

Optik Sinir Başının Doğumsal Anomalilerinde Heidelberg Retina Tomografisi*

Figen Batıoğlu (*), Huban Atilla (**), Oya Tekeli (**), Leyla Atmaca (***)

ÖZET

Amaç: Optik sinir başının doğumsal anomalilerinde, topografik bulguların ve sayısal parametrelerin değerlendirilmesi

Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Ocak-Mayıs 2000 tarihleri arasında, optik sinir başının doğumsal anomalisi (Morning Glory sendromu, optik disk ve koroid kolobomu, eğik disk, optik sinir hipoplazisi, optik disk druseni ve miyelinli sinir lifi) saptanan olgular çalışma kapsamına alındı. Olguların fundus muayenelerini takiben renkli fundus fotoğrafları çekildi, topografik incelemeleri Heidelberg Retina Tomografisi (HRT) ile yapıldı. Optik sinir başı parametreleri ölçüldü, farklı anomalilerdeki bulgular normal değerlerle ve birbirleriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: Konfokal tarayıcı laser tomografi ile elde edilen topografik veriler ve stereometrik ölçümler birbirinden farklılık göstermekteydi ve klinik muayene bulgularını desteklemektedi.

Sonuç: Heidelberg retina tomografisi, optik sinir başının doğumsal anomalilerinde farklı sayısal parametrelerle incelemeyi ve ayırımı sağlayan, objektif bir tanı yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Optik Sinir Başının Doğumsal Anomalisi, Heidelberg Retina Tomografisi, Konfokal Tarayıcı Laser Tomografisi

SUMMARY

Heidelberg Retinal Tomography In Congenital Optic Nerve Head Anomalies

Purpose: To evaluate the topographic features and specific measurements of different optic nerve head congenital anomalies

Method: Patients with congenital optic nerve head anomalies (Morning Glory syndrome, optic disc and choroidal coloboma, tilted disc, optic nerve hypoplasia, optic disc drusen, myelinated nerve fibres), examined between January-May 2000 in Ankara University Eye Clinic were included in the study. After fundus examination, color fundus photographs were taken and topographic examinations were performed with Heidelberg Retinal Tomography. Optic nerve head parameters were obtained and they were compared with each other and with normal parameters.

(*) Doç. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

(**) Uzm. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

(***) Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

* TOD XXXIV. Ulusal Oftalmolojik Kongresinde (30 Eylül - 4 Ekim 2000, Antalya) poster olarak sunulmuştur.

Mecmuaya Geliş Tarihi: 27.02.2001

Kabul Tarihi: 10.06.2001

Results: The examinations with confocal scanning laser tomography showed different topographic data and stereometric measurements in different congenital optic nerve head anomalies and these findings were consistent with clinical findings.

Conclusion: Heidelberg Retinal Tomography is an objective method for evaluating and differentiating congenital optic nerve head anomalies with different parameters.

Key Words: Congenital Optic Nerve Head Anomalies, Heidelberg Retinal Tomography, Confocal Scanning Laser Tomography.

GİRİŞ

Heidelberg Retina Tomografisi (HRT), konfokal tarama激光器 ile çalışan, fundusun 3 boyutlu olarak görüntülenmesi ve analizini sağlayan bir yöntemdir. İncelenen yapıların topografisinin niceliksel olarak değerlendirilmesi ve topografik değişikliklerin izlenmesine olanak sağlar (1). En önemli kullanım alanı, glokomun erken tanısı ve takibidir. Yapılan çalışmalar, HRT ile elde edilen parametrelerin, normal ve glokomatöz optik sinir başı değişikliklerini ayırmada yararlı olduğunu göstermiştir (2,3).

Optik sinir başında oluşan topografik değişiklikler, glokom ve nörooftalmolojik hastalıklar nedeniyle edinsel olabileceği gibi, optik sinir başının doğumsal anomalilerine de bağlı olabilir. Bu çalışmada optik sinir başında doğumsal anomalilere bağlı gelişen topografik değişiklikler HRT ile değerlendirilmiş, elde edilen parametreler birbirleriyle ve normal değerlerle karşılaştırılmıştır.

GEREÇ – YÖNTEM

Çalışma grubunu, fundus muayenesinde Morning Glory Sendromu, optik disk ve koroid kolobomu, eğik disk, optik disk hipoplazisi, optik disk duseni ve myelinli sinir lifi olan olgular oluşturmuştur. Topografik incelemeler Heidelberg Retina Tomografisi (HRT, Heidelberg Gmbll, Germany) ile yapılmış, olguların ayrıca fundus fotoğrafları çekilmiştir.

