



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο
κρανιοσυνοστέωσης: μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων»**

Σωτήριος Ι. Πλάκας
Νευροχειρουργός

ΑΘΗΝΑ

ΜΑΙΟΣ 2021

Αφιερωμένο,
στον γιο μου Άγγελο - Χρήστο
&
την σύζυγό μου Μαρίνα

«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

Θερμές ευχαριστίες,

Στους όλους τους Καθηγητές και Διδάσκοντες του ΠΜΣ «Κλινική Και Πειραματική Νευροχειρουργική» για την οξυδέρκεια, την μεστότητα λόγου, την μετάδοση γνώσης και την υπομονή τους,

Τους υπεύθυνους του Εργαστηρίου του Ελληνικού Κέντρου Νευροχειρουργικής Έρευνας Καθηγητής Πέτρος Σ. Κόκκαλης, κ. Κουτσαρνάκη, κ. Κωμαίτη, κ. Δρόσο

Τον πανταχού παρών, σε όλα μας τα μαθήματα / εργαστήρια κλπ, ερευνητή με εξαιρετική καριέρα στο εξωτερικό κ. Καλαματιανό Θεοδόσιο,

Την Καθηγήτρια Ανατομίας του ΕΚΠΑ κ. Πιάγκου Μάρα για την βοήθειά της, ως επιβλέπουσα, στην ολοκλήρωση της διπλωματικής εργασίας,

Την Καθηγήτρια κ. Λινού Αθηνά για την αρχική ιδέα (αρκετά χρόνια πριν) και την επιδημιολογική και στατιστική επιτήρηση της εργασίας,

Στον Ειδικευόμενο της Ν/Χ Κλινικής του 401 ΓΣΝΑ κ. Αναγνώστου Ευάγγελο για την βοήθειά του στην ολοκλήρωση της διπλωματικής εργασίας,

και φυσικά θερμές ευχαριστίες

Στον Καθηγητή κ. Στράτζαλη Γεώργιο υπεύθυνο του ΠΜΣ «Κλινική Και Πειραματική Νευροχειρουργική» για την πραγματοποίηση του πρώτου και μοναδικού ΠΜΣ με νευροχειρουργικό αντικείμενο, που τόσο έλλειπε από την ακαδημαϊκό πρόγραμμα.

Επίσης θερμές ευχαριστίες στην κ. Λουφαρδάκη (γραμματέα του ΠΜΣ) για την συνεχή και ανελλιπή ενημέρωσή μας.

Τέλος ένα μεγάλο «ευχαριστώ» στη σύζυγο μου Μαρίνα και το «σπόρο μου» Άγγελο για την υπομονή και την υποστήριξη αρχικά να ξεκινήσω και τελικά να ολοκληρώσω αυτό το μεταπτυχιακό ταξίδι.

Περίληψη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ Η κρανιοσυνοστέωση είναι μια μορφή συγγενούς ανωμαλίας κατά την οποία επέρχεται πρόωρη σύγκλιση των ραφών του κρανίου με έναν ολοένα αυξανόμενο επιπολασμό και άγνωστα αίτια στο 80% των περιπτώσεων. Ο στόχος αυτής της μελέτης είναι να διερευνήσει μια σειρά από παράγοντες που συσχετίζονται αυξημένο κίνδυνο μη συνδρομικής κρανιοσυνοστέωσης.

ΜΕΘΟΔΟΣ Στην αναδρομική μελέτη ασθενών-μαρτύρων συμμετείχαν συνολικά 97 παιδιά εκ των οποίων τα 35 με κρανιοσυνοστέωση. Χρησιμοποιήθηκε ένα ερωτηματολόγιο με 143 ερωτήσεις. Μετά από τις μονοπαραγοντικές αναλύσεις, χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα πολυπαραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Στην ομάδα ασθενών, 3 στα 4 παιδιά ήταν άρρενες και 2 στα 3 γεννήθηκαν με καισαρική τομή. Το οικογενειακό ιστορικό συγγενών ανωμαλιών ΚΝΣ σε άλλα αδέρφια, το χαμηλό σωματικό βάρος κατά τη γέννηση, η εκτεταμένη χρήση κινητού τηλεφώνου από τους γονείς και η χρήση φαρμακευτικής αγωγής από την μητέρα κατά τη κύηση ήταν χαρακτηριστικά με στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση, μόνο η χρήση φαρμακευτικής αγωγής από τη μητέρα (aOR 6.1 [2.1-19], CI 95%) και η χρήση προγεστερόνης κατά την κύηση (aOR 4 [1.2 – 14], CI 95%) συσχετίστηκαν στατιστικώς σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κρανιοσυνοστέωσης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που συσχετίζει τη χρήση προγεστερόνης κατά την κύηση με έναν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κρανιοσυνοστέωσης. Ωστόσο, η έρευνα έχει πολλούς περιορισμούς και το θέμα χρήζει περαιτέρω επιστημονικής διερεύνησης.

Λέξεις-κλειδιά: *Κρανιοσυνοστέωση, προγεστερόνη, κύηση, συγγενείς ανωμαλίες*

Summary

INTRODUCTION Craniosynostosis is a birth defect involving premature cranial suture fusion with an increasing prevalence and unknown underlying causes in nearly 80% of cases. The aim of this study is to investigate a series of factors associated with a high risk for non-syndromic craniosynostosis.

METHODS This is a retrospective case-control study. A total of 97 children were included in the study, 35 with craniosynostosis. A questionnaire with 143 questions was used. After univariate analyses, stepwise multivariate logistic regression analysis was used.

RESULTS In the craniosynostosis group, 3 out of 4 were males and 2 out of 3 born with caesarian section. History for CNS abnormalities in their younger siblings, low birth weight, extended use of mobile phone from the parents and medication use significantly differed between craniosynostosis and control group. After adjustment for all factors, only maternal medication use (aOR 6,1 [2.1 – 19], CI 95%) and oral progesterone intake (aOR 4 [1.2 – 14], CI 95%) were significantly associated with an increased risk for craniosynostosis occurrence.

CONCLUSION The current study is the first to suggest oral progesterone intake during pregnancy as a potential risk factor for craniosynostosis occurrence. However, the study has several limitations and further research is warranted.

Keywords: *Craniosynostosis, progesterone, pregnancy, birth defects*

Λίστα Πινάκων

Πίνακας 1. Τύποι κρανιοσυνοστεώσεων, συχνότητα εμφάνισης και κλινικά χαρακτηριστικά

Πίνακας 2. Αιτιολογική ταξινόμηση κρανιοσυνοστεώσεων

Πίνακας 3. Σύγκριση δημογραφικών χαρακτηριστικών μεταξύ ασθενών-μαρτύρων

Πίνακας 4. Σύγκριση οικογενειακού ιστορικού ανωμαλιών ΚΝΣ μεταξύ ασθενών-μαρτύρων

Πίνακας 5. Σύγκριση συμπεριφοράς και συνηθειών υψηλού κινδύνου γονέων μεταξύ ασθενών-μαρτύρων

Πίνακας 6. Πολυπαραγοντική λογαριθμική παλινδρόμηση με τους στατιστικά σημαντικούς παράγοντες που σχετίζονται με την ύπαρξη κρανιοσυνοστέωσης

Συντομογραφίες

ENY: Εγκεφαλονωτιαίο υγρό

ΚΝΣ: Κεντρικό νευρικό σύστημα

AOR: Adjusted odds ratio (Προσαρμοσμένος λόγος πιθανοτήτων)

ART: Assisted reproductive technology (Τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής)

CI: Confidence interval (Διάστημα εμπιστοσύνης)

CNC: Cranial neural crest (Νευρική ακρολοφία)

DD: Developmental delay (Αναπτυξιακή καθυστέρηση)

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (Υποδοχέας επιδερμικού αυξητικού παράγοντα)

EMF: Electromagnetic Field (Ηλεκτρομαγνητικό πεδίο)

FGFR: Fibroblast Growth Factor Receptor (Υποδοχέας αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών)

GnRH: Gonadotropin-releasing hormone (Εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών)

IVF: In Vivo Fertilization (Εξωσωματική γονιμοποίηση)

T4: Thyroxine (Θυροξίνη)

TORCH: Toxoplasmosis, Other infections, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes (Τοξοπλάσμωση, Άλλες λοιμώξεις, Ερυθρά, Κυτταρομεγαλοϊός, Έρπητας)

Περιεχόμενα

Εξώφυλλο.....	1
Πρακτικό Κρίσεως	2
Ευχαριστίες	3
Περίληψη (Ελληνικά και Αγγλικά)	4
Λίστα Πινάκων	6
Συντομογραφίες	7
Περιεχόμενα	8
Κυρίως Μέρος	
1. Εισαγωγή και Σκοπός	9
2. Υλικό και Μέθοδος	31
3. Αποτελέσματα	35
4. Συζήτηση	40
5. Περιορισμοί της μελέτης	47
6. Συμπεράσματα	48
Βιβλιογραφία	49
Παράρτημα I: Δήλωση περί Ηθικής και Δεοντολογίας	56
Παράρτημα II: Ερωτηματολόγιο	57

1. Εισαγωγή και Σκοπός

Η κρανιοσυνοστεώση είναι μία γενετική ανωμαλία στην οποία οι ραφές των κρανιακών οστών συνοστεώνονται πρόωρα, συνήθως διαταράσσοντας την ανάπτυξη του εγκεφάλου.^[1] Η διάγνωση γίνεται μερικές φορές στο νεογνό, αλλά συχνά μετά τη πάροδο ενός ικανού χρονικού διαστήματος μετά τη γέννηση. Η αληθής κρανιοσυνοστεώση πρέπει να διαφοροποιηθεί από ανωμαλίες του κρανίου που οφείλονται σε ενδομήτρια πίεση, η οποία έχει ως αποτέλεσμα, για παράδειγμα, την πλαγιοκεφαλία. Ο επιπολασμός της κρανιοσυνοστεώσεως έχει αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες και επι του παρόντος κυμαίνεται μεταξύ 1 στις 2000 και στις 2.500 γεννήσεις.^[2, 3] Η χειρουργική επέμβαση συχνά είναι η μόνη λύση αποτροπής της αύξησης της ενδοκράνιας πίεσης, ώστε να αποφευχθεί η επιπλέον δυσπλασία του κρανίου και του υποκείμενου εγκεφαλικού παρεγχύματος, αλλά και για το αισθητικό πρόβλημα και την πρόληψη των σοβαρών ψυχολογικών επιπτώσεων στο παιδί από την ύπαρξη μιας δυσμορφίας.

Πρόωρη σύγκλειση μιας ή συνδυασμού περισσοτέρων κρανιακών ραφών παράγει μια στερεοτυπική αλλαγή στο σχήμα της κεφαλής, που γενικά αναγνωρίζεται εύκολα κατά τη διάρκεια της φυσικής εξέτασης (**Πίνακας 1**). Η ανάπτυξη ενός χαρακτηριστικού σχήματος κεφαλής 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 σύγκλειση 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. Η συνηθέστερη μορφή κρανιοσυνοστέωσης αφορά μεμονωμένη ανωμαλία με μία ραφή και είναι συνήθως αυτή της οβελιαίας (40-60%), που 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 μετωπιοιακή διάμετρος παραμένει κοντά στο φυσιολογικό, αλλά η αμφιβρεγματική μειώνεται σημαντικά. Οι αλλαγές στα τελευταία δημογραφικά στοιχεία φανερώνουν ωστόσο σημαντική αύξηση στη μετωπική κρανιοσυνοστέωση (>20%)^[4] η οποία είναι και ένδειξη ορισμένων πιθανών υποκείμενων επιπτώσεων. Πρώιμη σύγκλειση 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. Οι τύποι των κρανιοσυνοστεώσεων, το ποσοστό εμφάνισης και τα κλινικά τους χαρακτηριστικά παρουσιάζονται αναλυτικά στον

Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Τύποι κρανιοσυνοστεώσεων, συχνότητα εμφάνισης και 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 (κοίλανση) του σύστοιχου κροταφικού βόθρου	10-20%
Αμφι - στεφανιαία	Βραχυκεφαλία	Πυργοκεφαλία, «Tower-like», μειωμένο συνολικό μέγεθος της προσθιοπίσθιας διαμέτρου του κρανίου, ισοπέδωση του μετώπου	5-10%
Μετωπιαία	Τριγωνοκεφαλία	Οξύ μετωπιαίο οστό, υπερτελορισμός, μονόπλευρη πτώση του υπερόφρυνου τόξου	20-30%
Λαμβδοειδής	Οπίσθια Πλαγιοκεφαλία	Επιπέδωση της ινιακή περιοχή, προβολή της ετερόπλευρης μετωπιαίας περιοχή	1-3%

Αιτιολογικά, η συνδρομική κρανιοσυνοστεώση σχετίζεται με συγκεκριμένες γενετικές μεταλλάξεις και αντιπροσωπεύει 1 στις 5 περιπτώσεις, ενώ δεν υπάρχει κάποια συγκεκριμένη γνωστή αιτία για τα μεμονωμένα περιστατικά και θεωρείται ότι επηρεάζονται από ποικίλους παράγοντες προδιαθέσεων. Ο διαχωρισμός των κρανιοσυνοστεώσεων σε μη συνδρομικές και συνδρομικές κρανιοσυνοστεώσεις, χρησιμοποιείται κυρίως στην κλινική πράξη, και ενώ οι περισσότερες περιπτώσεις κρανιοσυνοστεώσεων είναι πρωτοπαθείς (συγγενείς), υπάρχουν και άλλες που ακολουθούν άλλες παθολογικές καταστάσεις – δευτεροπαθείς, όπως διακρίνεται στην πιο ευρεία ταξινόμηση του παρακάτω πίνακα (**Πίνακας 2**).

Πίνακας 2. Αιτιολογική ταξινόμηση κρανιοσυνοστεώσεων

<u>Πρωτοπαθείς</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Απλές <p><i>Μη συνδρομικές:</i> οβελιαία, στεφανιαία, μετωπιαία, λαμβδοειδής</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Σύνθετες <p><i>Μη συνδρομικές:</i> αμφιστεφανιαία</p> <p><i>Συνδρομικές:</i> το σύνδρομο Crouzon, το σύνδρομο Apert, το σύνδρομο Pfeiffer, το σύνδρομο Saethre-Chotzen κ.α.</p>
<u>Δευτεροπαθείς</u>
<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)

Οι κρανιοσυνοστεώσεις εμφανίζονται είτε μόνες τους ή σε συνδυασμό με άλλες ανωμαλίες, με τη μορφή σπάνιων συνδρόμων ή συστηματικών διαταραχών.^[5] Μπορεί να είναι δευτεροπαθείς επί εδάφους μητρικών μεταβολικών διαταραχών,^[6, 7] όπως ο υπερθυρεοειδισμός, 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 με ανεπαρκή ανάπτυξη του εγκεφάλου^[6], όπως η ολοπροσεγκεφαλία, η μικροκεφαλία ή η εγκεφαλοκήλη, βλεννοπολυσακχαριδώσεων^[6] (π.χ. το σύνδρομο Hurler, το σύνδρομο Morquio, η βλεννολιπίδωσης II ^[8] & III, η ανεπάρκεια της βήτα-γλυκουρονιδάσης), λυσοσωματικών διαταραχών όπως η Άλφα-μαννοσίδωση ^[9-11] (ανεπάρκεια άλφα-μαννοσιδάσης), αιματολογικών νοσημάτων^[4, 6, 7] όπως η ιδιοπαθής πολυκυτταραιμία (Polycythemia vera ή Vaquez-Osler disease)^[6, 7] η θαλασσαιμία, η δρεπανοκυτταρική

αναιμία, όπου εμφανίζεται υπερπλασία του μυελού των οστών, ο συγγενής αιμολυτικός ίκτερος^[7] καθώς και ιατρογενών διαταραχών^[6] όπως σε έδαφος παροχτευθείσας υδροκεφαλίας με βαλβίδα χαμηλής πίεσης.

Στις μητρικές μεταβολικές διαταραχές, εντάσσεται η ασθένεια του θυρεοειδούς.^[12] Είναι ένα κοινό πρόβλημα μεταξύ των γυναικών της αναπαραγωγικής ηλικίας, αλλά συχνά παραμένει αδιάγνωστη. Η μητρική νόσο του θυρεοειδούς έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο κρανιοσυνοστεώσεως. Οι Carmichael et al. 2015^[12] υπέθεσαν ότι οι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για τη νόσο του θυρεοειδούς θα μπορούσε να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κρανιοσυνοστεώσεως 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 μητέρες (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. ^[13] 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 υδρανγκεφαλίας. Κρανιοσυνοστέωσεις μπορούν να εμφανιστούν και επί εδάφους συγγενών ανωμαλιών του εγκεφάλου, όπως οι εγκεφαλοκήλες.^[6] (παρ. 5.5)

Η Άλφα-μαννοσίδωση^[14] είναι μια σπάνια, αυτοσωμική, 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, κρανιοσυνοστέωσεις, 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) κρανιοσυνοστέωσεις 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.

