

Derleme / Review

Chiari Malformasyonlarında Patofizyolojik Teoriler

The Theories for Pathophysiology of Chiari Malformations

ÖZ

Chiari malformasyonlarının (CM) ve eşlik eden siringomiyelinin (SM) etiyojenezi ve patofizyolojisi hakkında hâlen bir görüş birliği yoktur. İleri sürülmüş onlarca teori, malformasyonların bazı tiplerinin ve bazı özelliklerinin açıklanmasında yetersiz kalmaktadır. CM tip I dışındaki tiplerin doğumsal patolojiler olduğu açıktır. Ancak CM tip I'in homojen bir grup olmadığını ve bazı alt tiplerinin edinsel olabileceğini düşündüren kanıtlar mevcuttur. Bu patolojilerin nedenlerinin ve patofizyolojilerinin aydınlatılması tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Chiari malformasyonu, Patofizyoloji, Siringomiyeli

ABSTRACT

There is no an agreement about pathogenesis of Chiari Malformations (CM) and CM's associated with syringomyelia. Dozens of theories are inadequate for explaining some features of CM. Development of them, except Type 1 CM, are congenital; however, Type 1 is not a homogenous group. Conversely, a few evidence suggested that subgroups of type 1 may be an acquired disease. Clarifying of pathogenesis provide improve of the treatment modalities.

Keywords: Chiari malformations, Pathophysiology, Syringomyeli

GİRİŞ

Chiari malformasyonları (CM) arka beyin yapılarından bir kısmının foramen magnumdan fıtıklaşmasıyla karakterli bir grup "doğumsal" patolojidir. Basitçe tonsillerin fıtıklaşmasından, neredeyse tüm arka beyin yapılarının hatta ilave olarak bazı supratentoryal yapıların da fıtıklaşmaya katıldığı ağır malformasyonlara kadar çok farklı görünümde olan bu patolojilerin etiyojenezi ve patofizyolojisi hakkında hâlen kesin kanıtlanmış veriler yoktur ve bazı deneysel ve klinik gözlemlerle desteklenmiş farklı teoriler ortaya atılmıştır.

Bu bölümde en basit form olan CM tip I, diğer tiplerden ayrı olarak ele alınacaktır. Çünkü CM tip I'in en azından bir kısmının diğer tiplerden farklı olarak edinsel geliştiği ve farklı etiyojeneze sahip olduğu yönünde bazı kanıtlar mevcuttur. Ayrıca CM'larına sıklıkla eşlik eden

siringomiyelinin (SM) gelişmesini açıklamaya çalışan teoriler de kısaca incelenecektir.

CM tip I:

Chiari'nin orijinal tanımında tip I de dahil olmak üzere bütün CM tipleri hidrocefali ile birlikte ve Chiari bu malformasyonların gelişmesini hidrocefaliye bağlamıştır. Oysa CM tip I olgularının ancak %7-10 kadarına hidrocefali eşlik eder. Chiari'nin bildirdiği tip I olguları ileri hidrocefalili postmortem olgulardır ve olasılıkla bugün tanımladığımız anlamda CM tip I olguları değil, tedavisiz kalmış ileri hidrocefalinin neden olduğu tonsil fıtıklaşmalarıdır (45). CM tip I genellikle hidrocefalinin eşlik etmemesi nedeniyle diğer CM tiplerinden ayrılır ve diğer tipleri açıklayan patofizyolojik mekanizmaların CM tip I'e uyarlanması pek mümkün değildir. Ön planda CM tip II'nin gelişmesini açıklamaya çalışan embriyolojik teorilerin Marin-Padillaların

primer paraaksiyal mezodermal yetersizlik teorisi dışında hiçbir CM tip I gelişmesini açıklamamaktadır.

Yeni görüntüleme yöntemleri geliştikçe ve farklı nörofizyolojik çalışmaların bilgileri biriktikçe CM tip I'in aslında homojen bir grup olmadığı ve çok farklı mekanizmalarla gelişmiş, ama aynı radyolojik görünüme, yani tonsillerin foramen magnumdan fitiklaşmasına sahip olan bir hastalıklar grubu olduğu düşünülmeye başlanmıştır. Belki de bütün olgulara uygulanan ortak cerrahi yöntem olan foramen magnum dekompresyonunun (FMD) bazı olgularda çok başarılı olurken bazı olgularda hastanın kliniğini daha da kötüleştirilmesi, farklı etiopatogeneze sahip bütün olguları aynı kabul edip, elmalarla armutları aynı kefeye koymamızla ilgilidir.

Milhorat bir kongrede CM tip I'in 5 farklı nedene bağlı gelişebileceğini bildirmiştir (35): Klasik tip olan arka çukur sıkışıklığı, gergin omurilikle birlikte olan olgularda omuriliğin aşağı çekilmesi, atlantoaksiyal instabilite, kafaiçi basınç artışı ve spinal subaraknoid alanda basınç düşüklüğü. Thompson da benzer bir şekilde, tonsil fitiklaşması olan pediatrik olguları 6 grupta toplamış ve bu grupların hepsinin farklı etiopatogenetik mekanizmalarla oluştuğunu ileri sürmüştür (49): Beyin omurilik sıvısı (BOS) dolaşımı bozukluğu olanlar, kraniovertebral bileşke (KVB) problemi olanlar; kafaiçi venöz drenaj sorunu ve kraniosinostozla birlikte olanlar; büyüme ve metabolizma hastalıklarıyla birlikte olanlar; okkült gergin omurilik sendromuyla birlikte olanlar ve atlantoaksiyal aşırı hareketle birlikte olanlar.

CM tip I'in farklı alt tiplerini kısaca patofizyolojik olarak inceleyelim.

