωμα.

Επιπλέον θα γίνει για κάθε ομάδα εξομοίωση των μαρτύρων προς τους ασθενείς κατά ηλικία (± 1 έτος) και φύλο.

13.1.2.3. Καθορισμός «ελάχιστου» αριθμού ασθενών / μαρτύρων.

Για την εξαγωγή αξιόπιστων επιδημιολογικών αποτελεσμάτων λάβαμε υπ' όψη μας τη συχνότητα των προγεννητικών παραγόντων στο γενικό πληθυσμό των υγιών παιδιών, αναμενόμενο ΣΚ κατ' ελάχιστο 2,2 και $p \leq 0.05$. Με βάση τα ανωτέρω ως «ελάχιστος» αριθμός ασθενών για την διεξαγωγή της μελέτης καθορίστηκαν οι 100 ασθενείς – παιδιά, τα οποία έχουν αντιμετωπισθεί χειρουργικά για κάποια καλοήθη ή κακοήθη πάθηση του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Ως «ελάχιστος» αριθμός μαρτύρων καθορίστηκε ο διπλάσιος των ασθενών ανά κατηγορία παθήσεων. Επίσης, με βάση τα ανωτέρω, η ισχύς της μελέτης θα είναι τουλάχιστον 85%.

13.1.3. Κατάρτιση Ερωτηματολογίου

Με βάση τον καθορισμό των προαναφερθέντων προγεννητικών παραγόντων αναπτύχθηκε ερωτηματολόγιο με προκωδικοποιημένη μορφή και με δυνατότητες

άμεσης μηχανογράφησης. Στο ερωτηματολόγιο έγινε προσπάθεια να καλυφθούν όλοι οι εν λόγω προ και περιγεννητικοί παράγοντες και περιλαμβάνει κατηγορίες ερωτήσεων που αφορούν στοιχεία: **α)** δημογραφικά, **β)** κοινωνικά/συμπεριφορές υψηλού κινδύνου, **γ)** επαγγελματικές/οικιακές εκθέσεις, **δ)** οικογενειακό ιστορικό (μητρικό, πατρικό), **ε)** προγεννητικό ιστορικό, **στ)** περιγεννητικό ιστορικό, **ζ)** ιατρικό ιστορικό και αντικειμενική εξέταση.

Το ερωτηματολόγιο περιλαμβάνει 143 ερωτήσεις, οι οποίες δοκιμάστηκαν στην αρχή πιλοτικά, οπότε πραγματοποιήθηκαν και ενσωματώθηκαν όλες οι απαραίτητες διορθώσεις και αλλαγές και στην συνέχεια εφαρμόστηκαν στο σύνολο του επιλεγμένου δείγματος ασθενών/μαρτύρων. Παράλληλα με το ερωτηματολόγιο για κάθε περιστατικό συμπληρώθηκε και υπογράφηκε και «Έντυπο συγκατάθεσης ασθενούς και άδεια επεξεργασίας προσωπικών ιατρικών δεδομένων».

13.1.4. Συλλογή δεδομένων

Η συλλογή των ασθενών – μαρτύρων έγινε από 20.12.2007 μέχρι 30.09.12. Συλλέχθηκαν συνολικά 100 ασθενείς/παιδιά, τα οποία αντιμετωπίστηκαν για κάποια καλοήγη ή κακοήγη πάθηση του ΚΝΣ και 62 μάρτυρες. Μετά την ολοκλήρωση της συλλογής, ο αριθμός των περιστατικών τα οποία συλλέχθηκαν ανά ομάδα παθήσεων παραθέτονται στον παρακάτω Πίνακα 13.2:

Πίνακας 13.2: Αριθμός περιστατικών ανά ομάδα παθήσεων

ΟΓΚΟΙ	33
ΚΡΑΝΙΟΣΥΝΟΣΤΕΩΣΕΙΣ (Μη Συνδρομικές - Συνδρομικές)	30+4=34
ΔΥΣΡΑΦΙΣΜΟΙ / SPINA BIFIDA	13
ΥΔΡΟΚΕΦΑΛΟΣ	12
ΛΟΙΠΕΣ ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΒΛΑΒΕΣ	8

Πιο αναλυτικά τα είδη των συνδρομικών κρανιοσυνοστεώσεων καθώς και οι λοιπές συγγενείς ανωμαλίες παρουσιάζονται στον Πίνακα 13.3, όπου επίσης διακρίνεται και ο αριθμός των ασθενών που προέρχονται από υποβοηθούμενη αναπαραγωγή.

Πίνακας 13.3: Αναλυτικός πίνακας ασθενών

ΟΓΚΟΙ	33
ΚΡΑΝΙΟΣΥΝΟΣΤΕΩΣΕΙΣ (Μη Συνδρομικές)	30
• ΣΥΝΔΡΟΜΟ CROUZON (Συνδρομική)	3
• ΣΥΝΔΡΟΜΟ APERT (Συνδρομική)	1
ΔΥΣΡΑΦΙΣΜΟΙ / SPINA BIFIDA	13
ΥΔΡΟΚΕΦΑΛΟΣ	12
Λοιπές Συγγενείς ανωμαλίες	
• ΣΥΝΔΡΟΜΟ ARNOLD CHIARI	3
• ΣΥΝΔΡΟΜΟ DANDY WALKER	1
• AVM – ANEΥΡΥΣΜΑ	2
• ΔΕΡΜΟΕΙΔΗΣ ΚΥΣΤΗ	1
• ΑΡΑΧΝΟΕΙΔΗΣ ΚΥΣΤΗ	1
ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ - ART	13 (TOTAL)

Όπως διακρίνεται επίσης στον παραπάνω πίνακα, **13** ασθενείς προήλθαν από υποβοηθούμενη αναπαραγωγή. Την ανάλυσή του είδους της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής μπορούμε να τη δούμε ανά κατηγορία στον Πίνακα 13.4:

Πίνακα 13.4: Είδος Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής

Εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF)	11
Ομόλογος Ενδομήτρια Σπερματέγχυση (IUI)	2

Το είδος των παθήσεων των παιδιών που προήλθαν με μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και ο αριθμός τους ανά ομάδα πάθησης παρουσιάζεται στον Πίνακα 13.5:

Πίνακα 13.5: Κατανομή παθήσεων σε ασθενείς από ART

Πάθηση – ασθενείς από ART	Αριθμός
ΟΓΚΟΙ	2
ΚΡΑΝΙΟΣΥΝΟΣΤΕΩΣΕΙΣ (Μη Συνδρομικές + Συνδρομική)	5+1=6
SPINA BIFIDA	0
ΥΔΡΟΚΕΦΑΛΟΣ	4
ΛΟΙΠΕΣ ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΒΛΑΒΕΣ	0

14. Αποτελέσματα

14.1. Στατιστική Μεθοδολογία

Οι μέσες τιμές (mean), οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation = SD), οι διάμεσοι (median) και τα ενδοτεταρτημοριακά εύρη (interquartile range) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση αναλογιών χρησιμοποιήθηκε το Pearson's χ^2 test ή το Fisher's exact test όπου ήταν απαραίτητο. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test.

Για την εύρεση ανεξάρτητων παραγόντων που σχετίζονται με την ύπαρξη όγκου, δυσραφισμού/υδροκέφαλου, κρανιοσυνοστέωσης και άλλων συγγενών ανωμαλιών έγινε ανάλυση λογαριθμιστικής παλινδρόμησης (logistic regression analysis) με τη διαδικασία διαδοχικής ένταξης/αφαίρεσης (stepwise) και προέκυψαν σχετικοί λόγοι (Odds ratio) με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης τους (95% ΔΕ). Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 18.0.

14.2. Στατιστική Ανάλυση – Αποτελέσματα

14.2.1. Μονοπαραγοντικές αναλύσεις

Στο ερωτηματολόγιο απάντησαν οι γονείς των ασθενών (πατέρας / μητέρα), σε ποσοστό 33,9% / 66,1% (21/41) για τους μάρτυρες και ποσοστό 21% / 79% (21/79) για τους ασθενείς. Στον Πίνακα 14.1 διακρίνεται το ποσοστό των γονέων που απάντησαν στο ερωτηματολόγιο (mother/father) στους ασθενείς (cases) και τους μάρτυρες (controls).

Πίνακας 14.1: Ποσοστό γονέων που απάντησαν στο ερωτηματολόγιο

Γονέας που απαντά στο	Μάρτυρας (controls)	Όγκος	Δυσραφισμός/ Υδροκέφα-	Κρανιοσυνοστέωση	Άλλη συγγενής ανωμαλία	Cases
-----------------------	---------------------	-------	---------------------------	------------------	------------------------	-------

ερωτηματολό- γιο					λος						(σύνολο)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Πατέρας	21	33,9	7	22,6	6	23,1	6	17,1	2	25,0	21	21,0
Μητέρα	41	66,1	24	77,4	20	76,9	29	82,2	6	75,0	79	79,0

Το δείγμα αποτελείται από 162 παιδιά, τα οποία ήταν από νεογέννητα μέχρι 14 ετών με διάμεση ηλικία τα 1,8 έτη (0,5 – 6,5 έτη). Το 38,3% των παιδιών (N=62) ήταν υγιή και αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου και το υπόλοιπο 61,7% (N=100) έπασχαν από κάποια ασθένεια. Στον Πίνακα 14.2 που ακολουθεί δίνονται αναλυτικά οι διαγνώσεις των παιδιών που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά.

Πίνακας 14.2: Διάγνωση παιδιών που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά

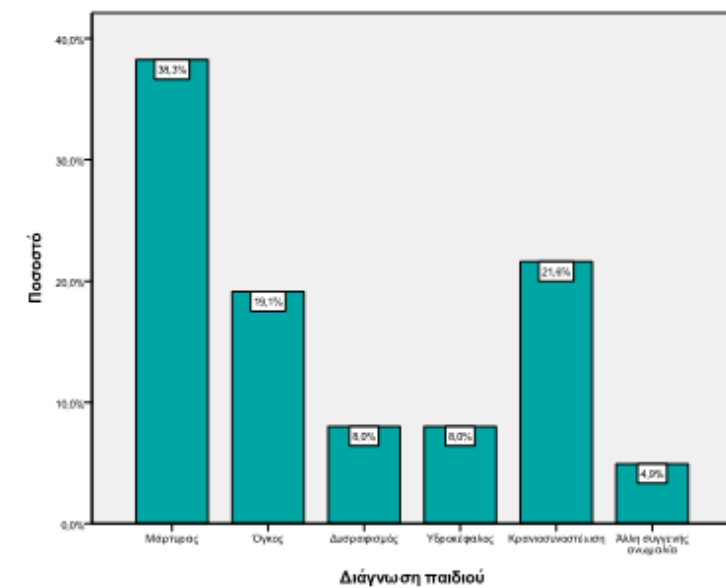
Διάγνωση παιδιών που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά	N	%
Μάρτυρας	62	38,3
Όγκος	31	19,1
Δυσραφισμός	13	8,0
Υδροκέφαλος	13	8,0
Κρανιοσυνοστέωση	35	21,6
Άλλη συγγενής ανωμαλία	8	4,9

Το 21,6% των παιδιών είχε κρανιοσυνοστέωση και το 19,1% όγκο. Ίδιο ποσοστό παιδιών, 8,0% είχε δυσραφισμό ή υδροκέφαλο. Τέλος, το 4,9% των παιδιών είχαν κάποια άλλη συγγενή ανωμαλία. Λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών με δυσραφισμό και υδροκέφαλο και λόγω της συσχέτισης των δύο παθήσεων (ορισμένες κατηγορίες δυσραφισμών συνοδεύονται/σχετίζονται με υδροκέφαλο), αποφασίσθηκε οι δύο αυτές κατηγορίες ασθενών να μελετηθούν στατιστικά ως μια ομάδα και ο αριθμός των ασθενών της ομάδας να είναι ο συνολικός. Συνεπώς οι ομάδες ασθενών που θα μελετηθούν είναι: **Όγκος,**

Κρανιοσυστοστέωση, Δυσραφισμός/Υδροκέφαλος, Άλλη συγγενής ανωμαλία (Cases) και Μάρτυρας (Controls).

Στο γράφημα 14.1 που ακολουθεί δίνονται αναλυτικά τα ποσοστά των παιδιών με τις διαφορετικές διαγνώσεις.

Γράφημα 14.1: Ποσοστό – Διάγνωση παιδιού



Στον Πίνακα 14.2 που ακολουθεί δίνονται τα δημογραφικά στοιχεία των παιδιών και των γονιών τους, ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

Πίνακας 14.2: Δημογραφικά στοιχεία παιδιών και γονέων (ξεχωριστά για κάθε ομάδα)

	Ομάδα					P B vs A	P Γ vs A	P Δ vs A	P E vs A	
	Μάρτυρας (A)	Όγκος (B)	Δυσραφισμός/ Υδροκέφαλος (Γ)	Κρανιο συστοστέωση (Δ)	Άλλη συγγενής ανωμαλία (E)					
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)					
Ηλικία τέκνου, μέση τιμή (SD)	5,6 (3,9)	5,8 (4,4)	0,6 (0,5)	0,6 (0,4)	3,7 (3,4)	0,757 ⁺	<0,001 ⁺	<0,001 ⁺	0,118 ⁺	
Ηλικία μητέρας, μέση τιμή (SD)	37,4 (4,8)	36,8 (6,2)	33,7 (5,8)	32,4 (3,9)	32,3 (3,2)	0,578 ⁺	0,002 ⁺	<0,001 ⁺	0,008 ⁺	
Ηλικία πατέρα, μέση τιμή (SD)	40 (6)	41,3 (7,4)	38,4 (4,8)	36,6 (5,7)	38,5 (4,3)	0,335 ⁺	0,278 ⁺	0,008 ⁺	0,507 ⁺	
Ηλικία μητέρας κατά την κύηση, μέση τιμή (SD)	31,4 (4,9)	30,5 (5,3)	32,7 (5,6)	31,4 (3,9)	28,1 (5,0)	0,436 ⁺	0,279 ⁺	0,989 ⁺	0,083 ⁺	
Φύλο	Άρρεν	39 (62,9)	18 (58,1)	13 (50)	26 (74,3)	7 (87,5)	0,652 [‡]	0,261 [‡]	0,252 [‡]	0,249 [*]
	Θήλυ	23 (37,1)	13 (41,9)	13 (50)	9 (25,7)	1 (12,5)				

Γέννηση τέκνου εντός Ελλάδας	Όχι	4 (6,5)	2 (6,5)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)	1,000*	0,315*	0,651*	1,000*
	Ναι	58 (93,5)	29 (93,5)	26 (100)	34 (97,1)	8 (100)				

‡Pearson's x2 test *Fisher's exact test +Student's t-test

Όγκοι vs Μάρτυρες: Δεν διέφεραν σημαντικά οι ηλικίες παιδιού και γονεών μεταξύ των παιδιών με όγκο και των μαρτύρων. Επίσης, τα ποσοστά αγοριών και κοριτσιών ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες καθώς και τα ποσοστά των παιδιών που είχαν γεννηθεί εκτός Ελλάδος.

Δυσραφισμός/Υδροκέφαλος vs Μάρτυρες: Τα παιδιά με δυσραφισμό/υδροκέφαλο ήταν σημαντικά μικρότερης ηλικίας σε σύγκριση με τα παιδιά της ομάδας ελέγχου (μέση τιμή (SD) ηλικίας τέκνου 0,6 ετών έναντι 5,6 ετών). Αυτό έρχεται σε συνέπεια με το γεγονός ότι ο δυσραφισμός και υδροκέφαλος, σε υψηλό ποσοστό, είναι καταστάσεις που γίνονται ορατές με τη γέννηση. Επίσης, τα παιδιά με δυσραφισμό/υδροκέφαλο είχαν σημαντικά μικρότερης ηλικίας μητέρα σε σύγκριση με τα παιδιά της ομάδας ελέγχου (33,7 ετών έναντι 37,4 ετών). Η ηλικία του πατέρα δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων. Επίσης, τα ποσοστά αγοριών και κοριτσιών ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες καθώς και τα ποσοστά των παιδιών που είχαν γεννηθεί εκτός Ελλάδος.

Κρανιοσυστοστέωση vs Μάρτυρες: Τα παιδιά με κρανιοσυστοστέωση ήταν σημαντικά μικρότερης ηλικίας σε σύγκριση με τα παιδιά της ομάδας ελέγχου (0,6 ετών έναντι 5,6 ετών). Και σε αυτή την ομάδα ασθενών τα ηλικιακά ευρήματα έρχονται σε απόλυτη συνέπεια με τα κλινικά ευρήματα. Η κρανιοσυστοστέωση είναι παθολογική κατάσταση που διαγιγνώσκεται και θεραπεύεται σε νεογνική ηλικία. Επίσης, τα παιδιά με κρανιοσυστοστέωση είχαν σημαντικά μικρότερης ηλικίας μητέρα σε σύγκριση με τα παιδιά της ομάδας ελέγχου (32,4 ετών έναντι 37,4 ετών). Όμοια, τα παιδιά με κρανιοσυστοστέωση είχαν σημαντικά μικρότερης ηλικίας πατέρα σε σύγκριση με τα παιδιά της ομάδας ελέγχου (36,6 ετών έναντι 40,0 ετών). Επίσης, τα ποσοστά αγοριών και κοριτσιών ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες καθώς και τα ποσοστά των παιδιών που είχαν γεννηθεί εκτός Ελλάδος.

Άλλη συγγενής ανωμαλία vs Μάρτυρες: Δεν διέφεραν σημαντικά οι ηλικίες παιδιού και πατέρα μεταξύ των παιδιών με άλλη συγγενή ανωμαλία και των

μαρτύρων. Αντίθετα, υπήρξε σημαντική διαφορά στην ηλικία της μητέρας μεταξύ των ομάδων, με τα παιδιά με άλλη συγγενή ανωμαλία να έχουν σημαντικά μικρότερης ηλικίας μητέρα σε σύγκριση με τα παιδιά της ομάδας ελέγχου (32,3 ετών έναντι 37,4 ετών). Τα ποσοστά αγοριών και κοριτσιών ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες καθώς και τα ποσοστά των παιδιών που είχαν γεννηθεί εκτός Ελλάδος.

Στον Πίνακα 14.3 που ακολουθεί δίνονται στοιχεία που αφορούν στον τόπο διαμονής των γονέων πριν την κύηση, ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

Πίνακα 14.3: Τόπος διαμονής γονέων πριν την κύηση (ξεχωριστά για κάθε ομάδα)

		Ομάδα					P B vs A	P Γ vs A	P Δ vs A	P E vs A
		Μάρτυρας (Α)	Όγκος (B)	Δυσραφισμός/ Υδροκέφαλος (Γ)	Κρανιο συνοστέωση (Δ)	Άλλη συγγενής ανωμαλία (Ε)				
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)				
Περιοχή διαμονής	Αστική	58 (93,5)	21 (67,7)	20 (76,9)	30 (85,7)	6 (75)	0,002*	0,058*	0,277*	0,136*
	Ημιαστική /Αγροτική	4 (6,5)	10 (32,3)	6 (23,1)	5 (14,3)	2 (25)				
Υψόμετρο διαμονής	0-500μ	62 (100)	25 (80,6)	24 (92,3)	33 (94,3)	8 (100)	0,001*	0,085*	0,128*	-**
	>500μ	0 (0)	6 (19,4)	2 (7,7)	2 (5,7)	0 (0)				
Σταθμός λεωφορείων κοντά στην κατοικία	Όχι	53 (85,5)	30 (96,8)	22 (84,6)	32 (91,4)	7 (87,5)	0,156*	1,000*	0,528*	1,000*
	Ναι	9 (14,5)	1 (3,2)	4 (15,4)	3 (8,6)	1 (12,5)				
Νοσοκομείο κοντά στην κατοικία	Όχι	54 (87,1)	29 (93,5)	24 (92,3)	29 (82,9)	6 (75)	0,487*	0,717*	0,568*	0,320*
	Ναι	8 (12,9)	2 (6,5)	2 (7,7)	6 (17,1)	2 (25)				
Σιδηρόδρομος κοντά στην κατοικία	Όχι	49 (79)	27 (87,1)	22 (84,6)	28 (80)	6 (75)	0,343*	0,545*	0,910*	1,000*
	Ναι	13 (21)	4 (12,9)	4 (15,4)	7 (20)	2 (25)				
Κέντρο μεταφορών βαρέως τύπου κοντά στην κατοικία	Όχι	60 (96,8)	31 (100)	25 (96,2)	35 (100)	8 (100)	0,551*	1,000*	0,534*	1,000*
	Ναι	2 (3,2)	0 (0)	1 (3,8)	0 (0)	0 (0)				
Εγκαταστάσεις για επεξεργασία ή διακίνηση πετρελαίου κοντά στην κατοικία	Όχι	57 (93,4)	28 (90,3)	26 (100)	30 (85,7)	7 (87,5)	0,684*	0,312*	0,297*	0,471*
	Ναι	4 (6,6)	3 (9,7)	0 (0)	5 (14,3)	1 (12,5)				
Γραμμές υψηλής τάσης κοντά στην κατοικία	Όχι	53 (93)	30 (96,8)	22 (84,6)	29 (82,9)	5 (62,5)	0,653*	0,251*	0,152*	0,035*
	Ναι	4 (7)	1 (3,2)	4 (15,4)	6 (17,1)	3 (37,5)				
Άλλο είδος εγκατάστασης κοντά στην κατοικία	Όχι	54 (91,5)	23 (74,2)	24 (92,3)	32 (91,4)	6 (75)	0,054*	1,000*	1,000*	0,193*
	Ναι	5 (8,5)	8 (25,8)	2 (7,7)	3 (8,6)	2 (25)				

*Pearson's χ^2 test *Fisher's exact test **Δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης της κατανομής

Όγκοι vs Μάρτυρες: Οι γονείς των παιδιών με όγκο έμεναν σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό σε ημιαστική/ αγροτική περιοχή πριν την κύηση σε σύγκριση

με τους γονείς των υγιών παιδιών (32,3% έναντι 6,5%). Επίσης, οι γονείς των παιδιών με όγκο έμεναν σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό σε περιοχή με υψόμετρο άνω των 500 μέτρων σε σύγκριση με τους γονείς των υγιών παιδιών (19,4% έναντι 0,0%). Τα ποσοστά ύπαρξης των υπολοίπων στοιχείων που αφορούν στη διαμονή των γονιών των παιδιών πριν την κύηση ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες.

Δυσραφισμός/Υδροκέφαλος vs Μάρτυρες: Δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στην περιοχή διαμονής των γονιών πριν την κύηση καθώς και στο υψόμετρό της, μεταξύ των παιδιών με δυσραφισμό/υδροκέφαλο και των μαρτύρων. Όμοια, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στα λοιπά στοιχεία που αφορούν στη διαμονή των γονιών των παιδιών πριν την κύηση μεταξύ των δύο ομάδων.

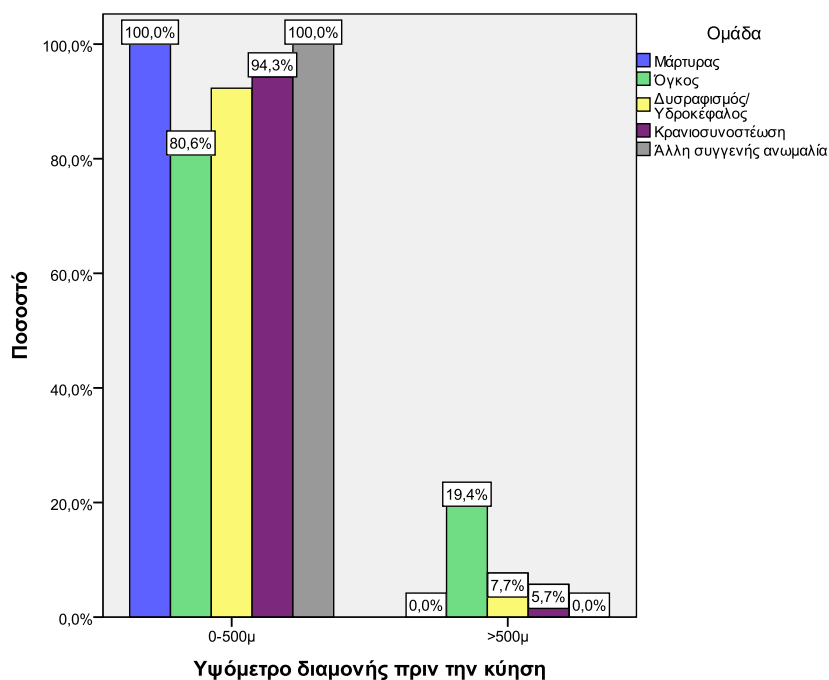
Κρανιοσυστοστέωση vs Μάρτυρες: Δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στην περιοχή διαμονής των γονιών πριν την κύηση καθώς και στο υψόμετρό της, μεταξύ των παιδιών με κρανιοσυστοστέωση και των μαρτύρων. Όμοια, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στα λοιπά στοιχεία που αφορούν στη διαμονή των γονιών των παιδιών πριν την κύηση μεταξύ των δύο ομάδων.

Άλλη συγγενής ανωμαλία vs Μάρτυρες: Δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στην περιοχή διαμονής των γονιών πριν την κύηση καθώς και στο υψόμετρό της, μεταξύ των παιδιών με άλλη συγγενή ανωμαλία και των μαρτύρων. Αντίθετα, οι γονείς των παιδιών με άλλη συγγενή ανωμαλία έμεναν σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό κοντά σε γραμμές υψηλής τάσης **πριν την κύηση** σε σύγκριση με τους γονείς των υγιών παιδιών (37,5% έναντι 7,0%). Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στα λοιπά στοιχεία που αφορούν στη διαμονή των γονιών των παιδιών πριν την κύηση μεταξύ των δύο ομάδων.

Στο γράφημα 14.2 που ακολουθεί δίνεται το υψόμετρο διαμονής πριν την κύηση ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

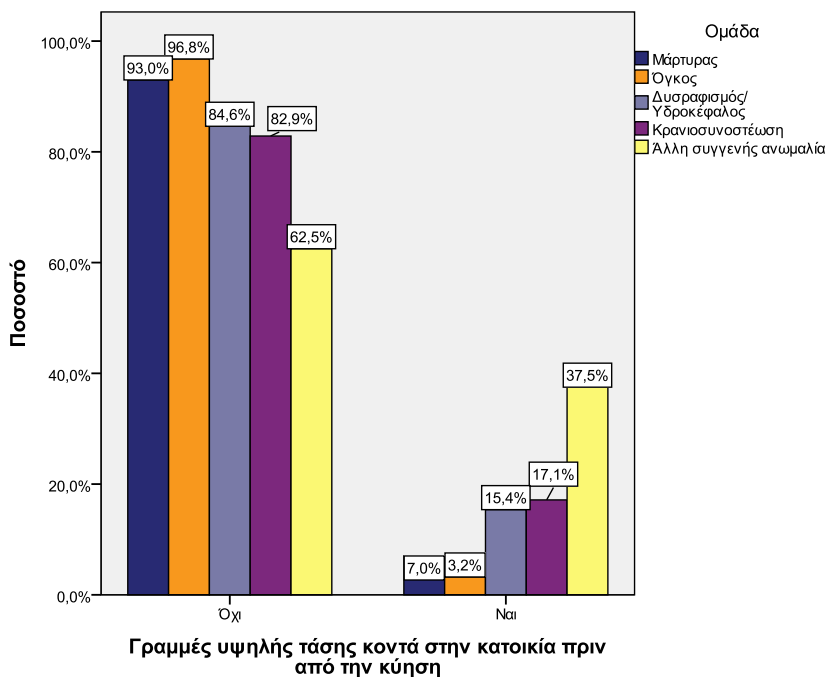
Γράφημα 14.2: Υψόμετρο διαμονής πριν την κύηση (ξεχωριστά για κάθε ομάδα)

Προγεννητικοί παράγοντες και παθήσεις του Κ.Ν.Σ στα παιδιά



Στο γράφημα 14.3 που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά ύπαρξης γραμμών υψηλής τάσης κοντά στην κατοικία πριν την κύηση, ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

Γράφημα 14.3: Ποσοστά ύπαρξης γραμμών υψηλής τάσης κοντά στην κατοικία πριν την κύηση (ξεχωριστά για κάθε ομάδα)



Στον Πίνακα 14.4 που ακολουθεί δίνονται στοιχεία που αφορούν στον τόπο διαμονής των γονιών **κατά την κύηση**, ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

Πίνακα 14.4: Τόπος διαμονής γονέων κατά την κύηση (ξεχωριστά για κάθε ομάδα)

		Ομάδα					P B vs A	P Γ vs A	P Δ vs A	P E vs A
		Μάρτυρας (Α)	Όγκος (Β)	Δυσραφισμός/ Υδροκέφαλος (Γ)	Κρανιο συνοστέωση (Δ)	Άλλη συγγενής ανωμαλία (Ε)				
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)				
Περιοχή διαμονής	Αστική	56 (90,3)	21 (67,7)	20 (76,9)	31 (88,6)	6 (75)	0,007+	0,169*	1,000*	0,225*
	Ημιαστική / Αγροτική	6 (9,7)	10 (32,3)	6 (23,1)	4 (11,4)	2 (25)				
Υψόμετρο διαμονής	0-500μ	62 (100)	24 (77,4)	24 (92,3)	33 (94,3)	8 (100)	<0,001*	0,085*	0,128*	-.**
	>500μ	0 (0)	7 (22,6)	2 (7,7)	2 (5,7)	0 (0)				
Σταθμός λεωφορείων κοντά στην κατοικία	Όχι	52 (83,9)	30 (96,8)	23 (88,5)	32 (91,4)	7 (87,5)	0,093*	0,747*	0,365*	1,000*
	Ναι	10 (16,1)	1 (3,2)	3 (11,5)	3 (8,6)	1 (12,5)				
Νοσοκομείο κοντά στην κατοικία	Όχι	56 (90,3)	29 (93,5)	23 (88,5)	30 (85,7)	6 (75)	0,714*	1,000*	0,519*	0,225*
	Ναι	6 (9,7)	2 (6,5)	3 (11,5)	5 (14,3)	2 (25)				
Σιδηρόδρομος κοντά στην κατοικία	Όχι	50 (80,6)	28 (90,3)	22 (84,6)	28 (80)	6 (75)	0,232	0,769*	0,939	0,656*
	Ναι	12 (19,4)	3 (9,7)	4 (15,4)	7 (20)	2 (25)				
Κέντρο μεταφορών βαρέως τύπου κοντά στην κατοικία	Όχι	61 (98,4)	31 (100)	26 (100)	35 (100)	8 (100)	1,000*	1,000*	1,000*	1,000*
	Ναι	1 (1,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)				
Εγκαταστάσεις για επεξεργασία ή διακίνηση πετρελαίου κοντά στην κατοικία	Όχι	56 (91,8)	28 (90,3)	24 (92,3)	31 (88,6)	7 (87,5)	1,000*	1,000*	0,720*	0,537*
	Ναι	5 (8,2)	3 (9,7)	2 (7,7)	4 (11,4)	1 (12,5)				
Γραμμές υψηλής τάσης κοντά στην κατοικία	Όχι	53 (93)	30 (96,8)	21 (80,8)	30 (85,7)	5 (62,5)	0,653*	0,130*	0,293*	0,035*
	Ναι	4 (7)	1 (3,2)	5 (19,2)	5 (14,3)	3 (37,5)				
Άλλο είδος εγκατάστασης κοντά στην κατοικία	Όχι	55 (91,7)	24 (77,4)	25 (96,2)	33 (94,3)	6 (75)	0,098*	0,663*	1,000*	0,188*
	Ναι	5 (8,3)	7 (22,6)	1 (3,8)	2 (5,7)	2 (25)				

+Pearson's x2 test *Fisher's exact test **Δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης της κατανομής

Όγκοι vs Μάρτυρες: Οι γονείς των παιδιών με όγκο έμεναν σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό σε ημιαστική/ αγροτική περιοχή κατά την κύηση σε σύγκριση με τους γονείς των υγιών παιδιών (32,3% έναντι 9,7%). Επίσης, οι γονείς των παιδιών με όγκο έμεναν σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό σε περιοχή με υψόμετρο άνω των 500 μέτρων σε σύγκριση με τους γονείς των υγιών παιδιών (22,6% έναντι 0,0%). Τα ποσοστά ύπαρξης των υπολοίπων στοιχείων που αφορούν στη διαμονή των γονιών των παιδιών κατά την κύηση ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες.

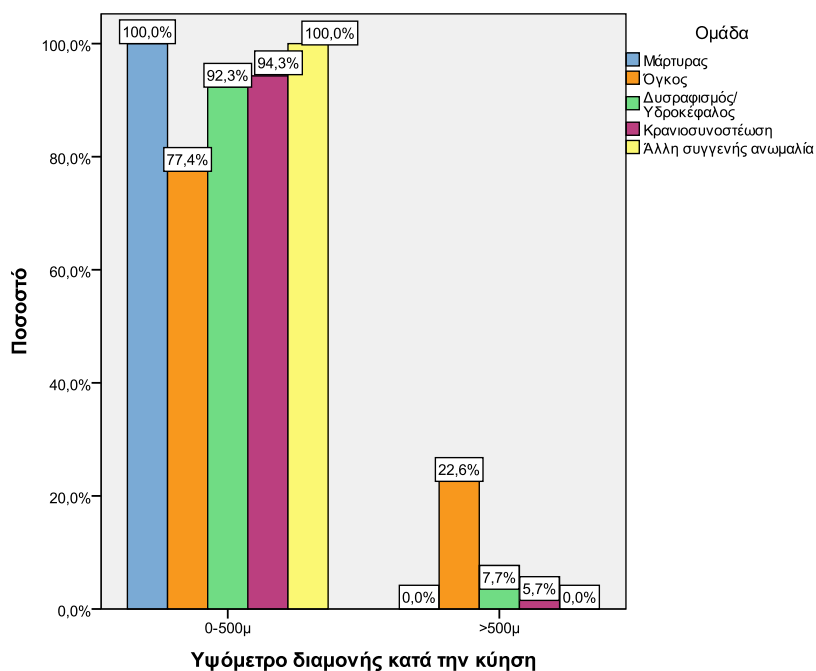
Δυσραφισμός/Υδροκέφαλος vs Μάρτυρες: Δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στην περιοχή διαμονής των γονιών κατά την κύηση καθώς και στο υψόμετρό της, μεταξύ των παιδιών με δυσραφισμό/υδροκέφαλο και των μαρτύρων. Όμοια, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στα λοιπά στοιχεία που αφορούν στη διαμονή των γονιών των παιδιών κατά την κύηση μεταξύ των δύο ομάδων.

Κρανιοσυνοστέωση vs Μάρτυρες: Δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στην περιοχή διαμονής των γονιών κατά την κύηση καθώς και στο υψόμετρό της, μεταξύ των παιδιών με κρανιοσυνοστέωση και των μαρτύρων. Όμοια, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στα λοιπά στοιχεία που αφορούν στη διαμονή των γονιών των παιδιών κατά την κύηση μεταξύ των δύο ομάδων.

Άλλη συγγενής ανωμαλία vs Μάρτυρες: Δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στην περιοχή διαμονής των γονιών κατά την κύηση καθώς και στο υψόμετρό της, μεταξύ των παιδιών με άλλη συγγενή ανωμαλία και των μαρτύρων. Αντίθετα, οι γονείς των παιδιών με άλλη συγγενή ανωμαλία έμεναν σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό κοντά σε γραμμές υψηλής τάσης κατά την κύηση σε σύγκριση με τους γονείς των υγιών παιδιών (37,5% έναντι 7,0%). Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στα λοιπά στοιχεία που αφορούν στη διαμονή των γονιών των παιδιών κατά την κύηση μεταξύ των δύο ομάδων.

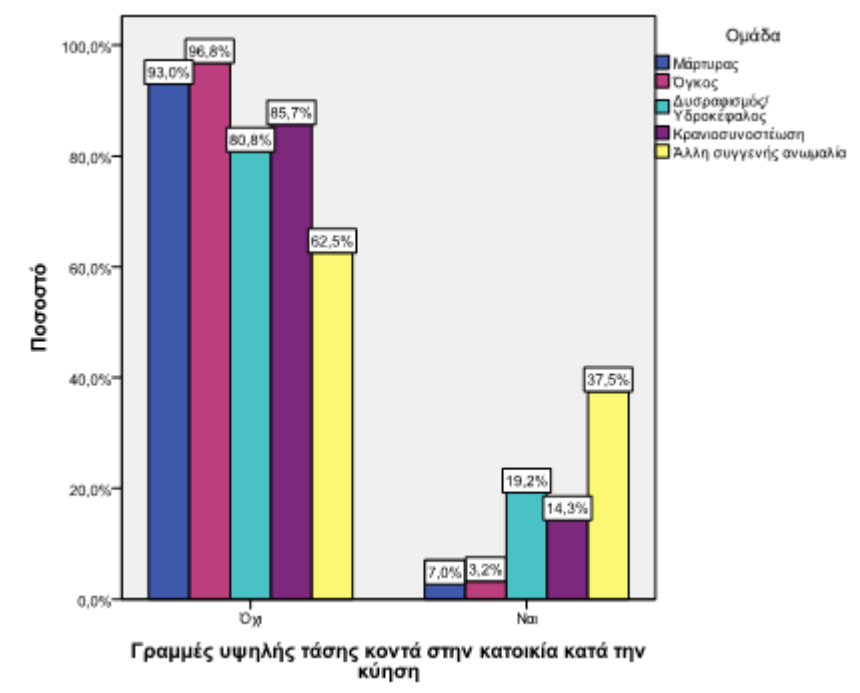
Στο γράφημα 14.4 που ακολουθεί δίνεται το υψόμετρο διαμονής κατά την κύηση ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

Γράφημα 14.4: Το υψόμετρο διαμονής κατά την κύηση (ξεχωριστά για κάθε ομάδα).



Στο γράφημα 14.5 που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά ύπαρξης γραμμών υψηλής τάσης κοντά στην κατοικία κατά την κύηση ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

Γράφημα 14.5: Τα ποσοστά ύπαρξης γραμμών υψηλής τάσης κοντά στην κατοικία (500 m) κατά την κύηση (ξεχωριστά για κάθε ομάδα)



Στον Πίνακα 14.5 που ακολουθεί δίνονται στοιχεία που αφορούν τον τοκετό των παιδιών, ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

Πίνακας 14.5: Στοιχεία τοκετού των παιδιών (ξεχωριστά για κάθε ομάδα)

		Ομάδα					P B vs A	P Γ vs A	P Δ vs A	P E vs A
		Μάρτυρας (Α)	Όγκος (Β)	Δυσραφισμός/ Υδροκέφαλος (Γ)	Κρανιο συνοστέωση (Δ)	Άλλη συγγενής ανωμαλία (Ε)				
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)				
Είδος τοκετού	Καισαρική τομή	23 (37,1)	12 (38,7)	18 (69,2)	24 (68,6)	4 (50)	0,880‡	0,006‡	0,003‡	0,702*
	Φυσιολογικός	39 (62,9)	19 (61,3)	8 (30,8)	11 (31,4)	4 (50)				
Είδος κύησης	Μονήρης	60 (96,8)	29 (93,5)	23 (88,5)	30 (85,7)	8 (100)	0,598*	0,151*	0,094*	1,000*
	Δίδυμη	2 (3,2)	2 (6,5)	3 (11,5)	5 (14,3)	0 (0)				
Προβολή τέκνου προ της κύησης	Κεφαλική	56 (93,3)	29 (93,5)	23 (88,5)	28 (90,3)	8 (100)	1,000*	0,427*	0,686*	1,000*
	Ισχιακή	4 (6,7)	2 (6,5)	3 (11,5)	3 (9,7)	0 (0)				
Ασυνήθιστη θέση εμβρύου ενδομήτρια	Όχι	58 (95,1)	29 (93,5)	24 (92,3)	32 (91,4)	8 (100)	1,000*	0,633*	0,665*	1,000*
	Ναι	3 (4,9)	2 (6,5)	2 (7,7)	3 (8,6)	0 (0)				
Πρώιμη εμπέδωση εμβρύου στην πύελο	Όχι	60 (98,4)	31 (100)	26 (100)	35 (100)	8 (100)	1,000*	1,000*	1,000*	1,000*
	Ναι	1 (1,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)				
Κεφαλοπυελική δυσαναλογία κατά τον τοκετό	Όχι	60 (98,4)	30 (96,8)	26 (100)	34 (97,1)	8 (100)	1,000*	1,000*	1,000*	1,000*
	Ναι	1 (1,6)	1 (3,2)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)				
Πρώιμη ρήξη αμνιακού σάκου	Όχι	61 (98,4)	30 (96,8)	22 (84,6)	33 (94,3)	8 (100)	1,000*	0,025*	0,295*	1,000*
	Ναι	1 (1,6)	1 (3,2)	4 (15,4)	2 (5,7)	0 (0)				
Επεισόδιο ενδομήτριας ενδοεγκεφαλικής-ενδοκοιλιακής αιμορραγίας	Όχι	62 (100)	31 (100)	21 (80,8)	35 (100)	8 (100)	**-	0,002*	**-	**-
	Ναι	0 (0)	0 (0)	5 (19,2)	0 (0)	0 (0)				
Ηλικία κύησης κατά τον τοκετό (σε εβδομάδες), μέση τιμή (SD)		38,5 (1,4)	38 (2,7)	36 (4,1)	37,4 (3,1)	39,5 (0,9)	0,354+	<0,001+	0,059+	0,311+
Πρόωρη γέννηση τέκνου	Όχι	61 (98,4)	28 (90,3)	19 (73,1)	31 (88,6)	8 (100)	0,106*	0,001*	0,055*	1,000*
	Ναι	1 (1,6)	3 (9,7)	7 (26,9)	4 (11,4)	0 (0)				
Περιγεννητική ασφυξία τέκνου	Όχι	60 (96,8)	26 (83,9)	21 (80,8)	31 (88,6)	6 (75)	0,039*	0,022*	0,184*	0,062*
	Ναι	2 (3,2)	5 (16,1)	5 (19,2)	4 (11,4)	2 (25)				
Βάρος γέννησης τέκνου (σε γραμμάρια), μέση τιμή (SD)		3254,4 (464,1)	3236,9 (629,8)	2611,5 (844,5)	2954,4 (770,2)	3297,5 (494,3)	0,902+	<0,001+	0,029+	0,859+
Μικρό ή πολύ μικρό Βάρος γέννησης του τέκνου για την Ηλικία κύησης	Όχι	60 (96,8)	31 (100)	20 (76,9)	31 (88,6)	7 (87,5)	0,551*	0,007*	0,184*	0,309*
	Ναι	2 (3,2)	0 (0)	6 (23,1)	4 (11,4)	1 (12,5)				
Ύψος γέννησης τέκνου (σε εκατοστά), μέση τιμή (SD)		51,3 (2,4)	50,1 (4,6)	47,9 (4,7)	48,7 (5,7)	50,4 (1,3)	0,188+	0,001+	0,004+	0,568+
Περίμετρος κεφαλής τέκνου (σε εκατοστά), μέση τιμή (SD)		34,1 (1,2)	33,6 (2,3)	33,1 (2,7)	33,7 (3,2)	34,6 (1,1)	0,302+	0,408+	0,849+	0,296+

‡Pearson's x2 test *Fisher's exact test +Student's t-test **Δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης της κατανομής

Όγκοι vs Μάρτυρες: Τα ποσοστά περιγεννητικής ασφυξίας ήταν σημαντικά υψηλότερα στα παιδιά με όγκο συγκριτικά με τα παιδιά της ομάδας ελέγχου (16,1% έναντι 3,2%). Τα υπόλοιπα στοιχεία που αφορούν στον τοκετό είναι παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων.

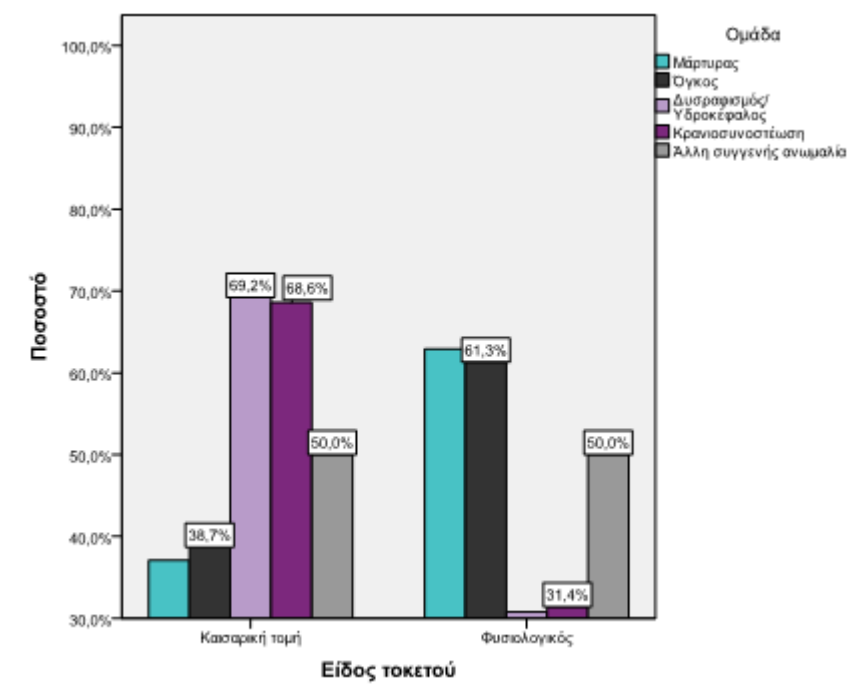
Δυσραφισμός/Υδροκέφαλος vs Μάρτυρες: Τα ποσοστά καισαρικής τομής ήταν σημαντικά υψηλότερα στα παιδιά με δυσραφισμό/υδροκέφαλο συγκριτικά με τα παιδιά της ομάδας ελέγχου (69,2% έναντι 37,1%). Επίσης, το ποσοστό πρώιμης ρήξης αμνιακού σάκου ήταν σημαντικά υψηλότερο στα παιδιά με δυσραφισμό/υδροκέφαλο συγκριτικά με τα παιδιά της ομάδας ελέγχου (15,4% έναντι 1,6%) καθώς και το ποσοστό ύπαρξης επεισοδίου ενδομήτριας ενδοεγκεφαλικής-ενδοκοιλιακής αιμορραγίας (19,2% έναντι 0,0%). Τα παιδιά με δυσραφισμό/υδροκέφαλο γεννήθηκαν νωρίτερα σε σύγκριση με τα υγιή παιδιά, αφού η μέση ηλικία κύησης τους ήταν σημαντικά μικρότερη (36 εβδομάδες έναντι 38,5 εβδομάδες). Συνεπώς, το ποσοστό πρόωρων ήταν σημαντικά υψηλότερο στα παιδιά με δυσραφισμό/υδροκέφαλο συγκριτικά με τους μάρτυρες (26,9% έναντι 1,6%). Ακόμα, το ποσοστό περιγεννητικής ασφυξίας ήταν σημαντικά υψηλότερο στα παιδιά με δυσραφισμό/υδροκέφαλο συγκριτικά με τα παιδιά της ομάδας ελέγχου (19,2% έναντι 3,2%). Το βάρος και το ύψος των παιδιών κατά τη γέννησή τους ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε αυτά που έπασχαν από δυσραφισμό/υδροκέφαλο. Τέλος, το ποσοστό των παιδιών με μικρό ή πολύ μικρό βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα με δυσραφισμό/υδροκέφαλο συγκριτικά με τους μάρτυρες (23,1% έναντι 3,2%). Τα υπόλοιπα στοιχεία που αφορούν στον τοκετό είναι παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων.

Κρανιοσυστοστέωση vs Μάρτυρες: Τα ποσοστά καισαρικής τομής ήταν σημαντικά υψηλότερα στα παιδιά με κρανιοσυστοστέωση συγκριτικά με τα παιδιά της ομάδας ελέγχου (68,6% έναντι 37,1%). Το βάρος και το ύψος των παιδιών κατά τη γέννησή τους ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε αυτά που έπασχαν από κρανιοσυστοστέωση. Τα υπόλοιπα στοιχεία που αφορούν στον τοκετό είναι παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων.

Άλλη συγγενής ανωμαλία vs Μάρτυρες: Τα στοιχεία που αφορούν στον τοκετό δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των παιδιών με συγγενή ανωμαλία και των μαρτύρων.

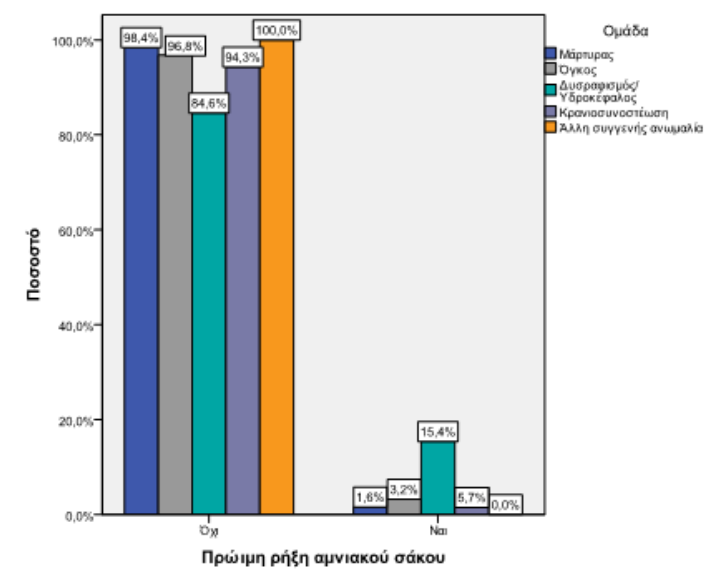
Στο γράφημα 14.6 που ακολουθεί δίνεται το είδος του τοκετού ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

Γράφημα 14.6: Το είδος του τοκετού (ξεχωριστά για κάθε ομάδα)



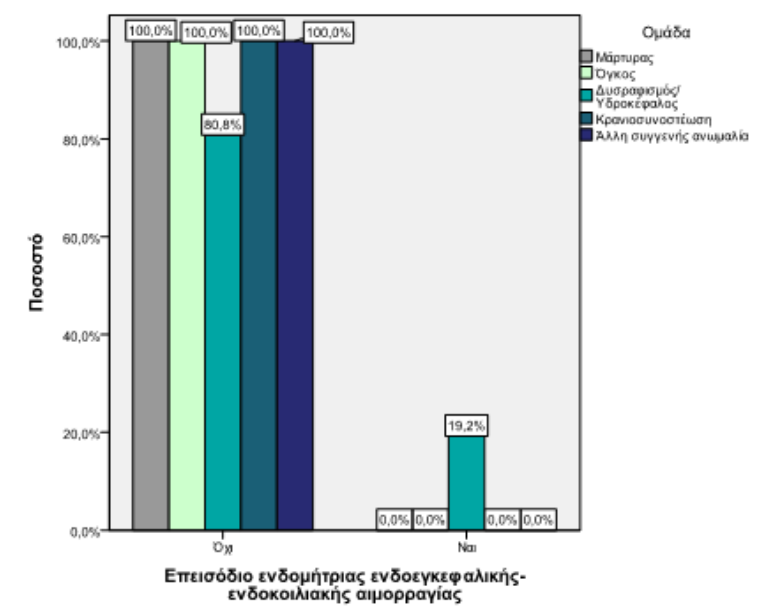
Στο γράφημα 14.7 που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά πρόωρης ρήξης του αμνιακού σάκου ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

Γράφημα 14.7: Ποσοστά πρόωρης ρήξης του αμνιακού σάκου (ξεχωριστά για κάθε ομάδα)



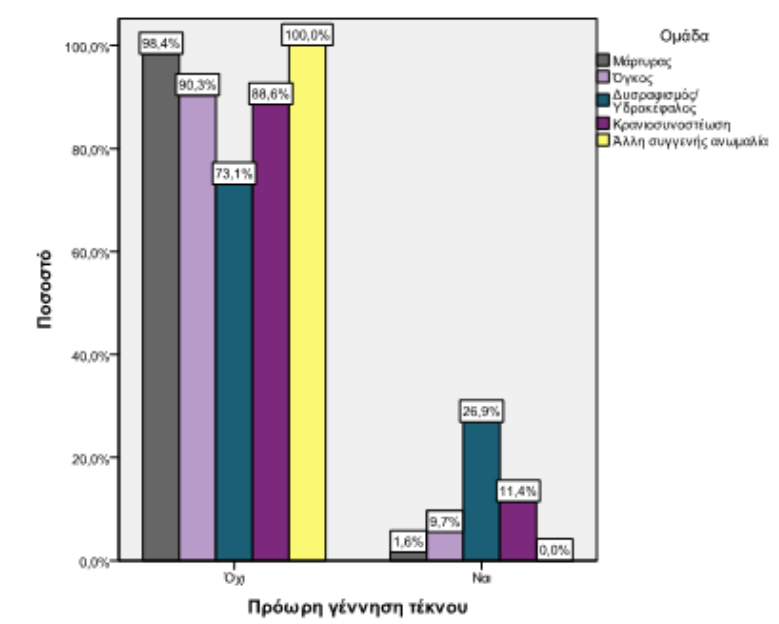
Στο γράφημα 14.8 που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά ύπαρξης επεισοδίου ενδομήτριας ενδοεγκεφαλικής-ενδοκοιλιακής αιμορραγίας ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

Γράφημα 14.8: Τα ποσοστά επεισοδίου ενδομήτριας ενδοεγκεφαλικής - ενδοκοιλιακής αιμορραγίας (ξεχωριστά για κάθε ομάδα)



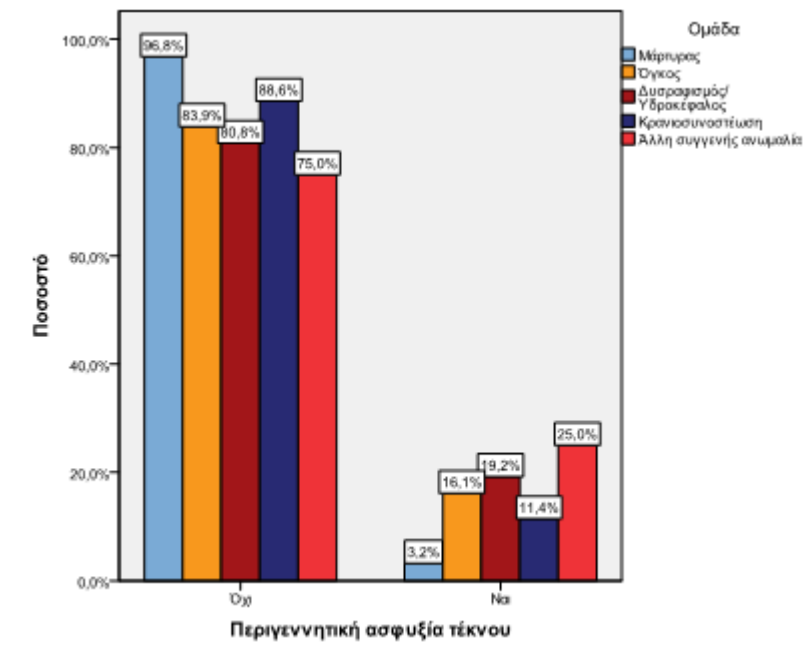
Στο γράφημα 14.9 που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά πρόωρου τοκετού ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

Γράφημα 14.9: Τα ποσοστά πρόωρου τοκετού (ξεχωριστά για κάθε ομάδα)



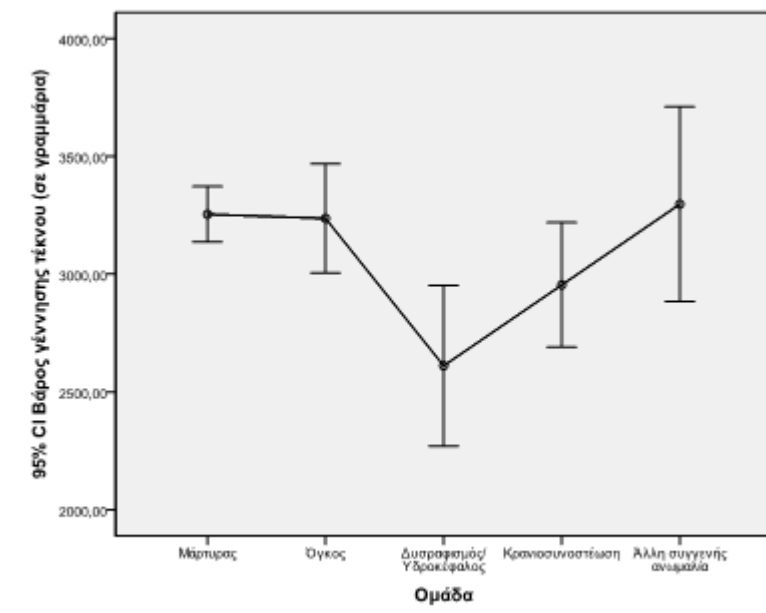
Στο γράφημα 14.10 που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά ύπαρξης περιγεννητικής ασφυξίας του παιδιού ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

Γράφημα 14.10: Τα ποσοστά περιγεννητικής ασφυξίας (ξεχωριστά για κάθε ομάδα)



Στο γράφημα 14.11 που ακολουθεί δίνεται το βάρος γέννησης του παιδιού ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

Γράφημα 14.11: Το βάρος γέννησης του παιδιού (ξεχωριστά για κάθε ομάδα)



Στον Πίνακα 14.6 που ακολουθεί δίνονται στοιχεία που αφορούν στο οικογενειακό ιστορικό των παιδιών, ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

Πίνακας 14.6: Οικογενειακό ιστορικό των παιδιών (ξεχωριστά για κάθε ομάδα)

		Ομάδα					P B vs A	P Γ vs A	P Δ vs A	P E vs A
		Μάρτυρας (Α)	Όγκος (Β)	Δυσραφισμός/ Υδροκέφαλος (Γ)	Κρανιο συνοστέωση (Δ)	Άλλη συγγενής ανωμαλία (Ε)				
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)				
Αριθμός παιδιών οικογένειας	1	22 (35,5)	10 (32,3)	11 (42,3)	20 (57,1)	3 (37,5)	0,041+	0,780+	0,111+	0,439*
	2	33 (53,2)	11 (35,5)	13 (50)	13 (37,1)	3 (37,5)				
	>2	7 (11,3)	10 (32,3)	2 (7,7)	2 (5,7)	2 (25)				
Σειρά γέννησης συγκεκριμένου τέκνου	1ο	44 (71)	16 (51,6)	13 (50)	22 (62,9)	3 (37,5)	0,093+	0,160*	0,641*	0,073*
	2ο	14 (22,6)	9 (29)	11 (42,3)	11 (31,4)	3 (37,5)				
	3ο/ Άλλο	4 (6,5)	6 (19,4)	2 (7,7)	2 (5,7)	2 (25)				
Μητρικό ιστορικό για κάποιες από τις παθήσεις του ΚΝΣ	Όχι	61 (98,4)	30 (96,8)	26 (100)	31 (88,6)	8 (100)	1,000*	1,000*	0,055*	1,000*
	Ναι	1 (1,6)	1 (3,2)	0 (0)	4 (11,4)	0 (0)				
Πατρικό ιστορικό για κάποιες από τις παθήσεις του ΚΝΣ	Όχι	62 (100)	31 (100)	26 (100)	34 (97,1)	8 (100)	-.**	-.**	0,361*	-.**
	Ναι	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)				
Μητρικό ιστορικό κληρονομούμενων συγγενών ανωμαλιών	Όχι	61 (98,4)	31 (100)	26 (100)	32 (91,4)	8 (100)	1,000*	1,000*	0,132*	1,000*
	Ναι	1 (1,6)	0 (0)	0 (0)	3 (8,6)	0 (0)				
Πατρικό ιστορικό κληρονομούμενων συγγενών ανωμαλιών	Όχι	59 (96,7)	28 (90,3)	26 (100)	35 (100)	7 (87,5)	0,331*	1,000*	0,532*	0,313*
	Ναι	2 (3,3)	3 (9,7)	0 (0)	0 (0)	1 (12,5)				
Μητρικό ιστορικό πολυκυστικών νεφρών	Όχι	61 (98,4)	31 (100)	26 (100)	35 (100)	8 (100)	1,000*	1,000*	1,000*	1,000*
	Ναι	1 (1,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)				
Πατρικό ιστορικό πολυκυστικών νεφρών	Όχι	61 (100)	31 (100)	26 (100)	35 (100)	8 (100)	-.**	-.**	-.**	-.**
	Ναι	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)				
Εάν είχε προηγούμενο τέκνο κάποια πάθηση του ΚΝΣ	Όχι	62 (100)	30 (96,8)	26 (100)	32 (91,4)	7 (87,5)	0,333*	-.**	0,044*	0,114*
	Ναι	0 (0)	1 (3,2)	0 (0)	3 (8,6)	1 (12,5)				
Ιστορικό προηγούμενου τέκνου με κάποια κληρονομούμενη συγγενή ανωμαλία - σύνδρομο	Όχι	62 (100)	30 (96,8)	26 (100)	34 (97,1)	7 (87,5)	0,333*	-.**	0,361*	0,114*
	Ναι	0 (0)	1 (3,2)	0 (0)	1 (2,9)	1 (12,5)				

+Pearson's x2 test *Fisher's exact test **Δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης της κατανομής

Όγκοι vs Μάρτυρες: Το ποσοστό των παιδιών με όγκο διέφερε σημαντικά ανάλογα με τον αριθμό παιδιών στην οικογένεια. Συγκεκριμένα, μετά τη διόρθωση κατά Bonferroni, βρέθηκε ότι τα παιδιά με όγκο ανήκαν σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό σε οικογένειες με παραπάνω από δύο παιδιά συγκριτικά με τα υγιή παιδιά (32,3% έναντι 11,3%, $p=0,014$). Τα υπόλοιπα στοιχεία που αφορούν στο οικογενειακό ιστορικό των παιδιών δεν βρέθηκαν να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων.

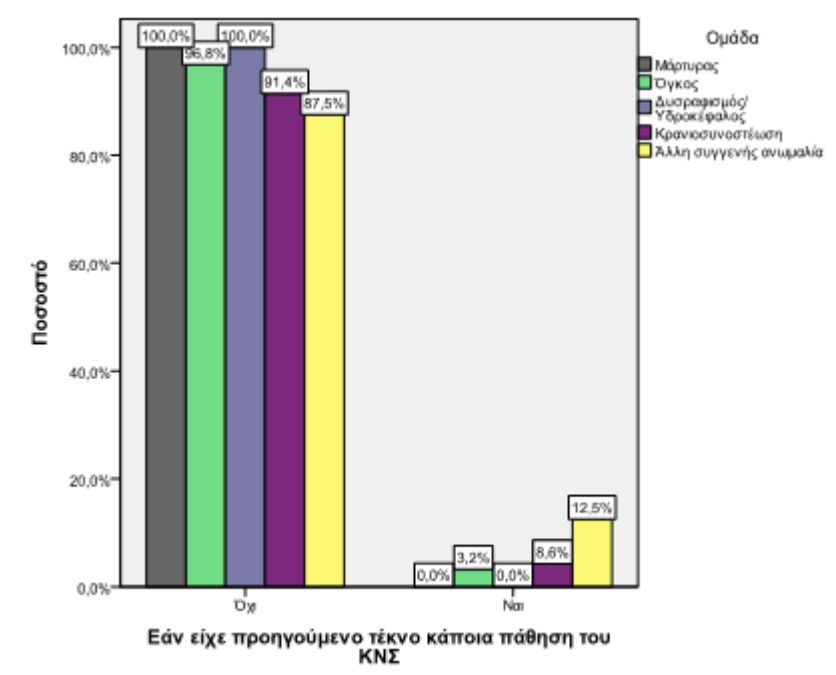
Δυσραφισμός/Υδροκέφαλος vs Μάρτυρες: Τα στοιχεία που αφορούν στο οικογενειακό ιστορικό των παιδιών ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες.