Στην περίπτωση της μετωπιαίας συνοστέωσης, πολλά από αυτά τα παιδιά έχουν μια ανωμαλία στο 19p χρωμόσωμα ^[15] και είναι καθυστερημένα. Γενετικές ανωμαλίες σε μη συνδρομική μορφές κρανιοσυνοστέωσεων δεν έχουν ταυτοποιηθεί. Παρόλα αυτά, μεμονωμένη περίπτωση, νέας ετερόζυγης μετάλλαξης του FGFR2

(943 G → T, που κωδικοποιεί το υποκατάστατο του αμινοξέος Ala315Ser) ^[16] αναφέρετε σε ένα κορίτσι με μη συνδρομική μονόπλευρη στεφανιαία κρανιοσυνοστεώσεως. 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 τη συνδρομική εμφάνιση, που τυπικά σχετίζεται με μεταλλάξεις FGFR2. Ωστόσο, το μαιευτικό ιστορικό αποκάλυψε ότι επίμονη προβολή των γλουτών ενδομήτρια και ότι ο τοκετός έγινε με καισαρική τομή κατά την οποία η συμπίεση του κρανίου ήταν εμφανής.

Οι κρανιοσυνοστεώσεις σπάνια συνδέονται με υδροκέφαλο.^[17, 18] Ο ισχυρισμός ότι η κρανιοσυνοστεώση μπορεί να ακολουθήσει παροχέτευση ENY για υδροκέφαλο δεν έχει αποδειχθεί. Υπάρχει η υπόθεση ότι παροχετευθείς υδροκέφαλος μπορεί να περιορίσει απότομα την φυσιολογική ανάπτυξη του εγκεφάλου, με αποτέλεσμα η προκύπτουσα έλλειψη τάσης στις ραφές να προκαλέσει πρόιμη συνοστεώση.

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 κρανιοσυνοστεώση μπορεί να εμφανίσουν υδροκέφαλο σε πολύ μικρό ποσοστό 0,3% και αυτό σε περιπτώσεις σύνθετων κρανιοσυνοστεώσεων με συνυπάρχουσα χρόνια κήλη των αμυγδαλών στο μείζων τρήμα και στένωση του σφαγιτιδικού τρήματος.^[18]

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 δραστηριότητα, 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).^[19]

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.^[19] το 1995 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 περίστεο 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 μήνιγγας 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 σύγκλιση της ραφής. Η σύγκλιση λοιπόν των ραφών, εμφανίζεται ως αποτέλεσμα συνεχών μικροσυνοστεώσεων, που είναι φυσιολογικό φαινόμενο στην ανάπτυξη του θόλου του κρανίου. Η αιτία αυτής της σύγκλισης 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. Κρανιοσυνοστεώση 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 ^[20-23] (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 κρανιοσυνοστεώσεων αποτελούν επίσης, οι πρωτοπαθείς ανωμαλίες της βάσης του κρανίου. Το 1959 ο Moss^[24] υπέθεσε ότι η παθογένεια της πρόωρης κρανιακής συνοστεώση 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 ήταν 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 συνοστεώση, 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 παθητικής οστικής ανάπτυξης. 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 μήνιγγας 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.^[25] Πρέπει να αναφερθεί ότι ο Bertelsen^[26] το 1958 είχε ήδη προβλέψει τη σημασία της μετωποσφηνοειδούς ραφής, ως μέρος του δακτυλίου ραφών που σχηματίζεται από την στεφαναία, 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 ημιδακτυλίου, όπως αναπτύχθηκε από τον Rogers,^[27, 28] 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-δακτύλιου με τη συνοστέωση.^[27, 28] Αυτό θα οδηγήσει σε μικρότερο κροταφικό, σφηνοειδές και ζυγωματικό οστό στη σύστοιχη πλευρά.

Άλλο αίτιο αποτελούν οι πρωτοπαθείς αλλοιώσεις του μεσεγχύματος. Αναφέρθηκε αρχικά από τους Park and Powers το 1920, οι οποίοι πρότειναν ότι η κύρια αιτία των κρανιοσυνοστεώσεων είναι η ελαττωματική ανάπτυξη του μεσεγχύματος μέσα στο οποίο δημιουργούνται τα οστά του κρανίου.

Το στρώμα του μεσεγχυματικού 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 ή 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 πειραματικά.

Στηρίζουμε τα κριτήρια αυτά και στο γεγονός ότι μελέτες έχουν διαπιστώσει ανωμαλίες και σε άλλες δομές που προέρχονται επίσης από το μεσέγγυμα. 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 μεσέγγυμα, αυτό θα μπορούσε να είναι μια εξήγηση. Έχει παρατηρηθεί, στο 75% περίπου τέτοιων περιπτώσεων, αυξημένο κλάσμα της πρωτεΐνης A1. Αυτά τα αποτελέσματα έρχονται σε συμφωνία με παλαιότερες μελέτες ^[29] και μπορούν επίσης να εξηγηθούν από πρωτογενή ελαττώματα του μεσεγγύματος.

Πρόσφατα, οι Liu et al. ^[30] το 2007 περιέγραψαν ότι η κρανιοσυνοστέωση μπορεί να προκληθεί από ανεπάρκεια της πρωτεΐνης Axin2 (axis inhibition protein 2). Είναι μια πρωτεΐνη, που στον άνθρωπο κωδικοποιείται από το γονίδιο AXIN2. ^[31] 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). ^[32] Ως αποτέλεσμα, η πλειοψηφία των κρανιοπροσωπικών δυσπλασιών προκαλούνται από ελαττώματα των CNC. ^[33] Τα κύτταρα της CNC οδηγούν σε ευρεία ποικιλία ιστών και δομών,

συμπεριλαμβανομένων των οστών του κρανίου.^[34] Γενεαλογικός εντοπισμός και τυχαία ανάλυση της χαρτογράφησης έδειξε ότι το πρόσθιο τμήμα του κρανίου προέρχεται κυρίως από τα κύτταρα της CNC.^[35] 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.^[36] Η διαδικασία αυτή διαφέρει από την χονδρογενή οστεοποίηση στο σκελετό των άκρων και του κορμού, όπου απαιτείται προηγούμενη διαμόρφωση χόνδρινων προτύπων.

Ένα θετικό οικογενειακό ιστορικό για κρανιοσυνοστεώση (OR: 19.01 και 95% CI: 2.24-160.7)^[37] 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 κρανιοσυνοστεώσεων στην νεογνική ηλικία. Οι κρανιοσυνοστεώσεις μπορεί να επαχθούν μέσω εσωτερικών και εξωτερικών δυνάμεων. Περιβαλλοντικές (εξωτερικές) δυνάμεις μπορεί να προκαλέσουν 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)^[38] στα εμβρυϊκά οστά του κρανιακού θόλου και την υποκείμενη σκληρά μήνιγγα. Πρόκειται για καταστάσεις ενδομήτριου περιορισμού^[23] που είναι υπεύθυνες για μια σειρά από

δομικές ατέλειες του κρανιοπροσωπικού και περιφερειακού σκελετού που περιλαμβάνει κρανιοσυνοστεώση (πλαγιοκεφαλία ή πλαγιοκεφαλία θέσης), μικρογναθία, συγγενές εξάρθρημα ισχίου και ραιβοϊπποποδία. Σε όλες τις περιπτώσεις κρανιοσυνοστεώσεων 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),^[20, 21] σε κεφαλική προβολή με κεφαλοπυελική δυσαναλογία, που θεωρείται δυστοκία και σε ισχιακή προβολή που επίσης θεωρείται δυστοκία.

Ένδειξη σοβαρού ενδομήτριου περιορισμού αποτελεί η μειωμένη εμβρυϊκή δραστηριότητα 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 εμβρυολκών. Η αιτιολογία του ενδομήτριου περιορισμού υποστηρίζεται και από την προσέγγιση των Graham and Smith,^[20-22] ότι μια κακή

θέση ενδομήτρια προκαλεί συμπίεση της κεφαλής και μπορεί ίσως να οδηγήσει σε κρανιοστένωση ή τουλάχιστον να ξεκινήσει και ολοκληρωθεί κατά τη γέννηση. Μια άλλη δυνατότητα είναι ότι αυτός ο παράγοντας συμπίεσης επισπεύδει τη συνοστεώση ενός ήδη παθολογικού μεσεγγύματος. Τεκμηρίωση του γεγονότος ότι ο ενδομήτριου περιορισμός μπορεί να οδηγήσει σε πρόωμη συνοστεώση, αποτελεί και το αρνητικό οικογενειακό ιστορικό για κρανιοσυνοστεώσεις 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 πρόωγη σύγκλιση των ραφών, όπως η σοβαρή προεκλαμψία, το ολιγοϋδράμνιο και η διαταραγμένη εμβρυική 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).^[39] 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).^[39]

Είναι πιθανό, οι κρανιοσυνοστεώσεις να είναι τα αποτελέσματα από ένα συνδυασμό γενετικών και επιγενετικών φαινομένων, όπως η ενδομήτρια πίεση από πολύδυμες κύσεις. 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 κηήματος, 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 κύσεις 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 – πλαγιοκεφαλία θέσης (positional molding or deformational plagiocephaly), η οποία βελτιώνεται συνήθως στις πρώτες 6 εβδομάδες της ζωής του νεογνού, χωρίς όμως να αποκλείονται και οι περιπτώσεις πρώιμης σύγκλισης των ραφών.

Σε μια πρόσφατη μετά-ανάλυση^[40] βρέθηκαν αυξημένα ποσοστά κρανιοσυνοστεώσεων μεταξύ μονοζυγωτικών διδύμων σε σχέση με διζυγωτικά δίδυμα, γεγονός που επιβεβαιώνει το γενετικό ρόλο των διδύμων στις κρανιοσυνοστεώσεις, αλλά προσφέρουν 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 ($P < 0,05$).

Η μητρική έκθεση σε διάφορα φάρμακα και τερατογόνους παράγοντες, μπορεί να αυξήσει τις πιθανότητες απόκτησης ενός παιδιού με κρανιοστένωση. 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,^[41] 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 χρησιμοποιήσει και μεταγενέστερα επίσης. Η χλωροφαινυραμίνη, 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.^[42] Μια πιο πρόσφατη μελέτη το 2013 με βάση τον πληθυσμό (cohort study), που χρησιμοποίησε στοιχεία γυναικών από εγγεγραμμένους τη Νορβηγική Βάση 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.^[43] 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.^[44]

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 ^[4, 45-50] και έχει περιγράψει μια θετική συσχέτιση με τη μητρική κατοικία σε υψόμετρο πάνω από 2000 μέτρα ^[4, 51] υποδηλώνοντας το ρόλο της υποξίας στην αιτιολογία της κρανιοσυνοστεώσεως.

Στην πρώτη ολοκληρωμένη συστηματική ανασκόπηση, από τους Hackshaw et al. 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,^[41] 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^[45], (OR: 1.45, 95% CI, 1.13 - 1.87), το 1999^[47] το 2000^[46] και το 2003.^[48] 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,^[52] 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 πρόωμης σύγκλεισης των ραφών. Μεταξύ αυτών είναι τα συμπαθητικομιμητικά ή παρασυμπαθητικολυτικά φάρμακα. Οι Fantel et. al.^[53, 54] υπέθεσαν ότι η παροδική αγγειοσυστολή της μήτρας οδηγεί σε ισχαιμία και μετά επαναιμάτωση που μπορεί να είναι δυσμορφογενετικές στα τέλη της κύησης για το κύημα.

Η χρήση αντιεπιληπτικών φαρμάκων 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) [55] 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,^[55] 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.^[56] Επίσης σε κλινικές μελέτες από τους Lajeunie et al.^[57] το 2001 και τους Kallen, B. & E. Robert-Gnansia^[41] το 2005, παρατηρήθηκε μια ισχυρή σχέση μεταξύ της χρήσης βαλπροϊκού οξέος από τη μητέρα και της κρανιοσυνοστεώσεως της μετωπιαίας ραφής (τριγωνοκεφαλία).

Υπάρχει επίσης μια τάση για αυξημένο κίνδυνο κρανιοσυνοστεώσεως 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.^[56]

Εδώ θα πρέπει να αναφερθεί και μια παρατήρηση που προκύπτει από τα δεδομένα που δημοσιεύθηκαν από τους Werler et.al.^[58, 59] ότι δεν υπήρξε αυξημένος κίνδυνο 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.

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.^[60] το 2011, 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, ^[61] 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, ^[4, 48, 62] οι μητέρες προχωρημένης ηλικίας (>35 ετών)^[4, 48, 62, 63] καθώς και τα βρέφη αρσενικού γένους.^[4, 62, 63] Από την μελέτη των Kallen, B. & E. Robert-Gnansia,^[41] 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^[63] το 2008, που αφορούσε τον πληθυσμό των κρανιοσυνοστεώσεων στη Ατλάντα από το 1989-2003.

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. Διάφορες μελέτες εκτός των παραπάνω που αναφέρθηκαν αναλυτικά έχουν δείξει συσχέτιση της κρανιοσυνοστεώσεως με

βιομηχανικές, περιβαλλοντικές και ορμονικές μεταβλητές (Boulet,^[63] 2008, Johnson,^[1] 2011).

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 είναι ο καθορισμός με επιδημιολογικές μεθόδους των προ και περιγεννητικών παραγόντων που υπεισέρχονται στατιστικά σημαντικά στην εμφάνιση της εν λόγω πάθησης στα παιδιά, η συγκριτική εξέτασή τους με στοιχεία της διεθνούς βιβλιογραφίας και η τυχόν εντόπιση οποιουδήποτε παράγοντα ενδέχεται να έχει ισχυρή συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κρανιοσυνοστέωσης.

2. Υλικό και Μεθοδολογία

2.1. Πηγές Δεδομένων

Η παρούσα έρευνα αποτελεί μία αναδρομική μελέτη ασθενών – μαρτύρων με περιστατικά παιδιών με κρανιοσυνοστέωση, που εισήχθησαν στο Νευροχειρουργικό Τμήμα του Νοσοκομείου Παίδων Αγίας Σοφίας Αθηνών μεταξύ του 2007 και του 2012. Η εν λόγω Παιδιατρική Νευροχειρουργική Κλινική είναι υπεύθυνη για περισσότερο του 70% των νευροχειρουργικών επεμβάσεων σε παιδιά από 0 έως 14 ετών στην Ελλάδα. Τα αρχεία της κλινικής χρησιμοποιήθηκαν μετά από ειδική άδεια που λήφθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας. Οι μη συνδρομικοί ασθενείς με κρανιοσυνοστέωση ταυτοποιήθηκαν με βάση τον κλινικό τους φαινότυπο και την απουσία χαρακτηριστικών για το σύνδρομο, συμπεριλαμβανομένων των ανωμαλιών του προσώπου, όπως ο εξόφθαλμος και η υποπλασία της μέσης επιφάνειας του

προσώπου, καθώς και οι ανωμαλίες των άκρων. Στη συνέχεια, ζητήθηκε άδεια συμμετοχής στην παρούσα μελέτη από τους γονείς των ασθενών και γραπτή συγκατάθεση. Τα δεδομένα σχετικά με τη νοσηλεία 35 ασθενών ανασύρθηκαν. Το τελικό δείγμα της έρευνας αποτελείται από 97 παιδιά, εκ των οποίων τα 35 βρίσκονται στην ομάδα την κρανιοσυνοστέωσης, και τα 62 στην ομάδα μαρτύρων.

Οι προ και περιγεννητικοί παράγοντες που καθορίστηκαν με βάση τα αίτια εμφάνισης των καλόηθων και κακόηθων παθήσεων του ΚΝΣ στα παιδιά και που αποτελούν τους 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 γειτνίαση / 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 και συνήθειες 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 αλκοόλ από τον πατέρα πριν την κύηση, η κατανάλωση αλκοόλ από την μητέρα πριν και κατά τη διάρκεια της 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 την 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 έκθεση 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 πολυδράμιου, 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.

Για την δια ζώσης συνέντευξη των γονέων χρησιμοποιήθηκε ένα ερωτηματολόγιο με συνολικά 143 ερωτήσεις (**Παράρτημα II**). Οι συνεντεύξεις διεξήχθησαν στο νοσοκομείο από τον ίδιο τον συγγραφέα. Παράλληλα με το ερωτηματολόγιο για κάθε περιστατικό συμπληρώθηκε και υπογράφηκε και «Έντυπο συγκατάθεσης ασθενούς και άδεια επεξεργασίας προσωπικών ιατρικών δεδομένων». Οι απαντήσεις εξήχθησαν σε ένα φύλλο εργασίας του Excel και συνδυάστηκαν με τα δεδομένα που αντλήθηκαν από τη νοσηλεία των ασθενών.

Η ομάδα μαρτύρων επιλέχθηκε τυχαία από παιδιά που νοσηλεύτηκαν με απλή κάκωση κεφαλής ή κρανιοεγκεφαλική κάκωση ή αλλιώς με κάκωση κεφαλής ή ελαφριά, μέτρια ή βαριά κρανιοεγκεφαλική κάκωση και αντιστοιχίστηκαν με αναλογία 2 προς 1 στην ομάδα των μαρτύρων.

