

# ARNOLD-CHIARI MALFORMASYONU

OP. Dr. Hüseyin Doğu<sup>1</sup>, Prof. Dr. Hidayet Akdemir<sup>2</sup>

## ARNOLD-CHIARI MALFORMATION

### ÖZET

Arnold-Chiari veya kısaca Chiari malformasyonu; serebellumun tonsillerinin foramen magnum yoluyla aşağıya servikal spinal kanal içerisine hernie olması ile karakterizedir ve malformasyona intrakranial veya ekstrakranial gelişimsel defektler eşlik edebilir. Posterior fossa ve orta beyni (serebellumun tonsilleri, pons ve medulla oblongata) ilgilendiren bu deformite grubu çocuk ve yetişkinlerde farklı şiddetlerde anatomik defektler ve morfolojilerine göre sınıflandırılır. Bu derleme çalışmasında, Chiari malformasyonunun sınıflandırması, etyolojisi, epidemiyolojisi ve patofizyolojisi gözden geçirilmiştir. Klinik semptom ve bulgular ile ayırıcı teşhisi ve nörogörüntüleme parametreleri derlenerek, tedavi yaklaşımları literatüre dayanarak sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Arnold-Chiari, malformasyon, serebellum, Foremen Magnum, Orta beyin

### ABSTRACT

*Arnold-Chiari or Chiari malformation is characterized by herniation of the tonsils of the cerebellum through the foramen magnum down into the cervical spinal canal, and the malformation may be accompanied by intracranial or extracranial developmental defects. This deformity group involving the posterior fossa and midbrain (cerebellum tonsils, pons and medulla oblongata) is classified according to anatomical defects with varying severity and morphology in children and adults. In this review, the classification, etiology, epidemiology and pathophysiology of Chiari malformation are reviewed. Clinical symptoms and findings, differential diagnosis and neuroimaging parameters were compiled and treatment approaches were presented based on the literature.*

**Keywords:** Arnold Chiari, malformation, cerebellum, foramen magnum, midbrain

<sup>1</sup>Atlas Üniversitesi, Tıp fakültesi, Nöroşirürji, Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Atlas Üniversitesi, Tıp fakültesi, Nöroşirürji, Anabilim Dalı

## GİRİŞ

Arnold-Chiari veya Chiari malformasyonu; posterior fossa ve orta beyni (serebellumun tonsilleri, pons ve medulla oblongatayı) ilgilendiren deformite grubuna verilen isimdir.

Serebellumun tonsilleri foramen magnum yoluyla aşağıya servikal spinal kanal içerisine hernie olması ile karakterizedir ve malformasyona intrakranial veya ekstrakranial gelişimsel defektler (hidrosefali, siringomiyeli, ensefelasol, spinal dysraphism) eşlik edebilir (1,2,3).

## CHIARI MALFORMASYONU TARİHÇESİ

İlk olarak 1883'de Cleland spina bifida ve hidrosefalili bir çocukta bu malformasyonu tanımlamıştır (4), 1891- 1896 yıllarında ise Avusturyalı Patolog Chiari sendromu başlıklı iki ayrı çalışma yayınlamıştır (5,6). Daha sonra Alman Patolog Julius Arnold'un öğrencileri Schwalbe ve Gredig 4 vakalık bir çalışmada bu malformasyona başlık olarak Arnold adını eklemişler ve böylece Arnold-Chiari malformasyonu tanımı literatüre girmiştir (7).

Arnold-Chiari malformasyonu terimi daha çok çocuklarda görülen Tip-2 ve 3 Chiari'ler için yaygın olarak kullanılırken, erişkinler için ise Tip- 1 Chiari malformasyonu terimi daha yaygın kullanılmaktadır. Bizim ülkemizde Sağlık Bakanlığı SUT uygulamasında ise Arnold-Chiari malformasyonu terimini kullanılmaktadır.