Κρανιοσυστοστέωση vs Μάρτυρες: Τα παιδιά με κρανιοσυστοστέωση ανήκαν σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό σε οικογένειες που υπήρχε προηγούμενο παιδί με πάθηση του ΚΝΣ συγκριτικά με τους μάρτυρες (8,6% έναντι 0,0%).

Άλλη συγγενής ανωμαλία vs Μάρτυρες: Τα στοιχεία που αφορούν στο οικογενειακό ιστορικό των παιδιών ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες.

Στο γράφημα 14.12 που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά ύπαρξης προηγούμενου παιδιού με κάποια πάθηση του ΚΝΣ ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

Γράφημα 14.12: Ποσοστά προηγούμενου τέκνου με κάποια πάθηση του ΚΝΣ (ξεχωριστά για κάθε ομάδα)



Στον Πίνακα 14.7 που ακολουθεί δίνονται στοιχεία που αφορούν στις συμπεριφορές αυξημένου κινδύνου από τους γονείς πριν την κύηση, ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

Πίνακας 14.7: Συμπεριφορές αυξημένου κινδύνου από τους γονείς πριν την κύηση (ξεχωριστά για κάθε ομάδα)

		Ομάδα					P B vs A	P Γ vs A	P Δ vs A	P E vs A
		Μάρτυρας (Α)	Όγκος (Β)	Δυσραφισμός/ Υδροκέφαλος (Γ)	Κρανιο συνοστέωση (Δ)	Άλλη συγγενής ανωμαλία (Ε)				
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)				
Κάπνισμα πατέρα	Όχι	24 (38,7)	10 (32,3)	9 (34,6)	14 (40)	2 (25)	0,543+	0,717+	0,901+	0,701*
	Ναι	38 (61,3)	21 (67,7)	17 (65,4)	21 (60)	6 (75)				
Κατανάλωση αλκοόλ πατέρα	Όχι	22 (36,1)	15 (48,4)	10 (38,5)	8 (22,9)	2 (25)	0,255+	0,823+	0,179+	0,704*
	Ναι	39 (63,9)	16 (51,6)	16 (61,5)	27 (77,1)	6 (75)				
Χρήση κινητού τηλεφώνου από τον πατέρα	Όχι	6 (9,8)	8 (25,8)	2 (7,7)	0 (0)	0 (0)	0,064*	1,000*	0,085*	1,000*
	Ναι	55 (90,2)	23 (74,2)	24 (92,3)	34 (100)	8 (100)				
Χρόνος ομιλίας πατέρα κινητού τηλεφώνου ημερησίως	<40'	27 (49,1)	12 (52,2)	11 (44)	9 (27,3)	3 (37,5)	0,804+	0,673+	0,044+	0,710*
	>40'	28 (50,9)	11 (47,8)	14 (56)	24 (72,7)	5 (62,5)				
Χρήση ή επαφή πατέρα με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες	Όχι	47 (79,7)	16 (51,6)	13 (50)	23 (65,7)	2 (25)	0,006+	0,006+	0,134+	0,004*
	Ναι	12 (20,3)	15 (48,4)	13 (50)	12 (34,3)	6 (75)				
Κάπνισμα μητέρας	Όχι	27 (43,5)	20 (64,5)	13 (50)	19 (54,3)	5 (62,5)	0,057+	0,579+	0,309+	0,455*
	Ναι	35 (56,5)	11 (35,5)	13 (50)	16 (45,7)	3 (37,5)				
Κατανάλωση αλκοόλ μητέρας	Όχι	37 (59,7)	22 (71)	20 (76,9)	21 (60)	5 (62,5)	0,287+	0,122+	0,975+	1,000*
	Ναι	25 (40,3)	9 (29)	6 (23,1)	14 (40)	3 (37,5)				
Χρήση κινητού τηλεφώνου από την μητέρα	Όχι	11 (17,7)	13 (41,9)	2 (7,7)	0 (0)	1 (12,5)	0,012+	0,329*	0,007*	1,000*
	Ναι	51 (82,3)	18 (58,1)	24 (92,3)	35 (100)	7 (87,5)				
Χρόνος ομιλίας μητέρας κινητού τηλεφώνου ημερησίως	<20'	23 (45,1)	12 (66,7)	9 (37,5)	14 (40)	3 (42,9)	0,116+	0,535+	0,639+	1,000*
	>20'	28 (54,9)	6 (33,3)	15 (62,5)	21 (60)	4 (57,1)				
Χρήση ή επαφή μητέρας με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες	Όχι	13 (21)	11 (35,5)	9 (34,6)	9 (25,7)	4 (50)	0,132+	0,177+	0,592+	0,091*
	Ναι	49 (79)	20 (64,5)	17 (65,4)	26 (74,3)	4 (50)				
Επαφή μητέρας με ιονίζουσα ακτινοβολία	Όχι	45 (72,6)	25 (83,3)	22 (84,6)	28 (80)	8 (100)	0,257+	0,227+	0,416+	0,185*
	Ναι	17 (27,4)	5 (16,7)	4 (15,4)	7 (20)	0 (0)				
Εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη μητέρας	Όχι	62 (100)	31 (100)	26 (100)	35 (100)	8 (100)	-**	-**	-**	-**
	Ναι	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)				
Ελλείψεις βιταμινών από μητέρα	Όχι	61 (98,4)	30 (96,8)	26 (100)	33 (94,3)	7 (87,5)	1,000*	1,000*	0,295*	0,217*
	Ναι	1 (1,6)	1 (3,2)	0 (0)	2 (5,7)	1 (12,5)				
Υπερβιταμίνωση α από μητέρα	Όχι	61 (100)	31 (100)	26 (100)	35 (100)	8 (100)	-**	-**	-**	-**
	Ναι	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)				

+Pearson's x2 test *Fisher's exact test **Δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης της κατανομής

Όγκοι vs Μάρτυρες: Οι πατέρες των παιδιών με όγκο ήρθαν σε επαφή με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες πριν την κύηση σε σημαντικά υψηλότερο

ποσοστό σε σύγκριση με τους πατέρες των υγιών παιδιών (48,4% έναντι 20,3%). Επίσης, οι μητέρες των παιδιών με όγκο χρησιμοποιούσαν κινητό τηλέφωνο πριν την κύηση σε σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό σε σύγκριση με τις μητέρες των υγιών παιδιών (58,1% έναντι 82,3%). Οι υπόλοιπες συμπεριφορές αυξημένου κινδύνου των γονιών δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων.

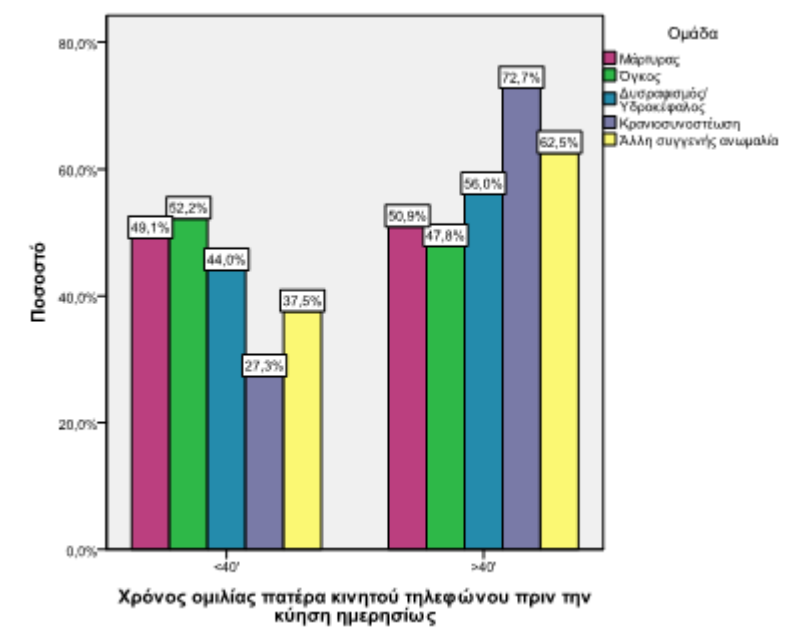
Δυσραφισμός/Υδροκέφαλος vs Μάρτυρες: Οι πατέρες των παιδιών με δυσραφισμό/υδροκέφαλο ήρθαν σε επαφή με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες πριν την κύηση σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό σε σύγκριση με τους πατέρες των υγιών παιδιών (50,0% έναντι 20,3%). Οι υπόλοιπες συμπεριφορές αυξημένου κινδύνου των γονιών δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων.

Κρανιοσυνοστέωση vs Μάρτυρες: Οι πατέρες των παιδιών με κρανιοσυνοστέωση χρησιμοποιούσαν το κινητό τηλέφωνο πριν την κύηση τουλάχιστον 40' την ημέρα σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό σε σύγκριση με τους πατέρες των υγιών παιδιών (72,7% έναντι 50,9%). Επίσης, οι μητέρες των παιδιών με κρανιοσυνοστέωση χρησιμοποιούσαν κινητό τηλέφωνο πριν την κύηση σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό σε σύγκριση με τις μητέρες των υγιών παιδιών (100,0% έναντι 82,3%). Οι υπόλοιπες συμπεριφορές αυξημένου κινδύνου των γονιών δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων.

Άλλη συγγενής ανωμαλία vs Μάρτυρες: Οι πατέρες των παιδιών με άλλη συγγενή ανωμαλία ήρθαν σε επαφή με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες πριν την κύηση σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό σε σύγκριση με τους πατέρες των υγιών παιδιών (75,0% έναντι 20,3%). Οι υπόλοιπες συμπεριφορές αυξημένου κινδύνου των γονιών δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων.

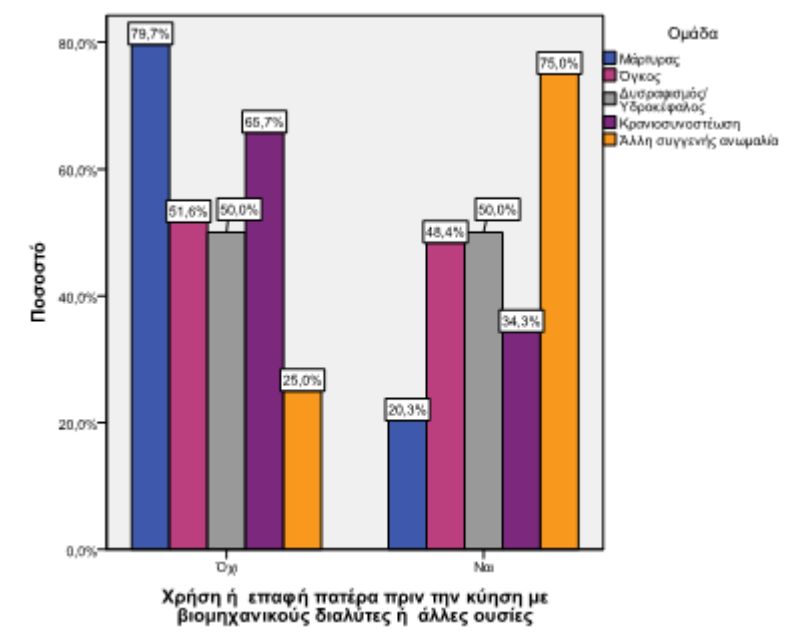
Στο γράφημα 14.13 που ακολουθεί δίνεται ο ημερήσιος χρόνος χρήσης του κινητού τηλεφώνου από τον πατέρα πριν την κύηση ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

Γράφημα 14.13: Ημερήσιος χρόνος χρήσης κινητού τηλεφώνου από τον πατέρα πριν την κύηση (ξεχωριστά για κάθε ομάδα)



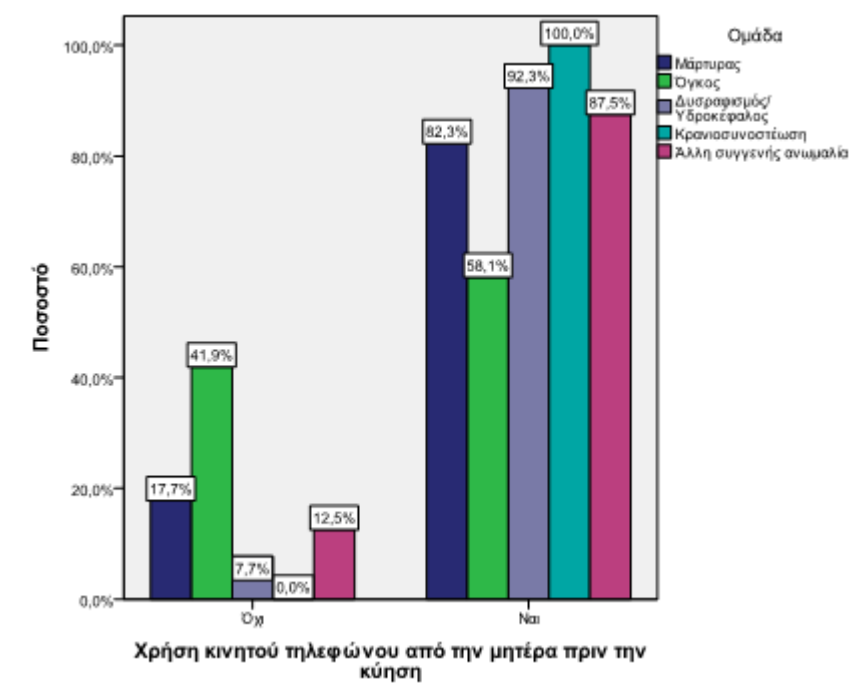
Στο γράφημα 14.14 που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά χρήσης ή επαφής του πατέρα πριν την κύηση με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλα χημικά ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

Γράφημα 14.14: Ποσοστά χρήσης ή επαφής του πατέρα πριν την κύηση με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλα χημικά (ξεχωριστά για κάθε ομάδα)



Στο γράφημα 14.15 που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά χρήσης του κινητού από την μητέρα πριν την κύηση ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

Γράφημα 14.15: Ποσοστά χρήσης του κινητού από την μητέρα πριν την κύηση (ξεχωριστά για κάθε ομάδα)



Στον Πίνακα 14.8 που ακολουθεί δίνονται στοιχεία που αφορούν στις συμπεριφορές αυξημένου κινδύνου από την μητέρα κατά την κύηση, ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

Πίνακας 14.8: Συμπεριφορές αυξημένου κινδύνου από την μητέρα κατά την κύηση (ξεχωριστά για κάθε ομάδα)

		Ομάδα					P B vs A	P Γ vs A	P Δ vs A	P E vs A
		Μάρτυρας (A)	Όγκος (B)	Δυσραφισμός/ Υδροκέφαλος (Γ)	Κρανιο συστοίωση (Δ)	Άλλη συγγενής ανωμαλία (E)				
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)				
Κάπνισμα μητέρας κατά την κύηση	Όχι	47 (75,8)	24 (77,4)	21 (80,8)	30 (85,7)	7 (87,5)	0,863+	0,612+	0,247+	0,672*
	Ναι	15 (24,2)	7 (22,6)	5 (19,2)	5 (14,3)	1 (12,5)				
Κατανάλωση αλκοόλ μητέρας κατά την κύηση	Όχι	54 (87,1)	27 (87,1)	20 (76,9)	28 (80)	6 (75)	1,000*	0,337*	0,353+	0,320*
	Ναι	8 (12,9)	4 (12,9)	6 (23,1)	7 (20)	2 (25)				
Χρήση κινητού τηλεφώνου	Όχι	12 (19,4)	13 (41,9)	2 (7,7)	0 (0)	2 (25)	0,021+	0,216*	0,004*	0,656*

Προγεννητικοί παράγοντες και παθήσεις του Κ.Ν.Σ στα παιδιά

από την μητέρα κατά την κύηση	Ναι	50 (80,6)	18 (58,1)	24 (92,3)	35 (100)	6 (75)				
Χρόνος ομιλίας μητέρας κινητού τηλεφώνου κατά την κύηση ημερησίως	<20'	29 (58)	13 (72,2)	10 (40)	17 (48,6)	3 (50)	0,287+	0,141+	0,391+	1,000*
	>20'	21 (42)	5 (27,8)	15 (60)	18 (51,4)	3 (50)				
Χρήση ή επαφή μητέρας κατά την κύηση με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες	Όχι	29 (49,2)	20 (64,5)	17 (65,4)	17 (48,6)	5 (62,5)	0,164+	0,166+	0,957+	0,709*
	Ναι	30 (50,8)	11 (35,5)	9 (34,6)	18 (51,4)	3 (37,5)				
Επαφή μητέρας κατά την κύηση με ιονίζουσα ακτινοβολία	Όχι	60 (96,8)	31 (100)	25 (96,2)	34 (97,1)	8 (100)	0,551*	1,000*	1,000*	1,000*
	Ναι	2 (3,2)	0 (0)	1 (3,8)	1 (2,9)	0 (0)				
Έκθεση μητέρας σε φάρμακα κατά την κύηση	Όχι	53 (85,5)	25 (80,6)	17 (65,4)	19 (54,3)	8 (100)	0,550+	0,033*	0,001+	0,584*
	Ναι	9 (14,5)	6 (19,4)	9 (34,6)	16 (45,7)	0 (0)				

*Pearson's χ^2 test *Fisher's exact test **Δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης της κατανομής

Όγκοι vs Μάρτυρες: Οι μητέρες των παιδιών με όγκο χρησιμοποιούσαν κινητό τηλέφωνο κατά την κύηση σε σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό σε σύγκριση με τις μητέρες των υγιών παιδιών (58,1% έναντι 80,6%). Οι υπόλοιπες συμπεριφορές αυξημένου κινδύνου της μητέρας κατά την κύηση δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων.

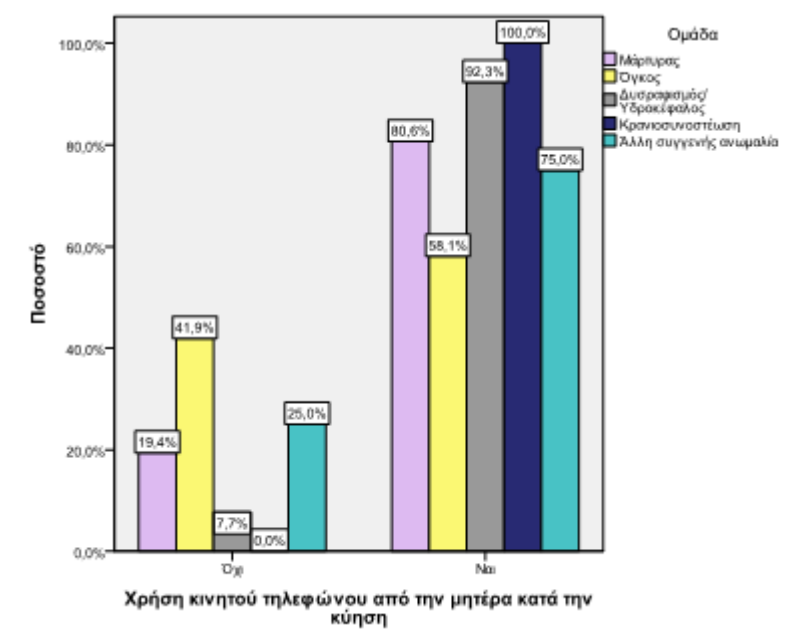
Δυσραφισμός/Υδροκέφαλος vs Μάρτυρες: Οι μητέρες των παιδιών με δυσραφισμό/υδροκέφαλο εκτέθηκαν σε φάρμακα κατά την κύηση σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό σε σύγκριση με τις μητέρες των υγιών παιδιών (34,6% έναντι 14,5%). Οι υπόλοιπες συμπεριφορές αυξημένου κινδύνου της μητέρας κατά την κύηση δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων.

Κρανιοσυστοστέωση vs Μάρτυρες: Οι μητέρες των παιδιών με κρανιοσυστοστέωση χρησιμοποιούσαν κινητό τηλέφωνο κατά την κύηση σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό σε σύγκριση με τις μητέρες των υγιών παιδιών (100,0% έναντι 80,6%). Επίσης, οι μητέρες των παιδιών με κρανιοσυστοστέωση εκτέθηκαν σε φάρμακα κατά την κύηση σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό σε σύγκριση με τις μητέρες των υγιών παιδιών (45,7% έναντι 14,5%). Οι υπόλοιπες συμπεριφορές αυξημένου κινδύνου της μητέρας κατά την κύηση δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων.

Άλλη συγγενής ανωμαλία vs Μάρτυρες: Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στις συμπεριφορές αυξημένου κινδύνου της μητέρας κατά την κύηση μεταξύ των δύο ομάδων.

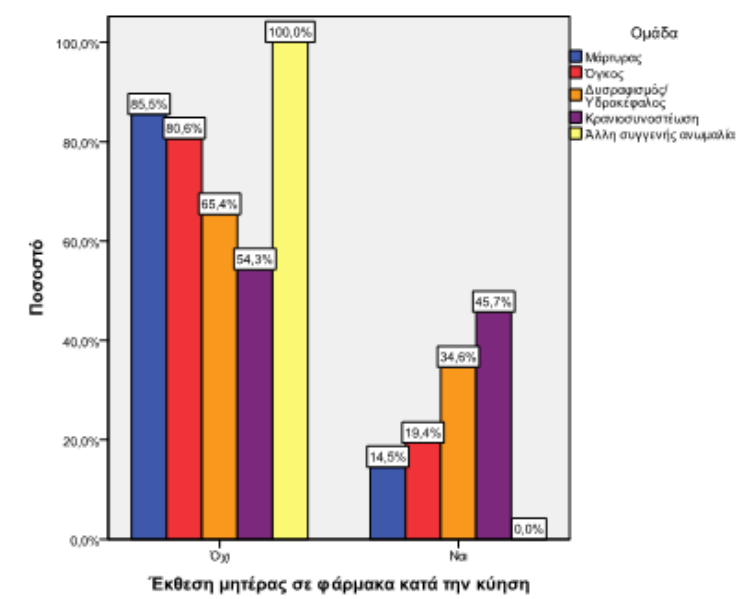
Στο γράφημα 14.16 που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά χρήσης του κινητού τηλεφώνου από την μητέρα κατά την κύηση ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

Γράφημα 14.16: Ποσοστά χρήσης κινητού τηλεφώνου από την μητέρα κατά την κύηση (ξεχωριστά για κάθε ομάδα)



Στο γράφημα 14.17 που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά έκθεσης της μητέρα σε φάρμακα κατά την κύηση ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

Γράφημα 14.17: Ποσοστά έκθεσης της μητέρα σε φάρμακα κατά την κύηση (ξεχωριστά για κάθε ομάδα)



Στον Πίνακα 14.9 που ακολουθεί δίνονται στοιχεία που αφορούν στις διατροφικές συνήθειες της μητέρας κατά την κύηση, ξεχωριστά για κάθε ομάδα. Η συχνότητα κατανάλωσης κυμαίνεται από 1 (καμία φορά) έως 4 (καθημερινά). Οπότε υψηλότερες τιμές υποδηλώνουν μεγαλύτερη συχνότητα.

Πίνακας 14.9: Διατροφικές συνήθειες της μητέρας κατά την κύηση (ξεχωριστά για κάθε ομάδα)

Εβδομαδιαία συχνότητα κατανάλωσης:		Ομάδα					P* B vs A	P* Γ vs A	P* Δ vs A	P* E vs A
		Μάρτυρας (Α)	Όγκος (Β)	Δυσραφισμός/Υδροκέφαλος (Γ)	Κρανιοσυνοστέωση (Δ)	Άλλη συγγενής ανωμαλία (Ε)				
φρούτων	Μέση τιμή±SD	3,1±0,8	3,1±1	3±0,9	3,3±1	3±1,2	0,986	0,660	0,246	0,897
	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	3 (2 - 4)	3,5 (2 - 4)	3 (2 - 4)	4 (2 - 4)	3,5 (2 - 4)				
λαχανικών	Μέση τιμή±SD	3,3±0,8	3±0,9	3,1±0,9	3,5±0,7	3±0,9	0,159	0,309	0,105	0,334
	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	3 (3 - 4)	3 (2 - 4)	3 (2 - 4)	4 (3 - 4)	3 (2 - 4)				
κρέατος	Μέση τιμή±SD	2,7±0,6	2,6±0,8	2,5±0,9	2,9±0,8	2,6±0,7	0,596	0,449	0,077	0,674
	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	3 (2 - 3)	3 (2 - 3)	3 (2 - 3)	3 (2 - 3)	2,5 (2 - 3)				
ψαριού	Μέση τιμή±SD	2±0,4	2±0,5	2±0,6	2±0,3	2,1±1	0,522	0,800	0,948	0,950
	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	2 (2 - 2)	2 (2 - 2)	2 (2 - 2)	2 (2 - 2)	2 (1,5 - 2,5)				
ζαμπόν-μπέικον-λουκάνικα	Μέση τιμή±SD	2,1±0,9	1,9±0,9	2±1	2,1±1	2±1,1	0,295	0,704	0,981	0,760
	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	2 (1 - 3)	2 (1 - 2)	2 (1 - 3)	2 (1 - 3)	2 (1 - 2,5)				

*Mann-Whitney test

Όγκοι vs Μάρτυρες: Δεν διέφεραν οι διατροφικές συνήθειες των μητέρων μεταξύ των δύο ομάδων.

Δυσραφισμός/Υδροκέφαλος vs Μάρτυρες: Δεν διέφεραν οι διατροφικές συνήθειες των μητέρων μεταξύ των δύο ομάδων.

Κρανιοσυνοστέωση vs Μάρτυρες: Δεν διέφεραν οι διατροφικές συνήθειες των μητέρων μεταξύ των δύο ομάδων.

Άλλη συγγενής ανωμαλία vs Μάρτυρες: Δεν διέφεραν οι διατροφικές συνήθειες των μητέρων μεταξύ των δύο ομάδων.

Στον Πίνακα 14.10 που ακολουθεί δίνονται στοιχεία που αφορούν στο γυναικολογικό ιστορικό των μητέρων, ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

Πίνακας 14.10: Γυναικολογικό ιστορικό των μητέρων (ξεχωριστά για κάθε ομάδα)

Προγεννητικοί παράγοντες και παθήσεις του Κ.Ν.Σ στα παιδιά

		Ομάδα					P B vs A	P Γ vs A	P Δ vs A	P E vs A
		Μάρτυρας (A)	Όγκος (B)	Δυσραφισμός/ Υδροκέφαλος (Γ)	Κρανιο συνοστέωση (Δ)	Άλλη συγγενής ανωμαλία (Ε)				
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)				
Αποβολή μητέρας πριν τη συγκεκριμένη κύηση	Όχι	51 (82,3)	22 (71)	19 (73,1)	27 (77,1)	6 (75)	0,212 ‡	0,330 ‡	0,542 ‡	0,636*
	Ναι	11 (17,7)	9 (29)	7 (26,9)	8 (22,9)	2 (25)				
Αριθμός αποβολών μητέρας πριν τη συγκεκριμένη κύηση, μέση τιμή (SD)		1,1 (0,3)	1 (0)	1,1 (0,4)	1,1 (0,4)	1,5 (0,7)	0,523+	0,734+	0,816+	0,099+
Έκτρωση- απόξεση μητέρας πριν τη συγκεκριμένη κύηση	Όχι	53 (85,5)	22 (71)	18 (69,2)	33 (94,3)	7 (87,5)	0,095 ‡	0,078 ‡	0,318*	1,000*
	Ναι	9 (14,5)	9 (29)	8 (30,8)	2 (5,7)	1 (12,5)				
Αριθμός εκτρώσεων- αποξέσεων μητέρας πριν τη συγκεκριμένη κύηση, μέση τιμή (SD)		1,2 (0,7)	1,7 (0,9)	1,5 (0,5)	1 (0)	1 (.)	0,240+	0,362+	0,662+	-**

‡Pearson's x2 test *Fisher's exact test +Student's t-test **Δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης της κατανομής

Όγκοι vs Μάρτυρες: Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στα στοιχεία που αφορούν στο γυναικολογικό ιστορικό των μητέρων μεταξύ των δύο ομάδων.

Δυσραφισμός/Υδροκέφαλος vs Μάρτυρες: Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στα στοιχεία που αφορούν στο γυναικολογικό ιστορικό των μητέρων μεταξύ των δύο ομάδων.

Κρανιοσυνοστέωση vs Μάρτυρες: Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στα στοιχεία που αφορούν στο γυναικολογικό ιστορικό των μητέρων μεταξύ των δύο ομάδων.

Άλλη συγγενής ανωμαλία vs Μάρτυρες: Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στα στοιχεία που αφορούν στο γυναικολογικό ιστορικό των μητέρων μεταξύ των δύο ομάδων.

Στον Πίνακα 14.11 που ακολουθεί δίνονται στοιχεία που αφορούν το προγεννητικό ιστορικό (κατάσταση της υγείας της μητέρας κατά την κύηση) των μητέρων, ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

Πίνακας 14.11: Προγεννητικό ιστορικό των μητέρων (ξεχωριστά για κάθε ομάδα)

Προγεννητικοί παράγοντες και παθήσεις του Κ.Ν.Σ στα παιδιά

		Ομάδα					P B vs A	P Γ vs A	P Δ vs A	P E vs A
		Μάρτυρας (Α)	Όγκος (Β)	Δυσραφισμός/ Υδροκέφαλος (Γ)	Κρανιο συνοστέωση (Δ)	Άλλη συγγενής ανωμαλία (Ε)				
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)				
Εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη μητέρας κατά την κύηση	Όχι	59 (96,7)	28 (90,3)	22 (84,6)	27 (77,1)	7 (87,5)	0,331*	0,063*	0,004*	0,313*
	Ναι	2 (3,3)	3 (9,7)	4 (15,4)	8 (22,9)	1 (12,5)				
Εμφάνιση υποθυρεοειδισμού μητέρας κατά την κύηση	Όχι	58 (95,1)	28 (93,3)	25 (96,2)	31 (88,6)	8 (100)	1,000*	1,000*	0,253*	1,000*
	Ναι	3 (4,9)	2 (6,7)	1 (3,8)	4 (11,4)	0 (0)				
Λήψη thyrohoimone ως θεραπεία υποκατάστασης κατά την κύηση μητέρας	Όχι	62 (100)	30 (96,8)	25 (96,2)	33 (94,3)	8 (100)	0,333*	0,295*	0,128*	-**
	Ναι	0 (0)	1 (3,2)	1 (3,8)	2 (5,7)	0 (0)				
Λήψη t4 ως θεραπεία υποκατάστασης κατά την κύηση μητέρας	Όχι	59 (95,2)	30 (96,8)	26 (100)	33 (94,3)	8 (100)	1,000*	0,552*	1,000*	1,000*
	Ναι	3 (4,8)	1 (3,2)	0 (0)	2 (5,7)	0 (0)				
Λήψη αντιεπιληπτικών φαρμάκων πριν ή και κατά τη διάρκεια κύησης από την μητέρα	Όχι	62 (100)	31 (100)	26 (100)	35 (100)	8 (100)	-**	-**	-**	-**
	Ναι	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)				
Λήψη αντικαταθλιπτικών φαρμάκων από την μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης	Όχι	62 (100)	31 (100)	24 (92,3)	34 (97,1)	8 (100)	-**	0,085*	0,361*	-**
	Ναι	0 (0)	0 (0)	2 (7,7)	1 (2,9)	0 (0)				
Ελλείψεις βιταμινών από την μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης	Όχι	59 (95,2)	29 (93,5)	26 (100)	30 (85,7)	6 (75)	1,000*	0,552*	0,133*	0,097*
	Ναι	3 (4,8)	2 (6,5)	0 (0)	5 (14,3)	2 (25)				
Εμφάνιση υπερβιταμίνωσης α από την μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης	Όχι	62 (100)	31 (100)	26 (100)	35 (100)	8 (100)	-**	-**	-**	-**
	Ναι	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)				
Εμφάνιση υψηλού πυρετού (>=38) από την μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης	Όχι	59 (95,2)	28 (90,3)	23 (88,5)	30 (85,7)	8 (100)	0,397*	0,355*	0,133*	1,000*
	Ναι	3 (4,8)	3 (9,7)	3 (11,5)	5 (14,3)	0 (0)				

*Fisher's exact test **Δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης της κατανομής

Όγκοι vs Μάρτυρες: Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στα στοιχεία που αφορούν το προγεννητικό ιστορικό (κατάσταση υγείας των μητέρων κατά την κύηση) των μητέρων μεταξύ των δύο ομάδων.

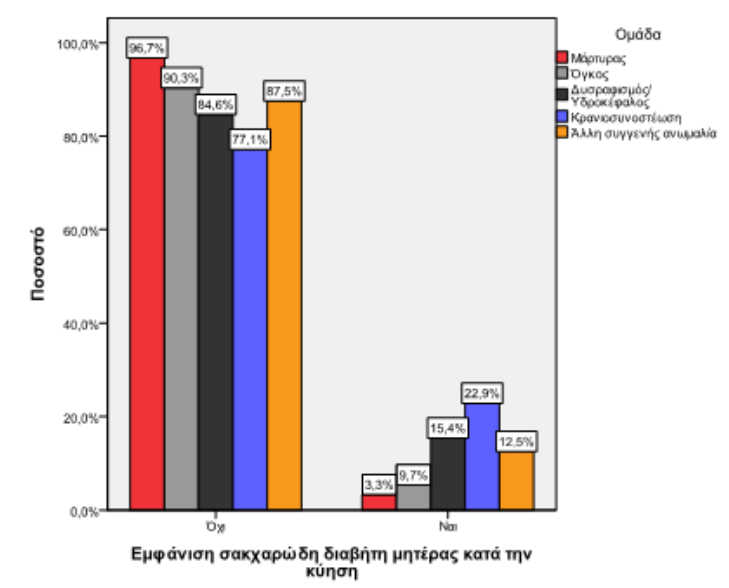
Δυσραφισμός/Υδροκέφαλος vs Μάρτυρες: Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στα στοιχεία που αφορούν το προγεννητικό ιστορικό (κατάσταση υγείας των μητέρων κατά την κύηση) των μητέρων μεταξύ των δύο ομάδων.

Κρανιοσυνοστέωση vs Μάρτυρες: Οι μητέρες των παιδιών με κρανιοσυνοστέωση εμφάνισαν σακχαρώδη διαβήτη κατά την κύηση σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό σε σύγκριση με τις μητέρες των μαρτύρων (22,9% έναντι 3,3%). Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στα υπόλοιπα στοιχεία που αφορούν το προγεννητικό ιστορικό (κατάσταση υγείας των μητέρων κατά την κύηση) των μητέρων μεταξύ των δύο ομάδων.

Άλλη συγγενής ανωμαλία vs Μάρτυρες: Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στα στοιχεία που αφορούν το προγεννητικό ιστορικό (κατάσταση υγείας των μητέρων κατά την κύηση) των μητέρων μεταξύ των δύο ομάδων.

Στο γράφημα 14.18 που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά εμφάνισης διαβήτη κύησης στη μητέρα ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

Γράφημα 14.18: Ποσοστά εμφάνισης διαβήτη της κύησης στη μητέρα (ξεχωριστά για κάθε ομάδα)



Στον Πίνακα 14.12 που ακολουθεί δίνονται στοιχεία που αφορούν στην ύπαρξη προβλήματος υπογονιμότητας των γονιών και στον τρόπο σύλληψης του παιδιού, ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

Πίνακας 14.12: Προβλήματα υπογονιμότητας γονέων και τρόπος σύλληψης του παιδιού (ξεχωριστά για κάθε ομάδα)

		Ομάδα					P B vs A	P Γ vs A	P Δ vs A	P E vs A
		Μάρτυρας (Α)	Όγκος (Β)	Δυσραφισμός/Υδροκέφαλος (Γ)	Κρανιοσυνostέωση (Δ)	Άλλη συγγενής ανωμαλία (Ε)				
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)				
Πρόβλημα υπογονιμότητας πατέρα	Όχι	60 (96,8)	28 (90,3)	24 (92,3)	31 (88,6)	8 (100)	0,329*	0,578*	0,184*	1,000*
	Ναι	2 (3,2)	3 (9,7)	2 (7,7)	4 (11,4)	0 (0)				
Πρόβλημα υπογονιμότητας μητέρας	Όχι	60 (96,8)	30 (96,8)	23 (88,5)	34 (97,1)	8 (100)	1,000*	0,151*	1,000*	1,000*
	Ναι	2 (3,2)	1 (3,2)	3 (11,5)	1 (2,9)	0 (0)				
Τρόπος	φυσιολογικά	59 (95,2)	28 (90,3)	22 (84,6)	29 (82,9)	8 (100)	0,397*	0,188*	0,067*	1,000*

Προγεννητικοί παράγοντες και παθήσεις του Κ.Ν.Σ στα παιδιά

σύλληψης τέκνου	υποβοηθούμενη αναπαραγωγή	3 (4,8)	3 (9,7)	4 (15,4)	6 (17,1)	0 (0)				
Τύπος υποβοηθούμενης	φυσιολογικά	59 (95,2)	28 (90,3)	22 (84,6)	29 (82,9)	8 (100)	0,440*	0,159*	0,112*	1,000*
	εξωσωματική & μικρογονιμοποίηση	2 (3,2)	3 (9,7)	3 (11,5)	5 (14,3)	0 (0)				
	σπερματέγχυση	1 (1,6)	0 (0)	1 (3,8)	1 (2,9)	0 (0)				
Μήνες προσπάθειας πριν τη λύση της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, μέση τιμή (SD)		30 (27,5)	34 (17,3)	63 (56,8)	30 (10)	-	0,842+	0,403+	1,000+	-**

+Student's t-test *Fisher's exact test **Δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης της κατανομής

Όγκοι vs Μάρτυρες: Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στα στοιχεία που αφορούν στην ύπαρξη προβλήματος υπογονιμότητας των γονιών και στον τρόπο σύλληψης του παιδιού μεταξύ των δύο ομάδων.

Δυσραφισμός/Υδροκέφαλος vs Μάρτυρες: Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στα στοιχεία που αφορούν στην ύπαρξη προβλήματος υπογονιμότητας των γονιών και στον τρόπο σύλληψης του παιδιού μεταξύ των δύο ομάδων.

Κρανιοσυστοστέωση vs Μάρτυρες: Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στα στοιχεία που αφορούν στην ύπαρξη προβλήματος υπογονιμότητας των γονιών και στον τρόπο σύλληψης του παιδιού μεταξύ των δύο ομάδων.

Άλλη συγγενής ανωμαλία vs Μάρτυρες: Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στα στοιχεία που αφορούν στην ύπαρξη προβλήματος υπογονιμότητας των γονιών και στον τρόπο σύλληψης του παιδιού μεταξύ των δύο ομάδων.

Στον Πίνακα 14.13 που ακολουθεί δίνονται στοιχεία που αφορούν στη χορήγηση φαρμάκων στη μητέρα τόσο πριν όσο και κατά την κύηση, ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

Πίνακας 14.13: Χορήγηση φαρμάκων στη μητέρα τόσο πριν όσο και κατά την κύηση (ξεχωριστά για κάθε ομάδα)

	Ομάδα					P B vs A	P Γ vs A	P Δ vs A	P E vs A	
	Μάρτυρας (Α)	Όγκος (Β)	Δυσραφισμός/Υδροκέφαλος (Γ)	Κρανιοσυστοστέωση (Δ)	Άλλη συγγενής ανωμαλία (Ε)					
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)					
Χορήγηση φαρμάκων στη μητέρα από το γυναικολόγο										
πριν τη σύλληψη	Όχι	55 (88,7)	26 (83,9)	20 (76,9)	27 (77,1)	8 (100)	0,526*	0,192*	0,130+	1,000*
	Ναι	7 (11,3)	5 (16,1)	6 (23,1)	8 (22,9)	0 (0)				
κατά τη διάρκεια	Όχι	49 (79)	22 (71)	18 (69,2)	21 (60)	4 (50)	0,388+	0,325+	0,045+	0,091*

κύησης	Ναι	13 (21)	9 (29)	8 (30,8)	14 (40)	4 (50)				
Χορήγηση Utrogestan στη μητέρα από το γυναικολόγο κατά τη διάρκεια της κύησης	Όχι	55 (88,7)	24 (77,4)	20 (76,9)	23 (65,7)	5 (62,5)	0,218*	0,192*	0,006+	0,081*
	Ναι	7 (11,3)	7 (22,6)	6 (23,1)	12 (34,3)	3 (37,5)				

+Pearson's x2 test *Fisher's exact test **Δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης της κατανομής

Όγκοι vs Μάρτυρες: Τα ποσοστά χορήγησης φαρμάκων στη μητέρα τόσο πριν όσο και κατά την κύηση από το γυναικολόγο δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων.

Δυσραφισμός/Υδροκέφαλος vs Μάρτυρες: Τα ποσοστά χορήγησης φαρμάκων στη μητέρα τόσο πριν όσο και κατά την κύηση από το γυναικολόγο δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων.

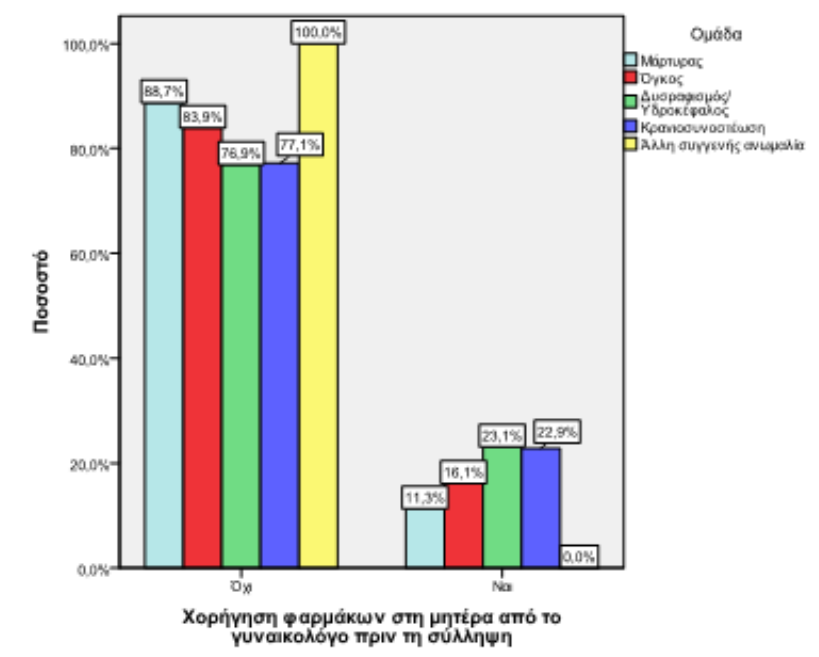
Κρανιοσυστοστέωση vs Μάρτυρες: Τα ποσοστά χορήγησης φαρμάκων στη μητέρα κατά την κύηση, από το γυναικολόγο, ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα των παιδιών με κρανιοσυστοστέωση σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων (40,0% έναντι 21,0%). Πιο συγκεκριμένα, τα ποσοστά χορήγησης Utrogestan³⁰ (Προγεστερόνη - Progesterone) στη μητέρα κατά την κύηση από το γυναικολόγο ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα των παιδιών με κρανιοσυστοστέωση σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων (34,3% έναντι 11,3%). Τα ποσοστά χορήγησης φαρμάκων στη μητέρα πριν από την κύηση από το γυναικολόγο δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων.

Άλλη συγγενής ανωμαλία vs Μάρτυρες: Τα ποσοστά χορήγησης φαρμάκων στη μητέρα τόσο πριν όσο και κατά την κύηση από το γυναικολόγο δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων.

Στο γράφημα 14.19 που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά χορήγησης φαρμάκων στη μητέρα από το γυναικολόγο πριν τη σύλληψη ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

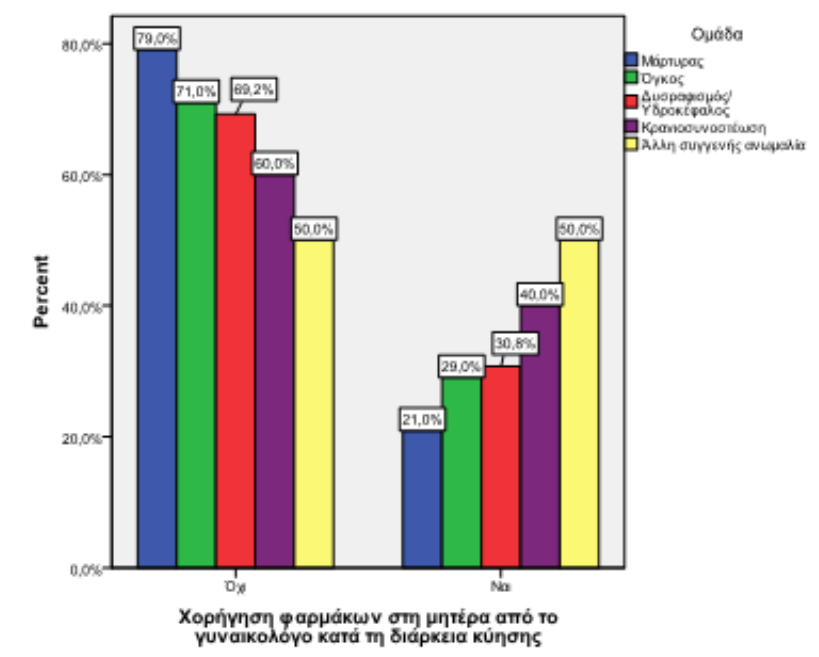
Γράφημα 14.19: Ποσοστά χορήγησης φαρμάκων στη μητέρα (από το γυναικολόγο) πριν τη σύλληψη (ξεχωριστά για κάθε ομάδα)

³⁰ **Ενδείξεις:** Ανεπάρκεια της ωχρινικής φάσεως και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης σε συνδυασμό με οιστρογόνα καθώς και υποβοηθούμενη τεχνητή γονιμοποίηση.



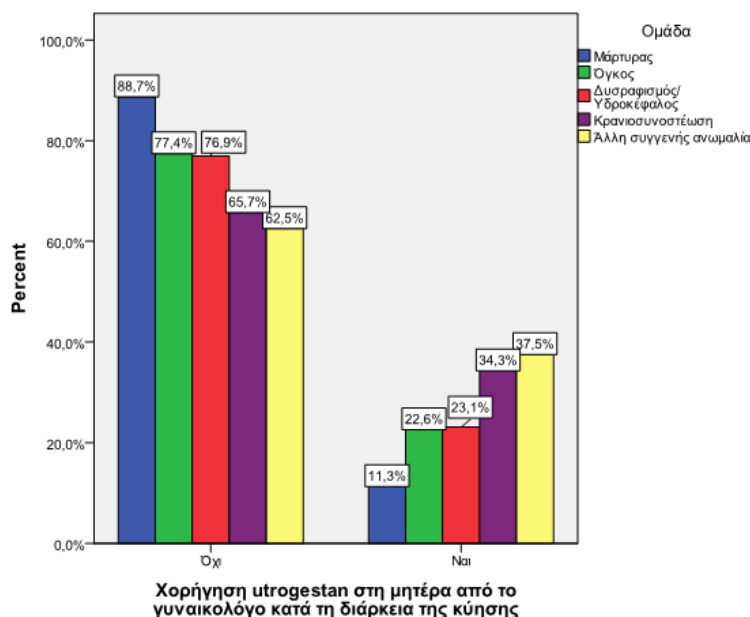
Στο γράφημα 14.20 που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά χορήγησης φαρμάκων στη μητέρα από το γυναικολόγο κατά τη διάρκεια της κύησης, ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

Γράφημα 14.20: Ποσοστά χορήγησης φαρμάκων στη μητέρα (από το γυναικολόγο) κατά τη διάρκεια της κύησης (ξεχωριστά για κάθε ομάδα)



Στο γράφημα 14.21 που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά χορήγησης **Utrogestan** στη μητέρα από το γυναικολόγο κατά την κύηση ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

Γράφημα 14.21: Ποσοστά χορήγησης **Utrogestan** στη μητέρα κατά την κύηση (ξεχωριστά για κάθε ομάδα)



Στον Πίνακα 14.14 που ακολουθεί δίνονται στοιχεία που αφορούν στο χρωμοσωμικό έλεγχο των γονιών προγεννητικά, ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

Πίνακας 14.14: Χρωμοσωμικός έλεγχος γονιών προγεννητικά (ξεχωριστά για κάθε ομάδα)

Χρωμοσωμικός έλεγχος προγεννητικά		Ομάδα					P* B vs A	P* Γ vs A	P* Δ vs A	P* E vs A
		Μάρτυρας (Α)	Όγκος (Β)	Δυσραφισμός/Υδροκέφαλος (Γ)	Κρανιοσυστέωση (Δ)	Άλλη συγγενής ανωμαλία (Ε)				
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)				
στον πατέρα	Όχι	61 (98,4)	27 (87,1)	25 (96,2)	34 (97,1)	7 (87,5)	0,041	0,506	1,000	0,217
	Ναι	1 (1,6)	4 (12,9)	1 (3,8)	1 (2,9)	1 (12,5)				
στην μητέρα	Όχι	61 (98,4)	27 (87,1)	23 (88,5)	33 (94,3)	7 (87,5)	0,041	0,076	0,295	0,217
	Ναι	1 (1,6)	4 (12,9)	3 (11,5)	2 (5,7)	1 (12,5)				

*Fisher's exact test

Όγκοι vs Μάρτυρες: Τα ποσοστά χρωμοσωμικού ελέγχου προγεννητικά τόσο στον πατέρα όσο και στη μητέρα ήταν σημαντικά υψηλότερα στα παιδιά με όγκο συγκριτικά με τα υγιή παιδιά (12,9% έναντι 1,6%).

Δυσραφισμός/Υδροκέφαλος vs Μάρτυρες: Τα ποσοστά χρωμοσωμικού ελέγχου προγεννητικά τόσο στον πατέρα όσο και στη μητέρα δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων.

Κρανιοσυστοίωση vs Μάρτυρες: Τα ποσοστά χρωμοσωμικού ελέγχου προγεννητικά τόσο στον πατέρα όσο και στη μητέρα δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων.

Άλλη συγγενής ανωμαλία vs Μάρτυρες: Τα ποσοστά χρωμοσωμικού ελέγχου προγεννητικά τόσο στον πατέρα όσο και στη μητέρα δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων.

14.2.2. Πολυπαραγοντικές αναλύσεις

Στη συνέχεια έγινε πολυπαραγοντική λογαριθμιστική παλινδρόμηση έχοντας σαν εξαρτημένη μεταβλητή την ύπαρξη όγκου και ανεξάρτητες όσες βγήκαν σημαντικές στη μονομεταβλητή ανάλυση (Περιοχή διαμονής, Υψόμετρο διαμονής, Χρήση ή επαφή πατέρα με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες πριν την κύηση, Χρήση κινητού τηλεφώνου από την μητέρα πριν την κύηση, Χρήση κινητού τηλεφώνου από την μητέρα κατά την κύηση). Με τη μέθοδο της διαδοχικής ένταξης/αφαίρεσης (stepwise) βρέθηκαν τα αποτελέσματα του παρακάτω Πίνακα 14.15.

Πίνακας 14.15: Πολυπαραγοντική λογαριθμιστική παλινδρόμηση για την ύπαρξη όγκου

		OR (95% ΔΕ)‡	P
Υψόμετρο διαμονής κατά την κύηση	0-500μ	1,00**	
	>500μ	-*	
Χρήση ή επαφή πατέρα πριν την κύηση με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες	Όχι	1,00	
	Ναι	3,23 (1,13 - 9,21)	0,029
Περιοχή διαμονής κατά την κύηση	Αστική	1,00	
	Ημιαστική/Αγροτική	4,63 (1,12 - 19,12)	0,034

‡Σχετικός λόγος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης) **δηλώνει κατηγορία αναφοράς *Δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης κατανομής

Το υψόμετρο διαμονής κατά την κύηση, η χρήση ή επαφή του πατέρα πριν την κύηση με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες και η περιοχή διαμονής κατά την κύηση βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με την ύπαρξη όγκου. Συγκεκριμένα:

- Η διαμονή σε περιοχή με υψόμετρο άνω των 500μ σχετίζεται με υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης όγκου.
- Η χρήση ή επαφή του πατέρα πριν την κύηση με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης όγκου 3,23 φορές.
- Η διαμονή σε ημιαστική/αγροτική περιοχή αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης όγκου 4,63 φορές.

Όταν στην παραπάνω ανάλυση εισήχθη και ο **τρόπος σύλληψης** βρέθηκαν τα αποτελέσματα του παρακάτω Πίνακα 14.16.

Πίνακα 14.16

		OR (95% ΔΕ)‡	P
Υψόμετρο διαμονής κατά την κύηση	0-500μ	1,00**	
	>500μ	-*	
Χρήση ή επαφή πατέρα πριν την κύηση με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες	Όχι	1,00	
	Ναι	2,90 (0,98 – 8,54)	0,053
Περιοχή διαμονής κατά την κύηση	Αστική	1,00	
	Ημιαστική/Αγροτική	4,94 (1,19 – 20,47)	0,028
Τρόπος σύλληψης τέκνου	φυσιολογικά	1,00	
	υποβοηθούμενη αναπαραγωγή	2,15 (0,36 – 12,84)	0,403

‡Σχετικός λόγος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης) **Δηλώνει κατηγορία αναφοράς *Δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης κατανομής.

Μόνο το υψόμετρο διαμονής κατά την κύηση και η περιοχή διαμονής κατά την κύηση βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με την ύπαρξη όγκου. Συγκεκριμένα:

- Η διαμονή σε περιοχή με υψόμετρο άνω των 500μ σχετίζεται με υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης όγκου.
- Η διαμονή σε ημιαστική/αγροτική περιοχή αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης όγκου 4,91 φορές.

Η χρήση ή επαφή του πατέρα πριν την κύηση με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες δεν βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με την ύπαρξη όγκου, ενώ ο τρόπος σύλληψης έδειξε αυξημένο αλλά μη στατιστικά σημαντικό κίνδυνο για την εμφάνιση όγκου του ΚΝΣ στην παιδική ηλικία.

Στη συνέχεια έγινε πολυπαραγοντική λογαριθμιστική παλινδρόμηση έχοντας σαν εξαρτημένη μεταβλητή την ύπαρξη δυσραφισμού/υδροκέφαλου και ανεξάρτητες όσες βγήκαν σημαντικές στη μονομεταβλητή ανάλυση (Ηλικία μητέρας, Είδος τοκετού, Χρήση ή επαφή πατέρα με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες πριν την κύηση, έκθεση της μητέρας σε φάρμακα κατά την κύηση, επεισόδιο ενδομήτριας ενδοεγκεφαλικής-ενδοκοιλιακής αιμορραγίας). Με τη μέθοδο της διαδοχικής ένταξης/αφαίρεσης (stepwise) βρέθηκαν τα αποτελέσματα του παρακάτω Πίνακα 14.17.

Πίνακας 14.17: Πολυπαραγοντική λογαριθμιστική παλινδρόμηση για την ύπαρξη δυσραφισμού/υδροκέφαλου

		OR (95% ΔΕ)‡	P
Χρήση ή επαφή πατέρα πριν την κύηση με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες	Όχι	1,00**	
	Ναι	3,75 (1,24 - 11,34)	0,019
Έκθεση μητέρας σε φάρμακα κατά την κύηση	Όχι	1,00	
	Ναι	3,53 (1,09 - 11,42)	0,035
Επεισόδιο ενδομήτριας ενδοεγκεφαλικής-ενδοκοιλιακής αιμορραγίας	Όχι	1,00	
	Ναι	-*	

‡Σχετικός λόγος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης) **δηλώνει κατηγορία αναφοράς *Δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης κατανομής.

Η χρήση ή επαφή του πατέρα πριν την κύηση με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες, η έκθεση μητέρας σε φάρμακα (ειδικότερα) κατά την κύηση και η ύπαρξη επεισοδίου ενδομήτριας ενδοεγκεφαλικής-ενδοκοιλιακής αιμορραγίας βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με την ύπαρξη δυσραφισμού/υδροκέφαλου. Συγκεκριμένα:

- Η χρήση ή επαφή του πατέρα πριν την κύηση με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης δυσραφισμού/υδροκέφαλου 3,75 φορές.
- Η έκθεση της μητέρας σε φάρμακα κατά την κύηση αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης δυσραφισμού/υδροκέφαλου 3,53 φορές.
- Η ύπαρξη επεισοδίου ενδομήτριας ενδοεγκεφαλικής-ενδοκοιλιακής αιμορραγίας σχετίζεται με υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης δυσραφισμού/υδροκέφαλου.

Όταν στην παραπάνω ανάλυση εισήχθη και ο τρόπος σύλληψης βρέθηκαν τα αποτελέσματα του παρακάτω Πίνακα 14.18.

Πίνακα 14.18

		OR (95% ΔΕ)‡	P
Χρήση ή επαφή πατέρα πριν την κύηση με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες	Όχι	1,00**	
	Ναι	3,76 (1,23 - 11,48)	0,020
Έκθεση μητέρας σε φάρμακα κατά την κύηση	Όχι	1,00	
	Ναι	3,53 (1,07 - 11,58)	0,038
Επεισόδιο ενδομήτριας ενδοεγκεφαλικής-ενδοκοιλιακής αιμορραγίας	Όχι	1,00	
	Ναι	_*	
Τρόπος σύλληψης τέκνου	φυσιολογικά	1,00	
	υποβοηθούμενη αναπαραγωγή	0,97 (0,08 – 11,49)	0,982

‡Σχετικός λόγος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης) **Δηλώνει κατηγορία αναφοράς *Δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης κατανομής.

Η χρήση ή επαφή του πατέρα πριν την κύηση με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες, η έκθεση μητέρας σε φάρμακα κατά την κύηση και η ύπαρξη επεισοδίου ενδομήτριας ενδοεγκεφαλικής-ενδοκοιλιακής αιμορραγίας βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με την ύπαρξη δυσραφισμού/υδροκέφαλου. Συγκεκριμένα:

- Η χρήση ή επαφή του πατέρα πριν την κύηση με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης δυσραφισμού/υδροκέφαλου 3,76 φορές.
- Η έκθεση της μητέρας σε φάρμακα κατά την κύηση αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης δυσραφισμού/υδροκέφαλου 3,53 φορές.
- Η ύπαρξη επεισοδίου ενδομήτριας ενδοεγκεφαλικής-ενδοκοιλιακής αιμορραγίας σχετίζεται με υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης δυσραφισμού/υδροκέφαλου.

Ο τρόπος σύλληψης έδειξε αυξημένο αλλά μη στατιστικά σημαντικό κίνδυνο σχετιζόμενος ανεξάρτητα με την ύπαρξη δυσραφισμού / υδροκέφαλου.

Στη συνέχεια έγινε πολυπαραγοντική λογαριθμιστική παλινδρόμηση έχοντας σαν εξαρτημένη μεταβλητή την ύπαρξη κраниοσυνουστέωσης και ανεξάρτητες όσες βγήκαν σημαντικές στη μονομεταβλητή ανάλυση (Ηλικία μητέρας, Είδος τοκετού, Εάν είχε προηγούμενο τέκνο κάποια πάθηση του ΚΝΣ, Χρόνος ομιλίας πατέρα

κινητού τηλεφώνου ημερησίως, Χρήση κινητού τηλεφώνου από την μητέρα πριν την κύηση, Χρήση κινητού τηλεφώνου από την μητέρα κατά την κύηση, Έκθεση μητέρας σε φάρμακα κατά την κύηση, Εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη μητέρας κατά την κύηση, Χορήγηση φαρμάκων στη μητέρα από το γυναικολόγο κατά τη διάρκεια κύησης, Χορήγηση προγεστερόνης (Utrogestan) στη μητέρα από το γυναικολόγο κατά τη διάρκεια της κύησης). Με τη μέθοδο της διαδοχικής ένταξης/αφαίρεσης (stepwise) βρέθηκαν τα αποτελέσματα του παρακάτω Πίνακα 14.19.

Πίνακας 14.19: Πολυπαραγοντική λογαριθμιστική παλινδρόμηση για την ύπαρξη κρανιοσυστοστέωσης

		OR (95% ΔΕ)‡	P
Χρήση κινητού τηλεφώνου από την μητέρα κατά την κύηση	Όχι	1,00**	
	Ναι	-*	
Έκθεση μητέρας σε φάρμακα κατά την κύηση	Όχι	1,00	
	Ναι	6,34 (2,12 - 19,03)	0,001
Χορήγηση Utrogestan στη μητέρα από το γυναικολόγο κατά τη διάρκεια της κύησης	Όχι	1,00	
	Ναι	4,04 (1,2 - 13,59)	0,024
Εάν είχε προηγούμενο τέκνο κάποια πάθηση του ΚΝΣ	Όχι	1,00	
	Ναι	-*	

‡Σχετικός λόγος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης) **δηλώνει κατηγορία αναφοράς *Δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης κατανομής.

Η χρήση κινητού από τη μητέρα κατά την κύηση, η έκθεση της μητέρας σε φάρμακα κατά την κύηση, η χορήγηση Utrogestan στη μητέρα από το γυναικολόγο κατά τη διάρκεια της κύησης και η ύπαρξη προηγούμενου τέκνου με κάποια πάθηση του ΚΝΣ βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με την ύπαρξη κρανιοσυστοστέωσης. Συγκεκριμένα:

- Η χρήση κινητού από τη μητέρα κατά την κύηση συσχετίζεται με υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης κρανιοσυστοστέωσης.
- Η έκθεση της μητέρας σε φάρμακα κατά την κύηση αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης κρανιοσυστοστέωσης 6,34 φορές.
- Η χορήγηση Utrogestan στη μητέρα από το γυναικολόγο κατά τη διάρκεια της κύησης αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης κρανιοσυστοστέωσης 4,04 φορές.

- Η ύπαρξη προηγούμενου τέκνου με κάποια πάθηση του ΚΝΣ συσχετίζεται με υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης κρανιοσυστοστέωσης.

Η παραπάνω ανάλυση έγινε χωριστά σε αυτούς που η σύλληψη έγινε με φυσιολογικό τρόπο και σε αυτούς που έγινε υποβοηθούμενα και βρέθηκε ότι η χορήγηση προγεστερόνης (Utrogestan) στη μητέρα από το γυναικολόγο κατά τη διάρκεια της κύησης δεν σχετιζόταν ανεξάρτητα με την ύπαρξη κρανιοσυστοστέωσης σε καμία από τις δύο ομάδες (OR=3.69, 95% ΔΕ: (0.88 – 15.51), p=0.075 για αυτές με φυσιολογικό τρόπο σύλληψης και OR=1,50, 95% ΔΕ: (0.06 – 40.63), p=0.810 για αυτές με υποβοηθούμενο τρόπο σύλληψης).

Όταν στην παραπάνω ανάλυση εισήχθη και ο τρόπος σύλληψης βρέθηκαν τα αποτελέσματα του παρακάτω Πίνακα 14.20.