2.2.Στατιστική Ανάλυση

Οι ποσοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέσες τιμές \pm τυπική απόκλιση (Standard Deviation), ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες. Για τη σύγκριση των αναλογιών χρησιμοποιήθηκαν οι ακριβείς μέθοδοι επαλήθευσης στατιστικών υποθέσεων chi-square και Fisher's. Για τη σύγκριση των μέσων τιμών χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Student's t-test. Χρησιμοποιήθηκε επίσης και η πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης με μέθοδο σταδιακής ένταξης/αφαίρεσης (stepwise) (p για ένταξη 0,05, p για απομάκρυνση 0,10) για τον εντοπισμό πιθανής συσχέτισης μεταξύ ανεξάρτητων παραγόντων και της ομάδας ασθενών. Όλες οι μεταβλητές που έδειξαν σημαντική συσχέτιση στην μονοπαραγοντική ανάλυση, εισήχθησαν στο μοντέλο πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης και υπολογίστηκαν προσαρμοσμένοι λόγοι αποδόσεων (OR) με διάστημα εμπιστοσύνης 95% (95% CI). Όλες οι τιμές p που

αναφέρονται είναι δίπλευρες. Η στατιστική σημασία καθορίστηκε σε $p < 0,05$ και οι αναλύσεις διεξήχθησαν χρησιμοποιώντας το στατιστικό λογισμικό SPSS (έκδοση 19.0).

3. Αποτελέσματα

Η μέση ηλικία στην ομάδα μαρτύρων ήταν τα $5,6 \pm 3,9$ έτη, ενώ σημαντικά χαμηλότερη ήταν στην ομάδα κρανιοσυνοστέωσης, ίση με $0,6 \pm 0,4$ έτη. Η πλειοψηφία των ατόμων στις ομάδες μαρτύρων και κρανιοσυνοστέωσης ήταν άνδρες, 62,9% και 74,3% αντίστοιχα. Δεν εντοπίστηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών και των μαρτύρων, όσον αφορά την ηλικία της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το φύλο και τον τόπο γέννησης. Οι πληροφορίες σχετικά με τον τόπο διαμονής πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν διέφεραν σημαντικά.

Οι πληροφορίες σχετικές με την εργασία και το περιγεννητικό παρουσιάζονται στο στον **Πίνακα 3**. Δύο στα τρία παιδιά με κρανιοσυνοστέωση (68,6%) γεννήθηκαν με καισαρική τομή, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στην ομάδα μαρτύρων ήταν σημαντικά χαμηλότερο και ίσο με 37,1% ($p=0,006$). Το βάρος και το ύψος της γέννησης στην ομάδα ασθενών κρανιοσυνοστέωσης ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σύγκριση με την ομάδα μαρτύρων, ενώ ο τύπος σύλληψης δε διέφερε σημαντικά. Τα παιδιά με κρανιοσυνοστέωση είχαν σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ιστορικού για ανωμαλίες στο ΚΝΣ στα μικρότερα αδέρφια τους σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Τα παιδιά με κρανιοσυνοστέωση είχαν ωστόσο σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ιστορικού για ανωμαλίες στο κεντρικό νευρικό σύστημα στα νεαρότερα αδέρφια τους σε σύγκριση με την ομάδα μαρτύρων (**Πίνακας 4**).

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που εκφράζονται μέσω των συμπεριφορών-συνηθειών υψηλού κινδύνου των γονέων των συμμετεχόντων πριν και κατά τη

διάρκεια της εγκυμοσύνης, συνοψίζονται στον **Πίνακα 5**. Στη μονοπαραγοντική ανάλυση, το ποσοστό των πατέρων που πριν την εγκυμοσύνη της συζύγου τους χρησιμοποιούσαν κινητό για περισσότερο από 40 λεπτά ημερησίως, ήταν σημαντικά

Πίνακας 3. Σύγκριση δημογραφικών χαρακτηριστικών μεταξύ ασθενών-μαρτύρων

	Μάρτυρες ^A	Κρανιοσυνοστέωση ^B	P
	N (%)	N (%)	
Ηλικία,	5.6 (3.9)	0.6 (0.4)	<0.001⁺
Ηλικία μητέρας	37.4 (4.8)	32.4 (3.9)	<0.001⁺
Ηλικία πατέρα	40.0 (6.0)	36.6 (5.7)	0.008⁺
Ηλικία κατά τη διάρκεια της κύησης	31.4 (4.9)	31.4 (3.9)	0.989 ⁺
Φύλο			
Αντρες	39 (62.9)	26 (74.3)	0.252 [‡]
Γυναίκες	23 (37.1)	9 (25.7)	
Γεννημένοι στην Ελλάδα			
Όχι	4 (6.5)	1 (2.9)	0.651*
Ναι	58 (93.5)	34 (97.1)	
Κεφαλοπυελική δυσαναλογία κατά τον τοκετό			
Όχι	60 (98.4)	34 (97.1)	1.000*
Ναι	1 (1.6)	1 (2.9)	
Πρόωρη ρήξη του αμνιακού σάκου			
Όχι	61 (98.4)	34 (97.1)	1.000*
Ναι	1 (1.6)	1 (2.9)	
Ενδομήτρια ενδοεγκεφαλική - ενδοκοιλιακή αιμορραγία			
Όχι	62 (100.0)	35 (100.0)	-**
Ναι	0 (0.0)	0 (0.0)	
Πρόωρος τοκετός			
Όχι	61 (98.4)	31 (88.6)	0.055*
Ναι	1 (1.6)	4 (11.4)	
Περιγεννητική ασφυξία			
Όχι	60 (96.8)	31 (88.6)	0.184*
Ναι	2 (3.2)	4 (11.4)	
Τύπος τοκετού			
Καισαρική τομή	23 (37.1)	24 (68.6)	0.003 [‡]
Φυσιολογικός	39 (62.9)	11 (31.4)	
Σύλληψη			
Φυσιολογική	59 (95.2)	34 (97.1)	1.000*
Υποβοηθούμενη	3 (4.8)	1 (2.9)	
Βάρος νεογνού	3254.4 (464.1)	2954.4 (770.2)	0.029 ⁺
Χαμηλό/ Πολύ χαμηλό βάρος			

Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο κρανιοσυνοστέωσης

Όχι	60 (96.8)	31 (88.6)	0.184*
Ναι	2 (3.2)	4 (11.4)	
Ύψος νεογνού	51.3 (2.4)	48.7 (5.7)	0.004+
Περίμετρος κεφαλής	34.1 (1.2)	33.7 (3.2)	0.849+

⁺Pearson's chi-square test; *Fisher's exact test; ⁺Student's t-test; ****Δεν υπολογίστηκε λόγω

μη ύπαρξης της κατανομής

Πίνακας 4. Σύγκριση οικογενειακού ιστορικού ανωμαλιών ΚΝΣ μεταξύ ασθενών-μαρτύρων

		Μάρτυρες		Κρανιο- συνοστέωση	P
		N (%)	N (%)	N (%)	
Ιστορικό της μητέρας για ανωμαλίες του ΚΝΣ	Όχι	61 (98.4)	31 (88.6)	0.055*	
	Ναι	1 (1.6)	4 (11.4)		
Ιστορικό του πατέρα για ανωμαλίες του ΚΝΣ	Όχι	62 (100.0)	34 (97.1)	0.361*	
	Ναι	0 (0.0)	1 (2.9)		
Ιστορικό της μητέρας για παρόμοιες ανωμαλίες	Όχι	61 (98.4)	32 (91.4)	0.132*	
	Ναι	1 (1.6)	3 (8.6)		
Ιστορικό του πατέρα για παρόμοιες ανωμαλίες	Όχι	59 (96.7)	35 (100)	0.532*	
	Ναι	2 (3.3)	0 (0)		
Ιστορικό της μητέρας για πολυκυστική νόσο των νεφρών	Όχι	61 (98.4)	35 (100)	1.000*	
	Ναι	1 (1.6)	0 (0)		
Ιστορικό του πατέρα για πολυκυστική νόσο των νεφρών	Όχι	62 (100.0)	35 (100)	-***	
	Ναι	0 (0.0)	0 (0)		
Ιστορικό νεαρότερων αδελφών για ανωμαλίες του ΚΝΣ	Όχι	62 (100.0)	32 (91.4)	0.044*	
	Ναι	0 (0.0)	3 (8.6)		
Ιστορικό νεαρότερων αδελφών για παρόμοιες ανωμαλίες	Όχι	62 (100.0)	34 (97.1)	0.361*	
	Ναι	0 (0.0)	1 (2.9)		

*Fisher's exact test; **** Δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης της κατανομής

Πίνακας 5. Σύγκριση συμπεριφοράς και συνηθειών υψηλού κινδύνου γονέων μεταξύ ασθενών-μαρτύρων.

	Μάρτυρες N (%)	Κρανιοσυνοστέωση N (%)	P
<i>Πριν την εγκυμοσύνη</i>			
Κάπνισμα (πατέρας)			
Όχι	24 (38.7)	14 (40.0)	0.901+
Ναι	38 (61.3)	21 (60.0)	
Κατανάλωση αλκοόλ (πατέρας)			
Όχι	22 (36.1)	8 (22.9)	0.179+
Ναι	39 (63.9)	27 (77.1)	
Χρήση κινητού τηλεφώνου (πατέρας)			
Όχι	6 (9.8)	0 (0.0)	0.085*
Ναι	55 (90.2)	34 (100.0)	
Ημερήσια χρήση κινητού τηλεφώνου (πατέρας)			
<40'	27 (49.1)	9 (27.3)	0.044+
>40'	28 (50.9)	24 (72.7)	
Χρήση ή επαφή με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες (πατέρας)			
Όχι	47 (79.7)	23 (65.7)	0.134+
Ναι	12 (20.3)	12 (34.3)	
Κάπνισμα (μητέρα)			
Όχι	27 (43.5)	19 (54.3)	0.309+
Ναι	35 (56.5)	16 (45.7)	
Κατανάλωση αλκοόλ (μητέρα)			
Όχι	37 (59.7)	21 (60.0)	0.975+
Ναι	25 (40.3)	14 (40.0)	
Χρήση κινητού τηλεφώνου (μητέρα)			
Όχι	11 (17.7)	0 (0.0)	0.007*
Ναι	51 (82.3)	35 (100.0)	
Ημερήσια χρήση κινητού τηλεφώνου (μητέρα)			
<20'	23 (45.1)	14 (40.0)	0.639+
>20'	28 (54.9)	21 (60.0)	
Χρήση ή επαφή με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες (μητέρα)			
Όχι	13 (21.0)	9 (25.7)	0.592+
Ναι	49 (79.0)	26 (74.3)	
Επαφή της μητέρας με ιονίζουσα ακτινοβολία			
Όχι	45 (72.6)	28 (80.0)	0.416+
Ναι	17 (27.4)	7 (20.0)	
<i>Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης</i>			
Κάπνισμα (μητέρα)			
Όχι	47 (75.8)	30 (85.7)	0.247+
Ναι	15 (24.2)	5 (14.3)	
Κατανάλωση αλκοόλ (μητέρα)			
Όχι	54 (87.1)	28 (80.0)	0.353+
Ναι	8 (12.9)	7 (20.0)	
Χρήση κινητού τηλεφώνου (μητέρα)			
Όχι	12 (19.4)	0 (0.0)	0.004*
Ναι	50 (80.6)	35 (100.0)	
Ημερήσια χρήση κινητού τηλεφώνου (μητέρα)			
<20'	29 (58.0)	17 (48.6)	0.391+

Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο κρανιοσυνοστέωσης

>20'	21 (42.0)	18 (51.4)	
Χρήση ή επαφή με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες (μητέρα)			
Όχι	29 (49.2)	17 (48.6)	0.957+
Ναι	30 (50.8)	18 (51.4)	
Επαφή της μητέρας με ιονίζουσα ακτινοβολία			
Όχι	60 (96.8)	34 (97.1)	1.000*
Ναι	2 (3.2)	1 (2.9)	
Έκθεση της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε φάρμακα			
Όχι	53 (85.5)	19 (54.3)	0.001+
Ναι	9 (14.5)	16 (45.7)	

+Pearson's chi-square test; *Fisher's exact test

μεγαλύτερο στην ομάδα την κρανιοσυνοστέωσης σε σύγκριση με την ομάδα μαρτύρων, όπως είναι και το αντίστοιχο ποσοστό των μητέρων που χρησιμοποιούσαν κινητό τηλέφωνο πριν ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Επιπλέον, στην ομάδα της κρανιοσυνοστέωσης, είναι σημαντικά υψηλότερο το ποσοστό (45,7%) των μητέρων που εκτέθηκαν σε φαρμακευτική αγωγή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συγκριτικά με την ομάδα μαρτύρων (14,5%). Αντιθέτως, δε βρέθηκε σημαντική διαφορά στο γυναικολογικό ιστορικό της μητέρας και στην κατάσταση της υγείας της κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και στο γονικό έλεγχο χρωμοσωμάτων μεταξύ των δύο ομάδων μελέτης. Όσον αφορά στην ιατρική περίθαλψη της μητέρας, σύμφωνα με τη μονοπαραγοντική ανάλυση, διαπιστώθηκε ότι η προγεστερόνη (Utrogestan®) συνταγογραφήθηκε από το γυναικολόγο σε υψηλότερη συχνότητα στις μητέρες της ομάδας της κρανιοσυνοστέωσης (34,3%) σε σύγκριση με τις μητέρες στην ομάδα των μαρτύρων (11,3%).

Στο δεύτερο στάδιο, η πολυπαραγοντική λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης εφαρμόστηκε σε μία μέθοδο διαδοχικής ένταξης/αφαίρεσης, και έδειξε ότι η έκθεση της μητέρας σε φαρμακευτική αγωγή και η από του στόματος χρήση προγεστερόνης (Utrogestan®) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συσχετίστηκε με την κρανιοσυνοστέωση. Πιο συγκεκριμένα, τα παιδιά των οποίων η μητέρα εκτέθηκε σε

φαρμακευτική αγωγή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είχαν 6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα (aOR 6,3 [2.1 – 19], CI 95%) να βρίσκονται στην ομάδα της κρανιοσυνοστέωσης, συγκριτικά με εκείνα των οποίων η μητέρα δε χρησιμοποίησε κανένα φάρμακο. Τα παιδιά των οποίων η μητέρα έλαβε προγεστερόνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είχαν 4 φορές μεγαλύτερες πιθανότητες (aOR 4 [1.2 – 14], CI 95%) να βρίσκονται στην ομάδα της κρανιοσυνοστέωσης (Πίνακας 6).

Πίνακας 6. Πολυπαραγοντική λογαριθμιστική παλινδρόμηση με τους στατιστικά σημαντικούς παράγοντες που σχετίζονται με την ύπαρξη κρανιοσυνοστέωσης

		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.

4. Συζήτηση

Η αιτία των μεμονωμένων περιστατικών κρανιοσυνοστέωσης στα βρέφη είναι ευρέως άγνωστη, ενώ ορισμένες μελέτες έχουν αναφέρει διάφορες προγεννητικές και περιγεννητικές καταστάσεις ως πιθανούς παράγοντες κινδύνου (Boulet 2008^[63], Johnson 2011^[1]). Επιπλέον, ο επιπολασμός της κρανιοσυνοστέωσης φαίνεται να έχει αυξηθεί τα τελευταία 30 χρόνια χωρίς εμφανή αιτία (Cornelissen 2016,^[2] Tahiri 2017^[3]). Ο στόχος αυτής της μελέτης ήταν να διερευνήσει την πιθανή συσχέτιση όλων των γνωστών παραγόντων με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κρανιοσυνοστέωσης.

Στην παρούσα μελέτη, **επικυρώθηκε** το γεγονός ότι η κρανιοσυνοστέωση συναντάται συχνότερα σε αρσενικά παρά σε θηλυκά βρέφη, με αναλογία 3:1. Η συνοστέωση της οβελιαίας και της μετωπικής ραφής συναντώνται επίσης συχνότερα σε αρσενικά βρέφη, ενώ η συνοστέωση της στεφανιαίας ραφής, συναντάται συχνότερα στα θηλυκά (Wilbrand 2014^[64], Timberlake 2018^[65]). Η καισαρική τομή συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης κρανιοσυνοστέωσης, ωστόσο, δεν είναι σαφές εάν υπήρχε ανάγκη για μη προγραμματισμένη καισαρική τομή λόγω επιλοκών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, λόγω δυσπλασίας του εμβρύου ή δυστοκίας που θα μπορούσαν να σχετίζονται έμμεσα με την εμφάνιση κρανιοσυνοστέωσης. Οι Rosslein and Kummer^[66] το 1988 σε μια ανάλυση μιας ομάδας ασθενών διαπίστωσαν ότι το μεγαλύτερο μέρος των γεννήσεων παιδιών με υδροκέφαλο, μία άλλη συγγενή ανωμαλία του ΚΝΣ, 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.^[67] 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.

Μία σχέση ανιχνεύθηκε επίσης και μεταξύ του χαμηλού βάρους και ύψους στην ομάδα της κρανιοσυνοστέωσης σε σύγκριση με αυτή των μαρτύρων. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι περισσότερες περιγεννητικές ανωμαλίες έχουν σημαντική συσχέτιση με το χαμηλό βάρος γέννησης για διάφορους λόγους, όπως είναι η καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης και ή η πρόωρη γέννηση.^[68] Στην αναδρομική μελέτη των

Sanchez-Lara et al.^[69] το 2010, στην οποία ο περιορισμός του εμβρύου ήταν υπό διερεύνηση ως πιθανός παράγοντας κινδύνου, η πρόωρη ωρίμανση και το χαμηλό βάρος του εμβρύου συσχετίστηκαν σημαντικά με την κρανιοσυνοστέωση. Η θέση του εμβρύου δεν υπήρξε σημαντικός παράγοντας ούτε στην προαναφερθείσα έρευνα, αλλά ούτε και στην παρούσα.