## CHIARIYI MALFORMASYONU SINIFLANDIRMASI

Bu malformasyonlar için gerek otopsielerde gerekse görüntüleme yöntemlerindeki anatomik defektlerin şiddetine veya morfolojilerine göre değişik sınıflandırmalar yapılmaktadır. Bunlar;

1: Chiari Tip-1 malformasyonu; erişkin tipi olan ve en sık görüleni olup, bu tipte serebellar tonsiller foramen magnumdan > 5 mm'den fazla aşağı servikal kanal içerisine sarkması söz konusudur. Serebellar tonsillerin yer değiştirmesinin tesbiti için klasik olarak basiondan opisthiona çizilerek oluşturulan McRae hattı kullanılmaktadır.

2: Chiari Tip-2 malformasyonu; açık bir spinal dysrafizm/ myelomeningosel nedeniyle serebellar tonsillerin ve vermi sin aşağıya uzanmasına ilaveten beyin sapı herniasyonu da eşlik etmektedir.

3: Chiari Tip-3 malformasyonu; aşağı oksipital veya yüksek servikal meningoensefalosel kesesi içerisine orta- beyin elamanlarının herniasyonu bulunur, bu tipte serebellum ve/veya beyin sapı herniasyonu bulunmaz.

4: Chiari Tip- 4 malformasyonu; artık kullanılmayan tartışmalı olan bu tipte primer serebellar agenizisine benzer şiddetli serebellar hipoplazi vardır.

Bunlardan başka diğer bildirilen yeni sınıflandırmalar ise; Chiari-0, Chiari 1.5, Chiari-5 bazı araştırmacılar tarafından kullanılmaktadır.

5: Chiari Tip- 0 malformasyonu; orta beyin herniasyonu olmadan sadece siringomiyeli ile karakterize olan tipidir.

6: Chiari Tip-1.5 malformasyonda ise bazı beyin sapı tutulumları ve serebellar tonsillerin aşağıya sarkması vardır (4,5).

7: Chiari Tip-5 malformasyonu; bu tipte daha şiddetli bir tip olup oksipital lobun aşağıda olması yanında serebellumun agenezisi vardır (6).

8: Kompleks Chiari malformasyonu ise kraniovertebral omurga kemiklerinin katıldığı çok farklı anomalileri ile birlikte olan tipidir.

## CHIARI MALFORMASYONUN ETYOLOJİSİ

Etyolojide moleküler, hidrodinamik, mekanik teoriler gibi bir çok ileri sürülen teoriler vardır(7). Posterior fossanın volümünün azalması ve yüzeyelliği serebellar tonsillerin foramen magnum yoluyla mekanik basısına neden olmaktadır. Burada primer konjenital hipoplazi veya akkiz morfolojik sekonder değişikliklerden kafatası sutürlerin erken kapanması en sık olanları sagittal sutür füzyonları, kalvarial displaziler veya genetik sendromik değişiklikler bulunur.

İdiopatik intrakranial hipertansiyon tedavisi için kullanılan lumbo-peritoneal shuntın iatrojenik Chiari malformasyonuna neden olduğu bildirilmiştir(8). Ayrıca bu malformasyonun sebepleri arasında kaudal traksiyon olarak bilinen tethered kord sendromunun (gergin omurilik) serebellar yapıların veya tonsillerin posterior fossadan aşağıya doğru herniasyona neden olduğu bildirilmiştir(9).

## CHIARI MALFORMASYONU EPİDEMİYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ

Erişkinlerde en sık Chiari Tip-1 görülür ve tüm Chiarilerin yaklaşık %95'ini teşkil eder. Yaklaşık olarak her 1000 doğumdan 1 kadında görüldüğü tahmin edilmektedir; erkek predominansı ise 1.3/1 oranındadır. Son 10 yıllık sürede toplam 137 vakalık klinik prospektif serimizde kadın dağılımı %68 iken erkek dağılımı %32 dir. Erişkin Tip-1 Chiari malformasyonunda en sık görülme yaşı 3.

de kad olup bunu 4. dekad izlemektedir.

Çocuklarda Tip-2 ve 3 hariç, idiyopatik Chiariler en sık hayatın ilk dekadında görülmektedir. Pediatric popülasyonda ise gerek klinik gerekse nörogörüntüleme testleri daha sık yapılırsa pediatrik Chiarilerin malformasyonların prevalansının %1 civarında olacağı tahmin edilmektedir(14).