Πίνακα 14.20

		OR (95% ΔΕ)‡	P
Χρήση κινητού τηλεφώνου από την μητέρα κατά την κύηση	Όχι	1,00**	
	Ναι	-*	
Έκθεση μητέρας σε φάρμακα κατά την κύηση	Όχι	1,00	
	Ναι	6,89 (2,27 – 20,88)	0,00 1
Χορήγηση utrogestan στη μητέρα από το γυναικολόγο κατά τη διάρκεια της κύησης	Όχι	1,00	
	Ναι	3,03 (0,83 – 11,08)	0,09 3
Εάν είχε προηγούμενο τέκνο κάποια πάθηση του ΚΝΣ	Όχι	1,00	
	Ναι	-*	
Τρόπος σύλληψης τέκνου	φυσιολογικά	1,00	
	υποβοηθούμενη αναπαραγωγή	2,71 (0,49 – 15,08)	0,25 6

‡Σχετικός λόγος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης) **Δηλώνει κατηγορία αναφοράς *Δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης κατανομής.

Η χρήση κινητού από τη μητέρα κατά την κύηση, η έκθεση της μητέρας σε φάρμακα κατά την κύηση και η ύπαρξη προηγούμενου τέκνου με κάποια πάθηση του ΚΝΣ βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με την ύπαρξη κρανιοσυστοστέωσης. Συγκεκριμένα:

- Η χρήση κινητού από τη μητέρα κατά την κύηση συσχετίζεται με υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης κρανιοσυστοστέωσης.

- Η έκθεση της μητέρας σε φάρμακα κατά την κύηση αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης κρανιοσυνοστέωσης 6,89 φορές.
- Η ύπαρξη προηγούμενου τέκνου με κάποια πάθηση του ΚΝΣ συσχετίζεται με υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης κρανιοσυνοστέωσης.

Η χορήγηση προγεστερόνης (Utrogestan) στη μητέρα από το γυναικολόγο κατά τη διάρκεια της κύησης έδειξε οριακής στατιστικής σημαντικότητας κίνδυνο, ενώ ο τρόπος σύλληψης έδειξε αυξημένο αλλά μη στατιστικά σημαντικό κίνδυνο σχετιζόμενες ανεξάρτητα με την εμφάνιση κρανιοσυνοστέωσης.

Αντί για την έκθεση της μητέρας σε φάρμακα κατά την κύηση εισήχθη στο μοντέλο η χρήση αντιβίωσης κατά την κύηση και προέκυψαν τα αποτελέσματα του παρακάτω Πίνακα 14.21.

Πίνακα 14.21.

		OR (95% ΔΕ)‡	P
Χρήση κινητού τηλεφώνου από την μητέρα κατά την κύηση	Όχι	1,00**	
	Ναι	-*	
Χορήγηση αντιβίωσης στη μητέρα κατά την κύηση	Όχι	1,00	
	Ναι	-*	
Χορήγηση Utrogestan στη μητέρα από το γυναικολόγο κατά τη διάρκεια της κύησης	Όχι	1,00	
	Ναι	3,42 (1,01 – 11,80)	0,050
Εάν είχε προηγούμενο τέκνο κάποια πάθηση του ΚΝΣ	Όχι	1,00	
	Ναι	-*	

‡Σχετικός λόγος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης) **Δηλώνει κατηγορία αναφοράς *Δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης κατανομής.

Η χρήση κινητού από τη μητέρα κατά την κύηση, η χορήγηση αντιβίωσης στη μητέρα κατά την κύηση, η χορήγηση προγεστερόνης (Utrogestan) στη μητέρα από το γυναικολόγο κατά τη διάρκεια της κύησης και η ύπαρξη προηγούμενου τέκνου με κάποια πάθηση του ΚΝΣ βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με την ύπαρξη κρανιοσυνοστέωσης. Συγκεκριμένα:

- Η χρήση κινητού από τη μητέρα κατά την κύηση συσχετίζεται με υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης κρανιοσυνοστέωσης.
- Η χορήγηση αντιβίωσης στη μητέρα κατά την κύηση συσχετίζεται με υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης κρανιοσυνοστέωσης.

- Η χορήγηση προγεστερόνης (Utrogestan) στη μητέρα από το γυναικολόγο κατά τη διάρκεια της κύησης αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης κρανιοσυνοστέωσης 4,04 φορές.
- Η ύπαρξη προηγούμενου τέκνου με κάποια πάθηση του ΚΝΣ συσχετίζεται με υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης κρανιοσυνοστέωσης.

Όταν στην παραπάνω ανάλυση εισήχθη και ο τρόπος σύλληψης του τέκνου βρέθηκαν τα αποτελέσματα του παρακάτω Πίνακα 14.22.

Πίνακα 14.22

		OR (95% ΔΕ)‡	P
Χρήση κινητού τηλεφώνου από την μητέρα κατά την κύηση	Όχι	1,00**	
	Ναι	_*	
Χορήγηση αντιβίωσης στη μητέρα κατά την κύηση	Όχι	1,00	
	Ναι	_*	
Χορήγηση utrogestan στη μητέρα από το γυναικολόγο κατά τη διάρκεια της κύησης	Όχι	1,00	
	Ναι	2,72 (0,68 – 10,79)	0,156
Εάν είχε προηγούμενο τέκνο κάποια πάθηση του ΚΝΣ	Όχι	1,00	
	Ναι	_*	
Τρόπος σύλληψης τέκνου	φυσιολογικά	1,00	
	υποβοηθούμενη αναπαραγωγή	1,98 (0,33 – 11,97)	0,456

‡Σχετικός λόγος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης) **Δηλώνει κατηγορία αναφοράς *Δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης κατανομής.

Η χρήση κινητού από τη μητέρα κατά την κύηση, η χορήγηση αντιβίωσης στη μητέρα κατά την κύηση και η ύπαρξη προηγούμενου τέκνου με κάποια πάθηση του ΚΝΣ βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με την ύπαρξη κρανιοσυνοστέωσης. Συγκεκριμένα:

- Η χρήση κινητού από τη μητέρα κατά την κύηση συσχετίζεται με υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης κρανιοσυνοστέωσης.
- Η χορήγηση αντιβίωσης στη μητέρα κατά την κύηση συσχετίζεται με υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης κρανιοσυνοστέωσης.
- Η ύπαρξη προηγούμενου τέκνου με κάποια πάθηση του ΚΝΣ συσχετίζεται με υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης κρανιοσυνοστέωσης.

Η χορήγηση προγεστερόνης (Utrogestan) στη μητέρα από το γυναικολόγο κατά τη διάρκεια της κύησης καθώς και ο τρόπος σύλληψης δεν βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με την ύπαρξη κρανιοσυστοστέωσης.

Στη συνέχεια έγινε πολυπαραγοντική λογαριθμιστική παλινδρόμηση έχοντας σαν εξαρτημένη μεταβλητή την ύπαρξη άλλων συγγενών ανωμαλιών και ανεξάρτητες όσες βγήκαν σημαντικές στη μονομεταβλητή ανάλυση (Ηλικία μητέρας, Γραμμές υψηλής τάσης κοντά στην κατοικία, Χρήση ή επαφή πατέρα με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες πριν την κύηση). Με τη μέθοδο της διαδοχικής ένταξης/αφαίρεσης (stepwise) βρέθηκαν τα αποτελέσματα του παρακάτω Πίνακα 14.23.

Πίνακας 14.23: Πολυπαραγοντική λογαριθμιστική παλινδρόμηση για την ύπαρξη άλλων συγγενών ανωμαλιών

		OR (95% ΔΕ)‡	P
Χρήση ή επαφή πατέρα πριν την κύηση με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες	Όχι	1,00**	
	Ναι	11,75 (2,1 - 65,7)	0,005

‡Σχετικός λόγος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης) **Δηλώνει κατηγορία αναφοράς

Μόνο η χρήση ή επαφή του πατέρα πριν την κύηση με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες βρέθηκε να σχετίζεται ανεξάρτητα με την ύπαρξη άλλων συγγενών ανωμαλιών. Συγκεκριμένα, η χρήση ή επαφή του πατέρα πριν την κύηση με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης άλλων συγγενών ανωμαλιών 11,75 φορές.

Όταν στην παραπάνω ανάλυση εισήχθη και ο τρόπος σύλληψης βρέθηκαν τα αποτελέσματα του παρακάτω Πίνακα 14.24.

Πίνακα 14.24

		OR (95% ΔΕ)‡	P
Χρήση ή επαφή πατέρα πριν την κύηση με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες	Όχι	1,00**	
	Ναι	12,27 (2,17 – 69,28)	0,005
Τρόπος σύλληψης τέκνου	φυσιολογικά	1,00	
	υποβοηθούμενη αναπαραγωγή	-*	

‡Σχετικός λόγος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης) **Δηλώνει κατηγορία αναφοράς *Δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης κατανομής.

Μόνο η χρήση ή επαφή του πατέρα πριν την κύηση με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες βρέθηκε να σχετίζεται ανεξάρτητα με την ύπαρξη άλλων συγγενών ανωμαλιών. Συγκεκριμένα, η χρήση ή επαφή του πατέρα πριν την κύηση με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης άλλων συγγενών ανωμαλιών 12,27 φορές.

Ο τρόπος σύλληψης δε βρέθηκε να σχετίζεται ανεξάρτητα με την ύπαρξη άλλων συγγενών ανωμαλιών.

14.2.3. Κίνδυνος πρόωρου τοκετού και καισαρικής τομής

Τα παιδιά με δυσραφισμό/υδροκέφαλο βρέθηκαν να έχουν 3,82 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να γεννηθούν με καισαρική (95% ΔΕ: 1,43 – 10,16, $p=0,007$) σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Όμοια, τα παιδιά με κρανιοσυνοστέωση βρέθηκαν να έχουν 3,70 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να γεννηθούν με καισαρική (95% ΔΕ: 1,53 – 8,92, $p=0,004$) σε σύγκριση με τους μάρτυρες.

Τα παιδιά με δυσραφισμό/υδροκέφαλο βρέθηκαν να έχουν 22,74 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να γεννηθούν πρόωρα (95% ΔΕ: 2,60 – 194,41, $p=0,005$) σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Επίσης, η πρόωρη ρήξη του αμνιακού σάκου βρέθηκε να είναι 11,09 φορές μεγαλύτερη (95% ΔΕ: 1,18 – 104,69, $p=0,036$) στα παιδιά με δυσραφισμό/υδροκέφαλο συγκριτικά με τους μάρτυρες.

15. Συζήτηση

15.1. Προγεννητικοί παράγοντες και όγκοι εγκεφάλου

Οι όγκοι του κεντρικού νευρικού συστήματος είναι η δεύτερη πιο συχνή ομάδα καρκίνων στην παιδική ηλικία, στην ηλικιακή ομάδα 0-14 ετών (24% του συνόλου των καρκίνων) και αντιπροσωπεύουν μια σημαντική διαγνωστική ομάδα μεταξύ ηλικιών 15-24 ετών^[1194]. Επίσης, οι όγκοι του εγκεφάλου είναι η δεύτερη πιο συχνή μορφή καρκίνου μετά τη λευχαιμία, ως η κυριότερη αιτία θανάτου κατά την παιδική ηλικία^[143]. Τους αναλογεί ένα ποσοστό 20% των νέων περιπτώσεων ετησίως στις Ηνωμένες Πολιτείες^[132]. Λόγω της διφασικότητας της ηλικιακής κατανομής των όγκων εγκεφάλου και λόγω της σημαντικής διαφοράς τους στην κατανομή των ιστολογικών τύπων σε παιδιά και ενήλικες, είναι πιθανό ότι διαφορετικοί παράγοντες κινδύνου είναι σημαντικοί στα παιδιά σε σύγκριση με τους ενήλικες.^[19]

Η αιτιολογία των όγκων του εγκεφάλου κατά την παιδική ηλικία είναι άγνωστη.^[163] Πολλές μελέτες έχουν αναφερθεί σε διάφορους προ και περιγεννητικούς παράγοντες κινδύνου και τη σχέση τους με την εμφάνιση καλοήθων και κακοήθων όγκων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (CNS) στην παιδική ηλικία^[19, 143, 1195, 1196], ενώ πρόσφατες πιλοτικές μελέτες ασθενών-μαρτύρων των τελευταίων ετών έχουν ως στόχο να καθιερώσουν ή να τελειοποιήσουν μεθοδολογίες για τη μελλοντικά ολοκληρωμένη αιτιολογική έρευνα των όγκων εγκεφάλου μεταξύ παιδιών και νεαρών ενηλίκων.^[1194]

Οι επιλεγμένοι ασθενείς που αφορούν την ομάδα μελέτης για τους όγκους εγκεφάλου αποτελούνται από 93 παιδιά, που είναι από νεογέννητα έως 14 ετών, με μέση ηλικία 5,7 ετών (0,5 σε 6,5 χρόνια). Το 67,3% των παιδιών (N = 62) είναι υγιείς και είναι η ομάδα ελέγχου και το υπόλοιπο 32,7% (N = 31) υποβλήθηκε σε θεραπεία (χειρουργική επέμβαση) για όγκο στον εγκέφαλο στην Νευροχειρουργική Κλινική του Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία», της Αθήνας μεταξύ του 2007 και του 2012. Το νοσοκομείο αυτό παρέχει νευροχειρουργική θεραπεία, χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία, αντίστοιχα, για τους όγκους εγκεφάλου της παιδικής ηλικίας και καλύπτει νευροχειρουργικά το 70-75% του ελληνικού πληθυσμού. Το δείγμα

των όγκων εγκεφάλου αποτελείται από **9** ασθενείς με μυελοβλάστωμα, **7** χαμηλής ποιότητας αστροκυτώματα (**5** ημισφαιρικά, **1** χιασματικό και **1** της παρεγκεφαλίδας **1**), **2** γλοιώματα του στελέχους (**1** κακώθες και **1** χαμηλής κακώθειας), **3** κρανιοφαρυγγιώματα, **2** γαγγλιογλοιώματα, **1** αιμαγγειοβλάστωμα, **1** θήλωμα του χοριοειδούς πλέγματος, **1** επενδύωμα, **1** οζώδης σκλήρυνσης, **1** ινώδη δυσπλασία, **1** αναπλαστικό νευροκύττωμα, **1** άωρο τεράτωμα της υπόφυσης και **1** επιδερμοειδή όγκο. Όλες οι περιπτώσεις είναι ιστολογικά επιβεβαιωμένες.

Η κατοικία σε αγροτική περιοχή (αγρόκτημα) έχει προταθεί από ορισμένους ερευνητές^[134, 1197, 1198], λόγω έκθεσης σε διάφορους παράγοντες (αγροτικά εντομοκτόνα, έκθεση σε ζώα φάρμας), ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση όγκων εγκεφάλου στην παιδική ηλικία. Στη μελέτη μας παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ασθενών με όγκο εγκεφάλου και της διαμονή τους σε ημι-αστικές / αγροτικές περιοχές (OR: 4, 63, 95% CI: 1.12 - 19.12) ή σε περιοχή με υψόμετρο μεγαλύτερο των 500 μέτρων, πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αυτό συμφωνεί με μια ελληνική μελέτη των Moschoni et al. το 2007^[1199], όπου υπήρξε μια υπόθεση ($P = 0.07$) ότι η αγροτική κατοικία στην Ελλάδα αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη για τους όγκους εγκεφάλου. Υποθέτοντας ότι εκ φύσεως είναι ανάλογη η ηλικία εμφάνισης σε αστικές και αγροτικές περιοχές, τα παιδιά από τις αγροτικές περιοχές, σε αυτή τη μελέτη, είχαν μια πιο προχωρημένη ηλικία κατά τη διάγνωση από εκείνα που κατοικούσαν σε αστικές περιοχές της Ελλάδας (μέση ηλικία: 7,9 έναντι 6,6 χρόνων), με 5-ετή επιβίωση 57 και 73%, αντίστοιχα. Όπως ήταν αναμενόμενο, τα παιδιά που διαμένουν σε αγροτικές περιοχές της χώρας φαίνεται να απολαμβάνουν λιγότερο ευνοϊκή πρόγνωση, πιθανώς λόγω καθυστερήσεων στη διάγνωση ή περιορισμένης πρόσβασης σε καλύτερες θεραπευτικές συνθήκες.

Με βάση αυτή την αναφορά, λόγω ενδεχομένως μειωμένης πρόσβασης σε καλύτερες θεραπευτικές συνθήκες, η διαμονή σε αγροτικές περιοχές σίγουρα φέρνει αντιμέτωπους τους κατοίκους με αυξημένη εμφάνιση ιογενών λοιμώξεων (γρίπης). Από αυτό δεν εξαιρούνται οι έγκυες γυναίκες. Παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες που είχαν γρίπη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης συγκεκριμένων τύπων όγκων, όπως υποστηρίζεται από τους

Linos, A. et al.^[163], το 1998. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή υποστηρίχθηκε η υπόθεση ότι, η έκθεση στον ιό της γρίπης, στην εγκυμοσύνη, αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης όγκου συγκεκριμένου τύπου (όγκους εγκεφάλου ή νευροβλάστωμα) στην παιδική ηλικία. Παιδιά ηλικίας μέχρι 17 ετών διαγνώστηκαν στην Ελλάδα με όγκους του εγκεφάλου ή νευροβλαστώματα από το 1982-1993 (n = 94) αντιπαραβλήθηκαν με 210 μάρτυρες που επιλέχθηκαν από τα ίδια νοσοκομεία. Οι μητέρες των παιδιών αυτών ερωτήθηκαν σχετικά με μια ποικιλία πιθανών αιτιολογικών παραγόντων. Ο επιπολασμός της γρίπης στην Ελλάδα για κάθε έτος την περίοδο από το 1984-1992 συγκρίθηκε επίσης με τον αριθμό των παιδιών που γεννήθηκαν κατά τη διάρκεια του ίδιου έτους και τα οποία στη συνέχεια ανέπτυξαν όγκο εγκεφάλου ή νευροβλάστωμα. Τα αποτελέσματα έδειξαν μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ της γρίπης σε έγκυες γυναίκες και της εμφάνισης όγκων στα εξεταζόμενα παιδιά (OR: 3,15, 95% CI: 1,13 - 8,77). Αυτά τα αποτελέσματα παρέμειναν ισχυρά μετά από την προσαρμογή τους με πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Βέβαια, τα ευρήματα αυτά πρέπει να ερμηνευτούν με προσοχή λόγω της έλλειψης ορολογικής τεκμηρίωσης των πληροφοριών σχετικά με τη μόλυνση, που ελήφθησαν από στις συνεντεύξεις. Μια θετική συσχέτιση (r = 0,74) σημειώθηκε επίσης μεταξύ του αριθμού των γεννήσεων με όγκου ανά έτος γέννησης με την επικράτηση της γρίπης κατά τη διάρκεια του ίδιου έτους. Αυτή η διερευνητική μελέτη είναι μία από τις λίγες μελέτες ασθενών-μαρτύρων στην επιδημιολογία των όγκων της παιδικής ηλικίας στα παιδιά, και τα αποτελέσματα της προτείνουν τις κατευθύνσεις για μελλοντικές επιδημιολογικές μελέτες σε αυτό το σχετικά ανεξερεύνητο πεδίο.

Από το 1994 οι Cordier et al.^[1197] αναφέρθηκαν στο ρόλο των αγροτικών κατοικιών και τη σχέση τους με τους όγκους εγκεφάλου. Διερεύνησαν τους παράγοντες κινδύνου για τους όγκους εγκεφάλου στην παιδική ηλικία, με μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων που διεξήχθη στο Ile de France (περιφέρεια Παρισιού) και διαπίστωσαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις για παράγοντες κινδύνου όπως η κατοικία σε αγρόκτημα, οι γρατσουνιές από γάτα, η χρήση οικιακών φυτοφαρμάκων, το παθητικό κάπνισμα, το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου και η πρόσληψη αντιϊσταμινικών. Η πρόσληψη συμπληρωμάτων βιταμινών κατά την παιδική ηλικία σχετίστηκε με μείωση του εν λόγω κινδύνου. Η μελέτη αυτή

αποτελέσει μέρος μιας πολυκεντρικής μελέτης ασθενών-μαρτύρων που συντονίστηκε από τον Διεθνή Οργανισμό Ερευνών για τον Καρκίνο (International Agency for Research on Cancer).

Επίσης, το 2000, οι Yeni-Komshian και Holly^[1198] παρουσίασαν μια ανασκόπηση που αφορά την έκθεση σε εκτρεφόμενα ζώα και την αγροτική ζωή και τη σχέση τους με τους όγκους εγκεφάλου στην παιδική ηλικία. Οι όγκοι εγκεφάλου είναι οι πιο κοινοί συμπαγείς όγκοι στα παιδιά. Ωστόσο, λίγα είναι γνωστά σχετικά με την αιτιολογία τους και μόνο ένα μικρό ποσοστό των περιπτώσεων μπορεί να αποδοθεί σε συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου. Η έκθεση σε εκτρεφόμενα και κατοικίδια ζώα έχουν θεωρηθεί ως πιθανοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη όγκων εγκεφάλου στην παιδική ηλικία για διάφορους λόγους. Πολυάριθμοι παράγοντες που συνδέονται με την αγροτική ζωή, συμπεριλαμβανομένων βακτηριδίων, φυτοφάρμακων, διαλυτών και μερικών ζωικών ορμονών, έχουν βρεθεί ότι επάγουν το σχηματισμό όγκων εγκεφάλου σε ζώα. Κάποιες μελέτες επίσης έχουν βρει ιοϊκές γονιδιακές αλληλουχίες σε ανθρώπινους όγκους του εγκεφάλου. Επιδημιολογικές μελέτες για όγκους εγκεφάλου σε ενήλικες έχουν αναφέρει αυξημένο κίνδυνο σε κτηνιάτρους και αγρότες. Στην παρούσα ανασκόπηση, από τα στοιχεία που εξετάστηκαν από επτά μελέτες ασθενών-μαρτύρων που δημοσιεύτηκαν μεταξύ του 1979 και του 1998, θεωρείται πιθανή μια σχέση μεταξύ της εμβρυϊκής ή παιδικής έκθεσης σε εκτρεφόμενα ή κατοικίδια ζώα και τους όγκους εγκεφάλου στην παιδική ηλικία. Σε πέντε από τις επτά μελέτες εξετάστηκε, η αγροτική κατοικία ή η έκθεση της μητέρας ή του παιδιού σε ζώα του αγροκτήματος και από αυτές τις πέντε στις τέσσερις αναφερόταν αυξημένος κίνδυνος για όγκους εγκεφάλου στην παιδική ηλικία, με αναλογίες πιθανοτήτων (OR) που κυμαίνονταν από 0,9 έως 2,5 για εκθέσεις της μητέρας και από 0,6 έως 6,7 για εκθέσεις των παιδιών. Μεταγενέστερες μελέτες που εξετάστηκαν, που ήταν μεγαλύτερες και εξέταζαν και τον ιστολογικό τύπο, ανέφεραν επιπλέον κίνδυνο για την εμφάνιση αρχέγονων νευροεκτοδερμικών όγκων (PNETs) σε σχέση με την αγροτική κατοικία προγεννητικά (OR = 3,7, CI = 0,8, 24) ή στην παιδική ηλικία (OR = 5,0, CI = 1.1, 4.7). Ο αυξημένος κίνδυνος για PNET συσχετίστηκε επίσης με την έκθεση της μητέρας σε χοίρους (OR = 12, CI = 0,1, 47) ή πουλερικά (OR = 4,0, CI =

1,2, 13). Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών έδειξαν μια μερική άλλα σταθερή συσχέτιση ανάμεσα στην αγροτική ζωή ή τα εκτρεφόμενα ζώα και τους όγκους εγκεφάλου στην παιδική ηλικία.

Βέβαια, από την άλλη πλευρά, η επιδημιολογική μελέτη των όγκων εγκεφάλου στην παιδική ηλικία, στο Yorkshire, UK, από το 1974-95, των McKinney et al.^[1200] που δημοσιεύθηκε το 1998, διαπίστωσε ότι οι μορφές κατανομής των όγκων του ΚΝΣ δεν έδειξαν ισχυρή συσχέτιση με γεωγραφικούς (κοινωνικοοικονομική ομάδα, πυκνότητα πληθυσμού ή εθνικότητα) καθοριστικούς παράγοντες κινδύνου. Παρόλα αυτά η μελέτη αυτή βρήκε μια αυξανόμενη εμφάνιση όλων των όγκων του ΚΝΣ και ιδιαίτερα των πρωτογενών νευροεκτοδερματικών όγκων και έδειξε ότι τα αστροκυτώματα φαίνεται να εμφανίζονται σε νεαρότερη ηλικία, πιθανότατα λόγω της βελτίωσης της διάγνωσης με μη επεμβατικά μέσα.

Η παρούσα μελέτη ανακάλυψε επίσης μια σημαντικά μεγαλύτερη αναλογία ασθενών με όγκο, που είχαν εμφανίσει περιγεννητική ασφυξία σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Στη βιβλιογραφία βρήκαμε μια περαιτέρω αναφορά^[1201] που συνδυάζει αυξημένους κινδύνους για όλους τους όγκους του εγκεφάλου κατά την παιδική ηλικία σε σχέση με τα χαρακτηριστικά του νεογνικής δυσχέρειας (χαμηλό Apgar score του πρώτου λεπτού, ασφυξία ή θεραπείες για τη νεογνική δυσχέρεια).

Οι Linet et al.^[1201] το 1996, μελέτησε μητρικούς και περιγεννητικούς παράγοντες κινδύνου για όγκους εγκεφάλου στην παιδική ηλικία. Η μελέτη αφορούσε πληθυσμό στη Σουηδία. Για την αξιολόγηση πιθανών μητρικών και περιγεννητικών παραγόντων κινδύνου για όγκους εγκεφάλου ανάλογα με τον υποτύπο τους, πραγματοποίησαν μια ένθετη (ομάδες γεννήσεων εντός Σουηδίας, από το 1973-1989) μελέτη ασθενών-μαρτύρων, αξιοποιώντας δεδομένα από το εθνικό ληξιαρχείο. Στην ομάδα ελέγχου υπήρχαν 570 περιπτώσεις όγκου εγκεφάλου, οι οποίες περιλάμβαναν, 205 αστροκυτώματα χαμηλής κακοήθειας, 58 αστροκυτώματα υψηλής κακοήθειας, 93 μυελοβλαστώματα, 54 επενδυμώματα, και 160 «άλλους» τύπους όγκων εγκεφάλου. Οι κίνδυνοι για όλους τους όγκους του εγκεφάλου σε συνδυασμό, ήταν αυξημένα σε σχέση με: **α).** έκθεση της μητέρας σε από του στόματος αντισυλληπτικά πριν από τη σύλληψη (odds ratios [OR] = 1.6, 95

percent confidence interval [CI] = 1.0-2.8), χρήση ναρκωτικών (OR = 1.3, CI = 1,0-1,6), ή μεθοξυφλουράνιο (INN), παλιά γνωστό Penthrane³¹ (OR = 1,5, CI = 1,1-2,0) κατά τη διάρκεια του τοκετού, **β**). χαρακτηριστικά νεογνικής δυσχέρειας (πρόκειται για συνδυασμένη μεταβλητή που περιλαμβάνει χαμηλό Apgar score του πρώτου λεπτού, ασφυξία (OR = 1,5, CI = 1,1-2,0) ή θεραπείες για τη νεογνική δυσχέρεια (χρήση συμπληρωματικού οξυγόνου, αερισμός με μάσκα, χρήση θερμοκοιτίδας, η ενδοφλέβια έγχυση σε φλέβα στο τριχωτό της κεφαλής, σίτιση με σωλήνα στη νήστιδα (OR = 1,6, CI = 0,9 - 2,6) και **γ**). νεογνικές λοιμώξεις (OR = 2.4, CI = 1.5-4.0). Υψηλότεροι κίνδυνοι για συγκεκριμένους υποτύπους, που παρατηρήθηκε για μερικούς παράγοντες κινδύνου, δεν διέφεραν σημαντικά από τις εκτιμήσεις κινδύνου για όλους τους υποτύπους που συνδυάζονται με τους αντίστοιχους παράγοντες κινδύνου. Στη συγκεκριμένη μελέτη, οι όγκοι εγκεφάλου στην παιδική ηλικία δεν σχετίστηκαν σημαντικά με άλλους μητρικούς αναπαραγωγικούς παράγοντες, παράγοντες τρόπου ζωής, ή παράγοντες ασθενειών, όπως ο περιγεννητικός πόνος, τα αναισθητικά φάρμακα, οι επιπλοκές κατά τον τοκετό ή το βάρος γέννησης, οι γενετικές ανωμαλίες ή οι πρώιμες νεογνικές ασθένειες. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν αρκετές νέες οδηγίες, αλλά μόνο αδύναμα στοιχεία που αφορούν συγκεκριμένες διαφορές μεταξύ των υποτύπων των όγκων εγκεφάλου στην παιδική ηλικία.

Σχετικά με το είδος της σύλληψης (φυσιολογική ή υποβοηθούμενη) στην μονοπαράγοντική ανάλυση, στην παρούσα μελέτη, το OR για ανάπτυξη καρκίνου του εγκεφάλου είναι 3,2 για παιδιά που γεννήθηκαν μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση σε σχέση με τους μάρτυρες.

Οι θεραπείες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART), δηλαδή in vitro γονιμοποίηση (IVF) και η ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (ICSI), έχουν χρησιμοποιείται ευρέως για τη θεραπεία της ανθρώπινης υπογονιμότητας. Τα παιδιά που έχουν συλληφθεί με αυτό τον τρόπο αποτελούν ένα σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού. Η παρακολούθηση αυτών των παιδιών είναι απαραίτητη

³¹ Ένας αλογονωμένος αιθέρας που ήταν σε κλινική χρήση ως πτητικό αναισθητικό εισπνοής, από την αρχική χρήση του από τον Joseph Fby Joseph F. Artusio et al το 1960 μέχρι και τα τέλη της δεκαετίας του 1970

προκειμένου να αξιολογηθούν οι κίνδυνοι αυτών των θεραπειών^[165]. Το αν βέβαια οι όγκοι εγκεφάλου στην παιδική ηλικία έχουν αιτιολογική σχέση με την εξωσωματική γονιμοποίηση παραμένει ασαφές^[169].

Τα αποτελέσματα της ανασκόπησης των Basatemur και Sutcliffe^[165], το 2008, που αφορούσε την παρακολούθηση παιδιών που έχουν γεννηθεί με θεραπείες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) είναι συνολικά καθησυχαστικά. Η ανασκόπηση αυτή συνοψίζει τα τρέχοντα στοιχεία σχετικά με την υγεία των παιδιών που έχουν συλληφθεί μετά από ARTs και περιλαμβάνει τα νεογνικά αποτελέσματα, τον κίνδυνο εμφάνισης συγγενών δυσπλασιών, την νευροαναπτυξιακή έκβαση, τη σωματική υγεία, την ψυχοκοινωνική ευημερία και τον κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου. Οι κυριότεροι κίνδυνοι για το μέλλον της ευημερίας των παιδιών από ARTs παραμένουν οι πολύδυμες κυήσεις και το χαμηλό βάρος κατά τη γέννηση ενώ τα υπόλοιπα στοιχεία είναι καθησυχαστικά. Στοιχεία που αφορούν την έκβαση των μονήρων κυήσεων που ακολουθούν ARTs είναι γενικά καθησυχαστικά. Είναι σημαντικό ότι η παρακολούθηση των παιδιών από ARTs πρέπει να συνεχίζεται καθώς προχωρούν μέσα από την εφηβεία στην ενηλικίωση.

Βέβαια υπάρχουν και αρκετές αναφορές μεμονωμένων περιπτώσεων που αφήνουν σοβαρές υπόνοιες σχετικά με την αιτιολογική σχέση των όγκων του ΚΝΣ και της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής γεγονός το οποίο υποστηρίζεται από το αποτέλεσμα της μονοπαραγοντικής μας ανάλυσης. Οι Rizk et al.^[169] το 2000, παρουσίασαν μια περίπτωση συγγενούς γλοιοσαρκώματος σε ένα νεογνό που συνελήφθη με in vitro γονιμοποίηση (IVF) καθώς και μια περίπτωση μυελοβλαστώματος σε ένα παιδί που γεννήθηκε μετά από υποβοηθούμενη αναπαραγωγή. Οι Das et al.^[166] το 2005 και οι Moore et al.^[1202] το 2007, περιέγραψαν τα κλινικά χαρακτηριστικά ενός σπάνιου νεογνικού αναπλαστικού αστροκυττώματος σε μια διαδικασία εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF). Το βρέφος είχε συλληφθεί με εξωσωματική γονιμοποίηση και γεννήθηκε τελειόμηνο από μια 29χρονη πρωτότοκη μητέρα. Κατά τη γέννηση, το αγοράκι ήταν οξύθυμο και εμφάνιζε κακή διατροφή. Το διακρανιακό υπερηχογράφημα και η μαγνητική τομογραφία αποκάλυψαν μια ηχογενή μάζα στο αριστερό ημισφαίριο με

μετατόπιση της μέσης γραμμής και υδροκέφαλο. Την ολική εξαίρεση ενός αναπλαστικού αστροκυττώματος ακολούθησε χημειοθεραπεία με τεμοζολομίδη και βινκριστίνη. Οι μελέτη αυτή αναθεωρεί προηγούμενες περιπτώσεις νεογνικών όγκων εγκεφάλου, που συμβαίνουν στο πλαίσιο της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και τονίζει μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ της εξωσωματικής γονιμοποίησης και των συγγενών νευροεπιθηλιακών όγκων.

Τέλος, οι Cecen et al.^[170] το 2010, παρουσίασαν έναν άτυπο τερατοειδή / ραβδοειδή όγκο σε ένα βρέφος που προέκυψε από εξωσωματική γονιμοποίηση, ενισχύοντας την προηγούμενη αναφορά στην πιθανή συσχέτιση ανάμεσα στην εξωσωματική γονιμοποίηση και τους εμβρυϊκούς όγκους. Οι άτυποι τερατοειδείς / ραβδοειδείς όγκοι (Atypical teratoid/rhabdoid tumor - ATsRT) είναι σπάνια και εξαιρετικά επιθετικά νεόπλασμα του εμβρυϊκού κεντρικού νευρικού συστήματος. Οι όγκοι εγκεφάλου σε βρέφη είναι ενδεικτικοί ορισμένων ογκογόνων προγεννητικών παραγόντων. Οι συγγραφείς παρουσίασαν μια περίπτωση ATRT σε 4 μηνών βρέφος, το οποίο προέκυψε με in vitro γονιμοποίηση (IVF). Ορισμένες επίσης, προηγούμενες αναφορές, έχουν εγείρει ένα ερώτημα σχετικά με την πιθανή σχέση μεταξύ της εξωσωματικής γονιμοποίησης και του καρκίνου της παιδικής ηλικίας, ιδιαίτερα των εμβρυϊκών όγκων. Οι αναφορές στις περιπτώσεις αυτές παρέχουν κάποια στοιχεία για τον προσδιορισμό, αν υπάρχει, μιας πραγματικής συσχέτισης μεταξύ συγγενών όγκων και εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Το οικογενειακό ιστορικό παρόμοιων βλαβών ή ανωμαλιών του ΚΝΣ δεν είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Παρ' όλα αυτά, στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις βρέθηκαν μεταξύ του οικογενειακού ιστορικού καρκίνου και των όγκων εγκεφάλου της παιδικής ηλικίας στη Γαλλία^[1197].

Οι συμπεριφορές υψηλού κινδύνου των πατέρων που συμμετείχαν στην έρευνα, όπως το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ ή η καθημερινή χρήση κινητού τηλεφώνου πριν από την εγκυμοσύνη, δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων. Ανάλογα αποτελέσματα αναφέρονται στην μελέτη του McBride^[1203] το 1998, όπου ο κίνδυνος για καρκίνο της παιδικής ηλικίας σε σχέση με τη γονική χρήση αλκοόλ και το γονικό κάπνισμα ήταν γενικά αρνητικός, ενώ ο ασυνεπής και γενικά χαμηλός

κίνδυνος που αναφέρθηκε σε μελέτες που αφορούσαν τα βιομηχανικής συχνότητας ηλεκτρομαγνητικά πεδία, δεν υποστηρίζουν μια αιτιώδη σχέση.

Παρά το γεγονός ότι ένας μικρός αριθμός επαγγελματικών και περιβαλλοντικών παραγόντων έχουν προταθεί ως παράγοντες κινδύνου σχετικά με την εμφάνιση των όγκων εγκεφάλου, λίγα πράγματα είναι γνωστά για το ρόλο τους κατά την παιδική ηλικία.^[137, 139, 160, 1195, 1196, 1204-1210]

Οι επαγγελματικές εκθέσεις των πατέρων που συμμετείχαν στην έρευνα, ήταν πολύ πιο συχνές από ό, τι εκείνες των μητέρων. Η έκθεση του πατέρα (χρήση ή επαφή) σε βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες (ακετόνη, πετρέλαιο, καύσιμο πετρέλαιο, νέφτης, τερεβίνθη-τερεβινθέλαιο, πολυχλωριώδη διφαινύλια - PCBs, προϊόντα βαφής κ.α.) πριν από την εγκυμοσύνη εμφανίζεται σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα των όγκων σε σχέση με τους μάρτυρες. Έχει παρατηρηθεί και σημειωθεί σε διάφορες μελέτες,^[1203, 1210, 1211] η βαθειά σχέση μεταξύ της πατρικής χρήσης προϊόντων πετρελαίου,^[151, 1211] προϊόντων βαφής, διαλυτών, φυτοφάρμακων και μετάλλων και του σημαντικά αυξημένου κινδύνου για καρκίνο στην παιδική ηλικία.

Στην παρούσα μελέτη το εύρημα αυτό αφ' ενός έρχεται να επιβεβαιώσει την υπάρχουσα πλέον βιβλιογραφία, αφ' ετέρου αντιτίθεται σε μια από τις πρώτες μελέτες των Hakulinen et al. που αφορούσε την πατρική επαγγελματική έκθεση σε υδρογονάνθρακες. Πιο συγκεκριμένα, οι Hakulinen et al.^[151] το 1976, πραγματοποίησαν μια μελέτη ασθενών - μαρτύρων με στόχο να στοιχειοθετηθεί αν ένα πατρικό επάγγελμα που σχετίζεται με υδρογονάνθρακες κατά τη στιγμή της σύλληψης αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση κακοήθους νόσου στους απογόνους. Δεν διαπίστωσε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των συνηθέστερων τύπων καρκίνου της παιδικής ηλικίας (λευχαιμίες και όγκους εγκεφάλου) και των πατρικών επαγγελμάτων που σχετίζονται με υδρογονάνθρακες, όπως είναι οι μηχανικοί αυτοκινήτων, οι μηχανουργοί, οι ανθρακωρύχοι, οι χρωματιστές και οι οδηγοί των οχημάτων με κινητήρα. Η αναλογία κινδύνου (2) αποκλείστηκε από τα περισσότερα από τα διαστήματα εμπιστοσύνης (95%) για παιδιά κάτω των 15 ετών. Τα αποτελέσματα δεν υποστήριξαν την υπόθεση ότι

υπάρχει ένας επιπλέον κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου στα παιδιά των πατέρων με επαγγέλματα που σχετίζονται με υδρογονάνθρακες.

Αργότερα, οι Savitz και Chen^[1211], το 1990, ήρθαν να επιβεβαιώσουν την ποιο πάνω ανεπιβεβαίωτη για τότε υπόθεση, δημοσιεύοντας μια ανασκόπηση 24 επιδημιολογικών μελετών, που αφορούσε το επάγγελμα των γονιών και τη σχέση του με τον καρκίνο της παιδικής ηλικίας. Ένας μεγάλος αριθμός σχέσεων μεταξύ επαγγέλματος και καρκίνου αναφέρθηκαν, πολλές από τις οποίες δεν αντιμετωπίστηκαν ή δεν επιβεβαιώθηκε σε άλλες μελέτες. Αρκετές συσχετίσεις βρέθηκαν με σταθερότητα, οι οποίες αφορούσαν την πατρική έκθεση σε υδρογονάνθρακες ή σχετιζόμενα επαγγέλματα, το πετρελαίου και χημικές βιομηχανίες. Ειδικά η έκθεση σε χρώματα έχει συσχετιστεί με τον καρκίνο του εγκεφάλου και με λευχαιμίες. Οι μητρικές εκθέσεις σε αυτές τις μελέτες έλαβαν πολύ μικρότερη προσοχή, αλλά οι μελέτες που απέφεραν αποτελέσματα υποδήλωναν μια πολύ έντονη σύνδεση ανάμεσα σε μια ποικιλία από μητρικές επαγγελματικές εκθέσεις τη λευχαιμία και τον καρκίνο του εγκεφάλου.

Οι γονική επαγγελματικές εκθέσεις θα μπορούσαν να επηρεάσουν τον παιδικό καρκίνο στους απογόνους μέσω γενετικών αλλαγών στο ωάριο ή σπερματοζωάριο ή μέσω διαπλακουντιακής καρκινογένεσης.^[1211]

Το 1991, οι Wilkins et al.^[1212] δημοσίευσαν ένα μοναδικό σύμπλεγμα επαγγελματικού καρκίνου, που αφορούσε τη σχέση του γονικού επαγγέλματος και των ενδοκράνιων νεοπλασμάτων της παιδικής ηλικίας. Κατά τη διαδικασία συλλογής δεδομένων σε μια μελέτης ασθενών μαρτύρων (case - control) (με συνέντευξη) που αφορούσε περιβαλλοντικούς παράγοντες και όγκους εγκεφάλου στην παιδική ηλικία, αποκαλύφθηκε ένα ασυνήθιστο χωροχρονικό σύμπλεγμα. Σε έξι γενετικά άσχετα μεταξύ τους παιδιά που διαγνώστηκαν με πρωτοπαθή ενδοκράνιο όγκο, σε μια περίοδο 2,4 χρόνων, σε μια αγροτική κομητεία στο Οχάιο, κάθε παιδί είχε ένα γονέα που εργαζόταν στην ίδια εταιρεία (δύο μητέρες, τέσσερις πατέρες). Αυτό αντιπροσώπευε μια παρατηρούμενη / αναμενόμενη αναλογία μεγαλύτερη από 70 (p πολύ λιγότερο από 0.001). Όλες οι όγκοι επιβεβαιώθηκαν μικροσκοπικά ενώ όλες οι περιπτώσεις γονέων εργάζονταν στην εν λόγω

εγκατάσταση για τουλάχιστον 1 χρόνο πριν από τη σύλληψη, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη γέννηση. Ο τόπος της γονικής απασχόλησης ήταν μια εταιρεία ηλεκτρονικών ειδών, όπου περισσότερες από 100 χημικές ενώσεις χρησιμοποιούνταν από την εταιρεία σε μια διαδικασία κατασκευής. Αυτό το σύμπλεγμα καρκίνου που περιγράφηκε ήταν μοναδικό δεδομένου ότι η σειρά των περιστατικών αποτελούνταν από απογόνους των εργαζομένων και όχι τους ίδιους τους εργαζόμενους.

Επίσης, η ανασκόπηση του McBride^[1203], το 1998, έρχεται εκ νέου να επιβεβαιώσει την πατρική έκθεση σε βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες ως ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τον καρκίνο στην παιδική ηλικία. Ο συγγραφέας έκανε μια ανασκόπηση των μέχρι τότε διαθέσιμων επιδημιολογικών αποδείξεων για τις σχέσεις μεταξύ της ανάπτυξης καρκίνου στην παιδική ηλικία και περιβαλλοντικών παραγόντων, ειδικότερα χημικών ουσιών, ιονίζουσας ακτινοβολίας, χαμηλής συχνότητας ηλεκτρομαγνητικών πεδίων και μολυσματικών παραγόντων. Οι εκθέσεις σε χημικές ουσίες περιλάμβαναν φαρμακευτικές θεραπείες, άλλα φάρμακα, συστατικά της διατροφής και την έκθεση δευτεροπαθώς σε βιομηχανικά χημικά και περιβαλλοντικά καρκινογόνα. Ο McBride επιβεβαίωσε ότι η ιονίζουσα ακτινοβολία είναι ο μόνος καλά τεκμηριωμένος παράγοντας κινδύνου για τον καρκίνο της παιδικής ηλικίας. Επίσης προτεινόμενες σχέσεις με εξεσημασμένο κίνδυνο για καρκίνο της παιδικής ηλικίας έχουν βρεθεί στις εκθέσεις σε χρώματα, προϊόντα πετρελαίου, διαλύτες, φυτοφάρμακα και μέταλλα. Τέλος, μελέτες που αφορούσαν τον κίνδυνο για καρκίνο της παιδικής ηλικίας από τη γονική χρήση αλκοόλ και το γονικό κάπνισμα ήταν γενικά αρνητικές,^[1203] ενώ οι ασυνέπειες και ο γενικά χαμηλός κίνδυνος που αναφέρθηκε σε μελέτες για υψηλής συχνότητας ηλεκτρομαγνητικά πεδία (power-frequency electromagnetic fields) δεν υποστήριζαν μια αιτιώδη σχέση.^[1203]

Επιπλέον, έναν πρόσθετο αυξημένο παράγοντα κινδύνου για όγκους εγκεφάλου ανέφερε ότι αποτελεί η πρόσληψη (με την τροφή) Ν-αζωτούχων ενώσεων (Ν-Αζωτούχα παράγωγα – Νιτρίτες – Νιτροζοαμίνες - N-nitroso compounds - NOC), για τις οποίες υπήρξαν θετικές διαπιστώσεις που αφορούσαν τον κίνδυνο για λευχαιμία και λοιμώξεις.^[152, 1203, 1213, 1214]

Αρχικά, το 1989, οι Preston-Martin^[1214], κάνοντας μια ανασκόπηση επιδημιολογικών μελετών όσον αφορά την περιγεννητική καρκινογένεση, πρότειναν μια υπόθεση που υποδηλώνει ότι η προγεννητική και πρώιμη παιδική έκθεση σε Ν-αζωτούχες ενώσεις, μπορεί να σχετίζεται με την ανάπτυξη πρωτοπαθών όγκων εγκεφάλου στα παιδιά. Πειράματα σε πειραματόζωα έδειξαν ότι διάφορες NOC είναι ισχυρές καρκινογόνες ουσίες του κεντρικού νευρικού συστήματος, ιδιαίτερα όταν τα ζώα εκτίθενται διαπλακουντιακά. Ένα πειραματικό μοντέλο και τα ευρήματα από μια μελέτη ασθενών – μαρτύρων, στο Λος Άντζελες, (209 ζεύγη)^[139] όγκων εγκεφάλου σε νέους ασθενείς, οδήγησε στην προτεινόμενη επιδημιολογική υπόθεση. Πιο συγκεκριμένα, οι Preston-Martin et al.^[139] το 1982, εξέτασαν τις μητέρες 209 νέων ασθενών με όγκο εγκεφάλου και τις μητέρες 209 μαρτύρων σχετικά με πιθανές αιτιολογικούς παράγοντες κατά τη διάρκεια της κύησης ή κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης των παιδιών τους. Παράγοντες κινδύνου για τους οποίους επί μακρών υπήρχε η υποψία ότι προκαλούσαν όγκους εγκεφάλου, όπως το τραύμα κεφαλής και οι ακτίνες Χ φαίνεται να ήταν παράγοντες που αφορούσαν σχετικά λίγες περιπτώσεις. Αυξημένος κίνδυνος σχετιζόταν με τη μητρική επαφή με ουσίες που περιείχαν νιτροζαμίνη, όπως το θυμίαμα (OR: 3.3, $p = 0.005$), ο καπνός του τσιγάρου (OR: 1.5, $p = 0.03$) και το μακιγιάζ του προσώπου (OR: 1.6, $P = 0,02$), με τη μητρική χρήση διουρητικών (OR: 2.0, $p = 0,03$) και αντιϊσταμινικών (OR: 3.4, $p = 0,002$) και με το επίπεδο της μητρικής κατανάλωσης αλλαντικών ($p = 0.008$). Αυτά τα φάρμακα περιέχουν αζωτούχες (nitrosatable) αμίνες και αμίδια και τα αλλαντικά περιέχουν νιτρώδη άλατα, χημικές ουσίες οι οποίες είναι πρόδρομες των νιτρωδών ενώσεων. Έτσι προτάθηκε η υπόθεση ότι οι όγκοι εγκεφάλου σε παιδιά και νέους συνδέονται με την έκθεση ενδομήτρια σε Ν-αζωτούχες ενώσεις και τους προδρόμους τους, οι οποίες είναι οι πιο ισχυρές καρκινογόνες ουσίες του νευρικού συστήματος, όπως προκύπτει από πειραματόζωα.

Αν και αυτή αλλά και άλλες επιδημιολογικές μελέτες που αφορούν NOC έχουν σημαντικούς περιορισμούς, ευρήματα από επιδημιολογικές μελέτες συγγενών ανωμαλιών αλλά και άλλων καρκίνων της παιδικής ηλικίας δανείζουν στην υπόθεση αυτή κάποια επιπλέον υποστήριξη. Βέβαια, όπως προαναφέρθηκε

την εν λόγω υπόθεση στηρίζει και επιβεβαιώνει και η μετέπειτα μελέτη (1998) του McBride.^[1203]

Η χρήση κινητού τηλεφώνου από τις συμμετέχουσες μητέρες πριν ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, βρέθηκε σε χαμηλότερο ποσοστό στην ομάδα των όγκων σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων.

Στο σημείο αυτό θα ήταν δόκιμο να αναφέρουμε, την μελέτη CEFALO³², που αποτελεί την πρώτη μελέτη ασθενών-μαρτύρων, από τους Aydin et al.^[155] το 2011 και η οποία αφορά της χρήση κινητών τηλεφώνων και τον κίνδυνο για όγκο εγκεφάλου σε παιδιά και εφήβους. Η πρωταρχική ανάλυση δεν καταδεικνύει καμία στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του εγκεφάλου στα παιδιά που να σχετίζεται με τη χρήση κινητών τηλεφώνων. Δεν υπήρξε επίσης καμία συνεπής σχέση έκθεσης - αντίδρασης, είτε από την άποψη της ποσότητας στη χρήση κινητού τηλεφώνου είτε από την άποψη της εντόπισης του όγκου.

Οι διαφορετικοί ιστολογικοί υποτύποι των παιδιατρικών όγκους εγκεφάλου και η σχετικά σπάνια εμφάνιση τους σε συνδυασμό με το γεγονός ότι πιθανότατα διαφορετικοί ιστολογικοί τύποι έχουν διαφορετικές αιτιολογίες μπορεί να περιορίσει την ισχύ της μελέτης^[1215].

15.2. Προγεννητικοί παράγοντες και δυσραφισμοί / υδροκέφαλος

Ο νωτιαίος δυσραφισμός ή δισχιδής ράχη (spina bifida - SB) - ανωμαλία του νευρικού σωλήνα (neural tube defect - NTD) - είναι μια σοβαρή συγγενής ανωμαλία, που επηρεάζει περίπου τις 35 ανά 100.000 γεννήσεις ζώντων νεογνών^[1216, 1217]. Η SB, όπως και οι άλλες NTDs, εμφανίζονται όταν ο νωτιαίος σωλήνας αποτυγχάνει να κλείσει φυσιολογικά μέσα στις πρώτες 28 ημέρες μετά τη σύλληψη.^[748, 1216] Η μητρική λήψη φυλλικού οξέος κατά τη διάρκεια της περιόδου περί τη σύλληψη, έχει βρεθεί ότι μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο γέννησης βρέφους με μια NTD.^[210, 738, 739, 765, 1216] Με βάση αυτά τα ευρήματα, ξεκίνησε το 1998 στις ΗΠΑ και τον Καναδά

³² Μια πολυκεντρική μελέτη ασθενών-μαρτύρων που διεξαχθεί στη Δανία, τη Σουηδία, τη Νορβηγία και την Ελβετία και δημοσιεύθηκε το 2011.

υποχρεωτικός εμπλουτισμός με φυλλικό οξύ των σπόρων των δημητριακών.^[1216, 1218] Μετά την οχύρωση των ΗΠΑ, παρατηρήθηκε μια αύξηση στα επίπεδα φυλλικού οξέος στο αίμα των ενηλίκων,^[1216, 1219, 1220] αλλά δεν λαμβάνουν όλες οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία τη συνιστώμενη ποσότητα των 400 μg ανά ημέρα.^[1216, 1218]

Επειδή όμως ο δυσραφισμός εξακολουθεί να εμφανίζεται μεταξύ των μητέρων που έχουν καταναλώσει τουλάχιστον 400 μg φυλλικό οξύ ανά ημέρα, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου που έχουν θεωρηθεί υπεύθυνοι να εξηγήσουν την αιτιολογία αυτού του ελαττώματος κατά τη γέννηση. Μεταξύ αυτών, βασισμένο στις καθιερωμένες ή υποτιθέμενες τερατογόνες ιδιότητες τους στον άνθρωπο, είναι γονικές συμπεριφορές υψηλού κινδύνου, όπως το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ και η κατανάλωση καφεΐνης,^[744, 1216, 1221-1224] γονικές επαγγελματικές εκθέσεις, φαρμακευτικά σκευάσματα και άλλα.

Ο παιδιατρικός υδροκέφαλος^[1225] είναι το πλέον κοινό χειρουργικά διορθώσιμο νευρολογικό πρόβλημα σε βρέφη, παιδιά και έφηβους. Εκτιμάται ότι η υδροκεφαλία μπορεί να συμβεί με μια συχνότητα της τάξεως του 1 σε κάθε 500 παιδιά. Υπάρχουν πολλαπλά αίτια αυτής της διαταραχής: γενετικά αίτια όπως φυλοσύνδετη στένωση του υδραγωγό, άλλα συγγενή αίτια, συμπεριλαμβανομένων της μυελομηνιγγοκήλης και της δυσπλασίας Chiari και επίκτητα αίτια όπως η ενδοκοιλιακή αιμορραγία, το τραύμα, οι όγκοι και η λοίμωξη. Η επιβάρυνση της νόσου είναι σημαντική: η υδροκεφαλία μπορεί να έχει επίδραση στην ανάπτυξη, καθώς και επιπτώσεις στην συνολική ποιότητα της ζωής. Τα παιδιά με υδροκέφαλο αντιπροσωπεύουν ένα δυσανάλογο μερίδιο του συνόλου των παιδιών που εισήχθησαν σε νοσοκομεία.^[1226] Υπάρχουν αποτελεσματικές χειρουργικές επεμβάσεις που μπορεί να διατηρήσουν και να βελτιώσει την ποιότητα της ζωής τους. Ωστόσο, αυτές δεν είναι χωρίς παρενέργειες και αποτυχίες. Η ανάγκη για βελτιώσεις στις χειρουργικές επεμβάσεις είναι καλά κατανοητή. Οι ασθενείς, οι οικογένειες και οι θεράποντες ιατροί αναγνωρίζουν ότι, ενώ τα προβλήματα της υδροκεφαλίας φαίνονται απλά, στην πραγματικότητα είναι αρκετά περίπλοκα.

Το πεδίο εφαρμογής της έρευνας μας περιλαμβάνει ασθενείς με συγγενή ή επίκτητη υδροκεφαλία, συμπεριλαμβανομένου του επικοινωνούντος και μη

επικοινωνούντος υδροκεφάλου, για τους οποίους τα αίτια και οι παράγοντες κινδύνου είναι απροσδιόριστοι και αναφέρονται στην παρ. 4.10.

Οι επιλεγμένοι ασθενείς που αφορούν την ομάδα μελέτης για τους δυσραφισμούς/υδροκεφάλους αποτελούνται από 88 παιδιά, που είναι από νεογέννητα έως 14 ετών, με μέση ηλικία 3,1 ετών. Τα παιδιά με δυσραφισμό/υδροκέφαλο ήταν σημαντικά μικρότερης ηλικίας σε σύγκριση με τα παιδιά της ομάδας ελέγχου (0,6 ετών έναντι 5,6 ετών – P: <0,001⁺). Το 70,45% των παιδιών (N = 62) είναι υγιή και είναι η ομάδα ελέγχου και το υπόλοιπο 29,54% (N = 26) υποβλήθηκε σε θεραπεία (χειρουργική επέμβαση) για δυσραφισμό ή υδροκέφαλο, στην Νευροχειρουργική Κλινική του Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία», της Αθήνας μεταξύ του 2007 και του 2012.

Η χρήση ή επαφή του πατέρα πριν την κύηση με βιομηχανικούς διαλύτες (ακετόνη, πετρέλαιο, καύσιμο πετρέλαιο, νέφτι, τερεβίνθη-τερεβινθέλαιο, πολυχλωριώδη διφαινύλια - PCBs) ή άλλες ουσίες, η έκθεση μητέρας σε φάρμακα κατά την κύηση και η ύπαρξη επεισοδίου ενδομήτριας ενδοεγκεφαλικής-ενδοκοιλιακής αιμορραγίας βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με την ύπαρξη δυσραφισμού/υδροκέφαλου.

Πιο συγκεκριμένα, η χρήση ή επαφή (επαγγελματική έκθεση) του πατέρα πριν την κύηση με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης **δυσραφισμού/υδροκεφάλου** κατά 3,75 φορές.

Το αποτέλεσμα αυτό υποστηρίζεται έμμεσα από την μελέτη των Blatter et al. Οι Blatter et al.^[1227] το 1996, εξέτασαν τη συσχέτιση μεταξύ της γονικής εργασίας και της δισχιδούς ράχης στους απογόνους τους, πραγματοποιώντας μια πολυκεντρική μελέτη στην Ολλανδία. Οι μελέτη αφορούσε 353 περιπτώσεις παιδιών με ανοικτή δισχιδή ράχη και 1.329 μάρτυρες από εννέα διαφορετικά νοσοκομεία σε όλη τη χώρα, που γεννήθηκαν από το 1980 - 1992. Τα δεδομένα αφορούσαν το επαγγελματικό προφίλ (επαγγελματικό τίτλο, ενασχόληση με τη βιομηχανία, καθημερινές επαγγελματικές δραστηριότητες) και των δύο γονέων και μια σειρά από πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Όσον αφορά τους πατέρες, διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος για τους μεταλλοσυγκολλητές (OR = 2,1, 95% CI

= 0,6 - 7,0) και τους εργαζόμενους σε μεταφορές (OR = 1,4, 95% CI = 0,9 - 2,1). Και οι δύο ομάδες επαγγελματιών έχουν σχέση με βιομηχανικούς διαλύτες όπως ακετόνη, πετρέλαιο, καύσιμο πετρέλαιο, νέφτι, τερεβίνθη-τερεβινθέλαιο, κ.α. Επίσης η μελέτη αυτή διαπίστωσε αυξημένο κίνδυνο για μητρικά γεωργικά επαγγέλματα (OR = 5,6, 95% CI = 1,8 έως 17,8) και για καθαρίστριες (OR = 1,9, 95% CI = 0,9 - 3,9).

Προκειμένου να συγκεντρωθούν περισσότερα στοιχεία σχετικά με την πιθανή σχέση μεταξύ δισχιδούς ράχης και γεωργικών και άλλων επαγγελματιών των γονιών, οι Blatter και Roeleveld το 1996^[1228], διεξήγαγαν μια μελέτη ασθενών μαρτύρων στη Σουηδία βασισμένη σε καταγεγραμμένα περιστατικά. Ανέλυσαν 482 περιπτώσεις δισχιδούς ράχης σε βρέφη που γεννήθηκαν μεταξύ του 1976 και του 1991, από το Σουηδικό Μητρώο συγγενών δυσπλασιών και 964 μάρτυρες (χωρίς δισχιδή ράχη) από το Ιατρικό Μητρώο Γεννήσεων. Οι ασθενείς – μάρτυρες συνδυάστηκαν για το έτος γέννησης του τέκνου, την ηλικία της μητέρας και την ισοτιμία τους. Μια ελαφρώς αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης δισχιδούς ράχης παρατηρήθηκε στις γυναίκες με γεωργικές ενασχολήσεις [OR: 1,8, 95% CI: 0,8 - 4,2]. Για όλες τις γυναίκες που είχαν ένα γεωργικό επάγγελμα ή ζούσε σε αγρόκτημα, το OR ήταν 2,2 (95% CI 1,3 έως 3,8). Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν έναν αυξημένο κίνδυνο δισχιδούς ράχης για τα βρέφη των γυναικών σε αγροτικές εργασίες, ενισχύοντας την προηγούμενη μελέτη του Blatter αλλά δεν παρέχουν θετική εικόνα σε κάποιο συγκεκριμένο παράγοντα επαγγελματικού κινδύνου.

Ο ίδιος συγγραφέας έρχεται, την ίδια χρονιά, με μία νέα μελέτη ασθενών – μαρτύρων^[1227] να εξερευνήσει τους συσχετισμούς μεταξύ της δισχιδούς ράχης και της επαγγελματικής έκθεσης της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Βασιζόμενος στις περιπτώσεις προηγούμενης πολυκεντρικής μελέτης^[1229] στην Ολλανδία, δεύτερη φάση της μελέτης, συλλέχθηκαν πληροφορίες σχετικά με συγκεκριμένες μητρικές εκθέσεις μέσω των θέσεων εργασίας τους και ειδικών προσωπικών συνεντεύξεων. Οι συνεντεύξεις αφορούσαν 55 περιπτώσεις μητέρων με υποτιθέμενη επαγγελματική έκθεση και 66 μητέρων - μαρτύρων με επαγγέλματα πιθανά για χημική ή φυσική έκθεση. Συγκεντρώθηκαν πληροφορίες για συγκεκριμένα καθήκοντα κατά την περίοδο αμέσως μετά τη σύλληψη, τη σχετική χρήση χημικών ή φυσικών παραγόντων, τη συχνότητα της έκθεσης και τη χρήση

προστατευτικού εξοπλισμού. Η ανάλυση των στοιχείων, έδειξε αυξημένο κίνδυνο για τις γυναίκες που εργάζονται σε αγροτικές εργασίες (OR = 3.4, CI: 1,3 - 9,0) και, αν και λιγότερο διακριτά, για τις καθαρίστριες (OR = 1.7, CI: 0,9 - 3,4). Μόνο λίγες γυναίκες φάνηκε να έχουν εκτεθεί επαγγελματικά σε χημικούς ή φυσικούς παράγοντες, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές σε συγκεκριμένες εκθέσεις που θα μπορούσαν να ανιχνευθούν μεταξύ ασθενών και μαρτύρων. Εκτός αυτού, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην έκθεση σε φυτοφάρμακα ή απολυμαντικά μεταξύ των δύο κατηγοριών σε γεωργικά επαγγέλματα, γεγονός το οποίο υποστηρίζει και τα ευρήματα της μελέτης μας.

Καθώς τα αποδεικτικά στοιχεία για μια συσχέτιση μεταξύ δισχιδούς ράχης και γονικών γεωργικών επαγγελμάτων είναι ασαφή, ο ίδιος συγγραφέας (Blatter et al.)^[1230], το 2000, έκανε μια αξιολόγηση αυτής της συσχέτισης και των πιθανών συσχετίσεων μεταξύ δισχιδούς ράχης και άλλων γονικών επαγγελμάτων. Τρεις μελέτες ασθενών – μαρτύρων (με βάση καταγεγραμμένα περιστατικά) διεξήχθησαν στη Σουηδία, την Ισπανία και την Ουγγαρία. Ταυτοποιήθηκαν, 482, 478, και 1119 περιπτώσεις δισχιδούς ράχης, σε κάθε χώρα αντίστοιχα. Χαρακτηρίστηκαν ως μάρτυρες 964, 434, και 1489 παιδιά χωρίς ανωμαλίες αντίστοιχα. Συγκρίθηκαν επαγγέλματα με ενδεχόμενο φυσικής ή χημικής έκθεσης με επαγγέλματα χωρίς αντίστοιχη έκθεση. Παρατηρήθηκαν αυξημένες πιθανότητες για γυναίκες σε αγροτικές εργασίες στη Σουηδία (OR: 1,8, 95% CI: 0,8 - 4,2) και στην Ισπανία (OR: 2,2, 95% CI: 0,8 - 5,9), αλλά όχι στην Ουγγαρία (OR: 1,1, 95% CI: 0,7-1,7). Αναλύθηκαν αρκετά άλλα γονικά επαγγέλματα, αλλά οι συσχετίσεις με δισχιδή ράχη, ήταν ασυνεπής.