Το γεγονός ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος κρανιοσυνοστέωσης όταν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό ανωμαλιών στο κεντρικό νευρικό σύστημα σε νεότερα αδέρφια, μπορεί να υποδηλώνει ένα είδος γενετικής προδιάθεσης. Στη συνδρομική κρανιοσυνοστέωση, συγκεκριμένες γονιδιακές μεταλλάξεις (μεταλλάξεις FGFR, TWIST και MSX2), έχουν αναγνωριστεί ως αιτίες σε μοριακό επίπεδο.^[70, 71] Το 1912, ο Crouzon ήταν ο πρώτος που αναγνώρισε ένα μοτίβο κληρονομικότητας στο σύνδρομο που περιέγραψε για πρώτη φορά ως κρανιοπροσωπική δυσόστωση. Περιέγραψε μια οικογένεια, στην οποία το 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 κρανιοσυνοστέωσης.

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. 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.

Η μη-συνδρομική κρανιοσυνοστέωση σε μεμονωμένα περιστατικά, ωστόσο, προκύπτει από έναν πολυδιάστατο συνδυασμό παραγόντων και έχει προταθεί ότι σε ορισμένους υποτύπους, ειδικά στη στεφανιαία συνοστέωση, η διαταραχή θα μπορούσε να μεταδοθεί γενετικά, όπως προτείνεται από προηγούμενες έρευνες.^[65] Επομένως, ένα θετικό οικογενειακό ιστορικό θα μπορούσε να θεωρηθεί παράγοντας κινδύνου στη συνοστέωση της στεφανιαίας ραφής.

Τα κινητά τηλέφωνα, όπως συμβαίνει και με όλες τις ασύρματες συσκευές, εκπέμπουν ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία. Καθώς οι ενδεχόμενες επιπτώσεις των

κινητών τηλεφώνων στην εγκυμοσύνη εξακολουθούν να μελετώνται, καμία έρευνα μέχρι στιγμής δεν έχει αποδείξει την ύπαρξη αρνητικής επίδρασης στην ανάπτυξη του εμβρύου. Στην παρούσα μελέτη, η μονοπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η χρήση κινητού τηλεφώνου και από τους δύο γονείς ανεξάρτητα, συσχετίστηκε με αυξημένο μη προσαρμοσμένο κίνδυνο κρανιοσυνοστέωσης, σε σχέση με την ομάδα μαρτύρων. Σε μία διαφορετική μελέτη του Fragoroulou et al.^[72] το 2010 αποδείχθηκε ότι η έκθεση των εμβρύων ποντικού σε ακτινοβολία κινητού τηλεφώνου ενδέχεται να επηρεάσει τη διαδικασία οστεοποίησης των εμβρύων, ειδικά όσον αφορά στα κρανιακά και στα θωρακικά οστά. Ωστόσο, στην πολυπαραγοντική ανάλυση, ο προσαρμοσμένος κίνδυνος χρήσης κινητής τηλεφωνίας δεν αποτέλεσε στατιστικά σημαντική μεταβλητή για κανέναν από τους δύο γονείς και οι περισσότερες μελέτες σε ανθρώπους δεν έχουν μέχρι στιγμής αποδείξει συσχέτιση μεταξύ της ακτινοβολίας των κινητών τηλεφώνων και των γενετικών ανωμαλιών.

Στην παρούσα μελέτη, η μόνη μεταβλητή που κατόπιν προσαρμογής αποδείχθηκε σημαντική για όλους τους άλλους παράγοντες στην ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης ήταν η χρήση φαρμάκων εκ μέρους της μητέρας και ειδικότερα η χρήση προγεστερόνης κατά τη διάρκεια της κύησης. Η φαρμακευτική αγωγή της μητέρας και η προγεστερόνη συσχετίστηκαν με ένα προσαρμοσμένο εξαπλάσιο και τετραπλάσιο κίνδυνο για κρανιοσυνοστέωση αντίστοιχα, σε σύγκριση με τις αντίστοιχες ομάδες μαρτύρων. Η συσχέτιση της χρήσης συγκεκριμένων φαρμάκων με γενετικές ανωμαλίες έχει ερευνηθεί και επαληθευτεί από πληθώρα μελετών όπως αναφέρθηκε αναλυτικά και στην εισαγωγή. Για παράδειγμα, η έκθεση του εμβρύου σε βαλπροϊκό νάτριο κατά τη διάρκεια της κύησης, συνδέεται με τη συνοστέωση των μετωπιαίων ραφών και την επακόλουθη τριγωνοκεφαλία,^[57] ενώ η θεραπεία της

μητέρας με οπιοειδή αναλγητικά έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο διαφόρων επιπλοκών κατά τη γέννηση, όπως διαφραγματικές ανωμαλίες, δισχιδή ράχη κ.α.^[73]

Μία ουσία που έχει ερευνηθεί επανειλημμένως για πιθανό συσχετισμό με κρανιοσυνοστέωση, είναι μία θυρεοειδική ορμόνη, η θυροξίνη (T4). Σύμφωνα με αυτές τις έρευνες, τα ακραία επίπεδα των ορμονών του θυρεοειδούς συμβάλλουν στην επιταχυνόμενη σύντηξη των ραφών, όπως παρατηρείται στη νεανική θυρεοτοξίκωση.^[12, 74] Στη μελέτη των Rasmussen et al.^[75] το 2007 ο μητρικός υπερθυρεοειδισμός (νόσος του Graves) καθώς και η θεραπεία του υποθυρεοειδισμού με συνθετικό συμπλήρωμα T4 συσχετίστηκαν με την κρανιοσυνοστέωση.

Με βάση τη συστηματική βιβλιογραφική αναζήτηση, καμία άλλη έρευνα δεν έχει εντοπίσει τη χρήση προγεστερόνης ως πιθανό παράγοντα κινδύνου κρανιοσυνοστέωσης. Και η παρούσα μελέτη συσχετίζει αρχικά τη μητρική χρήση μικρονισμένης προγεστερόνης (micronized progesterone) από το στόμα με έναν στατιστικά σημαντικό προσαρμοσμένο κίνδυνο για κρανιοσυνοστέωση σε σύγκριση με τις ομάδες μαρτύρων.

Η προγεστερόνη (συντομογραφία **P4**), επίσης γνωστή και ως πρεγν-4-ενο-3,20-διόνη (pregn-4-ene-3,20-dione) 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. 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 ^[76].

Ανήκει σε μια ομάδα στεροειδών ορμονών που ονομάζονται προγεσταγόνα και είναι το κύριο προγεσταγόνο στο ανθρώπινο σώμα. Δρα στους ευαισθητοποιημένους από τα οιστρογόνα ιστούς τροποποιώντας τη δράση 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.

Η προγεστερόνη χορηγείται κυρίως κατά την κύηση για την πρόληψη του πρόωρου τοκετού 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-ωοθυλακιόρρηκτης αιμορραγίας. Χρησιμοποιείται επίσης για την προετοιμασία του ενδομητρίου σε θεραπείες υπογονιμότητας και στην υποστήριξη των πρώιμων σταδίων της κύησης (1ο τρίμηνο). Ασθενείς με καθ' έξιν αποβολές λόγω ανεπαρκούς παραγωγής προγεστερόνης μπορούν να λάβουν προγεστερόνη για την αντιμετώπιση τους.

Το περιστατικό ενός βρέφους με πρόωρη συνοστέωση, που γεννήθηκε από μία μητέρα που έλαβε 17-α-υδροξυπρογεστερόνη για άμβλωση, περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Reifstein^[77] το 1958, αλλά τότε θεωρήθηκε ότι δεν υπήρχε

συσχέτιση με το φάρμακο. Σε ένα άλλο περιστατικό πολλαπλών συνοστεώσεων, συμπεριλαμβανομένης και της κρανιοσυνοστεώσεως, στη μητέρα χορηγήθηκαν ενέσεις προγεστερόνης λόγω αιμορραγίας γεννητικών οργάνων.^[78] Το σύνδρομο Andley-Bixler αφορά ένα σύνολο που περιλαμβάνει την κρανιοσυνοστεώση και σχετίζεται με τη μειωμένη σύνθεση στεροειδών και τις μεταλλάξεις FGFR, ενώ ορισμένες περιπτώσεις πιθανώς έχουν ανεπάρκεια οξειδοοξειδοκτάσης P450 και αύξηση των επιπέδων 17-OH-προγεστερόνης με φυσιολογικά επίπεδα βασικής κορτιζόλης.^[79] Ωστόσο, η τρέχουσα λεπτομερής ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν αποκάλυψε καμία έρευνα που να διερεύνησε την πρόσληψη προγεστερόνης ως δυνητικό παράγοντα κινδύνου για κρανιοσυνοστεώση.

5. Περιορισμοί της μελέτης

Η παρούσα μελέτη έχει πολλούς περιορισμούς. Δυστυχώς, το ερωτηματολόγιο δεν συγκέντρωσε δεδομένα σχετικά με τις δοσολογίες της προγεστερόνης που χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε περίπτωση, επομένως δεν ήταν εφικτό να γίνει ανάλυση και συσχέτιση υποομάδων σχετικά με διαφορετικές δόσεις του φαρμάκου. Παρά το γεγονός ότι το Νοσοκομείο Παιδών της Αγίας Σοφίας έχει λάβει την πλειονότητα των περιστατικών από όλη τη χώρα, το μέγεθος του δείγματος είναι σχετικά μικρό, λόγω της σπανιότητας της κρανιοσυνοστεώσεως και τον ήδη σχετικά μικρό απόλυτο ελληνικό πληθυσμό παιδιών. Αυτός είναι ένας από τους λόγους για τους οποίους επεκτείναμε το χρονικό διάστημα που ερευνήθηκε στα 5 χρόνια. Με την περαιτέρω επέκτασή του, θα μπορούσαν να προστεθούν περισσότερες περιπτώσεις, αλλά θα υπήρχε υψηλότερος κίνδυνος σφάλματος ανάκλησης στις συνεντεύξεις των γονέων. Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί ότι ήδη υπάρχει υψηλότερος κίνδυνος σφάλματος ανάκλησης στις συνεντεύξεις των γονέων στην ομάδα μαρτύρων, καθώς η μέση ηλικία είναι σημαντικά υψηλότερη σε αυτό το δείγμα. Τέλος, συμπεριλαμβανομένων

των 143 ερωτήσεων, το ερωτηματολόγιο προοριζόταν να ενσωματώσει όλους τους πιθανούς παράγοντες που σχετίζονται με τη γενετική ανωμαλία της κρανιοσυνοστέωσης, αλλά λόγω αυτής της έκτασης του ερωτηματολογίου ενδέχεται να προκληθεί κόπωση του γονέα κατά τη συνέντευξη ή αρνητική προκατάληψη, άρα και περαιτέρω κίνδυνος σφάλματος. Για να διασφαλιστεί ότι δε θα συνέβαινε αυτό, πραγματοποιήθηκαν συνεντεύξεις δια ζώσης με τους γονείς, κατόπιν προγραμματισμού ραντεβού.

6. Συμπεράσματα

Η μη συνδρομική κρανιοσυνοστέωση είναι μία ανωμαλία με αυξανόμενο επιπολασμό, αλλά χωρίς γνωστά αίτια. Στην παρούσα μελέτη, έγινε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της χρήσης φαρμακευτικών σκευασμάτων εκ μέρους της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και ειδικότερα, της προγεστερόνης, με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κρανιοσυνοστέωσης στα βρέφη. Λόγω της σχετικής σπανιότητας της κρανιοσυνοστέωσης και του μεγέθους του δείγματος της μελέτης, απαιτείται περαιτέρω επιστημονική έρευνα με μεγαλύτερο δείγμα, πιθανώς από πολλαπλά, μεγάλα κέντρα.

Βιβλιογραφία

1. Johnson, D. and A.O. Wilkie, *Craniosynostosis*. Eur J Hum Genet, 2011. **19**(4): p. 369-76.
2. Cornelissen, M., et al., *Increase of prevalence of craniosynostosis*. J Craniomaxillofac Surg, 2016. **44**(9): p. 1273-9.
3. Tahiri, Y., S.P. Bartlett, and M.S. Gilardino, *Evidence-Based Medicine: Nonsyndromic Craniosynostosis*. Plast Reconstr Surg, 2017. **140**(1): p. 177e-191e.
4. Kabbani, H. and T.S. Raghuvver, *Craniosynostosis*. Am Fam Physician, 2004. **69**(12): p. 2863-70.
5. Cohen, M.M. and S. Pruzansky, *Craniosynostosis : diagnosis, evaluation, and management*. 1986, New York: Raven Press. xvii, 606 p.
6. Becker, L.E. and D.R. Hinton, *Pathogenesis of craniosynostosis*. Pediatr Neurosurg, 1995. **22**(2): p. 104-7.
7. Cohen, M.M., Jr., *Etiopathogenesis of craniosynostosis*. Neurosurg Clin N Am, 1991. **2**(3): p. 507-13.
8. Alfadhel, M., et al., *Mucopolidosis II: first report from Saudi Arabia*. Ann Saudi Med, 2013. **33**(4): p. 382-6.
9. Farriaux, J.P. and G. Fontaine, [*Mannosidosis: a simple diagnosis*]. Arch Fr Pediatr, 1976. **33**(1): p. 11-22.
10. 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.
11. Vidgoff, J., et al., *Mannosidosis in three brothers--a review of the literature*. Medicine (Baltimore), 1977. **56**(4): p. 335-48.
12. Carmichael, S., et al., *Craniosynostosis and risk factors related to thyroid dysfunction*. Am J Med Genet A, 2015.
13. 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.
14. 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.
15. Greenberg, M.S. and M.S. Greenberg, *Handbook of neurosurgery*. 7th ed. 2010, Tampa, Fla.: Greenberg Graphics ;. xiv, 1337 p.
16. 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.
17. Golabi, M., M.S. Edwards, and D.K. Ousterhout, *Craniosynostosis and hydrocephalus*. Neurosurgery, 1987. **21**(1): p. 63-7.
18. Cinalli, G., et al., *Hydrocephalus and craniosynostosis*. J Neurosurg, 1998. **88**(2): p. 209-14.
19. 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.
20. 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.

21. 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.
22. 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.
23. Higginbottom, M.C., K.L. Jones, and H.E. James, *Intrauterine constraint and craniosynostosis*. Neurosurgery, 1980. **6**(1): p. 39-44.
24. Moss, M.L., *The pathogenesis of premature cranial synostosis in man*. Acta Anat (Basel), 1959. **37**: p. 351-70.
25. de Ribaupierre, S., et al., *Frontosphenoidal synostosis: a rare cause of unilateral anterior plagiocephaly*. Childs Nerv Syst, 2007. **23**(12): p. 1431-8.
26. Bertelsen, T.I., *The premature synostosis of the cranial sutures*. Acta Ophthalmol Suppl, 1958. **36**(Suppl 51): p. 1-176.
27. 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.
28. 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.
29. el-Sherif, H., et al., *Craniosynostosis in Egypt*. J Neurosurg, 1970. **33**(1): p. 29-34.
30. 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.
31. 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.
32. Francis-West, P., et al., *Signalling interactions during facial development*. Mech Dev, 1998. **75**(1-2): p. 3-28.
33. Wilkie, A.O. and G.M. Morriss-Kay, *Genetics of craniofacial development and malformation*. Nat Rev Genet, 2001. **2**(6): p. 458-68.
34. Kalcheim, C., *Mechanisms of early neural crest development: from cell specification to migration*. Int Rev Cytol, 2000. **200**: p. 143-96.
35. Jiang, X., et al., *Tissue origins and interactions in the mammalian skull vault*. Dev Biol, 2002. **241**(1): p. 106-16.
36. Hall, B.K., *Bone*. 1990, Caldwell, N.J.: Telford Press.
37. Ardalan, M., et al., *Risk factors associated with craniosynostosis: a case control study*. Pediatr Neurosurg, 2012. **48**(3): p. 152-6.
38. 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.
39. Walker, C.K., et al., *Preeclampsia, placental insufficiency, and autism spectrum disorder or developmental delay*. JAMA Pediatr, 2015. **169**(2): p. 154-62.
40. 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.
41. Kallen, B. and E. Robert-Gnansia, *Maternal drug use, fertility problems, and infant craniostenosis*. Cleft Palate Craniofac J, 2005. **42**(6): p. 589-93.
42. 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.

