



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
UNIVERSITY OF CRETE

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
FACULTY OF MEDICINE



Αξιολόγηση ογκομετρικών μεθόδων για τον οφθαλμικό κόγχο

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Γεώργιος Μπόντζος

Ιατρός

ΗΡΑΚΛΕΙΟ, 2020



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
UNIVERSITY OF CRETE

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
FACULTY OF MEDICINE



Clinical applications of volumetric analysis in the human orbit

DOCTORAL THESIS

Georgios Bontzos, MD

HERAKLION, 2020

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

- **Ευστάθιος Δετοράκης**
Αναπληρωτής Καθηγητής Οφθαλμολογίας Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Κρήτης
- **Θωμάς Μαρής**
Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Κρήτης
- **Μιχαήλ Μαζωνάκης**
Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Κρήτης

Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή:

- **Ευστάθιος Δετοράκης**
Αναπληρωτής Καθηγητής Οφθαλμολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης
- **Θωμάς Μαρής**
Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης
- **Μιχαήλ Μαζωνάκης**
Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης
- **Μιλτιάδης Τσιλιμπάρης**
Καθηγητής Οφθαλμολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης
- **Γρηγόρης Χλουβεράκης**
Αναπληρωτής Καθηγητής Βιοστατιστικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης
- **Παρασκευή Ξεκούκη**
Επίκουρη Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης
- **Παπαδάκη Ευφροσύνη**
Επίκουρη Καθηγήτρια Ακτινολογίας – Νευροακτινολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης

Πρόλογος - Ευχαριστίες

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε κατά το χρονικό διάστημα από τον Νοέμβριο του 2016 έως τον Μάιο του 2020, στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Κρήτης και στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Ηρακλείου Κρήτης, υπό την επίβλεψη του Αναπληρωτή Καθηγητή Οφθαλμολογίας κ. Ευστάθιου Δετοράκη.

Στα πλαίσια της διατριβής ερευνήθηκαν οι κατάλληλες μέθοδοι με τις οποίες θα μπορούσε να γίνει η ακριβής ποσοτικοποίηση των δομών του οφθαλμικού κόγχου. Για την ογκομέτρηση στις δομές του ανθρώπινου οφθαλμού συμπεριλήφθηκε: υπολογισμός του όγκου του οφθαλμικού βολβού, του οστέινου κόγχου, του οπτικού νεύρου και των εξοφθάλμιων μυών. Η ιατρική απεικόνιση πραγματοποιήθηκε με υπολογιστική και μαγνητική τομογραφία. Στην συνέχεια, οι μέθοδοι εφαρμόστηκαν σε εξετάσεις ασθενών με παθολογία στον οφθαλμικό κόγχο, ώστε να εξεταστούν οι πιθανές συσχετίσεις των απεικονιστικών μετρήσεων με τα κλινικά σημεία και συμπτώματα της εκάστοτε παθολογίας.

Μέσω των αναφερόμενων τεχνικών θεσπίζονται οι κατάλληλοι αλγόριθμοι, για την προσέγγιση του ανατομικού διαμερίσματος του κόγχου, και των περιεχόμενων δομών του ώστε να πραγματοποιηθούν ποσοτικές μετρήσεις. Οι υπολογισμοί αυτοί υπερτερούν των ποιοτικών εκτιμήσεων που χρησιμοποιούνται συχνά στην καθημερινή πρακτική, λόγω της έλλειψης ευρέως διαθέσιμων και αξιόπιστων εργαλείων ποσοτικοποίησης.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους ανθρώπους που με βοήθησαν στη διαδρομή μου στο χώρο της ιατρικής επιστήμης αλλά και της έρευνας. Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να αποδώσω στους καθηγητές μου στην Οφθαλμολογία κ. Ευστάθιο Δετοράκη και κ. Μιλτιάδη Τσιλιμπάρη που μου έδωσαν την ευκαιρία να δουλέψω δίπλα τους και να θέσω τις βάσεις της επιστημονικής μου σταδιοδρομίας. Τους ευχαριστώ θερμά για την πολύτιμη καθοδήγηση και αγάπη που μου έχουν δείξει όλα αυτά τα χρόνια. Ευχαριστώ ιδιαίτερα τον κ. Μιχαήλ Μαζωνάκη για την διαρκή στήριξη του κατά την εκπόνηση της διατριβής και την εξαιρετική συνεργασία που είχαμε στο επίπονο κομμάτι των πολύωρων μετρήσεων.

Ευχαριστώ θερμά τον κ. Θωμά Μαρή για με την πολύτιμη συμβολή του ώστε να μπορέσω να ξεκινήσω και να ολοκληρώσω την παρούσα διδακτορική διατριβή. Τον ευχαριστώ για τον αμείωτο ζήλο που επέδειξε στην τελειοποίηση των πρωτοκόλλων του μαγνητικού τομογράφου και την προθυμία που είχε να μοιραστεί μαζί μου τις μοναδικές γνώσεις του.