Η επαγγελματική έκθεση της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι σπάνια και δεν φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο συνολικά στην αιτιολογία της δισχιδούς ράχης. Η συσχέτιση που βρέθηκε μεταξύ δισχιδούς ράχης και μητρικών γεωργικών ενασχολήσεων/επαγγελμάτων^[1227-1230] δεν θα μπορούσε να εξηγηθεί από τη χρήση των φυτοφαρμάκων από τη μητέρα ή από οποιαδήποτε άλλη επαγγελματική έκθεση.^[1227]

Όσον αφορά την υδροκεφαλία, υπάρχει μια αναφορά από τον Olshan et al.^[1231], το 1991, που σχετίζει το πατρικό επάγγελμα με συγγενείς ανωμαλίες στους απογόνους, χωρίς όμως συγκεκριμένη αναφορά σε βιομηχανικούς διαλύτες. Πιο συγκεκριμένα, πρόκειται για μια μελέτη ασθενών - μαρτύρων για την πατρική ενασχόληση ως παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών στους απογόνους. Ελέγχθηκαν 14415 παιδιά με γενετικές ανωμαλίες κατά την περίοδο 1952 – 1973 στην Βρετανική Κολομβία. Σε κάθε περίπτωση αντιστοιχίσθηκαν 2 μάρτυρες. Η ανάλυση περιελάμβανε 20 κατηγορίες γενετικών ελαττωμάτων. Το πατρικό επαγγέλματα του επιστάτη βρέθηκε να συνδέεται σε αυξημένο ποσοστό με την υδροκεφαλία (OR = 5,04), ελαττώματα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (OR = 2,45) και άλλες ανωμαλίες της καρδιάς (OR = 2,35) και του ελαιοχρωματιστή με δισχιδής ράχη (OR = 3,21), ανοιχτός βοτάλλειο πόρο (OR = 2,34) και λυκόστομα (OR = 3,36). Η μελέτη αυτή βέβαια έχει αρκετούς περιορισμούς και τα αποτελέσματα της θα πρέπει επίσης να εξετασθούν με προσοχή. Παρ'όλα αυτά, έθεσε τη βάση για την αξιολόγηση του ρόλου του πατρικού επαγγέλματος στην αιτιολογία των συγγενών ανωμαλιών.

Από την άλλη μεριά υπάρχουν περισσότερες αναφορές που σχετίζουν τη μητρική επαγγελματική έκθεση με την υδροκεφαλία και άλλες συγγενείς ανωμαλίες του ΚΝΣ. Ο Holmberg^[1232] το 1977, ανέφερε δύο περιπτώσεις παιδιών με ελαττώματα του ΚΝΣ με μητέρες που εκτέθηκαν σε χημικές ουσίες σε μια ενισχυμένη βιομηχανία πλαστικών και προσπάθησε να απαντήσει στο ρώτημα «ευκαιριακό εύρημα ή αιτιολογική σχέση;». Χρησιμοποιώντας ένα ειδικά σχεδιασμένο ερωτηματολόγιο, με έμφαση στην επαγγελματική έκθεση της μητέρας σε χημικούς παράγοντες κατά την εργασία, σε μια μελέτη ασθενών - μαρτύρων από την 1^η Ιουνίου 1976 μέχρι την 1^η Μαρτίου 1977, στη Φιλανδία, συγκέντρωσε 43 περιπτώσεις ασθενών και αντίστοιχους μάρτυρες. Σε δύο περιπτώσεις, ανεγκεφαλίας (NTDs) και υδροκεφάλου, οι μητέρες είχαν απασχοληθεί σε μια ενισχυμένη βιομηχανία πλαστικών και είχαν εκτεθεί κατά την εργασία τους σε ένα συνδυασμό στυρένιου, πολυεστερικής ρητίνης, οργανικών υπεροξειδίων και ακετόνης. Δεδομένου ότι ο αριθμός των γόνιμων γυναικών στον κλάδο αυτό είναι μικρός (περίπου 250), σε συνδυασμό με το χαμηλό ποσοστό της ανεγκεφαλίας και

του υδροκέφαλου στο γενικό πληθυσμό (0.5 / 1.000 γεννήσεις ζώντων νεογνών στη Φινλανδία), αυτή η επαγγελματική ομάδα υπερεκπροσωπείται στο υλικό της μελέτης αυτής. Επιπλέον, αναφέρεται μια τρίτη περίπτωση στην οποία μια έγκυος μητέρα, με νεανικό διαβήτη, είχαν εκτεθεί στο σπίτι της σε στυρένιο, πολυεστερική ρητίνη και οργανικά υπεροξειδία. Επίσης, οι Shi και Chen^[1233] το 1990, περιγράφοντας το επιδημιολογικό προφίλ του συγγενούς υδροκεφάλου παρατήρησαν ότι το μητρικό επάγγελμα, η ηλικία, ο αριθμός των κυήσεων (gravidity) και το μορφωτικό επίπεδο μπορεί να αποτελέσουν σημαντικούς παράγοντες στην επίπτωση της υδροκεφαλίας.

Τη μητρική επαγγελματική έκθεση με την εμφάνιση υδροκεφαλίας και άλλων γενετικών ανωμαλιών στα παιδιά συσχετίζει και μια πρόσφατη μελέτη των Lin et al. το 2013. Αυτή η πολυκεντρική μελέτη ασθενών-μαρτύρων (βασισμένη σε πληθυσμιακό δείγμα) εξέτασε περαιτέρω τη σχέση επιλεγμένων μητρικών επαγγελμάτων και μιας ποικιλίας γενετικών ανωμαλιών και προσπαθεί να διερευνήσει επιπλέον την επίδραση των ωρών εργασίας και του αριθμού των θέσεων εργασίας καθώς και την πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ του φυλλικού οξέος και του επαγγέλματος. Εννέα διαφορετικές γενετικές ανωμαλίες μεταξύ των οποίων και η υδροκεφαλία συσχετίστηκαν θετικά με τις υπηρέτριες ή τους επιστάτες [OR: 1,72 - 3,99] περισσότερο από κάθε άλλο επάγγελμα. Θετικές συσχετίσεις παρατηρήθηκαν επίσης και μεταξύ νοσηλευτών και ασθενών με υδροκεφαλία, ενώ δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ των ωρών μητρικής εργασίας ή των πολλαπλών θέσεων εργασίας και του κινδύνου εμφάνισης γενετικών ανωμαλιών. Συνολικά, οι μητέρες που εργάζονται ως οικιακές βοηθοί, καθαρίστριες, βιολόγοι, χημικοί, μηχανικοί, νοσηλευτές, καλλιτέχνες, οι εργαζόμενοι στη φροντίδα των παιδιών και οι νηπιαγωγοί έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πολλών δυσπλασιών στα παιδιά τους σε σχέση με άλλα επαγγέλματα. Η μητρική χρήση φυλλικού οξέος μείωσε τις πιθανότητες εμφάνισης NTDs και σχιστιών μεταξύ ορισμένων από τα ενοχοποιούμενα επαγγέλματα.

Εφόσον λοιπόν δεν υπάρχει βιβλιογραφικά κάποια συγκεκριμένη αναφορά στην σχέση της πατρικής επαγγελματικής έκθεσης σε βιομηχανικούς διαλύτες και την παιδιατρική υδροκεφαλία, θα τολμούσαμε να πούμε ότι η παρούσα μελέτη,

παρά τους περιορισμούς της, θέτει τη βάση για την αξιολόγηση της επαγγελματικής έκθεσης του πατέρα (χρήση ή επαφή) σε βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες (ακετόνη, πετρέλαιο, καύσιμο πετρέλαιο, νέφτι, τερεβίνθη-τερεβινθέλαιο, πολυχλωριώδη διφαινύλια - PCBs, προϊόντα βαφής κ.α.) πριν από την εγκυμοσύνη ως ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση υδροκεφαλίας στην παιδική ηλικία.

Η έκθεση της μητέρας κατά την διάρκεια της κύησης σε φάρμακα (φαρμακευτικά σκευάσματα) αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης δυσραφισμού/υδροκέφαλου κατά 3,53 φορές.

Στην ομάδα μελέτης, από τις 9 μητέρες ασθενών με δυσραφισμός/υδροκέφαλος που είχαν εκτεθεί σε φάρμακα κατά τη διάρκεια της κύησης, μόνο δύο μητέρες αναφέρουν συγκεκριμένη έκθεση σε φλουκοναζόλη (αντιμυκητιασικό) και οξυμεταζολίνη αντίστοιχα. Καμία από τις μητέρες δεν ανέφερε έκθεση σε αντιεπιληπτικά φάρμακα (βαλπροϊκό οξύ).

Η λήψη αντιεπιληπτικών φαρμάκων, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αποτελεί επιβεβαιωμένο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση δυσραφισμών (παρ. 3.9.9.). Η χρήση κυρίως του βαλπροϊκού οξέος (Derakine) αλλά και της καρβαμαζεπίνης (ανταγωνιστής του φυλλικού οξέος) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η τερατογόνος δράση τους, έχει συζητηθεί στη βιβλιογραφία για αρκετές δεκαετίες.^[215-218, 1234] και συνδέεται με 1-2% κίνδυνο για NTDs^[216, 217].

Εκτός των αντιεπιληπτικών φαρμάκων η χρήση και άλλων φαρμακευτικών σκευασμάτων προκύπτει ότι μπορεί να ενοχοποιείται για την εμφάνιση δυσραφισμών. Οι van Rooij et al.^[1235] το 2002 μελετώντας τις στοματοπροσωπικές σχιστίες και τη δισχιδή ράχη στους απογόνους σε σχέση με την αλληλεπίδραση του μητρικού φαινοτύπου της N-ακετυλοτρανσφεράσης 2 (NAT2)³³ με το κάπνισμα της μητέρας και τη χρήση φαρμάκων κατά τη διάρκεια της κύησης, διαπίστωσαν παράλληλα ότι περισσότερες μητέρες με απογόνους με στοματοπροσωπικές σχιστίες και δισχιδή ράχη χρησιμοποιούσαν φάρμακα κατά τη διάρκεια της κύησης (38% και 44% αντίστοιχα) σε σύγκριση με τις μητέρες των μαρτύρων (το κάπνισμα:

³³ N-ακετυλοτρανσφεράση 2 - NAT2: βιομετασχηματισμένο ένζυμο, που παίζει ρόλο στην αδρανοποίηση των τοξικών ενώσεων στον καπνό του τσιγάρου και τα φάρμακα

18%, τη χρήση φαρμάκων: 19%). Ωστόσο, σε σχέση με το βασικό ερώτημα της μελέτης, η κατάσταση ακετυλίωσης της μητρικής NAT2, δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για στοματοπροσωπικές σχιστίες ή δισχιδή ράχη στους απογόνους, ούτε και σε συνδυασμό με το κάπνισμα ή τη χρήση φαρμάκων κατά τη διάρκεια της κύησης.

Οι Stoll et al.^[345] από την άλλη, το 1992, σε μια επιδημιολογική μελέτη για τη διερεύνηση της σχέσης περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων με τη συγγενή υδροκεφαλία, δεν διαπίστωσαν διαφορά μεταξύ των μητέρων παιδιών με συγγενή υδροκεφαλία και μητέρων μαρτύρων για παράγοντες κινδύνου όπως η φαρμακευτική αγωγή κατά τη διάρκεια της κύησης. Αντίθετα, οι μητέρες παιδιών με υδροκεφαλία και πολλαπλές δυσπλασίες είχε χρησιμοποιήσει από του στόματος αντισυλληπτικά κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης πιο συχνά από ότι οι μητέρες των μαρτύρων. Επίσης δεν διαπιστώθηκε εμφανής αιτιολογική συσχέτιση, στη συγκεκριμένη μελέτη, με άλλους παράγοντες όπως η γονική ηλικία, η ευτοκία, προηγούμενες εγκυμοσύνες, προηγούμενες θνησιγενείς κυήσεις, το κάπνισμα, ο διαβήτης, η επιληψία, οι ακτίνες Χ, η υπέρταση, ο πυρετός από "γρίπη" και η επαγγελματική έκθεση.

Η ύπαρξη επεισοδίου ενδομήτριας ενδοεγκεφαλικής - ενδοκοιλιακής αιμορραγίας σχετίζεται, ανεξάρτητα, με υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης δυσραφισμού/υδροκέφαλου (το OR δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης κατανομής). Βέβαια το αποτέλεσμα αυτό αφορά τον υδροκέφαλο, διότι όλοι οι ασθενείς της ομάδας μελέτης (5 ασθενείς) με ενδομήτρια ενδοεγκεφαλική - ενδοκοιλιακή αιμορραγία ανέπτυξαν μετά τη γέννηση υδροκεφαλία.

Οι ενδοκράνιες ενδοκοιλιακές αιμορραγίες ενδομήτρια και σε πρόωρα νεογνά υψηλού κινδύνου^[1236] είναι ένα πολύ γνωστό πρόβλημα^[1237], ενώ η υδροκεφαλία είναι μία από τις πιο πιθανές μεθαιμορραγικές επιπλοκές, που χαρακτηρίζεται από υψηλό ποσοστό θνησιμότητας και ψυχοκινητικής καθυστέρησης^[1236]. Στις περισσότερες περιπτώσεις, επιπλοκές και από την έναρξη μέχρι το τρίτο στάδιο του τοκετού (intrapartum) και μετά τον τοκετό (postpartum) μπορεί να είναι υπεύθυνες για την εμφάνιση αιμορραγιών. Ωστόσο, από την άποψη

αυτή, είναι δύσκολο να εκτιμηθούν οι επιμέρους παράγοντες, όπως η οξέωση ή ο τραυματισμός κατά τον τοκετό ή η μεταγεννητική φροντίδα και ενδοφλέβια αγωγή ή άλλες επιπλοκές μετά τον τοκετό. Μια υψηλή συχνότητα ενδομήτριων ενδοκράνιων αιμορραγιών με αβέβαιη αιτιολογία, έχει προηγουμένως εντοπιστεί ως σημαντική αιτία θνησιγένειας σε βρέφη μεταναστών του Ειρηνικού στη Νέας Ζηλανδίας.^[1238]

Το ως άνω αποτέλεσμα έρχεται σε συσχέτιση και συμφωνία με όλες τις βιβλιογραφικές αναφορές περιστατικών με μεθαιμορραγική υδροκεφαλία μετά ενδοεγκεφαλική - ενδοκοιλιακή αιμορραγία ενδομήτρια ή στην πρώιμη νεογνική περίοδο.^[345, 1238] Η τελευταία αναφορά, των Chamilos και Sgouros το 2013,^[1236] αφορά μια περίπτωση ενδομήτριας ενδοκοιλιακής αιμορραγίας, βαθμού IV, σε τελειόμηνο βρέφος που οδήγησε σε μεθαιμορραγικό υδροκέφαλο. Πρόκειται για βρέφος που ανέπτυξε τον 8^ο μήνα της κύησης ενδοεγκεφαλική / ενδοκοιλιακή αιμορραγία στα βασικά γάγγλια και το θάλαμο αριστερά με σημαντική ενδοκοιλιακή επέκταση και κοιλιομεγαλία, η οποία διαγνώστηκε με εμβρυϊκή MRI. Το βρέφος, μετά τον τοκετό, εμφάνισε προοδευτικά σημαντική πολύχρωρη (multiloculated) υδροκεφαλία. Σε ηλικία 3 μηνών, το βρέφος αντιμετωπίστηκε χειρουργικά με ενδοσκοπική θυριδοποίηση και λύση των ενδοκοιλιακών διαφραγμάτων στην αριστερή πλευρά και κοιλιοπεριτοναϊκή παροχέτευση υδροκεφάλου στη δεξιά πλευρά. Η παρακολούθηση με μαγνητική τομογραφία μετά από 4 μήνες, εμφάνισε βελτίωση της κοιλιομεγαλίας και του πολύχρωρου υδροκεφάλου.

Οι επιπλοκές της ενδοκοιλιακής αιμορραγίας^[1236] είναι καλά τεκμηριωμένες σε πρόωρα νεογνά και βρέφη, είναι δύσκολο όμως να γνωρίζουμε σε ποιο βαθμό αυτές ισχύουν εξίσου και για τα τελειόμηνα νεογνά με ενδοκοιλιακή αιμορραγία. Η ενδοκοιλιακή αιμορραγία πολύ σπάνια αναφέρετε στα τελειόμηνα νεογνά και ακόμα πιο σπάνια στην ενδομήτρια περίοδο.

Σχετικά με το είδος της σύλληψης (φυσιολογική ή υποβοηθούμενη) πρέπει να αναφέρουμε ότι στην μονοπαραγοντική ανάλυση, στην παρούσα μελέτη, το OR

για ανάπτυξη δυσραφισμού / υδροκεφάλου είναι 3,7 για παιδιά που γεννήθηκαν μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση σε σχέση με τους μάρτυρες.

15.3. Προγεννητικοί παράγοντες και κρανιοσυνοστέωση

Η κρανιοσυνοστέωση ή πρόωρη σύγκλιση μίας ή περισσότερων κρανιακών ραφών, είναι μια ανωμαλία που εμφανίζεται κατά τη γέννηση και παρουσιάζεται με ανώμαλο σχήμα κεφαλής.^[481, 487] Η διάγνωση γίνεται μερικές φορές στο νεογνό, αλλά συχνά όχι πριν από κάποιο χρονικό διάστημα μετά τη γέννηση. Η αληθής κρανιοσυνοστέωση πρέπει να διαφοροποιηθεί από ανωμαλίες του κρανίου που οφείλονται σε ενδομήτρια πίεση, η οποία έχει ως αποτέλεσμα, για παράδειγμα, την πλαγιοκεφαλία. Η επικράτηση της κρανιοσυνοστέωσης έχει εκτιμηθεί σε 3-5 ανά 10000 γεννήσεις με βάση στοιχεία του Μητροπολιτικού Προγράμματος Συγγενών Ελαττωμάτων της Ατλάντα (MACDP), έχει αυξηθεί από τις 2,95 ανά 10 000 γεννήσεις κατά την περίοδο 1968 - 1975 σε 5,16 από το 1992 μέχρι το 1999.^[487] Η χειρουργική επέμβαση συχνά απαιτείται για να αποτρέψει την αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση και να αποφευχθεί η επιπλέον δυσπλασία του κρανίου.

Η φυσιολογική σύγκλιση των ραφών συμβαίνει κατά την περίοδο μεταξύ 22-30 ετών. Τα πιθανά αίτια της πρόωρης σύγκλισης είναι άγνωστα. Ορισμένοι τύποι κρανιοσυνοστέωσης είναι σίγουρα γενετικής προέλευσης, συνήθως ως το αποτέλεσμα επικρατούντων μεταλλάξεων, ενώ άλλοι μπορεί να έχουν μη γενετικά αίτια. Διάφοροι παράγοντες κινδύνου έχουν μελετηθεί, συμπεριλαμβανομένων της μητρικής λευκής φυλής,^[503] της προχωρημένη μητρικής ηλικία,^[503] του αρσενικού φύλου του βρέφους, του μητρικού καπνίσματος,^[484-486, 503] και της μητρικής κατοικία σε μεγάλο υψόμετρο.^[484, 486, 490] Κάποιες αναφορές έχουν επίσης δημοσιευθεί οι οποίες συνδέουν την κρανιοσυνοστέωση με τη μητρική χρήση κάποιων αζωτούχων (nitrosatable) φαρμάκων (χλωροδιαζεποξίδη, η νιτροφουραντοΐνη, ή χλωροφενιραμίνη),^[472, 481] με ορισμένα πατρικά επαγγέλματα,^[488] ή με τη μητρική θεραπεία για προβλήματα γονιμότητας.^[487] Σε μια άλλη κλινική μελέτη^[499] επίσης, προτάθηκε μια σχέση μεταξύ της μητρικής χρήση βαλπροϊκού οξέος και της τριγωνοκεφαλίας.

Πρόσφατα, νέες γενετικές συσχετίσεις έχουν επίσης εντοπιστεί από την ανακάλυψη της συσχέτισης μεταξύ της μετάλλαξη του υποδοχέα 3 του παράγοντα ανάπτυξης ινοβλαστών (FGF) και της μεμονωμένης στεφανιαίας συνοστέωσης.^[1239, 1240]

Το πεδίο εφαρμογής της έρευνας μας περιλαμβάνει ασθενείς με μη συνδρομικές και συνδρομικές κρανιοσυνοστεώσεις, για τους οποίους τα αίτια και οι παράγοντες κινδύνου αναφέρονται στην παρ. 5.3.7.

Οι επιλεγμένοι ασθενείς που αφορούν την ομάδα μελέτης για της κρανιοσυνοστεώσεις αποτελούνται από 97 (35 ασθενείς και 62 μάρτυρες) παιδιά, που είναι από νεογέννητα έως 14 ετών, με μέση ηλικία 3,1 ετών . Τα παιδιά με κρανιοσυνοστέωση ήταν σημαντικά μικρότερης ηλικίας σε σύγκριση με τα παιδιά της ομάδας ελέγχου (0,6 ετών έναντι 5,6 ετών – P: <0,001⁺). Το 63,92% των παιδιών (N = 62) είναι υγιή και αποτελούν την ομάδα ελέγχου και το υπόλοιπο 36,08% (N = 35) αντιμετωπίστηκε χειρουργικά για κάποιας μορφής κρανιοσυνοστέωση (μη συνδρομική ή συνδρομική), στην Νευροχειρουργική Κλινική του Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία», της Αθήνας μεταξύ του 2007 και του 2012.

Μετά την ανάλυση των αποτελεσμάτων διαπιστώθηκε ότι η χρήση κινητού τηλεφώνου από τη μητέρα κατά την κύηση, η έκθεση της μητέρας σε φάρμακα κατά την κύηση, η χορήγηση Utrogestan στη μητέρα από το γυναικολόγο κατά τη διάρκεια της κύησης και η ύπαρξη προηγούμενου τέκνου με κάποια πάθηση του ΚΝΣ βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με την ύπαρξη κρανιοσυνοστέωσης.

Πιο συγκεκριμένα, από την μελέτη προκύπτει ότι **η χρήση κινητού τηλεφώνου από τη μητέρα κατά την κύηση συσχετίζεται με υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης κρανιοσυνοστέωσης** [το OR (95% ΔΕ) δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης κατανομής]. Δεν ανευρέθηκε αναφορά στη διεθνή βιβλιογραφία που να συσχετίζει την μητρική χρήση κινητού τηλεφώνου και την εμφάνιση κρανιοσυνοστέωσης.

Η έκθεση της μητέρας σε φάρμακα κατά την κύηση αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης κρανιοσυνοστέωσης στο τέκνο κατά 6,34 φορές. Όπως αναφέρθηκε και

πιο πάνω, με βάση την μελέτη των Kallen και Robert - Gnansia^[481] το 2005, μια σύνδεση μπορεί να υπάρχει μεταξύ αζωτούχων φαρμάκων (χλωροδιαζεποξίδη, νιτροφουραντοΐνη και χλωροφαινιραμίνη) και αυξημένου κίνδυνου για την εμφάνιση κρανιοσυνοστέωσης. Ωστόσο, η μελέτη των Gardner et al.^[472] το 1998, διαπίστωσε αυξημένο κίνδυνο μόνο για τις περιπτώσεις οβελιαίας και λαμβδοειδούς συνοστέωσης, ενώ μία άλλη μελέτη των Crider et al.^[1241] το 2009, που αφορούσε τη χρήση αντιβακτηριδιακών φαρμάκων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και τον κίνδυνο για την εμφάνιση γενετικών ανωμαλιών, απέτυχε να βρει μια σχέση μεταξύ νιτροφουραντοΐνης και κρανιοσυνοστεώσεων.

Υπάρχουν επίσης ασαφή στοιχεία ως προς το εάν οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (selective serotonin reuptake inhibitors - SSRIs), οι οποίοι τυπικά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κατάθλιψης, συνδέονται με έναν αυξημένο κίνδυνο για αυτού του είδους τις βλάβες. Μια μελέτη των Alwan et al.^[1242] το 2007, που αφορούσε τη χρήση εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης κατά την εγκυμοσύνη και τον κίνδυνο για την εμφάνιση γενετικών ανωμαλιών, διαπίστωσε αυξημένο κίνδυνο κρανιοσυνοστέωσης με τη χρήση SSRI, ιδίως μεταξύ παχύσαρκων γυναικών. Όταν εξετάσθηκαν συγκεκριμένα SSRIs, η φλουοξετίνη συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για κρανιοσυνοστέωση. Ωστόσο, δύο άλλες, σύγχρονες της προηγούμενης, μελέτες των Louik et al. και Kallen & Otterblad Olausson^[1243, 1244] το 2007 δεν υποστηρίζουν τα ευρήματα αυτά.

Οι Gilboa et al.^[1245] το 2009 διαπίστωσαν ότι η χρήση αντιϊσταμινικών φαρμάκων νωρίς στην εγκυμοσύνη, ειδικά η διφαινυδραμίνη, μπορεί να αποτελέσει παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση κρανιοσυνοστέωσης, αν και γενικά τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δεν διαπίστωσαν καμία συσχέτιση μεταξύ γενετικών ανωμαλιών και χρήση αντιϊσταμινικών φαρμάκων πρώιμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Αν και η μητρική νόσος του θυρεοειδούς (πιθανότατα η νόσος του Graves) ή η θεραπεία της μπορεί να συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για βρεφική κρανιοσυνοστέωση, σύμφωνα με τη μελέτη των Rasmussen et al.^[1246] το 2007, μια άλλη μελέτη των Kallen και Robert-Gnansia^[481] το 2005, δεν διαπίστωσε καμία

συσχέτιση μεταξύ της μητρικής χρήσης θυροξίνης και του κινδύνου για κρανιοσυνοστέωση.

Το βαλπροϊκό οξύ και άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο κρανιοσυνοστεώσεων.^[481, 1247] Πιο συγκεκριμένα, έχει προταθεί μια σχέση μεταξύ της εμβρυικής έκθεσης σε βαλπροϊκό οξύ και της μετωπιαίας συνοστέωσης (τριγωνοκεφαλία)^[499]. Οι Lajeunie et al. το 2001 αξιολόγησαν την επίδραση της μητρικής χρήσης βαλπροϊκού νατρίου στο έμβρυο σε 2.220 (λεπτομερές μητρικό ιατρικό ιστορικό ελήφθη σε 1.676 περιπτώσεις) περιπτώσεων παιδιών με κρανιοσυνοστέωση και διαπίστωσαν ότι σε παιδιά που έχουν γεννηθεί με **εμβρυϊκό βαλπροϊκό σύνδρομο**,³⁴ η πιθανότητα μετωπιαίας συνοστέωσης είναι πολύ υψηλή (17 μητέρες βρέθηκε να έχουν υποβληθεί σε τακτική θεραπεία με μονοθεραπεία βαλπροϊκού νατρίου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους και 17 παιδιά παρουσίασαν τριγωνοκεφαλία), σε βαθμό που πιστεύετε ότι θα πρέπει να θεωρηθεί μέρος του συνδρόμου, διότι η έγκαιρη χειρουργική επέμβαση μπορεί να βελτιώσει τα γνωστικά αποτελέσματα.

Ωστόσο, μια παλαιότερη μελέτη των Gardner et al.^[472] το 1998, που αφορούσε τον κίνδυνο για κρανιοσυνοστέωση από τη μητρική έκθεση σε συνταγογραφούμενα και μη συνταγογραφούμενα φάρμακα ή ουσίες κατάχρησης (drugs of abuse) όπως η κοκαΐνη, ανέφερε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της προγεννητικής χρήσης βαλπροϊκού οξέος και του κινδύνου για την εμφάνιση κρανιοσυνοστεώσεων. Όπως δεν υπάρχει αντίστοιχα σημαντική αναλογία κινδύνου που να συνδέει την κρανιοσυνοστέωση με την προγεννητική έκθεση σε υδαντοΐνη ή κοκαΐνη.

Οι Jentink et al.^[1247] το 2010 μελέτησαν τη σχέση του βαλπροϊκού οξέος ως μονοθεραπεία στην εγκυμοσύνη με μείζονες συγγενείς ανωμαλίες. Όπως είναι γνωστό η χρήση του βαλπροϊκού οξέος κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για δισχιδή ράχη, αλλά τα δεδομένα σχετικά με τους κινδύνους για άλλες συγγενείς δυσπλασίες είναι περιορισμένα. Συνδύασαν

³⁴ Το εμβρυϊκό βαλπροϊκό σύνδρομο επηρεάζει 1 στα 10 παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες που λαμβάνουν συστηματικά βαλπροϊκό νάτριο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Έχει περιγραφεί ότι παράγει ένα συνδυασμό τυπικών δυσμορφικών χαρακτηριστικών και μεγάλες οργανικές ανωμαλίες.

λοιπόν δεδομένα από οκτώ δημοσιευμένες ομαδικές μελέτες (cohort studies) (οι οποίες περιλάμβαναν 1565 κυήσεις στις οποίες οι γυναίκες είχαν εκτεθεί σε βαλπροϊκό οξύ ως μονοθεραπεία, μεταξύ των οποίων παρατηρήθηκαν 118 μείζονες συγγενείς δυσμορφίες) και εντόπισαν 14 δυσπλασίες, που ήταν σημαντικά συχνότερες μεταξύ των απογόνων γυναικών που είχαν λάβει βαλπροϊκό οξύ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Στη συνέχεια αξιολόγησαν τις συσχετίσεις μεταξύ της χρήσης του βαλπροϊκού οξέος κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου και αυτών των 14 δυσπλασιών εκτελώντας μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων με τη χρήση της βάσης δεδομένων μελέτης αντιεπιληπτικών της Ευρωπαϊκής Επιτήρησης Συγγενών Ανωμαλιών (European Surveillance of Congenital Anomalies - EUROCAT), η οποία προέρχεται από τα μητρώα συγγενών ανωμαλιών. Οι περιπτώσεις ασθενών με οποιαδήποτε από αυτές τις 14 δυσπλασίες συγκρίθηκαν με δύο ομάδες ελέγχου. Η μία αποτελείται από βρέφη με δυσπλασίες που δεν έχουν προηγουμένως συνδεθεί με τη χρήση βαλπροϊκού οξέος (ομάδα ελέγχου 1) και η άλλη αποτελείται από βρέφη με χρωμοσωμικές ανωμαλίες (ομάδα ελέγχου 2). Στο σύνολο των στοιχείων περιλαμβάνονται 98.075 ζώντες γεννήσεις, θνησιγενείς, ή τερματισμένες κυήσεις με δυσμορφίες μεταξύ 3,8 εκατομμύριων γεννήσεων σε 14 Ευρωπαϊκές χώρες από το 1995 έως το 2005. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν ότι η έκθεση σε μονοθεραπεία με βαλπροϊκό οξύ καταγράφηκε σε ένα σύνολο 180 περιπτώσεων, με 122 καταγραφές στην ομάδα των ασθενών, 45 στην ομάδα ελέγχου 1 και 13 στην ομάδα ελέγχου 2. Σε σύγκριση με τη μη χρήση αντιεπιληπτικού φαρμάκου κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (ομάδα ελέγχου 1), η μονοθεραπεία με βαλπροϊκό οξύ συσχετίστηκε με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για 6 από τις 14 υπό εξέταση δυσπλασίες. Τα OR ήταν ως εξής: [δισχιδής ράχη 12,7 (95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI], 7,7 έως 20,7)] [μεσοκολπική επικοινωνία 2,5 (95% CI, 01.04 έως 04.04)], [λυκόστομα 5,2 (95% CI, 2,8 έως 9,9)], [υποσπαδία 4,8 (95% CI, 02.09 έως 08.01)], [πολυδακτυλία, 2,2 (95% CI, 1,0 έως 4,5)] και [κρανιοσυνοστέωση 6,8 (95% CI, 1,8 έως 18,8)]. Τα αποτελέσματα για την έκθεση σε βαλπροϊκό οξύ ήταν παρόμοια με τα αποτελέσματα για την έκθεση σε άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα. Συμπερασματικά διαπίστωσαν ότι η χρήση του βαλπροϊκού οξέος ως μονοθεραπεία κατά το πρώτο τρίμηνο συσχετίστηκε με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο πολλών

συγγενών δυσπλασιών και κρανιοσυστοστέωσης σε σύγκριση με τη μη χρήση αντιεπιληπτικών φαρμάκων ή με τη χρήση άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων.

Καμία συσχέτιση δεν έχει βρεθεί μεταξύ του κινδύνου για την εμφάνιση κρανιοσυστοστέωσης και τη χρήση ουσιών όπως τα αναλγητικά (ακεταμινοφαίνη, κωδεΐνη, υδροκωδόνη),^[481, 1248, 1249] τα αντιβακτηριδιακά φάρμακα, (πενικιλίνη, ερυθρομυκίνη, σουλφοναμίδες και κεφαλοσπορίνες),^[481, 1241] τα αντιμυκητιασικά φάρμακα,^[1250] τα από του στόματος αντισυλληπτικά,^[1251] τα παράνομα ναρκωτικά, (κάνναβη, κοκαΐνη, διεγερτικά),^[472, 1252] τα προϊόντα απώλειας βάρους, (συμπεριλαμβανομένων των *ephedra*³⁵)^[1253] και τα σπερματοκτόνα.^[1254]

Η χορήγηση προγεστερόνης (Utrogestan)³⁶ στη μητέρα από το γυναικολόγο κατά τη διάρκεια της κύησης αυξάνει 4,04 [OR (95% ΔΕ) 4,04 (1,2 - 13,59), P: 0,024] φορές την πιθανότητα εμφάνισης κρανιοσυστοστέωσης στο τέκνο, με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης.

Η προγεστερόνη (συντομογραφία **P4**), επίσης γνωστή και ως πρεγν-4-ενο-3,20-διόνη (pregn-4-ene-3,20-dione)³⁷^[1255], είναι ένα ενδογενές στεροειδές και προγεσταγόνο που περιλαμβάνεται στις ορμόνες του φύλου, που εμπλέκονται στον εμμηνορρυσιακό κύκλο, την εγκυμοσύνη και την εμβρυογένεση των ανθρώπων και άλλων είδη.^[1256] Παράγεται κατά την ωχρινική φάση του κύκλου. Για την αλλαγή από την ωχρινική στη φάση των ωοθυλακίων, η προγεστερόνη μειώνει την συχνότητα παραγωγής της ορμόνης GnRH για την καταστολή της απελευθέρωσης της γοναδοτροπίνης και την επαναφορά του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων. Ο μηχανισμός δράσης των αντισυλληπτικών που περιέχουν προγεστερόνη είναι να καταστέλλει την GnRH.^[1257]

Ανήκει σε μια ομάδα στεροειδών ορμονών που ονομάζονται προγεσταγόνα,^[1256] και είναι το κύριο προγεσταγόνο στο ανθρώπινο σώμα. Δρα στους ευαισθητοποιημένους από τα οιστρογόνα ιστούς τροποποιώντας τη δράση

³⁵ Ephedra (Chinese: *ma huang*): είναι ένα φαρμακευτικό σκεύασμα από το φυτό *Ephedra sinica*

³⁶ **Utrogestan**: εμπορική ονομασία για κάψουλας ελαίου που περιέχει προγεστερόνη για από του στόματος λήψη / **Prometrium, Microgest** (oral micronized progesterone - OMP)

³⁷ "progesterone (CHEBI:17026)". ChEBI. European Molecular Biology Laboratory-EBI. Retrieved 4 July 2015.

τους και μαζί με τα οιστρογόνα συμβάλλει στην προαγωγή των βασικών λειτουργιών της αναπαραγωγής. Η προγεστερόνη είναι επίσης ένα κρίσιμο μεταβολικό ενδιάμεσο στην παραγωγή άλλων ενδογενών στεροειδών, συμπεριλαμβανομένων των ορμονών του φύλου και των κορτικοστεροειδών, ενώ παίζει σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του εγκεφάλου ως νευροστεροειδές.^[1258]

Η προγεστερόνη χορηγείται κυρίως κατά την κύηση για την πρόληψη του πρόωρου τοκετού^[1259] καθώς ο πρόωρος τοκετός είναι η κύρια αιτία νεογνικής θνησιμότητας, νοσηρότητας και μακροχρόνιας αναπηρίας των βρεφών χωρίς κάποια συγγενή ανωμαλία. Η προγεστερόνη χρησιμοποιείται επίσης για την υποστήριξη της ωχρινικής φάσης σε κύκλους τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART), όπως η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) και για τον έλεγχο επίμονης μη-ωοθυλακιορρηκτικής αιμορραγίας. Χρησιμοποιείται επίσης για την προετοιμασία του ενδομητρίου σε θεραπείες υπογονιμότητας και στην υποστήριξη των πρώιμων σταδίων της κύησης (1^ο τρίμηνο). Ασθενείς με καθ' έξιν αποβολές λόγω ανεπαρκούς παραγωγής προγεστερόνης μπορούν να λάβουν προγεστερόνη για την αντιμετώπιση τους.

Η προγεστερόνη χρησιμοποιείται επίσης και σε μη έγκυες γυναίκες με καθυστέρηση της εμμηνορροια μια ή περισσότερες εβδομάδες, προκειμένου να επιτραπεί η πάχυνση και τελικά απόπτωση του ενδομήτριου. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται αιμορραγία από διακοπή της προγεστερόνης. Η προγεστερόνη λαμβάνεται από το στόμα για ένα σύντομο χρονικό διάστημα (συνήθως μία εβδομάδα), μετά την οποία η προγεστερόνη διακόπτεται και επέρχεται αιμορραγία/εμμηνορροσία. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της καταμήνιας³⁸ επιληψίας με τη χορήγηση συμπληρώματος κατά τη διάρκεια ορισμένων περιόδων του έμμηνου κύκλου.^[1260]

Ερευνάται ως δυνητικά ευεργετική στην αντιμετώπιση της σκλήρυνσης κατά πλάκα, ενώ έχει επίσης ένα ρόλο στην ελαστικότητα του δέρματος, την αντοχή των οστών, την αναπνοή, το νευρικό ιστό και τη γυναικεία σεξουαλικότητα. Οι αντιπρογεστίνες και οι εκλεκτικοί ρυθμιστές των υποδοχέων προγεστερόνης

³⁸ **Καταμήνια επιληψία** είναι ένα υποσύνολο της επιληψίας, η οποία περιλαμβάνει γυναίκες των οποίων οι επιληπτικές κρίσεις επιδεινώνονται από τον εμμηνορροϊκό κύκλο τους.

(selective progesterone receptor modulators - SPRMs), όπως η μιφεπριστόνη, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόληψη της σύλληψης ή να επάγουν τις ιατρικές αμβλώσεις (οι μέθοδοι ορμονικής αντισύλληψης δεν περιέχουν προγεστερόνη, αλλά μια προγεστίνη). Η προγεστερόνη έχει αρχίσει επίσης να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καταστάσεων του δέρματος όπως η *hidradenitis suppurativa*, ενώ μερικές φορές χρησιμοποιείται και ως συστατικό της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης για trans γυναίκες.^[1261]

Δεν υπάρχει κάποια αναφορά στη διεθνή βιβλιογραφία που να συσχετίζει την εμφάνιση κρανιοσυνοστέωσης στο νεογνό, από μητέρες που λάμβαναν προγεστερόνη κατά τη διάρκεια της κύησης. Η μοναδική αναφορά, αφορά τον Gallaway^[1262] το 2008, ο οποίος μελέτησε τη σχέση μεταξύ της μητρικής χρήσης σπερματοκτόνων, προφυλακτικών, ενδομήτριων συσκευών και προγεστερόνης με την εμφάνιση μειζόνων δομικών ανωμαλιών κατά τη γέννηση, χωρίς να προκύπτει κάποια σχέση ανάμεσα σε μητρική χρήση προγεστερόνης και κρανιοσυνοστέωση.

Πιο συγκεκριμένα, για να εξασφαλιστεί η ασφάλεια των εν λόγω προϊόντων, ήταν σημαντικό να διερευνηθεί αν υπάρχει αυξημένη επίπτωση των βρεφών που γεννιούνται με γενετικές ανωμαλίες από μητέρες που χρησιμοποιούσαν διάφορες μεθόδους αντισύλληψης ή προγεστερόνη σε πρώιμα στάδια της κύησης. Ο Gallaway χρησιμοποιώντας στοιχεία από την Εθνική Μελέτη για την Πρόληψη Ελαττωμάτων κατά τη Γέννηση (National Birth Defects Prevention Study - NBDPS),^[1263] σε μια συνεχή πολυκεντρική, πληθυσμιακή μελέτη ασθενών-μαρτύρων, αξιολόγησε τη μητρική έκθεση σε ενδομήτριες αντισυλληπτικές συσκευές (σπιράλ - intra-uterine devices - IUDs), σπερματοκτόνα, προφυλακτικά και προγεστερόνη στην αρχή της εγκυμοσύνης, δεδομένου ότι τα ελαττώματα κατά τη γέννηση εμφανίζονται με επίπτωση 1 στα 33 νεογνά που γεννιούνται στις Ηνωμένες Πολιτείες και αποτελούν την κύρια αιτία βρεφικών θανάτων.

Οι μητέρες που χρησιμοποιούν αντισυλληπτικά (περιέχουν προγεστερόνη) και μένουν έγκυες μπορεί να συνεχίσουν να χρησιμοποιούν τα αντισυλληπτικά και μετά την πρώτη χαμένη έμμηνο ρύση, εκθέτοντας έτσι το μωρό τους ενδομήτρια στο αντισυλληπτικό προϊόν. Η προγεστερόνη προβλέπεται επίσης, μερικές φορές,

κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης, σε μητέρες με ιστορικό αποβολών ή προβλημάτων υπογονιμότητας για την πρόληψη του πρόωρου τοκετού.

Η προγεστερόνη που χρησιμοποιούνταν για την επαπειλούμενη αποβολή κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης σχετίστηκε με αυξημένη εμφάνιση υποπλαστικής αριστερής καρδιάς (OR: 2.24, 95% CI 1.13 - 4.21), ελαττώματα του περιμεμβρανώδους μεσοκοιλιακού διαφράγματος (perimembranous ventricular septal defects VSDs) (OR: 1,64, 95% CI 1,10 - 2,41), άλλες διαφραγματικές ανωμαλίες (OR: 2.52, 95% CI 1,45 - 4,24), ατρησία οισοφάγου (OR: 1.82, 95% CI 01/04 - 03/08) και υποσπαδίας (OR: 2,12, 95% CI 1,41 - 3,18). Οι μητέρες που χρησιμοποιούσαν την προγεστερόνη ως ενέσιμη αντισύλληψη είχαν αυξηθεί (OR > 2,5), αλλά δεν υπήρχε σημαντική συσχέτιση για ανεγκεφαλία, άλλες διαφραγματικές ανωμαλίες, ατρησία του λεπτού εντέρου και ομφαλοκήλη. Η προγεστερόνη που χρησιμοποιούνταν για θεραπείες υπογονιμότητας δεν συσχετίστηκε με αυξημένη εμφάνιση κάποιων από τις γενετικές ανωμαλίες που εξετάστηκαν.

Οι μητέρες που χρησιμοποιούσαν την προγεστερόνη για υποβοήθηση γονιμότητα και για επαπειλούμενη αποβολή είχαν πολύ παρόμοια δημογραφικά στοιχεία και ιστορικό κυήσεων. Επίσης, και οι δύο ανέφεραν χρήση παρόμοιων ειδών προγεστερόνης. Έτσι, αν η προγεστερόνη ήταν ένας αιτιώδης παράγοντας κινδύνου για γενετικές ανωμαλίες θα περιμέναμε να παρατηρήσουμε παρόμοιες αυξήσεις του κινδύνου μεταξύ των μητέρων που χρησιμοποιεί την προγεστερόνη και για τις δύο ενδείξεις. Επειδή παρατηρήθηκε κυρίως αυξημένη συσχέτιση μεταξύ μητέρων με χρήση προγεστερόνης για επαπειλούμενη αποβολή, αλλά όχι για υποβοήθηση γονιμότητας, είναι δυνατόν η αυξημένη σχέση που παρατηρήθηκε να ανατρέπεται από τις ενδείξεις (π.χ. η προγεστερόνη χορηγήθηκε για κολπική αιμορραγία, η οποία παρουσιάστηκε ως επακόλουθο του σχηματισμού μιας συγγενούς ανωμαλίας).^[1262]

Όσον αφορά τη σχέση της κρανιοσυνοστέωσης με τη μητρική θεραπεία για προβλήματα υπογονιμότητας,^[487] που αναφέρθηκε παραπάνω, η αναφερόμενη

αύξηση του κινδύνου με την κιτρική κλομιφαίνη, την τεχνητή γονιμοποίηση και τις τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής βασίστηκε σε ένα σύνολο 10 εκτεθειμένων περιπτώσεων.^[487] Ο εκτιμώμενος κίνδυνος επηρεάστηκε μόνο ελαφρά από τον τύπο της κρανιοσυνοστέωσης ή από την παρουσία άλλων σχετιζόμενων δυσπλασιών.

Πιο συγκεκριμένα, οι Reefhuis et al.^[487] το 2003, διεξήγαγαν την πρώτη μελέτη σχετικά με τις θεραπείες γονιμότητας και τη σχέση τους με την κρανιοσυνοστέωση, στην Καλιφόρνια, τη Τζώρτζια και την Αϊόβα από το 1993-1997. Η κρανιοσυνοστέωση, όντας μια δυσμορφία που προκαλείται από την πρόωρη σύγκλιση μίας ή περισσότερων κρανιακών ραφών, είναι μια σπάνια συγγενής ανωμαλία από άγνωστη συνήθως αιτία. Ωστόσο, συχνά συνδέεται με προχωρημένη ηλικία της μητέρας. Επειδή και οι θεραπείες γονιμότητας συνδέονται επίσης με την αυξημένη μητρική ηλικία, η παρούσα μελέτη διερεύνησε την πιθανή συσχέτιση μεταξύ των θεραπειών γονιμότητας και των κρανιοσυνοστεώσεων. Οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν στοιχεία από τη μελέτη επιτήρησης παραγόντων κινδύνου για ελαττώματα κατά τη γέννηση (Birth Defect Risk Factor Surveillance study), η οποία περιελάμβανε βρέφη που είχαν γεννηθεί από το 1993 μέχρι το 1997 στην Καλιφόρνια, τη Τζώρτζια και την Αϊόβα. Ως ασθενείς/περιπτώσεις ορίστηκαν βρέφη που είχαν μη οικογενείς, μη συνδρομικές κρανιοσυνοστεώσεις και διαπιστώθηκαν μέσω υφιστάμενων συστημάτων παρακολούθησης ανωμαλιών κατά τη γέννηση. Τους μάρτυρες αποτελούσαν βρέφη χωρίς γενετικές ανωμαλίες, που επιλέχθηκαν από τις ίδιες περιοχές και την ίδια χρονική περίοδο. Στη μελέτη συμμετείχαν 99 μητέρες βρεφών / ασθενών και 777 μητέρες βρεφών / μαρτύρων από τις 3 περιοχές μελέτης με τη συμπλήρωση τηλεφωνικής συνέντευξης. Μη προσαρμοσμένες αναλύσεις έδειξαν συσχετίσεις με την κρανιοσυνοστέωση για τις μητέρες που είχαν χρησιμοποιήσει κιτρική κλομιφαίνη (OR: 3,8 95% CI: 01.01 - 12.03), τεχνητή γονιμοποίηση (OR: 4,2 95% CI: 0,8 - 9,4) ή τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (OR: 4,2 95% CI: 0,5 - 27,3). Συμπερασματικά, πρόκειται για την πρώτη μελέτη που διαπίστωσε συσχετίσεις μεταξύ των θεραπειών γονιμότητας και των κρανιοσυνοστεώσεων. Ωστόσο, οι αριθμοί είναι μικροί και ως εκ τούτου, τα αποτελέσματα θα πρέπει να εξεταστούν με προσοχή.

Στην παρούσα μελέτη, σχετικά με το είδος της σύλληψης (φυσιολογική ή υποβοηθούμενη) στην μονοπαραγοντική ανάλυση, το OR για ανάπτυξη κρανιοσυνοστέωσης είναι 4,8, για παιδιά που γεννήθηκαν μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση σε σχέση με τους μάρτυρες.

Η ύπαρξη προηγούμενου τέκνου με κάποιας πάθησης του ΚΝΣ συσχετίζεται με υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης κρανιοσυνοστέωσης (το OR δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης κατανομής), όπως προκύπτει από την πολυπαραγοντική λογαριθμική παλινδρόμηση για την κρανιοστέωση. Όπως αναφέρεται και στο κεφάλαιο 5 (παρ. 5.3.7.2. & 5.4.6.2.), το θετικό οικογενειακό ιστορικό για κρανιοσυνοστέωση (συνδρομική και μη συνδρομική) αποτελεί σημαντικό ενοχοποιούμενο παράγοντα κινδύνου για την επανεμφάνιση της βλάβης εντός της οικογένειας, γεγονός το οποίο επιβεβαιώνεται και από το αποτέλεσμα τις μελέτης. Βέβαια, το θετικό οικογενειακό ιστορικό, κυρίως σε προηγούμενο τέκνο, είναι κοινά αποδεκτό βιβλιογραφικά ότι αυξάνει τις πιθανότητες εμφάνισης κάποιας βλάβης του ΚΝΣ εντός της οικογένειας.

Το αποτέλεσμα αυτό έρχεται να ενισχύσει την άποψη του Ardalán et al.^[465] το 2012, ότι ένα θετικό οικογενειακό ιστορικό για κρανιοσυνοστέωση (OR: 19.01 και 95% CI: 2.24-160.7) είναι πολύ ισχυρός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για κρανιοσυνοστεώσεις. Και καταλήγει ότι, απαιτούνται πιο αναλυτικές μελέτες με μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος για την επιβεβαίωση του ρόλου των περιβαλλοντικών παραγόντων, προκειμένου να μειωθεί η εμφάνιση των κρανιοσυνοστεώσεων στην νεογνική ηλικία.

Την ίδια άποψη ενισχύει και ένα παλαιότερο εύρημα σε μια γενετική μελέτη του Lajeunie et al.^[1264] το 1998, ο οποίος μελέτησε μεμονωμένες περιπτώσεις τριγωνοκεφαλίας ή συνδεόμενες με συνδρομικές μορφές, σε μία σειρά από 278 περιπτώσεις. Οι Lajeunie et al. κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ένα θετικό οικογενειακό ιστορικό υπήρχε σε 13 από τις 216 περιπτώσεις, δίνοντας ένα ποσοστό 6% στις οικογενειακές περιπτώσεις. Η συχνότητα σε δίδυμα ήταν 7,9%, με τρεις περιπτώσεις μετωπιαίας συνοστέωσης σε τρεις μονοζυγωτικούς διδύμους, κάθετη μετάδοση παρατηρήθηκε μόνο σε μία περίπτωση ενώ σε όλες τις άλλες

περιπτώσεις, υπήρχαν δύο πάσχοντα παιδιά με φυσιολογικούς γονείς. Από τις 13 οικογενείς περιπτώσεις, 11 ήταν μεμονωμένες τριγωνοκεφαλίες και δύο ήταν συνδρομικές

15.4. Προγεννητικοί παράγοντες και άλλες συγγενείς ανωμαλίες

Στην κατηγορία «άλλες συγγενείς ανωμαλίες» (birth defects) συμπεριλήφθηκαν συγγενείς βλάβες του ΚΝΣ, οι οποίες αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά και των οποίων η συχνότητα εμφάνισης στη μελέτη μας ήταν τέτοια που δεν έδινε τη δυνατότητα μεμονωμένης μελέτης.

Οι επιλεγμένοι ασθενείς που αφορούν την ομάδα μελέτης για τις «άλλες συγγενείς ανωμαλίες» αποτελούνται από 70 παιδιά (8 ασθενείς και 62 μάρτυρες), που είναι από νεογέννητα έως 14 ετών, με μέση ηλικία 4,65 ετών. Οι συγγενείς ανωμαλίες των ασθενών περιλαμβάνουν (πίνακας 14.1) **3** δυσπλασίες Arnold – Chiari (Chiari II), **1** δερμοειδή κύστη κρανίου, **1** αραχνοειδή κύστη οπισθίου κρανιακού βόθρου (παρεγκεφαλίδος), **1** αρτηριοφλεβώδη δυσπλασία εγκεφάλου (AVM), **1** ανεύρυσμα εγκεφάλου και **1** επισκληρίδιο λίπωμα εγκεφάλου (εξαιρετικά σπάνιο)^{39[1265]}. Τα παιδιά με άλλες συγγενείς ανωμαλίες ήταν μικρότερης ηλικίας σε σύγκριση με τα παιδιά της ομάδας ελέγχου (3,7 ετών έναντι 5,6 ετών – P: 0,118[†]). Το 88,57% των παιδιών (N = 62) είναι υγιή και αποτελούν την ομάδα ελέγχου και το υπόλοιπο 11,42% (N = 8) αντιμετωπίστηκε χειρουργικά για κάποια συγγενή ανωμαλία του ΚΝΣ, στην Νευροχειρουργική Κλινική του Νοσοκομείου Παιδων «Η Αγία Σοφία», της Αθήνας μεταξύ του 2007 και του 2012.

³⁹ Οι ενδοκράνιοι όγκοι λιπώδους προέλευσης είναι πολύ σπάνιοι (0,06 - 0,5% των όγκων του εγκεφάλου) και είναι μάλλον εκ γενετής. Μπορούν να εμφανιστούν οπουδήποτε μέσα στο κρανίο, ωστόσο ένα υψηλό ποσοστό των περιπτώσεων τείνουν να βρίσκονται γύρω από την μέση γραμμή, και περίπου το 50% των όγκων βρίσκονται στο μεσολόβιο. Συνήθως είναι ασυμπτωματικοί αλλά όταν εμφανίζονται συμπτώματα, συχνά είναι αποτέλεσμα της γενικής κλινικής κατάστασης.¹²⁶⁵

Lebkowski, W.J., et al., *Neoplasms of the central nervous system of lipid origin*. Pol J Pathol, 2000. 51(3): p. 159-63.

Πίνακας 14.1: Άλλες συγγενείς ανωμαλίες -σύνδρομα στο τέκνο (N=8)

Εμφάνιση άλλων συγγενών ανωμαλιών - συνδρόμων στο τέκνο (N=8)	N	%
ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ ARNOLD-CHIARI	3	37,5
ΑΝΕΥΡΥΣΜΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ	1	12,5
ΑΡΤΗΡΙΟΦΛΕΒΩΔΗ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ (AVM)	1	12,5
ΔΕΡΜΟΕΙΔΗ ΚΥΣΤΗ	1	12,5
ΑΡΑΧΝΟΕΙΔΗΣ ΚΥΣΤΗ ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΟΣ (ΟΚΒ)	1	12,5
ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟ ΛΙΠΩΜΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ	1	12,5

Μετά την ανάλυση των αποτελεσμάτων διαπιστώθηκε ότι, μόνο η χρήση ή επαφή του πατέρα πριν την κύηση με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες (ακετόνη, πετρέλαιο, καύσιμο πετρέλαιο, νέφτης, τερεβίνθη-τερεβινθέλαιο, πολυχλωριώδη διφαινύλια - PCBs, προϊόντα βαφής κ.α.) βρέθηκε να σχετίζεται ανεξάρτητα με την ύπαρξη άλλων συγγενών ανωμαλιών. Συγκεκριμένα, η χρήση ή επαφή του πατέρα πριν την κύηση με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης άλλων συγγενών ανωμαλιών 11,75 φορές.

Οι Savitz και Chen, σε μια ανασκόπηση επιδημιολογικών μελετών που δημοσίευσαν το 1990 και αφορούσε τα γονικά επαγγέλματα και τον καρκίνο στην παιδική ηλικία, διαπίστωσαν ότι οι γονικές επαγγελματικές εκθέσεις θα μπορούσαν να επηρεάσουν τον παιδικό καρκίνο στους απογόνους μέσω γενετικών αλλαγών στο ωάριο ή σπερματοζωάριο ή μέσω διαπλακουντιακής καρκινογένεσης.^[1211] Στηριζόμενη στην παρατήρηση αυτή θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι η πατρική έκθεση σε βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες πριν την κύηση θα μπορούσε να επηρεάσει την εμφάνιση άλλων συγγενών ανωμαλιών στους απογόνους με τον ίδιο μηχανισμό.

Οι συγγενείς ανωμαλίες που μελετήθηκαν σ' αυτή την ομάδα (δυσπλασία Arnold – Chiari, δερμοειδής κύστη, αραχνοειδή κύστη, AVM, ανεύρυσμα εγκεφάλου και ενδοκράνιο επισκληρίδιο λίπωμα) δεν βρέθηκαν να σχετίζονται βιβλιογραφικά, μεμονωμένα, με την πατρική έκθεση σε βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες. Στο ευρύτερο όμως πλαίσιο των γενετικών ανωμαλιών (birth defects) αρκετές μελέτες

έχουν συνδέσει την πατρική έκθεση σε βιομηχανικούς διαλύτες με τον κίνδυνο εμφάνισης τους.

Πρώτοι οι Kristensen et al.^[1266] το 1993, ερεύνησαν την υπόθεση ότι η πατρική επαγγελματική έκθεση σε διαλύτες και μόλυβδο κατά τη στιγμή της σύλληψης μπορεί να επηρεάσει τον κίνδυνο εμφάνισης συμβαμάτων (προωρότητα, περιγεννητικός θάνατος) μετά τη σύλληψη συνδέοντας αρχεία από το συνδικάτο τυπογράφων του Όσλο της Νορβηγίας, με το Ιατρικό Μητρώο Γεννήσεων της Νορβηγίας. Το ποσοστό πιθανοτήτων (OR) ήταν αυξημένο για τη γέννηση πολύ πρόωρων νεογνών (16-27 εβδομάδων) και την εμφάνιση περιγεννητικών θανάτων για τα παιδιά με πατρική έκθεση σε μόλυβδο ή/και διαλύτες. Συμπερασματικά η επαγγελματική έκθεση του πατέρα σε διαλύτες ή μόλυβδο είχε μικρό αντίκτυπο στο βάρος γέννησης, την ενδομήτρια ανάπτυξη και το συνολικό αριθμό των γενετικών ανωμαλιών. Τα κύρια προβλήματα της μελέτης όμως ήταν η πιθανότητα για μη διαφοροποίηση και εσφαλμένη κατηγοριοποίηση της πατρικής έκθεσης και το γεγονός ότι δεν ήταν δυνατό να ελεγχθούν για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες του τρόπου ζωής.

Στη συνέχεια οι Saavedra-Ontiveros et al.^[1267] το 1996 απέδειξαν την ύπαρξη ενός νέου τερατογόνου συνδρόμου στον άνθρωπο, με κρανιοπροσωπικές, μυοσκελετικές και ανωμαλίες του ΚΝΣ, που παράγεται από δύο οργανικούς βιομηχανικούς διαλύτες, την 2-μεθοξυαιθανόλη (2-methoxyethanol, or methyl cellosolve) και την αιθυλενογλυκόλη (ethylene glycol), των οποίων η τερατογόνος ιδιότητα δεν είχαν αναφερθεί προηγουμένως.

Το 2002 οι Shaw et al.^[1268] από την άλλη, διερευνώντας την υπόθεση ότι επιλεγμένα πατρικά επαγγέλματα καθώς και συγκεκριμένη πατρική επαγγελματική έκθεση σε οργανικούς διαλύτες, είναι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα (NTDs) και κυρίως δισχιδή ράχη, **δεν** παρατήρησαν κάποια αυξημένη αναλογία πιθανοτήτων (OR) που να σχετίζεται με πατρική επαγγελματική έκθεση σε διαλύτες, (OR = 0,8 [0,5, 1,3]). Αποκάλυψε όμως τέσσερις ομάδες επαγγελματιών που συνδέθηκαν με αρκετά ακριβές αποτέλεσμα, που εκτιμάται σε > ή = του 1,5, με την εμφάνιση δισχιδούς ράχης. Αυτές οι ομάδες ήταν: μάγειρες,

καθαριστές και καθαρίστριες, γεωργοί, φύλακες/δασοφύλακες και κηπουροί. Αυτές οι αναλύσεις δημιούργησαν δυνητικές ενδείξεις σχετικά με την πατρική επαγγελματική έκθεση ως παράγοντες κινδύνου για NTDs. Ο κίνδυνος όμως διακύμανσης που παρατηρήθηκε στο φαινότυπο της διαχιδούς ράχη ήταν ενδιαφέρουσα και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Η μελέτη των Sung et al.^[1269] το 2009, έδειξε ότι η πατρική επαγγελματική έκθεση, σε οργανικούς διαλύτες πριν τη σύλληψη, θα μπορούσε να αυξήσει την παιδική θνησιμότητα και τους θανάτους που οφείλονται σε συγγενείς δυσπλασίες, κυρίως καρδιακές. Ωστόσο, οι μικροί αριθμοί αυτής της μελέτης περιορίζουν τη γενίκευση των ευρημάτων. Επίσης, οι El-Helaly et al.^[1270] το 2011, εξετάζοντας τη σχέση ανάμεσα στην ίδια έκθεση και τον κίνδυνο εμφάνισης συγγενών δυσπλασιών, διαπίστωσαν ότι οι πιθανότητα να αποκτήσουν παιδί με συγγενή δυσπλασία ήταν υψηλότερη ($P < 0,01$), αν ο πατέρας ήταν επαγγελματικά εκτεθειμένος σε φυτοφάρμακα (OR: 3,42, 95% CI: 1,97 - 5,92), διαλύτες (OR: 5,63, 95% CI: 2,77 - 11,42), ή αναθυμιάσεις συγκόλλησης (OR: 2,98, 0,99 - 8,54) πριν τη σύλληψη. Ωστόσο, και η αιμομιξίας (OR: 1,91, 95% CI: 1,25 - 2,92) ήταν ένας παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη συγγενών δυσπλασιών στα νεογνά. Συμπερασματικά συνέστησαν έλεγχο των εκθέσεων στο χώρο εργασίας και τήρηση οριακών τιμών των εν λόγω επικίνδυνων ουσιών προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης συγγενών δυσπλασιών στα νεογνά. Η μελέτη των El-Helaly et al έρχεται να ενισχυθεί και από το αποτέλεσμα της παρούσας μελέτης όσον αφορά την πατρική έκθεση σε βιομηχανικούς διαλύτες και την εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών.