HRT görüntüleri tropicamide %0.5 ve siklopentolat %1 ile pupilla dilatasyonu gerçekleştirilen sonra alınmıştır. Uygun baş pozisyonu sağlandıktan sonra, tarama sırasında göz hareketlerini önlemek için olguların uzaktaki bir noktaya fiksasyon yapmaları istenmiştir. Herbiri 260x256 piksel olan 32 konfokal görüntü 1.6 sn sürede elde edilmiştir. Tarama sırasında 15x15 decelik alan büyülüklüğü ve 0.5-4 mm arasında değişen derinlik değerleri kullanılmıştır. Her gözden 3 görüntü alınarak, ortalamaları ile birlikte kaydedilmiştir. Verilerin analizi sırasında optik sinir başının reflektans (yansımalı) görüntüleri alınarak görüntü üzerinde optik sinir başının sınırları çizilmiş ve parametreler değerlendirilmiştir. Ayrıca optik sinir başının yalancı 3 boyutlu ve renklendirilmiş topografik görüntüleri ekle edilmiş ve renk değişimine göre optik sinirlarındaki çukur (kırmızı) ve yükselti (yeşil) alanları saptanmıştır. Elde edilen değerler normal optik sinir başı parametreleri (4) ile karşılaştırılmıştır (Resim 1A C) (Tablo 1).

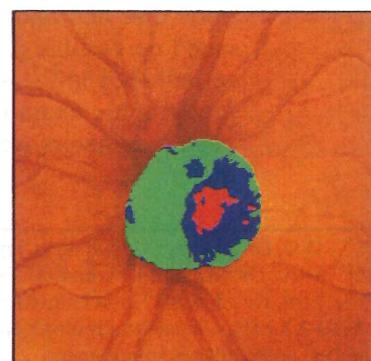
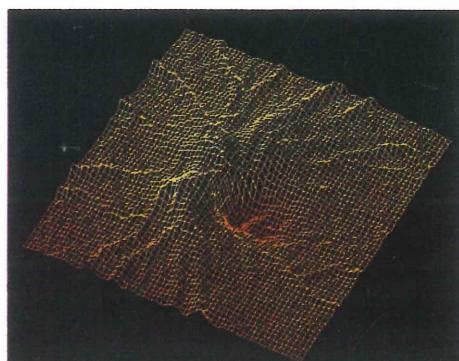
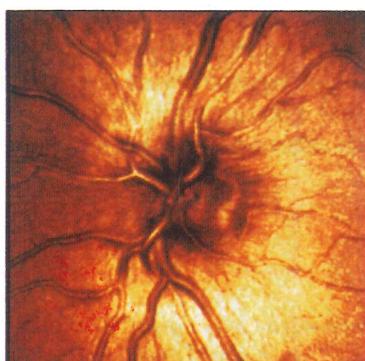
OLGULAR

Morning Glory Sendromu

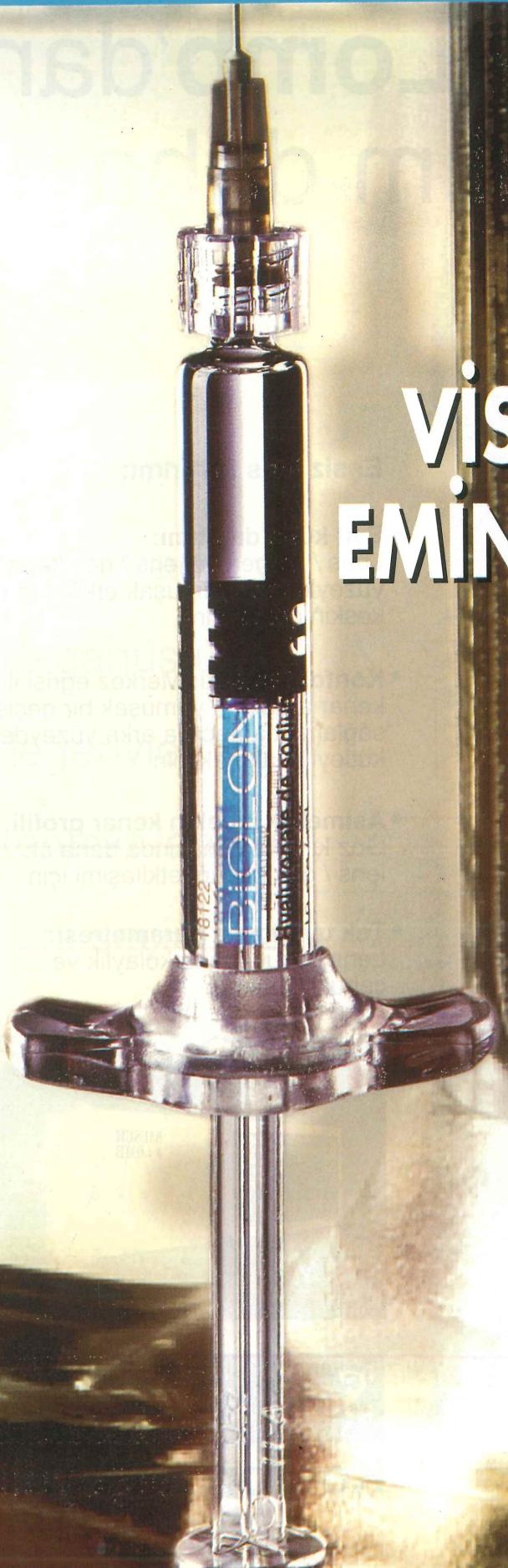
Sağ gözde görme kaybı nedeniyle başvuran 8 yaşındaki erkek hastanın yapılan muayenesinde, görmeler sağda 30 cms, solda tashihle tam düzeyinde idi. Sağ gözde dışa deviasyon mevcut olup, fundus muayenesinde Morning Glory Sendromu saptandı. Oftalmoskopide