Με ιδιαίτερη εκτίμηση, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. Ευφροσύνη Παπαδάκη για το συνεχές ενδιαφέρον της και τη διαρκή στήριξη της με πολύτιμες συμβουλές οι οποίες ήταν κομβικές για την ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κ. Χλουβεράκη και την κ. Ξεκούκη για την πρόθυμη συμμετοχή τους στη κρίση της παρούσας διατριβής. Αποτελεί τιμή για εμένα, να έχω στη κρίση της διατριβής μου καθηγητές με σημαντικό έργο και εμπειρία, του οποίους γνωρίζω και εκτιμώ από τα φοιτητικά μου χρόνια στην Ιατρική Σχολή.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους συναδέλφους και συνεργάτες στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Ηρακλείου Κρήτης για τη σημαντική συνεισφορά τους στη παρούσα διδακτορική διατριβή και την μακροχρόνια πολύτιμη συνεργασία μας.

Γεώργιος Μπόντζος
Ηράκλειο, 2020

Περιεχόμενα

Πρόλογος - Ευχαριστίες.....	5
Περίληψη	10
Abstract	12
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	14
Στοιχεία ανατομίας του οφθαλμικού κόγχου	15
<i>Ο οστέινος κόγχος</i>	15
<i>Οι εξοφθάλμιοι βολβοκινητικοί μύες</i>	19
<i>Αγγειακή τροφοδοσία του κόγχου</i>	21
<i>Νεύρα που διέρχονται από το κόγχο</i>	23
Βασικές παθήσεις του κόγχου.....	25
Φλεγμονώδεις παθήσεις.....	25
Λοιμώδεις φλεγμονές	25
Μη-λοιμώδεις φλεγμονές	29
Χωροκατακτητικές νεοπλασίες	33
Αγγειακοί όγκοι.....	33
Όγκοι του νευρικού ιστού.....	34
Όγκοι του Δακρυϊκού Αδένα.....	35
Διάφοροι άλλοι όγκοι	37
Κατασκευαστικές παθήσεις.....	38
Συγγενείς δυσμορφίες του κόγχου.....	38
Επίκτητες δυσμορφίες του κόγχου	40
Αγγειακές παθήσεις.....	42
Βασικές Αρχές Απεικόνισης.....	43
Ακτίνες Χ και απεικόνιση.....	43
Υπολογιστική Τομογραφία.....	44
Απεικόνιση του Οφθαλμού με Υπολογιστική Τομογραφία.....	47
Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού.....	49
Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού και Οφθαλμός.....	54
Τεχνικές ογκομέτρησης	56
Χειροκίνητη τεχνική: Πλανιμετρία.....	56
Ημιαυτοματοποιημένη τεχνική: Στερεολογία.....	61

Πλήρως αυτοματοποιημένες τεχνικές.....	64
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	66
Εισαγωγή	67
Εφαρμογή τεχνικών χειροκίνητης και ημι-αυτοματοποιημένης ογκομέτρηση	68
Ογκομέτρηση μέσω υπολογιστικής τομογραφίας.....	68
Σκοπός	68
Υλικά-μέθοδοι	68
Μελέτη σε ζώα	69
<i>Πρωτόκολλο απεικόνισης</i>	69
<i>Πρωτόκολλο εκκένωσης του κόγχου</i>	69
<i>Εφαρμογή πλανιμετρίας</i>	70
<i>Εφαρμογή στερεολογίας</i>	71
<i>Δειγματοληψία εικόνων για τη βελτιστοποίηση της στερεολογικής τεχνικής</i>	72
Μελέτη σε ασθενείς.....	73
Στατιστική ανάλυση	74
Αποτελέσματα	75
<i>Ορισμός της βελτιστοποιημένης στερεολογικής προσέγγισης</i>	75
<i>Ογκομετρία κόγχου στα ζωικά μοντέλα</i>	76
<i>Ογκομετρία κόγχου σε ανθρώπους</i>	82
Συζήτηση αποτελεσμάτων	83
Ογκομέτρηση μέσω απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού	85
Σκοπός	85
Υλικά-μέθοδοι	85
<i>Πρωτόκολλο απεικόνισης</i>	86
<i>Πρωτόκολλο εκκένωσης του κόγχου</i>	86
<i>Εφαρμογή πλανιμετρίας</i>	87
<i>Εφαρμογή στερεολογίας</i>	87
<i>Στατιστική ανάλυση</i>	89
Αποτελέσματα	89
Εκτόπιση νερού	89
<i>Ορισμός της βελτιστοποιημένης στερεολογικής προσέγγισης</i>	90
<i>Ογκομετρία κόγχου στα ζωικά μοντέλα</i>	91
<i>Ογκομετρία κόγχου σε ανθρώπους</i>	96