Τέλος, οι Taranenko and Malutina^[1271] το 2012, απέδειξαν μια σχέση μεταξύ συγγενών ανωμαλιών στα παιδιά και της γονικής έκθεσης σε χημικούς παράγοντες όπως η μεθανόλη, η φορμαλδεΐδη και τα παράγωγά της [PR = 5,6 ($\chi^2 = 3.54$, $P = 0,00001$), EF = 0,95]. Αυτές οι διαταραχές θα μπορούσαν να συνδέονται με τις συνθήκες εργασίας, καθώς βρέθηκε υπέρβαση της ελάχιστη κυψελιδική συγκέντρωση (MAC - minimum alveolar concentration) 3,9 φορές για τη μεθανόλη, και 2,4 φορές για τη φορμαλδεΐδη. Και αυτή η μελέτη έρχεται να υποστηρίξει το εύρημα μας που αφορά την πατρική έκθεση πριν την κύηση σε βιομηχανικούς

διαλύτες ή άλλες ουσίες (ακετόνη, πετρέλαιο, καύσιμο πετρέλαιο, νέφτης, τερεβίνθη-τερεβινθέλαιο, πολυχλωριώδη διφαινύλια - PCBs, προϊόντα βαφής κ.α.) και τον κίνδυνο εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών. Βέβαια, λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών κρίνεται αναγκαία η περαιτέρω διερεύνηση.

15.5. Ο ρόλος του πρόωρου τοκετού και της καισαρικής τομής

Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, τα παιδιά με δυσραφισμό / υδροκέφαλο έχουν 3,82 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να γεννηθούν με καισαρική (95% ΔΕ: 1,43 – 10,16, $p=0,007$) και αντίστοιχα τα παιδιά με κρανιοσυστοστέωση βρέθηκαν να έχουν 3,70 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να γεννηθούν με καισαρική (95% ΔΕ: 1,53 – 8,92, $p=0,004$) σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Οι Rosslein and Kummer^[1272] το 1988 σε μια ανάλυση μιας ομάδας ασθενών διαπίστωσαν ότι το μεγαλύτερο μέρος των γεννήσεων παιδιών με υδροκέφαλο είχαν γεννηθεί με καισαρική τομή, κυρίως λόγω της παράτασης της γέννησης άμεσα ή έμμεσα λόγω της μεγάλης περιφέρεια της κεφαλής. Ως εκ τούτου, πρότειναν για τέτοιες περιπτώσεις ένα καλύτερο προγεννητικό έλεγχο και μια γέννηση με προγραμματισμένη καισαρική τομή. Επίσης και οι Case et al.^[1273] το 2012 σε μια μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη γενετικών ανωμαλιών, στο Τέξας, διαπίστωσαν ότι παιδιά με γενετικές ανωμαλίες είναι πιο πιθανό να γεννηθούν με καισαρική σε σχέση με το γενικό πληθυσμό και μάλιστα η προγεννητική διάγνωση αποτελεί υψηλό προγνωστικό δείκτη για καισαρική τομή.

Τα παιδιά με δυσραφισμό / υδροκέφαλο βρέθηκε να έχουν 22,74 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να γεννηθούν πρόωρα (95% ΔΕ: 2,60 – 194,41, $p=0,005$), ενώ η πρόωρη ρήξη του αμνιακού σάκου στην ίδια ομάδα βρέθηκε να είναι 11,09 φορές μεγαλύτερη (95% ΔΕ: 1,18 – 104,69, $p=0,036$) σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Το εύρημα της προωρότητας στα παιδιά με υδροκεφαλία εμφανίζεται σε υψηλό ποσοστό στη μελέτη μας καθώς η μεθαιμορραγική υδροκεφαλία της προωρότητας (post - hemorrhagic hydrocephalus of prematurity - PHHP) είναι μια από τις πιο κοινές αιτίες της παιδικής υδροκεφαλία στα αναπτυγμένα έθνη και η αντιμετώπιση της αποτελεί αντικείμενο μεγάλης συζήτησης.^[1274-1282] Όσον αφορά την πρόωμη ρήξη του αμνιακού σάκου σε παιδιά με δυσραφισμό ή υδροκέφαλο **δεν υπάρχει σαφής αναφορά στη βιβλιογραφία που να σχετίζει ευθέως αυτές τις δύο**

καταστάσεις, πλην μια περίπτωσης ασθενούς με εκσεσημασμένες συγγενείς ανωμαλίες, δυσραφισμό, δευτεροπαθή υδροκεφαλία από ατρησία του υδραγωγού και πρόιμη ρήξη του αμνιακού σάκου στα πλαίσια ενός φαινότυπου αποδιοργάνωσης (disorganization phenotype).^[1283]

16. Περίληψη

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός της μελέτης είναι η ανάδειξη του ρόλου των προγεννητικών παραγόντων κινδύνου στην εμφάνιση καλοήθων και κακοήθων παθήσεων του ΚΝΣ στα παιδιά. Προγεννητικοί ή περιγεννητικοί παράγοντες κινδύνου ονομάζονται οι παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη του ανθρώπινου εμβρύου κατά τη διάρκεια της κύησης, από τη γονιμοποίηση μέχρι τη γέννηση. Στους παράγοντες αυτούς περιλαμβάνονται η ηλικία των γονέων, το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, οι συνθήκες ζωής, οι κοινωνικές συμπεριφορές των γονέων, η γονική επαγγελματική έκθεση, οι θεραπείες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και η μητρική έκθεση κατά την κύηση σε φαρμακευτικά σκευάσματα, νοσήματα ή παθολογικές καταστάσεις που ενδεχομένως μπορεί να καθορίσουν την υγεία του εμβρύου.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Διεξήχθη μελέτη ασθενών-μαρτύρων (case –control study), στο Νοσοκομείο Παιδών "Η Αγία Σοφία" της Αθήνας από το 2007 – 2012. σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά για κάποια καλοήθη ή κακοήθη πάθηση του ΚΝΣ. Με βάση τη συχνότητα των προγεννητικών παραγόντων στο γενικό πληθυσμό των υγιών παιδιών, [αναμενόμενος ΣΚ (σχετικός κίνδυνος) κατ' ελάχιστο 2,2 και $p \leq 0.05$], ελήφθησαν συνεντεύξεις από τους γονείς 100 ασθενών – παιδιών που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά για κάποια καλοήθη ή κακοήθη πάθηση του ΚΝΣ και από τους γονείς διπλάσιου, ανά κατηγορία παθήσεως, αριθμό μαρτύρων. Για λόγους μελέτης οι παθήσεις των ασθενών ομαδοποιήθηκαν σε όγκου, δυσραφισμούς/υδροκέφαλους, κρανιοσυνοστεώσεις και άλλες συγγενείς ανωμαλίες. Οι μέσες τιμές, οι τυπικές αποκλίσεις, οι διάμεσοι και τα ενδοτεταρτημοριακά εύρη χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση αναλογιών χρησιμοποιήθηκε το Pearson's χ^2 test ή το Fisher's exact test, όπου ήταν απαραίτητο. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test. Επίσης για την εύρεση ανεξάρτητων παραγόντων που σχετίζονται με την ύπαρξη όγκου, δυσραφισμού/υδροκέφαλου, κρανιοσυνοστεώσεως και άλλων συγγενών ανωμαλιών, έγινε ανάλυση

λογαριθμιστικής παλινδρόμησης με τη διαδικασία διαδοχικής ένταξης/αφαίρεσης και προέκυψαν σχετικοί λόγοι (Odds ratio) με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης τους (95% ΔΕ). Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Σχετικά με το είδος της σύλληψης (φυσιολογική ή υποβοηθούμενη) στην μονοπαραγοντική ανάλυση, το OR για ανάπτυξη καρκίνου του εγκεφάλου, κρανιοσυνοστέωσης και δυσραφισμού/υδροκέφαλου είναι 3,2, 3,7 και 4,8 αντίστοιχα για παιδιά που γεννήθηκαν μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση σε σχέση με τους μάρτυρες. Με την πολυπαραγοντική λογαριθμιστική παλινδρόμηση έχοντας σαν εξαρτημένη μεταβλητή την ύπαρξη όγκου, διαπιστώθηκε ότι το υψόμετρο διαμονής κατά την κύηση, η χρήση ή επαφή του πατέρα πριν την κύηση με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες και η περιοχή διαμονής κατά την κύηση βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με την ύπαρξη όγκου εγκεφάλου στην παιδική ηλικία. Όσον αφορά την ύπαρξη δυσραφισμού/υδροκέφαλου, διαπιστώθηκε ότι η χρήση ή επαφή του πατέρα πριν την κύηση με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες, η έκθεση μητέρας σε φάρμακα κατά την κύηση και η ύπαρξη επεισοδίου ενδομήτριας ενδοεγκεφαλικής-ενδοκοιλιακής αιμορραγίας σχετίζονται ανεξάρτητα με τις εν λόγω βλάβες. Επίσης, η χρήση κινητού από τη μητέρα κατά την κύηση, η έκθεση της μητέρας σε φάρμακα κατά την κύηση, η χορήγηση προγεστερόνης (Utrogestan) στη μητέρα από το γυναικολόγο κατά τη διάρκεια της κύησης και το ιστορικό προηγούμενου τέκνου με κάποια πάθηση του ΚΝΣ βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με την ύπαρξη κρανιοσυνοστέωσης. Όσον αφορά την ύπαρξη άλλων συγγενών ανωμαλιών, διαπιστώθηκε ότι μόνο η χρήση ή επαφή του πατέρα πριν την κύηση με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες βρέθηκε να σχετίζεται ανεξάρτητα με την ύπαρξη άλλων συγγενών ανωμαλιών. Τέλος, τα παιδιά με δυσραφισμό/υδροκέφαλο ή κρανιοσυνοστέωση, έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να γεννηθούν με καισαρική σε σύγκριση με τους μάρτυρες, ενώ τα παιδιά με δυσραφισμό/υδροκέφαλο βρέθηκαν να έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να γεννηθούν πρόωρα ή να συμβεί κατά τη διαδικασία της γέννησης τους πρόωμη ρήξη του αμνιακού σάκου σε σύγκριση με τους μάρτυρες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Συμπερασματικά, επιβεβαιώνονται και ενισχύονται ήδη γνωστοί παράγοντες κινδύνου για καλοήθειες και κακοήθειες παθήσεις του ΚΝΣ στα παιδιά ενώ επανεξετάζεται ο ρόλος της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στην εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών του ΚΝΣ στα παιδιά. Επίσης, η συγκεκριμένη μελέτη, θέτει τη βάση για την αξιολόγηση της επαγγελματικής έκθεσης του πατέρα (χρήση ή επαφή) σε βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες πριν από την εγκυμοσύνη, τη λήψη προγεστερόνης (Utrogestan) και τη χρήση κινητού τηλεφώνου από τη μητέρα κατά την κύηση, ως ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση υδροκεφαλίας και κρανιοσυνοστέωσης στην παιδική ηλικία, αντίστοιχα. Βέβαια, λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών που συμμετέχουν στη μελέτη, κρίνεται αναγκαία η περαιτέρω διερεύνηση.

17. Summary

OBJECTIVE: The purpose of the study is to highlight the role of perinatal risk factors in the occurrence of benign and malignant diseases of the CNS in children. Prenatal or perinatal risk factors are called the factors affecting the development of the human fetus during pregnancy, from fertilization (preconception phase/conception) to birth. These factors include parents' age, personal and family history, parental living conditions, parental social behavior, parental occupational exposure; assisted reproduction treatments and maternal exposure to medical drugs during pregnancy, diseases or pathologies that could possibly determine the health of the fetus.

MATERIAL AND METHOD: A case - control study was conducted, at Children's Hospital "Agia Sophia" in Athens from 2007 - 2012 to patients who were treated surgically for a benign or malignant disease of CNS. Based on the frequency of prenatal factors in the general population of healthy children, 100 parents of patients who were treated surgically for a benign or malignant disease of CNS and parents twice the number of controls (by category of disease) were interviewed. For the purposes of the study, patients were divided into four groups: tumors, dysraphism / hydrocephalus, craniosynostosis and other congenital defects. Means, standard deviations, medians and interquartile ranges were used to describe the quantitative variables. Absolute (N) and relative (%) frequencies used for the description of qualitative variables. For the comparison of ratios Pearson's χ^2 test or Fisher's exact test, where used. For the comparison of quantitative variables between two groups Student's t-test was used. Moreover, in order to find independent factors associated with existence of such lesions, logistic regression analysis was conducted using the sequential process of integration / removal and odd ratios with their 95% confidence intervals (95% CI) emerged. Significance levels are bilaterally and statistical significance was set at 0.05.

RESULTS: Regarding the type of conception (natural or assisted) in the univariate analysis, the OR for developing brain tumors, craniosynostosis and dysraphism / hydrocephalus is 3.2, 3.7 and 4.8 respectively, for children born after

IVF fertilization compared to controls. By multivariate logistic regression, having tumor existence as dependent variable, the altitude of residence during pregnancy, the paternal use or contact with industrial solvents or other substances before pregnancy and the region of residence during pregnancy were found to be independently associated with existence of brain tumors in childhood. As regards the existence of dysraphism / hydrocephalus, it was found that the paternal use or contact with industrial solvents or other substances before pregnancy, the maternal exposure to drugs during pregnancy and the intrauterine intracerebral - intraventricular hemorrhage associated independently with such lesions. Furthermore, the maternal use of mobile phone during pregnancy, the maternal exposure to drugs during pregnancy, the maternal progesterone (Utrogestan) intake during pregnancy and the positive history of previous child for CNS disorders were found to be independently associated with craniosynostosis. As regards the existence of other congenital defects, it was found that only the paternal use or contact with industrial solvents or other substances before pregnancy are independently associated with the presence of other congenital birth defects. Finally, children with dysraphism / hydrocephalus or craniosynostosis, are more likely to be born by caesarean section compared to controls, while children with dysraphism / hydrocephalus were found more likely to be born prematurely or to occur premature rupture of membranes (PROM) during pregnancy, compared to controls.

CONCLUSIONS: In conclusion, this study confirmed and reinforced already known risk factors for benign and malignant diseases of the CNS in children and reviewed the role of assisted reproduction treatments in the appearance of CNS defects in children. In addition, our study lays the foundations for evaluating the paternal occupational exposure (use or contact) to industrial solvents or other substances before pregnancy, the maternal progesterone (Utrogestan) intake and the maternal use of mobile phone during pregnancy as an important risk factor for the appearance of hydrocephalus and craniosynostosis in childhood, respectively. Certainly, due to the small number of patients involved in our study, further investigation is needed.

Γ – ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Albright, A.L., I.F. Pollack, and P.D. Adelson, *Principles and practice of pediatric neurosurgery*. Third edition. ed. p.
2. Frim, D. and N. Gupta, *Pediatric neurosurgery*. Vademecum. 2006, Georgetown, Tex.: Landes Bioscience. 252 p.
3. Σακκάς, Δ.Ε., *Εισαγωγή στη Νευροχειρουργική*. 2003, Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε.
4. Jackson, I.J. and R.K. Thompson, *Pediatric neurosurgery*. 1959, Springfield, Ill.: Thomas. 564 p.
5. Milhorat, T.H., *Pediatric neurosurgery*. Contemporary neurology series. 1978, Philadelphia: F. A. Davis. vii, 398 p.
6. Winn, H.R. and J.R. Youmans. *Youmans neurological surgery*. 2004; 5th:[4 v. (lxiv, 5296, cviii) ill. (some col.) 28 cm. + 1 CD-ROM (4 3/4 in.)].
7. Albright, A.L., I.F. Pollack, and P.D. Adelson, *Principles and practice of pediatric neurosurgery*. 3rd edition. ed. xx, 1111 pages.
8. Greenberg, M.S. and M.S. Greenberg, *Handbook of neurosurgery*. 7th ed. 2010, Tampa, Fla.: Greenberg Graphics ;. xiv, 1337 p.
9. American Association of Neurological Surgeons. Section of Pediatric Neurosurgery., *Pediatric neurosurgery : surgery of the developing nervous system*. 1982, New York: Grune & Stratton. xviii, 795 p.
10. Youmans, J.R. and H.R. Winn, *Youmans neurological surgery*. 6th ed. 2011, Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier.
11. Corbally, M.T., *Supportive care of the paediatric cancer patient*. Semin Surg Oncol, 1993. **9**(6): p. 461-6.
12. Ostrom, Q.T., et al., *CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011*. Neuro Oncol, 2014. **16 Suppl 4**: p. iv1-63.
13. Linabery, A.M. and J.A. Ross, *Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004)*. Cancer, 2008. **112**(2): p. 416-32.
14. Kaatsch, P., et al., *Population-based epidemiologic data on brain tumors in German children*. Cancer, 2001. **92**(12): p. 3155-64.
15. Kalifa, C. and J. Grill, *The therapy of infantile malignant brain tumors: current status?* J Neurooncol, 2005. **75**(3): p. 279-85.
16. Puget, S. and J.T. Rutka, *Malignant brain tumors: two steps forward*. Clin Neurosurg, 2007. **54**: p. 4-9.
17. Puget, S., et al., *Thalamic tumors in children: a reappraisal*. J Neurosurg, 2007. **106**(5 Suppl): p. 354-62.
18. McLaurin, R.L. and American Association of Neurological Surgeons. Section of Pediatric Neurosurgery., *Pediatric neurosurgery : surgery of the developing nervous system*. 2nd ed. 1989, Philadelphia: Saunders. xix, 604 p.
19. Bunin, G., *What causes childhood brain tumors? Limited knowledge, many clues*. Pediatr Neurosurg, 2000. **32**(6): p. 321-6.
20. Dorschner, M.O., et al., *NF1 microdeletion breakpoints are clustered at flanking repetitive sequences*. Hum Mol Genet, 2000. **9**(1): p. 35-46.
21. Szudek, J., et al., *Associations of clinical features in neurofibromatosis 1 (NF1)*. Genet Epidemiol, 2000. **19**(4): p. 429-39.
22. Dugoff, L. and E. Sujansky, *Neurofibromatosis type 1 and pregnancy*. Am J Med Genet, 1996. **66**(1): p. 7-10.

23. Garg, S., et al., *Neurofibromatosis type 1 and autism spectrum disorder*. Pediatrics, 2013. **132**(6): p. e1642-8.
24. Garg, S., et al., *Autism Spectrum Disorder Profile in Neurofibromatosis Type I*. J Autism Dev Disord, 2014.
25. Plasschaert, E., et al., *Prevalence of Autism Spectrum Disorder symptoms in children with neurofibromatosis type 1*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2015. **168**(1): p. 72-80.
26. Porter, D.E., et al., *Survival in Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumours: A Comparison between Sporadic and Neurofibromatosis Type 1-Associated Tumours*. Sarcoma, 2009. **2009**: p. 756395.
27. Rodriguez, F.J., et al., *Gliomas in neurofibromatosis type 1: a clinicopathologic study of 100 patients*. J Neuropathol Exp Neurol, 2008. **67**(3): p. 240-9.
28. Tinker, J., et al., *Screening children with neurofibromatosis type 1 for autism spectrum disorder*. Am J Med Genet A, 2014. **164A**(7): p. 1706-12.
29. Aboukais, R., et al., *Prognostic value and management of spinal tumors in neurofibromatosis type 2 patients*. Acta Neurochir (Wien), 2013. **155**(5): p. 771-7.
30. Evans, D.G., *Neurofibromatosis 2 [Bilateral acoustic neurofibromatosis, central neurofibromatosis, NF2, neurofibromatosis type II]*. Genet Med, 2009. **11**(9): p. 599-610.
31. Evans, D.G., *Neurofibromatosis type 2 (NF2): a clinical and molecular review*. Orphanet J Rare Dis, 2009. **4**: p. 16.
32. Harris, G.J., et al., *Three-dimensional volumetrics for tracking vestibular schwannoma growth in neurofibromatosis type II*. Neurosurgery, 2008. **62**(6): p. 1314-9; discussion 1319-20.
33. Safavi-Abbasi, S., et al., *Nonvestibular schwannomas: an evaluation of functional outcome after radiosurgical and microsurgical management*. Acta Neurochir (Wien), 2010. **152**(1): p. 35-46.
34. Selch, M.T., et al., *Stereotactic radiotherapy for the treatment of acoustic neuromas*. J Neurosurg, 2004. **101 Suppl 3**: p. 362-72.
35. Evans, D.G., M. Sainio, and M.E. Baser, *Neurofibromatosis type 2*. J Med Genet, 2000. **37**(12): p. 897-904.
36. Ali, M.J., S.G. Honavar, and M.N. Naik, *Retinal astrocytic hamartoma and Bourneville's disease*. Oman J Ophthalmol, 2012. **5**(3): p. 198-9.
37. Jonard, P., et al., *Tc-99m HDP bone scan showing bone changes in a case of tuberous sclerosis or Bourneville's disease*. Clin Nucl Med, 2001. **26**(1): p. 50-2.
38. Grant, V., *Tuberous sclerosis (Bourneville's disease)*. J Ophthalmic Nurs Technol, 1989. **8**(4): p. 143-7.
39. Saeva, J.T., D.M. Lynch, and J.D. Guthrie, Jr., *Bourneville's disease. A review and case report of tuberous sclerosis*. J Am Podiatr Med Assoc, 1988. **78**(11): p. 590-2.
40. Curatolo, P. and R. Cusmai, *[Magnetic resonance imaging in Bourneville's disease: relation to the EEG]*. Neurophysiol Clin, 1988. **18**(5): p. 459-67.
41. Leroy, J.P., et al., *[Bourneville's disease associated with liver and renal polycystic disease and angiomyolipoma (author's transl)]*. Arch Anat Cytol Pathol, 1980. **28**(5): p. 299-302.
42. Merino Angulo, J., et al., *[Bourneville's disease with renal failure. Anatomico-clinical study]*. Rev Clin Esp, 1979. **152**(1): p. 67-9.
43. Kitamura, E., S. Komoda, and M. Fujimori, *[Bourneville's disease and anesthesia]*. Masui, 1977. **26**(3): p. 332-4.
44. Carapeto, F.J., et al., *[Tuberous sclerosis (Pringle-Bourneville's disease). Study of 5 cases]*. Actas Dermosifilogr, 1977. **68**(11-12): p. 661-74.

45. Scharbach, H., [*From the wild man... to Bourneville's disease*]. Ann Med Psychol (Paris), 1976. **1**(3): p. 422-34.
46. Pawlaczyk, B. and E. Pawlaczyk, [*Bourneville's, Pringle's and Hartdegen's disease in a 13 and one half-year-old boy*]. Wiad Lek, 1974. **27**(14): p. 1317-20.
47. Lopez Aydillo, N.R. and A. Lopez Zanon, [*Clinical and histopathological analysis of 2 inherited cases of tuberous sclerosis (Bourneville's disease)*]. Trab Inst Cajal Invest Biol, 1967. **59**: p. 1-30.
48. Geerts, J., H. Verresen, and W. Andries, [*Tuberous sclerosis or Bourneville's disease*]. Arch Belg Dermatol Syphiligr, 1967. **23**(1): p. 75-6.
49. Anglani, D. and P. Piccione, [*Bourneville's disease. Anatomico-clinical and radiologic pictures*]. Arch De Vecchi Anat Patol, 1967. **48**(3): p. 845-62.
50. Prochorow, M. and L. Falkiewicz, [*A case of Bourneville's disease (tuberous sclerosis) in a 13-year old girl*]. Pediatr Pol, 1966. **41**(8): p. 679-82.
51. Palm, E.T. and L.J. Hay, *Tuberous Sclerosis (Bourneville's Disease)*. Minn Med, 1965. **48**: p. 641-5.
52. Tarczynska Kubin, H. and W. Czachorowska, [*a Case of Bourneville's Disease*]. Pediatr Pol, 1964. **39**: p. 51-5.
53. Popow, J., H. Berger, and J. Jodczyk, [*Tuberous Sclerosis (Bourneville's Disease)*]. Pol Tyg Lek, 1964. **19**: p. 603-5.
54. Marcos, J.R., R. Maggi, and J.J. Mila, [*Tuberous Sclerosis. (Bourneville's Disease)*]. Arch Pediatr Urug, 1964. **35**: p. 73-80.
55. Crepaldi, A. and V. Villano, [*on a Case of Bourneville's Disease*]. Ann Ottalmol Clin Ocul, 1964. **90**: p. 230-44.
56. Vitetta, M. and F. Caliri, [*Clinical study on Bourneville's disease associated with cranial dysostosis and cryptorchidism*]. Rass Neuropsichiatr, 1961. **15**: p. 449-72.
57. Obrador, S. and J.R. Boixados, [*A case of tuberous sclerosis or Bourneville's disease with cerebral symptomatology*]. Rev Clin Esp, 1960. **79**: p. 121-4.
58. Chanda, N.K., *Tuberous sclerosis (Bourneville's disease)*. J Indian Med Assoc, 1960. **35**: p. 215-7.
59. Srivastava, B.N., M.L. Gupta, and S. Singh, *Bourneville's disease; report of a case with brief review of literature*. Indian J Med Sci, 1959. **13**(1): p. 34-9.
60. Pecker, J., O. Sabouraud, and G. Le Menn, [*Bourneville's disease of late clinical appearance, with typical cranial radiological syndrome and unusual ocular syndrome*]. Bull Mem Soc Med Hop Paris, 1959. **75**: p. 983-8.
61. Kadlubowska, K., [*A case of Bourneville's disease (sclerosis tuberosa cerebri)*]. Klin Oczna, 1959. **29**: p. 395-401.
62. Toro, L., [*Tuberous sclerosis (Bourneville's disease); findings on 3 cases*]. Rev Med Chil, 1957. **85**(6): p. 339-43.
63. Boles, C., [*Ocular manifestations of Bourneville's disease and their association with extraocular symptoms*]. Riv Patol Nerv Ment, 1957. **78**(2): p. 770-2.
64. Ganguli, H., H.S. Agarwal, and A.K. Sinha, *Tuberous sclerosis (Bourneville's disease)*. J Indian Med Assoc, 1955. **24**(8): p. 290-3.
65. Sole Sagarra, J., J. Pinol Aguade, and R. Bassols Pares, [*Clinical study of a case of tuberous sclerosis (Bourneville's disease); preliminary report*]. Acta Pediatr Esp, 1954. **11**(134): p. 164.
66. Mosovich, A. and A. Delmar, [*The electroencephalogram in Bourneville's disease*]. Dia Med, 1953. **25**(51): p. 1421-4.
67. Mosovich, A., et al., [*Bourneville's disease*]. Prensa Med Argent, 1953. **40**(9): p. 507-17.

68. Rodriguez, B., J. Medoc, and O. Turturiello, [*Tuberous sclerosis (Bourneville's disease); importance of the so-called adenoma sebaceum of Pringle*]. An Fac Med Montev, 1952. **37**(5-6): p. 195-220.
69. Champion, K.J., et al., *Endothelial function of von Hippel-Lindau tumor suppressor gene: control of fibroblast growth factor receptor signaling*. Cancer Res, 2008. **68**(12): p. 4649-57.
70. Krzysztofik, K., et al., *Endolymphatic sac tumours and von Hippel-Lindau disease - case report, molecular analysis and histopathological characterization*. Folia Neuropathol, 2009. **47**(1): p. 75-80.
71. Maher, E.R., et al., *Mapping of von Hippel-Lindau disease to chromosome 3p confirmed by genetic linkage analysis*. J Neurol Sci, 1990. **100**(1-2): p. 27-30.
72. Turturro, F., *Beyond the Knudson's hypothesis in von Hippel-Lindau (VHL) disease-proposing vitronectin as a "gene modifier"*. J Mol Med (Berl), 2009. **87**(6): p. 591-3.
73. Boedeker, C.C., et al., *Head and neck paragangliomas in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(6): p. 1938-44.
74. Birch, J.M., et al., *Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families*. Cancer Res, 1994. **54**(5): p. 1298-304.
75. Bougeard, G., et al., *Molecular basis of the Li-Fraumeni syndrome: an update from the French LFS families*. J Med Genet, 2008. **45**(8): p. 535-8.
76. Gonzalez, K.D., et al., *Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations*. J Clin Oncol, 2009. **27**(8): p. 1250-6.
77. Marcel, V., et al., *TP53 PIN3 and MDM2 SNP309 polymorphisms as genetic modifiers in the Li-Fraumeni syndrome: impact on age at first diagnosis*. J Med Genet, 2009. **46**(11): p. 766-72.
78. Tinat, J., et al., *2009 version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome*. J Clin Oncol, 2009. **27**(26): p. e108-9; author reply e110.
79. Li, F.P., et al., *A cancer family syndrome in twenty-four kindreds*. Cancer Res, 1988. **48**(18): p. 5358-62.
80. Ma, S., et al., *Turcot's syndrome associated with intestinal non-Hodgkin's lymphoma: case report and review of literature*. Clin Neurol Neurosurg, 2013. **115**(2): p. 117-20.
81. Naydenov, E., M. Marinov, and S. Nachev, *Two different primary brain tumors, glioblastoma multiforme and pituitary adenoma, in association with colorectal carcinoma: an unusual case of nonfamilial Turcot's syndrome?* J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg, 2012. **73**(6): p. 410-2.
82. Jeannin, S., et al., [*Turcot's syndrome confirmed by molecular biological tests*]. Rev Neurol (Paris), 2006. **162**(6-7): p. 741-6.
83. Ansari, F.S., et al., *A case of Turcot's Syndrome in a child with malignant transformation*. Saudi Med J, 2001. **22**(9): p. 804-7.
84. al Drees, K., et al., *Turcot's syndrome in an Arab child*. Trop Gastroenterol, 2000. **21**(1): p. 32-4.
85. Barel, D., et al., *Mutations of the adenomatous polyposis coli and p53 genes in a child with Turcot's syndrome*. Cancer Lett, 1998. **132**(1-2): p. 119-25.
86. Mullins, K.J., et al., *Malignant ependymomas in a patient with Turcot's syndrome: case report and management guidelines*. Surg Neurol, 1998. **49**(3): p. 290-4.
87. Torres, C.F., D.N. Korones, and W. Pilcher, *Multiple ependymomas in a patient with Turcot's syndrome*. Med Pediatr Oncol, 1997. **28**(1): p. 59-61.
88. Alonso, V., et al., [*Familial colonic polyposis associated with malignant tumors of the central nervous system: Turcot's syndrome*]. Rev Clin Esp, 1996. **196**(11): p. 798-9.
89. Scribano, E., et al., *Turcot's syndrome: a new case in the first decade of life*. Abdom Imaging, 1995. **20**(2): p. 155-6.

90. Cervoni, L., et al., *Turcot's syndrome: case report and review of the classification*. J Neurooncol, 1995. **23**(1): p. 63-6.
91. Minami, T. and Y. Shinomura, [*Turcot's syndrome*]. Nihon Rinsho, 1994. **Suppl 6**: p. 62-4.
92. Minami, T. and Y. Shinomura, [*Turcot's syndrome*]. Ryoikibetsu Shokogun Shirizu, 1994(6): p. 62-4.
93. Anseline, P.F., *Turcot's syndrome*. Aust N Z J Surg, 1992. **62**(7): p. 587-90.
94. Abangah, G. and M. Rashidbeygi, *Osler-Weber-Rendu syndrome*. BMJ Case Rep, 2013. **2013**.
95. Adam, Z., et al., [*Teleangiectasia hereditaria haemorrhagica--Osler-Weber-Rendu syndrome. Case study and treatment experience*]. Vnitr Lek, 2012. **58**(6): p. 477-89.
96. Cajander, S. and H. Eliasson, [*Osler-Weber-Rendu syndrome: increased risk of infections and life-threatening complications. Four cases of invasive infectious disease over the same period described*]. Lakartidningen, 2012. **109**(37): p. 1613-5.
97. da Silva Santos, P.S., K.S. Fernandes, and M.H. Magalhaes, *Osler-Weber-Rendu syndrome--dental implications*. J Can Dent Assoc, 2009. **75**(7): p. 527-30.
98. Fleisch, A.F., C. Ning, and J.A. Yanovski, *Osler-Weber-Rendu syndrome as a cause of poor growth during adolescence*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2006. **19**(11): p. 1367-70.
99. Grover, S., et al., *Osler-Weber-Rendu syndrome: a case report with familial clustering*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2009. **75**(1): p. 100-1.
100. Inocencio, G., et al., *Osler-Weber-Rendu syndrome during pregnancy*. BMJ Case Rep, 2013. **2013**.
101. Kaliyadan, F., *Osler-Weber-Rendu syndrome associated with vitiligo*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2008. **74**(6): p. 659-61.
102. Morphet, J.A., *Osler-Weber-Rendu syndrome*. CMAJ, 2006. **175**(10): p. 1243.
103. Ozkok, A., T.S. Akpınar, and V. Akkaya, *Osler-Weber-Rendu syndrome: a rare cause of iron deficiency*. J Gen Intern Med, 2011. **26**(9): p. 1077.
104. Pereira, E.S.J.L., G. Zanetti, and E. Marchiori, *Osler-Weber-Rendu syndrome simulating pulmonary metastasis*. Postgrad Med J, 2013. **89**(1049): p. 181.
105. Shovlin, C.L., et al., *Estimates of maternal risks of pregnancy for women with hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): suggested approach for obstetric services*. BJOG, 2008. **115**(9): p. 1108-15.
106. Hall, J., et al., *Nevoid basal cell carcinoma syndrome in a black child*. J Am Acad Dermatol, 1998. **38**(2 Pt 2): p. 363-5.
107. Acharya, S., et al., *Gorlin syndrome with bilateral polydactyly: a rare case report*. Int J Clin Pediatr Dent, 2013. **6**(3): p. 208-12.
108. Daneswari, M. and M.S. Reddy, *Genetic mutations in Gorlin-Goltz syndrome*. Indian J Hum Genet, 2013. **19**(3): p. 369-72.
109. Devi, B., et al., *Gorlin syndrome*. Indian J Dermatol, 2013. **58**(3): p. 241.
110. Donovan, S.T., et al., *Imaging of acute invasive fungal rhinosinusitis in a patient with gorlin syndrome and acute lymphocytic leukemia*. Case Rep Otolaryngol, 2013. **2013**: p. 272314.
111. Fini, G., et al., *Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin-Goltz syndrome). Case report*. G Chir, 2013. **34**(5-6): p. 176-9.
112. Girard, C., et al., *Treatment of Gorlin syndrome (nevoid basal cell carcinoma syndrome) with methylaminolevulinate photodynamic therapy in seven patients, including two children: interest of tumescent anesthesia for pain control in children*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2013. **27**(2): p. e171-5.
113. Hooper, J.E., et al., *Gorlin syndrome*. BMJ Case Rep, 2013. **2013**.

114. Lo Muzio, L., et al., *Clinical utility gene card for: Gorlin syndrome--update 2013*. Eur J Hum Genet, 2013. **21**(10).
115. Mohan, R.P., et al., *Gorlin-Goltz syndrome: a rare case report*. BMJ Case Rep, 2013. **2013**.
116. Torrelo, A., et al., *Molecular evidence of type 2 mosaicism in Gorlin syndrome*. Br J Dermatol, 2013. **169**(6): p. 1342-5.
117. Skoric, D., et al., *Wiskott-Aldrich syndrome with macrothrombocytopenia*. Indian Pediatr, 2014. **51**(12): p. 1015-6.
118. Ingrungruanglert, P., et al., *Wiskott-Aldrich syndrome iPS cells produce megakaryocytes with defects in cytoskeletal rearrangement and proplatelet formation*. Thromb Haemost, 2014. **113**(3).
119. Liu, N., et al., *[Mutation analysis of WASP gene and prenatal diagnosis of Wiskott-Aldrich syndrome]*. Zhonghua Er Ke Za Zhi, 2014. **52**(9): p. 662-6.
120. Pauker, M.H., et al., *WASp family verprolin-homologous protein-2 (WAVE2) and Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASp) engage in distinct downstream signaling interactions at the T cell antigen receptor site*. J Biol Chem, 2014. **289**(50): p. 34503-19.
121. Wu, H., et al., *A Novel WASP Gene Mutation in a Chinese Boy with Wiskott-Aldrich Syndrome*. Indian J Hematol Blood Transfus, 2014. **30**(Suppl 1): p. 353-5.
122. Buchbinder, D., D.J. Nugent, and A.H. Fillipovich, *Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, current management, and emerging treatments*. Appl Clin Genet, 2014. **7**: p. 55-66.
123. Jain, N., B. George, and T. Thanabalu, *Wiskott-Aldrich Syndrome causing mutation, Pro373Ser restricts conformational changes essential for WASP activity in T-cells*. Biochim Biophys Acta, 2014. **1842**(4): p. 623-34.
124. Castiello, M.C., et al., *Wiskott-Aldrich Syndrome protein deficiency perturbs the homeostasis of B-cell compartment in humans*. J Autoimmun, 2014. **50**: p. 42-50.
125. Catucci, M., et al., *Wiskott-Aldrich syndrome protein deficiency in natural killer and dendritic cells affects antitumor immunity*. Eur J Immunol, 2014. **44**(4): p. 1039-45.
126. Li, J., et al., *Decreased expression of Wiskott-Aldrich syndrome protein family verprolin-homologous protein 2 may be involved in the development of pre-eclampsia*. Reprod Biomed Online, 2014. **28**(1): p. 70-9.
127. Du, S., et al., *Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas occurring in two brothers with Wiskott-Aldrich syndrome and review of the literature*. Pediatr Dev Pathol, 2011. **14**(1): p. 64-70.
128. Shcherbina, A., et al., *High incidence of lymphomas in a subgroup of Wiskott-Aldrich syndrome patients*. Br J Haematol, 2003. **121**(3): p. 529-30.
129. Camilleri-Broet, S., et al., *AIDS-related primary brain lymphomas: histopathologic and immunohistochemical study of 51 cases. The French Study Group for HIV-Associated Tumors*. Hum Pathol, 1997. **28**(3): p. 367-74.
130. De La Pena, R.C., L. Ketonen, and J. Villanueva-Meyer, *Imaging of brain tumors in AIDS patients by means of dual-isotope thallium-201 and technetium-99m sestamibi single-photon emission tomography*. Eur J Nucl Med, 1998. **25**(10): p. 1404-11.
131. Serraino, D. and S. Franceschi, *Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphomas in children and adolescents with AIDS*. AIDS, 1996. **10**(6): p. 643-7.
132. Zahm, S.H. and S.S. Devesa, *Childhood cancer: overview of incidence trends and environmental carcinogens*. Environ Health Perspect, 1995. **103 Suppl 6**: p. 177-84.
133. Zahm, S.H. and M.H. Ward, *Pesticides and childhood cancer*. Environ Health Perspect, 1998. **106 Suppl 3**: p. 893-908.
134. Carozza, S.E., et al., *Agricultural pesticides and risk of childhood cancers*. Int J Hyg Environ Health, 2009. **212**(2): p. 186-95.

135. Davis, J.R., et al., *Family pesticide use and childhood brain cancer*. Arch Environ Contam Toxicol, 1993. **24**(1): p. 87-92.
136. Daniels, J.L., A.F. Olshan, and D.A. Savitz, *Pesticides and childhood cancers*. Environ Health Perspect, 1997. **105**(10): p. 1068-77.
137. Savitz, D.A., et al., *Case-control study of childhood cancer and exposure to 60-Hz magnetic fields*. Am J Epidemiol, 1988. **128**(1): p. 21-38.
138. Holly, E.A., et al., *Farm and animal exposures and pediatric brain tumors: results from the United States West Coast Childhood Brain Tumor Study*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1998. **7**(9): p. 797-802.
139. Preston-Martin, S., et al., *N-Nitroso compounds and childhood brain tumors: a case-control study*. Cancer Res, 1982. **42**(12): p. 5240-5.
140. Dietrich, M., et al., *A review: dietary and endogenously formed N-nitroso compounds and risk of childhood brain tumors*. Cancer Causes Control, 2005. **16**(6): p. 619-35.
141. Λινού, Α., *Επιδημιολογία & πρόληψη επαγγελματικών νόσων*. 2000, Αθήνα: Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας Ιατρικής Πανεπιστημίου Αθηνών. 351.
142. Preston-Martin, S., et al., *Maternal consumption of cured meats and vitamins in relation to pediatric brain tumors*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1996. **5**(8): p. 599-605.
143. Efird, J.T., et al., *Beauty product-related exposures and childhood brain tumors in seven countries: results from the SEARCH International Brain Tumor Study*. J Neurooncol, 2005. **72**(2): p. 133-47.
144. Routledge, E.J., et al., *Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic*. Toxicol Appl Pharmacol, 1998. **153**(1): p. 12-9.
145. Okubo, T., et al., *ER-dependent estrogenic activity of parabens assessed by proliferation of human breast cancer MCF-7 cells and expression of ERalpha and PR*. Food Chem Toxicol, 2001. **39**(12): p. 1225-32.
146. Zacharewski, T.R., et al., *Examination of the in vitro and in vivo estrogenic activities of eight commercial phthalate esters*. Toxicol Sci, 1998. **46**(2): p. 282-93.
147. Matthews, J., et al., *Differential estrogen receptor binding of estrogenic substances: a species comparison*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2000. **74**(4): p. 223-34.
148. Packard, M.G., *Posttraining estrogen and memory modulation*. Horm Behav, 1998. **34**(2): p. 126-39.
149. Tanriverdi, F., et al., *The hypothalamic-pituitary-gonadal axis: immune function and autoimmunity*. J Endocrinol, 2003. **176**(3): p. 293-304.
150. Blount, B.C., et al., *Levels of seven urinary phthalate metabolites in a human reference population*. Environ Health Perspect, 2000. **108**(10): p. 979-82.
151. Hakulinen, T., T. Salonen, and L. Teppo, *Cancer in the offspring of fathers in hydrocarbon-related occupations*. Br J Prev Soc Med, 1976. **30**(2): p. 138-40.
152. Colt, J.S. and A. Blair, *Parental occupational exposures and risk of childhood cancer*. Environ Health Perspect, 1998. **106** Suppl 3: p. 909-25.
153. Cordier, S., et al., *Parental occupation, occupational exposure to solvents and polycyclic aromatic hydrocarbons and risk of childhood brain tumors (Italy, France, Spain)*. Cancer Causes Control, 1997. **8**(5): p. 688-97.
154. Swerdlow, A.J., et al., *Mobile phones, brain tumors, and the interphone study: where are we now?* Environ Health Perspect, 2011. **119**(11): p. 1534-8.
155. Aydin, D., et al., *Mobile phone use and brain tumors in children and adolescents: a multicenter case-control study*. J Natl Cancer Inst, 2011. **103**(16): p. 1264-76.
156. Kuijten, R.R. and G.R. Bunin, *Risk factors for childhood brain tumors*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1993. **2**(3): p. 277-88.
157. Bondy, M.L., et al., *Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium*. Cancer, 2008. **113**(7 Suppl): p. 1953-68.

158. Theriault, G., *Cancer risks due to exposure to electromagnetic fields*. Recent Results Cancer Res, 1990. **120**: p. 166-80.
159. Theriault, G., *Electromagnetic fields and cancer risks*. Rev Epidemiol Sante Publique, 1992. **40 Suppl 1**: p. S55-62.
160. Wertheimer, N. and E. Leeper, *Electrical wiring configurations and childhood cancer*. Am J Epidemiol, 1979. **109**(3): p. 273-84.
161. Tomenius, L., *50-Hz electromagnetic environment and the incidence of childhood tumors in Stockholm County*. Bioelectromagnetics, 1986. **7**(2): p. 191-207.
162. Claus, E.B., et al., *Epidemiology of intracranial meningioma*. Neurosurgery, 2005. **57**(6): p. 1088-95; discussion 1088-95.
163. Linos, A., et al., *Reported influenza in pregnancy and childhood tumour*. Eur J Epidemiol, 1998. **14**(5): p. 471-5.
164. Costoloni, G., et al., *[Mood stabilisers and pregnancy outcomes - a review]*. Psychiatr Pol, 2014. **48**(5): p. 865-87.
165. Basatemur, E. and A. Sutcliffe, *Follow-up of children born after ART*. Placenta, 2008. **29 Suppl B**: p. 135-40.
166. Das, A., C. Simmons, and M. Danielpour, *A congenital brain tumor associated with assisted in vitro fertilization. Case report*. J Neurosurg, 2005. **103**(5 Suppl): p. 451-3.
167. Ludwig, A.K., et al., *Can we sense ART? The blinded examiner is not blind-a problem with follow-up studies on children born after assisted reproduction*. Fertil Steril, 2009. **92**(3): p. 950-2.
168. Mitchell, D., et al., *Congenital CNS primitive neuroectodermal tumor: case report and review of the literature*. Pediatr Pathol Lab Med, 1995. **15**(6): p. 949-56.
169. Rizk, T., et al., *Congenital brain tumor in a neonate conceived by in vitro fertilization*. Childs Nerv Syst, 2000. **16**(8): p. 501-2.
170. Cecen, E., et al., *Atypical teratoid/rhabdoid tumor in an infant conceived by in vitro fertilization*. Childs Nerv Syst, 2010. **26**(2): p. 263-6.
171. Raimondi, A.J., M. Choux, and C. Di Rocco, *The Pediatric spine*. Principles of pediatric neurosurgery. 1989, New York: Springer-Verlag.
172. Albright, A.L., I.F. Pollack, and P.D. Adelson, *Operative techniques in pediatric neurosurgery*. 2001, New York: Thieme. xiii, 288 p.
173. Cheek, W.R., American Society of Pediatric Neurosurgeons., and American Association of Neurological Surgeons. Section of Pediatric Neurosurgery., *Pediatric neurosurgery : surgery of the developing nervous system*. 3rd ed. 1994, Philadelphia: W.B. Saunders. xxiii, 630 p.
174. Kim, A.Y., et al., *Currarino syndrome: variable imaging features in three siblings with HLXB9 gene mutation*. Clin Imaging, 2013. **37**(2): p. 398-402.
175. Kansal, R., et al., *Epidermoid cyst inside anterior sacral meningocele in an adult patient of Currarino syndrome manifesting with meningitis*. Turk Neurosurg, 2012. **22**(5): p. 659-61.
176. Lee, N.G., et al., *Urodynamic findings in patients with Currarino syndrome*. J Urol, 2012. **187**(6): p. 2195-200.
177. Pang, D., et al., *Limited dorsal myeloschisis: a not-so-rare form of primary neurulation defect*. Childs Nerv Syst, 2013. **29**(9): p. 1459-84.
178. Hall, M., et al., *Effects of the curly tail genotype on neuroepithelial integrity and cell proliferation during late stages of primary neurulation*. J Anat, 2001. **199**(Pt 6): p. 645-55.
179. Reichenbach, A., P. Schaaf, and H. Schneider, *Primary neurulation in teleosts--evidence for epithelial genesis of central nervous tissue as in other vertebrates*. J Hirnforsch, 1990. **31**(2): p. 153-8.

180. Yang, H.J., et al., *Neural differentiation of caudal cell mass (secondary neurulation) in chick embryos: Hamburger and Hamilton Stages 16-45*. Brain Res Dev Brain Res, 2003. **142**(1): p. 31-6.
181. Ausili, E., et al., *Bone mineral density and body composition in a myelomeningocele children population: effects of walking ability and sport activity*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2008. **12**(6): p. 349-54.
182. Fletcher, J.M., et al., *Spinal lesion level in spina bifida: a source of neural and cognitive heterogeneity*. J Neurosurg, 2005. **102**(3 Suppl): p. 268-79.
183. Thompson, D.N., *Postnatal management and outcome for neural tube defects including spina bifida and encephaloceles*. Prenat Diagn, 2009. **29**(4): p. 412-9.
184. Vinck, A., et al., *Motor profile and cognitive functioning in children with spina bifida*. Eur J Paediatr Neurol, 2010. **14**(1): p. 86-92.
185. Zerah, M. and A.V. Kulkarni, *Spinal cord malformations*. Handb Clin Neurol, 2013. **112**: p. 975-91.
186. Sharrard, W.J., *The Segmental Innervation of the Lower Limb Muscles in Man*. Ann R Coll Surg Engl, 1964. **35**: p. 106-22.
187. Oakeshott, P., et al., *Open spina bifida: birth findings predict long-term outcome*. Arch Dis Child, 2012. **97**(5): p. 474-6.
188. Cinalli, G., W.J. Maixner, and C. Sainte-Rose, *Pediatric hydrocephalus*. 2004, Milano ; New York: Springer. xiv, 461 p.
189. Cai, C. and W.J. Oakes, *Hindbrain herniation syndromes: the Chiari malformations (I and II)*. Semin Pediatr Neurol, 1997. **4**(3): p. 179-91.
190. Gabrielsen, T.O., J.F. Seeger, and P. Amundsen, *Chiari type II(Arnold-Chiari) and Chiari type I malformations. Some new angiographic observations and review of literature*. J Oslo City Hosp, 1974. **24**(2): p. 13-54.
191. Nishimura, T., et al., *Brain stem auditory-evoked potentials in meningomyelocele. Natural history of Chiari II malformations*. Childs Nerv Syst, 1991. **7**(6): p. 316-26.
192. Pollack, I.F., D. Kinnunen, and A.L. Albright, *The effect of early craniocervical decompression on functional outcome in neonates and young infants with myelodysplasia and symptomatic Chiari II malformations: results from a prospective series*. Neurosurgery, 1996. **38**(4): p. 703-10; discussion 710.
193. Cancel, D. and J. Capoor, *Patient safety in the rehabilitation of children with spinal cord injuries, spina bifida, neuromuscular disorders, and amputations*. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2012. **23**(2): p. 401-22.
194. Fichter, M.A., et al., *Fetal spina bifida repair--current trends and prospects of intrauterine neurosurgery*. Fetal Diagn Ther, 2008. **23**(4): p. 271-86.
195. Lew, S.M. and K.F. Kothbauer, *Tethered cord syndrome: an updated review*. Pediatr Neurosurg, 2007. **43**(3): p. 236-48.
196. Milunsky, A., et al., *Predictive values, relative risks, and overall benefits of high and low maternal serum alpha-fetoprotein screening in singleton pregnancies: new epidemiologic data*. Am J Obstet Gynecol, 1989. **161**(2): p. 291-7.
197. Burton, B.K., *alpha-Fetoprotein screening*. Adv Pediatr, 1986. **33**: p. 181-96.
198. Bennett, M.J., et al., *Some problems of alpha-fetoprotein screening*. Lancet, 1978. **2**(8103): p. 1296-7.
199. Matson, D.D. and F.D. Ingraham, *Neurosurgery of infancy and childhood*. 2d ed. 1969, Springfield, Ill.,: Thomas. xv, 934 p.
200. Ceddia, A., C. Di Rocco, and G. Pastorelli, *[The congenital cervical dermal sinus. A clinical case report and review of the literature]*. Minerva Pediatr, 1990. **42**(12): p. 553-8.
201. Powell, K.R., et al., *A prospective search for congenital dermal abnormalities of the craniospinal axis*. J Pediatr, 1975. **87**(5): p. 744-50.

202. Liaqat, N., et al., *Child with a tail*. APSP J Case Rep, 2013. **4**(3): p. 42.
203. Islam, M.K., *Child with a tail*. Indian J Pediatr, 2002. **69**(9): p. 819-20.
204. Lei, Y., et al., *Rare LRP6 Variants Identified in Spina Bifida Patients*. Hum Mutat, 2014.
205. Murdoch, J.N., et al., *Genetic interactions between planar cell polarity genes cause diverse neural tube defects in mice*. Dis Model Mech, 2014. **7**(10): p. 1153-63.
206. Northrup, H. and K.A. Volcik, *Spina bifida and other neural tube defects*. Curr Probl Pediatr, 2000. **30**(10): p. 313-32.
207. Kirke, P.N., et al., *Impact of the MTHFR C677T polymorphism on risk of neural tube defects: case-control study*. BMJ, 2004. **328**(7455): p. 1535-6.
208. Safra, N., et al., *Genome-wide association mapping in dogs enables identification of the homeobox gene, NKX2-8, as a genetic component of neural tube defects in humans*. PLoS Genet, 2013. **9**(7): p. e1003646.
209. Yazici, L.E., et al., *Chromosomal anomalies and additional sonographic findings in fetuses with open neural tube defects*. Arch Gynecol Obstet, 2012. **286**(6): p. 1393-8.
210. Werler, M.M., S. Shapiro, and A.A. Mitchell, *Periconceptional folic acid exposure and risk of occurrent neural tube defects*. JAMA, 1993. **269**(10): p. 1257-61.
211. Daly, L.E., et al., *Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention*. JAMA, 1995. **274**(21): p. 1698-702.
212. Golalipour, M.J., et al., *Risk factors of neural tube defects in northern iran*. Iran Red Crescent Med J, 2014. **16**(6): p. e7940.
213. Shaw, G.M., E.M. Velie, and D. Schaffer, *Risk of neural tube defect-affected pregnancies among obese women*. JAMA, 1996. **275**(14): p. 1093-6.
214. Werler, M.M., et al., *Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects*. JAMA, 1996. **275**(14): p. 1089-92.
215. Bjerkedal, T., et al., *Valproic acid and spina bifida*. Lancet, 1982. **2**(8307): p. 1096.
216. Oakeshott, P., *Valproate and spina bifida*. Practitioner, 1989. **233**(1474): p. 1129.
217. Oakeshott, P. and G.M. Hunt, *Valproate and spina bifida*. BMJ, 1989. **298**(6683): p. 1300-1.
218. Robert, E., *[Example of teratogen detection using a birth defects registry: depakine and spina bifida]*. Rev Epidemiol Sante Publique, 1996. **44 Suppl 1**: p. S78-81.
219. Milunsky, A., et al., *Maternal heat exposure and neural tube defects*. JAMA, 1992. **268**(7): p. 882-5.
220. Volpe, J.J., *Effect of cocaine use on the fetus*. N Engl J Med, 1992. **327**(6): p. 399-407.
221. Vieira, A.R. and S. Castillo Taucher, *[Maternal age and neural tube defects: evidence for a greater effect in spina bifida than in anencephaly]*. Rev Med Chil, 2005. **133**(1): p. 62-70.
222. Nasri, K., et al., *An increase in spina bifida cases in Tunisia, 2008-2011*. Pathol Res Pract, 2015.
223. Warren, K.R. and R.J. Bast, *Alcohol-related birth defects: an update*. Public Health Rep, 1988. **103**(6): p. 638-42.
224. Feldman, H.S., et al., *Prenatal alcohol exposure patterns and alcohol-related birth defects and growth deficiencies: a prospective study*. Alcohol Clin Exp Res, 2012. **36**(4): p. 670-6.
225. Maier, S.E. and J.R. West, *Drinking patterns and alcohol-related birth defects*. Alcohol Res Health, 2001. **25**(3): p. 168-74.
226. Warren, K.R. and L.L. Foudin, *Alcohol-related birth defects--the past, present, and future*. Alcohol Res Health, 2001. **25**(3): p. 153-8.
227. Leonard, B.J., L.M. Boettcher, and J.D. Brust, *Alcohol-related birth defects. Minnesota's response to a critical health problem*. Minn Med, 1991. **74**(12): p. 23-5.

228. Gilliam, D.M. and L.E. Kotch, *Alcohol-related birth defects in long- and short-sleep mice: postnatal litter mortality*. Alcohol, 1990. **7**(6): p. 483-7.
229. Sandford, M.K., G.E. Kissling, and P.E. Joubert, *Neural tube defect etiology: new evidence concerning maternal hyperthermia, health and diet*. Dev Med Child Neurol, 1992. **34**(8): p. 661-75.
230. Hassan, W., et al., *Association of oxidative stress to the genesis of anxiety: implications for possible therapeutic interventions*. Curr Neuropharmacol, 2014. **12**(2): p. 120-39.
231. Yazdy, M.M., et al., *Maternal tea consumption during early pregnancy and the risk of spina bifida*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2012. **94**(10): p. 756-61.
232. Nightingale, E.O., et al., *Observations on patients with neural-tube defects in a metropolitan hospital clinic: an epidemiological history*. Dev Med Child Neurol, 1975. **17**(5): p. 574-9.
233. Yazdy, M.M., et al., *Periconceptional use of opioids and the risk of neural tube defects*. Obstet Gynecol, 2013. **122**(4): p. 838-44.
234. Lemire, R.J., *Neural tube defects*. JAMA, 1988. **259**(4): p. 558-62.
235. Lemire, R.J., *Neural tube defects*. J Child Neurol, 1988. **3**(1): p. 2, 46.
236. Alvarez, L.A., J. Maytal, and S. Shinnar, *Idiopathic external hydrocephalus: natural history and relationship to benign familial macrocephaly*. Pediatrics, 1986. **77**(6): p. 901-7.
237. Barlow, C.F., *CSF dynamics in hydrocephalus--with special attention to external hydrocephalus*. Brain Dev, 1984. **6**(2): p. 119-27.
238. McCluney, K.W., et al., *Subdural hygroma versus atrophy on MR brain scans: "the cortical vein sign"*. AJNR Am J Neuroradiol, 1992. **13**(5): p. 1335-9.
239. Kuzma, B.B. and J.M. Goodman, *Differentiating external hydrocephalus from chronic subdural hematoma*. Surg Neurol, 1998. **50**(1): p. 86-8.
240. Ment, L.R., C.C. Duncan, and R. Geehr, *Benign enlargement of the subarachnoid spaces in the infant*. J Neurosurg, 1981. **54**(4): p. 504-8.
241. Kanemura, Y., et al., *Molecular mechanisms and neuroimaging criteria for severe L1 syndrome with X-linked hydrocephalus*. J Neurosurg, 2006. **105**(5 Suppl): p. 403-12.
242. Weller, S. and J. Gartner, *Genetic and clinical aspects of X-linked hydrocephalus (L1 disease): Mutations in the L1CAM gene*. Hum Mutat, 2001. **18**(1): p. 1-12.
243. Yamasaki, M., et al., *A clinical and neuroradiological study of X-linked hydrocephalus in Japan*. J Neurosurg, 1995. **83**(1): p. 50-5.
244. Sztriha, L., et al., *Novel missense mutation in the L1 gene in a child with corpus callosum agenesis, retardation, adducted thumbs, spastic paraparesis, and hydrocephalus*. J Child Neurol, 2000. **15**(4): p. 239-43.
245. Shiminski-Maher, T. and J. Disabato, *Current trends in the diagnosis and management of hydrocephalus in children*. J Pediatr Nurs, 1994. **9**(2): p. 74-82.
246. Luessenhop, A.J., J.M. Williams, and O.H. Fulcher, *The current status of the management of hydrocephalus and its complications*. Clin Proc Child Hosp Dist Columbia, 1967. **23**(3): p. 88-105.
247. Cardoza, J.D., R.B. Goldstein, and R.A. Filly, *Exclusion of fetal ventriculomegaly with a single measurement: the width of the lateral ventricular atrium*. Radiology, 1988. **169**(3): p. 711-4.
248. Salomon, L.J., J.P. Bernard, and Y. Ville, *Reference ranges for fetal ventricular width: a non-normal approach*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2007. **30**(1): p. 61-6.
249. Breeze, A.C., et al., *Obstetric and neonatal outcomes in severe fetal ventriculomegaly*. Prenat Diagn, 2007. **27**(2): p. 124-9.
250. Achiron, R., et al., *Fetal mild idiopathic lateral ventriculomegaly: is there a correlation with fetal trisomy?* Ultrasound Obstet Gynecol, 1993. **3**(2): p. 89-92.

251. Gaglioti, P., et al., *Fetal cerebral ventriculomegaly: outcome in 176 cases*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2005. **25**(4): p. 372-7.
252. Breeze, A.C., et al., *Obstetric and neonatal outcomes in apparently isolated mild fetal ventriculomegaly*. J Perinat Med, 2005. **33**(3): p. 236-40.
253. Signorelli, M., et al., *Width of the fetal lateral ventricular atrium between 10 and 12 mm: a simple variation of the norm?* Ultrasound Obstet Gynecol, 2004. **23**(1): p. 14-8.
254. Glenn, O.A. and J. Barkovich, *Magnetic resonance imaging of the fetal brain and spine: an increasingly important tool in prenatal diagnosis: part 2*. AJNR Am J Neuroradiol, 2006. **27**(9): p. 1807-14.
255. Glenn, O.A. and A.J. Barkovich, *Magnetic resonance imaging of the fetal brain and spine: an increasingly important tool in prenatal diagnosis, part 1*. AJNR Am J Neuroradiol, 2006. **27**(8): p. 1604-11.
256. Falip, C., et al., *Postnatal clinical and imaging follow-up of infants with prenatal isolated mild ventriculomegaly: a series of 101 cases*. Pediatr Radiol, 2007. **37**(10): p. 981-9.
257. Glonek, M., A. Kedzia, and W. Derkowski, *Prenatal assessment of ventriculomegaly: an anatomical study*. Med Sci Monit, 2003. **9**(7): p. MT69-77.
258. Pang, D., et al., *Progressive cranial nerve palsy following shunt placement in an isolated fourth ventricle: case report*. J Neurosurg, 2005. **102**(3 Suppl): p. 326-31.
259. Brar, K.S., A.K. Sharma, and A. Nathan, *A rare case of congenital aqueductal stenosis*. Med J Armed Forces India, 2013. **69**(2): p. 181-3.
260. Hampton, L.E., et al., *Neuropsychological profiles of children with aqueductal stenosis and Spina Bifida myelomeningocele*. J Int Neuropsychol Soc, 2013. **19**(2): p. 127-36.
261. Inoue, K., et al., *Obstructive hydrocephalus following aqueductal stenosis caused by supra- and infratentorial developmental venous anomaly: case report*. Childs Nerv Syst, 2013. **29**(2): p. 329-34.
262. Pongener, I., et al., *Hydrocephalus due to aqueductal stenosis in a case of mumps meningoencephalitis: A rare complication*. J Pediatr Neurosci, 2013. **8**(2): p. 179-80.
263. Cinalli, G., et al., *Hydrocephalus in aqueductal stenosis*. Childs Nerv Syst, 2011. **27**(10): p. 1621-42.
264. Spennato, P., et al., *Endoscopic third ventriculostomy for idiopathic aqueductal stenosis*. World Neurosurg, 2013. **79**(2 Suppl): p. S21 e13-20.
265. McMillan, J.J. and B. Williams, *Aqueduct stenosis. Case review and discussion*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1977. **40**(6): p. 521-32.
266. Johnston, M.G., *Experimental biology of the lymphatic circulation*. Research monographs in cell and tissue physiology. 1985, Amsterdam ; New York: Elsevier. xviii, 427 p.
267. Bergsneider, M., et al., *What we don't (but should) know about hydrocephalus*. J Neurosurg, 2006. **104**(3 Suppl): p. 157-9.
268. Egnor, M., et al., *A model of pulsations in communicating hydrocephalus*. Pediatr Neurosurg, 2002. **36**(6): p. 281-303.
269. Zakharov, A., et al., *Integrating the roles of extracranial lymphatics and intracranial veins in cerebrospinal fluid absorption in sheep*. Microvasc Res, 2004. **67**(1): p. 96-104.
270. Greitz, D., T. Greitz, and T. Hindmarsh, *A new view on the CSF-circulation with the potential for pharmacological treatment of childhood hydrocephalus*. Acta Paediatr, 1997. **86**(2): p. 125-32.
271. Johnston, M. and C. Papaiconomou, *Cerebrospinal fluid transport: a lymphatic perspective*. News Physiol Sci, 2002. **17**: p. 227-30.