Resim 1. Normal optik sinir başı;

A- Reflektans (yansımalı) görüntü, B- Yalancı 3-boyutlu görüntü, C- Renklendirilmiş topografik görüntü



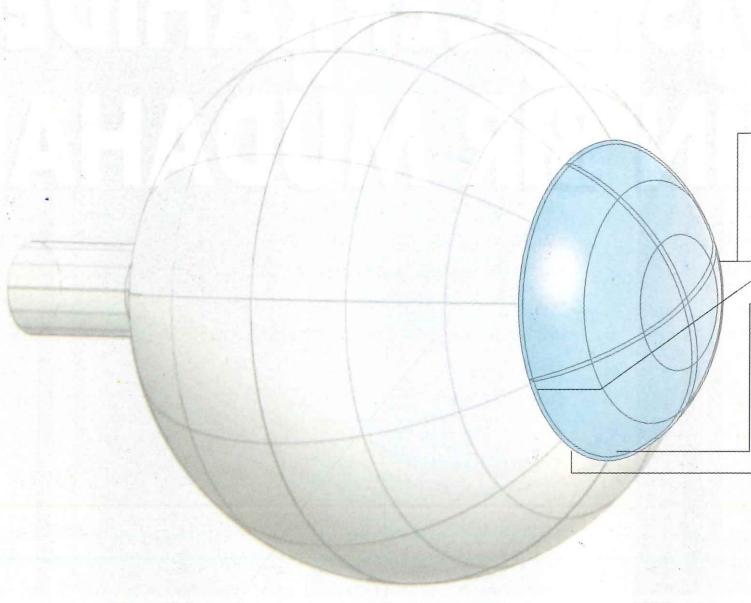
VİSKOCERRAHİDE EMİN BİR MÜDAHALE



Chavvin

ABDI İBRAHİM
İLAÇ PAZARLAMA
Buyukdere Cad. Özsezen İş Merkezi
C Blok K:47 85300 Zonguldak/Turkey
Tel: (0212) 212 12 27 Faks: (0212) 212 12 28
www.abdiibrahim.com.tr

Bausch & Lomb'dan yeni bir atılım daha



Eşsiz lens tasarımı:

- **Eşit kütle dağılımı:** Lens / kornea ve lens / göz kapağı yüzeylerinde yumuşak etkileşim ve keskin görüş için
- **Konfor tanjantı:** Merkez eğrisi ile kenar arasında yumuşak bir geçiş sağlamak amacıyla arka yüzeydeki kütleyi azaltmak için
- **Asimetrik incelen kenar profili:** Göz kırpma esnasında daha az lens / göz kapağı etkileşimi için
- **Tek uygulama parametresi:** Lens uygulamada kolaylık ve çabukluk için

SofLens Comfort Lens Teknik Özellikleri

Materyal	Hilafilcon B - Non ionic
Su Oranı	%59
Dioptriler	-0.50D'den -6.00D (0.25D ara ile) -6.50D'den -9.00D (0.50D ara ile) +0.50D'den +6.00D (0.25D ara ile)
Temel Eğri (Base Curve)	8.6 mm'ye eş değer
Çap	14.2 mm
Merkez Kalınlık	0.14 (-3.00D'de)
Görünebilir Renk	Açık Mavi
Oksijen Geçirgenliği (Dk)	22



SofLens™ Comfort
Konfor herşeydir

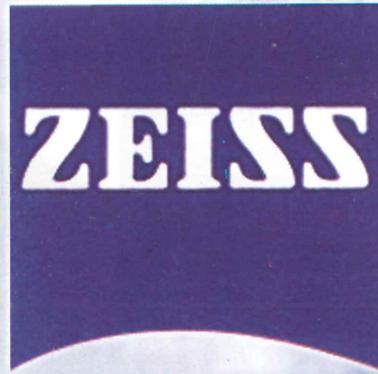
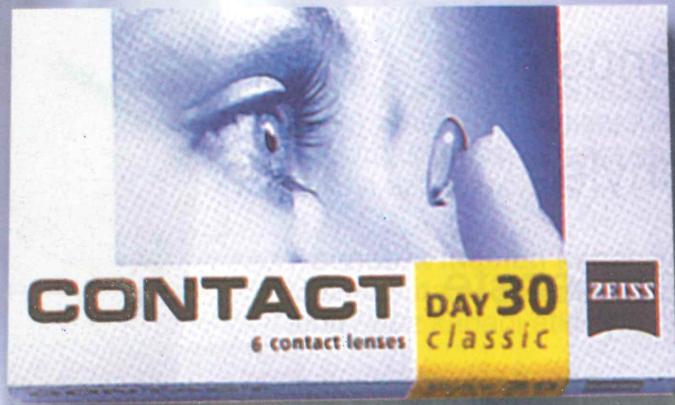
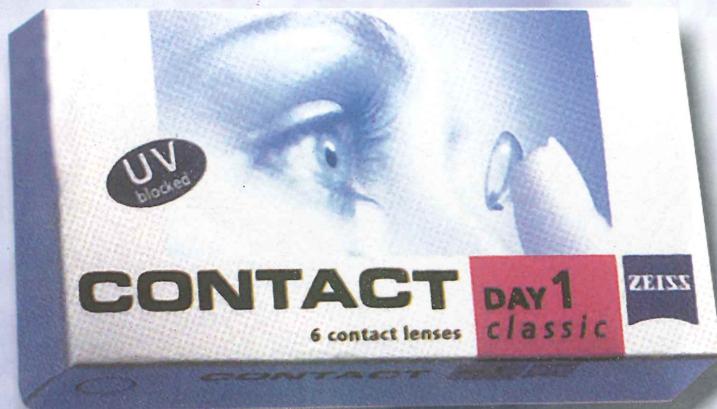