Συζήτηση αποτελεσμάτων	98
Εφαρμογή τεχνικών αυτοματοποιημένης ογκομέτρησης.....	100
Σχολιασμός πειραμάτων. Πότε μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι τεχνικές;	104
Εφαρμογή των τεχνικών σε παθολογικές καταστάσεις του οφθαλμικού κόγχου	112
Μετρήσεις σε μεγάλο εύρος αξονικού μήκους του βολβού.....	112
Υλικά-μέθοδοι	112
Αποτελέσματα	113
Συζήτηση αποτελεσμάτων.....	117
Μετρήσεις σε νόσο θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια.....	121
Υλικά-μέθοδοι	121
<i>Στατιστική ανάλυση</i>	125
Αποτελέσματα	126
Συζήτηση αποτελεσμάτων.....	130
Κλινική σημασία της ογκομέτρησης του οφθαλμικού κόγχου.....	133
Συζήτηση παρούσας διατριβής- Γενικά συμπεράσματα.....	136
Αναφορές	140

Περίληψη

Σκοπός: Η ποσοτικοποίηση του όγκου του κόγχου αλλά και των περιεχόμενων δομών του κόγχου είναι ένα απαραίτητο εργαλείο, για την διαχείριση πολλών παθολογικών καταστάσεων που επηρεάζουν την περιοχή. Στη παρούσα εργασία εξετάζονται οι μέθοδοι μέσω των οποίων μπορούν να πραγματοποιηθούν έγκυρες μετρήσεις στον οφθαλμικό κόγχο και στις εσωτερικές δομές του. Στη συνέχεια γίνεται κλινική συνεκτίμηση των ποσοτικών αποτελεσμάτων σε ασθενείς που εμφανίζουν συμπτωματολογία λόγω μορφολογικών αλλαγών στο κόγχο.

Μέθοδοι: Μελετήθηκαν χειροκίνητες, ημι-αυτοματοποιημένες αλλά και πλήρως αυτοματοποιημένες μέθοδοι ως προς την αξιοπιστία και την επαναληψιμότητα τους για τη ποσοτικοποίηση του όγκου του κόγχου, του οφθαλμικού βολβού, των εξοφθάλμιων μυών και του οπτικού νεύρου. Οι μέθοδοι εφαρμόστηκαν σε ακολουθίες από υπολογιστική τομογραφία και απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού. Στη συνέχεια οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με υψηλή μυωπία αλλά και υπερμετροπία στους οποίους παρατηρείται διαταραχή στη θέση του βολβού εντός του κόγχου όπως επίσης και στο μετρούμενο 'ζωτικό χώρο του κόγχου'. Τέλος, πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις σε ασθενείς με θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια με έμφαση στην ογκομέτρηση των διογκωμένων εξοφθάλμιων μυών.

Αποτελέσματα: Οι μέθοδοι της πλανιμετρίας και της στερεολογίας ήταν αυτές που επιλέχθηκαν για την περαιτέρω ανάλυση ως προς την αξιοπιστία των μετρήσεων. Θεσπίστηκαν αλγόριθμοι προσέγγισης για την ποσοτικοποίηση του όγκου του κόγχου και των δομών του. Οι μέθοδοι εφαρμόστηκαν με επιτυχία τόσο σε ζωικά μοντέλα όσο και σε ανθρώπους. Στο κλινικό μέρος της εργασίας, ποσοτικοποιήθηκε ο ζωτικός χώρος του κόγχου σε ασθενείς με υψηλή μυωπία και πραγματοποιήθηκαν συσχετίσεις με μετρήσεις του αξονικού μήκους του βολβού και ανθρωπομετρικών στοιχείων όπως η σωματοδομή και η περίμετρος κεφαλής. Σε ασθενείς προσβεβλημένους από θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια πραγματοποιήθηκε τρισδιάστατη ογκομέτρηση των μυών και συγκρίθηκε με την δισδιάστατη απεικόνιση των εξοφθάλμιων μυών για την εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου.