272. Schmidek, H.H., L.M. Auer, and J.P. Kapp, *The cerebral venous system*. Neurosurgery, 1985. **17**(4): p. 663-78.
273. Dubey, A.K. and K.L. Rao, *Pathology of post meningitic hydrocephalus*. Indian J Pediatr, 1997. **64**(6 Suppl): p. 30-3.
274. Nellhaus, G., *Head circumference from birth to eighteen years. Practical composite international and interracial graphs*. Pediatrics, 1968. **41**(1): p. 106-14.
275. Parker, T., *Never trust a calm dog, and other rules of thumb*. 1st ed. 1990, New York, NY: HarperPerennial. 255 p.
276. Babson, S.G. and G.I. Benda, *Growth graphs for the clinical assessment of infants of varying gestational age*. J Pediatr, 1976. **89**(5): p. 814-20.
277. Amacher, A.L. and J. Wellington, *Infantile hydrocephalus: long-term results of surgical therapy*. Childs Brain, 1984. **11**(4): p. 217-29.
278. Pattisapu, J.V., *Etiology and clinical course of hydrocephalus*. Neurosurg Clin N Am, 2001. **12**(4): p. 651-9, vii.
279. Hill, A. and B. Rozdilsky, *Congenital hydrocephalus secondary to intra-uterine germinal matrix/intraventricular haemorrhage*. Dev Med Child Neurol, 1984. **26**(4): p. 524-7.
280. Melikian, A.G., et al., *[Endoscopic fenestration of median supratentorial cerebrospinal fluid cysts]*. Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko, 1999(4): p. 7-13.
281. Nigri, F., et al., *Dandy-walker malformation and down syndrome association: good developmental outcome and successful endoscopic treatment of hydrocephalus*. Case Rep Neurol, 2014. **6**(2): p. 156-60.
282. Zandian, A., et al., *Endoscopic third ventriculostomy with/without choroid plexus cauterization for hydrocephalus due to hemorrhage, infection, Dandy-Walker malformation, and neural tube defect: a meta-analysis*. Childs Nerv Syst, 2014. **30**(4): p. 571-8.
283. Spennato, P., et al., *Hydrocephalus in Dandy-Walker malformation*. Childs Nerv Syst, 2011. **27**(10): p. 1665-81.
284. Morigaki, R., K.H. Pooh, and Y. Nakagawa, *Endoscopic transaqueductal placement of a single-catheter cyst-ventriculoperitoneal shunt in a neonate with Dandy-Walker malformation-associated hydrocephalus: case report*. Neurol Med Chir (Tokyo), 2011. **51**(3): p. 256-9.
285. Teksam, M., et al., *Fetal MRI of a severe Dandy-Walker malformation with an enlarged posterior fossa cyst causing severe hydrocephalus*. Fetal Diagn Ther, 2005. **20**(6): p. 524-7.
286. Sudha, T., et al., *De novo interstitial long arm deletion of chromosome 3 with facial dysmorphism, Dandy-Walker variant malformation and hydrocephalus*. Clin Dysmorphol, 2001. **10**(3): p. 193-6.
287. Braddock, S.R., et al., *Sagittal craniosynostosis, Dandy-Walker malformation, and hydrocephalus: a unique multiple malformation syndrome*. Am J Med Genet, 1993. **47**(5): p. 640-3; discussion 644.
288. Di Rocco, M., et al., *Report on a patient with congenital muscular dystrophy, hydrocephalus, Dandy-Walker malformation and leukodystrophy*. Genet Couns, 1993. **4**(4): p. 295-8.
289. Kaplan, L.C., G.G. Anderson, and B.A. Ring, *Congenital hydrocephalus and Dandy-Walker malformation associated with warfarin use during pregnancy*. Birth Defects Orig Artic Ser, 1982. **18**(3 Pt A): p. 79-83.
290. Sato, O. and K. Sano, *[Hydrocephalus, Arnold-Chiari malformation, Dandy-Walker syndrome, hydroencephalodysplasia and cephalocele]*. Shinkei Kenkyu No Shimpo, 1972. **16**(2): p. 275-80.

291. Sasaki-Adams, D., et al., *The Dandy-Walker variant: a case series of 24 pediatric patients and evaluation of associated anomalies, incidence of hydrocephalus, and developmental outcomes*. J Neurosurg Pediatr, 2008. **2**(3): p. 194-9.
292. Bayar, M.A., et al., *Giant cyst of the cavum septi pellucidi and cavum Vergae with posterior cranial fossa extension: case report*. Neuroradiology, 1996. **38 Suppl 1**: p. S187-9.
293. Squier, M.V., *Pathological approach to the diagnosis of hydrocephalus*. J Clin Pathol, 1997. **50**(3): p. 181-6.
294. Kenwick, S., M. Jouet, and D. Donnai, *X linked hydrocephalus and MASA syndrome*. J Med Genet, 1996. **33**(1): p. 59-65.
295. Kopecky, S. and O. Boldisova, *[Melanocytosis neurocutanea]*. Bratisl Lek Listy, 1996. **97**(11): p. 688-92.
296. Sibille, C.A., et al., *Lhermitte-Duclos disease with obstructive hydrocephalus: An illustrative case treated with endoscopic ventriculo-cisternostomy*. Rev Neurol (Paris), 2013. **169**(11): p. 917-9.
297. Yang, M.S., et al., *Lhermitte-Duclos disease presenting with hydrocephalus*. Acta Neurochir Suppl, 2012. **113**: p. 161-5.
298. Lemire, E.G. and G.P. Stoeber, *Chudley-McCullough syndrome: bilateral sensorineural deafness, hydrocephalus, and other structural brain abnormalities*. Am J Med Genet, 2000. **90**(2): p. 127-30.
299. Matteucci, F., et al., *Sensorineural deafness, hydrocephalus and structural brain abnormalities in two sisters: the Chudley-McCullough syndrome*. Am J Med Genet A, 2006. **140**(11): p. 1183-8.
300. Ostergaard, E., et al., *Brothers with Chudley-McCullough syndrome: sensorineural deafness, agenesis of the corpus callosum, and other structural brain abnormalities*. Am J Med Genet A, 2004. **124A**(1): p. 74-8.
301. Gordon, N., *The neurological complications of achondroplasia*. Brain Dev, 2000. **22**(1): p. 3-7.
302. Anteby, I., et al., *Variants of congenital ocular motor apraxia: associations with hydrocephalus, pontocerebellar tumor, and a deficit of vertical saccades*. J AAPOS, 1997. **1**(4): p. 201-8.
303. Moore, C.A., et al., *Macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita: a distinct disorder with developmental delay and connective tissue abnormalities*. Am J Med Genet, 1997. **70**(1): p. 67-73.
304. Natalino, W. and M.V. Moura-Ribeiro, *[Acute bacterial meningoenzephalitis in children. Complications and neurologic sequelae]*. Arq Neuropsiquiatr, 1999. **57**(2B): p. 465-70.
305. Alp, H., et al., *Acute hydrocephalus caused by mumps meningoenzephalitis*. Pediatr Infect Dis J, 2005. **24**(7): p. 657-8.
306. Aydemir, C., et al., *Acute tetraventricular hydrocephalus caused by mumps meningoenzephalitis in a child*. Pediatr Neurosurg, 2009. **45**(6): p. 419-21.
307. Bakardjiev, A., et al., *Amebic enzephalitis caused by Balamuthia mandrillaris: report of four cases*. Pediatr Infect Dis J, 2003. **22**(5): p. 447-53.
308. Pardridge, W.M., *Introduction to the blood-brain barrier : methodology, biology and pathology*. 1998, Cambridge: Cambridge University Press.
309. Milhorat, T.H., *Hydrocephalus and the cerebrospinal fluid*. 1972, Baltimore,: Williams & Wilkins. xii, 237 p.
310. Sato, S., et al., *[A rare case of aqueductal stenosis due to venous angioma]*. No To Shinkei, 2004. **56**(12): p. 1042-6.
311. Noshita, N., et al., *[A case of pineal teratoma arising from hydrocephalus of unknown cause]*. No Shinkei Geka, 1997. **25**(6): p. 549-53.

312. Pencalet, P., et al., *Papillomas and carcinomas of the choroid plexus in children*. J Neurosurg, 1998. **88**(3): p. 521-8.
313. Mori, K., *Actualities in hydrocephalus classification and management possibilities*. Neurol Res, 2000. **22**(1): p. 127-30.
314. Mori, K., et al., *Classification of hydrocephalus and outcome of treatment*. Brain Dev, 1995. **17**(5): p. 338-48.
315. Yoshioka, H., et al., *Chronic hydrocephalus in elderly patients following subarachnoid hemorrhage*. Surg Neurol, 2000. **53**(2): p. 119-24; discussion 124-5.
316. Guyot, L.L. and D.B. Michael, *Post-traumatic hydrocephalus*. Neurol Res, 2000. **22**(1): p. 25-8.
317. Kudo, H., et al., *Intraspinal tumors associated with hydrocephalus*. Neurosurgery, 1987. **21**(5): p. 726-31.
318. McLaughlin, J.F., J.D. Loeser, and T.S. Roberts, *Acquired hydrocephalus associated with superior vena cava syndrome in infants*. Childs Nerv Syst, 1997. **13**(2): p. 59-63.
319. Newberne, P.M., *Animal models for investigation of latent effects of malnutrition*. Am J Dis Child, 1975. **129**(5): p. 574-7.
320. Iodice, F.G., et al., *Cobalamin C defect presenting with isolated pulmonary hypertension*. Pediatrics, 2013. **132**(1): p. e248-51.
321. Biancheri, R., et al., *Cobalamin (Cbl) C/D deficiency: clinical, neurophysiological and neuroradiologic findings in 14 cases*. Neuropediatrics, 2001. **32**(1): p. 14-22.
322. Marie, J. and G. See, *[Acute benign hydrocephalus in an infant after ingestion of a single massive dose of vitamins A and D; acute accidental hypervitaminosis A]*. Sem Hop, 1951. **27**(40): p. 1744-6.
323. Caruana, M. and B. Hamza, *[Acute benign hydrocephalus in infant caused by acute hypervitaminosis A (Julien Marie-See syndrome); role of infection in neonatal mortality]*. Arch Fr Pediatr, 1953. **10**(9): p. 982-3.
324. Ehrengut, W., *[Acute, benign hydrocephalus caused by A-hypervitaminosis (Marie-See syndrome) in keratomalacia]*. Z Kinderheilkd, 1955. **77**(4): p. 468-82.
325. Hamza, B. and G. Helioui, *[Acute benign hydrocephalus caused by hypervitaminosis A]*. Tunis Med, 1957. **45**(7): p. 623-4 passim.
326. Knudsen, P.A., *Dental anomalies in mouse embryos with hydrocephalus induced by hypervitaminosis*. Acta Odontol Scand, 1967. **25**(6): p. 677-91.
327. Marie, J. and G. See, *Acute hypervitaminosis A of the infant; its clinical manifestation with benign acute hydrocephalus and pronounced bulge of the fontanel; a clinical and biologic study*. AMA Am J Dis Child, 1954. **87**(6): p. 731-6.
328. Marie, J., G. See, and R. Sauvart, *[Acute hypervitaminosis A in infant: its clinical expression by acute hydrocephalus with considerable projection of the fontanel; clinical, biological and experimental study]*. Sem Hop, 1955. **31**(5/1): p. 251-4.
329. Olives, J.P., et al., *[Hydrocephalus during central parenteral feeding. Role of vitamin A poisoning]*. Arch Fr Pediatr, 1984. **41**(9): p. 637-40.
330. Orlandi, E., *[Acute hydrocephalus due to hypervitaminosis A]*. Lattante, 1953. **24**(5): p. 332-4.
331. Fiuza Perez, L., *[Case of acute and chronic hydrocephalus due to vitamin A deficiency]*. Acta Pediatr Esp, 1953. **11**(130): p. 931-6.
332. Millen, J.W., D.H. Woollam, and G.E. Lamming, *Hydrocephalus associated with deficiency of vitamin A*. Lancet, 1953. **265**(6798): p. 1234-6.
333. *HYDROCEPHALUS associated with deficiency of vitamin A*. Nutr Rev, 1954. **12**(6): p. 189-90.
334. Millen, J.W. and A.D. Dickson, *The effect of vitamin A upon the cerebrospinal-fluid pressures of young rabbits suffering from hydrocephalus due to maternal hypovitaminosis A*. Br J Nutr, 1957. **11**(4): p. 440-6.

335. Witzel, E.W. and G.M. Hunt, *The ultrastructure of the choroid plexus in hydrocephalic offspring from vitamin A deficient rabbits*. J Neuropathol Exp Neurol, 1962. **21**: p. 250-62.
336. Lammings, G.E., D.H. Woollam, and J.W. Millen, *Hydrocephalus in young rabbits associated with maternal vitamin A deficiency*. Br J Nutr, 1954. **8**(4): p. 363-9.
337. Millen, J.W. and D.H. Woollam, *The effect of the duration of vitamin-A deficiency in female rabbits upon the incidence of hydrocephalus in their young*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1956. **19**(1): p. 17-20.
338. Kawamura, Y., et al., *Vitamin K deficiency in hyperemesis gravidarum as a potential cause of fetal intracranial hemorrhage and hydrocephalus*. Prenat Diagn, 2008. **28**(1): p. 59-61.
339. Goetz, H.R., O. Scott, and S. Hasal, *Fetal exposure to alcohol, developmental brain anomaly, and vitamin a deficiency: a case report*. J Child Neurol, 2011. **26**(2): p. 231-4.
340. Tu, A.T., *Handbook of natural toxins*. 1983, New York: Dekker. v.
341. Michaud, J., E.M. Mizrahi, and H. Urich, *Agenesis of the vermis with fusion of the cerebellar hemispheres, septo-optic dysplasia and associated anomalies. Report of a case*. Acta Neuropathol, 1982. **56**(3): p. 161-6.
342. Couto, A.C., et al., *Pregnancy, maternal exposure to hair dyes and hair straightening cosmetics, and early age leukemia*. Chem Biol Interact, 2013. **205**(1): p. 46-52.
343. Stein, S.M., *Boh's pharmacy practice manual : a guide to the clinical experience*. Fourth edition. ed. xvi, 675 pages.
344. Smith, J.L., *Letter: The fetus and maternal steroid therapy*. JAMA, 1975. **231**(9): p. 916.
345. Stoll, C., et al., *An epidemiologic study of environmental and genetic factors in congenital hydrocephalus*. Eur J Epidemiol, 1992. **8**(6): p. 797-803.
346. Aolad, H.M., et al., *Congenital hydrocephalus caused by exposure to low level X-radiation at early gestational stage in mice*. Biol Sci Space, 1998. **12**(3): p. 256-7.
347. Pirouzmand, F. and N. Muhajarine, *Definition of topographic organization of skull profile in normal population and its implications on the role of sutures in skull morphology*. J Craniofac Surg, 2008. **19**(1): p. 27-36.
348. Babler, W.J., *Role of cranial sutures in normal and abnormal skull development*. Neurosurg Clin N Am, 1991. **2**(3): p. 539-49.
349. Calandrelli, R., et al., *Identification of skull base sutures and craniofacial anomalies in children with craniosynostosis: utility of multidetector CT*. Radiol Med, 2014. **119**(9): p. 694-704.
350. Yordanov, Y.A. and G. Savadchiev, *The shape of the skull-cap and its sutures in Bulgarians*. C R Acad Bulg Sci, 1969. **22**(8): p. 951-4.
351. Ferreira, F.V., *[Time of closure of some sutures at the base of the skull and possible craniofacial correlations]*. Rev Fac Odontol Sao Paulo, 1967. **5**(1): p. 75-6.
352. Erasmie, U., B. Lundberg, and H. Ringertz, *Measurements of skull size and width of cranial sutures in children*. Acta Radiol Diagn (Stockh), 1982. **23**(3B): p. 273-7.
353. Chevallier, J.M., *[The bones of the cranium (1). General presentation of the vault and the face. The fontanelles, temporomandibular dislocation]*. Soins Chir, 1988(88-89): p. I-II.
354. Fabris, C., et al., *[Standards for the cranial fontanelles of the newborn infant]*. Minerva Pediatr, 1984. **36**(20): p. 985-8.
355. Fabris, C., et al., *[Measurement of the fontanelles in full-term neonates]*. Minerva Pediatr, 1983. **35**(23-24): p. 1221-4.
356. Fabris, C., et al., *[Measuring the fontanelles of premature infants]*. Minerva Pediatr, 1984. **36**(20): p. 997-8.

357. Fabris, C., et al., [*Measurement of the fontanelles in post-term neonates*]. *Minerva Pediatr*, 1984. **36**(8): p. 397-8.
358. Ginath, S., A. Debby, and G. Malinge, *Demonstration of cranial sutures and fontanelles at 15 to 16 weeks of gestation: a comparison between two-dimensional and three-dimensional ultrasonography*. *Prenat Diagn*, 2004. **24**(10): p. 812-5.
359. Raimondi, A.J., B.A. Ishak, and Z.L. Noah, *Pediatric neurosurgery : theoretical principles : art of surgical techniques*. 1987, New York: Springer-Verlag. xxvi, 526 p.
360. Dimopoulos, V.G., I.Z. Kapsalakis, and K.N. Fountas, *Skull morphology and its neurosurgical implications in the Hippocratic era*. *Neurosurg Focus*, 2007. **23**(1): p. E10.
361. Otto, A.W., *Lehrbuch der pathologischen Anatomie des Menschen und der Thiere. Bd. 1*. 1830, Berlin,: Rücker. 472 p.
362. Persing, J.A., J.A. Jane, and M. Shaffrey, *Virchow and the pathogenesis of craniosynostosis: a translation of his original work*. *Plast Reconstr Surg*, 1989. **83**(4): p. 738-42.
363. Frassanito, P. and C. Di Rocco, *Depicting cranial sutures: a travel into the history*. *Childs Nerv Syst*, 2011. **27**(8): p. 1181-3.
364. Moss, M.L., *Functional anatomy of cranial synostosis*. *Childs Brain*, 1975. **1**(1): p. 22-33.
365. Moss, M.L., *The pathogenesis of premature cranial synostosis in man*. *Acta Anat (Basel)*, 1959. **37**: p. 351-70.
366. Moss, M.L., *Premature synostosis of the frontal suture in the cleft palate skull*. *Plast Reconstr Surg* (1946), 1957. **20**(3): p. 199-205.
367. Tulasne, J.F. and P. Tessier, *Analysis and late treatment of plagiocephaly. Unilateral coronal synostosis*. *Scand J Plast Reconstr Surg*, 1981. **15**(3): p. 257-63.
368. Tessier, P., [*Total facial osteotomy. Crouzon's syndrome, Apert's syndrome: oxycephaly, scaphocephaly, turriccephaly*]. *Ann Chir Plast*, 1967. **12**(4): p. 273-86.
369. Jane, J.A., et al., *Immediate correction of sagittal synostosis, 1978*. *J Neurosurg*, 2007. **107**(5 Suppl): p. 427-32.
370. Jane, J.A., et al., *Immediate correction of sagittal synostosis*. *J Neurosurg*, 1978. **49**(5): p. 705-10.
371. Jane, J.A., Sr. and J.A. Jane, Jr., *Treatment of craniosynostosis*. *Clin Neurosurg*, 1996. **43**: p. 139-62.
372. Engel, M., et al., *Surgical outcome after using a modified technique of the pi-procedure for posterior sagittal suture closure*. *J Craniomaxillofac Surg*, 2012. **40**(8): p. e363-8.
373. Bonnier, L., et al., *Three-dimensional reconstruction in routine computerized tomography of the skull and spine. Experience based on 161 cases*. *J Neuroradiol*, 1991. **18**(3): p. 250-66.
374. Darling, C.F., et al., *Three-dimensional computed tomography imaging in the evaluation of craniofacial abnormalities*. *J Natl Med Assoc*, 1994. **86**(9): p. 676-80.
375. Kreiborg, S., et al., *Comparative three-dimensional analysis of CT-scans of the calvaria and cranial base in Apert and Crouzon syndromes*. *J Craniomaxillofac Surg*, 1993. **21**(5): p. 181-8.
376. Marsh, J.L. and M.W. Vannier, *The anatomy of the cranio-orbital deformities of craniosynostosis: insights from 3-D images of CT scans*. *Clin Plast Surg*, 1987. **14**(1): p. 49-60.
377. Marsh, J.L. and M.W. Vannier, *Three-dimensional surface imaging from CT scans for the study of craniofacial dysmorphology*. *J Craniofac Genet Dev Biol*, 1989. **9**(1): p. 61-75.

378. Ingraham, F.D., E. Alexander, Jr., and D.D. Matson, *Clinical studies in craniosynostosis analysis of 50 cases and description of a method of surgical treatment*. Surgery, 1948. **24**(3): p. 518-41.
379. Ingraham, F.D., D.D. Matson, and E. Alexander, Jr., *Experimental observations in the treatment of craniosynostosis*. Surgery, 1948. **23**(2): p. 252-68.
380. Chumas, P.D., et al., *Classification of previously unclassified cases of craniosynostosis*. J Neurosurg, 1997. **86**(2): p. 177-81.
381. Massimi, L., et al., *Isolated sagittal craniosynostosis: definition, classification, and surgical indications*. Childs Nerv Syst, 2012. **28**(9): p. 1311-7.
382. Mattigk, G., *[Overview of the classification and treatment of premature craniosynostosis. On the development of encephalocele following surgery of craniostenosis]*. Kinderarztl Prax, 1989. **57**(9): p. 429-33.
383. Renier, D., E. Arnaud, and D. Marchac, *[Classification of craniosynostosis]*. Neurochirurgie, 2006. **52**(2-3 Pt 2): p. 200-27.
384. David, L., et al., *Classification system for sagittal craniosynostosis*. J Craniofac Surg, 2009. **20**(2): p. 279-82.
385. Jabs, E.W., *Toward understanding the pathogenesis of craniosynostosis through clinical and molecular correlates*. Clin Genet, 1998. **53**(2): p. 79-86.
386. Kabbani, H. and T.S. Raghuvver, *Craniosynostosis*. Am Fam Physician, 2004. **69**(12): p. 2863-70.
387. de Ribaupierre, S., et al., *Frontosphenoidal synostosis: a rare cause of unilateral anterior plagiocephaly*. Childs Nerv Syst, 2007. **23**(12): p. 1431-8.
388. Becker, L.E. and D.R. Hinton, *Pathogenesis of craniosynostosis*. Pediatr Neurosurg, 1995. **22**(2): p. 104-7.
389. Cohen, M.M. and S. Pruzansky, *Craniosynostosis : diagnosis, evaluation, and management*. 1986, New York: Raven Press. xvii, 606 p.
390. Muakkassa, K.F., et al., *Lambdoid synostosis. Part 2: Review of cases managed at The Hospital for Sick Children, 1972-1982*. J Neurosurg, 1984. **61**(2): p. 340-7.
391. Carson, B.S., et al., *Lambdoid synostosis and occipital plagiocephaly: clinical decision rules for surgical intervention*. Neurosurg Focus, 1997. **2**(2): p. e5; discussion 1 p following e5.
392. Marchac, D., D. Renier, and S. Broumand, *Timing of treatment for craniosynostosis and facio-craniosynostosis: a 20-year experience*. Br J Plast Surg, 1994. **47**(4): p. 211-22.
393. Shillito, J., Jr. and D.D. Matson, *Craniosynostosis: a review of 519 surgical patients*. Pediatrics, 1968. **41**(4): p. 829-53.
394. Anderson, F.M. and L. Geiger, *Craniosynostosis: A Survey of 204 Cases*. J Neurosurg, 1965. **22**: p. 229-40.
395. Huang, M.H., et al., *The differential diagnosis of posterior plagiocephaly: true lambdoid synostosis versus positional molding*. Plast Reconstr Surg, 1996. **98**(5): p. 765-74; discussion 775-6.
396. Fernbach, S.K. and K.A. Feinstein, *The deformed petrous bone: a new plain film sign of premature lambdoid synostosis*. AJR Am J Roentgenol, 1991. **156**(6): p. 1215-7.
397. Goodrich, J.T. and C.D. Hall, *Craniofacial anomalies : growth and development from a surgical perspective*. 1995, New York

Stuttgart ; New York: Thieme Medical Publishers ;

G. Thieme Verlag. xi, 213 p.

398. McComb, J.G., *Treatment of functional lambdoid synostosis*. Neurosurg Clin N Am, 1991. **2**(3): p. 665-72.

399. Goodrich, J.T. and R. Argamaso, *Lambdoid stenosis (posterior plagiocephaly) and craniofacial asymmetry: long-term outcomes*. Childs Nerv Syst, 1996. **12**(11): p. 720-6.
400. Kimonis, V., et al., *Genetics of craniosynostosis*. Semin Pediatr Neurol, 2007. **14**(3): p. 150-61.
401. Zitelli, B.J. and H.W. Davis, *Atlas of pediatric physical diagnosis*. 4th ed. ed. 2002, St. Louis, Mo. ; London: Mosby.
402. Andersson, H. and S.P. Gomes, *Clinocephaly. Considerations on the pathophysiology of craniosynostosis*. Acta Paediatr Scand, 1968. **57**(4): p. 294-6.
403. Sgouros, S., *Skull vault growth in craniosynostosis*. Childs Nerv Syst, 2005. **21**(10): p. 861-70.
404. Sgouros, S., et al., *Skull base growth in craniosynostosis*. Pediatr Neurosurg, 1999. **31**(6): p. 281-93.
405. Albright, A.L. and R.P. Byrd, *Suture pathology in craniosynostosis*. J Neurosurg, 1981. **54**(3): p. 384-7.
406. Cohen, M.M., Jr., *Sutural biology and the correlates of craniosynostosis*. Am J Med Genet, 1993. **47**(5): p. 581-616.
407. Cohen, S.R., et al., *Surgical techniques of cranial vault expansion for increases in intracranial pressure in older children*. J Craniofac Surg, 1993. **4**(3): p. 167-76; discussion 174-6.
408. Di Rocco, C., A. Iannelli, and F. Velardi, *Early diagnosis and surgical indication in craniosynostosis*. Childs Brain, 1980. **6**(4): p. 175-88.
409. Shillito, J., Jr., *A plea for early operation for craniosynostosis*. Surg Neurol, 1992. **37**(3): p. 182-8.
410. van Effenterre, R., et al., *[Value of the intracranial pressure measurement in the craniosynostoses detected after the age of 1 year]*. Neurochirurgie, 1976. **22**(1): p. 59-67.
411. DuFresne, C.R., B. Carson, and S.J. Zinreich, *Complex craniofacial problems : a guide to analysis and treatment*. 1992, New York: Churchill Livingstone. xix, 559 p.
412. Argenta, L.C., et al., *An increase in infant cranial deformity with supine sleeping position*. J Craniofac Surg, 1996. **7**(1): p. 5-11.
413. Hockley, A.D., *Craniosynostosis*. Lancet, 1993. **342**(8865): p. 189-90.
414. Kane, A.A., et al., *Observations on a recent increase in plagiocephaly without synostosis*. Pediatrics, 1996. **97**(6 Pt 1): p. 877-85.
415. Kirby, P.J., D.W. Beverley, and A.G. Batchelor, *Frequency of craniosynostosis in Yorkshire, UK*. Lancet, 1993. **341**(8857): p. 1412-3.
416. Turk, A.E., et al., *The "back to sleep campaign" and deformational plagiocephaly: is there cause for concern?* J Craniofac Surg, 1996. **7**(1): p. 12-8.
417. Vander Kolk, C.A. and T. Beaty, *Etiopathogenesis of craniofacial anomalies*. Clin Plast Surg, 1994. **21**(4): p. 481-8.
418. Stavrou, P., et al., *Visual failure caused by raised intracranial pressure in craniosynostosis*. Childs Nerv Syst, 1997. **13**(2): p. 64-7.
419. Renier, D., et al., *Intracranial pressure in craniostenosis*. J Neurosurg, 1982. **57**(3): p. 370-7.
420. Sgouros, S., et al., *Intracranial volume change in craniosynostosis*. J Neurosurg, 1999. **91**(4): p. 617-25.
421. Arnaud, E., D. Renier, and D. Marchac, *Prognosis for mental function in scaphocephaly*. J Neurosurg, 1995. **83**(3): p. 476-9.
422. Sheth, R.D., et al., *Size of the corpus callosum in cerebral palsy*. J Neuroimaging, 1996. **6**(3): p. 180-3.

423. Schaefer, G.B., R.D. Sheth, and J.B. Bodensteiner, *Cerebral dysgenesis. An overview.* Neurol Clin, 1994. **12**(4): p. 773-88.
424. Burke, M.J., K.R. Winston, and S. Williams, *Normal sutural fusion and the etiology of single sutural craniosynostosis: the microspicule hypothesis.* Pediatr Neurosurg, 1995. **22**(5): p. 241-6; discussion 247.
425. Tuite, G.F., et al., *The beaten copper cranium: a correlation between intracranial pressure, cranial radiographs, and computed tomographic scans in children with craniosynostosis.* Neurosurgery, 1996. **39**(4): p. 691-9.
426. Cronqvist, S., *Roentgenologic evaluation of cranial size in children. A new index.* Acta Radiol Diagn (Stockh), 1968. **7**(2): p. 97-111.
427. Chaddock, W.M., J.B. Chaddock, and F.A. Boop, *The subarachnoid spaces in craniosynostosis.* Neurosurgery, 1992. **30**(6): p. 867-71.
428. Gates, G.F. and E.K. Dore, *Detection of craniosynostosis by bone scanning.* Radiology, 1975. **115**(3): p. 665-71.
429. Hinton, D.R., et al., *Lambdoid synostosis. Part 1. The lambdoid suture: normal development and pathology of "synostosis".* J Neurosurg, 1984. **61**(2): p. 333-9.
430. Bartels, M.C., et al., *Visual loss in syndromic craniosynostosis with papilledema but without other symptoms of intracranial hypertension.* J Craniofac Surg, 2004. **15**(6): p. 1019-22; discussion 1023-4.
431. Campbell, J.W., et al., *Intracranial hypertension after cranial vault decompression for craniosynostosis.* Pediatr Neurosurg, 1995. **22**(5): p. 270-3.
432. Dowlati, D., et al., *Expansion cranioplasty with jackscrew distracters for craniosynostosis and intracranial hypertension in transplanted osteopetrosis.* Pediatr Neurosurg, 2007. **43**(2): p. 102-6.
433. Goyal, N., et al., *GAP0 syndrome with pansutural craniosynostosis leading to intracranial hypertension.* BMJ Case Rep, 2014. **2014**.
434. Mohseni, M., et al., *Multiple acquired encephaloceles: dramatic end point of chronic untreated intracranial hypertension in multi-suture craniosynostosis.* Pediatr Neurosurg, 2012. **48**(6): p. 397-8.
435. Cohen, M.M., Jr., *Etiopathogenesis of craniosynostosis.* Neurosurg Clin N Am, 1991. **2**(3): p. 507-13.
436. Alfadhel, M., et al., *Mucopolidosis II: first report from Saudi Arabia.* Ann Saudi Med, 2013. **33**(4): p. 382-6.
437. Farriaux, J.P. and G. Fontaine, *[Mannosidosis: a simple diagnosis].* Arch Fr Pediatr, 1976. **33**(1): p. 11-22.
438. Grabb, P.A., A.L. Albright, and B.J. Zitelli, *Multiple suture synostosis, macrocephaly, and intracranial hypertension in a child with alpha-D-mannosidase deficiency. Case report.* J Neurosurg, 1995. **82**(4): p. 647-9.
439. Vidgoff, J., et al., *Mannosidosis in three brothers--a review of the literature.* Medicine (Baltimore), 1977. **56**(4): p. 335-48.
440. Carmichael, S., et al., *Craniosynostosis and risk factors related to thyroid dysfunction.* Am J Med Genet A, 2015.
441. Levine, J.P., et al., *Studies in cranial suture biology: regional dura mater determines overlying suture biology.* Plast Reconstr Surg, 1998. **101**(6): p. 1441-7.
442. Borgwardt, L., A.M. Lund, and C.I. Dali, *Alpha-mannosidosis - a review of genetic, clinical findings and options of treatment.* Pediatr Endocrinol Rev, 2014. **12 Suppl 1**: p. 185-91.
443. Fishman, R.S., *Unilateral coronal craniosynostosis in Abraham Lincoln and his family.* J Craniofac Surg, 2010. **21**(5): p. 1542-6.
444. Johnson, D., et al., *A novel mutation, Ala315Ser, in FGFR2: a gene-environment interaction leading to craniosynostosis? Eur J Hum Genet, 2000. 8(8): p. 571-7.*

445. Golabi, M., M.S. Edwards, and D.K. Ousterhout, *Craniosynostosis and hydrocephalus*. Neurosurgery, 1987. **21**(1): p. 63-7.
446. Cinalli, G., et al., *Hydrocephalus and craniosynostosis*. J Neurosurg, 1998. **88**(2): p. 209-14.
447. Graham, J.M., Jr., R.J. Badura, and D.W. Smith, *Coronal craniostenosis: fetal head constraint as one possible cause*. Pediatrics, 1980. **65**(5): p. 995-9.
448. Graham, J.M., Jr., M. deSaxe, and D.W. Smith, *Sagittal craniostenosis: fetal head constraint as one possible cause*. J Pediatr, 1979. **95**(5 Pt 1): p. 747-50.
449. Graham, J.M., Jr. and D.W. Smith, *Metopic craniostenosis as a consequence of fetal head constraint: two interesting experiments of nature*. Pediatrics, 1980. **65**(5): p. 1000-2.
450. Higginbottom, M.C., K.L. Jones, and H.E. James, *Intrauterine constraint and craniosynostosis*. Neurosurgery, 1980. **6**(1): p. 39-44.
451. Bertelsen, T.I., *The premature synostosis of the cranial sutures*. Acta Ophthalmol Suppl, 1958. **36**(Suppl 51): p. 1-176.
452. Rogers, G.F., M.R. Proctor, and J.B. Mulliken, *Unilateral fusion of the frontosphenoidal suture: a rare cause of synostotic frontal plagiocephaly*. Plast Reconstr Surg, 2002. **110**(4): p. 1011-21.
453. Rogers, G.F. and J.B. Mulliken, *Involvement of the basilar coronal ring in unilateral coronal synostosis*. Plast Reconstr Surg, 2005. **115**(7): p. 1887-93.
454. el-Sherif, H., et al., *Craniosynostosis in Egypt*. J Neurosurg, 1970. **33**(1): p. 29-34.
455. Liu, B., H.M. Yu, and W. Hsu, *Craniosynostosis caused by Axin2 deficiency is mediated through distinct functions of beta-catenin in proliferation and differentiation*. Dev Biol, 2007. **301**(1): p. 298-308.
456. Mai, M., et al., *Cloning of the human homolog of conductin (AXIN2), a gene mapping to chromosome 17q23-q24*. Genomics, 1999. **55**(3): p. 341-4.
457. Francis-West, P., et al., *Signalling interactions during facial development*. Mech Dev, 1998. **75**(1-2): p. 3-28.
458. Wilkie, A.O. and G.M. Morriss-Kay, *Genetics of craniofacial development and malformation*. Nat Rev Genet, 2001. **2**(6): p. 458-68.
459. Kalcheim, C., *Mechanisms of early neural crest development: from cell specification to migration*. Int Rev Cytol, 2000. **200**: p. 143-96.
460. Jiang, X., et al., *Tissue origins and interactions in the mammalian skull vault*. Dev Biol, 2002. **241**(1): p. 106-16.
461. Hall, B.K., *Bone*. 1990, Caldwell, N.J.: Telford Press.
462. Jho, E.H., et al., *Wnt/beta-catenin/Tcf signaling induces the transcription of Axin2, a negative regulator of the signaling pathway*. Mol Cell Biol, 2002. **22**(4): p. 1172-83.
463. Yu, H.M., et al., *Impaired neural development caused by inducible expression of Axin in transgenic mice*. Mech Dev, 2007. **124**(2): p. 146-56.
464. Yu, H.M., et al., *The role of Axin2 in calvarial morphogenesis and craniosynostosis*. Development, 2005. **132**(8): p. 1995-2005.
465. Ardalan, M., et al., *Risk factors associated with craniosynostosis: a case control study*. Pediatr Neurosurg, 2012. **48**(3): p. 152-6.
466. Kirschner, R.E., et al., *Craniosynostosis and altered patterns of fetal TGF-beta expression induced by intrauterine constraint*. Plast Reconstr Surg, 2002. **109**(7): p. 2338-46; discussion 2347-54.
467. FitzSimmons, E., J.H. Prost, and S. Peniston, *Infant head molding: a cultural practice*. Arch Fam Med, 1998. **7**(1): p. 88-90.
468. Walker, C.K., et al., *Preeclampsia, placental insufficiency, and autism spectrum disorder or developmental delay*. JAMA Pediatr, 2015. **169**(2): p. 154-62.

469. Lakin, G.E., et al., *Genetic and epigenetic influences of twins on the pathogenesis of craniosynostosis: a meta-analysis*. *Plast Reconstr Surg*, 2012. **129**(4): p. 945-54.
470. Morrison, D.L. and G.D. MacEwen, *Congenital muscular torticollis: observations regarding clinical findings, associated conditions, and results of treatment*. *J Pediatr Orthop*, 1982. **2**(5): p. 500-5.
471. *American Academy of Pediatrics AAP Task Force on Infant Positioning and SIDS: Positioning and SIDS*. *Pediatrics*, 1992. **89**(6 Pt 1): p. 1120-6.
472. Gardner, J.S., et al., *Maternal exposure to prescription and non-prescription pharmaceuticals or drugs of abuse and risk of craniosynostosis*. *Int J Epidemiol*, 1998. **27**(1): p. 64-7.
473. Olshan, A.F. and E.M. Faustman, *Nitrosatable drug exposure during pregnancy and adverse pregnancy outcome*. *Int J Epidemiol*, 1989. **18**(4): p. 891-9.
474. Shaw, E.B. and H.L. Steinback, *Aminopterin-induced fetal malformation. Survival of infant after attempted abortion*. *Am J Dis Child*, 1968. **115**(4): p. 477-82.
475. Milunsky, A., J.W. Graef, and M.F. Gaynor, Jr., *Methotrexate-induced congenital malformations*. *J Pediatr*, 1968. **72**(6): p. 790-5.
476. Burr, W., *Prescribing in pregnancy. Thyroid disease*. *Clin Obstet Gynaecol*, 1986. **13**(2): p. 277-90.
477. Holm, I.A. and S.K. Clarren, *An unusual pattern of malformation associated with gestational exposure to nasal spray*. *J Pediatr*, 1985. **106**(5): p. 860-1.
478. Beeram, M.R., et al., *Occurrence of craniosynostosis in neonates exposed to cocaine and tobacco in utero*. *J Natl Med Assoc*, 1993. **85**(11): p. 865-8.
479. Pivnick, E.K., et al., *Rickets secondary to phosphate depletion. A sequela of antacid use in infancy*. *Clin Pediatr (Phila)*, 1995. **34**(2): p. 73-8.
480. Shinde, M.U., et al., *Prenatal exposure to nitrosatable drugs, vitamin C, and risk of selected birth defects*. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2013. **97**(8): p. 515-31.
481. Kallen, B. and E. Robert-Gnansia, *Maternal drug use, fertility problems, and infant craniosynostosis*. *Cleft Palate Craniofac J*, 2005. **42**(6): p. 589-93.
482. Nordeng, H., et al., *Neonatal outcomes after gestational exposure to nitrofurantoin*. *Obstet Gynecol*, 2013. **121**(2 Pt 1): p. 306-13.
483. American College of, O. and P. Gynecologists Committee on Obstetric, *ACOG Committee Opinion No. 494: Sulfonamides, nitrofurantoin, and risk of birth defects*. *Obstet Gynecol*, 2011. **117**(6): p. 1484-5.
484. Alderman, B.W., et al., *Increased risk of craniosynostosis with maternal cigarette smoking during pregnancy*. *Teratology*, 1994. **50**(1): p. 13-8.
485. Honein, M.A. and S.A. Rasmussen, *Further evidence for an association between maternal smoking and craniosynostosis*. *Teratology*, 2000. **62**(3): p. 145-6.
486. Kallen, K., *Maternal smoking and craniosynostosis*. *Teratology*, 1999. **60**(3): p. 146-50.
487. Reefhuis, J., et al., *Fertility treatments and craniosynostosis: California, Georgia, and Iowa, 1993-1997*. *Pediatrics*, 2003. **111**(5 Pt 2): p. 1163-6.
488. Bradley, C.M., et al., *Parental occupations as risk factors for craniosynostosis in offspring*. *Epidemiology*, 1995. **6**(3): p. 306-10.
489. Silver, R.K., et al., *Congenital malformations subsequent to chorionic villus sampling: outcome analysis of 1048 consecutive procedures*. *Prenat Diagn*, 1994. **14**(6): p. 421-7.
490. Alderman, B.W., et al., *Increased risk of craniosynostosis with higher antenatal maternal altitude*. *Int J Epidemiol*, 1995. **24**(2): p. 420-6.
491. Hackshaw, A., C. Rodeck, and S. Boniface, *Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls*. *Hum Reprod Update*, 2011. **17**(5): p. 589-604.

492. Fantel, A.G., C.V. Barber, and B. Mackler, *Ischemia/reperfusion: a new hypothesis for the developmental toxicity of cocaine*. *Teratology*, 1992. **46**(3): p. 285-92.
493. Mirvish, S.S., *Role of N-nitroso compounds (NOC) and N-nitrosation in etiology of gastric, esophageal, nasopharyngeal and bladder cancer and contribution to cancer of known exposures to NOC*. *Cancer Lett*, 1995. **93**(1): p. 17-48.
494. Goode, H.F., et al., *Reperfusion injury, antioxidants and hemodynamics during orthotopic liver transplantation*. *Hepatology*, 1994. **19**(2): p. 354-9.
495. Bhaskar, L., M.M. Mathan, and K.A. Balasubramanian, *Oxygen free radical-induced damage during colonic ischemia/reperfusion in rats*. *Mol Cell Biochem*, 1995. **151**(1): p. 9-14.
496. Sooranna, S.R. and S.F. Contractor, *Binding and internalization of immunoglobulin G by cultured human trophoblast*. *J Dev Physiol*, 1990. **13**(6): p. 333-8.
497. Jager-Roman, E., et al., *Fetal growth, major malformations, and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid*. *J Pediatr*, 1986. **108**(6): p. 997-1004.
498. Samren, E.B., et al., *Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy*. *Epilepsia*, 1997. **38**(9): p. 981-90.
499. Lajeunie, E., et al., *Craniosynostosis and fetal exposure to sodium valproate*. *J Neurosurg*, 2001. **95**(5): p. 778-82.
500. Werler, M.M., et al., *Maternal vitamin A supplementation in relation to selected birth defects*. *Teratology*, 1990. **42**(5): p. 497-503.
501. Richardson, S., et al., *Associations between periconceptional alcohol consumption and craniosynostosis, omphalocele, and gastroschisis*. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2011. **91**(7): p. 623-30.
502. Zeiger, J.S., et al., *Genetic and environmental risk factors for sagittal craniosynostosis*. *J Craniofac Surg*, 2002. **13**(5): p. 602-6.
503. Alderman, B.W., et al., *An epidemiologic study of craniosynostosis: risk indicators for the occurrence of craniosynostosis in Colorado*. *Am J Epidemiol*, 1988. **128**(2): p. 431-8.
504. Boulet, S.L., S.A. Rasmussen, and M.A. Honein, *A population-based study of craniosynostosis in metropolitan Atlanta, 1989-2003*. *Am J Med Genet A*, 2008. **146A**(8): p. 984-91.
505. McLaurin, R.L. and American Association of Neurological Surgeons. Section of Pediatric Neurosurgery., *Pediatric neurosurgery : surgery of the developing nervous system*. 1982, New York: Grune & Stratton. xviii, 795 p.
506. Ajike, S.O., et al., *Congenital bilateral fusion of the maxillomandibular alveolar processes with craniosynostosis: report of a rare case*. *Niger J Clin Pract*, 2008. **11**(1): p. 77-80.
507. Akai, T., *[Congenital anomalies in the central nervous system. (9) Syndromic craniosynostosis]*. *No Shinkei Geka*, 2011. **39**(8): p. 811-8.
508. Birgfeld, C.B., et al., *Clinical characteristics and surgical decision making for infants with metopic craniosynostosis in conjunction with other congenital anomalies*. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2013. **1**(7): p. e62.
509. Chen, C.P., et al., *Craniosynostosis and congenital tracheal anomalies in an infant with Pfeiffer syndrome carrying the W290C FGFR2 mutation*. *Genet Couns*, 2008. **19**(2): p. 165-72.
510. Jordan, D.R., et al., *Lacrimal gland prolapse in craniosynostosis syndromes and poor function congenital ptosis*. *Ophthalmic Surg*, 1990. **21**(2): p. 97-101.
511. Lowry, R.B., *Congenital absence of the fibula and craniosynostosis in sibs*. *J Med Genet*, 1972. **9**(2): p. 227-9.

512. Mooney, M.P., et al., *Coronal suture pathology and synostotic progression in rabbits with congenital craniosynostosis*. Cleft Palate Craniofac J, 1996. **33**(5): p. 369-78.
513. Noorily, M.R., et al., *Congenital tracheal anomalies in the craniosynostosis syndromes*. J Pediatr Surg, 1999. **34**(6): p. 1036-9.
514. Quercia, N.L. and A.S. Teebi, *Craniosynostosis, ectopia lentis, and congenital heart defects: further delineation of an autosomal dominant syndrome with incomplete penetrance*. Am J Med Genet, 2002. **107**(1): p. 38-42.
515. Sarma, V., *Congenital craniosynostosis; report of a case*. Obstet Gynecol, 1961. **17**: p. 490-3.
516. Schwartz, R.H., *Congenital metopic craniosynostosis with secondary trigonocephaly: a case report*. Clin Pediatr (Phila), 2006. **45**(4): p. 365-6.
517. Shur, N., J. Cowan, and P.G. Wheeler, *Craniosynostosis and congenital heart anomalies associated with a maternal deletion of 15q15-22.1*. Am J Med Genet A, 2003. **120A**(4): p. 542-6.
518. Van Nesselrooij, B.P., W. Spliet, and F.A. Beemer, *Unusual association of congenital malformations: craniosynostosis, heart defect, abnormal intestinal innervation and urogenital abnormalities*. Clin Dysmorphol, 1998. **7**(1): p. 51-3.
519. Ventruto, V., et al., *Family study of inherited syndrome with multiple congenital deformities: symphalangism, carpal and tarsal fusion, brachydactyly, craniosynostosis, strabismus, hip osteochondritis*. J Med Genet, 1976. **13**(5): p. 394-8.
520. Bresnick, S. and S. Schendel, *Apert's syndrome correlates with low fibroblast growth factor receptor activity in stenosed cranial sutures*. J Craniofac Surg, 1998. **9**(1): p. 92-5.
521. Opperman, L.A., et al., *Dura mater maintains rat cranial sutures in vitro by regulating suture cell proliferation and collagen production*. J Craniofac Genet Dev Biol, 1998. **18**(3): p. 150-8.
522. Opperman, L.A., et al., *Cranial sutures require tissue interactions with dura mater to resist osseous obliteration in vitro*. J Bone Miner Res, 1995. **10**(12): p. 1978-87.
523. Opperman, L.A., et al., *Tissue interactions with underlying dura mater inhibit osseous obliteration of developing cranial sutures*. Dev Dyn, 1993. **198**(4): p. 312-22.
524. Steimle, R., et al., *[Action of hemocoagulase on the cicatrization of the dura mater in rabbits. Preliminary results]*. C R Seances Soc Biol Fil, 1978. **172**(4): p. 725-33.
525. Lin, K.Y., et al., *Elevated levels of transforming growth factors beta 2 and beta 3 in lambdoid sutures from children with persistent plagiocephaly*. Cleft Palate Craniofac J, 1997. **34**(4): p. 331-7.
526. Roth, D.A., et al., *Studies in cranial suture biology: Part I. Increased immunoreactivity for TGF-beta isoforms (beta 1, beta 2, and beta 3) during rat cranial suture fusion*. J Bone Miner Res, 1997. **12**(3): p. 311-21.
527. Sagiroglu, J.S., et al., *Analysis of TGF-beta production by fusing and nonfusing mouse cranial sutures in vitro*. Ann Plast Surg, 1999. **42**(5): p. 496-501.
528. Steinbrech, D.S., et al., *Gene expression of TGF-beta, TGF-beta receptor, and extracellular matrix proteins during membranous bone healing in rats*. Plast Reconstr Surg, 2000. **105**(6): p. 2028-38.
529. Hobar, P.C., et al., *The role of the dura in cranial bone regeneration in the immature animal*. Plast Reconstr Surg, 1993. **92**(3): p. 405-10.
530. Levi, B., et al., *Regulation of human adipose-derived stromal cell osteogenic differentiation by insulin-like growth factor-1 and platelet-derived growth factor-alpha*. Plast Reconstr Surg, 2010. **126**(1): p. 41-52.
531. Delezoide, A.L., et al., *Spatio-temporal expression of FGFR 1, 2 and 3 genes during human embryo-fetal ossification*. Mech Dev, 1998. **77**(1): p. 19-30.

532. Lucarini, J.W., R.M. Liberfarb, and R.D. Eavey, *Otolaryngological manifestations of the Stickler syndrome*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 1987. **14**(2-3): p. 215-22.
533. Francomano, C.A., et al., *The Stickler syndrome: evidence for close linkage to the structural gene for type II collagen*. *Genomics*, 1987. **1**(4): p. 293-6.
534. Laino, G., V. Menditto, and D. Menditti, [*Medial pits of the lower lip or Van Der Woude syndrome (Clinical considerations)*]. *Arch Stomatol (Napoli)*, 1987. **28**(2): p. 201-17.
535. Wienker, T.F., et al., *Linkage studies in a pedigree with Van der Woude syndrome*. *J Med Genet*, 1987. **24**(3): p. 160-2.
536. Klausler, M., et al., [*Dominantly inherited lower lip fistulas and facial clefts (Van der Woude syndrome). A study of 52 cases*]. *Schweiz Med Wochenschr*, 1987. **117**(4): p. 127-34.
537. Burdick, A.B., et al., *van der Woude syndrome in two families in China*. *J Craniofac Genet Dev Biol*, 1987. **7**(4): p. 413-8.
538. Dixon, M.J., et al., *Genetic and physical mapping of the Treacher Collins syndrome locus: refinement of the localization to chromosome 5q32-33.2*. *Hum Mol Genet*, 1992. **1**(4): p. 249-53.
539. Dixon, M.J., et al., *The gene for Treacher Collins syndrome maps to the long arm of chromosome 5*. *Am J Hum Genet*, 1991. **49**(1): p. 17-22.
540. Loftus, S.K., et al., *A combined genetic and radiation hybrid map surrounding the Treacher Collins syndrome locus on chromosome 5q*. *Hum Mol Genet*, 1993. **2**(11): p. 1785-92.
541. Jabs, E.W., et al., *Genetic and physical mapping of the Treacher Collins syndrome locus with respect to loci in the chromosome 5q3 region*. *Genomics*, 1993. **18**(1): p. 7-13.
542. Rose, C.S., et al., *Localization of the genetic locus for Saethre-Chotzen syndrome to a 6 cM region of chromosome 7 using four cases with apparently balanced translocations at 7p21.2*. *Hum Mol Genet*, 1994. **3**(8): p. 1405-8.
543. van Herwerden, L., et al., *Evidence for locus heterogeneity in acrocephalosyndactyly: a refined localization for the Saethre-Chotzen syndrome locus on distal chromosome 7p--and exclusion of Jackson-Weiss syndrome from craniosynostosis loci on 7p and 5q*. *Am J Hum Genet*, 1994. **54**(4): p. 669-74.
544. Reid, C.S., et al., *Saethre-Chotzen syndrome with familial translocation at chromosome 7p22*. *Am J Med Genet*, 1993. **47**(5): p. 637-9.
545. Brueton, L.A., et al., *The mapping of a gene for craniosynostosis: evidence for linkage of the Saethre-Chotzen syndrome to distal chromosome 7p*. *J Med Genet*, 1992. **29**(10): p. 681-5.
546. Gemmill, R.M., et al., *A 2.5-Mb physical map within 3p21.1 spans the breakpoint associated with Greig cephalopolysyndactyly syndrome*. *Genomics*, 1991. **11**(1): p. 93-102.
547. Jabs, E.W., et al., *A mutation in the homeodomain of the human MSX2 gene in a family affected with autosomal dominant craniosynostosis*. *Cell*, 1993. **75**(3): p. 443-50.
548. Muller, U., et al., *Assignment of a gene locus involved in craniosynostosis to chromosome 5qter*. *Hum Mol Genet*, 1993. **2**(2): p. 119-22.
549. Mundhofir, F.E., et al., *p.Ser252Trp and p.Pro253Arg mutations in FGFR2 gene causing Apert syndrome: the first clinical and molecular report of Indonesian patients*. *Singapore Med J*, 2013. **54**(3): p. e72-5.
550. Chen, P., et al., *A Ser252Trp mutation in fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) mimicking human Apert syndrome reveals an essential role for FGF signaling in the regulation of endochondral bone formation*. *PLoS One*, 2014. **9**(1): p. e87311.

551. Mantilla-Capacho, J.M., et al., *Apert syndrome with preaxial polydactyly showing the typical mutation Ser252Trp in the FGFR2 gene*. Genet Couns, 2005. **16**(4): p. 403-6.
552. Yin, L., et al., *A Pro253Arg mutation in fibroblast growth factor receptor 2 (Fgfr2) causes skeleton malformation mimicking human Apert syndrome by affecting both chondrogenesis and osteogenesis*. Bone, 2008. **42**(4): p. 631-43.
553. Andreou, A., et al., *Early-onset low-grade papillary carcinoma of the bladder associated with Apert syndrome and a germline FGFR2 mutation (Pro253Arg)*. Am J Med Genet A, 2006. **140**(20): p. 2245-7.
554. Chokdeemboon, C., et al., *FGFR1 and FGFR2 mutations in Pfeiffer syndrome*. J Craniofac Surg, 2013. **24**(1): p. 150-2.
555. Glaser, R.L., et al., *Paternal origin of FGFR2 mutations in sporadic cases of Crouzon syndrome and Pfeiffer syndrome*. Am J Hum Genet, 2000. **66**(3): p. 768-77.
556. Johnson, D. and A.O. Wilkie, *Pfeiffer syndrome is not caused by haploinsufficient mutations of FGFR2*. J Craniofac Genet Dev Biol, 2000. **20**(2): p. 109-12.
557. Lajeunie, E., et al., *Mutation screening in patients with syndromic craniosynostoses indicates that a limited number of recurrent FGFR2 mutations accounts for severe forms of Pfeiffer syndrome*. Eur J Hum Genet, 2006. **14**(3): p. 289-98.
558. Lajeunie, E., et al., *FGFR2 mutations in Pfeiffer syndrome*. Nat Genet, 1995. **9**(2): p. 108.
559. Muenke, M., et al., *A common mutation in the fibroblast growth factor receptor 1 gene in Pfeiffer syndrome*. Nat Genet, 1994. **8**(3): p. 269-74.
560. Schaefer, F., et al., *Novel mutation in the FGFR2 gene at the same codon as the Crouzon syndrome mutations in a severe Pfeiffer syndrome type 2 case*. Am J Med Genet, 1998. **75**(3): p. 252-5.
561. Schell, U., et al., *Mutations in FGFR1 and FGFR2 cause familial and sporadic Pfeiffer syndrome*. Hum Mol Genet, 1995. **4**(3): p. 323-8.
562. Teebi, A.S., et al., *Severe and mild phenotypes in Pfeiffer syndrome with splice acceptor mutations in exon IIIc of FGFR2*. Am J Med Genet, 2002. **107**(1): p. 43-7.
563. Manolakos, E., et al., *Detailed molecular and clinical investigation of a child with a partial deletion of chromosome 11 (Jacobsen syndrome)*. Mol Cytogenet, 2009. **2**: p. 26.
564. Foley, P., et al., *Antenatal diagnosis of deletion chromosome 11(q23-qter) (Jacobsen syndrome)*. Clin Dysmorphol, 2007. **16**(3): p. 177-9.
565. Reddy, K.S., I.M. Thomas, and H.S. Narayanan, *Partial deletion of the long arm chromosome 11 in Jacobsen syndrome*. Indian J Pediatr, 1986. **53**(1): p. 123-6.
566. Reddy, K.S., I.M. Thomas, and H.S. Narayanan, *Partial deletion of the long arm of chromosome 11 the Jacobsen syndrome*. Indian J Pediatr, 1984. **51**(410): p. 359-62.
567. Schinzel, A., P. Auf der Maur, and H. Moser, *Partial deletion of long arm of chromosome 11[del(11)(q23)]: Jacobsen syndrome. Two new cases and review of the clinical findings*. J Med Genet, 1977. **14**(6): p. 438-44.
568. Lin, Y., et al., *Ala344Pro mutation in the FGFR2 gene and related clinical findings in one Chinese family with Crouzon syndrome*. Mol Vis, 2012. **18**: p. 1278-82.
569. Lin, Y., et al., *FGFR2 molecular analysis and related clinical findings in one Chinese family with Crouzon syndrome*. Mol Vis, 2012. **18**: p. 449-54.
570. Wallis-Crespo, M.C. and G.B. Enid, *Pathology teach and tell: acrocephalosyndactyly type I (Apert syndrome)*. Fetal Pediatr Pathol, 2004. **23**(2-3): p. 191-7.
571. Wallis-Crespo, M.C. and E. Gilbert-Barness, *Pathology teach and tell: acrocephalosyndactyly type I (Apert syndrome)*. Fetal Pediatr Pathol, 2004. **23**(1): p. 71-8.
572. Linss, G., *[Acrocephalosyndactyly I (Apert syndrome)]*. Hautarzt, 2000. **51**(9): p. 685-7.

573. Izumikawa, Y., et al., *Apert syndrome with partial polysyndactyly: a proposal on the classification of acrocephalosyndactyly*. *Jinrui Idengaku Zasshi*, 1988. **33**(4): p. 487-92.
574. de Leon, G.A., et al., *Agenesis of the corpus callosum and limbic malformation in Apert syndrome (type I acrocephalosyndactyly)*. *Arch Neurol*, 1987. **44**(9): p. 979-82.
575. Young, S.C., et al., *Acrocephalosyndactyly: comparison of morphometric measurements in Pfeiffer, Saethre-Chotzen, Carpenter and Apert syndrome*. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir*, 1986. **10**(6): p. 436-43.
576. Arnaud-Lopez, L., et al., *Crouzon with acanthosis nigricans. Further delineation of the syndrome*. *Clin Genet*, 2007. **72**(5): p. 405-10.
577. Di Rocco, F., et al., *Crouzon syndrome with acanthosis nigricans: a case-based update*. *Childs Nerv Syst*, 2011. **27**(3): p. 349-54.
578. Gupta, A.K., et al., *A rare association of acanthosis nigricans with Crouzon syndrome*. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2010. **76**(1): p. 65-7.
579. Herman, T.E., K. Sargar, and M.J. Siegel, *Crouzono-dermo-skeletal syndrome, Crouzon syndrome with acanthosis nigricans syndrome*. *J Perinatol*, 2014. **34**(2): p. 164-5.
580. Koizumi, H., et al., *An association of acanthosis nigricans and Crouzon syndrome*. *J Dermatol*, 1992. **19**(2): p. 122-6.
581. Lagaude, M., et al., *[Acanthosis nigricans in children and Crouzon syndrome]*. *Ann Dermatol Venereol*, 2014. **141**(11): p. 685-8.
582. Mir, A., T. Wu, and S.J. Orlow, *Cutaneous features of Crouzon syndrome with acanthosis nigricans*. *JAMA Dermatol*, 2013. **149**(6): p. 737-41.
583. Nagase, T., et al., *Crouzon syndrome with acanthosis nigricans: case report and mutational analysis*. *Cleft Palate Craniofac J*, 2000. **37**(1): p. 78-82.
584. Norgaard, P., et al., *Crouzon syndrome associated with acanthosis nigricans: prenatal 2D and 3D ultrasound findings and postnatal 3D CT findings*. *Acta Radiol Short Rep*, 2012. **1**(4).
585. Sharda, S., et al., *A newborn with acanthosis nigricans: can it be Crouzon syndrome with acanthosis nigricans?* *Pediatr Dermatol*, 2010. **27**(1): p. 43-7.
586. Suslak, L., et al., *Crouzon syndrome with periapical cemental dysplasia and acanthosis nigricans: the pleiotropic effect of a single gene?* *Birth Defects Orig Artic Ser*, 1985. **21**(2): p. 127-34.
587. Vajo, Z., C.A. Francomano, and D.J. Wilkin, *The molecular and genetic basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders: the achondroplasia family of skeletal dysplasias, Muenke craniosynostosis, and Crouzon syndrome with acanthosis nigricans*. *Endocr Rev*, 2000. **21**(1): p. 23-39.
588. Wilkes, D., et al., *A recurrent mutation, ala391glu, in the transmembrane region of FGFR3 causes Crouzon syndrome and acanthosis nigricans*. *J Med Genet*, 1996. **33**(9): p. 744-8.
589. Nascimento, S.R., et al., *Clinical findings in four Brazilian families affected by Saethre-Chotzen syndrome without TWIST mutations*. *Cleft Palate Craniofac J*, 2004. **41**(3): p. 250-5.
590. Junior, H.M., et al., *Pfeiffer syndrome: clinical and genetic findings in five Brazilian families*. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2015. **20**(1): p. e52-8.
591. Raybaud, C. and C. Di Rocco, *Brain malformation in syndromic craniosynostoses, a primary disorder of white matter: a review*. *Childs Nerv Syst*, 2007. **23**(12): p. 1379-88.
592. Panchal, J. and V. Uttchin, *Management of craniosynostosis*. *Plast Reconstr Surg*, 2003. **111**(6): p. 2032-48; quiz 2049.

593. Nazzaro, A., et al., *Prenatal ultrasound diagnosis of a case of Pfeiffer syndrome without cloverleaf skull and review of the literature*. Prenat Diagn, 2004. **24**(11): p. 918-22.
594. Martinelli, P., et al., *Prenatal diagnosis of cloverleaf skull in the subtype 2 Pfeiffer syndrome*. Clin Dysmorphol, 1997. **6**(1): p. 89-90.
595. Soekarman, D., J.P. Fryns, and H. van den Berghe, *Pfeiffer acrocephalosyndactyly syndrome in mother and son with cloverleaf skull anomaly in the child*. Genet Couns, 1992. **3**(4): p. 217-20.
596. Kroczek, R.A., W. Muhlbauer, and I. Zimmermann, *Cloverleaf skull associated with Pfeiffer syndrome: pathology and management*. Eur J Pediatr, 1986. **145**(5): p. 442-5.
597. Konstantinova, B., et al., *[Kleeblattschadel syndrome (cloverleaf skull)]*. Akush Ginekol (Sofia), 1987. **26**(2): p. 33-7.
598. Ghose, S. and U. Mehta, *The Kleeblattschadel (cloverleaf skull) syndrome*. Indian J Ophthalmol, 1986. **34**(1): p. 61-6.
599. Angle, C.R., M.S. McIntire, and R.C. Moore, *Cloverleaf skull: Kleeblattschadel-deformity syndrome*. Am J Dis Child, 1967. **114**(2): p. 198-202.
600. Ang, B.U., et al., *Dura in the pathogenesis of syndromic craniosynostosis: fibroblast growth factor receptor 2 mutations in dural cells promote osteogenic proliferation and differentiation of osteoblasts*. J Craniofac Surg, 2010. **21**(2): p. 462-7.
601. Jabs, E.W., et al., *Jackson-Weiss and Crouzon syndromes are allelic with mutations in fibroblast growth factor receptor 2*. Nat Genet, 1994. **8**(3): p. 275-9.
602. Kan, S.H., et al., *Genomic screening of fibroblast growth-factor receptor 2 reveals a wide spectrum of mutations in patients with syndromic craniosynostosis*. Am J Hum Genet, 2002. **70**(2): p. 472-86.
603. Malcolm, S. and W. Reardon, *Fibroblast growth factor receptor-2 mutations in craniosynostosis*. Ann N Y Acad Sci, 1996. **785**: p. 164-70.
604. Oldridge, M., et al., *Mutations in the third immunoglobulin domain of the fibroblast growth factor receptor-2 gene in Crouzon syndrome*. Hum Mol Genet, 1995. **4**(6): p. 1077-82.
605. Pulleyn, L.J., et al., *Spectrum of craniosynostosis phenotypes associated with novel mutations at the fibroblast growth factor receptor 2 locus*. Eur J Hum Genet, 1996. **4**(5): p. 283-91.
606. Reardon, W., et al., *Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome*. Nat Genet, 1994. **8**(1): p. 98-103.
607. Wilkinson, C.C., et al., *Syndromic craniosynostosis, fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) mutations, and sacroccygeal eversion presenting as human tails*. Childs Nerv Syst, 2012. **28**(8): p. 1221-6.
608. Wilkie, A.O., et al., *Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome*. Nat Genet, 1995. **9**(2): p. 165-72.
609. Rutland, P., et al., *Identical mutations in the FGFR2 gene cause both Pfeiffer and Crouzon syndrome phenotypes*. Nat Genet, 1995. **9**(2): p. 173-6.
610. Chen, F., S. Sarabipour, and K. Hristova, *Multiple consequences of a single amino acid pathogenic RTK mutation: the A391E mutation in FGFR3*. PLoS One, 2013. **8**(2): p. e56521.
611. Meyers, G.A., et al., *Fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) transmembrane mutation in Crouzon syndrome with acanthosis nigricans*. Nat Genet, 1995. **11**(4): p. 462-4.
612. Schweitzer, D.N., et al., *Subtle radiographic findings of achondroplasia in patients with Crouzon syndrome with acanthosis nigricans due to an Ala391Glu substitution in FGFR3*. Am J Med Genet, 2001. **98**(1): p. 75-91.

