

# Konjenital Skolyozun Etyolojisindeki Son Gelişmeler

Osman Güven\*, Bülent Erol\*\*, Murat Bezer\*\*

Konjenital skolyoz, omurganın longitudinal gelişimi sırasında, vertebra anomalileri sonucu laterale eğilmesidir. Konjenital skolyoz tanısı doğumda sıklıkla konulabilmekle birlikte, hafif deformiteler daha geç yaşlarda fark edilebilir. Konjenital skolyozun temel özelliği bir veya daha fazla sayıda anormal gelişimli vertebra varlığıdır. Deformite adölesan dönemde ortaya çıksa bile, bu anomaliler teşhis edildiğinde, skolyoz konjenital olarak sınıflanır.

Omurgayı oluşturan vertebralar embriyolojik gelişim sırasında (fetal dönemde), öncü omurga dokusunun somitojenез olarak adlandırılan bir işlemle segmentasyonu sonucu oluşur. Bu işlem sırasında, somit olarak adlandırılan doku segmentleri çiftler oluşturarak, daha sonra spinal korda dönüşecek olan dokuyu sararlar. Somitojenез sırasındaki hafif bir bozukluk bile, hayvan modellerinde gösterilmiş olduğu gibi, konjenital vertebra anomalilerine sebep olabilir. Hayvan modellerinde yapılan gelişimsel çalışmalar, somit formasyonu ve segmentasyonunu düzenleyen birçok genin varlığını ortaya koymuştur. Son olarak "notch" ailesine ait genlerin, sıçanda vertebral öncülerin gelişimini düzenlediği ve bu genlerdeki defektlerin konjenital vertebra anomalilerine yol açtığı gösterilmiştir.<sup>(1-12)</sup>

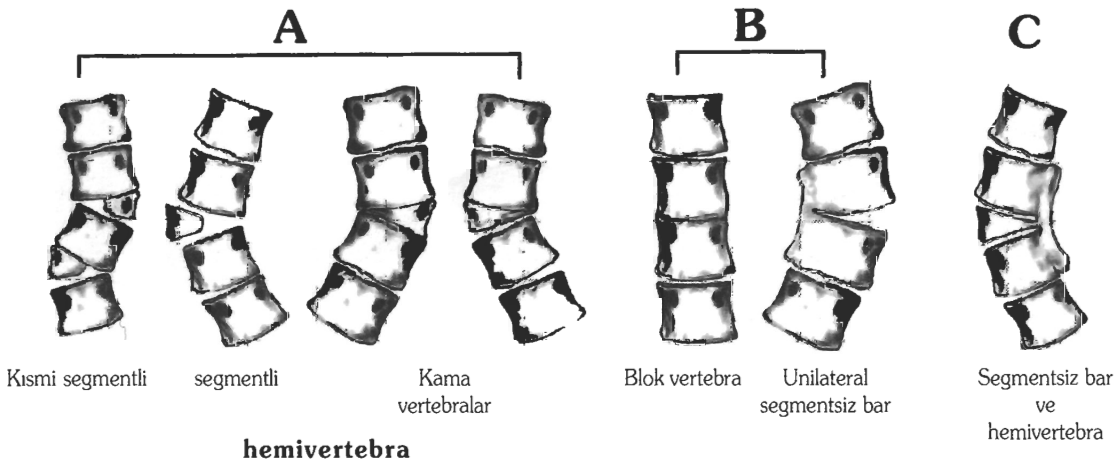
Hayvanların fetal dönemde geçici hipoksi veya

toksik elementlere (Ör. Karbon monoksit) maruz bırakılmaları sonucu konjenital vertebra ve iskelet anomalileri (hemivertebra, vertebral füzyonlar, fragmente vertebra korpusları, kosta füzyonları) oluşturulmuştur.<sup>(13-19)</sup> Bu anomalilerin doğası ve yayılımı, maternal stresin somit farklılaşmasının hangi evresinde uygulandığına bağlı olarak değişir.

Son olarak çevresel faktörlerin, genetik komutların fetal gelişim sırasındaki dağılımını etkilediği hipotezi ileri sürülmüştür. Normal bir omurga gelişimi için genler ve çevresel faktörler arasında sıkı bir etkileşimin olması gerekir. Bu sıkı etkileşimin, konjenital skolyoz gibi deformitelerin gelişiminde bozulmuş olduğu düşünülmektedir. Vertebral model oluşumunda rol oynayan gelişimsel mekanizmaların ortaya konması, normal omurga gelişimi için gerekli koruyucu faktörlerin tanımlanmasını sağlayacak ve belki de konjenital omurga deformitelerinin meydana gelmesini engelleyecektir.