43. Nordeng, H., et al., *Neonatal outcomes after gestational exposure to nitrofurantoin*. *Obstet Gynecol*, 2013. **121**(2 Pt 1): p. 306-13.
44. 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.
45. Alderman, B.W., et al., *Increased risk of craniosynostosis with maternal cigarette smoking during pregnancy*. *Teratology*, 1994. **50**(1): p. 13-8.
46. Honein, M.A. and S.A. Rasmussen, *Further evidence for an association between maternal smoking and craniosynostosis*. *Teratology*, 2000. **62**(3): p. 145-6.
47. Kallen, K., *Maternal smoking and craniosynostosis*. *Teratology*, 1999. **60**(3): p. 146-50.
48. Reefhuis, J., et al., *Fertility treatments and craniosynostosis: California, Georgia, and Iowa, 1993-1997*. *Pediatrics*, 2003. **111**(5 Pt 2): p. 1163-6.
49. Bradley, C.M., et al., *Parental occupations as risk factors for craniosynostosis in offspring*. *Epidemiology*, 1995. **6**(3): p. 306-10.
50. 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.
51. Alderman, B.W., et al., *Increased risk of craniosynostosis with higher antenatal maternal altitude*. *Int J Epidemiol*, 1995. **24**(2): p. 420-6.
52. 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.
53. Fantel, A.G., et al., *Studies of the role of ischemia/reperfusion and superoxide anion radical production in the teratogenicity of cocaine*. *Teratology*, 1992. **46**(3): p. 293-300.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Lajeunie, E., et al., *Craniosynostosis and fetal exposure to sodium valproate*. *J Neurosurg*, 2001. **95**(5): p. 778-82.
58. Werler, M.M., et al., *Multivitamin supplementation and risk of birth defects*. *Am J Epidemiol*, 1999. **150**(7): p. 675-82.
59. Werler, M.M., et al., *Multivitamin supplementation and multiple births*. *Am J Med Genet*, 1997. **71**(1): p. 93-6.
60. 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.
61. Zeiger, J.S., et al., *Genetic and environmental risk factors for sagittal craniosynostosis*. *J Craniofac Surg*, 2002. **13**(5): p. 602-6.

62. 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.
63. 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.
64. Wilbrand, J.F., et al., *Percentile-based assessment of craniosynostosis*. J Craniomaxillofac Surg, 2014. **42**(5): p. 634-40.
65. Timberlake, A.T. and J.A. Persing, *Genetics of Nonsyndromic Craniosynostosis*. Plast Reconstr Surg, 2018. **141**(6): p. 1508-1516.
66. 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.
67. 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.
68. Kawasaki, H., et al., *Epidemiology of Birth Defects in Very Low Birth Weight Infants in Japan*. J Pediatr, 2020.
69. Sanchez-Lara, P.A., et al., *Fetal constraint as a potential risk factor for craniosynostosis*. Am J Med Genet A, 2010. **152A**(2): p. 394-400.
70. Wilkie, A.O., et al., *Prevalence and complications of single-gene and chromosomal disorders in craniosynostosis*. Pediatrics, 2010. **126**(2): p. e391-400.
71. Wilkie, A.O.M., D. Johnson, and S.A. Wall, *Clinical genetics of craniosynostosis*. Curr Opin Pediatr, 2017. **29**(6): p. 622-628.
72. Fragopoulou, A.F., S.L. Koussoulakos, and L.H. Margaritis, *Cranial and postcranial skeletal variations induced in mouse embryos by mobile phone radiation*. Pathophysiology, 2010. **17**(3): p. 169-77.
73. 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.
74. Leitch, V.D., J.H.D. Bassett, and G.R. Williams, *Role of thyroid hormones in craniofacial development*. Nat Rev Endocrinol, 2020. **16**(3): p. 147-164.
75. Rasmussen, S.A., et al., *Maternal thyroid disease as a risk factor for craniosynostosis*. Obstet Gynecol, 2007. **110**(2 Pt 1): p. 369-77.
76. 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].
77. Reifenstein, E.C., Jr., *Clinical use of 17 alpha-hydroxyprogesterone 17-n-caproate in habitual abortion*. Ann N Y Acad Sci, 1958. **71**(5): p. 762-86.
78. Tsuruta, T., M. Yamazaki, and T. Yamazaki, *A case of multiple synostoses syndrome*. Jinrui Idengaku Zasshi, 1980. **25**(1): p. 55-61.
79. Cragun, D.L., et al., *Undetectable maternal serum uE3 and postnatal abnormal steroid and steroid metabolism in Antley-Bixler syndrome*. Am J Med Genet A, 2004. **129A**(1): p. 1-7.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι: ΔΗΛΩΣΗ ΠΕΡΙ ΗΘΙΚΗΣ ΚΑΙ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ

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 καλοήθη ή κακοήθη πάθηση του Κ.Ν.Σ. στο συγκεκριμένο Κέντρο Αναφοράς (N/X Κλινική, Γ.Ν. Παιδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ») από το 2007 έως και το 2012 και για τα οποία συναίνεσαν ενυπόγραφα οι γονείς τους (μητέρα – πατέρας) που απάντησαν στο ερωτηματολόγιο, σε σύγκριση με διπλάσιο αριθμό μαρτύρων.

Ο συγγραφέας δεν έχει να αναφέρει σύγκρουση συμφερόντων.

Ο συγγραφέας δεν έλαβε οποιοδήποτε είδους χρηματοδότηση, οικονομική ενίσχυση, δωρεά ή άλλου είδους υλική παροχή κατά την διενέργεια της έρευνας.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ: ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

Εργαστήριο Υγιεινής
& Επιδημιολογίας,
Ιατρικής Σχολής,
Πανεπιστημίου Αθηνών.

Όνοματεπώνυμο Συνεντευκτή:
.....
.....
.....
Αρ.Πρωτοκόλου :.....

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

1. Α/Α Ερωτηματολογίου () () () ()
2. Ημερομηνία συνεντεύξεως (ημέρα-μήνας-έτος) () () -() () -() () () ()
3. Ποιός από τους δύο γονείς απαντά στο ερωτηματολόγιο; ()
1. Μητέρα
0. Πατέρας
4. Ονοματεπώνυμο γονέα
5. Ονοματεπώνυμο τέκνου
6. Ημερομηνία γεννήσεως τέκνου (ημέρα-μήνας-έτος) () () -() () -() () () ()
7. Ημερομηνία γεννήσεως μητέρας (ημέρα-μήνας-έτος) () () -() () -() () () ()
8. Ημερομηνία γεννήσεως πατέρα (ημέρα-μήνας-έτος) () () -() () -() () () ()
9. Φύλο τέκνου: ()
1. Άρρεν
2. Θήλυ
10. Το τέκνο έχει γεννηθεί εντός ή εκτός Ελλάδας; ()
1. ΝΑΙ
0. ΟΧΙ

Εάν στην ερώτηση 10 η απάντηση είναι ΝΑΙ τότε να ερωτηθεί και η 11

11. Η Διεύθυνση κατοικίας σας πριν την κύηση ήταν :
οδός.....αριθμός.....Τ.Κ.....
περιοχή.....πόλη.....Νομός..... () ()
12. Η περιοχή διαμονής σας πριν την κύηση ήταν : ()
1. αστική περιοχή (αν έχει πάνω από 10.000 κατοίκους)
2. ημιαστική περιοχή (αν έχει 3.000-10.000 κατοίκους)
3. αγροτική περιοχή (αν έχει κάτω από 3.000 κατοίκους)
4. εξωτερικό
9. άγνωστο
13. Το υψόμετρο της περιοχής διαμονής σας πριν την κύηση ήταν : ()
1. 0-500 μέτρα
2. 500-1000 μέτρα
3. 1000-2000 μέτρα
4. πάνω από 2000 μέτρα
9. Άγνωστο

14. Η κατοικία σας πριν την κύηση ήταν κοντά σε: (λιγότερο από 500m)

	ΕΙΔΟΣ ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ TYPE OF FACILITY	ΝΑΙ YES	ΟΧΙ NO	ΔΕΝ ΓΝΩΡΙΖΩ I DO NOT KNOW
A	Σταθμό Λεωφορείων - Bus Station	1	0	9
B	Νοσοκομείο - Hospital	1	0	9
Γ	Σιδηρόδρομο - Μετρό - Ηλεκτρικό Railway – Metro/Underground	1	0	9
Δ	Κέντρο Μεταφορών Βαρέως Τύπου - Heavy Transports Centre	1	0	9
E	Εγκαταστάσεις που γίνεται επεξεργασία ή διακίνηση πετρελαίου - Oil processing and refining facilities	1	0	9
ΣΤ	Γραμμές υψηλής τάσης - Heavy duty (power) lines	1	0	9
Z	Άλλο - Everything should be consistent	1	0	9

Παρακαλώ διευκρινίστε

15. Η Διεύθυνση κατοικίας κατά την κύηση ήταν : οδός.....αριθμός.....
Τ.Κ.....περιοχή.....πόλη.....Νομός() ()

16. Η περιοχή διαμονής σας κατά την κύηση ήταν : ()
1. αστική περιοχή (αν έχει πάνω από 10.000 κατοίκους)
2. ημιαστική περιοχή (αν έχει 3.000-10.000 κατοίκους)
3. αγροτική περιοχή (αν έχει κάτω από 3.000 κατοίκους)
4. εξωτερικό
9. άγνωστο

17. Το υψόμετρο της περιοχής διαμονής σας κατά την κύηση ήταν : ()
1. 0-500 μέτρα
2. 500-1000 μέτρα
3. 1000-2000 μέτρα
4. πάνω από 2000 μέτρα
9. Άγνωστο

18. Η κατοικία σας κατά την κύηση ήταν κοντά σε: (λιγότερο από 500m)

	ΕΙΔΟΣ ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ TYPE OF FACILITY	ΝΑΙ YES	ΟΧΙ NO	ΔΕΝ ΓΝΩΡΙΖΩ I DO NOT KNOW
A	Σταθμό Λεωφορείων - Bus Station	1	0	9
B	Νοσοκομείο - Hospital	1	0	9
Γ	Σιδηρόδρομος - Μετρό – Ηλεκτρικό Railway – Metro/Underground	1	0	9
Δ	Κέντρο Μεταφορών Βαρέως Τύπου - Heavy Transports Centre	1	0	9
E	Εγκαταστάσεις που γίνεται επεξεργασία ή διακίνηση πετρελαίου - Oil processing and refining facilities	1	0	9
ΣΤ	Γραμμές υψηλής τάσης - Heavy duty (power) lines	1	0	9
Z	Άλλο – Everything should be consistent	1	0	9

Παρακαλώ διευκρινίστε

ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο κρανιοσυστοίωσης

19. Το είδος του τοκετού ήταν : ()
1. Φυσιολογικός τοκετός
0. Καισαρική τομή
20. Το είδος της κύησης ήταν : ()
1. Μονήρης κύηση
2. Δίδυμη κύηση
3. Τρίδυμη κύηση
4. Πολύδυμη κύηση
21. Η προβολή του τέκνου προ της κύησης ήταν : ()
1. Κεφαλική προβολή
2. Κεφαλική προβολή με κεφαλουραία δυσαναλογία (δυστοκία)
3. Ισχιακή προβολή
9. Άγνωστο
22. Υπήρχε ασυνήθιστη θέση του εμβρύου ενδομήτρια ; ()
1. ΝΑΙ
0. ΟΧΙ
9. Άγνωστο
23. Υπήρξε πρόωμη εμπέδωση του εμβρύου στην πύελο (πρόωμη κάθοδο της κεφαλής του εμβρύου στο κανάλι γέννησης, από τον 7^ο ή 8^ο μήνα) ; ()
1. ΝΑΙ
0. ΟΧΙ
9. Άγνωστο
24. Υπήρξε κατά τον τοκετό κεφαλοπυελική δυσαναλογία ; ()
1. ΝΑΙ
0. ΟΧΙ
9. Άγνωστο
25. Εμφανίσατε πρόωμη ρήξη του αμνιακού σάκου ; ()
1. ΝΑΙ
0. ΟΧΙ
9. Άγνωστο
26. Υπήρξε επεισόδιο ενδομήτριας ενδοεγκεφαλικής-ενδοκοιλιακής αιμορραγίας κατά την κύηση ; ()
(αιμορραγία στον εγκέφαλο του μωρού ενδομήτρια)
Επιβεβαιωμένη διάγνωση άμεσα μεταγεννητικά
1. ΝΑΙ
0. ΟΧΙ
9. Άγνωστο
27. Ποια η ηλικία κύησης κατά τον τοκετό (σε εβδομάδες) ; () ()
28. Γεννήθηκε πρόωρα το τέκνο ; ()
1. ΝΑΙ
0. ΟΧΙ
9. Άγνωστο
29. Εμφάνισε περιγεννητικής ασφυξίας το τέκνο ; ()
1. ΝΑΙ
0. ΟΧΙ
9. Άγνωστο
30. Ποιό το βάρος γέννησης του τέκνου (σε γραμμάρια) ; () () () ()
31. Είχε το τέκνο σας μικρό ή πολύ μικρό βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης ; ()

- 1. ΝΑΙ
- 0. ΟΧΙ
- 9. Άγνωστο

32. Ποιό το ύψος γέννησης του τέκνου (σε εκατοστά) ; () ()

33. Ποια η περίμετρος κεφαλής τέκνου κατά τη γέννηση (σε εκατοστά) ; () ()

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

34. Ποιος ο αριθμός των παιδιών στην οικογένεια; ()

- 1. Ένα
- 2. Δύο
- 3. Τρία
- 4. Περισσότερα

35. Ποια η σειρά γέννησης του συγκεκριμένου τέκνου; ()

- 1. Πρώτο
- 2. Δεύτερο
- 3. Τρίτο
- 4. Επόμενο, παρακαλώ διευκρινίστε :.....

36. Ποιό το επάγγελμα της μητέρας πριν την κύηση;.....() () ()

37. Ποιό το επάγγελμα της μητέρας κατά την κύηση;.....() () ()

38. Ποιό το επάγγελμα του πατέρα πριν την κύηση;.....() () ()

39. Υπάρχει μητρικό ιστορικό κάποιας πάθησης/σεων του ΚΝΣ (για την/τις οποία/ες έχει θεραπευθεί: ()

- 1. ΝΑΙ
- 0. ΟΧΙ
- 9. Άγνωστο

Αν στην ερώτηση 39 η απάντηση είναι ΝΑΙ τότε να ερωτηθεί και η 40

40. Υπάρχει μητρικό ιστορικό κάποιας από τις παρακάτω παθήσεις του ΚΝΣ (για την/τις οποία/ες έχει θεραπευθεί) : ()

- 1. Όγκος ΚΝΣ (καλοήθεις ή κακοήθεις)
- 2. Δυσραφισμός (spina bifida)
- 3. Υδροκέφαλος
- 4. Κρανιοσυνοστέωση
- 5. Άλλη συγγενής ανωμαλία
- 6. Όγκος άλλου συστήματος
- 7. Άλλο, παρακαλώ διευκρινίστε :.....

Αν στην ερώτηση 40 η απάντηση είναι 5 τότε να ερωτηθεί και η 41

41. Υπάρχει μητρικό ιστορικό κάποιας από τις παρακάτω παθήσεις του ΚΝΣ (για την/τις οποία/ες έχει θεραπευθεί) : ()

- 1. Εγκεφαλοκήλη-Μηνιγγοεγκεφαλοκήλη
- 2. Ανεγκεφαλία-Υδρανεγκεφαλία-Λυσεγκεφαλία (Εξεγκεφαλία)
- 3. Δυσπλασία Arnold-Chiari
- 4. Δυσπλασία Dandy-Walker
- 5. Ανεύρυσμα
- 6. Αρτηριοφλεβώδης Δυσπλασία (AVM)
- 7. Δερμοειδής Κύστη
- 8. Κύστη του χοριοειδούς πλέγματος
- 9. Κοιλιομεγαλία
- 10. Μικροκεφαλία

- 11. Ολοπροσεγκεφαλία
- 12. Άλλο, παρακαλώ διευκρινίστε :.....
- 99. Άγνωστο

Αν στην ερώτηση 40 η απάντηση είναι 6 τότε να ερωτηθεί και η 42

42. Αναφέρατε το είδος του όγκου και το σύστημα που προσέβαλε προγεννητικά τη μητέρα
.....()

43. Υπάρχει πατρικό ιστορικό κάποιας πάθησης/εων του ΚΝΣ (για την/τις οποία/ες έχει θεραπευθεί) :
..... ()

- 1. ΝΑΙ
- 0. ΟΧΙ
- 9. Άγνωστο

Αν στην ερώτηση 43 η απάντηση είναι ΝΑΙ τότε να ερωτηθεί και η 44

44. Υπάρχει πατρικό ιστορικό κάποιας από τις παρακάτω παθήσεις του ΚΝΣ (για την/τις οποία/ες έχει θεραπευθεί) :
..... ()

- 1. Όγκος ΚΝΣ (καλοήθεις ή κακοήθεις)
- 2. Δυσραφισμός (spina bifida)
- 3. Υδροκέφαλος
- 4. Κρανιοσυνωστέωση
- 5. Άλλη συγγενής ανωμαλία
- 6. Όγκος άλλου συστήματος
- 7. Άλλο, παρακαλώ διευκρινίστε :.....