Mükemmel
performansı ve
olağanüstü
değeriyile,
kontakt lenste
yeni seçiminiz...

SofLens™ Comfort

Bausch & Lomb
Sağlık ve Optik Ürünleri
Ticaret A.Ş.
Değirmen Yolu Sokak,
Şaşmaz Plaza
No: 4, Kat: 12, Daire: 24,
Kozyatağı 81090 İstanbul
Tel: (0216) 373 31 31
Faks: (0216) 384 94 77

**BAUSCH
& LOMB**



ZEPA KONTAK LENS TİC. LTD. ŞTİ.
Bağdat Cad. No.: 10/1 Kızıltoprak / İSTANBUL
Tel.: (0216) 348 33 67 - 347 99 47 Fax: (0216) 347 50 45

Tablo 1. Normal optik sinir başı ve doğumsal anomalilerde belirlenen HRT parametreleri

Parametre	Normal Optik Disk Ort değer (min-maks)	Morning Glory Send	Eğik OD	OD hipoplazisi	OD druseni	Sağ göz	Sol göz
Disk alanı	2.05 mm ² (1.6-2.51)	28.518	1.014	0.774	5.885	5.459	
Çukurluk alanı	0.46 mm ² (0.32-0.73)	28.067	0.277	0.112	0.000	0.000	
C/D alanı oranı	0.21 (0.16-0.31)	0.984	0.273	0.145	0.000	0.000	
Rim alanı	1.73 mm ² (1.37-2.10)	0.452	0.573	0.662	5.884	5.459	
Rim hacmi	0.48 mm ³ (0.32-0.65)	0.032	0.050	0.112	2.648	2.899	
Çukurluk hacmi	0.10 mm ³ (0.06-0.23)	0.626	0.010	0.007	0.000	0.000	
Ort. çukurluk derinliği	0.26 mm (0.24-0.27)	1.648	0.054	0.058	0.009	0.009	
Maks. çukurluk derinliği	0.57 mm (0.47-0.73)	0.043	0.150	0.171	0.036	0.030	
Çukurluk şekli	-0.22 (-0.29-0.15)	-0.154	-0.148	-0.169	-0.369	-0.312	
Yükseklik değişimi	0.38 mm (0.11-0.40)	0.703	0.031	0.214	0.328	0.443	
Ort. sinir lifi kalınlığı	0.24 mm (0.17-0.30)	-0.246	0.054	0.023	0.169	0.296	

OD: Optik disk

büyük, turuncu renkli, çukurluğu artmış, çevresinde pigmentli halka ve merkezinde beyaz glial doku olan optik disk izlendi (Resim 2A).

Olgunun topografik incelemesinde, optik disk ve çukurluk alanında belirgin artış, rim alanında azalma tiptiği (Resim 2B,C) (Tablo).

Optik disk-koroid kolobomu

Sol gözde görme kaybı nedeniyle başvuran 15 yaşında erkek hastanın yapılan muayenesinde; sol göz mikroftalmik olup görme keskinlikleri sağda tam, solda 50 cmps düzeyinde idi. Ön segment muayenesinde sağ göz normal, sol gözde ise iriste alt yarıda kolobom mevcuttu. Fundus muayenesinde sağda papillanın alt kısmında 1 disk çapı büyüğünde koroid kolobomu, solda ise alt yarıda optikdisk de içine alan geniş koroid kolobomu saptandı (Resim 3A).

Topografik incelemede; sol gözde kolobom nedeniyle optik disk görüntüsü alınamadı. Sağ gözde koroid kolobomu olan bölgenin topografisi incelendi, çukurluğun alan ve hacmi belirlendi (Resim 3B,C) (Tablo).