Arka çukurda sıkışıklığa bağlı CM tip I

Milhorat'ın arka çukur sıkışıklığına bağlı olan klasik tipinde doğuştan arka çukur küçüktür ve zamanla tonsil fitiklaşması gelişir. Arka çukurun CM tip I'de küçük olduğunu gösteren çok sayıda radyolojik çalışma mevcuttur (1,21,38,48). Marin-Padilla ve Marin-Padilla gebe hamsterlerde yaptıkları deneysel çalışmalarda A hipervitaminozu ile indükledikleri paraaksiyal mezodermal yetmezliğin, oksipital kemiğin gelişmesini sağlayan somitlerde yetersizliğe ve arka çukurun küçük kalmasına neden olduğunu ve CM'lerinin geliştiğini göstermiş, embriyo teratojen etkiye ne kadar erken maruz kalırsa o kadar ağır doğumsal malformasyonların geliştiğini, CM tip I'in en hafif form olduğunu bildirmiştir (31).

CM'lerinin embriyolojik gelişmesini açıklamaya çalışan teoriler içinde sadece Marin-Padilla'nın teorisi CM tip I gelişmesini de açıklamaya yöneliktir. Bu teori uzun süre CM tip I'deki klinik ve tedavi anlayışımızı şekillendirmiş

ve sadece kemik düzeyinde FMD'nun bile yeterli olabileceği fikrini desteklemiştir. Gerçekten de bu görüş, en azından arka çukurun küçük ve klivusun kısa olduğu, tentoryumun aşağıda yerleştiği doğumsal kökenli olabilecek bir grup CM hastası için geçerli gibi görünmektedir. Böyle olgularda doğuştan tonsil fitiklaşması bulunmayabilir, çünkü serebellum doğumdan sonra gelişmeye devam eder ve yetersiz mezoderm nedeniyle arka çukur gelişmesi buna ayak uyduramazsa yetersizliğin derecesine göre yaşamın farklı zamanlarında tonsil fitiklaşması ortaya çıkabilir. Yenidoğanlarda tonsil fitiklaşması nadiren görülür (49).

Ancak bütün CM tip I olgularında arka çukur küçük değildir. Bazı olgularda normal boyutlardadır ve bu durumda tonsil fitiklaşmasını doğumsal arka çukur küçüklüğünün geç etkisine bağlamak mümkün değildir.

Arka çukurda sıkışıklık sadece arka çukurun küçük olması durumunda değil, araknoidin ileri derece kalınlaşmasına ve BOS dolaşımının bozulmasına yol açan geçirilmiş meningeal enfeksiyon gibi nedenlerle ortaya çıkan bazal araknoiditte de görülebilir.

KVB anomalileri ve üst servikal instabiliteyle birlikte olan CM tip I:

Son zamanlarda bazı çalışmalarda CM tip I olgularında arka çukur boyutları yerine KVB'deki anormal biyomekanik ve anatomik özellikler üstünde durulmaktadır. Baziler invaginasyon, atlasın oksipitalizasyonu gibi bazı anomalilerin CM tip I'de sık görüldüğü bilinir. Özellikle CM tip 1,5 ve kompleks CM tip I olarak adlandırılan olgularda KVB'de kemik anomalileri daha sık görülür. (49). Klekamp bazı olgularda kranioservikal instabilite bulunduğunu bildirmiştir (25). Goel ise KVB anomalisi olsun olmasın bütün CM tip I olgularının atlantoaksiyal instabiliteye bağlı olduğunu ileri sürmüş ve FMD uygulamaksızın sadece atlantoaksiyal eklemün yükseltilmesini ve füzyonunu önermişlerdir (15). Kraniovertebral veya üst servikal bileşkede instabilitesi olan olgularda sadece FMD'nin kliniği düzeltmeyeceği aşıkardır, bu olgularda instabilite saptanan seviyeye füzyon ve stabilizasyon uygundur. Ancak bütün CM tip I olgularının instabiliteye bağlı olduğunu düşünmek ve ona yönelik tedavi uygulamak bu kadar heterojen bir hastalık grubunda çok doğru olmayacaktır.

Gerek arka çukurun küçük olduğu gerekse KVB anomalilerinin bulunduğu olgularda doğuştan paraaksiyal mezodermal yetersizliğin söz konusu olduğu düşünülebilir. Embriyonal dönemde mezodermal yetersizliğe neden olan faktör kesin olarak bilinmemektedir. Marin-Padilla'lar (31) deneysel çalışmalarında teratojen etkiyi A hipervitamino-

zuya, Margolis ve Kilham (30) reovirüslerle indüklemiştir. Klinik çalışmalarda bazı olgularda ailevi özellik saptanmış, otozomal dominant ya da resesif geçiş olabileceği bildirilmiştir (43). Genetik çalışmalarda gelişimsel genlerin epigenetik sessizleştirilmesiyle ilişkili olan ve 17. kromozomda nörofibromatozis-1 (NF-1) genine yakın yerleşmiş bulunan SUZ-12 geni (37), kromozom 15q21'de bulunan fibrillin-1 geni (44), kemik gelişmesiyle ilişkili olan ETS 1 ve ETS 2 genleri, kondrositlerle ilişkili NOTCH genleri (32), Klippel-Feil sendromuyla ilişkili olan Pax gen ailesi (43), hücrelerarası matriksin şekillenmesinde rol oynayan olfaktomedin benzeri 2A (OLFML-2A) geni, hücrede klorür metabolizmasında ve dolayısıyla BOS sekresyonunda rol oynayan SLC4A9 geni ve kolajen sentezinde rol oynayan SNV geni (3) aday genler olarak bildirilmiştir. Olasılıkla bütün olguların tek bir gende bozuklukla açıklanması mümkün değildir ve multifaktöryel etkiler söz konusudur.