## PATOFİZYOLOJİ

Erişkin tip Chiari Tip-1 malformasyonunda serebellar tonsillerin foramen magnum dan aşağıya 5 mm'den fazla sarkması anormal olarak kabul edilirken, pediatrik vakalarda ise 6 mm'den fazla sarkma anormal olarak kabul edilmektedir. Serebellar tonsillerin 3 mm aşağıda sarkmaları ise tonsiller ektopi başlığı altında olup bazı prematüre bebeklerde görülebilmektedir (15). Chiari Tip-1 malformasyonun ana nedenlerinden biri olan tonsillerin aşağıya invaginasyonu ve foramen magendinin veya üst omurilik içerisindeki nörolojik yapıların direkt kompresyonudur. Ayrıca beyin omurilik sıvısının (BOS) kısmi veya aralıklı engellenmesiyle potansiyel siringomyelinin oluşumuna neden olmaktadır(16).

Tüm Tip-1 Chiarilerin %20- 80'de görülen siringomyelinin en sık servikal bölgede görülürken daha az sıklıkla serviko-torakal bölgede görülür. Ayrıca siringomyelinin dördüncü ventrikül ile ilişkili olmasına siringobulbi adı verilmektedir (17). Foramen magendinin ileri derece tıkanmalarında Hidrosefali oluşur ve tüm Chiari malformasyonların takriben %10-15'inde birlikte görülmektedir. Ayrıca platibazi/baziler invaginasyon, atlanto-okspital asimilasyonlar ile görülebilir. Sendromik olanlar arasında; Klippel- Feil, Crouzon ve Pfeiffer sendromları bulunur (18). Bu durumların çoğunda bazal kafatası yapısal değişiklikleri olup Chiari mal-

formasyonunu nedenleri arasındadır.

## CHIARI MALFORMASYONU KLİNİK SEMPTOM VE BULGULARI

Chiari malformasyonlu hastaların en sık şikayetleri ağrıdır. Baş, boyun, omuz ve sırt ağrıları sık olup bu ağrılar valsalva manevrası ile veya öksürmekle oksipital bölgeden frontal bölgeye doğru yayılan tarzda ağrılardır. Baş ağrısı erişkinlerde özellikle geceleri uyku esnasında veya efor gerektiren sporlar esnasında görülürken, çocuklarda ise ilk okul çağına koşmakla ortaya çıkmaktadır. Migren baş ağrıları ise genel popülasyondaki benzer bir prevalansa sahip olmasına rağmen Chiari hastalarında baş ağrısı etkilenen bireyler daha genç ve değişik klinik tezahürleri olmasıyla migren veya gerilim tipi baş ağrısından ayırd edilmektedir (19). Hastalarda ağrılar dışında bazen beyin, bazen serebellar, bazende omurilikteki sirengomiyeliye bağlı semptomlar ve bulgular kombine olarak veya ayrı ayrı görülebilirler. Bu malformasyonda çok farklı şikayetler ve bulgular olduğu için hastalar farklı branş polikliniklerine başvururlar.

## KLİNİK SEMPTOM VE BULGULARIN YELPAZESİ

1. Otonom disfonksiyona bağlı senkop atakları, sinüs bradikardisi,
2. Yutma güçlükleri, bulantılar nadiren kusma,
3. Denge bozuklukları ve nistagmus, serebellar koordinasyon bozuklukları,
4. Omurilik semptomları arasında üst ve alt ekstremitelerde uyuşma, karıncalanma duysal veya kollarda ve bacaklarda ilerleyici motor güç kayıpları,
5. Baş dönmeleri, kulak çınlamaları,

6. Mesane ve barsak problemleri sirengomiyeli kaynaklı olabilir,
7. Skolyoz özellikle pediatrik hastaların sirengomiyelisi olanlarında %40-60 oranında görülmektedir,
8. Chiari malformasyonlu yetişkinler ve çocuklarda beyin sapı disfonksiyonuna bağlı olarak, uyku apnesi ve geceleri uykuda hava açlığı uyanmaları veya beslenme bozukluğu görülmektedir (20),
9. Glossofarengeal sinir ve Vagus sinirlerin tutulumu nedeniyle öğürme refleksi kaybı veya ses kısıklığı, yutma güçlüğü görülebilir,
10. Son zamanlardaki araştırmalarda sözel akıcılık, uzamsal bilişte, dil ve bellek işlemlerinde bozulmalar olduğu bildirilmiştir (21).