## Sınıflandırma

Konjenital vertebra anomalileri, formasyon bozuklukları, segmentasyon bozuklukları, ve ikisinin birleşimi olan karışık (kompleks) bozukluklar olarak sınıflandırılırlar (Şekil 1). En sık görülen vertebra formasyon bo-



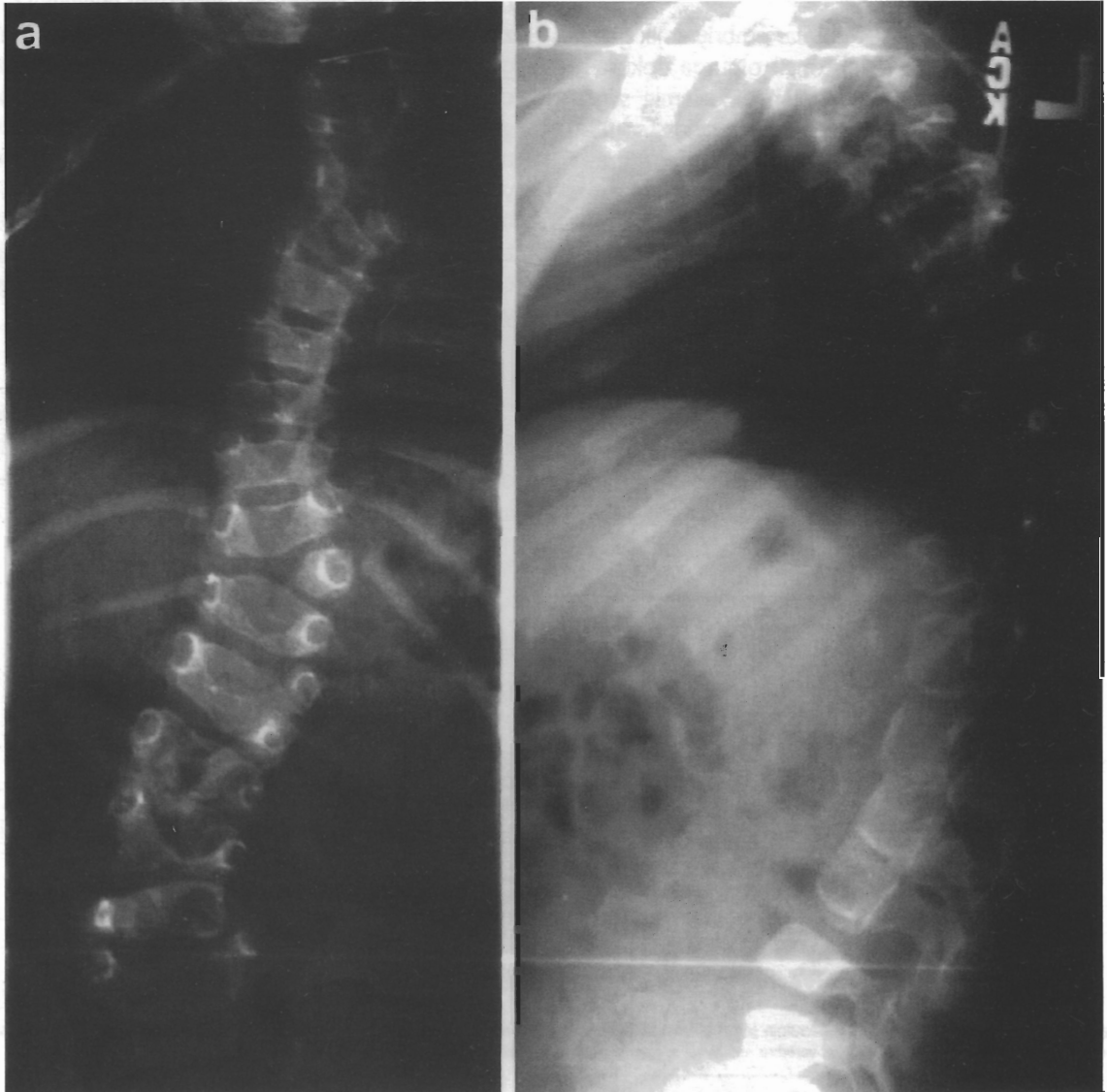
Şekil 1a,b,c: Konjenital skolyoz sınıflandırma sisteminin şematik sunumu. a: Formasyon bozuklukları; b: segmentasyon bozuklukları; c: karışık kombinasyonlar.

\* Prof. Dr., Marmara Üniversitesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı  
 \*\* Araş. Gör., Marmara Üniversitesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı  
 \*\* Yrd. Doçent, Marmara Üniversitesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

zukuğu "hemivertebra"dir. Hemivertebra, vertebra oluşumundaki kısmi eksiklik nedeniyle, küçük, üçgen şeklinde bir yarım vertebra gelişimidir. Hemivertebralar, alt ve üst seviyelerdeki komşu vertebralarla olan ilişkilerine göre, segmentli, kısmi segmentli, ve segmentsiz hemivertebralar şeklinde alt sınıflara ayrılabilirler.

Birkaç vertebra segmentinin birbirlerinden ayrılmalarındaki (segmentasyon) bozukluk bilateral ise, sonuç bu füzyonlu vertebraların oluşturduğu bir "blok vertebra"dır. "Unilateral segmentsiz vertebral bar" ("unilateral unsegmented bar") ise omuriliğin sadece sağ veya sol tarafında bir segmentasyon kusuru meydana gelmesiyle oluşur.