BOS dolaşım bozukluğu ve kafaiçi hipertansiyonla birlikte olan CM tip I:

İdiopatik kafaiçi hipertansiyon olgularının %20 kadarında tonsil fitikleşmesi olduğu bildirilmiştir (49). Bunun nedeni basıncın kafaiçinde yüksek, spinal alanda normal ya da daha az yüksek olmasıdır. Fagan ve ark.nın bir çalışmasında FMD uygulanmış 192 CM tip I olgusunun 36'sı klinik olarak yarar görmemiş ve bu olguların 16'sında (%42) kafaiçi hipertansiyon saptanmış, şant yöntemleriyle tedavi sağlanmıştır. Başka bir çalışmada Chari ve ark (11) belirtili 16 CM tip I olgusunda kafaiçi basınç monitörizasyonu yapmış ve ortalama kafaiçi basınç normal düzeylerde olmasına rağmen 14'ünde kafaiçi basınç pulzatilitesini yüksek bulmuş, ventrikülperitoneal şant uyguladıkları 6 olgunun klinik olarak iyileştiğini bildirmişlerdir. Thompson CM tip I olgularında belirgin hidrosefali sık görülmesi bile BOS dinamiğinin bozulmuş olabileceğini ve bunun düzeltilmesinin tedaviyi sağlayabileceğini ileri sürmüş, özellikle FMD'den yarar görmeyen ya da açık/kapalı BOS fistülü gelişen olgularda kafaiçi basıncın değerlendirilmesini önermiştir (49). Bu literatür bilgisinin ışığında, arka çukuru normal boyutlarda izlenen ve fazla sıkışık görülmeyen, baş ağrısı ön planda ve şiddetli olan CM tip I olgularında idiyopatik kafaiçi hipertansiyon olasılığı akılda tutulmalı ve hastalar bu açıdan da değerlendirilmelidir.

Kafaiçi venöz drenaj bozukluğu da benzer şekilde kafaiçi basıncı artırabilir. Alperin ve ark. (2) CM tip I'de cerrahi tedaviden yararlanmama konusunda risk faktörlerini belirledikleri bir çalışmada azalmış juguler drenajın önemli bir belirteç olduğunu bildirmiştir.

Spinal alandan BOS kaybına bağlı kafaiçi hipotansiyonla birlikte olan CM tip I:

Spinal alandan BOS kaybında kafaiçi ve spinal basınç farkı vardır, spinal alanda basınç düşük, kafaiçinde normal ya da daha az düşüktür. Basınç farkı nedeniyle tonsil fitikleşmesi görülebilir. Lumboperitoneal şant takılan olgularda bu komplikasyon iyi bilinir. Şantı olmayan olgularda travma, geçirilmiş lomber cerrahi ya da ponksiyon gibi girişimler sonrası veya kök durasından kendiliğinden olan BOS kaçağı nedeniyle BOS kaybı olabilir. CM tip I olgularında ortostatik hipotansiyon, pozisyonla değişen zonklayıcı baş ağrısı gibi belirtiler belirginse bu olasılık akla getirilmeli, tetkiklerde kafaiçi durada kalınlaşma ve boyanma ve spinal kökler etrafında kistik yapılar gibi radyolojik bulguların varlığı değerlendirilmelidir.

Gergin omurilik sendromuyla birlikte bulunan CM tip I:

Gergin omurilik sendromunda beyin sapının aşağı çekilmesinin tonsil fitikleşmesine yol açabileceği ve filumun kesilmesinin bunu düzeltebileceği bildirilmiştir. Royo-Salvador ve ark. (42) gergin omurilik sendromu kliniği olmayan ve CM tip I kliniği ile başvuran 20 olguda normal yerleşimli ancak kalın görünümde filumu kestikten sonra CM tip I belirtilerinin gerilediğini bildirmiştir. Ardından Milhorat ve ark (36) FMD'den yarar görmemiş ve hem CM tip I hem gergin omurilik sendromu belirtileri olan 318 olguda filum terminaleyi kestiklerini ve olguların büyük bir kısmında her iki tabloya ait belirtilerin gerilediğini rapor etmişlerdir. Ancak yazarlar bu seriye sadece CM tip I olgularını değil, sınırdaki (0-4 mm) tonsil fitikleşmesi olan olguları da katmıştır. Thompson alt lomber-sakral bölgeye yapışan filum terminalenin beyin sapını gerip aşağı çekilmesinin tartışmalı bir bilgi olduğunu, omuriliğin spinal kanala sadece filum terminale ile değil ayrıca kökler ve dentat ligamanlarla da sabitlendiğini, ayrıca sakral lipom ve lipomiyelomeningosel olgularında beyin sapında aşağı çekilme görülmediğini belirtmiştir (49). Yine de gergin omurilik sendromu ve CM tip I birlikteliği çok nadir bir duruma değildir ve tedavi yöntemi ve cerrahi sıralaması hastaya özel belirlenmelidir.

Çocuklarda sendromik hastalıklara eşlik eden CM tip I:

Sendromik kraniosinostozlar olasılıkla lambdoid sütürün erken kapanması sonucu arka çukurun küçük kalmasına ve/veya venöz sinüs drenaj bozukluğuna bağlı olarak CM tip I'e neden olabilir. Lambdoid sütürün erken kapandığı Crouzon ve Pfeiffer sendromlarında tonsil fitikleşmesi çok sık (>%50) görülürken, sütürün daha geç kapandığı Apert sendromunda nadir görülür (<%2) (49).

Büyüme hormonu eksikliği gibi iskelet büyümesini ve ailevi hipofosfatemiler gibi kemik metabolizmasını bozan bazı hastalıklar da çocuklarda tonsil fitiklaşmasına neden olabilir (49). Yine iskelet displazilerinin sık görüldüğü NF tip I'de de CM tip I sıklığıdır (50).