## CHIARI MALFORMASYONU TEŞHİS DEĞERLENDİRMELERİ; NÖROGÖRÜNTÜLEME TESTLERİ

Chiari malformasyonu teşhisinde Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme baş vurulan ana görüntüleme yöntemidir. MR incelemesi beyin, servikal, torakal ve lomber bölgeyi kapsamalıdır; malformasyonun beraberindeki hidrosefali veya sirengomiyeli, kranioservikal birleşke anotominin tanımlanmasında çok önemli bilgiler edinilmektedir.

2. Beyin ve servikal bölge Bilgisayarlı Tomografiler (BT) özellikle dinamik görüntülerinde kranio-servikal birleşke anatomisini ve posterior fossanın volumetrik değerlendirilmesinde ilave bilgiler alınmaktadır.
3. Asemptomatik Chiari malformasyonlu veya insidental tonsiller ektopisi olan hastalarda Sine-BOS akış MR görüntülemesi cerrahi endikasyonda başvuru görüntüleme test yöntemleri arasında olup özellikle BOS dolanımı hakkında ilave bilgiler

vermektedir.

4. Uyku apnesi veya geceleri uykudan uyandıran hava açlığı olanlarda uyku çalışması (solunum, horlama, oksijenlenme ve nöbet aktiviteleri) değerli bilgiler verebilir.

5. Beyin sapı fonksiyonlarını değerlendirmede beyin sapı uyarılma potansiyeli (BAFR) ilave bilgiler için yapılmalıdır.

6. Somatosensoriel uyarılma potansiyeli (SSEP) periferik sinirler ve omurilik ve beyin işlevi hakkında bilgiler edinilmek için yapılmalıdır.

## CHIARI MALFORMASYONU AYIRICI TEŞHİSİ

1. İnsidental tonsiler ektopi 5 mm az olan Chiari malformasyonları,
2. Chiari Tip- 2 ve 4 tipleri,
3. İdiopatik intrakranial hipertansiyon (psödötümör serebri),
4. Kraniospinal hipotansiyon,
5. Baziller invaginasyon.

## CHIARI MALFORMASYONU TEDAVİSİ

### Tıbbi Tedavi

Asemptomatik Chiari malformasyonlu olgular medikal olarak takip edilirken, ağrılar için tıbbi tedavide nonsteroid anti-inflamatuar (NSAIDs) ve kas gevşeticileri kullanılmaktadır.

### Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi endikasyonları; klinik semptomları sebat edenler veya takipte semptomları progrese olanlar ve özellikle nörolojik defisiti olanları içermektedir.

Asemptomatik tonsiler herniasyonu olupta Chiari malformasyonlu hastaların beraberinde sirengomiyeli olsun veya olmasın semptomları gelişmeden cerrahi endikasyona dahil edilmemeli bu

hastalar medikal tedavi ve yakın takip edilmelidir. Chiari malformasyonlu olgularda en iyi cerrahi sonuç semptomların başlangıcından en az 2 yıl sonra ameliyat yapılanlarda alınmaktadır.