Omurganın etkilenen kısmında, formasyon veya segmentasyon bozukluğuna bağlı olarak, eksik veya anormal bir büyüme potansiyeli vardır. Vertebral arkın kalan kısmındaki büyüme potansiyeli omurganın normal doğrultusunu bozarak çeşitli deformitelerin oluşumuna sebep olur. Formasyon veya segmentasyon bozuklukları omuriliğin sağ veya sol tarafında meydana gelerek "saf" skolyoz (Şekil 2) oluşturabileceği gibi, sırasıyla anterior veya posterior elementleri etkileyerek "saf" kifoz veya lordoz deformitelerine (sagittal düzlem deformiteleri) sebep olabilir. Sıklıkla görülen karışık deformiteler ise, skolyoz ve eşlik eden sagittal düzlem deformitesinin birleşimiyle oluşur.



Şekil 2a,b: Konjenital skolyozlu bir çocuk hastanın radyografileri a: Posterior-anterior; b: lateral vertebra grafileri çok sayıda konjenital vertebra anomalisini, torasik ve lumbal seviyede hemivertebralar ve lumbal seviyede blok vertebra, göstermektedir.

## Doğal Seyir ve Tedavi

Formasyon ve segmentasyon bozuklukları genellikle çocukluk çağındaki spinal büyümeyi etkileyerek ciddi sonuçlar doğurur. Konjenital deformitenin şiddeti, anomalinin tipine, bulunduğu bölgeye (servikal, torakal, lumbal), ve çocuğun büyüme potansiyeline bağlıdır.<sup>(20)</sup> Torasik eğrilikler en kötü prognoza sahip olanlardır. En kötü anomali tek veya çok sayıda konveks hemivertebralar ile birlikte olan unilateral segmentsiz barıdır. Bunu sırasıyla izole unilateral segmentsiz bar, çift konveks hemivertebralar, ve tek konveks hemivertebralar izler. Blok vertebra ise en iyi prognoza sahip anomali tipidir.<sup>(21)</sup>

Konjenital skolyozda eğrilik, idiopatik ve nöromusküler skolyozla kıyasla, yaşamın çok daha erken dönemlerinde ortaya çıkma eğilimindedir. Rijid ve düzeltmeye dirençli olan bu eğrilikler genellikle ilerleyici olup, ağır deformitelere sebep olurlar.<sup>(20)</sup> Bu nedenle, bu eğriliklerin doğal seyri iyi anlaşılmalı ve ilerleme gösteren deformitelerin kötüye gitmesine izin verilmemelidir. İlerleme eğiliminde olan deformiteler için, erken spinal füzüyon ile eğriliklerin ilerlemesi engellenebilir.

## Eşlik Eden Bulgular

Konjenital skolyozlu hastalar, sıklıkla eşlik eden anomalilere sahiptir. Kostalar, vertebralar ile aynı embriyolojik kökenden geldiğinden, konjenital skolyoz ile beraber kosta anomalileri sık görülür. Sağ ve sol taraftaki kosta sayısı eşit olmadığında, konjenital vertebra anomalilerinin olabileceğinden şüphelenilmelidir.

Kas iskelet sistemi dışı organlarda da eşlik eden konjenital anomalilere rastlanabilir.<sup>(22)</sup> En sık genitouriner sistem tutulur. Konjenital vertebra anomalili hastaların yaklaşık %20 ila %40'ında renal anomaliler (Ör. Unilateral böbrek, ureterik duplikasyon veya obstrüksiyon) görülür.<sup>(23,24)</sup> Dolayısıyla, konjenital vertebra anomalisi olan tüm hastaların, renal ultrasonografi (USG) ile üriner sistem değerlendirmeleri yapılmalıdır. Eğer renal USG'de bir obstrüktif üropati saptanırsa, spinal deformitenin ortopedik tedavisinden önce, uygun ürolojik girişimler uygulanmalıdır.

Öncelikli olarak incelenmesi gereken ikinci alan ise dolaşım sistemidir. Konjenital skolyozlu hastaların yaklaşık %10 ila %15'i çeşitli konjenital kalp anomalilerine sahiptir.<sup>(25)</sup> Bu hastalarda tespit edilen üfürümler kesinlikle skolyozla bağlanmamalı ve dikkatli bir kardiovasküler sistem değerlendirmesi yapılmalıdır.

Konjenital skolyozlu hastaların yaklaşık %20'sinde gelişimsel spinal kord bozuklukları ("tethered" kord, fibröz dural bandlar, diastometamiyeli, intradural li-