Tonsil fitiklaşması bu farklı gruplarda çok farklı nedenlerle gelişmiştir ve aslında tedavilerinin nedene yönelik olması gerekir. FMD sadece Milhorat'ın klasik tip arka çukur sıkışıklığı olarak adlandırdığı ve olasılıkla doğumsal nedenlerle arka çukurun küçük olduğu olgular için uygun bir tedavi yöntemidir. Bunun dışında, KVB sorunu ya da atlantoaksiyal instabilite olan olgularda dekompresyonla birlikte veya tek başına stabilizasyon yapılması, kafaiçi basınç artışı olan olguların primer kafaiçi basınç artışı sendromu gibi kabul edilip ona yönelik BOS drenaj yöntemlerinin uygulanması, gergin omurilik sendromuna eşlik edenlerde eğer CM tip I belirtileri çok belirgin değilse filumun kesilmesi, sendromik olsun olmasın kraniosinostozlarla birlikte olan olgularda kafatasının genişletilmesi ve spinal alandan BOS kaybına bağlı olan olgularda buna yol açan defektin tamiri tedavide ilk aşama olmalıdır. Tabi bunu gerçekleştirebilmek için bir hastada CM tip I saptandığında, hemen FMD kararı vermek yerine, belki de büyük venöz sinüslerin değerlendirilmesi, çocuk hastalarda ayrıntılı metabolik değerlendirme, KVB'nin fonksiyonel değerlendirilmesi, kafaiçi ve spinal alanda basınç ölçümleri gibi ileri incelemeler sonrası CM tip I nedeninin saptanıp nedene uygun tedavi planlanması gereklidir. Bu şekilde CM tip I tedavisinde başarısızlık oranı azalacaktır.

CM tip I'e eşlik eden SM

Siringomiyeli CM tip I olgularının %40-60'ına eşlik eder ve CM tip II'de de görülebilir. Bazı olgularda görülüp bazılarında görülmemesinin nedenini henüz bilmiyoruz. SM gelişmesiyle ilgili çok sayıda patofizyolojik teori ortaya atılmıştır. Bu teoriler SM içindeki sıvının nereden kaynaklandığını, hangi yollarla ve hangi mekanizmalarla omurilik içine girdiğini deneysel, fizyolojik ve radyolojik kanıtlarla yanıtlamaya çalışır.

Normal koşullarda spinal alan kafaiçi alanın tamponlayıcıdır ve kardiyak sistolle ya da Valsalva manevralarıyla kafaiçinde artan basıncı tamponlamak için bir miktar BOS foramen magnum düzeyindeki sisternalardan spinal alana geçer. Diyastolde ya da Valsalva sonlanınca kafaiçi basıncın düşmesiyle birlikte geri döner. Spinal alana geçen BOS her sistolde 0,75-1 ml kadardır ve spinal alanda duranın esnekliği ve epidural venlerin gereğinde hızla daralabilmesi sayesinde tamponlanır (8). Bu basınç değişiklikleri sırasında birim basınç değişikliği başına oluşan hacim değişikli-

ği kompliyans olarak adlandırılır. Normalde spinal alanın kompliyansı yüksektir ve basınç değişiklikleri omurilik ve subaraknoid alana dağıtılarak ikisi birbirine eşitlenir. Omurilik yüzeyinden içeri giren damarlar çevresindeki perivasküler boşluklar iki yöne serbest sıvı hareketine izin vererek bu eşitlemede önemli rol oynar (22).

Teorik olarak foramen magnum düzeyinde subaraknoid alandaki bir darlık ya da tıkanma serbest BOS geçişini azaltır veya durdurur ve kranyal ve spinal alan basınçlarının birbirinden ayrılmasına, "kraniospinal ayrışmaya" neden olur. Ancak bu konuda yapılmış olan nörofizyolojik çalışmalar ve basınç ölçümleri farklı sonuçlar vermiştir ve CM'lerinde gerçekten böyle bir ayrışmanın varlığı tartışmalıdır (17,19,52). Yine de, foramen magnum düzeyindeki darlığın kraniospinal kompliyansı azalttığı (19) ve FMD sonrası azalmış kompliyansın normale döndüğü gösterilmiştir (46).

SM oluşma teorilerini SM sıvısının olası kaynağına göre iki gruba ayırmak mümkündür: 1-Sıvının 4.ventrikülden ya da subaraknoid alandan geçen BOS olduğu görüşü ve 2-sıvının kaynağının artmış hücrelerarası sıvı olduğu görüşü.

Sıvının BOS kaynaklı olduğunu savunan teoriler:

SM içindeki sıvının kaynağının BOS olduğu görüşü oldukça eskiye dayanır. Gardner'ın "water hammer" teorisine göre 4.ventrikül çıkış delikleri kapalı olduğu için BOS kardiak siklus etkisiyle obeks yoluyla santral kanal içine girerek birikir (14). Bu teorinin etkisi uzun süreli olmuş ve Gardner'ın önerdiği şekilde obeksin tıkanması yüksek risklerine rağmen uzun süre CM tip I tedavisinde altın standart olarak kabul görmüştür. Williams'ın ortaya attığı kraniospinal ayrışma teorisine göre BOS yine Gardner teorisine benzer bir şekilde 4.ventrikülden santral kanal içine geçer, ancak burada BOS'un geçişini sağlayan güç Valsalva manevrasının neden olduğu basınç farkıdır. Valsalva manevrası sırasında spinal alanda basınç artınca foramen magnum düzeyinde tonsil fitiklaşmasının neden olduğu tıkaç geçici olarak açar ve bir miktar BOS kranyal alana kaçar. Ancak sonrasında tonsiller BOS'un spinal alana geri dönüşünü engeller. Bu şekilde giderek spinal alandaki basınç kranyal alana göre negatif hâle gelir ve BOS'un 4.ventrikülden santral kanal içine emilmesine yol açar. Santral kanal içinde BOS birikip SM geliştikten sonra Williams'ın emme ve dalga etkisi adını verdiği bir mekanizmayla SM yavaş yavaş omurilik dokusunu harap ederek büyür (52).