Συμπεράσματα: Ο οφθαλμικός κόγχος επηρεάζεται φλεγμονώδεις παθήσεις, όγκους, συγγενείς δυσπλασίες και κατάγματα των τοιχωμάτων του. Αλλαγές στον όγκο της κογχικής κοιλότητας θα διαταράξουν την αρμονική σχέση μεταξύ των δομών και θα οδηγήσουν σε συμπτωματολογία όπως εξόφθαλμος, ενόφθαλμος και διπλωπία. Η ακριβής ογκομέτρηση της κογχικής κοιλότητας είναι ύψιστης σημασίας για την χειρουργική του κόγχου, ώστε να οριοθετηθούν περιοχές ασφαλούς προσπέλασης προεγχειρητικά με ελαχιστοποίηση του κινδύνου τραυματισμού. Στην σημερινή κλινική πρακτική, πολλές φορές η αξία της ογκομέτρησης υποτιμάται, ενώ λόγω των χρονοβόρων διαδικασιών συχνά υποκαθίσταται από υποκειμενικές και συχνά ανακριβείς προσεγγίσεις. Με τους αλγόριθμους προσέγγισης και την συστηματική μεθοδολογία που παρουσιάστηκε επιτυγχάνονται ικανοποιητικά αποτελέσματα με παράλληλη ελαχιστοποίηση του χρόνου μέτρησης.

Abstract

Purpose: Orbital volume measurements comprise an essential clinical tool for managing several morbidities of the orbital area. In the presented work, we investigate methods that can provide precise measurements of the orbital volume and its contents (eye globe, extraocular muscles, optic nerve). Furthermore, clinical evaluation of these calculations is provided by examination of patients affected with orbital disease.

Methods: We tested manual, semi-automated and fully automated methods for their validity and repeatability in orbital, eyeball, muscle and nerve volumetry. Methods were applied in computed tomography and magnetic resonance imaging series. Estimations were expanded in patients with high myopia and hyperopia where there is significant imbalance between eyeball position and orbital volume. Moreover, patients affected by thyroid eye disease underwent volume measurements with a view to evaluate extraocular muscle volume and disease status.

Results: Methods of manual planimetry and semi-automated stereology were selected for further analysis regarding their validity. An algorithmic approach of volume measurements for the orbit and its contents was set. In the clinical part of this work, the effective orbital volume was measured in patients with high myopia and clinical correlations between volumes and anthropometric variables were examined. In patients affected by thyroid eye disease, 3D muscle volumetry was performed and results were compared to standard 2D evaluation of muscle diameter for estimating disease status.

Conclusions: The human orbit is prone to several pathologies including inflammatory disease, tumors, congenital malformations and fractures of its walls. Alterations in orbital volume can affect the harmonious anatomy between the fine structures of the orbit and may manifest with symptoms such as exophthalmos, enophthalmos and diplopia. Precise measurement of the orbital volume is of utmost importance for performing orbital surgery, as vulnerable vessels and nerves can be

damaged during surgical approach. In daily practice, orbital volume measurement is often underestimated due to the laborious and time consuming methods. Objective approaches are often used instead which may lead to inaccurate results. By applying the systemic approach along with the presented algorithms we can achieve meaningful results and minimize the required time for calculations.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Στοιχεία ανατομίας του οφθαλμικού κόγχου