613. Holmes, G., et al., *Early onset of craniosynostosis in an Apert mouse model reveals critical features of this pathology*. Dev Biol, 2009. **328**(2): p. 273-84.
614. Robin, N.H., et al., *Craniosynostosis, Philadelphia type: a new autosomal dominant syndrome with sagittal craniosynostosis and syndactyly of the fingers and toes*. Am J Med Genet, 1996. **62**(2): p. 184-91.
615. Hidestrand, P., H. Vasconez, and C. Cottrill, *Carpenter syndrome*. J Craniofac Surg, 2009. **20**(1): p. 254-6.
616. Blankenstein, R., et al., *Oral findings in Carpenter syndrome*. Int J Paediatr Dent, 2001. **11**(5): p. 352-60.
617. Der Kaloustian, V.M., A.A. Sinno, and S.I. Nassar, *Acrocephalopolysyndactyly, type II (Carpenter syndrome)*. Am J Dis Child, 1972. **124**(5): p. 716-8.
618. Shimozawa, N., *[Carpenter syndrome (acrocephalopolysyndactyly type II)]*. Ryoikibetsu Shokogun Shirizu, 2000(28 Pt 3): p. 571-3.
619. Temtamy, S.A., *Carpenter's syndrome: acrocephalopolysyndactyly. An autosomal recessive syndrome*. J Pediatr, 1966. **69**(1): p. 111-20.
620. Eaton, A.P., et al., *Carpenter syndrome--acrocephalopolysyndactyly type II*. Birth Defects Orig Artic Ser, 1974. **10**(9): p. 249-60.
621. Jenkins, D., et al., *RAB23 mutations in Carpenter syndrome imply an unexpected role for hedgehog signaling in cranial-suture development and obesity*. Am J Hum Genet, 2007. **80**(6): p. 1162-70.
622. Cohen, M.M., Jr., *Perspectives on craniosynostosis: sutural biology, some well-known syndromes, and some unusual syndromes*. J Craniofac Surg, 2009. **20 Suppl 1**: p. 646-51.
623. Goldstone, A.P. and P.L. Beales, *Genetic obesity syndromes*. Front Horm Res, 2008. **36**: p. 37-60.
624. American Roentgen Ray Society. and American Radium Society., *AJR. American journal of roentgenology*, Thomas.

American Roentgen Ray Society: Springfield, Ill.,

Leesburg, VA. p. v.

625. Hurst, J.A., et al., *Metopic and sagittal synostosis in Greig cephalopolysyndactyly syndrome: five cases with intragenic mutations or complete deletions of GLI3*. Eur J Hum Genet, 2011. **19**(7): p. 757-62.
626. Tartaglia, M., et al., *Jackson-Weiss syndrome: identification of two novel FGFR2 missense mutations shared with Crouzon and Pfeiffer craniosynostotic disorders*. Hum Genet, 1997. **101**(1): p. 47-50.
627. Nah, H.D., et al., *Phenotype profile of a genetic mouse model for Muenke syndrome*. Childs Nerv Syst, 2012. **28**(9): p. 1483-93.
628. Muenke, M., et al., *A unique point mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 gene (FGFR3) defines a new craniosynostosis syndrome*. Am J Hum Genet, 1997. **60**(3): p. 555-64.
629. Agochukwu, N.B., B.D. Solomon, and M. Muenke, *Impact of genetics on the diagnosis and clinical management of syndromic craniosynostoses*. Childs Nerv Syst, 2012. **28**(9): p. 1447-63.
630. Preston, R.A., et al., *A gene for Crouzon craniofacial dysostosis maps to the long arm of chromosome 10*. Nat Genet, 1994. **7**(2): p. 149-53.
631. Robertson, S.C., J.A. Tynan, and D.J. Donoghue, *RTK mutations and human syndromes when good receptors turn bad*. Trends Genet, 2000. **16**(6): p. 265-71.
632. Zollino, M., et al., *Partial duplication of the long arm of chromosome 15: confirmation of a causative role in craniosynostosis and definition of a 15q25-qter trisomy syndrome*. Am J Med Genet, 1999. **87**(5): p. 391-4.

633. Camera, G., M. Lituania, and M.M. Cohen, Jr., *Holoprosencephaly and primary craniosynostosis: the Genoa syndrome*. Am J Med Genet, 1993. **47**(8): p. 1161-5.
634. Lapunzina, P., et al., *Semilobar holoprosencephaly, coronal craniosynostosis, and multiple congenital anomalies: a severe expression of the Genoa syndrome or a newly recognized syndrome?* Am J Med Genet, 2001. **102**(3): p. 258-60.
635. Van Maldergem, L., et al., *Revisiting the craniosynostosis-radial ray hypoplasia association: Baller-Gerold syndrome caused by mutations in the RECQL4 gene*. J Med Genet, 2006. **43**(2): p. 148-52.
636. Gripp, K.W., et al., *TWIST gene mutation in a patient with radial aplasia and craniosynostosis: further evidence for heterogeneity of Baller-Gerold syndrome*. Am J Med Genet, 1999. **82**(2): p. 170-6.
637. Reichenbach, H., D. Hormann, and H. Theile, *[A further case with Baller-Gerold syndrome (craniosynostosis--radial aplasia syndrome)--overview and new viewpoints on a rare syndrome]*. Kinderarztl Prax, 1993. **61**(4-5): p. 161-7.
638. Boudreaux, J.M., et al., *Baller-Gerold syndrome: an 11th case of craniosynostosis and radial aplasia*. Am J Med Genet, 1990. **37**(4): p. 447-50.
639. Galea, P. and J.L. Tolmie, *Normal growth and development in a child with Baller-Gerold syndrome (craniosynostosis and radial aplasia)*. J Med Genet, 1990. **27**(12): p. 784-7.
640. Pelias, M.Z., D.W. Superneau, and T.F. Thurmon, *Brief clinical report: a sixth report (eighth case) of craniosynostosis-radial aplasia (Baller-Gerold) syndrome*. Am J Med Genet, 1981. **10**(2): p. 133-9.
641. Anyane-Yeboah, K., L. Gunning, and A.D. Bloom, *Baller-Gerold syndrome craniosynostosis-radial aplasia syndrome*. Clin Genet, 1980. **17**(2): p. 161-6.
642. Feingold, M., et al., *Craniosynostosis-radial aplasia: Baller-Gerold syndrome*. Am J Dis Child, 1979. **133**(12): p. 1279-80.
643. Tao, Y.C., et al., *Hypodontia in Beare-Stevenson syndrome: an example of dental anomalies in FGFR-related craniosynostosis syndromes*. Cleft Palate Craniofac J, 2010. **47**(3): p. 253-8.
644. Fonseca, R.F., et al., *Beare-Stevenson cutis gyrata syndrome: A new case of a c.1124Cright curved arrow G (Y375C) mutation in the FGFR2 gene*. Mol Med Rep, 2008. **1**(5): p. 753-5.
645. Izakovic, J., S. Leitner, and L.A. Schachner, *What syndrome is this? Beare-Stevenson cutis gyrata syndrome*. Pediatr Dermatol, 2003. **20**(4): p. 358-60.
646. Wang, T.J., et al., *Beare-Stevenson cutis gyrata syndrome with Chiari malformation*. Acta Neurochir (Wien), 2002. **144**(7): p. 743-5.
647. Akai, T., et al., *A case of Beare-Stevenson cutis gyrata syndrome confirmed by mutation analysis of the fibroblast growth factor receptor 2 gene*. Pediatr Neurosurg, 2002. **37**(2): p. 97-9.
648. Wang, T.J., et al., *Mutation in the FGFR2 gene in a Taiwanese patient with Beare-Stevenson cutis gyrata syndrome*. Clin Genet, 2002. **61**(3): p. 218-21.
649. Hsu, T.Y., et al., *Prenatal sonographic appearance of Beare-Stevenson cutis gyrata syndrome: two- and three-dimensional ultrasonographic findings*. Prenat Diagn, 2001. **21**(8): p. 665-7.
650. Kimura, J., *[Beare-Stevenson cutis gyrata syndrome]*. Ryoikibetsu Shokogun Shirizu, 2001(33): p. 259-60.
651. Przylepa, K.A., et al., *Fibroblast growth factor receptor 2 mutations in Beare-Stevenson cutis gyrata syndrome*. Nat Genet, 1996. **13**(4): p. 492-4.
652. Hall, B.D., et al., *Beare-Stevenson cutis gyrata syndrome*. Am J Med Genet, 1992. **44**(1): p. 82-9.

653. Uyama, A., et al., [*Multidisciplinary treatment for severe syndromic craniosynostosis*]. No Shinkei Geka, 2009. **37**(1): p. 25-34.
654. Flanagan, N., et al., *Familial craniosynostosis, anal anomalies, and porokeratosis: CAP syndrome*. J Med Genet, 1998. **35**(9): p. 763-6.
655. Fernandez-Jaen, A., et al., *Gomez-Lopez-Hernandez syndrome: two new cases and review of the literature*. Pediatr Neurol, 2009. **40**(1): p. 58-62.
656. Nur, B.G., et al., *Clinicogenetic study of Turkish patients with syndromic craniosynostosis and literature review*. Pediatr Neurol, 2014. **50**(5): p. 482-90.
657. Lahiri, S., B. Ghoshal, and D. Nandi, *A case of antley-bixler syndrome*. J Clin Neonatol, 2012. **1**(1): p. 46-8.
658. Hopkins, T.E. and S.J. Haines, *Rapid development of Chiari I malformation in an infant with Seckel syndrome and craniosynostosis. Case report and review of the literature*. J Neurosurg, 2003. **98**(5): p. 1113-5.
659. Wilkie, A.O., et al., *Prevalence and complications of single-gene and chromosomal disorders in craniosynostosis*. Pediatrics, 2010. **126**(2): p. e391-400.
660. Su, P.H., et al., *Pfeiffer-like syndrome with holoprosencephaly: a newborn with maternal smoking and alcohol exposure*. Pediatr Neonatol, 2009. **50**(5): p. 234-8.
661. Pollock, B.E., *Guiding neurosurgery by evidence*. Progress in neurological surgery, 2006, Basel ; New York: Karger. xii, 213 p.
662. Stoll, C., Y. Alembik, and B. Dott, *Associated malformations in cases with neural tube defects*. Genet Couns, 2007. **18**(2): p. 209-15.
663. Wininger, S.J. and A.E. Donnemfeld, *Syndromes identified in fetuses with prenatally diagnosed cephaloceles*. Prenat Diagn, 1994. **14**(9): p. 839-43.
664. Chen, C.P., S.R. Chern, and W. Wang, *Rapid determination of zygosity and common aneuploidies from amniotic fluid cells using quantitative fluorescent polymerase chain reaction following genetic amniocentesis in multiple pregnancies*. Hum Reprod, 2000. **15**(4): p. 929-34.
665. Suwanwela, C. and N. Suwanwela, *A morphological classification of sincipital encephalomeningoceles*. J Neurosurg, 1972. **36**(2): p. 201-11.
666. Bell, W.O., et al., *Prenatal diagnosis and pediatric neurosurgery*. Pediatr Neurosurg, 1996. **24**(3): p. 134-7; discussion 138.
667. Boyd, P.A., et al., *Evaluation of the prenatal diagnosis of neural tube defects by fetal ultrasonographic examination in different centres across Europe*. J Med Screen, 2000. **7**(4): p. 169-74.
668. Budorick, N.E., et al., *Cephalocele detection in utero: sonographic and clinical features*. Ultrasound Obstet Gynecol, 1995. **5**(2): p. 77-85.
669. Goldstein, R.B., A.S. LaPidus, and R.A. Filly, *Fetal cephaloceles: diagnosis with US*. Radiology, 1991. **180**(3): p. 803-8.
670. Jeanty, P., et al., *Prenatal diagnosis of fetal cephalocele: a sonographic spectrum*. Am J Perinatol, 1991. **8**(2): p. 144-9.
671. Levine, D. and P.D. Barnes, *Cortical maturation in normal and abnormal fetuses as assessed with prenatal MR imaging*. Radiology, 1999. **210**(3): p. 751-8.
672. Mernagh, J.R., et al., *US assessment of the fetal head and neck: a state-of-the-art pictorial review*. Radiographics, 1999. **19 Spec No**: p. S229-41.
673. Oi, S., et al., [*New clinical phase in intrauterine diagnosis and therapeutic modalities of CNS anomalies*]. No Shinkei Geka, 1989. **17**(11): p. 1029-35.
674. van Zalen-Sprock, R.M., J.M. van Vugt, and H.P. van Geijn, *First-trimester sonographic detection of neurodevelopmental abnormalities in some single-gene disorders*. Prenat Diagn, 1996. **16**(3): p. 199-202.

675. Kohrmann, M., et al., *Nasal meningoencephalocele, an unusual cause for recurrent meningitis. Case report and review of the literature.* J Neurol, 2007. **254**(2): p. 259-60.
676. Kumagai, K., [*Congenital anomalies of the central nervous system--from the pediatric standpoint*]. No To Hattatsu, 1991. **23**(2): p. 177-82.
677. Brunelle, F., et al., *Intracranial venous anomalies associated with atretic cephaloceles.* Pediatr Radiol, 2000. **30**(11): p. 743-7.
678. Martinez-Lage, J.F., et al., *Neurosurgical management of Walker-Warburg syndrome.* Childs Nerv Syst, 1995. **11**(3): p. 145-53.
679. Vajsar, J. and H. Schachter, *Walker-Warburg syndrome.* Orphanet J Rare Dis, 2006. **1**: p. 29.
680. Shahabi, S. and A. Busine, *Prenatal diagnosis of an epidermal scalp cyst simulating an encephalocele.* Prenat Diagn, 1998. **18**(4): p. 373-7.
681. Haafiz, A.B., R. Sharma, and W.J. Faillace, *Congenital midline nasofrontal mass. Two case reports with a clinical review.* Clin Pediatr (Phila), 1995. **34**(9): p. 482-6.
682. Griessenauer, C.J., et al., *Enlarged parietal foramina: a review of genetics, prognosis, radiology, and treatment.* Childs Nerv Syst, 2013. **29**(4): p. 543-7.
683. Mangels, K.J., et al., *Fetal MRI in the evaluation of intrauterine myelomeningocele.* Pediatr Neurosurg, 2000. **32**(3): p. 124-31.
684. Morioka, T., et al., *Detailed anatomy of intracranial venous anomalies associated with atretic parietal cephaloceles revealed by high-resolution 3D-CISS and high-field T2-weighted reversed MR images.* Childs Nerv Syst, 2009. **25**(3): p. 309-15.
685. Sertie, A.L., et al., *A gene which causes severe ocular alterations and occipital encephalocele (Knobloch syndrome) is mapped to 21q22.3.* Hum Mol Genet, 1996. **5**(6): p. 843-7.
686. Yis, U., et al., *A case of Walker-Warburg syndrome resulting from a homozygous POMT1 mutation.* Eur J Paediatr Neurol, 2007. **11**(1): p. 46-9.
687. Bouchet, C., et al., *Detection of an Alu insertion in the POMT1 gene from three French Walker Warburg syndrome families.* Mol Genet Metab, 2007. **90**(1): p. 93-6.
688. Khalaf, S.S. and R.B. Tareef, *Walker-Warburg Syndrome.* J AAPOS, 2006. **10**(5): p. 486-8.
689. van Reeuwijk, J., et al., *The expanding phenotype of POMT1 mutations: from Walker-Warburg syndrome to congenital muscular dystrophy, microcephaly, and mental retardation.* Hum Mutat, 2006. **27**(5): p. 453-9.
690. Wang, A.C., et al., *Spontaneous intracranial hemorrhage and multiple intracranial aneurysms in a patient with Roberts/SC phocomelia syndrome.* J Neurosurg Pediatr, 2011. **8**(5): p. 460-3.
691. Takezawa, N., et al., [*Pituitary dwarfism associated with morning glory syndrome and transsphenoidal encephalocele: a case report*]. No To Hattatsu, 1987. **19**(6): p. 492-6.
692. Tuft, S.J. and R.S. Clemett, *Dysplastic optic discs in association with transsphenoidal encephalocele and hypopituitary dwarfism: a case report.* Aust J Ophthalmol, 1983. **11**(4): p. 309-13.
693. Elgin, V.E., et al., *Extramedullary hematopoiesis within a frontoethmoidal encephalocele in a newborn with holoprosencephaly.* Pediatr Dev Pathol, 2001. **4**(3): p. 289-97.
694. Hutchison, J.W., J. Stovring, and P.T. Turner, *Occipital encephalocele with holoprosencephaly and aqueduct stenosis.* Surg Neurol, 1979. **12**(4): p. 331-5.
695. Shiroyama, Y. and T. Mitani, [*A case of holoprosencephaly with parietal encephalocele*]. No Shinkei Geka, 1987. **15**(10): p. 1103-8.

696. Martinez-Frias, M.L., et al., *Thanatophoric dysplasia type II with encephalocele and semilobar holoprosencephaly: Insights into its pathogenesis*. Am J Med Genet A, 2011. **155A**(1): p. 197-202.
697. Colombo, P., G.A. Bianchi, and V. Meregalli, *[Evaluation of pathogenesis of encephalocele, high spina bifida and congenital clubfoot not forming part of any known syndrome: a case report]*. Minerva Pediatr, 1996. **48**(3): p. 105-11.
698. Bravo, Z. and A. Matos, *[Spina bifida with encephalocele]*. Acta Pediatr Esp, 1952. **10**(117): p. 708-15.
699. Deak, K.L., et al., *Further evidence for a maternal genetic effect and a sex-influenced effect contributing to risk for human neural tube defects*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2008. **82**(10): p. 662-9.
700. Anderson, J.L., et al., *Maternal obesity, gestational diabetes, and central nervous system birth defects*. Epidemiology, 2005. **16**(1): p. 87-92.
701. Kalousek, D.K. and S. Bamforth, *Amnion rupture sequence in previable fetuses*. Am J Med Genet, 1988. **31**(1): p. 63-73.
702. Suarez, L., K. Cardarelli, and K. Hendricks, *Maternal stress, social support, and risk of neural tube defects among Mexican Americans*. Epidemiology, 2003. **14**(5): p. 612-6.
703. Schmidt, K.L., et al., *Ultrastructure of trypan blue-induced ocular defects II. Cornea and mesenchyme*. Teratology, 1984. **29**(1): p. 105-16.
704. Schmidt, K.L., et al., *Ultrastructure of trypan blue induced ocular defects: I. Retina and lens*. Teratology, 1983. **28**(1): p. 131-44.
705. Fox, M.H., *The influence of the fetal genome on trypan blue-induced cardiovascular defects*. Teratology, 1972. **6**(3): p. 339-49.
706. Vickers, T.H., *[Morphology of defects of the neurovertebral axis caused by trypan blue in rats]*. Beitr Pathol Anat, 1963. **128**: p. 39-62.
707. Gilbert, C. and J. Gillman, *The morphogenesis of trypan blue induced defects of the eye*. S Afr J Med Sci, 1954. **19**(4): p. 147-54.
708. Carpenter, S.J., *Developmental analysis of cephalic axial dysraphic disorders in arsenic-treated hamster embryos*. Anat Embryol (Berl), 1987. **176**(3): p. 345-65.
709. Chen, B.H., et al., *NTD prevalences in central California before and after folic acid fortification*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2008. **82**(8): p. 547-52.
710. Kalter, H., *Folic acid and NTD--continued: genetic variants*. Teratology, 2002. **66**(2): p. 55-6.
711. Kalter, H., *Folic acid and NTD-disputed connection*. Teratology, 2001. **64**(6): p. 318-9.
712. Nakouzi, G.A. and J.H. Nadeau, *Does dietary folic acid supplementation in mouse NTD models affect neural tube development or gamete preference at fertilization?* BMC Genet, 2014. **15**: p. 91.
713. Pepe, F., et al., *[Periconceptual folic acid intake by Sicilian couples at a risk of recurrence of NTD]*. Minerva Ginecol, 1999. **51**(10): p. 399-401.
714. Piyathilake, C., et al., *Determinants of neural tube defect (NTD)-protective circulating concentrations of folate in women of child-bearing age in the US post-folic acid fortification era*. Nutr Res Pract, 2013. **7**(4): p. 315-25.
715. Dias, M.S. and V. Li, *Pediatric neurosurgical disease*. Pediatr Clin North Am, 1998. **45**(6): p. 1539-78, x.
716. *The practice of neurosurgery*, 1998, Williams & Wilkins Electronic,; Baltimore, MD. p. 1 CD-ROM.
717. Tindall, G.T., P.R. Cooper, and D.L. Barrow, *The practice of neurosurgery*. 1996, Baltimore, Md. ; London: Williams & Wilkins.
718. McComb, J.G., *Spinal and cranial neural tube defects*. Semin Pediatr Neurol, 1997. **4**(3): p. 156-66.

719. Marks, J.D. and B. Khoshnood, *Epidemiology of common neurosurgical diseases in the neonate*. Neurosurg Clin N Am, 1998. **9**(1): p. 63-72.
720. Yen, I.H., et al., *The changing epidemiology of neural tube defects. United States, 1968-1989*. Am J Dis Child, 1992. **146**(7): p. 857-61.
721. Saxena, A.K., S. Pandey, and L.K. Pandey, *Genetic diversity of stem cells and their functional impact on the development of neural tube defects in Eastern population of India*. Genet Mol Res, 2013. **12**(3): p. 2380-90.
722. Schuler-Faccini, L., et al., *Health needs assessment for congenital anomalies in middle-income countries: Examining the case for neural tube defects in Brazil*. J Community Genet, 2014. **5**(2): p. 147-55.
723. Walters, J., S. Ashwal, and T. Masek, *Anencephaly: where do we now stand?* Semin Neurol, 1997. **17**(3): p. 249-55.
724. Mattsson, S. and G. Gladh, *[Children with meningomyelocele become adults!]*. Lakartidningen, 2005. **102**(37): p. 2566-70.
725. O'Rahilly, R. and F. Muller, *Neurulation in the normal human embryo*. Ciba Found Symp, 1994. **181**: p. 70-82; discussion 82-9.
726. Sewell, M.J., Y.E. Chiu, and B.A. Drolet, *Neural tube dysraphism: review of cutaneous markers and imaging*. Pediatr Dermatol, 2015. **32**(2): p. 161-70.
727. Selden, N.R., *Spinal dysraphism: hidden meanings and cutaneous markers. Concerning the articles by Sasani et al. (Pediatr Neurosurg 2008;44:360-370) and Baradaran et al. (Pediatr Neurosurg 2008;44:353-359)*. Pediatr Neurosurg, 2008. **44**(5): p. 371-2.
728. Antony, F.C. and C.A. Holden, *Diffuse hypertrichosis and faun-tail naevus as cutaneous markers of spinal dysraphism*. Clin Exp Dermatol, 2002. **27**(8): p. 645-8.
729. Drolet, B., *Birthmarks to worry about. Cutaneous markers of dysraphism*. Dermatol Clin, 1998. **16**(3): p. 447-53.
730. George, T.M. and L.H. Fagan, *Adult tethered cord syndrome in patients with postrepair myelomeningocele: an evidence-based outcome study*. J Neurosurg, 2005. **102**(2 Suppl): p. 150-6.
731. Li, Z., et al., *Maternal severe stressful life events and risk of neural tube defects among rural Chinese*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2013. **97**(2): p. 109-14.
732. Jentink, J., et al., *Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study*. BMJ, 2010. **341**: p. c6581.
733. Smithells, R.W., S. Sheppard, and C.J. Schorah, *Vitamin deficiencies and neural tube defects*. Arch Dis Child, 1976. **51**(12): p. 944-50.
734. Smithells, R.W., et al., *Apparent prevention of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation*. Arch Dis Child, 1981. **56**(12): p. 911-8.
735. Smithells, R.W., et al., *Apparent prevention of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. 1981*. Int J Epidemiol, 2011. **40**(5): p. 1146-54.
736. Smithells, R.W. and S. Sheppard, *Possible prevention of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation*. Lancet, 1980. **1**(8169): p. 647.
737. Smithells, R.W., et al., *Possible prevention of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation*. Lancet, 1980. **1**(8164): p. 339-40.
738. *Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study*. MRC Vitamin Study Research Group. Lancet, 1991. **338**(8760): p. 131-7.
739. Czeizel, A.E. and I. Dudas, *Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation*. N Engl J Med, 1992. **327**(26): p. 1832-5.
740. Bjorklund, N.K. and R. Gordon, *A hypothesis linking low folate intake to neural tube defects due to failure of post-translation methylations of the cytoskeleton*. Int J Dev Biol, 2006. **50**(2-3): p. 135-41.

741. Botto, L.D., et al., *International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working?* BMJ, 2005. **330**(7491): p. 571.
742. Canfield, M.A., et al., *Changes in the birth prevalence of selected birth defects after grain fortification with folic acid in the United States: findings from a multi-state population-based study.* Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2005. **73**(10): p. 679-89.
743. *Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects.* MMWR Recomm Rep, 1992. **41**(RR-14): p. 1-7.
744. Grewal, J., et al., *Maternal periconceptional smoking and alcohol consumption and risk for select congenital anomalies.* Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2008. **82**(7): p. 519-26.
745. Wang, M., et al., *Periconceptional factors affect the risk of neural tube defects in offspring: a hospital-based case-control study in China.* J Matern Fetal Neonatal Med, 2013. **26**(11): p. 1132-8.
746. Wlodarczyk, B.J., et al., *Arsenic-induced gene expression changes in the neural tube of folate transport defective mouse embryos.* Neurotoxicology, 2006. **27**(4): p. 547-57.
747. Lu, Q.B., et al., *Previous abortion and the risk of neural tube defects: a case-control study.* J Reprod Med, 2011. **56**(9-10): p. 431-6.
748. Botto, L.D., et al., *Neural-tube defects.* N Engl J Med, 1999. **341**(20): p. 1509-19.
749. Campbell, L.R., D.H. Dayton, and G.S. Sohal, *Neural tube defects: a review of human and animal studies on the etiology of neural tube defects.* Teratology, 1986. **34**(2): p. 171-87.
750. Obeidi, N., et al., *The natural history of anencephaly.* Prenat Diagn, 2010. **30**(4): p. 357-60.
751. Canfield, M.A., et al., *Anencephaly and spina bifida among Hispanics: maternal, sociodemographic, and acculturation factors in the National Birth Defects Prevention Study.* Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2009. **85**(7): p. 637-46.
752. Stevenson, R.E., et al., *Decline in prevalence of neural tube defects in a high-risk region of the United States.* Pediatrics, 2000. **106**(4): p. 677-83.
753. Missmer, S.A., et al., *Exposure to fumonisins and the occurrence of neural tube defects along the Texas-Mexico border.* Environ Health Perspect, 2006. **114**(2): p. 237-41.
754. Canfield, M.A., et al., *The prevalence and predictors of anencephaly and spina bifida in Texas.* Paediatr Perinat Epidemiol, 2009. **23**(1): p. 41-50.
755. Cameron, M. and P. Moran, *Prenatal screening and diagnosis of neural tube defects.* Prenat Diagn, 2009. **29**(4): p. 402-11.
756. Wilson, R.D., et al., *Prenatal screening, diagnosis, and pregnancy management of fetal neural tube defects.* J Obstet Gynaecol Can, 2014. **36**(10): p. 927-42.
757. Cuckle, H.S., N.J. Wald, and P.M. Cuckle, *Prenatal screening and diagnosis of neural tube defects in England and Wales in 1985.* Prenat Diagn, 1989. **9**(6): p. 393-400.
758. Milunsky, A., et al., *Prenatal diagnosis of neural tube defects. VIII. The importance of serum alpha-fetoprotein screening in diabetic pregnant women.* Am J Obstet Gynecol, 1982. **142**(8): p. 1030-2.
759. Milunsky, A., et al., *Prenatal diagnosis of neural tube defects. IV. Maternal serum alpha-fetoprotein screening.* Obstet Gynecol, 1980. **55**(1): p. 60-6.
760. Philipp, T., et al., *Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies.* Hum Reprod, 2003. **18**(8): p. 1724-32.

761. Poretti, A., et al., *Postnatal in-vivo MRI findings in anencephaly*. *Neuropediatrics*, 2010. **41**(6): p. 264-6.
762. Kibar, Z., et al., *Mutations in VANGL1 associated with neural-tube defects*. *N Engl J Med*, 2007. **356**(14): p. 1432-7.
763. Merello, E., et al., *Expanding the mutational spectrum associated to neural tube defects: literature revision and description of novel VANGL1 mutations*. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2015. **103**(1): p. 51-61.
764. Tinker, S.C., et al., *Estimate of the potential impact of folic acid fortification of corn masa flour on the prevention of neural tube defects*. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2013. **97**(10): p. 649-57.
765. Berry, R.J., et al., *Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention*. *N Engl J Med*, 1999. **341**(20): p. 1485-90.
766. Oakley, G.P., Jr., *The scientific basis for eliminating folic acid-preventable spina bifida: a modern miracle from epidemiology*. *Ann Epidemiol*, 2009. **19**(4): p. 226-30.
767. Campbell, R.K., *The unnecessary epidemic of folic acid-preventable spina bifida and anencephaly*. *Pediatrics*, 2001. **108**(4): p. 1048-50.
768. Brent, R.L., G.P. Oakley, Jr., and D.R. Mattison, *The unnecessary epidemic of folic acid-preventable spina bifida and anencephaly*. *Pediatrics*, 2000. **106**(4): p. 825-7.
769. Mathews, T.J., M.A. Honein, and J.D. Erickson, *Spina bifida and anencephaly prevalence--United States, 1991-2001*. *MMWR Recomm Rep*, 2002. **51**(RR-13): p. 9-11.
770. Youngblood, M.E., et al., *2012 Update on global prevention of folic acid-preventable spina bifida and anencephaly*. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2013. **97**(10): p. 658-63.
771. Sancken, U. and I. Bartels, *Biochemical screening for chromosomal disorders and neural tube defects (NTD): is adjustment of maternal alpha-fetoprotein (AFP) still appropriate in insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM)?* *Prenat Diagn*, 2001. **21**(5): p. 383-6.
772. Kramer, R.L., et al., *Effect of adjustment of maternal serum alpha-fetoprotein levels in insulin-dependent diabetes mellitus*. *Am J Med Genet*, 1998. **75**(2): p. 176-8.
773. Leck, I., *Maternal hyperthermia and anencephaly*. *Lancet*, 1978. **1**(8065): p. 671-2.
774. Miller, P., D.W. Smith, and T.H. Shepard, *Maternal hyperthermia as a possible cause of anencephaly*. *Lancet*, 1978. **1**(8063): p. 519-21.
775. Wang, M., et al., *Maternal flu or fever, medications use in the first trimester and the risk for neural tube defects: a hospital-based case-control study in China*. *Childs Nerv Syst*, 2014. **30**(4): p. 665-71.
776. Li, Z., et al., *Maternal flu or fever, medication use, and neural tube defects: a population-based case-control study in Northern China*. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2007. **79**(4): p. 295-300.
777. Lynberg, M.C., et al., *Maternal flu, fever, and the risk of neural tube defects: a population-based case-control study*. *Am J Epidemiol*, 1994. **140**(3): p. 244-55.
778. Day-Salvatore, D.L., et al., *Genetics casebook. Amniotic band disruption sequence*. *J Perinatol*, 1995. **15**(1): p. 74-7.
779. Harrington, B.J., E.O. Horger, and J.G. Edwards, *A counseling dilemma involving anencephaly, acrania and amniotic bands*. *Genet Couns*, 1992. **3**(4): p. 183-6.
780. Blanco-Munoz, J., M. Lacasana, and V.H. Borja-Aburto, *Maternal miscarriage history and risk of anencephaly*. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2006. **20**(3): p. 210-8.
781. Sutton, L.N., D.A. Bruce, and L. Schut, *Hydranencephaly versus maximal hydrocephalus: an important clinical distinction*. *Neurosurgery*, 1980. **6**(1): p. 34-8.

782. Dublin, A.B. and B.N. French, *Diagnostic image evaluation of hydranencephaly and pictorially similar entities, with emphasis on computed tomography*. Radiology, 1980. **137**(1 Pt 1): p. 81-91.
783. Jallo, G.I., K.F. Kothbauer, and G. Pradilla, *Controversies in pediatric neurosurgery*. 2010, New York: Thieme. xix, 263 p.
784. Wallis, D. and M. Muenke, *Mutations in holoprosencephaly*. Hum Mutat, 2000. **16**(2): p. 99-108.
785. Gripp, K.W., et al., *Mutations in TGIF cause holoprosencephaly and link NODAL signalling to human neural axis determination*. Nat Genet, 2000. **25**(2): p. 205-8.
786. Tanaka, T. and J.G. Gleeson, *Genetics of brain development and malformation syndromes*. Curr Opin Pediatr, 2000. **12**(6): p. 523-8.
787. Davidson, H.D., R. Abraham, and R.E. Steiner, *Agenesis of the corpus callosum: magnetic resonance imaging*. Radiology, 1985. **155**(2): p. 371-3.
788. Atlas, S.W., et al., *Corpus callosum and limbic system: neuroanatomic MR evaluation of developmental anomalies*. Radiology, 1986. **160**(2): p. 355-62.
789. Loeser, J.D. and E.C. Alvord, Jr., *Agenesis of the corpus callosum*. Brain, 1968. **91**(3): p. 553-70.
790. Loeser, J.D. and E.C. Alvord, Jr., *Clinicopathological correlations in agenesis of the corpus callosum*. Neurology, 1968. **18**(8): p. 745-56.
791. Garcia-Arreza, A., et al., *Isolated absence of septum pellucidum: prenatal diagnosis and outcome*. Fetal Diagn Ther, 2013. **33**(2): p. 130-2.
792. Taveras, J.M. and J.M.D.n. Taveras, *Neuroradiology*. 3rd ed. / Juan M. Taveras, with a chapter on Endovascular therapeutic neuroradiology by John Pile-Spellman. ed. 1996, Baltimore, Md. ; London: Williams & Wilkins.
793. Smith, D.W. and K.L. Jones, *Smith's Recognizable patterns of human malformation*. 4th ed. / Kenneth Lyons Jones. ed. 1988, Philadelphia: W.B. Saunders.
794. *Pediatric neurosurgery : surgery of the developing nervous system*. 1982, New York ; London: Grune & Stratton.
795. Samren, E.B., et al., *Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring*. Ann Neurol, 1999. **46**(5): p. 739-46.
796. Sandor, S., et al., *Alcohol--risk factor in prenatal pathology (alcohol embryo- and fetopathy)*. Sante Publique (Bucur), 1990. **33**(1): p. 69-76.
797. Peiffer, J., et al., *Alcohol embryo- and fetopathy. Neuropathology of 3 children and 3 fetuses*. J Neurol Sci, 1979. **41**(2): p. 125-37.
798. Ronen, G.M. and W.L. Andrews, *Holoprosencephaly as a possible embryonic alcohol effect*. Am J Med Genet, 1991. **40**(2): p. 151-4.
799. Bonnemann, C. and P. Meinecke, *Holoprosencephaly as a possible embryonic alcohol effect: another observation*. Am J Med Genet, 1990. **37**(3): p. 431-2.
800. Coulter, C.L., et al., *Midline cerebral dysgenesis, dysfunction of the hypothalamic-pituitary axis, and fetal alcohol effects*. Arch Neurol, 1993. **50**(7): p. 771-5.
801. Koehler, P.J., *Chiari's description of cerebellar ectopy (1891). With a summary of Cleland's and Arnold's contributions and some early observations on neural-tube defects*. J Neurosurg, 1991. **75**(5): p. 823-6.
802. Carmel, P.W., *Management of the Chiari malformations in childhood*. Clin Neurosurg, 1983. **30**: p. 385-406.
803. Iskandar, B.J., et al., *The resolution of syringohydromyelia without hindbrain herniation after posterior fossa decompression*. J Neurosurg, 1998. **89**(2): p. 212-6.
804. Spillane, J.D., C. Pallis, and A.M. Jones, *Developmental abnormalities in the region of the foramen magnum*. Brain, 1957. **80**(1): p. 11-48.
805. Paul, K.S., et al., *Arnold-Chiari malformation. Review of 71 cases*. J Neurosurg, 1983. **58**(2): p. 183-7.

806. *Contemporary neurosurgery*. 1979, Baltimore: Williams & Wilkins Co.
807. Schanker, B.D., et al., *Familial Chiari malformation: case series*. Neurosurg Focus, 2011. **31**(3): p. E1.
808. Levy, W.J., L. Mason, and J.F. Hahn, *Chiari malformation presenting in adults: a surgical experience in 127 cases*. Neurosurgery, 1983. **12**(4): p. 377-90.
809. Deng, X., et al., *Asymmetry of tonsillar ectopia, syringomyelia and clinical manifestations in adult Chiari I malformation*. Acta Neurochir (Wien), 2014. **156**(4): p. 715-22.
810. Bejjani, G.K., *Definition of the adult Chiari malformation: a brief historical overview*. Neurosurg Focus, 2001. **11**(1): p. E1.
811. Gingold, S.I. and J.A. Winfield, *Oscillopsia and primary cerebellar ectopia: case report and review of the literature*. Neurosurgery, 1991. **29**(6): p. 932-6.
812. Rhoton, A.L., Jr., *Microsurgery of Arnold-Chiari malformation in adults with and without hydromyelia*. J Neurosurg, 1976. **45**(5): p. 473-83.
813. Furtado, S.V., S. Thakar, and A.S. Hegde, *Correlation of functional outcome and natural history with clinicoradiological factors in surgically managed pediatric Chiari I malformation*. Neurosurgery, 2011. **68**(2): p. 319-27; discussion 328.
814. Massimi, L., et al., *Natural history of Chiari type I malformation in children*. Neurol Sci, 2011. **32 Suppl 3**: p. S275-7.
815. Novegno, F., et al., *The natural history of the Chiari Type I anomaly*. J Neurosurg Pediatr, 2008. **2**(3): p. 179-87.
816. Rekate, H.L., *Natural history of the Chiari Type I anomaly*. J Neurosurg Pediatr, 2008. **2**(3): p. 177-8; discussion 178.
817. Strahle, J., et al., *Natural history of Chiari malformation Type I following decision for conservative treatment*. J Neurosurg Pediatr, 2011. **8**(2): p. 214-21.
818. Whitson, W.J., et al., *A prospective natural history study of nonoperatively managed Chiari I malformation: does follow-up MRI surveillance alter surgical decision making?* J Neurosurg Pediatr, 2015: p. 1-8.
819. Aboulezz, A.O., et al., *Position of cerebellar tonsils in the normal population and in patients with Chiari malformation: a quantitative approach with MR imaging*. J Comput Assist Tomogr, 1985. **9**(6): p. 1033-6.
820. Barkovich, A.J., et al., *Significance of cerebellar tonsillar position on MR*. AJNR Am J Neuroradiol, 1986. **7**(5): p. 795-9.
821. Mikulis, D.J., et al., *Variance of the position of the cerebellar tonsils with age: preliminary report*. Radiology, 1992. **183**(3): p. 725-8.
822. Meadows, J., et al., *Asymptomatic Chiari Type I malformations identified on magnetic resonance imaging*. J Neurosurg, 2000. **92**(6): p. 920-6.
823. Schroeder, H.W., et al., *Analysis of aqueductal cerebrospinal fluid flow after endoscopic aqueductoplasty by using cine phase-contrast magnetic resonance imaging*. J Neurosurg, 2000. **93**(2): p. 237-44.
824. Bergstrand, G., et al., *Cardiac gated MR imaging of cerebrospinal fluid flow*. J Comput Assist Tomogr, 1985. **9**(6): p. 1003-6.
825. Bhadelia, R.A., A.R. Bogdan, and S.M. Wolpert, *Analysis of cerebrospinal fluid flow waveforms with gated phase-contrast MR velocity measurements*. AJNR Am J Neuroradiol, 1995. **16**(2): p. 389-400.
826. Bhadelia, R.A., et al., *Cerebrospinal fluid flow waveforms: analysis in patients with Chiari I malformation by means of gated phase-contrast MR imaging velocity measurements*. Radiology, 1995. **196**(1): p. 195-202.
827. Bradley, W.G., Jr., et al., *Normal-pressure hydrocephalus: evaluation with cerebrospinal fluid flow measurements at MR imaging*. Radiology, 1996. **198**(2): p. 523-9.

828. Enzmann, D.R. and N.J. Pelc, *Normal flow patterns of intracranial and spinal cerebrospinal fluid defined with phase-contrast cine MR imaging*. Radiology, 1991. **178**(2): p. 467-74.
829. Enzmann, D.R. and N.J. Pelc, *Cerebrospinal fluid flow measured by phase-contrast cine MR*. AJNR Am J Neuroradiol, 1993. **14**(6): p. 1301-7; discussion 1309-10.
830. Levy, L.M. and G. Di Chiro, *MR phase imaging and cerebrospinal fluid flow in the head and spine*. Neuroradiology, 1990. **32**(5): p. 399-406.
831. Quencer, R.M., M.J. Post, and R.S. Hinks, *Cine MR in the evaluation of normal and abnormal CSF flow: intracranial and intraspinal studies*. Neuroradiology, 1990. **32**(5): p. 371-91.
832. Henry-Feugeas, M.C., et al., *Temporal and spatial assessment of normal cerebrospinal fluid dynamics with MR imaging*. Magn Reson Imaging, 1993. **11**(8): p. 1107-18.
833. Watabe, N., et al., *Quantitative analysis of cerebrospinal fluid flow in patients with cervical spondylosis using cine phase-contrast magnetic resonance imaging*. Neurosurgery, 1999. **44**(4): p. 779-84.
834. Barkhof, F., et al., *Phase-contrast cine MR imaging of normal aqueductal CSF flow. Effect of aging and relation to CSF void on modulus MR*. Acta Radiol, 1994. **35**(2): p. 123-30.
835. Speer, M.C., et al., *A genetic hypothesis for Chiari I malformation with or without syringomyelia*. Neurosurg Focus, 2000. **8**(3): p. E12.
836. Boyles, A.L., et al., *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, 2006. **140**(24): p. 2776-85.
837. Milhorat, T.H., et al., *Syndrome of occipitoatlantoaxial hypermobility, cranial settling, and chiari malformation type I in patients with hereditary disorders of connective tissue*. J Neurosurg Spine, 2007. **7**(6): p. 601-9.
838. Bahuleyan, B., et al., *Supracerebellar arachnoid cyst - A rare cause of acquired Chiari I malformation*. J Clin Neurosci, 2007. **14**(9): p. 895-8.
839. Sathi, S. and P.E. Stieg, *"Acquired" Chiari I malformation after multiple lumbar punctures: case report*. Neurosurgery, 1993. **32**(2): p. 306-9; discussion 309.
840. Tubbs, R.S., et al., *Children with growth hormone deficiency and Chiari I malformation: a morphometric analysis of the posterior cranial fossa*. Pediatr Neurosurg, 2003. **38**(6): p. 324-8.
841. Verma, R. and H.N. Praharaaj, *Unusual association of Arnold-Chiari malformation and vitamin B12 deficiency*. BMJ Case Rep, 2012. **2012**.
842. Tubbs, R.S., et al., *Institutional experience with 500 cases of surgically treated pediatric Chiari malformation Type I*. J Neurosurg Pediatr, 2011. **7**(3): p. 248-56.
843. Stevenson, K.L., *Chiari Type II malformation: past, present, and future*. Neurosurg Focus, 2004. **16**(2): p. E5.
844. McLone, D.G., *Continuing concepts in the management of spina bifida*. Pediatr Neurosurg, 1992. **18**(5-6): p. 254-6.
845. Cleland, *Contribution to the Study of Spina Bifida, Encephalocele, and Anencephalus*. J Anat Physiol, 1883. **17**(Pt 3): p. 257-92.
846. Choux, M., *Pediatric neurosurgery*. 1999, London: Churchill Livingstone.
847. Gardner, W.J., *The dysraphic states, from syringomyelia to anencephaly [by] W. James Gardner*. 1973: Amsterdam, Excerpta Medica.
848. Welch, K., et al., *Chiari I "malformations"--an acquired disorder?* J Neurosurg, 1981. **55**(4): p. 604-9.
849. Naidich, T.P., et al., *Computed tomographic signs of the Chiari II malformation. Part I: Skull and dural partitions*. Radiology, 1980. **134**(1): p. 65-71.

850. Rekate, H.L., *To shunt or not to shunt: hydrocephalus and dysraphism*. Clin Neurosurg, 1985. **32**: p. 593-607.
851. Daniel, P.M. and S.J. Strich, *Some observations on the congenital deformity of the central nervous system known as the Arnold-Chiari malformation*. J Neuropathol Exp Neurol, 1958. **17**(2): p. 255-66.
852. Marin-Padilla, M. and T.M. Marin-Padilla, *Morphogenesis of experimentally induced Arnold--Chiari malformation*. J Neurol Sci, 1981. **50**(1): p. 29-55.
853. Padget, D.H., *Development of so-called dysraphism; with embryologic evidence of clinical Arnold-Chiari and Dandy-Walker malformations*. Johns Hopkins Med J, 1972. **130**(3): p. 127-65.
854. Goldstein, F. and J.J. Kepes, *The role of traction in the development of the Arnold-Chiari malformation. An experimental study*. J Neuropathol Exp Neurol, 1966. **25**(4): p. 654-66.
855. Peach, B., *The Arnold-Chiari Malformation; Morphogenesis*. Arch Neurol, 1965. **12**: p. 527-35.
856. McLone, D.G. and P.A. Knepper, *The cause of Chiari II malformation: a unified theory*. Pediatr Neurosci, 1989. **15**(1): p. 1-12.
857. Tajima, M., et al., *[Craniolacunia in newborns with myelomeningocele and encephalocele (author's transl)]*. No Shinkei Geka, 1978. **6**(10): p. 975-9.
858. Shigemori, M., et al., *[Two cases of craniolacunia associated with meningocele and meningoencephalocele (author's transl)-a1]*. No Shinkei Geka, 1976. **4**(8): p. 785-90.
859. Rath, G.P., P.K. Bithal, and A. Chaturvedi, *Atypical presentations in Chiari II malformation*. Pediatr Neurosurg, 2006. **42**(6): p. 379-82.
860. Graham, M.D., *Bilateral vocal cord paralysis associated with meningomyelocele and the Arnold-Chiari malformation*. Laryngoscope, 1963. **73**: p. 85-92.
861. Pollack, I.F., et al., *Outcome following hindbrain decompression of symptomatic Chiari malformations in children previously treated with myelomeningocele closure and shunts*. J Neurosurg, 1992. **77**(6): p. 881-8.
862. Park, T.S., et al., *Experience with surgical decompression of the Arnold-Chiari malformation in young infants with myelomeningocele*. Neurosurgery, 1983. **13**(2): p. 147-52.
863. Cheek, W.R. and A.E. Marlin, *Pediatric neurosurgery : surgery of the developing nervous system*. 3rd ed. ed. 1994, Philadelphia ; London: Saunders.
864. Snow, J.B., Jr. and K.A. Rogers, Jr., *Bilateral Abductor Paralysis of the Vocal Cords Secondary to the Arnold-Chiari Malformation and Its Management*. Laryngoscope, 1965. **75**: p. 316-21.
865. Ruge, J.R., et al., *Anatomical progression of the Chiari II malformation*. Childs Nerv Syst, 1992. **8**(2): p. 86-91.
866. Vandertop, W.P., et al., *Surgical decompression for symptomatic Chiari II malformation in neonates with myelomeningocele*. J Neurosurg, 1992. **77**(4): p. 541-4.
867. Gilbert, J.N., et al., *Central nervous system anomalies associated with meningomyelocele, hydrocephalus, and the Arnold-Chiari malformation: reappraisal of theories regarding the pathogenesis of posterior neural tube closure defects*. Neurosurgery, 1986. **18**(5): p. 559-64.
868. Holinger, P.C., et al., *Respiratory obstruction and apnea in infants with bilateral abductor vocal cord paralysis, meningomyelocele, hydrocephalus, and Arnold-Chiari malformation*. J Pediatr, 1978. **92**(3): p. 368-73.
869. Sieben, R.L., M.B. Hamida, and K. Shulman, *Multiple cranial nerve deficits associated with the Arnold-Chiari malformation*. Neurology, 1971. **21**(7): p. 673-81.

870. Pollack, I.F., et al., *Neurogenic dysphagia resulting from Chiari malformations*. Neurosurgery, 1992. **30**(5): p. 709-19.
871. Hoffman, H.J., E.B. Hendrick, and R.P. Humphreys, *Manifestations and management of Arnold-Chiari malformation in patients with myelomeningocele*. Childs Brain, 1975. **1**(4): p. 255-9.
872. Dyste, G.N., A.H. Menezes, and J.C. VanGilder, *Symptomatic Chiari malformations. An analysis of presentation, management, and long-term outcome*. J Neurosurg, 1989. **71**(2): p. 159-68.
873. Willhite, C.C., *Dose-response relationships of retinol in production of the Arnold-Chiari malformation*. Toxicol Lett, 1984. **20**(3): p. 257-62.
874. Benda, C.E., *The Dandy-Walker syndrome or the so-called atresia of the foramen Magendie*. J Neuropathol Exp Neurol, 1954. **13**(1): p. 14-29.
875. D'Agostino, A.N., J.W. Kernohan, and J.R. Brown, *The Dandy-Walker Syndrome*. J Neuropathol Exp Neurol, 1963. **22**: p. 450-70.
876. Hart, M.N., N. Malamud, and W.G. Ellis, *The Dandy-Walker syndrome. A clinicopathological study based on 28 cases*. Neurology, 1972. **22**(8): p. 771-80.
877. Salihu, H.M., et al., *Racial disparities in mortality among infants with Dandy-Walker syndrome*. J Natl Med Assoc, 2009. **101**(5): p. 456-61.
878. Salihu, H.M., J.L. Kornosky, and C.M. Druschel, *Dandy-Walker syndrome, associated anomalies and survival through infancy: a population-based study*. Fetal Diagn Ther, 2008. **24**(2): p. 155-60.
879. Forzano, F., et al., *Posterior fossa malformation in fetuses: a report of 56 further cases and a review of the literature*. Prenat Diagn, 2007. **27**(6): p. 495-501.
880. Raybaud, C., *Cystic malformations of the posterior fossa. Abnormalities associated with the development of the roof of the fourth ventricle and adjacent meningeal structures*. J Neuroradiol, 1982. **9**(2): p. 103-33.
881. Murray, J.C., J.A. Johnson, and T.D. Bird, *Dandy-Walker malformation: etiologic heterogeneity and empiric recurrence risks*. Clin Genet, 1985. **28**(4): p. 272-83.
882. Richter, E.O. and D.W. Pincus, *Development of syringohydromyelia associated with Dandy-Walker malformation: treatment with cystoperitoneal shunt placement. Case report*. J Neurosurg, 2006. **104**(3 Suppl): p. 206-9.
883. Cakmak, A., et al., *Dandy-Walker syndrome together with occipital encephalocele*. Minerva Pediatr, 2008. **60**(4): p. 465-8.
884. McClelland, S., 3rd, et al., *Progressive brainstem compression in an infant with neurocutaneous melanosis and Dandy-Walker complex following ventriculoperitoneal shunt placement for hydrocephalus. Case report*. J Neurosurg, 2007. **107**(6 Suppl): p. 500-3.
885. Alexiou, G.A. and N. Prodromou, *Dandy-Walker malformation in Crouzon syndrome*. J Child Neurol, 2010. **25**(5): p. 653.
886. Kolble, N., et al., *Dandy-walker malformation: prenatal diagnosis and outcome*. Prenat Diagn, 2000. **20**(4): p. 318-27.
887. Leibovitz, Z., et al., *Fetal posterior fossa dimensions: normal and anomalous development assessed in mid-sagittal cranial plane by three-dimensional multiplanar sonography*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2014. **43**(2): p. 147-53.
888. Phillips, J.J., et al., *Dandy-Walker malformation complex: correlation between ultrasonographic diagnosis and postmortem neuropathology*. Obstet Gynecol, 2006. **107**(3): p. 685-93.
889. Guibaud, L., et al., *Prenatal diagnosis of 'isolated' Dandy-Walker malformation: imaging findings and prenatal counselling*. Prenat Diagn, 2012. **32**(2): p. 185-93.

890. Lee, A.Y., et al., *Changes in a cerebellar peduncle lesion in a patient with Dandy-Walker malformation: A diffusion tensor imaging study*. *Neural Regen Res*, 2013. **8**(5): p. 474-8.
891. Schmidt, M.J., et al., *Imaging diagnosis--Dandy Walker malformation*. *Vet Radiol Ultrasound*, 2008. **49**(3): p. 264-6.
892. Hanigan, W.C., R. Wright, and S. Wright, *Magnetic resonance imaging of the Dandy-Walker malformation*. *Pediatr Neurosci*, 1985. **12**(3): p. 151-6.
893. Calabro, F., T. Arcuri, and J.R. Jinkins, *Blake's pouch cyst: an entity within the Dandy-Walker continuum*. *Neuroradiology*, 2000. **42**(4): p. 290-5.
894. Strand, R.D., et al., *Cystic retrocerebellar malformations: unification of the Dandy-Walker complex and the Blake's pouch cyst*. *Pediatr Radiol*, 1993. **23**(4): p. 258-60.
895. Altman, N.R., T.P. Naidich, and B.H. Braffman, *Posterior fossa malformations*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1992. **13**(2): p. 691-724.
896. Barkovich, A.J., et al., *Revised classification of posterior fossa cysts and cystlike malformations based on the results of multiplanar MR imaging*. *AJR Am J Roentgenol*, 1989. **153**(6): p. 1289-300.
897. Hirsch, J.F., et al., *The Dandy-Walker malformation. A review of 40 cases*. *J Neurosurg*, 1984. **61**(3): p. 515-22.
898. Kalidasan, V., et al., *The Dandy-Walker syndrome--a 10-year experience of its management and outcome*. *Eur J Pediatr Surg*, 1995. **5 Suppl 1**: p. 16-8.
899. Raimondi, A.J., et al., *Atresia of the foramina of Luschka and Magendie: the Dandy-Walker cyst*. *J Neurosurg*, 1969. **31**(2): p. 202-16.
900. Rittler, M. and E.E. Castilla, *Postaxial polydactyly and Dandy-Walker malformation. Further nosological comments*. *Clin Genet*, 1999. **56**(6): p. 462-3.
901. Cavalcanti, D.P. and M.A. Salomao, *Dandy-Walker malformation with postaxial polydactyly: further evidence for autosomal recessive inheritance*. *Am J Med Genet*, 1999. **85**(2): p. 183-4.
902. Fryns, J.P., *Dandy-Walker malformation and postaxial polydactyly: nosological comments*. *Clin Genet*, 1997. **51**(2): p. 139.
903. Pierquin, G., et al., *Dandy-Walker malformation with postaxial polydactyly: a new syndrome?* *Am J Med Genet*, 1989. **33**(4): p. 483-4.
904. Menon, R.K., et al., *Dandy-Walker malformation associated with polycystic kidneys: Goldston syndrome revisited*. *J Clin Neurosci*, 2006. **13**(8): p. 875-7.
905. Sung, K.S. and Y.J. Song, *Neurocutaneous melanosis in association with dandy-walker complex with extensive intracerebral and spinal cord involvement*. *J Korean Neurosurg Soc*, 2014. **56**(1): p. 61-5.
906. Kim, K.H., et al., *Neurocutaneous melanosis associated with Dandy-Walker complex and an intracranial cavernous angioma*. *Childs Nerv Syst*, 2012. **28**(2): p. 309-14.
907. Marnet, D., et al., *Neurocutaneous melanosis and the Dandy-Walker complex: an uncommon but not so insignificant association*. *Childs Nerv Syst*, 2009. **25**(12): p. 1533-9.
908. Caceres, A. and H. Trejos, *Neurocutaneous melanosis with associated Dandy-Walker complex*. *Childs Nerv Syst*, 2006. **22**(1): p. 67-72.
909. Mena-Cedillos, C.A., et al., *Neurocutaneous melanosis in association with the Dandy-Walker complex, complicated by melanoma: report of a case and literature review*. *Pediatr Dermatol*, 2002. **19**(3): p. 237-42.
910. Kadonaga, J.N., et al., *Neurocutaneous melanosis in association with the Dandy-Walker complex*. *Pediatr Dermatol*, 1992. **9**(1): p. 37-43.
911. Ecker, J.L., et al., *The sonographic diagnosis of Dandy-Walker and Dandy-Walker variant: associated findings and outcomes*. *Prenat Diagn*, 2000. **20**(4): p. 328-32.

912. Kawame, H., et al., *Syndrome of microcephaly, Dandy-Walker malformation, and Wilms tumor caused by mosaic variegated aneuploidy with premature centromere division (PCD): report of a new case and review of the literature.* J Hum Genet, 1999. **44**(4): p. 219-24.
913. Al-Gazali, L.I., et al., *Meckel syndrome and Dandy Walker malformation.* Clin Dysmorphol, 1996. **5**(1): p. 73-6.
914. Balci, S., et al., *Prenatal diagnosis of Meckel-Gruber syndrome and Dandy-Walker malformation in four consecutive affected siblings, with the fourth one being diagnosed prenatally at 22 weeks of gestation.* Turk J Pediatr, 2004. **46**(3): p. 283-8.
915. Herriot, R., L.A. Hallam, and E.S. Gray, *Dandy-Walker malformation in the Meckel syndrome.* Am J Med Genet, 1991. **39**(2): p. 207-10.
916. Summers, M.C. and A.E. Donnemfeld, *Dandy-Walker malformation in the Meckel syndrome.* Am J Med Genet, 1995. **55**(1): p. 57-61.
917. Walpole, I.R., et al., *Dandy-Walker malformation (variant), cystic dysplastic kidneys, and hepatic fibrosis: a distinct entity or Meckel syndrome?* Am J Med Genet, 1991. **39**(3): p. 294-8.
918. Yapar, E.G., et al., *Meckel-Gruber syndrome concomitant with Dandy-Walker malformation: prenatal sonographic diagnosis in two cases.* Clin Dysmorphol, 1996. **5**(4): p. 357-62.
919. Genuardi, M., et al., *Cerebro-reno-digital (Meckel-like) syndrome with Dandy-Walker malformation, cystic kidneys, hepatic fibrosis, and polydactyly.* Am J Med Genet, 1993. **47**(1): p. 50-3.
920. Kaplan, L.C., *Congenital Dandy Walker malformation associated with first trimester warfarin: a case report and literature review.* Teratology, 1985. **32**(3): p. 333-7.
921. Johnson, C.A., I.D. Hill, and M.D. Bowie, *Fetal alcohol syndrome with hydrocephalus. A case report.* S Afr Med J, 1984. **65**(18): p. 738-9.
922. Steinlin, M., *Cerebellar disorders in childhood: cognitive problems.* Cerebellum, 2008. **7**(4): p. 607-10.
923. McCormick, W.F., *The pathology of vascular ("arteriovenous") malformations.* J Neurosurg, 1966. **24**(4): p. 807-16.
924. Brown, R.D., Jr., et al., *Incidence and prevalence of intracranial vascular malformations in Olmsted County, Minnesota, 1965 to 1992.* Neurology, 1996. **46**(4): p. 949-52.
925. Olivecrona, H. and J. Riives, *Arteriovenous aneurysms of the brain, their diagnosis and treatment.* Arch Neurol Psychiatry, 1948. **59**(5): p. 567-602.
926. Jessurun, G.A., et al., *Cerebral arteriovenous malformations in The Netherlands Antilles. High prevalence of hereditary hemorrhagic telangiectasia-related single and multiple cerebral arteriovenous malformations.* Clin Neurol Neurosurg, 1993. **95**(3): p. 193-8.
927. Celli, P., et al., *Cerebral arteriovenous malformations in children. Clinical features and outcome of treatment in children and in adults.* Surg Neurol, 1984. **22**(1): p. 43-9.
928. D'Aliberti, G., et al., *Comparison of pediatric and adult cerebral arteriovenous malformations.* J Neurosurg Sci, 1997. **41**(4): p. 331-6.
929. Kader, A., et al., *Recurrent cerebral arteriovenous malformations after negative postoperative angiograms.* J Neurosurg, 1996. **85**(1): p. 14-8.
930. Kahl, W., et al., *Arterio-venous malformations in childhood: clinical presentation, results after operative treatment and long-term follow-up.* Neurosurg Rev, 1989. **12**(2): p. 165-71.
931. Di Rocco, C., G. Tamburrini, and M. Rollo, *Cerebral arteriovenous malformations in children.* Acta Neurochir (Wien), 2000. **142**(2): p. 145-56; discussion 156-8.