## CHIARI MALFORMASYONDA CERRAHİ TEKNİKLER

Chiari tip-1 malformasyonlu hastalarda standart cerrahi tedavisi posterior fossanın dekompresyonudur ( 22- 24). Bu teknikte posterior fossanın sağlığının genişletilmesi için 2.5X2.5 cm kraniektomi yanında, araknoid membranın korunduğu veya intrakranial serebellar adezyonların lizisi birlikte su geçirmez duraplasti tekniği yapılmaktadır. Aynı seansta sirengomiyeli için ilave cerrahi teknikler (kateter yerleştirilmesi, kist aspirasyonu) gibi cerrahi alternatif işlemlere gerek yoktur. Bu malformasyonun cerrahi restorasyonunda öncelikle preoperatif değerlendirmede tesbit edilen hastalığın patogenezinin sorumlu kemiksel veya intrakranial sebepler (foramen magendinin açıklığı) göz önünde bulundurularak uygun cerrahi tekniğin planlanması yapılmalıdır. Emptomatik Chiari malformasyonlu hastalarda doğru preoperatif diagnostik testler yanında uygun cerrahi tekniği seçilenlerde postoperatif iyi veya mükemmel sonuca ulaşmada oldukça önemli kriterlerdir. Bizim 137 vakalık uzun süreli takipleri olan nonrandomize, prospektif cerrahi serimizdeki postoperatif komplikasyonlar arasında İki olgumuzda (%1,4) yaradan erken postoperatif döneminde BOS sızıntısı için revizyon yapılırken, 1 olgumuzda (%0,7) meningismus tesbit edildi. 1 olguda (% 0.7) cilt altı yara enfeksiyonu tesbit edildi. Serimizdeki sirengomiyelisi olanlar toplam 51 (%37) olgumuzun arasında postoperatif takiplerinde 3'ünde (%5,8) sirengomiyeli küçülmedi veya stabil kalırken, diğer 48 olgumuzda (%94,2) sirengomiyelide küçülme veya tama yakın kaybolma tesbit edildi. Serimizdeki tüm ol-

guların hiçbirinde postoperatif takiplerinde siren-gomiyelide artış gözlenmedi. Sadece 1 olgumuzda (%0,7) preoperatif modere hidrosefali mevcuttu, birinci cerrahide posterior dekompresyon yapıldı, ancak bu olgumuzun postoperatif takiplerinde 6. ay takibinde semptomatik hidrosefali nedeniyle ikinci cerrahiye alınarak ventrikülo-peritoneal şant işlemine ihtiyaç duyuldu.

Tip-1 Chiari malformasyonlu hastalarda son zamanlarda minimal invazif cerrahi teknikler de yapılmaktadır. Bu tekniklerin uygulanan hastalarda daha küçük insizyonlar, daha kısa süreli hastane yatışları, daha az komplikasyonlar bildirilmektedir (25). Tip- 2,3 Chiari malformasyonlarda ilk cerrahi restorasyonlar genellikle doğumdan sonraki ilk haftada yapılmaktadır.

Cerrahi kontrendikasyonları;

Cerrahi kontrendikasyonlar arasında intrakranial hipotansiyon veya posterior fossa tümörleri vardır.

Chiari malformasyonu prognoz;

Genelde erişkin Tip-1 Chiari malformasyonda cerrahi sonuçları mükemmel veya iyi bir prognoz vardır. Prognozda preoperatif nörolojik defisitler oldukça önemli olup postoperatif sonuç ile çok yakın ilişkisi vardır. Cerrahide mükemmel sonuç elde edilenler hastaların çoğunda preoperatif nörolojik defisitleri bulunmayan hastalardır (26). Çok ileri derecede nörolojik defisitleri olan veya teşhiste geç kalan hastalarda iyileşme oranları daha düşük olduğundan cerrahi endikasyonlar oldukça önemlidir. Chiari Tip -2 neonatallerde %3 mortalite ve 3 yıllık mortalite ise % 15 olarak bildirilmiştir. Postoperatif iyileşmeyi değerlendirmede pediatrik hastalarda Chicago Chiari Outcome scalasında (ağrı, ağrısız semptomlar, fonksiyonellikte ve postoperatif komplikasyonlar) olmak üzere dört parametrenin her birine 1-4 puanlık değerlendirmede; toplam 16 puanlık skorlamada, 16 puanı olanlar mükemmel sonuç olup ,4 puanı olanlar ise yetersiz sonuç olarak sınıflandırılmıştır. Bizim Tip-2 Chiari

malformasyonlu toplam 4 pediatrik olgumuzdan birinde tethered kord sendromu mevcut iken diğer 3 olgu ise idiopatik Chiari malformasyonu olup beraberinde spinal dysrafizm yoktu.