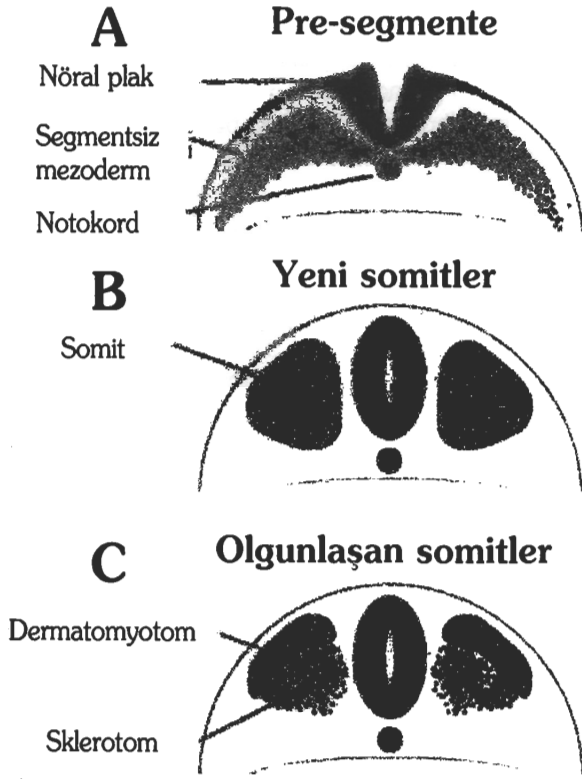
pom) gözlenmiştir.<sup>(26)</sup> Bu spinal kord anormallikleri sıklıkla cilt değişiklikleri (saç tutamı, sakral bölgede çukurluk, anormal pigmentasyon gibi) ve/veya alt ekstremitelerde deformiteleriyle (pes planus, pes kavus, vertikal talus, pes ekinovarus gibi) birliktelik gösterir. Dolayısıyla, konjenital vertebra anomalisi saptanan tüm hastaların, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile spinal kanal değerlendirmeleri yapılmalıdır. Birliktelik gösteren bu bozuklukların varlığı spinal kolonun oluşumundaki genetik veya gelişimsel ortaklıkları yansıtır.

## Embriyoloji ve Omuriliğin Oluşumu

Omurilik embriyolojik gelişim sırasında *somitojenez* olarak adlandırılan bir işlem ile oluşur. Bu oluşum çok erken bir olaydır; insanda gestasyonun 20 ila 30'uncu günleri arasında (gebeliğin birinci trimesterinde) meydana gelir. Somitojenez sırasında, *somit* olarak adlandırılan mezodermal doku segmentleri çift olarak oluşurlar ve sonradan spinal kord haline gelecek dokuyu sararlar (Şekil 3 ve 4). Somitlerin son derece düzgün yerleşim ve boyutlara sahip olmaları, omuriliğin normal modelinin oluşumunda (vertebral patterning) temel faktördür.

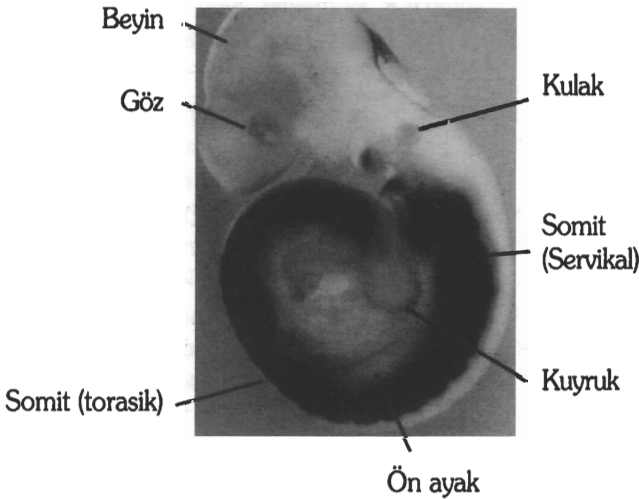
Segmentasyon, hücresel sitoskeletal düzenlemeler ve biyokimyasal değişiklikler ile beraber ilerler.<sup>(27)</sup> Somitojenezdeki hafif aksaklıkların dahi konjenital vertebra anomalileriyle sonuçlandığı hayvan modellerinde gösterilmiştir. Somitler daha sonra sklerotomal hücrelerin üretimiyle olgunlaşır ve bu hücreler de lokal migrasyon ile gelişmekte olan spinal kordu sararak kemik yapıları-vertebraları oluşturur. Vertebral segmentlere bağlanan aksiyel kaslar ve torasik vertebralarla eşleşen kostalar da somitlerden oluşur. Birçok diğer organ ve dokuların oluşumu (Ör. Böbrekler, kalp, beyin, ekstremiteler) gelişimin bu önemli dönemi sırasında meydana gelir.

Somitlerin bu düzenli üretimini ve sonuç olarak meydana gelen son derece organize omurganın oluşumunu ne kontrol eder? Çeşitli hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar göstermiştir ki belirli gen aileleri somitojenezin regülasyonunda gereklidir ve bu genlerde bozulma meydana geldiğinde konjenital vertebra anomalileri oluşur. Genetik çalışmalardaki ilerlemelere ek olarak, çevresel faktörlerin de somitojenez aksatabildiği ve konjenital vertebra anomalilerine yol açabildiği yönünde güçlü kanıtlar elde edilmiştir. Araştırmacıların son hipotezi, çevresel faktörlerin embriyolojik gelişim sırasında genetik komutların dağılımını etkilediği ve normal omuriliğin gelişiminden genler ve çevresel faktörler arasındaki sıkı etkileşimin sorumlu olduğu yönündedir.