932. Hladky, J.P., et al., *Cerebral arteriovenous malformations in children: report on 62 cases*. Childs Nerv Syst, 1994. **10**(5): p. 328-33.
933. Lasjaunias, P., et al., *Cerebral arteriovenous malformations in children. Management of 179 consecutive cases and review of the literature*. Childs Nerv Syst, 1995. **11**(2): p. 66-79; discussion 79.
934. Lo, W.C., C.R. Wang, and K.E. Lim, *Cerebral arteriovenous malformations in children: neuroimaging findings*. Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi, 1997. **38**(4): p. 288-92.
935. Millar, C., B. Bissonnette, and R.P. Humphreys, *Cerebral arteriovenous malformations in children*. Can J Anaesth, 1994. **41**(4): p. 321-31.
936. Friedlander, R.M., *Clinical practice. Arteriovenous malformations of the brain*. N Engl J Med, 2007. **356**(26): p. 2704-12.
937. Hashimoto, T., et al., *Abnormal pattern of Tie-2 and vascular endothelial growth factor receptor expression in human cerebral arteriovenous malformations*. Neurosurgery, 2000. **47**(4): p. 910-8; discussion 918-9.
938. Kilic, T., et al., *Expression of structural proteins and angiogenic factors in cerebrovascular anomalies*. Neurosurgery, 2000. **46**(5): p. 1179-91; discussion 1191-2.
939. Rothbart, D., et al., *Expression of angiogenic factors and structural proteins in central nervous system vascular malformations*. Neurosurgery, 1996. **38**(5): p. 915-24; discussion 924-5.
940. Shenkar, R., et al., *Differential gene expression in human cerebrovascular malformations*. Neurosurgery, 2003. **52**(2): p. 465-77; discussion 477-8.
941. Sonstein, W.J., et al., *Expression of vascular endothelial growth factor in pediatric and adult cerebral arteriovenous malformations: an immunocytochemical study*. J Neurosurg, 1996. **85**(5): p. 838-45.
942. Sure, U., et al., *Endothelial proliferation, neoangiogenesis, and potential de novo generation of cerebrovascular malformations*. J Neurosurg, 2001. **94**(6): p. 972-7.
943. Gault, J., et al., *Pathobiology of human cerebrovascular malformations: basic mechanisms and clinical relevance*. Neurosurgery, 2004. **55**(1): p. 1-16; discussion 16-7.
944. Mine, S., et al., *[Location of primary somatosensory area in cerebral arteriovenous malformation involving sensorimotor area]*. No To Shinkei, 1999. **51**(4): p. 331-7.
945. Vates, G.E., et al., *Magnetic source imaging demonstrates altered cortical distribution of function in patients with arteriovenous malformations*. Neurosurgery, 2002. **51**(3): p. 614-23; discussion 623-7.
946. Graf, C.J., G.E. Perret, and J.C. Torner, *Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history*. J Neurosurg, 1983. **58**(3): p. 331-7.
947. Heros, R.C., K. Korosue, and P.M. Diebold, *Surgical excision of cerebral arteriovenous malformations: late results*. Neurosurgery, 1990. **26**(4): p. 570-7; discussion 577-8.
948. Jomin, M., F. Lesoin, and G. Lozes, *Prognosis for arteriovenous malformations of the brain in adults based on 150 cases*. Surg Neurol, 1985. **23**(4): p. 362-6.
949. Itoyama, Y., et al., *Natural course of unoperated intracranial arteriovenous malformations: study of 50 cases*. J Neurosurg, 1989. **71**(6): p. 805-9.
950. Humphreys, R.P., et al., *Choices in the 1990s for the management of pediatric cerebral arteriovenous malformations*. Pediatr Neurosurg, 1996. **25**(6): p. 277-85.
951. Brown, R.D., Jr., et al., *The natural history of unruptured intracranial arteriovenous malformations*. J Neurosurg, 1988. **68**(3): p. 352-7.
952. Ondra, S.L., et al., *The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24-year follow-up assessment*. J Neurosurg, 1990. **73**(3): p. 387-91.

953. Altschuler, E., et al., *Radiobiologic models for radiosurgery*. Neurosurg Clin N Am, 1992. **3**(1): p. 61-77.
954. Norris, J.S., et al., *A simple relationship between radiological arteriovenous malformation hemodynamics and clinical presentation: a prospective, blinded analysis of 31 cases*. J Neurosurg, 1999. **90**(4): p. 673-9.
955. Stefani, M.A., et al., *Angioarchitectural factors present in brain arteriovenous malformations associated with hemorrhagic presentation*. Stroke, 2002. **33**(4): p. 920-4.
956. LeBlanc, R., R. Ethier, and J.R. Little, *Computerized tomography findings in arteriovenous malformations of the brain*. J Neurosurg, 1979. **51**(6): p. 765-72.
957. Takahashi, S., et al., *Computer tomography of ruptured intracranial arteriovenous malformations in the acute stage*. Acta Neurochir (Wien), 1982. **66**(1-2): p. 87-94.
958. Zhao, J., et al., *Clinical characteristics and surgical results of patients with cerebral arteriovenous malformations*. Surg Neurol, 2005. **63**(2): p. 156-61; discussion 161.
959. Ogilvy, C.S., et al., *AHA Scientific Statement: Recommendations for the management of intracranial arteriovenous malformations: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Stroke Association*. Stroke, 2001. **32**(6): p. 1458-71.
960. Ogilvy, C.S., et al., *Recommendations for the management of intracranial arteriovenous malformations: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Stroke Association*. Circulation, 2001. **103**(21): p. 2644-57.
961. Tan, C.L., D.T. Li, and S.B. Shen, *[Detection of brain vascular diseases with CT angiography]*. Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2001. **26**(5): p. 460-2.
962. Griffiths, P.D., C.J. Beveridge, and A. Gholkar, *Angiography in non-traumatic brain haematoma. An analysis of 100 cases*. Acta Radiol, 1997. **38**(5): p. 797-802.
963. Willinsky, R.A., et al., *Delayed angiography in the investigation of intracerebral hematomas caused by small arteriovenous malformations*. Neuroradiology, 1993. **35**(4): p. 307-11.
964. Leblanc, R., et al., *Magnetic resonance imaging of cerebral arteriovenous malformations*. Neurosurgery, 1987. **21**(1): p. 15-20.
965. Smith, H.J., et al., *MR imaging in the management of supratentorial intracranial AVMs*. AJR Am J Roentgenol, 1988. **150**(5): p. 1143-53.
966. Cronqvist, M., et al., *Diffusion- and perfusion-weighted MRI in therapeutic neurointerventional procedures*. Neuroradiology, 2001. **43**(8): p. 662-71.
967. Chappell, P.M., G.K. Steinberg, and M.P. Marks, *Clinically documented hemorrhage in cerebral arteriovenous malformations: MR characteristics*. Radiology, 1992. **183**(3): p. 719-24.
968. Pott, M., et al., *Comparison of MRI, CT and angiography in cerebral arteriovenous malformations*. Bildgebung, 1992. **59**(2): p. 98-102.
969. Newton, T.H. and S. Cronqvist, *Involvement of dural arteries in intracranial arteriovenous malformations*. Radiology, 1969. **93**(5): p. 1071-8.
970. Boon, L.M., J.B. Mulliken, and M. Viskula, *RASA1: variable phenotype with capillary and arteriovenous malformations*. Curr Opin Genet Dev, 2005. **15**(3): p. 265-9.
971. Bayrak-Toydemir, P. and D. Stevenson, *RASA1-Related Disorders*, in *GeneReviews(R)*, R.A. Pagon, et al., Editors. 1993: Seattle (WA).
972. Kim, H., et al., *Hemorrhage rates from brain arteriovenous malformation in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia*. Stroke, 2015. **46**(5): p. 1362-4.
973. Carter, L.P., R.F. Spetzler, and M.G. Hamilton, *Neurovascular surgery*. 1995, New York ; London: McGraw-Hill, Inc., Health Professions Divisions.

974. Lasjaunias, P., et al., *Treatment of vein of Galen aneurysmal malformation*. J Neurosurg, 1989. **70**(5): p. 746-50.
975. Yasargil, M.G., et al., *Arteriovenous malformations of vein of Galen: microsurgical treatment*. Surg Neurol, 1976(3): p. 195-200.
976. Yaşargil, M.G., *Microneurosurgery*. 1987, Stuttgart ; New York

New York: Georg Thieme Verlag ;

Thieme Medical Publishers.

977. Litvak, J., M.D. Yahr, and J. Ransohoff, *Aneurysms of the great vein of Galen and midline cerebral arteriovenous anomalies*. J Neurosurg, 1960. **17**: p. 945-54.
978. Lasjaunias, P., *Vein of Galen malformations*. Neurosurgery, 1989. **25**(4): p. 666-7.
979. Locksley, H.B., *Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations*. J Neurosurg, 1966. **25**(3): p. 321-68.
980. Locksley, H.B., *Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations. Based on 6368 cases in the cooperative study*. J Neurosurg, 1966. **25**(2): p. 219-39.
981. Sahs, A.L., et al., *Preliminary remarks on subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, 1966. **24**(4): p. 782-8.
982. Locksley, H.B., A.L. Sahs, and L. Knowler, *Report on the cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. Section II. General survey of cases in the central registry and characteristics of the sample population*. J Neurosurg, 1966. **24**(5): p. 922-32.
983. Johnston, I.H., et al., *Vein of Galen malformation: diagnosis and management*. Neurosurgery, 1987. **20**(5): p. 747-58.
984. Raybaud, C.A., C.M. Strother, and J.K. Hald, *Aneurysms of the vein of Galen: embryonic considerations and anatomical features relating to the pathogenesis of the malformation*. Neuroradiology, 1989. **31**(2): p. 109-28.
985. Lasjaunias, P., et al., *Deep venous drainage in great cerebral vein (vein of Galen) absence and malformations*. Neuroradiology, 1991. **33**(3): p. 234-8.
986. Lasjaunias, P., et al., *Vein of Galen malformation. Endovascular management of 43 cases*. Childs Nerv Syst, 1991. **7**(7): p. 360-7.
987. Tubbs, R.S., et al., *The marginal sinus*. J Neurosurg, 2006. **104**(3): p. 429-31.
988. Cumming, G.R., *Circulation in neonates with intracranial arteriovenous fistula and cardiac failure*. Am J Cardiol, 1980. **45**(5): p. 1019-24.
989. Strassburg, H.M., *Macrocephaly is not always due to hydrocephalus*. J Child Neurol, 1989. **4 Suppl**: p. S32-40.
990. Clarisse, J., et al., *Aneurysms of the great vein of Galen. Radiological-anatomical study of 22 cases*. J Neuroradiol, 1978. **5**(1): p. 91-102.
991. Gemmete, J.J., et al., *Pediatric cerebral aneurysms*. Neuroimaging Clin N Am, 2013. **23**(4): p. 771-9.
992. Proust, F., et al., *Pediatric cerebral aneurysms*. J Neurosurg, 2001. **94**(5): p. 733-9.
993. Sharma, B.S., et al., *Pediatric intracranial aneurysms-clinical characteristics and outcome of surgical treatment*. Childs Nerv Syst, 2007. **23**(3): p. 327-33.
994. Storrs, B.B., et al., *Intracranial aneurysms in the pediatric age-group*. Childs Brain, 1982. **9**(5): p. 358-61.
995. Vaid, V.K., et al., *Pediatric intracranial aneurysms: an institutional experience*. Pediatr Neurosurg, 2008. **44**(4): p. 296-301.
996. Meyer, F.B., et al., *Cerebral aneurysms in childhood and adolescence*. J Neurosurg, 1989. **70**(3): p. 420-5.
997. Sanai, N., K.I. Auguste, and M.T. Lawton, *Microsurgical management of pediatric intracranial aneurysms*. Childs Nerv Syst, 2010. **26**(10): p. 1319-27.

998. Liang, J., et al., *The clinical features and treatment of pediatric intracranial aneurysm*. Childs Nerv Syst, 2009. **25**(3): p. 317-24.
999. Lasjaunias, P., et al., *Intracranial aneurysms in children aged under 15 years: review of 59 consecutive children with 75 aneurysms*. Childs Nerv Syst, 2005. **21**(6): p. 437-50.
1000. Hetts, S.W., et al., *Pediatric intracranial aneurysms: new and enlarging aneurysms after index aneurysm treatment or observation*. AJNR Am J Neuroradiol, 2011. **32**(11): p. 2017-22.
1001. Koroknay-Pal, P., et al., *De novo and recurrent aneurysms in pediatric patients with cerebral aneurysms*. Stroke, 2013. **44**(5): p. 1436-9.
1002. Sanai, N., et al., *Pediatric intracranial aneurysms: durability of treatment following microsurgical and endovascular management*. J Neurosurg, 2006. **104**(2 Suppl): p. 82-9.
1003. Locksley, H.B., A.L. Sahs, and R. Sandler, *Report on the cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. 3. Subarachnoid hemorrhage unrelated to intracranial aneurysm and A-V malformation. A study of associated diseases and prognosis*. J Neurosurg, 1966. **24**(6): p. 1034-56.
1004. Gerosa, M., et al., *Intracranial aneurysms of childhood*. Childs Brain, 1980. **6**(6): p. 295-302.
1005. Liang, J.T., et al., *[Intracranial aneurysms in childhood and adolescence]*. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2011. **91**(39): p. 2744-6.
1006. Hetts, S.W., et al., *Intracranial aneurysms in childhood: 27-year single-institution experience*. AJNR Am J Neuroradiol, 2009. **30**(7): p. 1315-24.
1007. Patel, A.N. and A.E. Richardson, *Ruptured intracranial aneurysms in the first two decades of life. A study of 58 patients*. J Neurosurg, 1971. **35**(5): p. 571-6.
1008. Stiefel, M.F., et al., *Endovascular and surgical treatment of ruptured cerebral aneurysms in pediatric patients*. Neurosurgery, 2008. **63**(5): p. 859-65; discussion 865-6.
1009. Aryan, H.E., et al., *Aneurysms in children: review of 15 years experience*. J Clin Neurosci, 2006. **13**(2): p. 188-92.
1010. Suzuki, J. and A. Takaku, *Cerebrovascular "moyamoya" disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain*. Arch Neurol, 1969. **20**(3): p. 288-99.
1011. Lee, J.K., et al., *Cerebrovascular autoregulation in pediatric moyamoya disease*. Paediatr Anaesth, 2013. **23**(6): p. 547-56.
1012. Maeda, Y., et al., *Cerebrovascular moyamoya disease in a 5-year-old girl who underwent interruption of the right common carotid artery in the neonatal period*. J Neurosurg Pediatr, 2009. **3**(4): p. 316-9.
1013. Strother, M.K., et al., *Cerebrovascular collaterals correlate with disease severity in adult North American patients with Moyamoya disease*. AJNR Am J Neuroradiol, 2014. **35**(7): p. 1318-24.
1014. Oshima, H. and Y. Katayama, *Discovery of cerebrovascular moyamoya disease: research during the late 1950s and early 1960s*. Childs Nerv Syst, 2012. **28**(4): p. 497-500.
1015. Kayama, T., et al., *A case of moyamoya disease accompanied by an arteriovenous malformation*. Neurosurgery, 1986. **18**(4): p. 465-8.
1016. Lichtor, T. and S. Mullan, *Arteriovenous malformation in moyamoya syndrome. Report of three cases*. J Neurosurg, 1987. **67**(4): p. 603-8.
1017. Hernandez Ch, M., et al., *[Moyamoya disease in a girl with Down syndrome. Report of one case]*. Rev Med Chil, 2009. **137**(8): p. 1066-70.
1018. Pollak, L., *Moyamoya disease and moyamoya syndrome*. N Engl J Med, 2009. **361**(1): p. 98; author reply 98.

1019. Derdeyn, C.P., *Moyamoya disease and moyamoya syndrome*. N Engl J Med, 2009. **361**(1): p. 97; author reply 98.
1020. Scott, R.M. and E.R. Smith, *Moyamoya disease and moyamoya syndrome*. N Engl J Med, 2009. **360**(12): p. 1226-37.
1021. Kossorotoff, M., et al., *Paediatric moyamoya in mainland France: a comprehensive survey of academic neuropaediatric centres*. Cerebrovasc Dis, 2012. **33**(1): p. 76-9.
1022. Baba, T., K. Houkin, and S. Kuroda, *Novel epidemiological features of moyamoya disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008. **79**(8): p. 900-4.
1023. Amlie-Lefond, C., O.O. Zaidat, and S.M. Lew, *Moyamoya disease in early infancy: case report and literature review*. Pediatr Neurol, 2011. **44**(4): p. 299-302.
1024. Guzman, R., et al., *Clinical outcome after 450 revascularization procedures for moyamoya disease. Clinical article*. J Neurosurg, 2009. **111**(5): p. 927-35.
1025. Kuriyama, S., et al., *Prevalence and clinicoepidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey*. Stroke, 2008. **39**(1): p. 42-7.
1026. Wakai, K., et al., *Epidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide survey*. Clin Neurol Neurosurg, 1997. **99 Suppl 2**: p. S1-5.
1027. Kelly, M.E., et al., *Progression of unilateral moyamoya disease: A clinical series*. Cerebrovasc Dis, 2006. **22**(2-3): p. 109-15.
1028. Smith, E.R. and R.M. Scott, *Progression of disease in unilateral moyamoya syndrome*. Neurosurg Focus, 2008. **24**(2): p. E17.
1029. Achrol, A.S., et al., *Pathophysiology and genetic factors in moyamoya disease*. Neurosurg Focus, 2009. **26**(4): p. E4.
1030. Smith, E.R. and R.M. Scott, *Surgical management of moyamoya syndrome*. Skull Base, 2005. **15**(1): p. 15-26.
1031. Kwak, R., et al., *[Significance of intracranial aneurysms associated with moyamoya disease. (Part I). Differences between intracranial aneurysms associated with moyamoya disease and usual saccular aneurysms--review of the literature]*. Neurol Med Chir (Tokyo), 1984. **24**(2): p. 97-103.
1032. Koudstaal, P.J., et al., *TIA, RIND, minor stroke: a continuum, or different subgroups? Dutch TIA Study Group*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1992. **55**(2): p. 95-7.
1033. Han, D.H., et al., *A co-operative study: clinical characteristics of 334 Korean patients with moyamoya disease treated at neurosurgical institutes (1976-1994). The Korean Society for Cerebrovascular Disease*. Acta Neurochir (Wien), 2000. **142**(11): p. 1263-73; discussion 1273-4.
1034. Scott, R.M., et al., *Long-term outcome in children with moyamoya syndrome after cranial revascularization by pial synangiosis*. J Neurosurg, 2004. **100**(2 Suppl Pediatrics): p. 142-9.
1035. Lee, J.Y., et al., *Involuntary movement in pediatric moyamoya disease patients: consideration of pathogenetic mechanism using neuroimaging studies*. Childs Nerv Syst, 2014. **30**(5): p. 885-90.
1036. Pandey, P., T. Bell-Stephens, and G.K. Steinberg, *Patients with moyamoya disease presenting with movement disorder*. J Neurosurg Pediatr, 2010. **6**(6): p. 559-66.
1037. Ueki, K., F.B. Meyer, and J.F. Mellinger, *Moyamoya disease: the disorder and surgical treatment*. Mayo Clin Proc, 1994. **69**(8): p. 749-57.
1038. Imaizumi, T., et al., *Long-term outcomes of pediatric moyamoya disease monitored to adulthood*. Pediatr Neurol, 1998. **18**(4): p. 321-5.
1039. Zafar, S.F., et al., *Adult moyamoya disease in an urban center in the United States is associated with a high burden of watershed ischemia*. J Am Heart Assoc, 2014. **3**(4).
1040. Kainth, D., et al., *Epidemiological and clinical features of moyamoya disease in the USA*. Neuroepidemiology, 2013. **40**(4): p. 282-7.

1041. Goyal, M.S., et al., *Clinical features and outcome in North American adults with idiopathic basal arterial occlusive disease without moyamoya collaterals*. Neurosurgery, 2010. **67**(2): p. 278-85.
1042. Starke, R.M., et al., *Clinical features, surgical treatment, and long-term outcome in adult patients with moyamoya disease*. Clinical article. J Neurosurg, 2009. **111**(5): p. 936-42.
1043. Chiu, D., et al., *Clinical features of moyamoya disease in the United States*. Stroke, 1998. **29**(7): p. 1347-51.
1044. Kuroda, S., et al., *Incidence and clinical features of disease progression in adult moyamoya disease*. Stroke, 2005. **36**(10): p. 2148-53.
1045. Thines, L., et al., *Surgical management of Moyamoya disease and syndrome: Current concepts and personal experience*. Rev Neurol (Paris), 2015. **171**(1): p. 31-44.
1046. Egashira, Y., et al., *Surgical treatment and perioperative management of moyamoya disease associated with glycogen storage disease Type 1a*. J Neurosurg Pediatr, 2011. **7**(1): p. 11-4.
1047. Baaj, A.A., et al., *Surgical management of moyamoya disease: a review*. Neurosurg Focus, 2009. **26**(4): p. E7.
1048. Ishii, K., M. Fujiki, and H. Kobayashi, *Invited article: surgical management of Moyamoya disease*. Turk Neurosurg, 2008. **18**(2): p. 107-13.
1049. Ali, M.J., et al., *Surgical management of a ruptured posterior choroidal intraventricular aneurysm associated with moyamoya disease using frameless stereotaxy: case report and review of the literature*. Neurosurgery, 2004. **54**(4): p. 1019-24; discussion 1024.
1050. Zaheer, F. and J.R. Berger, *Moyamoya: Another multiple sclerosis mimic*. Mult Scler Relat Disord, 2012. **1**(2): p. 100-3.
1051. Fujiwara, H., S. Momoshima, and S. Kuribayashi, *Leptomeningeal high signal intensity (ivy sign) on fluid-attenuated inversion-recovery (FLAIR) MR images in moyamoya disease*. Eur J Radiol, 2005. **55**(2): p. 224-30.
1052. Komiyama, M., et al., *Leptomeningeal contrast enhancement in moyamoya: its potential role in postoperative assessment of circulation through the bypass*. Neuroradiology, 2001. **43**(1): p. 17-23.
1053. Brady, A.P., J.P. Stack, and J.T. Ennis, *Moyamoya disease--imaging with magnetic resonance*. Clin Radiol, 1990. **42**(2): p. 138-41.
1054. Nishimoto, A., [*Moyamoya disease(author's transl)*]. Neurol Med Chir (Tokyo), 1979. **19**(3): p. 221-8.
1055. Ogawa, A., et al., *Cerebral blood flow in moyamoya disease. Part 1: Correlation with age and regional distribution*. Acta Neurochir (Wien), 1990. **105**(1-2): p. 30-4.
1056. Ogawa, A., et al., *Cerebral blood flow in moyamoya disease. Part 2: Autoregulation and CO2 response*. Acta Neurochir (Wien), 1990. **105**(3-4): p. 107-11.
1057. Frechette, E.S., et al., *Electroencephalographic features of moyamoya in adults*. Clin Neurophysiol, 2015. **126**(3): p. 481-5.
1058. Kodama, N., et al., *Electroencephalographic findings in children with moyamoya disease*. Arch Neurol, 1979. **36**(1): p. 16-9.
1059. Zipfel, G.J., D.J. Fox, Jr., and D.J. Rivet, *Moyamoya disease in adults: the role of cerebral revascularization*. Skull Base, 2005. **15**(1): p. 27-41.
1060. Golomb, M.R., et al., *A 10-year-old girl with coexistent moyamoya disease and Graves' disease*. J Child Neurol, 2005. **20**(7): p. 620-4.
1061. Kainth, D.S., et al., *Prevalence and characteristics of concurrent down syndrome in patients with moyamoya disease*. Neurosurgery, 2013. **72**(2): p. 210-5; discussion 215.

1062. Jea, A., et al., *Moyamoya syndrome associated with Down syndrome: outcome after surgical revascularization*. Pediatrics, 2005. **116**(5): p. e694-701.
1063. Kaas, B., et al., *Spectrum and prevalence of vasculopathy in pediatric neurofibromatosis type 1*. J Child Neurol, 2013. **28**(5): p. 561-9.
1064. Rajakulasingham, K., L.J. Cerullo, and A.J. Raimondi, *Childhood moyamoya syndrome. Postradiation pathogenesis*. Childs Brain, 1979. **5**(5): p. 467-75.
1065. Peerless, S.J., *Risk factors of moyamoya disease in Canada and the USA*. Clin Neurol Neurosurg, 1997. **99 Suppl 2**: p. S45-8.
1066. Levine, S.R., et al., *Accelerated intracranial occlusive disease, oral contraceptives, and cigarette use*. Neurology, 1991. **41**(12): p. 1893-901.
1067. Osborn, A.G. and M.T. Preece, *Intracranial cysts: radiologic-pathologic correlation and imaging approach*. Radiology, 2006. **239**(3): p. 650-64.
1068. Pradilla, G. and G. Jallo, *Arachnoid cysts: case series and review of the literature*. Neurosurg Focus, 2007. **22**(2): p. E7.
1069. Osborn, A.G., *Diagnostic neuroradiology*. 1994, St. Louis: Mosby. xvii, 936 p.
1070. Osborn, A.G., *Osborn's brain : imaging, pathology, and anatomy*. 1st ed. 2013, Salt Lake City, Utah: Amirsys Pub. xi, 1272 p.
1071. Burger, P.C., B.W. Scheithauer, and F.S. Vogel, *Surgical pathology of the nervous system and its coverings*. 4th ed. / Peter C. Burger, Bernd W. Scheithauer, F. Stephen Vogel. ed. 2002, New York ; London: Churchill Livingstone.
1072. van der Meche, F.G. and R. Braakman, *Arachnoid cysts in the middle cranial fossa: cause and treatment of progressive and non-progressive symptoms*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1983. **46**(12): p. 1102-7.
1073. Mayr, U., et al., *Supratentorial extracerebral cysts of the middle cranial fossa. A report of 23 consecutive cases of the so-called temporal lobe agenesis syndrome*. Neurochirurgia (Stuttg), 1982. **25**(2): p. 51-6.
1074. Rengachary, S.S. and I. Watanabe, *Ultrastructure and pathogenesis of intracranial arachnoid cysts*. J Neuropathol Exp Neurol, 1981. **40**(1): p. 61-83.
1075. Bigner, D.D., et al., *Russell and Rubinstein's pathology of tumors of the nervous system*. 6th ed. 1998, London

New York: Arnold ;

Oxford University Press.

1076. Rao, G., et al., *Expansion of arachnoid cysts in children: report of two cases and review of the literature*. J Neurosurg, 2005. **102**(3 Suppl): p. 314-7.
1077. Harsh, G.R.t., M.S. Edwards, and C.B. Wilson, *Intracranial arachnoid cysts in children*. J Neurosurg, 1986. **64**(6): p. 835-42.
1078. Pierre-Kahn, A., et al., *Presentation and management of suprasellar arachnoid cysts. Review of 20 cases*. J Neurosurg, 1990. **73**(3): p. 355-9.
1079. de Brito Henriques, J.G., et al., *Bobble-head doll syndrome associated with Dandy-Walker syndrome. Case report*. J Neurosurg, 2007. **107**(3 Suppl): p. 248-50.
1080. Altschuler, E.M., et al., *Operative treatment of intracranial epidermoid cysts and cholesterol granulomas: report of 21 cases*. Neurosurgery, 1990. **26**(4): p. 606-13; discussion 614.
1081. Boockvar, J.A., et al., *Symptomatic lateral ventricular ependymal cysts: criteria for distinguishing these rare cysts from other symptomatic cysts of the ventricles: case report*. Neurosurgery, 2000. **46**(5): p. 1229-32; discussion 1232-3.
1082. Dutt, S.N., et al., *Radiologic differentiation of intracranial epidermoids from arachnoid cysts*. Otol Neurotol, 2002. **23**(1): p. 84-92.

1083. Galassi, E., et al., *CT scan and metrizamide CT cisternography in arachnoid cysts of the middle cranial fossa: classification and pathophysiological aspects*. Surg Neurol, 1982. **17**(5): p. 363-9.
1084. Basaldella, L., et al., *Causes of arachnoid cyst development and expansion*. Neurosurg Focus, 2007. **22**(2): p. E4.
1085. Catala, M. and J. Poirier, [*Arachnoid cysts: histologic, embryologic and physiopathologic review*]. Rev Neurol (Paris), 1998. **154**(6-7): p. 489-501.
1086. Choi, J.U. and D.S. Kim, *Pathogenesis of arachnoid cyst: congenital or traumatic?* Pediatr Neurosurg, 1998. **29**(5): p. 260-6.
1087. Clemenceau, S. and A. Carpentier, [*Intracranial arachnoid cysts. A review*]. Rev Neurol (Paris), 1999. **155**(8): p. 604-8.
1088. Garcia Santos, J.M., et al., *Arachnoid cysts of the middle cranial fossa: a consideration of their origins based on imaging*. Neuroradiology, 1993. **35**(5): p. 355-8.
1089. Gosalakal, J.A., *Intracranial arachnoid cysts in children: a review of pathogenesis, clinical features, and management*. Pediatr Neurol, 2002. **26**(2): p. 93-8.
1090. Rengachary, S.S., I. Watanabe, and C.E. Brackett, *Pathogenesis of intracranial arachnoid cysts*. Surg Neurol, 1978. **9**(2): p. 139-44.
1091. Zada, G., et al., *Pathogenesis and treatment of intracranial arachnoid cysts in pediatric patients younger than 2 years of age*. Neurosurg Focus, 2007. **22**(2): p. E1.
1092. Schachenmayr, W. and R.L. Friede, *Fine structure of arachnoid cysts*. J Neuropathol Exp Neurol, 1979. **38**(4): p. 434-46.
1093. Miyagami, M. and T. Tsubokawa, *Histological and ultrastructural findings of benign intracranial cysts*. Noshuyo Byori, 1993. **10**(2): p. 151-60.
1094. Wester, K., *Peculiarities of intracranial arachnoid cysts: location, sidedness, and sex distribution in 126 consecutive patients*. Neurosurgery, 1999. **45**(4): p. 775-9.
1095. Brooks, M.L., F.A. Jolesz, and S. Patz, *MRI of pulsatile CSF motion within arachnoid cysts*. Magn Reson Imaging, 1988. **6**(5): p. 575-84.
1096. Hoffmann, K.T., et al., *CSF flow studies of intracranial cysts and cyst-like lesions achieved using reversed fast imaging with steady-state precession MR sequences*. AJNR Am J Neuroradiol, 2000. **21**(3): p. 493-502.
1097. Santamarta, D., J. Aguas, and E. Ferrer, *The natural history of arachnoid cysts: endoscopic and cine-mode MRI evidence of a slit-valve mechanism*. Minim Invasive Neurosurg, 1995. **38**(4): p. 133-7.
1098. Schuhmann, M.U., et al., *Ectopic choroid plexus within a juvenile arachnoid cyst of the cerebellopontine angle: cause of cyst formation or reason of cyst growth*. Pediatr Neurosurg, 2000. **32**(2): p. 73-6.
1099. Go, K.G., et al., *Arachnoid cysts of the sylvian fissure. Evidence of fluid secretion*. J Neurosurg, 1984. **60**(4): p. 803-13.
1100. Nakagawa, Y., et al., [*Etiology of arachnoid cysts. Review of surgical and postmortem findings*]. Neurol Med Chir (Tokyo), 1988. **28**(11): p. 1096-102.
1101. Agre, P., *The aquaporin water channels*. Proc Am Thorac Soc, 2006. **3**(1): p. 5-13.
1102. Agre, P., M. Bonhivers, and M.J. Borgnia, *The aquaporins, blueprints for cellular plumbing systems*. J Biol Chem, 1998. **273**(24): p. 14659-62.
1103. Borgnia, M., et al., *Cellular and molecular biology of the aquaporin water channels*. Annu Rev Biochem, 1999. **68**: p. 425-58.
1104. Yasui, M., [*Roles of aquaporins in the central nervous system*]. Masui, 2008. **57 Suppl**: p. S28-33.
1105. Yool, A.J., *Aquaporins: multiple roles in the central nervous system*. Neuroscientist, 2007. **13**(5): p. 470-85.

1106. Sulyok, E., et al., *Aquaporins and the central nervous system*. Acta Neurochir (Wien), 2004. **146**(9): p. 955-60.
1107. Venero, J.L., et al., *Aquaporins in the central nervous system*. Prog Neurobiol, 2001. **63**(3): p. 321-36.
1108. Longatti, P., et al., *Aquaporin(s) expression in choroid plexus tumours*. Pediatr Neurosurg, 2006. **42**(4): p. 228-33.
1109. Longatti, P.L., et al., *Choroid plexus and aquaporin-1: a novel explanation of cerebrospinal fluid production*. Pediatr Neurosurg, 2004. **40**(6): p. 277-83.
1110. Handa, J., K. Okamoto, and M. Sato, *Arachnoid cyst of the middle cranial fossa: report of bilateral cysts in sibilings*. Surg Neurol, 1981. **16**(2): p. 127-30.
1111. Jamjoom, Z.A., et al., *Bilateral arachnoid cysts of the sylvian region in female sibilings with glutaric aciduria type I. Report of two cases*. J Neurosurg, 1995. **82**(6): p. 1078-81.
1112. Arenaza Basterrechea, N., et al., *Spinal arachnoid cysts as an unusual cause of exercise headache*. Neurologia, 2014.
1113. Liu, J.K., et al., *Spinal extradural arachnoid cysts: clinical, radiological, and surgical features*. Neurosurg Focus, 2007. **22**(2): p. E6.
1114. Bergland, R.M., *Congenital intraspinal extradural cyst. Report of three cases in one family*. J Neurosurg, 1968. **28**(5): p. 495-9.
1115. Cloward, R.B., *Congenital spinal extradural cysts: case report with review of literature*. Ann Surg, 1968. **168**(5): p. 851-64.
1116. Fried, H. and J. Dietrich, *[Extradural Cysts of the Spinal Canal]*. Zentralbl Neurochir, 1964. **24**: p. 275-82.
1117. Gortvai, P., *Extradural cysts of the spinal canal*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1963. **26**: p. 223-30.
1118. Krumbholz, S., M. Hankowitz, and B. Schyra, *[Differential diagnosis of extradural cysts in the spinal canal]*. Zentralbl Neurochir, 1966. **27**(3): p. 118-25.
1119. Myles, L.M., et al., *Multiple extradural arachnoid cysts as a cause of spinal cord compression in a child. Case report*. J Neurosurg, 1999. **91**(1 Suppl): p. 116-20.
1120. Duncan, A.W. and R.D. Hoare, *Spinal arachnoid cysts in children*. Radiology, 1978. **126**(2): p. 423-9.
1121. Suryaningtyas, W. and M. Arifin, *Multiple spinal extradural arachnoid cysts occurring in a child. Case report*. J Neurosurg, 2007. **106**(2 Suppl): p. 158-61.
1122. Cilluffo, J.M., et al., *Idiopathic ("congenital") spinal arachnoid diverticula. Clinical diagnosis and surgical results*. Mayo Clin Proc, 1981. **56**(2): p. 93-101.
1123. Khosla, A. and F.J. Wippold, 2nd, *CT myelography and MR imaging of extramedullary cysts of the spinal canal in adult and pediatric patients*. AJR Am J Roentgenol, 2002. **178**(1): p. 201-7.
1124. McCrum, C. and B. Williams, *Spinal extradural arachnoid pouches. Report of two cases*. J Neurosurg, 1982. **57**(6): p. 849-52.
1125. Nabors, M.W., et al., *Updated assessment and current classification of spinal meningeal cysts*. J Neurosurg, 1988. **68**(3): p. 366-77.
1126. Congia, S., et al., *Myelographic and MRI appearances of a thoracic spinal extradural arachnoid cyst of the spine with extra- and intraspinal extension*. Neuroradiology, 1992. **34**(5): p. 444-6.
1127. Dickson, R.A., K. Arabi, and J. Goodfellow, *Congenital spinal extradural cyst (lateral meningocele) simulating acute transverse myelitis. Report of a case*. J Bone Joint Surg Br, 1978. **60-B**(3): p. 412-5.
1128. Rabb, C.H., et al., *Spinal arachnoid cysts in the pediatric age group: an association with neural tube defects*. J Neurosurg, 1992. **77**(3): p. 369-72.

1129. Liu, J.K., et al., *Noncommunicating spinal extradural arachnoid cyst causing spinal cord compression in a child*. J Neurosurg, 2005. **103**(3 Suppl): p. 266-9.
1130. Bakhti, S., et al., *Extradural spinal arachnoid cyst occurring in a child: a case report*. Turk Neurosurg, 2014. **24**(1): p. 90-3.
1131. Choi, S.W., H.Y. Seong, and S.W. Roh, *Spinal extradural arachnoid cyst*. J Korean Neurosurg Soc, 2013. **54**(4): p. 355-8.
1132. DiSclafani, A., 2nd and D.J. Canale, *Communicating spinal arachnoid cysts: diagnosis by delayed metrizamide computed tomography*. Surg Neurol, 1985. **23**(4): p. 428-30.
1133. Kadono, Y., et al., *A symptomatic spinal extradural arachnoid cyst with lumbar disc herniation*. Case Rep Orthop, 2015. **2015**: p. 250710.
1134. Kerr, J.M., H. Ukpeh, and P. Steinbok, *Spinal extradural arachnoid cyst presenting as recurrent abdominal pain*. Childs Nerv Syst, 2015. **31**(6): p. 965-9.
1135. Kong, W.K., K.T. Cho, and S.K. Hong, *Spinal extradural arachnoid cyst: a case report*. Korean J Spine, 2013. **10**(1): p. 32-4.
1136. Rengachary, S.S., et al., *Intrasacral extradural communicating arachnoid cyst: cases report*. Neurosurgery, 1981. **8**(2): p. 236-40.
1137. Sato, K., K. Nagata, and Y. Sugita, *Spinal extradural meningeal cyst: correct radiological and histopathological diagnosis*. Neurosurg Focus, 2002. **13**(4): p. ecp1.
1138. Spiegelmann, R., Z.H. Rappaport, and A. Sahar, *Spinal arachnoid cyst with unusual presentation. Case report*. J Neurosurg, 1984. **60**(3): p. 613-6.
1139. Stechison, M.T., E.B. Hendrick, and E. Cohen, *Spinal extradural arachnoid cyst*. Pediatr Neurosci, 1989. **15**(1): p. 36-8.
1140. Chynn, K.Y., *Congenital spinal extradural cyst in two siblings*. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med, 1967. **101**(1): p. 204-15.
1141. Cloward, R.B. and P.C. Bucy, *Spinal extradural cyst and kyphosis dorsalis juvenilis*. 1937. Surg Neurol, 1993. **39**(6): p. 469-73.
1142. Rohrer, D.C., K.J. Burchiel, and D.P. Gruber, *Intraspinal extradural meningeal cyst demonstrating ball-valve mechanism of formation. Case report*. J Neurosurg, 1993. **78**(1): p. 122-5.
1143. Ersahin, Y., A. Yildizhan, and N. Seber, *Spinal extradural arachnoid cyst*. Childs Nerv Syst, 1993. **9**(4): p. 250-2.
1144. Schwartz, J.F., M.S. O'Brien, and J.C. Hoffman, Jr., *Hereditary spinal arachnoid cysts, distichiasis, and lymphedema*. Ann Neurol, 1980. **7**(4): p. 340-3.
1145. Ogura, Y., et al., *FOXC2 mutations in familial and sporadic spinal extradural arachnoid cyst*. PLoS One, 2013. **8**(11): p. e80548.
1146. Heck, A., R. Clayton, and C. Robinson, *Dural ectasia in Marfan syndrome*. Int J Obstet Anesth, 2014. **23**(3): p. 287-8.
1147. Voermans, N.C., *Dural ectasia in Marfan syndrome*. Neurology, 2009. **73**(23): p. 2047; author reply 2047-8.
1148. Stern, W.E., *Dural ectasia and the Marfan syndrome*. J Neurosurg, 1988. **69**(2): p. 221-7.
1149. Swanson, H.S. and E.F. Fincher, *Extradural arachnoidal cysts of traumatic origin*. J Neurosurg, 1947. **4**(6): p. 530-8.
1150. Eynon-Lewis, N.J., et al., *Neurenteric cyst of the cerebellopontine angle: case report*. Neurosurgery, 1998. **42**(3): p. 655-8.
1151. Graziani, N., et al., *Do the suprasellar neurenteric cyst, the Rathke cleft cyst and the colloid cyst constitute a same entity?* Acta Neurochir (Wien), 1995. **133**(3-4): p. 174-80.
1152. Harris, C.P., et al., *Neurenteric cysts of the posterior fossa: recognition, management, and embryogenesis*. Neurosurgery, 1991. **29**(6): p. 893-7; discussion 897-8.

1153. Lin, J., et al., *Ventral brainstem enterogenous cyst: an unusual location*. Acta Neurochir (Wien), 2004. **146**(4): p. 419-20; discussion 420.
1154. LeDoux, M.S., et al., *Lumbosacral neurenteric cyst in an infant. Case report*. J Neurosurg, 1993. **78**(5): p. 821-5.
1155. Arora, R., et al., *An unusual case of large posterior fossa neurenteric cyst involving bilateral cerebellopontine angle cisterns: report of a rare case and review of literature*. Pol J Radiol, 2014. **79**: p. 356-9.
1156. Inoue, T., et al., *Extradural neurenteric cyst of the cerebellopontine angle. Case report*. J Neurosurg, 2004. **100**(6): p. 1091-3.
1157. Shin, J.H., et al., *Neurenteric cyst in the cerebellopontine angle with xanthogranulomatous changes: serial MR findings with pathologic correlation*. AJNR Am J Neuroradiol, 2002. **23**(4): p. 663-5.
1158. Wang, W., et al., *Cerebellopontine angle neurenteric cyst with focal malignant features*. Neuropathology, 2009. **29**(1): p. 91-5.
1159. Boto, G.R., et al., *Enterogenous cyst of the cisterna magna*. Acta Neurochir (Wien), 2000. **142**(6): p. 715-6.
1160. Christov, C., et al., *Giant supratentorial enterogenous cyst: report of a case, literature review, and discussion of pathogenesis*. Neurosurgery, 2004. **54**(3): p. 759-63; discussion 763.
1161. Fandino, J. and M. Garcia-Abeledo, *[Giant intraventricular arachnoid cyst: report of 2 cases]*. Rev Neurol, 1998. **26**(153): p. 763-5.
1162. Mosquera Gorostidi, A., et al., *[Neurenteric cysts; an uncommon cause of intestinal bleeding]*. An Pediatr (Barc), 2015.
1163. Chaynes, P., et al., *Imaging in neurenteric cysts of the posterior cranial fossa*. Neuroradiology, 1998. **40**(6): p. 374-6.
1164. VandenBerg, S., *Neurenteric cyst or teratomatous cyst*. J Neurosurg, 1994. **80**(1): p. 181.
1165. Morita, Y., *Neurenteric cyst or teratomatous cyst*. J Neurosurg, 1994. **80**(1): p. 179; author reply 180-1.
1166. Hes, R., *Neurenteric cyst or teratomatous cyst*. J Neurosurg, 1994. **80**(1): p. 179-80; author reply 180-1.
1167. Evans, A., N. Stoodley, and S. Halpin, *Magnetic resonance imaging of intraspinal cystic lesions: a pictorial review*. Curr Probl Diagn Radiol, 2002. **31**(3): p. 79-94.
1168. Shakudo, M., et al., *Neurenteric cyst with alteration of signal intensity on follow-up MR images*. AJNR Am J Neuroradiol, 2001. **22**(3): p. 496-8.
1169. Hayashi, Y., et al., *Rathke cleft cyst: MR and biomedical analysis of cyst content*. J Comput Assist Tomogr, 1999. **23**(1): p. 34-8.
1170. Kadota, T., et al., *MR of xanthogranuloma of the choroid plexus*. AJNR Am J Neuroradiol, 1996. **17**(8): p. 1595-7.
1171. Brown, T., et al., *A role for maternal serum screening in detecting chromosomal abnormalities in fetuses with isolated choroid plexus cysts: a prospective multicentre study*. Prenat Diagn, 1999. **19**(5): p. 405-10.
1172. Furness, M.E., *Choroid plexus cysts and trisomy 18*. Lancet, 1987. **2**(8560): p. 693.
1173. Bollmann, R., et al., *[Choroid plexus cysts in the 2d trimester--an indication for trisomy 18]*. Zentralbl Gynakol, 1992. **114**(4): p. 171-4.
1174. Bronsteen, R., et al., *Second-trimester sonography and trisomy 18: the significance of isolated choroid plexus cysts after an examination that includes the fetal hands*. J Ultrasound Med, 2004. **23**(2): p. 241-5.
1175. Camurri, L. and A. Ventura, *Prospective study on trisomy 18 and fetal choroid plexus cysts*. Prenat Diagn, 1989. **9**(10): p. 742.

1176. Chen, C.P., et al., *Prenatal detection of the separation of the great toe, toe syndactyly, and large bilateral choroid plexus cysts in a fetus with trisomy 18*. Am J Perinatol, 1996. **13**(4): p. 203-5.
1177. Cheng, P.J., S.W. Shaw, and Y.K. Soong, *Association of fetal choroid plexus cysts with trisomy 18 in a population previously screened by nuchal translucency thickness measurement*. J Soc Gynecol Investig, 2006. **13**(4): p. 280-4.
1178. Donnenfeld, A.E., *Prenatal sonographic detection of isolated fetal choroid plexus cysts: should we screen for trisomy 18?* J Med Screen, 1995. **2**(1): p. 18-21.
1179. Fitzsimmons, J., et al., *Choroid plexus cysts in fetuses with trisomy 18*. Obstet Gynecol, 1989. **73**(2): p. 257-60.
1180. Ghidini, A., et al., *Isolated fetal choroid plexus cysts: role of ultrasonography in establishment of the risk of trisomy 18*. Am J Obstet Gynecol, 2000. **182**(4): p. 972-7.
1181. Gratton, R.J., W.A. Hogge, and C.E. Aston, *Choroid plexus cysts and trisomy 18: risk modification based on maternal age and multiple-marker screening*. Am J Obstet Gynecol, 1996. **175**(6): p. 1493-7.
1182. Gross, S.J., et al., *Isolated fetal choroid plexus cysts and trisomy 18: a review and meta-analysis*. Am J Obstet Gynecol, 1995. **172**(1 Pt 1): p. 83-7.
1183. Hurt, K., et al., [*Choroid plexus cysts and risk of trisomy 18. Modifications regarding maternal age and markers*]. Ceska Gynekol, 2007. **72**(1): p. 49-52.
1184. Sahinoglu, Z., et al., *Second trimester choroid plexus cysts and trisomy 18*. Int J Gynaecol Obstet, 2004. **85**(1): p. 24-9.
1185. Snijders, R.J., L. Shawa, and K.H. Nicolaides, *Fetal choroid plexus cysts and trisomy 18: assessment of risk based on ultrasound findings and maternal age*. Prenat Diagn, 1994. **14**(12): p. 1119-27.
1186. Harnsberger, H.R., *Diagnostic imaging. Head and neck*. 2004, Salt Lake City, Utah ; [Great Britain]: Amirsys/Elsevier Saunders.
1187. Brown, J.Y., et al., *Unusual imaging appearance of an intracranial dermoid cyst*. AJNR Am J Neuroradiol, 2001. **22**(10): p. 1970-2.
1188. Wang, X., et al., *Unusual imaging appearance of a huge intracranial dermoid cyst located across the anterior and middle skull base*. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg, 2013. **74 Suppl 1**: p. e185-7.
1189. Hashemi, S.M., M.R. Hedayat, and M. Alghasi, *Intradiploic dermoid cyst: a rare cause of intracranial hypertension*. Br J Neurosurg, 2014. **28**(3): p. 414-5.
1190. Castillo, M., *Neuroradiology*. 2002, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
1191. Ambrosini, A.E., *Infertility and assisted reproductive technology : from research to therapy*. 1997: Monduzzi Editore.
1192. Sutcliffe, A.G., et al., *Assisted reproductive therapies and imprinting disorders--a preliminary British survey*. Hum Reprod, 2006. **21**(4): p. 1009-11.
1193. Nakhuda, G.S. and M.V. Sauer, *Addressing the growing problem of multiple gestations created by assisted reproductive therapies*. Semin Perinatol, 2005. **29**(5): p. 355-62.
1194. Feltbower, R.G., et al., *UK case control study of brain tumours in children, teenagers and young adults: a pilot study*. BMC Res Notes, 2014. **7**: p. 14.
1195. Ertel, I.J., *Brain tumors in children*. CA Cancer J Clin, 1980. **30**(6): p. 306-21.
1196. Ertel, I.J. and C. Boesel, *Brain tumors in children*. Pediatr Ann, 1978. **7**(8): p. 560-9.
1197. Cordier, S., et al., *Incidence and risk factors for childhood brain tumors in the Ile de France*. Int J Cancer, 1994. **59**(6): p. 776-82.
1198. Yeni-Komshian, H. and E.A. Holly, *Childhood brain tumours and exposure to animals and farm life: a review*. Paediatr Perinat Epidemiol, 2000. **14**(3): p. 248-56.

1199. Moschovi, M., et al., *Survival among children with medulloblastoma in Greece: gains from transition to chemotherapy and socio-economic differentials*. Eur J Cancer Prev, 2007. **16**(5): p. 460-5.
1200. McKinney, P.A., et al., *Epidemiology of childhood brain tumours in Yorkshire, UK, 1974-95: geographical distribution and changing patterns of occurrence*. Br J Cancer, 1998. **78**(7): p. 974-9.
1201. Linet, M.S., et al., *Maternal and perinatal risk factors for childhood brain tumors (Sweden)*. Cancer Causes Control, 1996. **7**(4): p. 437-48.
1202. Moore, S.W., et al., *In vitro fertilization and brain tumors*. J Neurosurg, 2007. **106**(5 Suppl): p. 418; author reply 418-9.
1203. McBride, M.L., *Childhood cancer and environmental contaminants*. Can J Public Health, 1998. **89 Suppl 1**: p. S53-62, S58-68.
1204. Gold, E., et al., *Risk factors for brain tumors in children*. Am J Epidemiol, 1979. **109**(3): p. 309-19.
1205. Gold, E.B., M.D. Diener, and M. Szklo, *Parental occupations and cancer in children--a case-control study and review of the methodologic issues*. J Occup Med, 1982. **24**(8): p. 578-84.
1206. Olshan, A.F., et al., *Childhood brain tumors and paternal occupation in the aerospace industry*. J Natl Cancer Inst, 1986. **77**(1): p. 17-9.
1207. Savitz, D.A. and L. Feingold, *Association of childhood cancer with residential traffic density*. Scand J Work Environ Health, 1989. **15**(5): p. 360-3.
1208. Savitz, D.A., E.M. John, and R.C. Kleckner, *Magnetic field exposure from electric appliances and childhood cancer*. Am J Epidemiol, 1990. **131**(5): p. 763-73.
1209. Wilkins, J.R., 3rd and V.D. Hundley, *Paternal occupational exposure to electromagnetic fields and neuroblastoma in offspring*. Am J Epidemiol, 1990. **131**(6): p. 995-1008.
1210. Wilkins, J.R., 3rd and T. Sinks, *Parental occupation and intracranial neoplasms of childhood: results of a case-control interview study*. Am J Epidemiol, 1990. **132**(2): p. 275-92.
1211. Savitz, D.A. and J.H. Chen, *Parental occupation and childhood cancer: review of epidemiologic studies*. Environ Health Perspect, 1990. **88**: p. 325-37.
1212. Wilkins, J.R., 3rd, et al., *Parental occupation and intracranial neoplasms of childhood: anecdotal evidence from a unique occupational cancer cluster*. Am J Ind Med, 1991. **19**(5): p. 643-53.
1213. Linos, A., et al., *A case-control study of occupational exposures and leukaemia*. Int J Epidemiol, 1980. **9**(2): p. 131-5.
1214. Preston-Martin, S., *Epidemiological studies of perinatal carcinogenesis*. IARC Sci Publ, 1989(96): p. 289-314.
1215. Howe, G.R., et al., *An exploratory case-control study of brain tumors in children*. Cancer Res, 1989. **49**(15): p. 4349-52.
1216. Benedum, C.M., et al., *Risk of spina bifida and maternal cigarette, alcohol, and coffee use during the first month of pregnancy*. Int J Environ Res Public Health, 2013. **10**(8): p. 3263-81.
1217. Parker, S.E., et al., *Updated National Birth Prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2010. **88**(12): p. 1008-16.
1218. Tinker, S.C., et al., *Folic acid intake among U.S. women aged 15-44 years, National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006*. Am J Prev Med, 2010. **38**(5): p. 534-42.
1219. Dietrich, M., C.J. Brown, and G. Block, *The effect of folate fortification of cereal-grain products on blood folate status, dietary folate intake, and dietary folate sources*

- among adult non-supplement users in the United States.* J Am Coll Nutr, 2005. **24**(4): p. 266-74.
1220. Jacques, P.F., et al., *The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations.* N Engl J Med, 1999. **340**(19): p. 1449-54.
1221. McDonald, A.D., B.G. Armstrong, and M. Sloan, *Cigarette, alcohol, and coffee consumption and congenital defects.* Am J Public Health, 1992. **82**(1): p. 91-3.
1222. Schmidt, R.J., et al., *Maternal caffeine consumption and risk of neural tube defects.* Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2009. **85**(11): p. 879-89.
1223. Suarez, L., et al., *Maternal exposures to cigarette smoke, alcohol, and street drugs and neural tube defect occurrence in offspring.* Matern Child Health J, 2008. **12**(3): p. 394-401.
1224. Wasserman, C.R., et al., *Parental cigarette smoking and risk for congenital anomalies of the heart, neural tube, or limb.* Teratology, 1996. **53**(4): p. 261-7.
1225. Flannery, A.M. and L. Mitchell, *Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 1: Introduction and methodology.* J Neurosurg Pediatr, 2014. **14 Suppl 1**: p. 3-7.
1226. Murphy, M.K., et al., *Consensus development methods, and their use in clinical guideline development.* Health Technol Assess, 1998. **2**(3): p. i-iv, 1-88.
1227. Blatter, B.M., et al., *Maternal occupational exposure during pregnancy and the risk of spina bifida.* Occup Environ Med, 1996. **53**(2): p. 80-6.
1228. Blatter, B.M. and N. Roeleveld, *Spina bifida and parental occupation in a Swedish register-based study.* Scand J Work Environ Health, 1996. **22**(6): p. 433-7.
1229. Blatter, B.M., et al., *Spina bifida and parental occupation.* Epidemiology, 1996. **7**(2): p. 188-93.
1230. Blatter, B.M., et al., *Spina bifida and parental occupation: results from three malformation monitoring programs in Europe.* Eur J Epidemiol, 2000. **16**(4): p. 343-51.
1231. Olshan, A.F., K. Teschke, and P.A. Baird, *Paternal occupation and congenital anomalies in offspring.* Am J Ind Med, 1991. **20**(4): p. 447-75.
1232. Holmberg, P.C., *Central nervous defects in two children of mothers exposed to chemicals in the reinforced plastics industry. Chance or a causal relation?* Scand J Work Environ Health, 1977. **3**(4): p. 212-4.
1233. Shi, M.A. and Y.L. Chen, *[Genetic epidemiologic study of hydrocephalus].* Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 1990. **25**(3): p. 143-5, 187-8.
1234. Omtzigt, J.G., et al., *The disposition of valproate and its metabolites in the late first trimester and early second trimester of pregnancy in maternal serum, urine, and amniotic fluid: effect of dose, co-medication, and the presence of spina bifida.* Eur J Clin Pharmacol, 1992. **43**(4): p. 381-8.
1235. van Rooij, I.A., et al., *Orofacial clefts and spina bifida: N-acetyltransferase phenotype, maternal smoking, and medication use.* Teratology, 2002. **66**(5): p. 260-6.
1236. Chamilos, C. and S. Sgouros, *Intrauterine grade IV intraventricular hemorrhage in a full-term infant leading to hydrocephalus.* Childs Nerv Syst, 2013. **29**(5): p. 861-5.
1237. Wunsch, M. and H.J. Kunzig, *[Intrauterine cerebral hemorrhage as a cause of hydrocephalus].* Geburtshilfe Frauenheilkd, 1989. **49**(4): p. 394-5.
1238. Gunn, T.R., J.D. Mora, and D.M. Becroft, *Congenital hydrocephalus secondary to prenatal intracranial haemorrhage.* Aust N Z J Obstet Gynaecol, 1988. **28**(3): p. 197-200.
1239. Gripp, K.W., et al., *Identification of a genetic cause for isolated unilateral coronal synostosis: a unique mutation in the fibroblast growth factor receptor 3.* J Pediatr, 1998. **132**(4): p. 714-6.

1240. Moloney, D.M., et al., *Prevalence of Pro250Arg mutation of fibroblast growth factor receptor 3 in coronal craniosynostosis*. Lancet, 1997. **349**(9058): p. 1059-62.
1241. Crider, K.S., et al., *Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2009. **163**(11): p. 978-85.
1242. Alwan, S., et al., *Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects*. N Engl J Med, 2007. **356**(26): p. 2684-92.
1243. Kallen, B.A. and P. Otterblad Olausson, *Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2007. **79**(4): p. 301-8.
1244. Louik, C., et al., *First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects*. N Engl J Med, 2007. **356**(26): p. 2675-83.
1245. Gilboa, S.M., et al., *Use of antihistamine medications during early pregnancy and isolated major malformations*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2009. **85**(2): p. 137-50.
1246. Rasmussen, S.A., et al., *Maternal thyroid disease as a risk factor for craniosynostosis*. Obstet Gynecol, 2007. **110**(2 Pt 1): p. 369-77.
1247. Jentink, J., et al., *Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations*. N Engl J Med, 2010. **362**(23): p. 2185-93.
1248. Feldkamp, M.L., et al., *Acetaminophen use in pregnancy and risk of birth defects: findings from the National Birth Defects Prevention Study*. Obstet Gynecol, 2010. **115**(1): p. 109-15.
1249. Broussard, C.S., et al., *Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects*. Am J Obstet Gynecol, 2011. **204**(4): p. 314 e1-11.
1250. Carter, T.C., et al., *Antifungal drugs and the risk of selected birth defects*. Am J Obstet Gynecol, 2008. **198**(2): p. 191 e1-7.
1251. Waller, D.K., et al., *Use of oral contraceptives in pregnancy and major structural birth defects in offspring*. Epidemiology, 2010. **21**(2): p. 232-9.
1252. van Gelder, M.M., et al., *Maternal periconceptional illicit drug use and the risk of congenital malformations*. Epidemiology, 2009. **20**(1): p. 60-6.
1253. Bitsko, R.H., et al., *Periconceptional use of weight loss products including ephedra and the association with birth defects*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2008. **82**(8): p. 553-62.
1254. Gallaway, M.S., et al., *The association between use of spermicides or male condoms and major structural birth defects*. Contraception, 2009. **80**(5): p. 422-9.
1255. Adler, N., D.W. Pfaff, and R.W. Goy, *Handbook of behavioral neurobiology. Vol.7, Reproduction*. 1985.
1256. King, T.L. and M.C. Brucker, *Pharmacology for women's health*. 2011, Sudbury, Mass.: Jones and Bartlett Publishers. xxiii, 1244 p.
1257. Gardner, D.G., D.M. Shoback, and F.S. Greenspan, *Greenspan's basic and clinical endocrinology*. 9th ed. ed. 2011, New York: McGraw-Hill Medical ; London : McGraw-Hill [distributor].
1258. Baulieu, E. and M. Schumacher, *Progesterone as a neuroactive neurosteroid, with special reference to the effect of progesterone on myelination*. Steroids, 2000. **65**(10-11): p. 605-12.
1259. How, H.Y. and B.M. Sibai, *Progesterone for the prevention of preterm birth: indications, when to initiate, efficacy and safety*. Ther Clin Risk Manag, 2009. **5**(1): p. 55-64.
1260. Devinsky, O., S.C. Schachter, and S. Pacia, *Complementary and alternative therapies for epilepsy*. 2005, New York: Demos.

1261. Coleman, E., Bockting, W., Botzer, M., Cohen Kettenis, P., DeCuypere, G., Feldman, J., Fraser, L., Green, J., Knudson, G., Meyer, W. J., Monstrey, S., Adler, R. K., Brown, G. R., Devor, A. H., Ehrbar, R., Ettner, R., Eyler, E., Garofalo, R., Karasic, D. H., Lev, A. I., Mayer, G., Meyer-Bahlburg, H., Hall, B. P., Pfaefflin, F., Rachlin, K., Robinson, B., Schechter, L. S., Tangpricha, V., van Trotsenburg, M., Vitale, A., Winter, S., Whittle, S., Wylie, K. R., & Zucker, K., *Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender, and Gender-Nonconforming People, Version 7*. International Journal of Transgenderism, 2001(13): p. 165–232.
1262. Gallaway, M.S., *The association between maternal use of spermicides, condoms, intra-uterine devices or progesterone and major structural birth defects*. 2008, Ann Arbor: Texas Medical Center Dissertations (via ProQuest). 137.
1263. Yoon, P.W., et al., *The National Birth Defects Prevention Study*. Public Health Rep, 2001. **116 Suppl 1**: p. 32-40.
1264. Lajeunie, E., et al., [*Trigonocephaly: isolated, associated and syndromic forms. Genetic study in a series of 278 patients*]. Arch Pediatr, 1998. **5**(8): p. 873-9.
1265. Lebkowski, W.J., et al., *Neoplasms of the central nervous system of lipid origin*. Pol J Pathol, 2000. **51**(3): p. 159-63.
1266. Kristensen, P., et al., *Perinatal outcome among children of men exposed to lead and organic solvents in the printing industry*. Am J Epidemiol, 1993. **137**(2): p. 134-44.
1267. Saavedra-Ontiveros, D., et al., [*Industrial pollution due to organic solvents as a cause of teratogenesis*]. Salud Publica Mex, 1996. **38**(1): p. 3-12.
1268. Shaw, G.M., V. Nelson, and A.F. Olshan, *Paternal occupational group and risk of offspring with neural tube defects*. Paediatr Perinat Epidemiol, 2002. **16**(4): p. 328-33.
1269. Sung, T.I., J.D. Wang, and P.C. Chen, *Increased risks of infant mortality and of deaths due to congenital malformation in the offspring of male electronics workers*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2009. **85**(2): p. 119-24.
1270. El-Helaly, M., et al., *Paternal occupational exposures and the risk of congenital malformations--a case-control study*. Int J Occup Med Environ Health, 2011. **24**(2): p. 218-27.
1271. Taranenko, L.A. and N.N. Malutina, [*Congenital abnormalities in children whose parents were exposed to methanol and formaldehyde*]. Med Tr Prom Ekol, 2012(12): p. 33-5.
1272. Rosslein, R. and M. Kummer, [*Congenital hydrocephalus--an analysis of the course of pregnancy, prenatal studies and labor*]. Z Kinderchir, 1988. **43**(3): p. 201-4.
1273. Case, A.P., et al., *Prenatal diagnosis and cesarean section in a large, population-based birth defects registry*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012. **25**(4): p. 395-402.
1274. Wang, J.Y., et al., *Shunt revision requirements after posthemorrhagic hydrocephalus of prematurity: insight into the time course of shunt dependency*. Childs Nerv Syst, 2015. **31**(11): p. 2123-30.
1275. Morales, D.M., et al., *Cerebrospinal fluid levels of amyloid precursor protein are associated with ventricular size in post-hemorrhagic hydrocephalus of prematurity*. PLoS One, 2015. **10**(3): p. e0115045.
1276. Chamiraju, P., et al., *Endoscopic third ventriculostomy and choroid plexus cauterization in posthemorrhagic hydrocephalus of prematurity*. J Neurosurg Pediatr, 2014. **13**(4): p. 433-9.
1277. Robinson, S., *Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus from prematurity: pathophysiology and current treatment concepts*. J Neurosurg Pediatr, 2012. **9**(3): p. 242-58.

1278. Morales, D.M., et al., *Alterations in protein regulators of neurodevelopment in the cerebrospinal fluid of infants with posthemorrhagic hydrocephalus of prematurity*. Mol Cell Proteomics, 2012. **11**(6): p. M111 011973.
1279. Warf, B.C., J.W. Campbell, and E. Riddle, *Initial experience with combined endoscopic third ventriculostomy and choroid plexus cauterization for post-hemorrhagic hydrocephalus of prematurity: the importance of prepontine cistern status and the predictive value of FIESTA MRI imaging*. Childs Nerv Syst, 2011. **27**(7): p. 1063-71.
1280. Lam, H.P. and C.B. Heilman, *Ventricular access device versus ventriculosubgaleal shunt in post hemorrhagic hydrocephalus associated with prematurity*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2009. **22**(11): p. 1097-101.
1281. Peretta, P., et al., *The role of Ommaya reservoir and endoscopic third ventriculostomy in the management of post-hemorrhagic hydrocephalus of prematurity*. Childs Nerv Syst, 2007. **23**(7): p. 765-71.
1282. Fernell, E., G. Hagberg, and B. Hagberg, *[Infantile hydrocephalus. Complication of prematurity]*. Lakartidningen, 1993. **90**(9): p. 791-3.
1283. Stanek, J., et al., *Case of complex craniofacial anomalies, bilateral nasal proboscides, palatal pituitary, upper limbs reduction, and amnion rupture sequence: disorganization phenotype?* Pediatr Dev Pathol, 2001. **4**(2): p. 192-202.