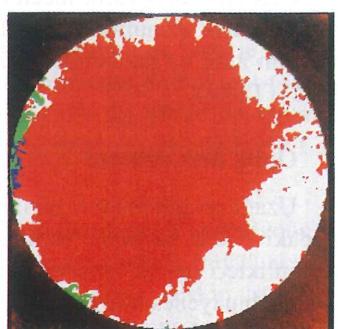
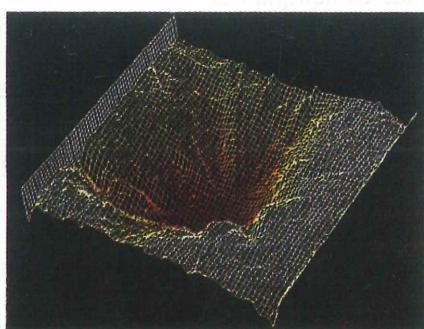
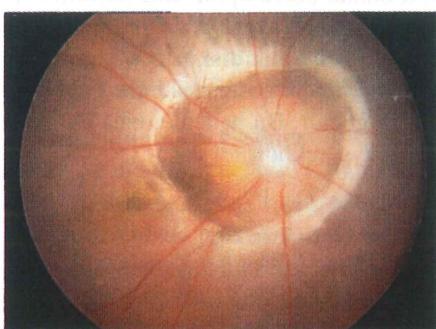
Eğik disk

Sol gözde görme azlığı nedeniyle başvuran 12 yaşındaki kız olgunun yapılan muayenesinde sağ göz normal olup görme keskinliği tashihle tam idi. Sol gözde yüksek miyopik astigmatizma saptandı ve görme tashihle 0.2 düzeyine yükseldi. Fundus muayenesinde oval şekilli, büyük aksı oblik pozisyonda olan optik disk mevcuttu.

Olgunun topografik incelemesinde optik disk ve çukurluk alanında ve hacminde azalma mevcuttu. Rim alanı ve hacmi ise daha belirgin olarak azalmıştı (Resim 4B,C) (Tablo).

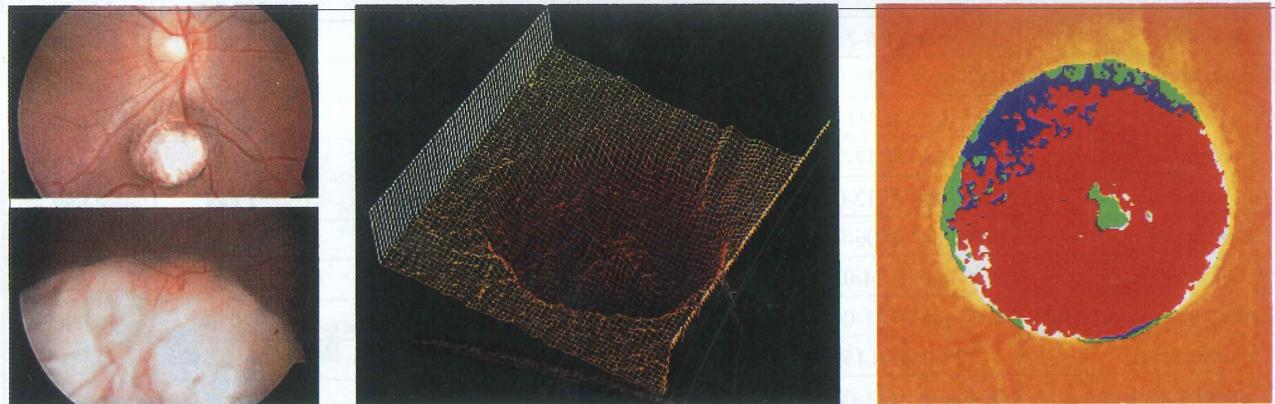
Resim 2. Morning Glory sendromu;

A- Renkli fundus fotoğrafında optik sinirbaşı görüntüüsü B- Yalancı 3-boyutlu görüntüde optik sinirbaşında artmış ve büyümüş çukurluk C- Topografik görüntüde kırmızı renkle belirlenen artmış çukurluk

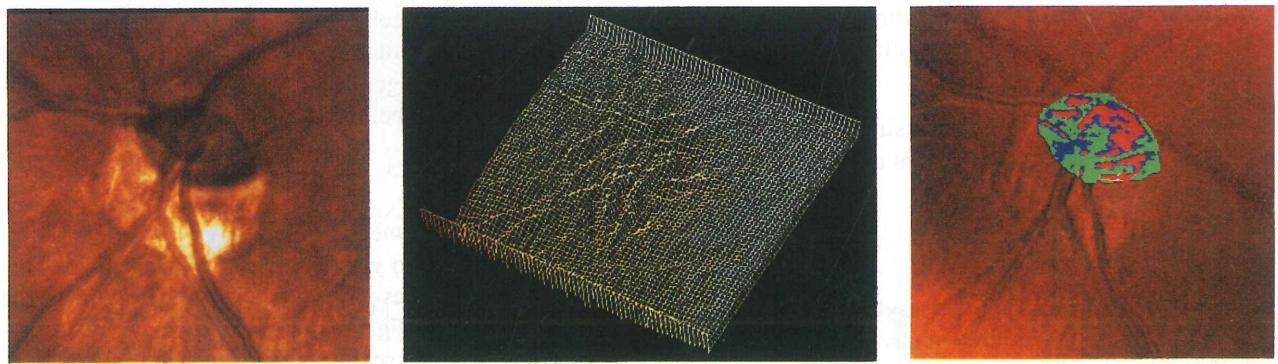


Resim 3. Lokalize koroid kolobomu (üst), optik sinir başı ile birlikte koroid kolobomu (alt);