Bu iki teori gerek otopsi gerekse manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmalarında 4.ventrikülle santral kanal arasında genellikle bağlantı olmaması nedeniyle çok

eleştirilmiştir (26,34). Bu nedenle daha sonraki teoriler BOS'un omurilik içine perivasküler boşluklar yoluyla subaraknoid alandan geçtiğini ileri sürmüştür. Bu görüşü ilk ileri sürenlerden Ball ve Dayan BOS geçişini sağlayan itici gücün Williams'ın teorisinde olduğu gibi Valsalva manevrası olduğunu (4), Stoodley ve ark. ise kardiak sistol olduğunu (47) kabul etmiştir.

BOS akımını inceleyen MRG tekniklerinin gelişmesi CM tip I ve SM çalışmalarında yeni bir çağ açmıştır. Oldfield ve ark.nın incelemeleri piston teorisini ortaya atmalarını sağlamıştır (39). Buna göre sistol sırasında tonsiller üst servikal kanalda bir piston gibi servikal subaraknoid alana çarpar ve burada basıncı artırır. Bu basınç artışı, bir yandan BOS'un perivasküler aralıklardan SM içine geçmesine neden olurken bir yandan da SM'nin üst kısmına dışarıdan bası yaparak Williams'ın dalga teorisini destekler şekilde SM içindeki sıvının aşağı doğru hareketine ve SM'nin büyümesine yol açar.

BOS'un subaraknoid alandan omurilik içine girdiğini ileri süren teoriler spinal subaraknoid alandaki basıncın SM içindeki basınçtan düşük olduğu ileri sürülerek çok eleştirilmiştir. Bu basınç farkı konusunda literatürde farklı bulgular vardır (19,23). Düşük basınçlı alandan yüksek basınçlı alana BOS akımını açıklamak için yine bazı çalışmalarda sofistike MRG teknikleri kullanılmıştır. Bunck ve ark. (9) basınç farkına rağmen geçişi SM hastalarında spinal subaraknoid alanda bazı bölgelerde saptanan girdaplı akıma bağlamış, Bilston ve ark (7,29) kardiak sistol sırasında spinal subaraknoid alandaki BOS akımında %30'a varabilen gecikme olması ve bunun sonucu perivasküler aralıklardaki akımın tek yönlü valv gibi çalışmasıyla açıklamıştır. Bilston ve ark.nın matematiksel modele dayanan çalışmasında, SM'nin eşlik ettiği olgularda eşlik etmeyenlere göre, spinal subaraknoid alandaki basınç sistol sırasında %10-30 geciktiğinde perivasküler alandan net BOS geçişinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (7). Bunck'un girdaplı akım teorisini destekleyecek şekilde, Haughton ve Mardal (18) yine bir matematiksel modelde spinal kanal içindeki anatominin de BOS akımını etkileyerek SM gelişmesine katkıda bulunabileceğini ileri sürmüştür.

Hücrelerarası sıvı kaynaklı olduğunu savunan teoriler

SM içindeki sıvının kaynağının BOS değil de hücrelerarası sıvı olduğunu savunanlardan biri Greitz'dir (16). Greitz'in omurilik içi nabız basınç teorisine göre subaraknoid alandaki tıkanıklığın distalinde Bernoulli'nin teoremi ve Venturi etkisiyle akım hızı artar ve basınç düşer, basıncın düşmesi omuriliğin genişlemesine ve hücrelerarası sıvının oluşan negatif basınç nedeniyle omurilik içinde birikmesine yol

açar. Kapillerlerden hücrelerarası sıvının emilimi azalmıştır. Aynı ekibin bir deneysel çalışmasında subaraknoid alanın daraltılmasının distalde önce omurilikte ödeme, ardından SM gelişmesine neden olduğu gösterilmiştir (20). Klekamp da SM'nin omurilik dokusundaki kronik bir interstisyel ödem durumu olduğunu ileri sürmüştür (24). 2004'te Levine'nin ortaya attığı venöz tıkanıklık teorisini de bu görüşü savunur (27). Buna göre foramen magnumdaki tıkanıklık spinal venlerde dolaşımın yavaşlamasına, kan-omurilik bariyerinin bozulmasına ve omurilikte hücrelerarası sıvı miktarının artışına yol açar.

Koyanagi ve Houkin (26) foramen magnumdaki tıkanıklığın spinal kompliyans azalmasına neden olduğunu, bunun da venlerin diyastolde genişleyememesine ve basınçlarının yüksek kalmasına ve hücrelerarası sıvının venlere geri emilmesinin bozulmasına yol açtığını ileri sürmüştür, Bateman (6) yakın tarihte bu durumun normal basınçlı hidrosefali ile aynı mekanizma sonucu oluştuğunu ve temel bozukluğun kompliyans azalması sonucu patolojinin yerine göre kan-beyin ya da kan-omurilik bariyerinin bozulması olduğunu iddia etmiştir.

Görüldüğü gibi, SM patofizyolojisinde de hâlen bir görüş birliği yoktur ve hemen her yıl farklı bir teori ortaya atılmaktadır. Aslında beyinde olduğu gibi omurilikte de hücrelerarası sıvı ve BOS normalde iki yönlü çalışan perivasküler aralıklar yoluyla birbiriyle doğrudan bağlantılıdır. Bu sistem beyin ve omuriliğin, olmayan lenf sistemi işlevini görür. Bu nedenle SM'nin hem BOS kaynaklı hem de hücrelerarası sıvı kaynaklı olduğunu savunan teorilerin doğru tarafları olabilir ve zaten bu teorilerin tümü bazı deneysel ve klinik kanıtlara dayanmaktadır. Belki de, CM tip I patofizyolojisinde olduğu gibi, burada da farklı mekanizmalarla oluşan ama görünümü aynı olan farklı SM tipleri söz konusu olabilir.