Αν στην ερώτηση 44 η απάντηση είναι 5 τότε να ερωτηθεί και η 45

45. Υπάρχει πατρικό ιστορικό κάποιας από τις παρακάτω παθήσεις του ΚΝΣ (για την/τις οποία/ες έχει θεραπευθεί) :
..... ()

- 1. Εγκεφαλοκήλη-Μηνιγγοεγκεφαλοκήλη
- 2. Ανεγκεφαλία-Υδρανεγκεφαλία-Λυσεγκεφαλία (Εξεγκεφαλία)
- 3. Δυσπλασία Arnold-Chiari
- 4. Δυσπλασία Dandy-Walker
- 5. Ανεύρυσμα
- 6. Αρτηριοφλεβώδη Δυσπλασία (AVM)
- 7. Δερμοειδή Κύστη
- 8. Κύστη του χοραιοειδούς πλέγματος
- 9. Κοιλιομεγαλία
- 10. Μικροκεφαλία
- 11. Ολοπροσεγκεφαλία
- 12. Άλλο, παρακαλώ διευκρινίστε :.....
- 99. Άγνωστο

Αν στην ερώτηση 44 η απάντηση είναι 6 τότε να ερωτηθεί και η 46

46. Αναφέρατε το είδος του όγκου και το σύστημα που προσέβαλε προγεννητικά τον πατέρα
.....()

47. Υπάρχει μητρικό ιστορικό κάποιας Κληρονομούμενης Συγγενούς Ανωμαλίας – Συνδρόμου ;
..... ()

- 1. ΝΑΙ
- 0. ΟΧΙ
- 9. Άγνωστο

Αν στην ερώτηση 47 η απάντηση είναι ΝΑΙ τότε να ερωτηθεί και η 48

48. Υπάρχει μητρικό ιστορικό κάποιας από τις παρακάτω Κληρονομούμενες Συγγενείς Ανωμαλίες-

Σύνδρομα :

()

1. Συριγγομυελία
2. Νευροινωμάτωση τύπου 1- Νόσος Von Recklinghausen
3. Νευροινωμάτωση τύπου 2-Αμφοτερόπλευρη ακουστική νευροινωμάτωση ή κεντρική νευροινωμάτωση
4. Οζώδης σκλήρυνση
5. Νόσος Von Hippel-Lindau-Αγγειωμάτωση του αμφιβληστροειδή και της παρεγκεφαλίδας
6. Σύνδρομο οικογενούς καρκινωμάτωσης Li-Fraumeni
7. Σύνδρομο Turcot's-Οικογενής Πολυποδίαση
8. Σύνδρομο Osler-Weber-Rendu
9. Naevoid basal-cell Syndrome
10. Αγενεσία του διαφανούς διαφράγματος
11. Παρεγκεφαλιδική υποπλασία
12. Απλασία των Πακχιονείων σωματίων
13. Σύνδρομο Lhermitte-Duclos (παρεγκεφαλιδικό γαγγλιοκύττωμα)
14. Σύνδρομο Chudley-McCullough
15. Αχονδροπλασία
16. Ατελής οστεογένεση
17. Παραλλάγες της Συγγενούς Οφθαλμοκινητική Απραξία (COMA)
18. Σύνδρομο Crouzon
19. Σύνδρομο Apert
20. Σύνδρομο Carpenter
21. Σύνδρομο Pfeiffer
22. Σύνδρομο Saethre-Chotzen
23. Σύνδρομο Muenke
24. Σύνδρομο Genoa
25. Σύνδρομο AB
26. Σύνδρομο Baller-Gerold (BGS)
27. Σύνδρομο Beare-Stevenson cutis gyrate.
28. Σύνδρομο CAP
29. Παρεγκεφαλοτριδυμοδερματική δυσπλασία
30. Σύνδρομο Antley-Bixter
31. Σύνδρομο Senkel
32. Σύνδρομο πολλαπλών ανωμαλιών
33. Κρανιομικρομελικό Σύνδρομο
34. Σύνδρομο Elegable
35. Σύνδρομο Saethre-Chotzen (SGC)
36. Σύνδρομο Hunter-McAlpine
37. Σύνδρομο Proteus
38. Σύνδρομο Marfan
39. Σύνδρομο Waardenburg
40. Σύνδρομο Meckel-Gruber
41. Σύνδρομο Roberts
42. Σύνδρομο Chemke
43. Σύνδρομο Knoblock
44. Ολικός νανισμός
45. Κληρονομική Αιμορραγική Τηλαγγειεκτασία (HHT) / Σύνδρομο Rendu-Osler-Weber
46. Σύνδρομο Proteus
47. Σύνδρομο Parkes-Weber
48. Άλλο, παρακαλώ διευκρινίστε :.....
99. Άγνωστο

49. Υπάρχει πατρικό ιστορικό κάποιας Κληρονομούμενης Συγγενούς Ανωμαλίας – Συνδρόμου ;

()

1. ΝΑΙ
0. ΟΧΙ
9. Άγνωστο

Αν στην ερώτηση 49 η απάντηση είναι ΝΑΙ τότε να ερωτηθεί και η 50

50. Υπάρχει πατρικό ιστορικό κάποιας από τις παρακάτω Κληρονομούμενες Συγγενείς Ανωμαλίες-Σύνδρομα : ()

1. Συριγγομυελία
2. Νευροινωμάτωση τύπου 1- Νόσος Von Recklinghausen
3. Νευροινωμάτωση τύπου 2-Αμφοτερόπλευρη ακουστική νευροινωμάτωση ή κεντρική νευροινωμάτωση
4. Οζώδης σκλήρυνση
5. Νόσος Von Hippel-Lindau-Αγγειωμάτωση του αμφιβληστροειδή και της παρεγκεφαλίδας
6. Σύνδρομο οικογενούς καρκινωμάτωσης Li-Fraumeni
7. Σύνδρομο Turcot's-Οικογενής Πολυποδίαση
8. Σύνδρομο Osler-Weber-Rendu
9. Naevoid basal-cell Syndrome
10. Αγενεσία του διαφανούς διαφράγματος
11. Παρεγκεφαλιδική υποπλασία
12. Απλασία των Πακχιονείων σωματίων
13. Σύνδρομο Lhermitte-Duclos (παρεγκεφαλιδικό γαγγλιοκύττωμα)
14. Σύνδρομο Chudley-McCullough
15. Αχονδροπλασία
16. Ατελής οστεογένεση
17. Παραλλάγες της Συγγενούς Οφθαλμοκινητική Απραξία (COMA)
18. Σύνδρομο Crouzon
19. Σύνδρομο Apert
20. Σύνδρομο Carpenter
21. Σύνδρομο Pfeiffer
22. Σύνδρομο Saethre-Chotzen
23. Σύνδρομο Muenke
24. Σύνδρομο Genoa
25. Σύνδρομο AB
26. Σύνδρομο Baller-Gerold (BGS)
28. Σύνδρομο Beare-Stevenson cutis gyrate.
27. Σύνδρομο CAP
29. Παρεγκεφαλοτριδυμοδερματική δυσπλασία
30. Σύνδρομο Antley-Bixter
31. Σύνδρομο Senkel
32. Σύνδρομο πολλαπλών ανωμαλιών
33. Κρανιομικρομελικό Σύνδρομο
34. Σύνδρομο Elegable
35. Σύνδρομο Saethre-Chotzen (SGC)
36. Σύνδρομο Hunter-McAlpine
37. Σύνδρομο Proteus
38. Σύνδρομο Marfan
39. Σύνδρομο Waardenburg
40. Σύνδρομο Meckel-Gruber
41. Σύνδρομο Roberts
42. Σύνδρομο Chemke
43. Σύνδρομο Knoblock
44. Ολικός νανισμός
45. Κληρονομική Αιμορραγική Τηλαγγειεκτασία (HHT) / Σύνδρομο Rendu-Osler-Weber
46. Σύνδρομο Proteus
47. Σύνδρομο Parkes-Weber
48. Άλλο, παρακαλώ διευκρινίστε :.....
99. Άγνωστο

51. Υπάρχει μητρικό ιστορικό πολυκυστικών νεφρών ; ()

1. ΝΑΙ
0. ΟΧΙ
9. Άγνωστο

52. Υπάρχει πατρικό ιστορικό πολυκυστικών νεφρών ; ()

1. ΝΑΙ

- 0. ΟΧΙ
- 9. Άγνωστο

53. Υπάρχει ιστορικό προηγούμενου τέκνου με κάποια πάθηση/εις του ΚΝΣ ; ()
- 1. ΝΑΙ
 - 0. ΟΧΙ
 - 9. Άγνωστο

Αν στην ερώτηση 53 η απάντηση είναι ΝΑΙ τότε να ερωτηθεί και η 54

54. Υπάρχει ιστορικό προηγούμενου τέκνου με κάποια από τις παρακάτω παθήσεις του ΚΝΣ ; ()
- 1. Όγκος ΚΝΣ (καλοήθεις ή κακοήθεις)
 - 2. Δυσραφισμός (spina bifida)
 - 3. Υδροκέφαλος
 - 4. Κρανιοσυνοστέωση
 - 5. Άλλη συγγενής ανωμαλία του ΚΝΣ
 - 6. Άλλη συγγενής ανωμαλία
 - 7. Άλλο, παρακαλώ διευκρινίστε
 - 9. Άγνωστο

Αν στην ερώτηση 54 η απάντηση είναι 5 τότε να ερωτηθεί και η 55

55. Υπάρχει ιστορικό προηγούμενου τέκνου με κάποια από τις παρακάτω παθήσεις ; ()
- 1. Εγκεφαλοκήλη-Μηνιγγοεγκεφαλοκήλη
 - 2. Ανεγκεφαλία-Υδρανεγκεφαλία-Λυσεγκεφαλία (Εξεγκεφαλία)
 - 3. Δυσπλασία Arnold-Chiari
 - 4. Δυσπλασία Dandy-Walker
 - 5. Ανεύρυσμα
 - 6. Αρτηριοφλεβώδη Δυσπλασία (AVM)
 - 7. Δερμοειδή Κύστη
 - 8. Κύστη του χοραιοειδούς πλέγματος
 - 9. Κοιλιομεγαλία
 - 10. Μικροκεφαλία
 - 11. Ολοπροσεγκεφαλία
 - 12. Άλλο, παρακαλώ διευκρινίστε
 - 99. Άγνωστο

Αν στην ερώτηση 54 η απάντηση είναι 6 τότε να ερωτηθεί και η 56

56. Αναφέρατε το είδος της συγγενούς ανωμαλίας και το σύστημα που προσέβαλε προηγούμενο τέκνο()

57. Υπάρχει ιστορικό προηγούμενου τέκνου με κάποια Κληρονομούμενη Συγγενή Ανωμαλία – Συνδρόμο ; ()
- 1. ΝΑΙ
 - 0. ΟΧΙ
 - 9. Άγνωστο

Αν στην ερώτηση 57 η απάντηση είναι ΝΑΙ τότε να ερωτηθεί και η 58

58. Υπάρχει ιστορικό προηγούμενου τέκνου με κάποια από τις παρακάτω Κληρονομούμενες Συγγενείς Ανωμαλίες-Σύνδρομα : ()
- 1. Συριγγομυελία
 - 2. Νευρνωμάτωση τύπου 1- Νόσος Von Recklinghausen
 - 3. Νευρνωμάτωση τύπου 2-Αμφοτερόπλευρη ακουστική νευρνωμάτωση ή κεντρική νευρνωμάτωση
 - 4. Οζώδης σκλήρυνση
 - 5. Νόσος Von Hippel-Lindau-Αγγειωμάτωση του αμφιβληστροειδή και της παρεγκεφαλίδας
 - 6. Σύνδρομο οικογενούς καρκινωμάτωσης Li-Fraumeni

7. Σύνδρομο Turcot's-Οικογενής Πολυποδίαση
 8. Σύνδρομο Osler-Weber-Rendu
 9. Naevoid basal-cell Syndrome
 10. Αγενεσία του διαφανούς διαφράγματος
 11. Παρεγκεφαλιδική υποπλασία
 12. Απλασία των Πακχιονείων σωματίων
 13. Σύνδρομο Lhermitte-Duclos (παρεγκεφαλιδικό γαγγλιοκύττωμα)
 14. Σύνδρομο Chudley-McCullough
 15. Αχονδροπλασία
 16. Ατελής οστεογένεση
 17. Παραλλάγες της Συγγενούς Οφθαλμοκινητική Απραξία (COMA)
 18. Σύνδρομο Crouzon
 19. Σύνδρομο Apert
 20. Σύνδρομο Carpenter
 21. Σύνδρομο Pfeiffer
 22. Σύνδρομο Saethre-Chotzen
 23. Σύνδρομο Muenke
 24. Σύνδρομο Genoa
 25. Σύνδρομο AB
 26. Σύνδρομο Baller-Gerold (BGS)
 28. Σύνδρομο Beare-Stevenson cutis gyrate.
 27. Σύνδρομο CAP
 29. Παρεγκεφαλοτριδυμοδερματική δυσπλασία
 30. Σύνδρομο Antley-Bixter
 31. Σύνδρομο Senkel
 32. Σύνδρομο πολλαπλών ανωμαλιών
 33. Κρανιομικρομελικό Σύνδρομο
 34. Σύνδρομο Elegable
 35. Σύνδρομο Saethre-Chotzen (SGC)
 36. Σύνδρομο Hunter-McAlpine
 37. Σύνδρομο Proteus
 38. Σύνδρομο Marfan
 39. Σύνδρομο Waardenburg
 40. Σύνδρομο Meckel-Gruber
 41. Σύνδρομο Roberts
 42. Σύνδρομο Chemke
 43. Σύνδρομο Knoblock
 44. Ολικός νανισμός
 45. Κληρονομική Αιμορραγική Τηλαγγειεκτασία (HHT) / Σύνδρομο Rendu-Osler-Weber
 46. Σύνδρομο Proteus
 47. Σύνδρομο Parkes-Weber
 48. Άλλο, παρακαλώ διευκρινίστε
 99. Άγνωστο
59. Υπάρχει ιστορικό προηγούμενου τέκνου με κάποια από τις παρακάτω γενετικές ανωμαλίες; ()
0. Όχι
 1. Τρισωμία 13
 2. Τρισωμία 18
 3. Τρισωμία 21
 4. Τριπλοειδία
 5. Συγκεκριμένη μετάλλαξη
 6. Συγκεκριμένη μετάθεση
 7. Μωσαικό ποικίλης ανευπλοειδία
 8. Άλλο, παρακαλώ διευκρινίστε
 9. Άγνωστο

ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

60. Κάπνιζε ο πατέρας πριν την εγκυμοσύνη ; ()
1. ΝΑΙ

- 0. ΟΧΙ
- 9. Άγνωστο

Αν στην ερώτηση 60 η απάντηση είναι ΝΑΙ τότε να ερωτηθεί και η 61

61. Ποιος είναι ο αριθμός των τσιγάρων που κάπνιζε καθημερινά ο πατέρας πριν την εγκυμοσύνη; ()

- 1. 0-5
- 2. 5-10
- 3. 10-20 (πακέτο)
- 4. περισσότερα από 20
- 9. Άγνωστο

62. Κατανάλωνε αλκοόλ ο πατέρας πριν την κύηση; ()

- 0. Όχι
- 1. < από 1 Μονάδα Αλκοόλ
- 2. > από 1 Μονάδα Αλκοόλ
- 9. Άγνωστο

Μονάδα Αλκοόλ : ½ ποτήρι (250ml) από δυνατή μπίρα, 1 ποτήρι (125 ml) κρασιού, 1 μεξούρα (25ml) αλκοολούχου ποτού, 1 μεξούρα (25ml) ισχυρού κρασιού όπως sherry ή port.

63. Κάθε πότε κατανάλωνε αλκοόλ ο πατέρας πριν την κύηση; ()

- 1. Καθημερινά
- 2. Εβδομαδιαία
- 3. Μηνιαία
- 9. Άγνωστο

64. Υπήρχε πριν την εγκυμοσύνη χρήση κινητού τηλεφώνου από τον πατέρα (υψηλής συχνότητας ηλεκτρομαγνητικά πεδία-high EMF) ; ()

- 1. ΝΑΙ
- 0. ΟΧΙ
- 9. Άγνωστο

Αν στην ερώτηση 64 η απάντηση είναι ΝΑΙ τότε να ερωτηθεί και η 65

65. Πόση ώρα μιλούσε στο κινητό τηλέφωνο, κατά μέσο όρο, κάθε μέρα, ο πατέρας πριν την κύηση ; ()

- 1. <5 min
- 2. 5-20 min
- 3. 21-40 min
- 4. 41-60 min
- 5. >60 min
- 9. Άγνωστο

66. Χρησιμοποιούσε ή ήρθε σε επαφή ο πατέρας, πριν την κύηση, με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες ; ()

- 1. ΝΑΙ
- 0. ΟΧΙ
- 9. Άγνωστο

Αν στην ερώτηση 66 η απάντηση είναι ΝΑΙ τότε να ερωτηθεί και η 67

67. Χρησιμοποιούσε ή ήρθε σε επαφή ο πατέρας, πριν την κύηση, με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες όπως ; ()

- 1. Ακετόνη (ACETON)
- 2. Πετρέλαιο
- 3. Καύσιμο πετρέλαιο
- 4. Νέφτης
- 5. Τερεβίνθη-Τερεβινθέλαιο
- 6. Πολυχλωριώδη διφαινύλια (PCBs)

7. Άλλο, παρακαλώ διευκρινίστε

68. Παρουσιάζει η μητέρα κάποια από τις ακόλουθες παθολογικές καταστάσεις ; ()
0. Όχι
 1. Στενή πύελος
 2. Ανόμαλη θέση της μήτρας
 3. Ανόμαλο σχήμα μήτρας π.χ. δίκερως μήτρα
 4. Άλλο, παρακαλώ διευκρινίστε
 9. Άγνωστο

69. Κάπνιζε η μητέρα πριν την κύηση; ()
1. ΝΑΙ
 0. ΟΧΙ
 9. Άγνωστο

Αν στην ερώτηση 69 η απάντηση είναι ΝΑΙ τότε να ερωτηθεί και η 70

70. Ποιος είναι ο αριθμός των τσιγάρων που κάπνιζε, καθημερινά, η μητέρα πριν την κύηση; ()
1. 0-5
 2. 5-10
 3. 10-20 (πακέτο)
 4. περισσότερα από 20
 9. Άγνωστο

71. Κατανάλωνε αλκοόλ η μητέρα πριν την κύηση ; ()
0. Όχι
 1. < από 1 Μονάδα Αλκοόλ
 2. > από 1 Μονάδα Αλκοόλ
 9. Άγνωστο

Μονάδα Αλκοόλ : ½ ποτήρι (250ml) από δυνατή μπίρα, 1 ποτήρι (125 ml) κρασιού, 1 μεζούρα (25ml) αλκοολούχου ποτού, 1 μεζούρα (25ml) ισχυρού κρασιού όπως sherry ή port.