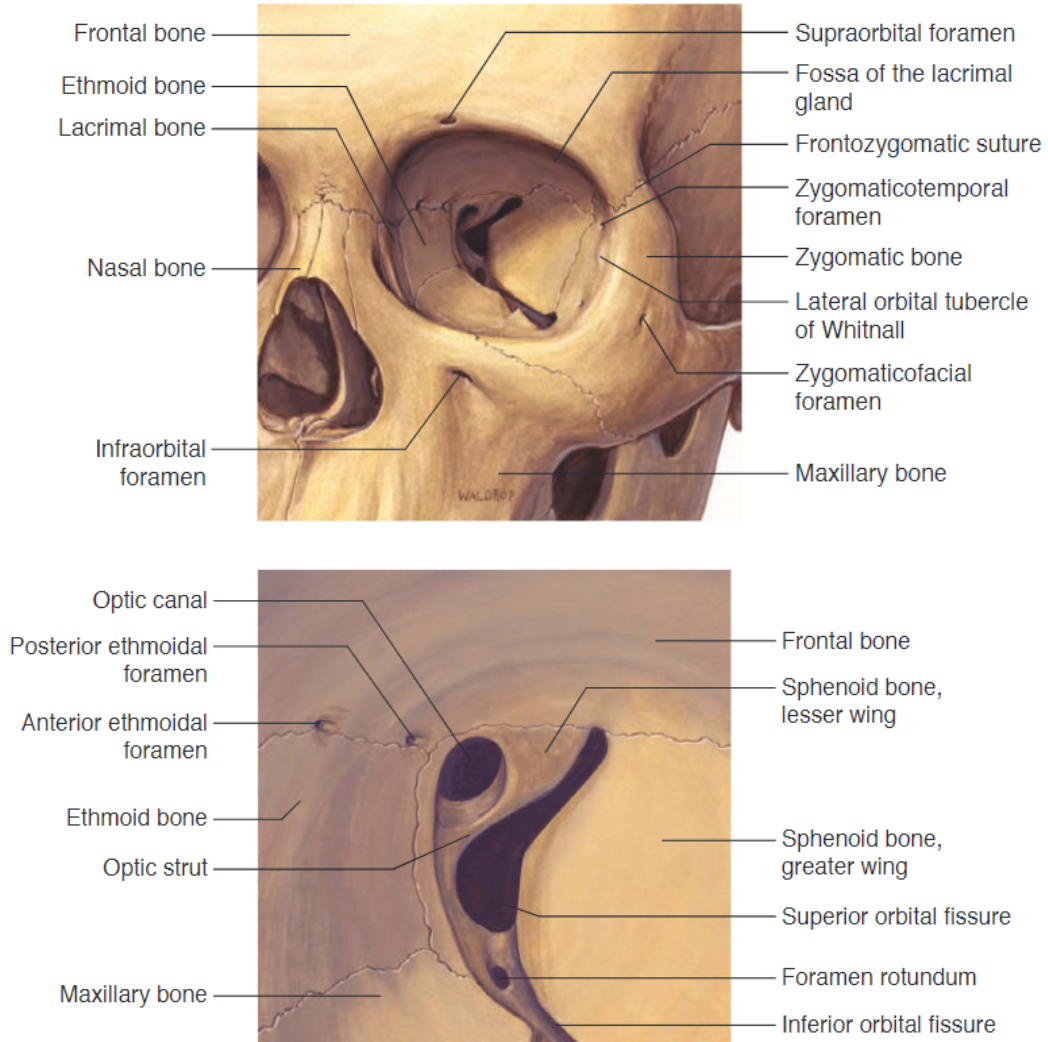
Ο οστέινος κόγχος

Ο οφθαλμικός κόγχος είναι μία οστέινη κοιλότητα στο σπλαχνικό κρανίο. Έχει σχήμα αποιοειδές ή τετράπλευρης πυραμίδας με τη κορυφή προς τα πίσω, έσω και λίγο άνω. Η βάση αυτής της πυραμίδας έχει πλάτος 4 cm και ύψος 3.5 cm, ενώ η κορυφή του κόγχου βρίσκεται 44-50 mm προς τα πίσω (1). Το περιεχόμενο του κόγχου περιλαμβάνει τον οφθαλμικό βολβό, τους εξοφθάλμιους μύες, την δακρυϊκή συσκευή, λίπος, αιμοφόρα αγγεία, νεύρα και συνδετικό ιστό. Η σύνθετη δομή του επιτρέπει την προστασία του βολβού από εξωτερικούς παράγοντες και τραυματισμού, την βολβοστροφή σε 3 άξονες, παρέχοντας μία οδό για μετάδοση σήματος μεταξύ του οφθαλμού και του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η κατανόηση της ανατομίας του οφθαλμικού κόγχου είναι εξαιρετικά σημαντική για την κατανόηση των παθολογικών διεργασιών, όπως η διασπορά μία κακοήθους βλάβης ή λοίμωξης εντός και εκτός του κόγχου, βλάβης στην οφθαλμοκίνηση, συμπιεστικές και τραυματικές οπτικές νευροπάθειες, καθώς και ασφαλή χειρουργική προσπέλαση και σε διεγχειρητικούς χειρισμούς (2-4).

Τα έσω τοιχώματα των κόγχων είναι παράλληλα μεταξύ τους και βρίσκονται απόσταση 2.5 cm, ενώ χωρίζονται από την ρινική κοιλότητα και τους παραρρίνιους κόλπους. Τα έξω τοιχώματα των κόγχων σχηματίζουν μεταξύ τους (στην υποθετική επέκταση τους προς τα πίσω) γωνία 90°. Κάθε κόγχος σχηματίζεται από 7 οστά. Το μετωπιαίο, την άνω γνάθο, το ζυγωματικό, το σφηνοειδές, το ηθμοειδές, το υπερώιο και το δακρυϊκό (Εικ.1). Στο κόγχο διακρίνουμε το έδαφος, την οροφή, το έσω και το έξω τοίχωμα (5).