Şekil 3a,b,c: Embryolojik gelişim sırasında somitogenez. Gelişmekte olan embryonun kesit alanları. Kesitlerde somitogenezin, gestasyonun 20 ila 30'uncu günleri arasındaki değişik evreleri izlenmektedir. a: Somit segmentlerinin oluşumu öncesi, nöral plak katlanarak nöral tüpü (yetişkin spinal kord öncüsü) oluşturur. Somitleri oluşturacak olan doku (segmentiz mezoderm) henüz segmentlere ayrılmamıştır, ve notokordun (yetişkinde intervertebral disklerin oluşumuna katkıda bulunan doku) yanında yer alır; b: Segmentasyon sonucu, somitler, gelecekteki spinal kordun her iki tarafında, küresel hücre topları şeklinde çiftler oluştururlar; c: Somitler olgunlaştıkça, barsağa en yakın kısımlar sklerotomdan uzaklaşarak, vertebral kemiklerin öncülerini oluşturur. Kalan dermatomyotom ise omurluğu çevreleyen kaslar ve derinin dermisini meydana getirir.

### 9,5 Günlük Fare Embriyosu



Şekil 4: 9,5 günlük fare embriyosunda somitlerin gösterilmesi. Gestasyonun 9,5'inci günündeki fare embriyosunun (gestasyonun 25'inci günündeki insan embriyosuna karşılık gelir), somitleri belirginleştirmek amacıyla, koyu renk boyanarak hazırlanması.

### Genler ve Spinal Gelişim

İnsan genomunun içinde kodlanan yaklaşık 30,000-40,000 genin varlığı bilinmektedir.<sup>(28)</sup> İnsan ve fare, nispeten yeni sayılan evrimsel ayrılmalarına (diverjans) bağlı olarak, yüksek derecede bir genetik homolojiyi paylaşırlar. Farede, genetik komutların aksaması sonrası aksiyel iskelette meydana gelen değişiklikler araştırılmış ve spinal gelişimde rol oynayan genler hakkında değerli bilgiler elde edilmiştir. Şu ana kadar fare somitogenezinde rol oynayan genlerdeki bazı anormalliklerin, insanda da spinal deformitelere sebep olduğu gösterilmiştir.

*Notch* patikasında ("notch pathway") bulunan genler önemli bir somit gen ailesini oluşturur. Bu genler hayvanlarda, hücre-sonuç ilişkisini ve embryolojik spinal modelin oluşumunu düzenlerler. Fare ve civciv embriyolarında *notch* patikası üzerinde yapılan çalışmalar, somitlerin tekrarlayan üretimini düzenleyen ve idame ettiren bir mekanizmayı ortaya koymuştur. Bu mekanizma somitogenezin "saat ve karşılayan dalga (clock and wave-front)" modelini içerir. Bu model, vertebral şablonun oluşumunda rol oynayan olayların düzenli periyodisitesinin altında bir internal osilatör veya saat yattığı varsayımına dayanır.<sup>(29-31)</sup> Son zamanlara kadar, bu olay için belirgin bir biyolojik kanıt bulunmaktaydı. Fakat, osilatör tavrında, her somit siklusuyla senkronize, kendini ifade eden genlerin (*notch* patikası genleri; farede *Lfng*, *Hes1*, *Hes7*, *Hey2*, civcivde *hairy1* ve *hairy2*) tanımlanması, bu model üzerindeki ilginin canlanmasına sebep olmuştur.<sup>(6,32)</sup> Bahsi geçen genlerin devrinin, segmentasyon işlemi için gerekli olacak *notch* patikasının periyodik aktivasyonunu düzenlediği düşünülmektedir.

*Notch* patikasında yer alan genlerdeki bozukluklar, farelerde somit segmentasyon kusurlarına ve vertebra anomalilerine yol açmaktadır. *Notch* patikası genlerindeki fare mutasyonları şiddetli somit segmentasyon fenotipleri (*Notch1*, *Notch2*, *Dll1*, *Dll3*, *Psen1* ve *Lfng*) üretir.<sup>(1-9)</sup> En son olarak insanda, insan vertebra anomalileri ve spinal deformitelerle birliktelik gösteren, *notch* ailesine ait iki genin mutasyonları tanımlanmıştır; spondilokostal disostoz'da *delta-like 3* (MIM277300)<sup>(10)</sup> ve Alajil sendromunda *jagged1* (MIM118459).<sup>(11,12)</sup> Spondilokostal disostoz, jeneralize vertebral anomaliler, kosta füzyonları ve konjenital kifoskolyoz ile karakterize, şiddetli bir vertebral bozukluk sendromudur. Alajil sendromu ise, çoklu vertebra anomalileri, karaciğer ve kalp problemleriyle seyreden konjenital bir multi-organ hastalığıdır.

Son zamanlarda, somitogenez kontrol eden veya

etkileyen somit genlerinin (*notch* ailesinde bulunanları da içererek) insan vertebra anomalileri odaklı olarak incelenmesine başlanmıştır. Konjenital vertebra deformiteleri üzerine yoğunlaşan temel bilimler araştırma programları ve geniş, çok-merkezli klinik-genetik çalışmalar başlatılmıştır. Konjenital deformiteli hastalardan elde edilen klinik ve radyolojik veriler, moleküler genetik çalışmaların sonuçları ile birleştirilerek, vertebra anomalilerinin altında yatan faktörlerin daha iyi anlaşılması hedeflenmektedir.