72. Κάθε πότε κατανάλωνε αλκοόλ η μητέρα πριν την κύηση; ()
1. Καθημερινά
 2. Εβδομαδιαία
 3. Μηνιαία
 9. Άγνωστο

73. Υπήρχε χρήση κινητού τηλεφώνου από τη μητέρα πριν την κύηση (υψηλής συχνότητας ηλεκτρομαγνητικά πεδία-high EMF) ; ()
1. ΝΑΙ
 0. ΟΧΙ
 9. Άγνωστο

Αν στην ερώτηση 73 η απάντηση είναι ΝΑΙ τότε να ερωτηθεί και η 74

74. Πόση ώρα μιλούσε στο κινητό τηλέφωνο, κατά μέσο όρο, κάθε μέρα, η μητέρα πριν την κύηση ; ()
1. <5 min
 2. 5-20 min
 3. 21-40 min
 4. 41-60 min
 5. >60 min
 9. Άγνωστο

75. Χρησιμοποιούσε η μητέρα, πριν την κύηση, κάποιο από τα παρακάτω καλλυντικά ; () + () + () + () + () + ()
0. Όχι
 1. Make-up
 2. Βαφές μαλλιών (hair color)

3. Σπράι μαλλιών (hair spray)
 4. Διαλύματα για permanent-wave
 5. Αρώματα
 6. Βερνίκια νυχιών
 7. Άλλο, παρακαλώ διευκρινίστε
- Αν γίνεται χρήση περισσότερων από ένα γράφεται τους αντίστοιχους αριθμούς

Αν στην ερώτηση 75 η απάντηση είναι 2 τότε να ερωτηθεί και η 76

76. Τι χρώμα βαφής μαλλιών χρησιμοποιούσε η μητέρα πριν την κύηση ; ()

77. Χρησιμοποιούσε ή ήρθε σε επαφή η μητέρα, πριν την κύηση, με κάποιο από τα παρακάτω εντομοκτόνα ; ()

0. Όχι
1. Εντομοκτόνα (για ψύλλους, τσιμπούρια, ψείρες κεφαλής)
2. Ζιζανιοκτόνα
3. Αγροτικά εντομοκτόνα
4. Άλλο, παρακαλώ διευκρινίστε

78. Χρησιμοποιούσε ή ήρθε σε επαφή η μητέρα, πριν την κύηση, με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες ; ()

1. ΝΑΙ
0. ΟΧΙ
9. Άγνωστο

Αν στην ερώτηση 78 η απάντηση είναι ΝΑΙ τότε να ερωτηθεί και η 79

79. Χρησιμοποιούσε ή ήρθε σε επαφή η μητέρα, πριν την κύηση, με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες όπως ; ()

1. Ακετόνη (ACETON)
2. Πετρέλαιο
3. Καύσιμο πετρέλαιο
4. Νέφτης
5. Τερεβίνθη-Τερεβινθέλαιο
6. Πολυχλωριώδη διφαινύλια (PCBs)
7. Άλλο, παρακαλώ διευκρινίστε

80. Ήρθε σε επαφή η μητέρα πριν την κύηση με ιοντίζουσα ακτινοβολία (προηγούμενη θεραπεία για κακοήθεια, ακτινογραφίες, αξονική τομογραφία, στο χώρο εργασίας κ.λ.π) ()

1. ΝΑΙ
0. ΟΧΙ
9. Άγνωστο

81. Εμφάνισε η μητέρα πριν την κύηση Σακχαρώδη Διαβήτη ; ()

1. ΝΑΙ
0. ΟΧΙ
9. Άγνωστο

82. Εμφάνισε η μητέρα πριν την κύηση κάποια από τις παρακάτω ελλείψεις βιταμινών ; ()

0. Όχι
1. Έλλειψη Φολικού οξέος (Βιταμίνη Β 9)
2. Έλλειψη Βιταμίνης Β12
3. Έλλειψη Βιταμίνη Α
4. Άλλο, παρακαλώ διευκρινίστε
9. Άγνωστο

83. Εμφάνισε η μητέρα πριν την κύηση Υπερβιταμίνωση Α ; ()

1. ΝΑΙ
0. ΟΧΙ

9. Άγνωστο

- 84.** Κάπνιζε η μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης ; ()
1. ΝΑΙ
0. ΟΧΙ
9. Άγνωστο

Αν στην ερώτηση 84 η απάντηση είναι ΝΑΙ τότε να ερωτηθεί και η 85

- 85.** Ποιος είναι ο αριθμός των τσιγάρων που κάπνιζε, καθημερινά, η μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης ; ()
1. 0-5
2. 5-10
3. 10-20 (πακέτο)
4. περισσότερα από 20
9. Άγνωστο

- 86.** Κατανάλωνε αλκοόλ η μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης ; ()
0. Όχι
1. < από 1 Μονάδα Αλκοόλ
2. > από 1 Μονάδα Αλκοόλ
9. Άγνωστο

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.

- 87.** Κάθε πότε κατανάλωνε αλκοόλ η μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης; ()
1. Καθημερινά
2. Εβδομαδιαία
3. Μηνιαία
9. Άγνωστο

- 88.** Υπήρχε χρήση κινητού τηλεφώνου από τη μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης (υψηλής συχνότητας ηλεκτρομαγνητικά πεδία-high EMF) ; ()
1. ΝΑΙ
0. ΟΧΙ
9. Άγνωστο

Αν στην ερώτηση 88 η απάντηση είναι ΝΑΙ τότε να ερωτηθεί και η 89

- 89.** Πόση ώρα μιλούσε στο κινητό τηλέφωνο, κατά μέσο όρο, κάθε μέρα, η μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης ; ()
1. <5 min
2. 5-20 min
3. 21-40 min
4. 41-60 min
5. >60 min
9. Άγνωστο

- 90.** Πόσες φορές την εβδομάδα η διατροφή της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης περιείχε φρούτα; ()
1. Καμία
2. 1-2 φορές
3. 3-5 φορές
4. Καθημερινά
9. Άγνωστο

- 91.** Πόσες φορές την εβδομάδα η διατροφή της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης περιείχε λαχανικά ; ()
1. Καμία
2. 1-2 φορές
3. 3-5 φορές

- 4. Καθημερινά
- 9. Άγνωστο

92. Πόσες φορές την εβδομάδα η διατροφή της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης περιείχε κρέας (όχι συντηρημένα κρέατα/αλλαντικά); ()

- 1. Καμία
- 2. 1-2 φορές
- 3. 3-5 φορές
- 4. Καθημερινά
- 9. Άγνωστο

93. Πόσες φορές την εβδομάδα η διατροφή της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης περιείχε ψάρι; ()

- 1. Καμία
- 2. 1-2 φορές
- 3. 3-5 φορές
- 4. Καθημερινά
- 9. Άγνωστο

94. Πόσες φορές την εβδομάδα η διατροφή της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης περιείχε ζαμπόν-μπέικον-λουκάνικα (συντηρημένα κρέατα -αλλαντικά); ()

- 1. Καμία
- 2. 1-2 φορές
- 3. 3-5 φορές
- 4. Καθημερινά
- 9. Άγνωστο

95. Χρησιμοποιούσε η μητέρα, κατά τη διάρκεια της κύησης, κάποιο από τα παρακάτω καλλυντικά ; ()+()+()+()+()+()

- 0. Όχι
- 1. Make-up
- 2. Βαφές μαλλιών (hair color)
- 3. Σπράι μαλλιών (hair spray)
- 4. Διαλύματα για permanent-wave
- 5. Αρώματα
- 6. Βερνίκια νυχιών
- 7. Άλλο, παρακαλώ διευκρινίστε

Αν γίνεται χρήση περισσότερων από ένα γράφεται τους αντίστοιχους αριθμούς

Αν στην ερώτηση 95 η απάντηση είναι 2 τότε να ερωτηθεί και η 96

96. Τι χρώμα βαφής μαλλιών χρησιμοποιούσε η μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης ;..... ()

97. Χρησιμοποιούσε ή ήρθε σε επαφή η μητέρα, κατά τη διάρκεια της κύησης, με κάποιο από τα παρακάτω εντομοκτόνα ; ()

- 0. Όχι
- 1. Εντομοκτόνα (για ψύλλους, τσιμπούρια, ψείρες κεφαλής)
- 2. Ζιζανιοκτόνα
- 3. Αγροτικά εντομοκτόνα
- 4. Άλλο, παρακαλώ διευκρινίστε

98. Χρησιμοποιούσε ή ήρθε σε επαφή η μητέρα, κατά την διάρκεια της κύησης, με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες ; ()

- 1. ΝΑΙ
- 0. ΟΧΙ
- 9. Άγνωστο

Αν στην ερώτηση 98 η απάντηση είναι ΝΑΙ τότε να ερωτηθεί και η 99

Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο κρανιοσυστοστέωσης

99. Χρησιμοποίησε ή ήρθε σε επαφή η μητέρα, κατά τη διάρκεια της κύησης, με βιομηχανικούς διαλύτες ή άλλες ουσίες όπως ; ()

1. Ακετόνη (ACETON)
2. Πετρέλαιο
3. Καύσιμο πετρέλαιο
4. Νέφτης
5. Τερεβίνθη-Τερεβινθέλαιο
6. Πολυχλωριώδη διφαινύλια (PCBs)
7. Άλλο, παρακαλώ διευκρινίστε

100. Ήρθε σε επαφή η μητέρα, κατά τη διάρκεια της κύησης, με ιοντίζουσα ακτινοβολία (προηγούμενη θεραπεία για κακοήθειας, ακτινογραφίες, αξονική τομογραφία, στο χώρο εργασίας κ.λ.π) ; ()

1. ΝΑΙ
0. ΟΧΙ
9. Άγνωστο

101. Υπήρξε έκθεση της μητέρας, κατά τη διάρκεια της κύησης, σε κάποια από τα παρακάτω φάρμακα-ουσίες :

A/A	ΦΑΡΜΑΚΑ-ΟΥΣΙΕΣ	ΔΟΣΗ	ΠΕΡΙΟΔΟΣ
0	Όχι, κανένα φάρμακο	Δεν ισχύει	Δεν ισχύει
1	AMINOΠΤΕΡΙΝΗ		
2	ΚΥΚΛΟΦΩΣΦΑΜΙΔΗ (Αντινεοπλασματικό) - ENDOXAN		
3	ΦΛΟΥΚΟΝΑΖΟΛΗ (Αντιμυκητιασικό) - FIGALOL, FLUCODRUG, FLUCONAZOLE, FLUSENIL, FUNGUSTATIN, FUNGUSTERIL, FUXILIDIN, GYNOSANT, HADLINOL, MYCAZOLE, RIFAGEN, STABILANOL, TIERLITE, VARMEC, ZIDONIL		
4	PETINOΕΙΔΗ, PETINOΙΚΟ ΟΞΥ, ΤΡΕΤΙΝΟΙΝΗ (Αντινεοπλασματικό, Σε ακμή)-VESANOID, AIROL. ΙΣΟΤΡΕΤΙΝΟΙΝΗ (Σε ακμή) – ACCURAN, ACNOGEN, A-CNOTREN, AKNESIL, FLITRION, INOTRIN, ISODERMAL, ISOGERIL, ISOSKIN, ISOTRETINOIN, ISOTROIN, LYOTRET, NOITRON, NOROSEPTAN, NOVACNE, OPRIDAN, POLICANO, REDUCAR, ROACCUTANE, STIEFOTREX, TRECIFAN, TRETIN.		
5	ΟΞΥΜΕΤΑΖΟΛΙΝΗ ΥΔΡΟΧΛΩΡΙΚΗ (ΞΥΛΟΜΕΤΑΖΟΛΙΝΗ ΥΔΡΟΧΛΩΡΙΚΗ) (Αποσυμφορητικό ρινικού βλεννογόνου) – OTRIVIN, OTRIVIN MENTHOL, OTRIVIN MENTHOL PRESERVATIVE, OTRIVIN MOISTURISING, OTRIVIN PRESERVATIVE.		
6	ΝΙΤΡΟΦΟΥΡΑΝΤΟΙΝΗ (Ήπιες λοιμώξεις του ουροποιητικού) - FUROLIN		
7	ΧΛΩΡΟΦΑΙΝΥΡΑΜΙΝΗ-(ΔΕΞΤΡΟ ΧΛΩΡΟΦΑΙΝΥΡΑΜΙΝΗ), ΧΛΩΡΟΦΑΙΝΥΡΑΜΙΝΗ+ΦΑΙΝΥΛΠΡΟΠΑΝΟΛΑΜΙΝΗ (Αντιισταμινικό, Αποσυμφορητικό) – ISTAMEX, ORNADE-2.		
8	ΧΛΩΡΟΔΙΑΖΕΠΟΞΙΔΗ (Αγχολυτικό, Σπασμολυτικό με αγχολυτικό) – OASIL, LIBRAX.		
9	ΒΡΩΜΟΛΥΣΕΡΓΙΚΟ ΟΞΥ (παραισθησιογόνο)		
10	ΜΕΣΚΑΛΙΝΗ (παραισθησιογόνο)		
11	LSD (παραισθησιογόνο)		
12	ΤΡΙΑΜΣΙΝΟΛΟΝΗ,		

	ΤΡΙΑΜΣΙΝΟΛΟΝΗ+ΜΠΕΝΖΑΛΚΟΝΙΟ+ΣΑΛΥΚΙΛΙΚΟ ΟΞΥ, ΤΡΙΑΜΣΙΝΟΛΟΝΗ+ΕΚΟΝΑΖΟΛΗ, ΤΡΙΑΜΣΙΝΟΛΟΝΗ+ΝΕΟΜΥΚΙΝΗ+ΝΥΣΤΑΤΙΝΗ (Αντιαλλεργικό, Κορτικοστεροειδές, Τοπικό κερατολυτικό, Αντιμυκητιασικό, Σε μικροβιακές λοιμώξεις) – FORLION, NASACORT, NASATRIM, TRIAMCINAL, KENACORT-A, OLAMYC, REVISION, KENACOMB.		
13	ΧΡΩΣΤΙΚΕΣ		
14	ΆΛΛΟ, παρακαλώ διευκρινίστε		
99	ΑΓΝΩΣΤΟ		

102. Είχε η μητέρα κάποια αποβολή πριν τη συγκεκριμένη κύηση ; ()
 1.ΝΑΙ
 0.ΟΧΙ

Αν στην ερώτηση 102 η απάντηση είναι ΝΑΙ τότε να ερωτηθεί και η 103

103. Ποιος είναι ο αριθμός των αποβολών πριν τη συγκεκριμένη κύηση ;.....()

104. Είχε η μητέρα κάνει κάποια έκτρωση-απόξεση πριν τη συγκεκριμένη κύηση ; ()
 1. ΝΑΙ
 0. ΟΧΙ

Αν στην ερώτηση 104 η απάντηση είναι ΝΑΙ τότε να ερωτηθεί και η 105

105. Ποιος είναι ο αριθμός των εκτρώσεων-αποξέσεων πριν τη συγκεκριμένη κύηση ;.....()

106. Εμφάνισε η μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης Σακχαρώδη Διαβήτη ; ()
 1. ΝΑΙ
 0. ΟΧΙ
 9. Άγνωστο

107. Είχε η μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης Υποθυρεοειδισμό ; ()
 1. ΝΑΙ
 0. ΟΧΙ
 9. Άγνωστο

Αν στην ερώτηση 107 η απάντηση είναι ΝΑΙ τότε να ερωτηθεί και η 108

108. Λάμβανε η μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης, ως θεραπεία υποκατάστασης, κάποιο από τα παρακάτω φάρμακα, σε ποια δοσολογία και για ποια περίοδο ;

Α/Α	ΦΑΡΜΑΚΟ	ΔΟΣΗ	ΠΕΡΙΟΔΟΣ
1	THYROHORMONE		
2	T4		
3	L-THYROXIN		
4	THYRO-4		
5	T3		
6	ΆΛΛΟ, παρακαλώ διευκρινίστε		

109. Λάμβανε η μητέρα αντιεπιληπτικά φάρμακα πριν ή και κατά τη διάρκεια της κύησης ; ()
 1. ΝΑΙ
 0. ΟΧΙ