- A-** Renkli fundus fotoğrafları **B-** Koroid kolobomuna ait yalancı 3-boyutlu görüntüde geniş çukurluk
C- Koroid kolobomunun topografik görüntüsünde kırmızı renk ile belirlenen geniş çukurluk ve dibinde yeşil ile belirlenen yükselti

**Resim 4.** Eğik disk;

- A-** Reflektans (yansımalı) görüntüü **B-** Yalancı 3-boyutlu görüntüü **C-** Renklendirilmiş topografik görüntüü



Optik disk hipoplazisi

Sol gözde kayma nedeniyle başvuran 12 yaşındaki kız hastanın yapılan muayenesinde sağ göz normal olup görme keskinliği tashihle 0.9 düzeyinde idi. Sol gözde 30 PD ekzotropya mevcut olup, görme ışık hissi düzeyinde bulundu. Fundus muayenesinde küçük, gri renkte optik disk, hipoplazik olarak değerlendirildi (Resim 5A).

Olgunun topografik incelemesinde en belirgin bulgu optik disk alanının küçük olması idi. Ayrıca çukurluk, rim alan ve hacminde de azalma saptandı (Resim 5B,C) (Tablo).

Optik disk druseni

Uzağı iyi görememe yakınması ile başvuran 14 yaşındaki erkek hastanın yapılan muayenesinde görme keskinlikleri her iki gözde tashihle tam düzeyinde idi. Fundus muayenesinde her iki gözde papillaödemi görü-

nümü saptandı. Otoflöresansın müsbat olması nedeniyle optik disk druseni tanısı kondu.

Olgunun optik sinir başı topografisinde çukurlüğün tamamen kaybolduğu, disk, rim alan ve hacminde artma olduğu saptandı (Resim 6A-C) (Tablo).

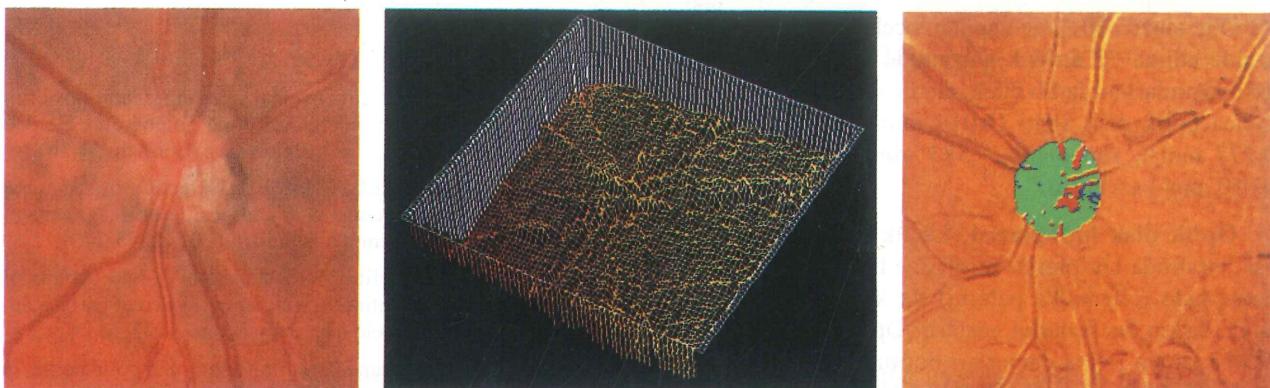
TARTIŞMA

Glokom başta olmak üzere optik sinir başının etkilendiği birçok hastalıkta optik diskin değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Ancak optik diskin görünümü, normal gözlerde dahi değişkenlik gösterebildiğinden, bu değerlendirme oldukça güçtür. Bu nedenle daha doğru ve objektif değerlendirme gereklidir.