Diğer CM tipleri

CM tip II, III ve IV, CM tip I'den farklı olarak aynı patolojinin giderek şiddeti artan formları gibi görünmektedir. Spinal (CM tip II), kraniospinal bileşke (CM tip III) veya oksipital bölgede (tip IV) kanalda açıklık, nöral dokuların (tip II'de omurilik, tip III'te arkabeyin yapıları ve tip IV'te oksipital loblar) bu açıklıktan dışarıya fitiklaşması ve olguların büyük bir kısmında eşlik eden hidrosefali ortak yönleridir. CM tip II'de tonsiller, vermiş ve bazen beyin sapı foramen magnumdan spinal kanala fitiklaşmıştır. Ayrıca kranyal alanda telensefalonda, talamusta, kranyumda eşlik eden anomaliler vardır. Tip IV literatürde uzun süre primer serebellar hipoplazi-aplazi gibi tanımlanmışsa da aslında Chiari'nin orijinal tanımlamasına göre serebellar

hipoplazi ve displazi, küçük arka çukur ve oksipital lobların fitiklaştığı oksipital bir ensefalosel olmasıyla karakterlidir (51). Kranyospinal alandaki açıklık rostrale doğru çıktıkça hidrosefali ve eşlik eden diğer beyin anomalileri ağırlaşır. Bu nedenle spinal kanalın en alt kısmında sakral alanda görülen açıklıklarda hidrosefali bulunmayabilir.

Tip I dışındaki CM'larının etiopatogenezinin açıklanması için Chiari'den başlayarak çok farklı teoriler ortaya atılmıştır. Chiari arkabeyin yapılarının fitiklaşmasını erken embriyonik dönemde gelişen hidrosefaliye bağlamıştır (45).

Penfield ve Coburn malformasyonların gelişmesini omuriliğin gerilmesine bağlar (41). Buna göre omuriliğin aşağı yapışması arkabeyin yapılarının da aşağı çekilmesine neden olur. Lichtenstein bu teoriyi daha da geliştirmiş ve arkabeynin aşağı çekilmesi nedeniyle akuaduktun tıkandığını, bunun sonucunda hidrosefali geliştiğini ileri sürmüştür (28).

Cameron'un dışarıdan bası teorisine göre (10), spina bifida nedeniyle amniotik boşlukla nörosel arasında bağlantı vardır, bunun sonucu amniotik sıvı basıncı yükselir. Bu yüksek basınç gelişmekte olan kafatasına dışarıdan baskı yaparak kafaiçindeki yapıları spinal alana doğru iter ve arka beyin fitiklaşması yanında eşlik eden akuadukt darlığı, massa intermedia genişlemesi, falks serebri hipoplazisi gibi anatomik bozuklukların gelişmesine neden olur.

Barry, malformasyonların gelişmesini nöral tüpün aşırı ve düzensiz büyümesine bağlamıştır. Bu durum spina bifidaya, aşırı büyüyen arkabeyin yapılarının spinal kanala sarkmasına ve kortikal mikrogiriye neden olur (5).

Padget'in nöroşizis teorisine göre, meydana gelen bir nöral yarığın sonradan kapanması, kapanırken nöral dokunun aşırı büyümesine neden olur (40). Yarığın yerleşimine ve iyileşme paternine göre farklı seviyelerde okkült, kistik ya da açık spina bifida ortaya çıkar. Yarık Padget'e göre en sık mezensefalon bölgesinde ortaya çıkar ve bu nedenle arka çukur küçük kalır, akuadukt daralır, aşırı kalabalık arka çukur nedeniyle Chiari malformasyonu ortaya çıkabilir.

Daniel ve Strich'in gelişimin durması teorisine göre (13), CM'ları pontin fleksuranın gelişiminin bozulmasıyla ilişkilidir.

Bir kısmını saydığımız ve birbirinden çok farklı olan bütün bu teorilerin CM'larının bazı özelliklerini ve eşlik eden bazı anomalileri açıklayamayan yönleri vardır. McLone ve Knepper (33) yetersiz ventriküler genişleme teorisi ya da birleştirici teori olarak adlandırılan teoriyle CM'larında görülen hemen bütün anomalilerin gelişmesini

açıklamaya çalışmıştır. Buna göre, erken embriyonik evrede kısmi kollapsa uğrayan spinal nörosel orta hatta birleşip kapanamaz. Nöroselin açık kalması sonucu BOS'un kaçması nedeniyle kranyal veziküllerin gerginliği azalır ve normalden küçük bir arka çukur oluşur. Bunun sonucu arka beyin yapıları aşağı doğru fitiklaşır. Ventriküllerin normal gelişme için gerekli olan itici gücünden yoksun kalan telensefalonda kortikal displazi ve gri madde heterotopileri, 3.ventrikülün küçük olması sonucu talamusların orta hatta birleşmesiyle büyük massa intermedia gelişir. Lateral ventriküllerin distansiyonun kafatası gelişmesi için gerekli uyarıcı etkisinin olmaması kranyal lakünlerin ortaya çıkmasına yol açar. Embriyonik yaşamın daha geç dönemlerinde ise arka çukurdaki kalabalığın neden olduğu akuadukt stenozu ve 4.ventrikül çıkış zorluğu hidrosefali gelişmesini tetikler. Bu şekilde CM tip II'ye eşlik eden yaygın serebral anomalileri açıklamaya çalışan bu teori bugün genel kabul görmektedir (45).

Sonuç olarak, Chiari malformasyonlarının ve eşlik eden siringomiyelinin etiopatogenezini ve patofizyolojisi hâlen kesin bilinmemektedir. İleri sürülmüş onlarca teoriyi destekleyen ve karşı çıkan birçok deneysel ve klinik kanıt literatürde bulunur. CM tip I dışındaki tipler daha homojen bir gruptur ve doğumsal malformasyonlar olduklarına kuşku yoktur. Ancak CM tip I homojen bir grup değildir ve klasik tip CM tip I'in diğer CM tipleriyle ortak yönleri ve belki de ortak etiopatogenezini olsa da, gün geçtikçe yenileri tanımlanan diğer alt tipleri olasılıkla çok farklı nedenlerle edinsel olarak gelişmektedir. Bu farklı alt tiplerde morfolojik görünüm klasik tipten çok farklı olmasa da (basitçe foramen magnumdan tonsillerin spinal alana fitiklaşması), nedenleri ve tedavi yöntemleri farklı olabilir. Bu nedenle CM tip I'in alt tiplerinin tedavi öncesi ayrıntılı tetkiklerle belirlenmesi ve nedene yönelik tedavi uygulanması CM tip I cerrahisinde en önemli sorun olan tedaviden yarar görmeme hatta cerrahi sonrası kötüleşme oranını azaltacaktır.