Kalıtısal konjenital vertebra malformasyonları (Ör. Spondilokostal disostoz) nadirdir. Wynee-Davies, karışık çok seviyeli spinal anomaliler ile spina bifida sistika arasında kesin bir ilişkinin var olduğu bir hasta serisi bildirmiş, fakat hemivertebra gibi izole vertebra lezyonları için hiçbir genetik kanıt ortaya koyamamıştır.<sup>(33)</sup> Geniş veri tabanına sahip bir çalışmada, konjenital spinal deformitesi olan 1,250 hastanın sadece 13'ünün, vertebral deformiteli birinci veya ikinci derece akrabaya sahip olduğu rapor edilmiştir.<sup>(34)</sup> Bununla birlikte, gen kusurlarının mutlaka karşılıklı olması gerekmez. Bazı genetik lezyonlar normalde bir malformasyona yol açmayabilir fakat fetusu konjenital vertebra anomalilerine sebep olan çevresel faktörlere daha duyarlı hale getirebilir. Genler ve çevresel faktörler arasındaki bu etkileşimin, bazı kompleks insan hastalıklarında (Ör. Diabetes mellitus, bazı kalp hastalıkları) gösterilmiş olduğu gibi, konjenital omurga deformitelerinin oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir.

### Konjenital Skolyzoza Eşlik Eden Çevresel Faktörler

Yenidoğan hayvanlarda deneysel olarak, geçici hipoksi yaratılarak veya gelişmekte olan fetusun toksik maddelere maruz kalması sağlanarak, konjenital vertebra anomalileri oluşturulmuştur. Oksijen yetersizliğinin embriyolojik gelişim üzerindeki zararlı etkilerini ortaya koyan ilk çalışmalar, fare-hayvan modelleri üzerinde gerçekleştirilmiştir.<sup>(13,15,17)</sup> Hipoksi; hemivertebra, vertebral füzyonlar, fragmente vertebra korpusları, bifid kostalar veya kosta füzyonları gibi birçok iskelet bozukluklarına yol açmıştır. Oluşturulan vertebra anomalilerin lokalizasyonu, hipoksiye fetal gelişimin hangi döneminde maruz kalındığına bağlı olarak değişmiştir (etkilenen yapılar aynı zamanda oluşan somitlerden köken almaktadır).

Karbon monoksit, fetal hipoksi oluşturarak, farelerde konjenital vertebra anomalilerine yol açar. Gelişmekte olan embriyoda somit formasyonu sırasında, maternal karbon monoksit maruz kalımının sonuçları-

nı inceleyen çalışmalar, yavru fare ve tavşanlarda vertebra ve diğer iskelet anomalilerinin oluştuğunu göstermiştir.<sup>(14,16,18,19)</sup> Bu çalışmalarda rapor edilen konjenital spinal deformitelerin insidansı ve şiddetinin, maruz kalımın dozu ve zamanı ile doğrudan ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Farede gestasyonun 9.5'uncu günündeki karbon monoksit maruz kalımı, en yüksek oranda vertebral anomali oluşumuyla sonuçlanmıştır.<sup>(14,35)</sup>

Karbon monoksit en sık maruz kalınan mesleki ve çevresel kirleticidir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kadın popülasyonun yaklaşık %28-30'unun hamilelikleri sırasında sigara içtiği ortaya konmuştur.<sup>(36)</sup> Ülkemizde, bu tür bir istatistiği gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu da hamilelikte sigara içimini, gelişmekte olan fetusun yüksek karbon monoksit konsantrasyonlarına maruz kalmasında en önemli kaynak olarak öne çıkarmaktadır. İnsan çalışmalarında, sigara içimiyle spontan düşüklükler ve düşük doğum ağırlıklı doğumlar arasında oldukça anlamlı bir birliktelik olduğu gösterilmiştir.<sup>(37,38)</sup> Ayrıca, şiddetli akut karbon monoksit maruz kalımının, fetal ölümler ve anatomik malformasyonlarla (Mongoloid-tip özellikler, eksik veya deforme ekstremiteler) sonuçlanabileceği ortaya konmuştur.<sup>(39)</sup>

Araştırmalar vertebral anomaliler ile birliktelik gösteren ilave çevresel faktörlerin varlığını da ortaya çıkarmıştır. Örneğin, fetal alkol sendromu olan hastalarda, artmış Klippel-Feil sendromu (servikal vertebra- ların, iki-segment füzyonundan tüm servikal bölge tutulumuna kadar uzanan konjenital füzyonu<sup>(40)</sup>) insidansına rastlanır.<sup>(41)</sup> Aynı şekilde, hiperterminin veya normal vücut ısısı üzerinde sıcaklığa maruz kalınmasının, hayvan modellerinde vertebral gelişimi bozduğu gösterilmiştir.<sup>(42)</sup> Hipertermi kaynaklı spinal deformitelerin şiddeti, yüksek ısılarla maruz kalınan dönemin zamanı ve uzunluğuyla orantılı seyretmiştir. Daha ileri epidemiyolojik çalışmalar, bu çevresel değişkenlerin genetik faktörlerle tam olarak nasıl etkileştiğini ve hangi ilave çevresel faktörlerin konjenital vertebra anomalileriyle birlikte gittiğini tanımlamaya yardımcı olacaktır.