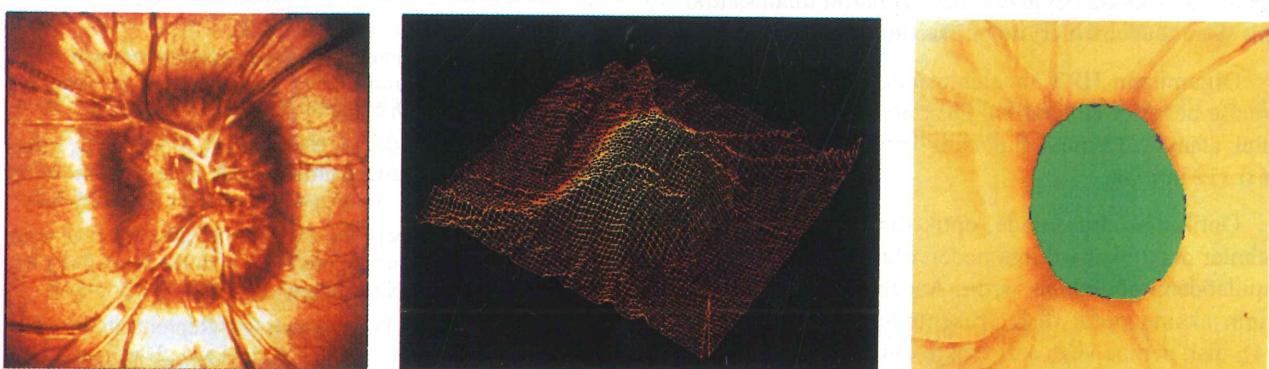
Önceleri optik diskin değerlendirilmesi, direkt oftalmoskopisi, stereoskopik biomikroskopi ve disk fotoğrafisi gibi subjektif yöntemlerle yapılmaktayken (5), son yıllarda daha objektif teknikler kullanılmaya başlanmıştır.

Resim 5. Optik sinir hipoplazisi;

- A- Renkli fundus fotoğrafı B- Yalancı 3-boyutlu görüntüde çukurluğu izlenmeyen, belirsiz optik sinir başı
C- Renklendirilmiş topografik görüntüde azalmış çukurluk ve küçük disk alanı**

**Resim 6. Optik disk druseni;**

- A- Reflektans (yansımalı) görüntüde yalancı-papillaödemi görünümü B- Yalancı 3-boyutlu görüntüde drusene bağlı artmış kabarıklık C- Renklendirilmiş topografik görüntüde yeşil renk ile belirlenen kabarıklık**



Konfokal tarayıcı laser tomografi, optik sinir başı topografisinde doğru ve tekrarlanabilir ölçümler veren bir yöntem olarak bildirilmektedir (6,8). Bu yöntem ile küçük pupilla ve katarakt varlığında dahi görüntüler alınabilmekte ve uygulayıcıdan bağımsız olarak ölçümler yapılabilmektedir (9).

Görme kaybı olan çocukların optik diskin incelenmesi, doğumsal anomalilerin saptanması yönünden önemlidir. İyi bir oftalmoskopik muayene çoğunlukla tanı için yeterlidir. Ancak HRT ile yapılan topografik incelemelerle optik sinir başı parametreleri belirlenerek niceliksel değerlendirmeler de yapılabilmektedir.

Morning Glory Sendromu, optik diskin kolobomatöz anomalilerindendir. Oftalmoskopide büyük, turuncu veya pembe renkli, çukurluğu artmış ve çevresinde pigmentli halo olan optik disk izlenir. Damarlar ışınsal tarzda çıkar, merkezinde beyaz glial doku mevcuttur (10). Bazı olgularda optik diskin kenarındaki deliklere bağlı olarak retina dekolmanı gelişir (11).

Olgumuzun HRT incelemesinde disk alanı 28.519 mm², çukurluk alanı 28.067 mm² olarak bulundu, bu da oftalmoskopik görünümü desteklemektedir.

Optik disk kolobomu, fetal yarığın tamamen kapaması sonucu gelişir. Oftalmoskopide, genellikle büyük, sınırları belirgin, alt yarıda çukuluğu artmış optik disk izlenir. Bu bölgede nöroretinal rim kaybolmuştur. Görme keskinliği azalır, görme alanında üst yarında alan defekti saptanır.

Genellikle optik disk kolobomu ile birlikte veya olmadan, alt yarıda koroid kolobomu da bulunur (4). Olgumuzda koroid kolobomu her iki gözde de saptandı. Ancak disk kolobomu ile birlikte olduğu gözde HRT görüntüleri alınamadı.

Eğik disk, optik sinirin globa oblik insersiyonu sonucu gelişir. Oftalmoskopide oval şekilli, büyük aksı oblik pozisyonda olan optik disk izlenir. Diskin üst temporal kısmı kabarık, alt nazal kısmı ise geriye doğru kay-

mıştır. Optik disk damarlarında situs inversus, diskin alt nazalinde konus ve fundusta alt nazar alanda ektazi mevcuttur. Olgularda miyopi veya miyopik astigmatizma saptanır.

Olgumuzda HRT ile yapılan incelemede, başlangıçta elde edilen 32 ardışık görüntüde nöroretinal rimin farklı kısımlarının farklı düzlemlerde yer aldığı saptandı. Ayrıca optik disk alanı (1.014 mm^2), çukurluk alanı (0.277 mm^2), rim alanı (0.573 mm^2) ve rim hacmi (0.050 mm^3) azalmıştı.

Optik disk hipoplazisi, küçük, gri renkte optik disk, etrafında korioretina atrofisine bağlı sarı, hipopigmente halo (çift halka paterni) ile karakterizedir. Dış halka, diskin dış kenarını gösterir. Optik disk küçük olmasına karşın retina damarları normal kalınlıktadır ancak kıvrımları artmış olabilir (12). Hipoplazi bazen optik sinir başının herhangi bir kısmını tutar, bununla ilişkili görme alanı defektı saptanır. Görme değişkendir, ışık persepsiyonu ve 10/10 arasında olabilir. Optik disk hipoplazisi sıkılıkla beyin orta hat yapısını tutan santral sinir sistemi anomalileri ile birliktir (13).