Tethered kord sendromlu Arnold- Chiari malformasyonlu olgumuz doğum sonrası erken ventrikülo-peritoneal şant katetri takılmış olup 12 yaşında ise ikinci seansda tethered kord sendromu ameliyatı yapıldı bu olguda kısmi iyileşme görülürken, diğer spinal dysrafizm bulunmayan 3 çocuk olgumuzun takip sonuçları mükemmeldir.

Tüm serimizde erişkin Tip-1 Chiari malformasyonlu hastalarımızın arasında 2 olguda birlikte sagittal sutur stenozu, 2 olguda da birlikte psödö-tümör serebri malformasyona eşlik ediyordu.

## SONUÇ

Chiari malformasyonu genellikle doğuştan olup nadiren sonradan olmak üzere görülen bir anomalidir. Çocukları ve erişkinleri ayrı ayrı değerlendirmek gerekir. Bu kompleks hastalığın değişik tiplerinde; beyincik, beyin, beyin sapı ve omurilik olmak üzere değişik sinir sisteminin yerlerinin semptom ve bulguları vardır.

Teşhiste MR ve BT oldukça önemlidir ayrıca diğer yardımcı testlere preoperatif değerlendirmede ve ayırıcı teşhis için ilave bilgiler edinilmektedir.

Çoğu erişkin Chiari malformasyona sahip kişiler asemptomatik olup semptomatik hastalarda ise uygun diagnostik testlerle preoperatif cerrahi endikasyonu değerlendirme yapılmalıdır. Chiari malformasyonunun cerrahi tedavisinde değişik tekniklerle kraniospinal bölgede sinir elamanları basıları kaldırılarak veya BOS dolanımı için yeni bir restorasyonlar yapılmaktadır.

Cerrahi sonuçları uygun cerrahi teknikle semptomatik hastalarda genellikle çok düşük komplikasyon oranlarıyla mükemmel veya iyi sonuçlar alınmaktadır.

## REFERANSLAR

1. Arruda JA, Figueiredo E, Monteiro JL, Barbosa LM, Rodrigues C, Vasconcelos B. Or ofacial clinical features in Arnold Chiari type I malformation: A case series. *J Clin Exp Dent*. 2018 Apr;10(4):e378-e382.
2. Bhimani AD, Esfahani DR, Denyer S, Chiu RG, Rosenberg D, Barks AL, Arnone GD, Mehta AI. Adult Chiari I Malformations: An Analysis of Surgical Risk Factors and Complications Using an International Database. *World Neurosurg*. 2018 Jul;115:e490-e500.
3. Kandeger A, Guler HA, Egilmez U, Guler O. Major depressive disorder comorbid severe hydrocephalus caused by Arnold-Chiari malformation. *Indian J Psychiatry*. 2017 Oct-Dec;59(4):520-521.
4. Carmel P, Marksberry W: Early descriptions of Arnold-Chiari malformation. The contribution of John Cleland. *J Neurosurg* 37: 543-547, 1972
5. Chiari H: Über Veränderungen des kleinhirns in folge von hydrocephalie des grosshirns. *Dtsch Med Wochenschr* 17: 1172-1175, 1891
6. Chiari H: Über Veränderungen des kleinhirns, des Pons und der Medulla oblongota in Folge von congenitaler Hydrocephalie Grosshirns. *Denkschr. Akad Wiss Wien* 63: 71, 1895
7. Isu T, Sasaki H, Takamura H, Koboyashi N: Foramen magnum decompression with removal of the outer later of the dura as treatment for syringomyelia occurring with Chiari malformations. *Neurosurgery* 33: 845-850, 1993
8. Iskandar BJ, Hedlund GL, Grabb PA, Oakes WJ. The resolution of syringohydromyelia without hindbrain herniation after posterior fossa decompression. *J Neurosurg*. 1998 Aug;89(2):212-6.
9. Kim IK, Wang KC, Kim IO, Cho BK. Chiari 1.5 malformation : an advanced form of Chiari I malformation. *J Korean Neurosurg Soc*. 2010 Oct;48(4):375-9.
10. Tubbs RS, Muhleman M, Loukas M, Oakes WJ. A new form of herniation: the Chiari V malformation. *Childs Nerv Syst*. 2012 Feb;28(2):305-7.
11. Giammattei L, Borsotti F, Parker F, Messerer M. Chiari I malformation: surgical technique, indications and limits. *Acta Neurochir (Wien)*. 2018 Jan;160(1):213-217.
12. Hentati A, Badri M, Bahri K, Zammel I. Acquired Chiari I malformation due to lumboperitoneal shunt: A case report and review of literature. *Surg Neurol Int*. 2019;10:78.
13. Yan H, Han X, Jin M, Liu Z, Xie D, Sha S, Qiu Y, Zhu Z. Morphometric features of posterior cranial fossa are different between Chiari I malformation with and without syringomyelia. *Eur Spine J*. 2016 Jul;25(7):2202-9.
14. Markunas CA, Enterline DS, Dunlap K, Soldano K, Cope H, Stajich J, Grant G, Fuchs H, Gregory SG, Ashley-Koch AE. Genetic evaluation and application of posterior cranial fossa traits as endophenotypes for Chiari type I malformation. *Ann Hum Genet*. 2014 Jan;78(1):1-12.
15. Speer MC, George TM, Enterline DS, Franklin A, Wolpert CM, Milhorat TH. A genetic hypothesis for Chiari I malformation with or without syringomyelia. *Neurosurg Focus*. 2000 Mar 15;8(3):E12.
16. Abbott D, Brockmeyer D, Neklason DW, Teerlink C, Cannon-Albright LA. Population-based description of familial clustering of Chiari malformation Type I. *J Neurosurg*. 2018 Feb;128(2):460-465.