Η οροφή του κόγχου αποτελείται από τη κογχική απόφυση του μετωπιαίου οστού και την ελάσσονα πτέρυγα του σφηνοειδούς. Το έσω τοίχωμα σχηματίζεται από τη μετωπιαία απόφυση της άνω γνάθου, το δακρυϊκό οστό, το πολύ λεπτό παπυρώδες πέταλο του ηθμοειδούς και ένα μικρό τμήμα του σώματος του σφηνοειδούς. Το έδαφος του κόγχου σχηματίζεται από την κογχική επιφάνεια της άνω γνάθου, το κογχικό τμήμα του ζυγωματικού οστού και τη κογχική απόφυση του υπερώιου οστού. Τέλος, το έξω τοίχωμα του κόγχου σχηματίζεται από την μείζονα πτέρυγα του σφηνοειδούς και το ζυγωματικό οστό. Το έξω τοίχωμα είναι το πιο

παχύ από τα τοιχώματα του κόγχου και προς τα εμπρός, προς την είσοδο του κόγχου, είναι ιδιαίτερα ισχυρό. Στο έξω τοίχωμα του κόγχου και στη κογχική επιφάνεια του ζυγωματικού οστού υπάρχει μικρό οστέινο φύμα (το φύμα του Whitnall), όπου προσφύεται η απονεύρωση του ανελκτήρος μυός και ο έξω βλεφαρικός σύνδεσμος (6,7).



Εικόνα 1. Ο οστέινος κόγχος. Απεικονίζονται τα οστά που σχηματίζουν τον κόγχο όπως φαίνονται από την πρόσθια όψη. Επιπλέον διακρίνονται 3 μείζονες δομές που σχηματίζονται στην κορυφή του κόγχου: το οπτικό τρήμα, η άνω κογχική σχισμή και η κάτω κογχική σχισμή (8).

Ο συνολικός όγκος του κόγχου είναι περίπου 30 cm³ (9) (Πίνακας 1), ενώ το <25% αυτού αποτελείται από τον οφθαλμικό βολβό, ο οποίος έχει όγκο 6-7 cm³.(10)

Επειδή τα κογχικά οστά οριοθετούν μία μη-εκτατή κοιλότητα, παθολογικές χωροκατακτητικές καταστάσεις όπως μία φλεγμονή ή νεοπλασία δημιουργούν κλινικές εκδηλώσεις συμφόρησης του κόγχου που συνοδεύονται από πρόπτωση, μειωμένη λειτουργία εξοφθάλμιων μυών και πιθανώς, μείωση της οπτικής οξύτητας (11).

Πίνακας 1. Διαστάσεις οφθαλμικού κόγχου

Όγκος.....	30 cm ³
Ύψος της βάσης του κόγχου.....	35 mm
Πλάτος της βάσης του κόγχου.....	40-45 mm
Μήκος του έσω τοιχώματος του κόγχου.....	40-45 mm
Απόσταση οπισθίου τοιχώματος του βολβού από το οπτικό τρήμα.....	18 mm
Μήκος του ενδοκογχικού τμήματος του οπτικού νεύρου.....	25-30 mm

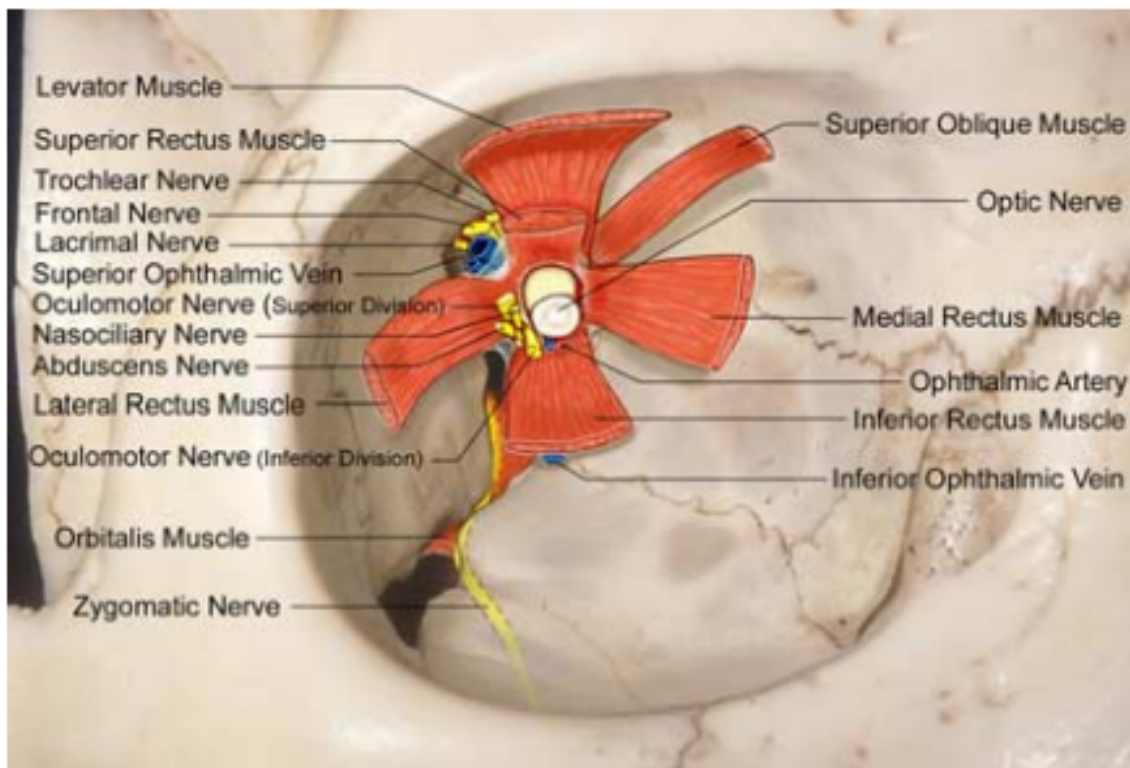
Τα οστά που σχηματίζουν το κόγχο περιβάλλονται από το περικόγχιο, που είναι στην ουσία το περίοστεο που εμφύεται ισχυρά στα σημεία των ραφών, των σχισμών και των τρημάτων όπως επίσης και στον τροχιλιακό βόθρο, όπου συνδέεται με το χόνδρινο τμήμα της τροχιλίας στο κογχικό διάφραγμα, που αποτελείται από πυκνό συνδετικό ιστό και εκτείνεται από το περίοστεο της εισόδου του κόγχου και προχωρεί κάτω από τον σφιγκτήρα προς τους ταρσούς των βλεφάρων. Η σημασία αυτής της ανατομικής κατασκευής είναι σημαντική γιατί εμποδίζει την μετάδοση λοιμώξεων του προσώπου προς το εσωτερικό του κόγχου (12).