KAYNAKLAR

1. Alperin N, Loftus JR, Oliu CJ, Bagci AM, Lee SH, Ertl-Wagner B, Green B, Sekula R: Magnetic resonance imaging measures of posterior cranial fossa morphology and cerebrospinal fluid physiology in Chiari malformation type I. *Neurosurgery* 75:515-522, 2014
2. Alperin N, Loftus JR, Bagci AM, Lee SH, Oliu CJ, Shah AH, Green BA: Magnetic resonance imaging-based measures predictive of short-term surgical outcome in patients with Chiari malformation type I: A pilot study. *J Neurosurg Spine* 26:28-38, 2017

3. Avcı T, Çalış Ş, Yılmaz B, Demirci Otluoğlu G, Holyavkin C, Kılıç T: Genome-wide identification of Chiari malformation type I associated candidate genes and chromosomal variations. *Türk J Biol* 44: 449-456, 2020
4. Ball MJ, Dayan AD: Pathogenesis of syringomyelia. *Lancet* 2:799-801, 1972
5. Barry A, Patten BM, Stewart BH: Possible factors in the development of the Arnold-Chiari malformation. *J Neurosurg* 14:285-301, 1957
6. Bateman GA: Plus wave myelopathy: An update of an hypothesis highlighting the similarities between syringomyelia and normal pressure hydrocephalus. *Medical Hypotheses* 85:958-961, 2015
7. Bilston LE, Stoodley MA, Fletcher DF: The influence of the relative timing of arterial and subarachnoid space pulse waves on spinal perivascular cerebrospinal fluid flow as a possible factor in syrinx development. Laboratory investigation. *J Neurosurg* 112:808-813, 2010
8. Buell TJ, Heiss JD, Oldfield EH: Pathogenesis and cerebrospinal fluid hydrodynamics of the Chiari I malformation. *Neurosurg Clin N Am* 26:495-499, 2015
9. Bunck AC, Kroeger JR, Juettner A, Brentrup A, Fiedler B, Crelier GR, Martin BA, Heindel W, Maintz D, Schwindt W, Niederstadt T: Magnetic resonance 4D flow analysis of cerebrospinal fluid dynamics in Chiari I malformation with and without syringomyelia. *Eur Radiol* 22:1860-1870, 2012
10. Cameron AH: The Arnold-Chiari malformation and other neuro-anatomical malformations associated with spina bifida. *J Path Bact* 73:195-211, 1957
11. Chari A, Dasgupta D, Smedley A, Craven C, Dyson E, Matloob S, Thompson S, Thorne L, Toma AK, Watkins L: Intraparenchymal intracranial pressure monitoring for hydrocephalus and cerebrospinal fluid disorders. *Acta Neurochir* 159:1967-1978, 2017
12. Clarke EC, Fletcher DF, Bilston LE: Sustained high-pressure in the spinal subarachnoid space while arterial expansion is low may be linked to syrinx development. *Comput Met Biomechanics Biomed Engin* 20:457-467, 2017
13. Daniel PM, Strich S: Some observations on congenital deformity of central nervous system known as Arnold-Chiari malformation. *J Neuropath Exp Neurol* 17:255-262, 1958
14. Gardner WJ: Hydrodynamic mechanism of syringomyelia: Its relationship to myelocoele. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 28:247-259, 1965
15. Goel A: Is atlantoaxial instability the cause of Chiari malformation? Outcome analysis of 65 patients treated by atlantoaxial fixation. *J Neurosurg Spine* 22:116-127, 2015
16. Greitz D, Jan Hannerz J: A proposed model of cerebrospinal fluid circulation: Observations with radionuclide cisternography. *Am J Neuroradiol* 17:431-438, 1996
17. Häckel M, Benes V, Mohapl M: Simultaneous cerebral and spinal fluid pressure recordings in surgical indications of the Chiari malformation without myelodysplasia. *Acta Neurochir (Wien)* 143:909-918, 2001
18. Haughton V, Mardal KA: Spinal fluid biomechanics and imaging: An update for neuroradiologists. *Am J Neuroradiol* 35:1864-1869, 2014
19. Heiss JD, Patronas N, DeVroom HL, Shawker T, Ennis R, Kammerer W, Eidsath A, Talbot T, Morris J, Eskioglu E, Oldfield EH: Elucidating the pathophysiology of syringomyelia. *J Neurosurg* 91:553-562, 1999
20. Josephson A, Greitz D, Klason T, Olson L, Spenger C: A spinal sac constriction model supports the theory that induced pressure gradients in the cord cause edema and cyst formation. *Neurosurgery* 46:636-646, 2001
21. Karagoz F, Izgi N, Kapijicjoglu Sencer S: Morphometric measurements of the cranium in patients with Chiari type I malformation and comparison with the normal population. *Acta Neurochir (Wien)* 144:165-171, 2002
22. Karagöz Güzey F, Tufan A: Chiari tip 1 malformasyonu ve siringomiyeli: Patofizyoloji. *Türk Nöroşir Derg* 25:234-242, 2015
23. Klekamp J, Völkel K, Bartels CJ, Samii M: Disturbances of cerebrospinal fluid flow attributable to arachnoid scarring cause interstitial edema of the cat spinal cord. *Neurosurgery* 48:174-186, 2001
24. Klekamp J: The pathophysiology of syringomyelia-historical overview and current concept. *Acta Neurochir (Wien)* 144:649-664, 2002
25. Klekamp J: Neurological deterioration after foramen magnum decompression for Chiari malformation type I: old or new pathology? *J Neurosurg Pediatr* 10:538-547, 2012
26. Koyanagi I, Houkin K: Pathogenesis of syringomyelia associated with Chiari type I malformation: Review of evidences and proposal of a new hypothesis. *Neurosurg Rev* 33:271-284, 2010
27. Levine DN: The pathogenesis of syringomyelia associated with lesions at the foramen magnum: A critical review of existing theories and proposal of a new hypothesis. *J Neurol Sci* 220:3-21, 2004
28. Lichtenstein BW: Distant neuroanatomic complications of spina bifida (spinal dysraphism). *Arch Neurol Psychiatry* 47:195-214, 1942
29. Lloyd RA, Stoodley MA, Fletcher DF, Bilston LE: The effects of variation in the arterial pulse waveform on perivascular flow. *J Biomechanics* 90:65-70, 2019
30. Margolis G, Kilham L: Hydrocephalus in hamsters, ferrets, rats, and mice following inoculations with reovirus type I. II. Pathologic studies. *Lab Invest* 21:189-198, 1969