17. Boyles AL, Enterline DS, Hammock PH, Siegel DG, Slifer SH, Mehlretter L, Gilbert JR, Hu-Lince D, Stephan D, Batzdorf U, Benzel E, Ellenbogen R, Green BA, Kula R, Menezes A, Mueller D, Oro' JJ, Iskandar BJ, George TM, Milhorat TH, Speer MC. Phenotypic definition of Chiari type I malformation coupled with high-density SNP genome screen shows significant evidence for linkage to regions on chromosomes 9 and 15. *Am J Med Genet A*. 2006 Dec 15;140(24):2776-85.
18. Langridge B, Phillips E, Choi D. Chiari Malformation Type 1: A Systematic Review of Natural History and Conservative Management. *World Neurosurg*. 2017 Aug;104:213-219.
19. Hidalgo JA, Tork CA, Varacallo M. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): May 4, 2021.
20. Dlouhy BJ, Dawson JD, Menezes AH. Intradural pathology and pathophysiology associated with Chiari I malformation in children and adults with and without syringomyelia. *J Neurosurg Pediatr*. 2017 Dec;20(6):526-541.
21. Tubbs RS, Beckman J, Naftel RP, Chern JJ, Wellons JC, Rozzelle CJ, Blount JP, Oakes WJ. Institutional experience with 500 cases of surgically treated pediatric Chiari malformation Type I. *J Neurosurg Pediatr*. 2011 Mar;7(3):248-56.
22. Elster AD, Chen MY. Chiari I malformations: clinical and radiologic reappraisal. *Radiology*. 1992 May;183(2):347-53.
23. Jokonya L, Makarawo S, Mduluzo-Jokonya TL, Ngwende G. Fatal status migrainosus in Chiari 1 malformation. *Surg Neurol Int*. 2019;10:243.
24. Greenlee JD, Donovan KA, Hasan DM, Menezes AH. Chiari I malformation in the very young child: the spectrum of presentations and experience in 31 children under age 6 years. *Pediatrics*. 2002 Dec;110(6):1212-9.
25. García M, Lázaro E, López-Paz JF, Martínez O, Pérez M, Berrocoso S, Al-Rashaida M, Amayra I. Cognitive Functioning in Chiari Malformation Type I Without Posterior Fossa Surgery. *Cerebellum*. 2018 Oct;17(5):564-574.
26. Giammattei L, Borsotti F, Parker F, Messerer M. Chiari I malformation: surgical technique, indications and limits. *Acta Neurochir (Wien)*. 2018 Jan;160(1):213-217.