### Sonuç

Günümüzde yoğun olarak sürdürülen genetik çalışmalar, tıbbın birçok alanında önemli gelişmelere yol açmıştır. Genellikle etyolojiye yönelik olan bu çalışmaların ortak amacı hastalıkların oluşumunda rol oynayan gelişimsel mekanizmaları ortaya koymaktır. Genetik faktörlerin birçok hastalığın gelişiminde belirleyici rol oynadığı artık geniş oranda kabul görmektedir. Genetik alanındaki bu ilerlemelerden kas iskelet sistemi

de nasibini almış, çeşitli ortopedik sorunların oluşumundaki gelişimsel mekanizmaları açıklamaya yönelik yoğun çalışmalar başlatılmıştır. Bunların başında konjenital vertebra anomalileri ile ilgili olanlar gelir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar ile, bazı gen ailelerinin vertebral öncülerin gelişimini düzenlediği ve bu genlerdeki defektlerin konjenital vertebra anomalilerine yol açtığı gösterilmiştir. Konjenital skolyoz gibi spinal deformitelerin, bu genlerle çevresel faktörler arasındaki etkileşimin bozulması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Konjenital omurga anomalilerinin etyolojisindeki bu etkileşimi aydınlatmak amacıyla, çeşitli merkezlerde başlatılan genetik ve klinik çalışmalar halen devam etmektedir. Embriyolojik dönemde vertebral model oluşumunda rol oynayan gelişimsel mekanizmaların ortaya konması, normal omurga gelişimi için gerekli olan koruyucu faktörlerin tanımlanmasını sağlayacak ve belki de konjenital omurga deformitelerinin meydana gelmesini engelleyecektir.

**Yazışma adresi:** Dr. Osman Güven  
Marmara Üniversitesi Hastanesi,  
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı  
Tophanelioğlu Caddesi, No: 13/15  
81190 Altunizade / İstanbul  
e-posta: oguven@prizma.net.tr

#### Kaynaklar

- Barrantes IB, Elia AJ, Wunsch K, Hrabe de Angelis MH, Mak TW, Rossant J, Conlon RA, Gossler A, de la Pompa JL: Interaction between notch signalling and lunatic fringe during somite boundary formation in the mouse. *Curr Biol* 1999, 9(9): 470-80.
- Conlon RA, Reaume AG, Rossant J: Notch1 is required for the coordinate segmentation of somites. *Development* 1995, 121(5):1533-45.
- Hrabe de Angelis M, McIntyre J<sup>2nd</sup>, Gossler A: Maintenance of somite borders in mice requires the Delta homologue Dll1. *Nature* 1997, 386 (6626):717-21.
- Evrard YA, Lun Y, Aulehla A, Gan L, Johnson RL: Lunatic fringe is an essential mediator of somite segmentation and patterning. *Nature* 1998, 394(6691):377-81.
- Huppert SS, Le A, Schroeter EH, Mumm JS, Saxena MT, Milner LA, Kopan R: Embryonic lethality in mice homozygous for a processing-deficient allele of Notch1. *Nature* 2000, 405(6789):966-70.
- Jiang YJ, Aerne BL, Smithers L, Haddon C, Ish-Horowitz D, Lewis J: Notch signalling and the synchronization of the somite segmentation clock. *Nature* 2000, 408(6811):475-9.
- Kusumi K, Sun ES, Kerrebrock AW, Bronson RT, Chi DC, Bulotsky MS, Spencer JB, Birren BW, Frankel WN, Lander ES: The mouse pudgy mutation disrupts Delta homologue Dll3 and initiation of early somite boundaries. *Nature Genet* 1998, 19(3):274-8.
- Shen J, Bronson RT, Chen DF, Xia W, Selkoe DJ, Tonegawa S: Skeletal and CNS defects in Presenilin-1 deficient mice. *Cell* 1997, 89(4):629-39.
- Zhang N, Gridley T: Defects in somite formation in lunatic fringe-deficient mice. *Nature* 1998, 394(6691):374-7.
- Bulman MP, Kusumi K, Frayling TM, McKeown C, Garrett C, Lander ES, Krumlauf R, Hattersley AT, Ellard S, Turpenny PD: Mutations in the human delta homologue, DLL3, cause axial skeletal defects in spondylocostal dysostosis. *Nat Genet*. 2000, 24(4):438-41.
- Li L, Krantz ID, Deng Y, Genin A, Banta AB, Collins CC, Qi M, Trask BJ, Kuo WL, Cochran J, Costa T, Pierpont ME, Rand EB, Piccoli DA, Hood L, Spinner NB: Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1. *Nat Genet*. 1997, 16(3):243-51.
- Oda T, Elkahoul AG, Pike BL, Okajima K, Krantz ID, Genin A, Piccoli DA, Meltzer PS, Spinner NB, Collins FS, Chandrasekharappa SC: Mutations in the human Jagged1 gene are responsible for Alagille syndrome. *Nat Genet*. 1997, 16(3):235-42.
- Ingalls TH, Curley FJ: Principles governing the genesis of congenital malformations induced in mice by hypoxia. *N Engl J Med* 1957, 257:1121-7.
- Loder RT, Hernandez MJ, Lerner AL, Winebrener DJ, Goldstein SA, Hensinger RN, Liu CY, Schork MA: The induction of congenital spinal deformities in mice by maternal carbon monoxide exposure. *J Pediatr Orthop* 2000, 20(5):662-6.
- Murakami U, Kameyama Y: Vertebral malformations in the mouse fetus caused by maternal hypoxia during early stages of pregnancy. *J Embryol Exp Morphol* 1963, 11:107-18.
- Murray FJ, Schwetz BA, Crawford AA, Henck JW, Quast JF, Staples RE: Embryotoxicity of inhaled sulfur dioxide and carbon monoxide in mice and rabbits. *J Environ Sci Health C* 1979, 13(3):233-50.
- Rivard CH, Narbaitz R, Uthoff HK: Time of induction of congenital vertebral malformations in human and mouse embryo. *Orthop Rev* 1979, 8:135.
- Schwetz BA, Smith FA, Leong BK, Staples RE: Teratogenic potential of inhaled carbon monoxide in mice and rabbits. *Teratology* 1979, 19(3):385-92.
- Singh J, Aggison L Jr, Moore-Cheatum L: Teratogenicity and developmental toxicity of carbon monoxide in protein deficient mice. *Teratology* 1984, 48(2): 149-59.
- McMaster MJ, Ohtsuka K: The natural history of congenital scoliosis. A study of two hundred and fifty-one patients. *J Bone Joint Surg* 1982, 64-A(8):1128-47.
- McMaster MJ: Congenital scoliosis caused by a unilateral failure of vertebral segmentation with contralateral hemivertebrae. *Spine* 1998, 23(9):998-1005.
- Beals RK, Robbins JR, Rolfe B: Anomalies associated with vertebral malformations. *Spine* 1993, 18(10):1329-32.
- Hensinger R, Lang JE, MacEwen GD: Klippel-Feil syndrome: A constellation of associated anomalies. *J Bone Joint Surg* 1974, 56-A(6):1246-53.
- MacEwen GD, Winter RB, Hardy JH: Evaluation of kidney anomalies in congenital scoliosis. *J Bone Joint Surg* 1972, 54-A(7):1451-4.