Olgumuzun HRT incelemesinde oftalmoskop ile uyumlu değerler elde edildi. Disk alanı 0.774 mm^2 , çukurluk alanı 0.112 mm^2 , rim alanı 0.662 mm^2 , rim hacmi ise 0.112 mm^3 'tü.

Optik druseninde, optik diske gömülü hyalin cisimler diskte kabarıklığa neden olur. Oftalmoskopide papillaödemi görünümü vardır. Ancak erken papillaödeminin aksine optik disk druseninde çukurluk yoktur (14), disk pembe veya sarı renkte olup kenarları dalgalı görünümüdedir. Damarlarda anormal dalgalanma paterni izlenir. Otoflöresans görülmesi tipiktir.

Optik druseninde HRT ile yapılan değerlendirmede, papillaödemi ve drusenin konfokal tarayıcı laser tomografi ile ayrıcalı tanısının her iki durumun topografik görünümüne bağlı olduğu bildirilmiştir (4). Papillaödeminde optik sinir başında volkan görüntüsü izlenirken, drusende pelvis kısmı makulaya doğru bakan böbrek görünümü izlenmiştir. Hacim analizi ile de ayırmının yapılabileceği belirtilmiş, papillaödeminde disk hacmi $6.92 + 1.62 \text{ mm}^3$, drusende ise $1.41 + 0.76 \text{ mm}^3$ olarak bulunmuştur (4). Olgumuzda disk hacmi sağda 2.648 mm^3 , solda ise 2.899 mm^3 idi ve tamamen rim hacminden oluşmaktadır.

Sonuç olarak; Heidelberg Retina Tomografisi, optik sinir başının doğumsal anomalilerinde oftalmoskopik bulguları destekleyen ve farklı topografik verilerle ayrılmı sağlayan bir tanı yöntemidir. Esas uygulama ve kul-

lanım alanı glokom olmasına karşı, optik sinirin doğumsal ve edinsel patolojilerinin tanı ve ayırcı tanısında da yardımcı olabilecek niceliksel ve niteliksel bilgi sağlayan objektif ve tekrarlanabilir bir yöntemdir.

KAYNAKLAR

- Quantitative three-dimensional imaging of the posterior segment with the Heidelberg Retina Tomograph, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany, 1-16.
- Uchida H, Brigatti L, Caprioli J: Detection of structural damage from glaucoma with confocal laser imagre analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37: 2393-2401.
- Mikelberg FS, Parfitt CM, Swindale NV, et al: Ability of the Heidelberg Retina Tomography to detect early glaucomatous visual field loss. *J Glaucoma* 1995; 4: 242-247.
- Sampaolesi R, Sampaolesi JR: The normal optic nerve. In Confocal Tomography of Retina and the Optic Nerve Head. Buenos Aires, 1999; 75-82.
- Schwartz B, Spaeth GL, Shields MB, et al: Clinical methods. In the Optic Nerve in Glaucoma Varma R, Spaeth GL, Parker W. eds. Philadelphia: JB Lippincott Co: 1 1993; 115-338.
- Dreher AW, Weinreb RN: Accuracy of topographic measurements in a model eye with the laser tomographic scanner. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32: 2992-2997.
- Weinreb RN, Lusky M, Bartsch D-U, Morsman D: Effect of repetitive imaging on topographic measurements of the optic nerve head. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 636-638.
- Iestre M, Mikelberg FS, Drance SM: The effect of optic disc size on diagnostic precision with the Heidelberg Retina Tomograph. *Ophthalmology* 1997; 104: 545-548.
- Dreher AW, Tso PC; Weinreb RN: Reproducibility of topographic measurements of normal and glaucomatous optic nerve head with the laser tomographic scanner. *Am J Ophthalmol* 1991; 111: 221-229.
- Beyer WB, Quencer RM, Osher RH: Morning Glory Syndrome: A functional analysis including fluorescein angiography, ultrasonography, and computerized tomography. *Ophthalmology* 1982; 89: 1362-1364.
- Haik BG, Greenstein SH, Smith ME, et al: Retinal detachment in the morning glory syndrome. *Ophthalmology* 1984; 91: 1638-1647.
- Hotchkiss ML, Green WR: Optic nerve aplasia and hypoplasia of the optic nerve. *Arch Ophthalmol* 1978; 86: 1437-1442.
- Brodsky MC, Glasier CM: Optic nerve hypoplasia: Clinical significance of associated central nervous system abnormalities on magnetic resonance imaging. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 66-74.
- Miller NR: Pseudopapilledema-optic disc elevation not caused by swelling, with and without visible optic disc drusen. In Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology, Miller N eds. 4th ed. Vol 1, Baltimore, Williams & Wilkins, 1982, 355-73.