Αν στην ερώτηση 109 η απάντηση είναι ΝΑΙ τότε να ερωτηθεί και η 110

110. Ποιο από τα παρακάτω αντιεπιληπτικά φάρμακα λάμβανε η μητέρα πριν ή και κατά τη διάρκεια της κύησης, σε ποια δοσολογία και για ποια διάρκεια;

A/A	ΦΑΡΜΑΚΟ	ΔΟΣΗ	ΠΕΡΙΟΔΟΣ
1	DEPAKINE		
2	DEPAKINE CHRONO		
3	TEGRETOL		
4	EPANUTIN		
5	KEPPRA		
6	GARDENAL		
7	LUMIDROPS		
8	ZARODIN		
9	GARDENAL + ZARODIN		
10	LUMIDROPS + ZARODIN		
11	DIFENAL+DEPAKINE+TEGRETOL		
12	DIFENAL+DEPAKINE CHRONO+TEGRETOL		
13	DILADIN (οχι σε κυκλοφορία στην Ελλάδα)		
14	ΑΛΛΟ, παρακαλώ διευκρινίστε		

111. Λάμβανε η μητέρα αντικαταθλιπτικά φάρμακα κατά τη διάρκεια της κύησης ; ()
 1. ΝΑΙ
 0. ΟΧΙ

112. Εμφάνισε η μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης κάποια από τις παρακάτω ελλείψεις βιταμινών ; ()
 0. Όχι
 1. Έλλειψη Φολικού οξέος (Βιταμίνη Β 9)
 2. Έλλειψη Βιταμίνης Β12
 3. Έλλειψη Βιταμίνη Α
 4. Άλλο, παρακαλώ διευκρινίστε
 9. Άγνωστο

113. Εμφάνισε η μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης Υπερβιταμίνωση Α ; ()
 1. ΝΑΙ
 0. ΟΧΙ
 9. Άγνωστο

114. Εμφάνισε η μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης υψηλό πυρετό = ή > 38° C ; ()
 1. ΝΑΙ
 0. ΟΧΙ

Αν στην ερώτηση 114 η απάντηση είναι ΝΑΙ τότε να ερωτηθεί και η 115

115. Πότε και για πόσες ημέρες ; ()

	ΠΕΡΙΟΔΟΣ ΚΥΗΣΗΣ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ (ημέρες)
1	1° Τρίμηνο κύησης	
2	2° Τρίμηνο κύησης	
3	3° Τρίμηνο κύησης	
9	Άγνωστο	

116. Εμφάνισε η μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης κάποια από της παρακάτω λοιμώξεις ; ()
 0. Όχι

Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο κρανιοσυστοστέωσης

1. Ερυθρά
2. Μεγαλοκυτταρικός Ιός (CMV)
3. Τοξοπλάσμωση
4. Σύφιλη
5. Ηπατίτιδα Β
6. Έρπητας Ζωστήρας
7. Έρπητας των γεννητικών οργάνων
8. Παρωτίτιδα
9. Ανεμευλογιά
10. Ίωση (Γρίπη, αδενοϊοί, ρετροϊοί)
12. Άλλο, παρακαλώ διευκρινίστε
99. Άγνωστη

117. Εμφάνισε η μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης κάποια από τις παρακάτω παθολογικές καταστάσεις : ()

0. Όχι
1. Πολυυδράμνιο
2. Ολιγουδράμνιο
3. Προεκλαμψία
4. Διαταραγμένη εμβρυική ανάπτυξη
5. Άλλο, παρακαλώ διευκρινίστε
9. Άγνωστο

118. Υπήρχε πρόβλημα υπογονιμότητας στον πατέρα ; ()

1. ΝΑΙ
0. ΟΧΙ
9. Άγνωστο

Αν στην ερώτηση 118 η απάντηση είναι ΝΑΙ τότε να ερωτηθεί και η 119

119. Τι είδους πρόβλημα ;

120. Υπήρχε πρόβλημα υπογονιμότητας στη μητέρα ; ()

1. ΝΑΙ
0. ΟΧΙ
9. Άγνωστο

Αν στην ερώτηση 120 η απάντηση είναι ΝΑΙ τότε να ερωτηθεί και η 121

121. Τι είδους πρόβλημα ;

122. Ποιος ο τρόπος σύλληψης του τέκνου ; ()

1. Φυσιολογικός
0. Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή (Τεχνητή γονιμοποίηση)

Αν στην ερώτηση 122 η απάντηση είναι 0 τότε να ερωτηθεί και η 123

123. Πόσο καιρό προσπαθούσατε να κάνετε παιδί πριν καταφύγετε στη λύση της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (σε μήνες) ;() ()

Αν στην ερώτηση 122 η απάντηση είναι 0 τότε να ερωτηθεί και η 124

124. Τι είδος υποβοηθούμενης αναπαραγωγής χρησιμοποιήσατε ; ()

A/A	ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ	ΧΡΗΣΗ
1	Παρακολούθηση και έλεγχος ωοθυλακιορρηξίας	
2	Σπερματέγχυση (ομόλογος,ετερόλογος)	
3	Εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF)	
4	Μικρογονιμοποίηση (ICSI)	
5	Λήψη σπερματοζωαρίων από επιδιδυμίδα ή όρχη (PESA,TESE)	

Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο κρανιοσυστοστέωσης

6	Κατάλυξη σπέρματος	
7	Κατάλυξη εμβρύων	
8	Κατάλυξη ορχικού ιστού	
9	Υποβοηθούμενη εκκόλαψη (Assisted Hatching)	
10	Ανάπτυξη και μεταφορά Βλαστοκύστης	
11	Προεμφυτευτική Διάγνωση (P.G.D.)	
99	Δεν γνωρίζω	
88	Δεν απαντώ	

Σημειώσατε με (X) το είδος / είδη της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής που χρησιμοποιήθηκαν για τη συγκεκριμένη κύηση.

125. Χορηγήθηκαν στη μητέρα, από το γυναικολόγο, φάρμακα πριν τη σύλληψη; ()

1. ΝΑΙ

0. ΟΧΙ

Αν στην ερώτηση 125 η απάντηση είναι ΝΑΙ τότε να ερωτηθεί και η 126

126. Ποια από τα παρακάτω φάρμακα χορηγήθηκαν στη μητέρα, από το γυναικολόγο, πριν από τη σύλληψη, για ποια περίοδο και σε ποια δοσολογία;

A/A	ΦΑΡΜΑΚΟ	ΔΟΣΗ (σε IU)	ΠΕΡΙΟΔΟΣ (ημέρες)
1	RELEFACT LH-RH		
2	ORGALUTRAN		
3	ZOLADEX		
4	DARONDA		
5	ELITYRAN		
6	ARVEKAP		
7	CETROCIDE		
8	LUVERIS		
9	PREGNYL		
10	PROFASI		
11	GONAL-F		
12	PUREGON		
13	MENOGON		
14	ALTERMON		
15	PERGOGREEN		
16	PERGONAL		
17	METRODIN		
18	OVITRELLE		
19	DUPHASTON		
20	UTROGESTAN		
21	CRINONE		
22	KOPTIZONH		
23	ΑΣΠΙΡΙΝΗ		
24	ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ		
25	ΑΝΤΙΒΙΩΣΗ		
99	ΑΓΝΩΣΤΟ		

127. Χορηγήθηκαν στη μητέρα, από το γυναικολόγο, φάρμακα κατά τη διάρκεια της κύησης ; ()

1. ΝΑΙ

0. ΟΧΙ

Αν στην ερώτηση 127 η απάντηση είναι ΝΑΙ τότε να ερωτηθεί και η 128

128. Ποιά από τα παρακάτω φάρμακα χορηγήθηκαν στη μητέρα, από το γυναικολόγο κατά τη διάρκεια της κύησης, σε ποια δοσολογία και για ποια περίοδο;

A/A	ΦΑΡΜΑΚΟ	ΔΟΣΗ (σε IU)	ΠΕΡΙΟΔΟΣ (ημέρες)
1	RELEFACT LH-RH		
2	ORGALUTRAN		
3	ZOLADEX		
4	DARONDA		
5	ELITYRAN		
6	ARVEKAP		
7	CETROCIDE		
8	LUVERIS		
9	PREGNYL		
10	PROFASI		
11	GONAL-F		
12	PUREGON		
13	MENOGON		
14	ALTERMON		
15	PERGOGREEN		
16	PERGONAL		
17	METRODIN		
18	OVITRELLE		
19	DUPHASTON		
20	UTROGESTAN		
21	CRINONE		
22	ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ		
23	ΑΣΠΙΡΙΝΗ		
24	ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ		
25	ΑΝΤΙΒΙΩΣΗ		
99	ΑΓΝΩΣΤΟ		

129. Έγινε προγεννητικά χρωμοσωμικός έλεγχος στον πατέρα ; ()
 1. ΝΑΙ
 0. ΟΧΙ
 9. Άγνωστο

Αν στην ερώτηση 129 η απάντηση είναι ΝΑΙ τότε να ερωτηθεί και η 130

130. Ποιο το αποτέλεσμα του χρωμοσωμικού ελέγχου στον πατέρα ;.....

131. Έγινε προγεννητικά χρωμοσωμικός έλεγχος στην μητέρα ; ()
 1. ΝΑΙ
 0. ΟΧΙ
 9. Άγνωστο

Αν στην ερώτηση 131 η απάντηση είναι ΝΑΙ τότε να ερωτηθεί και η 132

132. Ποιο το αποτέλεσμα του χρωμοσωμικού ελέγχου στην μητέρα ;.....

ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ – ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

- 133.** Αντιμετωπίστηκε χειρουργικά το παιδί σας για κάποια καλοήγη ή κακοήγη πάθηση του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος ; ()
1. ΝΑΙ
 0. ΟΧΙ

Αν στην ερώτηση 133 η απάντηση είναι ΝΑΙ τότε να ερωτηθεί και η 134

- 134.** Ποια η διάγνωση για την οποία το παιδί αντιμετωπίστηκε χειρουργικά ; ()
0. **Μάρτυρας**
 1. Όγκος
 2. Δυσραφισμός
 3. Υδροκέφαλος
 4. Κρανιοσυστοστέωση
 5. **Άλλη** συγγενής ανωμαλία
- Αν πρόκειται για όγκο ιστολογική επισυνάπτεται*

Αν στην ερώτηση 134 η απάντηση είναι 1 τότε να ερωτηθεί και η 135

- 135.** Εμφανίζει το τέκνο κάποια από της παρακάτω συγγενείς ανωμαλίες-σύνδρομα ; ()
0. Όχι
 1. Νευροινωμάτωση τύπου 1- Νόσος Von Recklinghausen
 2. Νευροινωμάτωση τύπου 2-Αμφοτερόπλευρη ακουστική νευροινωμάτωση ή κεντρική νευροινωμάτωση
 3. Οζώδης σκλήρυνση
 4. Νόσος Von Hippel-Lindau-Αγγειωμάτωση του αμφιβληστροειδή και της παρεγκεφαλίδας
 5. Σύνδρομο οικογενούς καρκινωμάτωσης Li-Fraumeni
 6. Σύνδρομο Turcot's-Οικογενής Πολυποδίαση
 7. Σύνδρομο Osler-Weber-Rendu
 8. Naevoid basal-cell Syndrome
 9. Άλλο, παρακαλώ διευκρινίστε

Αν στην ερώτηση 134 η απάντηση είναι 2 τότε να ερωτηθεί και η 136

- 136.** Εμφανίζει το τέκνο κάποια από της παρακάτω συγγενείς ανωμαλίες-σύνδρομα ; ()
0. Όχι
 1. Εγκεφαλοκήλη
 2. Δυσπλασία Arnold-Chiari
 3. Ανεγκεφαλία-Υδρανεγκεφαλία
 4. Άλλο, παρακαλώ διευκρινίστε

Αν στην ερώτηση 134 η απάντηση είναι 3 τότε να ερωτηθεί και η 137

- 137.** Εμφανίζει το τέκνο κάποια από της παρακάτω Συγγενείς Ανωμαλίες - Σύνδρομα ; ()
0. Όχι
 1. Δυσραφισμό (Μηνιγγοκήλη-Μυελομηνιγγοκήλη)
 2. Δυσπλασία Arnold- Chiari
 3. Σύνδρομο Dandy-Walker
 4. Εγκεφαλοκήλες
 5. Αγενεσία του διαφανούς διαφράγματος
 6. Παρεγκεφαλιδική υποπλασία
 7. Απλασία των Πακχιονείων σωματίων
 8. Σύνδρομο Lhermitte-Duclos (παρεγκεφαλιδικό γαγγλιοκύττωμα)
 9. Σύνδρομο Chudley-McCullough
 10. Αχονδροπλασία
 11. Ατελής οστεογένεση
 12. Παραλλάγες της Συγγενούς Οφθαλμοκινητική Απραξία (COMA)
 13. Άλλο, παρακαλώ διευκρινίστε

Αν στην ερώτηση 134 η απάντηση είναι 4 τότε να ερωτηθεί και η 138

- 138.** Εμφανίζει το τέκνο κάποια από της παρακάτω Συγγενείς Ανωμαλίες - Σύνδρομα ; ()
0. Όχι
 1. Σύνδρομο Crouzon
 2. Σύνδρομο Apert
 3. Σύνδρομο Carpenter
 4. Σύνδρομο Pfeiffer
 5. Σύνδρομο Saethre-Chotzen
 6. Σύνδρομο Muenke
 7. Σύνδρομο Genoa
 8. Σύνδρομο AB
 9. Σύνδρομο Baller-Gerold (BGS)
 10. Σύνδρομο Beare-Stevenson cutis gyrate.
 11. Σύνδρομο CAP
 12. Παρεγκεφαλοτριδυμοδερματική δυσπλασία
 13. Σύνδρομο Antley-Bixter
 14. Σύνδρομο Senkel
 15. Σύνδρομο πολλαπλών ανωμαλιών
 16. Κρανιομικρομελικό Σύνδρομο
 17. Σύνδρομο Elegable
 18. Σύνδρομο Saethre-Chotzen (SGC)
 19. Σύνδρομο Hunter-McAlpine
 20. Σύνδρομο Proteus
 21. Σύνδρομο Marfan
 22. Σύνδρομο Waardenburg
 23. Δυσπλασία Chiari (σπάνια)
 24. Άλλο, παρακαλώ διευκρινίστε

Αν στην ερώτηση 134 η απάντηση είναι 5 τότε να ερωτηθεί και η 139

- 139.** Ποια είναι η «Άλλη» συγγενής ανωμαλία για την οποία το παιδί αντιμετωπίστηκε χειρουργικά ; () + ()
1. Εγκεφαλοκήλη-Μηνιγγοεγκεφαλοκήλη
 2. Ανεγκεφαλία-Υδρανγκεφαλία-Λυσεγκεφαλία (Εξεγκεφαλία)
 3. Δυσπλασία Arnold-Chiari
 4. Δυσπλασία Dandy-Walker
 5. Ανεύρυσμα
 6. Αρτηριοφλεβώδη Δυσπλασία (AVM)
 7. Δερμοειδή Κύστη
 8. Κύστη του χοραιοειδούς πλέγματος
 9. Κοιλιομεγαλία
 10. Μικροκεφαλία
 11. Ολοπροσεγκεφαλία
 12. Άλλο παρακαλώ διευκρινίστε

Αν στην ερώτηση 139 η απάντηση είναι 1 τότε να ερωτηθεί και η 140

- 140.** Εμφανίζει το τέκνο κάποια από της παρακάτω συγγενείς ανωμαλίες -σύνδρομα ; ()
0. Όχι
 1. Σύνδρομο Meckel-Gruber
 2. Σύνδρομο Roberts
 3. Σύνδρομο Chemke
 4. Σύνδρομο Knoblock
 5. Ολικός νανισμός
 6. Άλλο, παρακαλώ διευκρινίστε

Αν στην ερώτηση 139 η απάντηση είναι 3 τότε να ερωτηθεί και η 141

- 141.** Εμφανίζει το τέκνο την συγγενή ανωμαλία, Συριγγομυελία ; ()

- 1. ΝΑΙ
- 0. ΟΧΙ

Αν στην ερώτηση 139 η απάντηση είναι 6 τότε να ερωτηθεί και η 142

142. Εμφανίζει το τέκνο κάποια από τις παρακάτω οικογενείς γενετικές ανωμαλίες-σύνδρομα ; ()

- 0. Όχι
- 1. Κληρονομική Αιμορραγική Τηλαγγειεκτασία (HHT) / Σύνδρομο Rendu-Osler-Weber
- 2. Σύνδρομο Proteus
- 3. Σύνδρομο Parkes-Weber
- 4. Άλλο, παρακαλώ διευκρινίστε

143. Εμφανίζει το τέκνο κάποια από τις παρακάτω γενετικές ανωμαλίες ; ()

- 0. Όχι
- 1. Τρισωμία 13
- 2. Τρισωμία 18
- 3. Τρισωμία 21
- 4. Τριπλοειδία
- 5. Συγκεκριμένη μετάλλαξη
- 6. Συγκεκριμένη μετάθεση
- 7. Μωσαικό ποικίλης ανευλοειδίας
- 8. Άλλο, παρακαλώ διευκρινίστε