25. Reckles LN, Peterson HA, Weidman WH, Bianco AJ Jr: The association of scoliosis and congenital heart defects. *J Bone Joint Surg* 1975, 57-A(4): 449-55.
26. McMaster MJ: Occult intraspinal anomalies and congenital scoliosis. *J Bone Joint Surg* 1984, 66-A(8):588-601.
27. Keynes RJ, Stern CD: Mechanisms of vertebrate segmentation. *Development* 1988, 103(3):413-29.
28. International Human Genome Sequencing Consortium: Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001, 409(6822):860-921.
29. Cooke J: A gene that resuscitates a theory-somitogenesis and a molecular oscillator. *Trends Genet* 1998, 14(3):85-8.
30. Cooke J: The problem of periodic patterns in embryos. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1981, 295(1078):509-24.
31. Palmerim I, Henrique D, Ish-Horowicz D, Pourquié O: Avian hairy gene expression identifies a molecular clock linked to vertebrate segmentation and somitogenesis. *Cell* 1997, 91(5):639-48.
32. Bessho Y, Miyoshi G, Sakata R, Kageyama R: Hes7: a bHLH-type repressor gene regulated by Notch and expressed in the presomitic mesoderm. *Genes Cells* 2001, 6(2):175-85.
33. Wynne-Davies R: Congenital vertebral anomalies: Etiology and relationship to spina bifida cystica. *J Med Genet* 1975, 12:280-88.
34. Winter RB: Congenital scoliosis. *Orthop Clin North Am* 1988, 19(2): 395-408.
35. Rivard CH: Effects of hypoxia on the embryogenesis of congenital vertebral malformations in the mouse. *Clin Orthop* 1986, 208:126-30.
36. Fiore MC, Novotny TE, Pierce JP, Hatziaandreu EJ, Patel KM, Davis RM : Trends in cigarette smoking in the United States. The changing influence of gender and age. *JAMA* 1989, 261(1):149-55.
37. Armstrong BG, McDonald AD, Sloan M: Cigarette, alcohol, and coffee consumption and spontaneous abortion. *Am J Public Health* 1992, 82(1):85-7.
38. McDonald AD, Armstrong BG, Sloan M: Cigarette, alcohol, and coffee consumption and prematurity. *Am J Public Health* 1992, 82(1):87-90.
39. Norman CA, Halton DM: Is carbon monoxide a workplace teratogen? A review and evaluation of the literature. *Ann Occup Hyg* 1990, 34(4):335-47.
40. Copley LA, Dormans JP: Cervical spine disorders in infants and children. *J Am Acad Orthop Surg* 1998, 6(4):204-14.
41. Schilgen M, Loeser H: Klippel-Feil anomaly combined with fetal alcohol syndrome. *Eur Spine J* 1994, 3(5):289-90.
42. Edwards MJ: Hyperthermia as a teratogen: a review of experimental studies and their clinical significance. *Teratog Carcinog Mutagen* 1986, 6(6):563-82.