31. Marin-Padilla M, Marin-Padilla TM: Morphogenesis of experimentally induced Arnold-Chiari malformation. *J Neurol Sci* 50:29-55, 1981
32. Markunas CA, Soldano K, Dunlap K, Cope H, Asimwe E, Stajich J, Enterline D, Grant G, Fuchs H, Gregory SG, Ashley-Koch AE: Stratified whole genome linkage analysis of Chiari Type I malformation implicates known Klippel-Feil syndrome genes as putative disease candidates. *PLoS One* 8:e61521, 2013
33. McLone DG, Knepper PA: The cause of Chiari II malformation: A unified theory. *Pediatr Neurosci* 15:1-12, 1989
34. Milhorat TH, Johnston WD, Miller JI, Bergland RM, Hollenberg-Sher J: Surgical treatment of syringomyelia based on magnetic resonance imaging criteria. *Neurosurgery* 33:535-536, 1993
35. Milhorat T: Chiari and hindbrain-related syringomyelia. *Br J Neurosurg* 21:465-466, 2007
36. Milhorat TH, Bolognese PA, Nishikawa M, Francomano CA, McDonnell NB, Roonprapunt C, Kula RW: Association of Chiari malformation type I and tethered cord syndrome: Preliminary results of sectioning filum terminale. *Surg Neurol* 72:20-35, 2009
37. Miro X, Zhou X, Boretius S, Michaelis T, Kubisch C, Alvarez-Bolado G, Gruss P: Haploinsufficiency of the murine polycomb gene *Suz12* results in diverse malformations of the brain and neural tube. *Dis Model Mech* 2:412-418, 2009
38. Nishikawa M, Sakamoto H, Hakuba A, Nakanishi N, Inoue Y: Pathogenesis of Chiari malformation: A morphometric study of the posterior cranial fossa. *J Neurosurg* 86:40-47, 1997
39. Oldfield EH, Muraszko K, Shawker TH, Patronas NJ: Pathophysiology of syringomyelia associated with Chiari I malformation of the cerebellar tonsils. Implications for diagnosis and treatment. *J Neurosurg* 80:3-15, 1994
40. Padget DH: The development of the cranial venous system in man, from the viewpoint of comparative anatomy. *Contrib Embryol* 36:79-104, 1957
41. Penfield W, Coburn DF: Arnold-Chiari malformation and its operative treatment. *Arch Neurol Psychiat* 40:328-336, 1938
42. Royo-Salvador MB, Solé-Llenas J, Doménech JM, González-Adrio R: Results of the section of the filum terminale in 20 patients with syringomyelia, scoliosis and Chiari malformation. *Acta Neurochir* 147:515-523, 2005
43. Schanker BD, Walcott BP, Nahed BV, Kahle KT, Li YM, Coumans JVCE: Familial Chiari malformation: Case series. *Neurosurg Focus* 31(3):E1, 2011
44. Sekula RF, Arnone GD, Crocker C, Aziz KM, Alperin N: The pathogenesis of Chiari I malformation and syringomyelia. *Neurol Res* 33:232-239, 2011
45. Shoja MM, Johal J, Oakes WJ, Tubbs RS: Embryology and pathophysiology of the Chiari I and II malformations: A comprehensive review. *Clin Anat* 31:202-215, 2018
46. Sivaramakrishnan A, Alperin N, Surapaneni S, Lichtor T: Evaluating the effect of decompression surgery on cerebrospinal fluid flow and intracranial compliance in patients with chiari malformation with magnetic resonance imaging flow studies. *Neurosurgery* 55:1344-1350, 2004
47. Stoodley MA, Brown SA, Brown CJ, Jones NR: Arterial pulsation-dependent perivascular cerebrospinal fluid flow into the central canal in the sheep spinal cord. *J Neurosurg* 86:686-693, 1997
48. Stovner LJ, Bergan U, Nilsen G, Sjaastad O: Posterior cranial fossa dimensions in the Chiari I malformation: Relation to pathogenesis and clinical presentation. *Neuroradiology* 35:113-118, 1993
49. Thompson DNP: Chiari I-a 'not so' congenital malformation? *Child's Nerv Syst* 35:1653-1664, 2019
50. Tubbs RS, Rutledge SL, Kosentka A, Bartolucci AA, Oakes WJ: Chiari I malformation and neurofibromatosis type I. *Pediatr Neurol* 30:278-280, 2004
51. Tubbs RS, Demerdash A, Vahedi P, Griessenauer CJ, Oakes WJ: Chiari IV malformation: correcting an over one century long historical error. *Childs Nerv Syst* 32:1175-1179, 2016
52. Williams B: On the pathogenesis of syringomyelia: A review. *J R Soc Med* 73:798-806, 1980