Μεταξύ του κόγχου και του μέσου κρανιακού βόθρου υπάρχουν σημαντικά τρήματα και σχίσματα που επιτρέπουν τη διόδο αγγείων και νεύρων (13):

- *Το οπτικό τρήμα*, το οποίο σχηματίζεται από τις ρίζες της ελάσσονος πτέρυγας του σφηνοειδούς οστού, δημιουργεί επικοινωνία μεταξύ της κοιλότητας του κόγχου και του μέσου κρανιακού βόθρου. Από το οπτικό τρήμα εξέρχεται το οπτικό νεύρο και εισέρχεται στο κόγχο η οφθαλμική αρτηρία
- *Το υπερκόγχιο σχίσμα* είναι το χάσμα μεταξύ της ελάσσονος και της μείζονος πτέρυγας του σφηνοειδούς οστού και βρίσκεται μεταξύ της οροφής και του έξω τοιχώματος του κόγχου. Δίνει επίσης επικοινωνία μεταξύ της κοιλότητας του κόγχου και του μέσου κρανιακού βόθρου. Μέσα από το υπερκόγχιο σχίσμα περνούν: το κοινό κινητικό νεύρο, ο πρώτος κλάδος του τριδύμου νεύρου, το τροχιλιακό νεύρο, τα συμπαθητικά νεύρα, το απαγωγό νεύρο και οι άνω οφθαλμικές φλέβες.

- Το υποκόγχιο σχίσμα βρίσκεται μεταξύ του εδάφους και του έξω τοιχώματος του κόγχου. Μεταφέρει το δεύτερο κλάδο του τριδύμου και την κάτω οφθαλμική φλέβα

Μπροστά από το οπτικό τρήμα και το υπερκόγχιο σχίσμα βρίσκεται μία κυλινδρική δεσμίδα συνδετικού ιστού, που ονομάζεται δακτύλιος του Zinn. Από τον κοινό τενόντιο δακτύλιο του Zinn, εκφύονται οι 4 ορθοί βολβοκινητικοί μύες (14). Στην παρακάτω εικόνα (Εικ.2) φαίνονται οι σχέσεις μεταξύ νευροαγγειακών δομών του κόγχου και του δακτυλίου του Zinn.

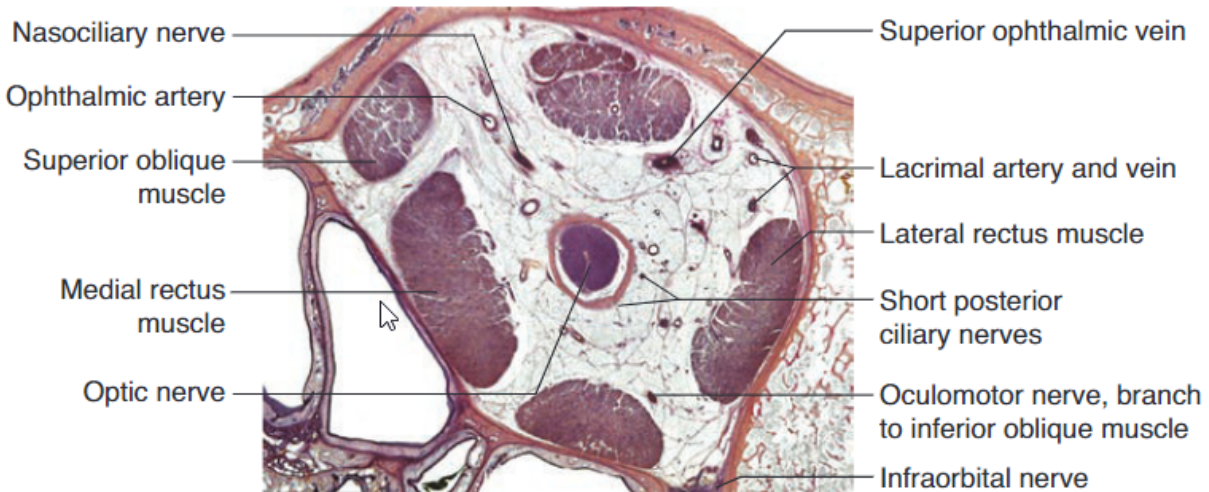


Εικόνα 2. Απεικονίζεται ο δεξιός κόγχος μαζί με τον κοινό τενόντιο δακτύλιο από όπου προέρχονται οι 4 ορθοί μύες. Οι δομές που εισέρχονται στο κόγχο μέσω του δακτυλίου του Zinn είναι το οπτικό νεύρο και η οφθαλμική αρτηρία (μέσω του οπτικού τρήματος) και τα άνω και κάτω τμήματα του κοινού κινητικού νεύρου, το απαγωγό νεύρο, το οφθαλμορρινικό νεύρο (όλα μέσω της άνω οφθαλμικής σχισμής). Το μετωπιαίο νεύρο, το δακρυϊκό νεύρο, το τροχιλιακό νεύρο και η άνω οφθαλμική φλέβα εισέρχονται στον κόγχο έξω από τον κοινό δακτύλιο του Zinn, μέσω του άνω κογχικού τρήματος (6).

Οι εξοφθάλμιοι βολβοκινητικοί μύες

Οι εξοφθάλμιοι μύες είναι υπεύθυνοι για τη κίνηση του οφθαλμού αλλά και τη σύγχρονη κίνηση των βλεφάρων. Όλοι οι εξοφθάλμιοι μύες, εκτός από τον κάτω λοξό μυ, εκφύονται από την κορυφή του κόγχου και πορεύονται πρόσθια για να προσφουθούν επί του βολβού ή επί των βλεφάρων. Οι 4 ορθοί μύες, όπως αναφέρθηκε ανώτερα, προέρχονται από το δακτύλιο του Zinn. Ο *ανεκκτήρας του άνω βλεφάρου* προέρχεται πάνω από το δακτύλιο από την ελάσσονα πτέρυγα του σφηνοειδούς. Ο *άνω λοξός μυς* εκφύεται έσω από τον ανεκκτήρα μυ και πορεύεται πρόσθια προς την τροχιλία, η οποία είναι ένας χόνδρινος δακτύλιος πίσω από την άνω έσω γωνία του κόγχου. Εκεί ο μυς αφού περάσει μέσα από την τροχιλία, ανακάμπει προς τα πίσω, περνά κάτω από τον άνω ορθό και προσφύεται στο σκληρό πάνω και λίγο προς τα έξω από τον οπίσθιο πόλο του οφθαλμού. Ο *κάτω λοξός* είναι ο μόνος μυς, ο οποίος ξεκινά από το πρόσθιο τμήμα του κόγχου. Εκφύεται από ένα εντύπωμα που βρίσκεται ακριβώς μέσα από το κάτω κογχικό χείλος που συνέχεια με το δακρυϊκό βόθρο. Προχωρά προς τα πίσω, κάτω από τον κάτω ορθό και καταφύεται κάτω και λίγο προς τα έξω από τον οπίσθιο πόλο του οφθαλμού (15,16).

Στο πρόσθιο μέρος του κόγχου, οι ορθοί μύες συνδέονται με μία μεμβράνη γνωστή ως διαμυϊκό διάφραγμα (intermuscular septum). Σε στεφανιαία άποψη, η μεμβράνη αυτή σχηματίζει ένα δακτύλιο που διαχωρίζει το κογχικό λίπος σε ενδοκωνικό και εξωκωνικό. Αυτοί οι ανατομικοί διαχωρισμοί είναι πολύ χρήσιμοι στη περιγραφή της θέσης μίας μάζας σε μία εξέταση μαγνητικής ή υπολογιστικής τομογραφίας. Η πληροφορία αυτή είναι επίσης ιδιαίτερα χρήσιμη για την χειρουργική προσπέλαση μίας βλάβης. Οι δομές του κόγχου διαχωρίζονται περαιτέρω με συνδετικό ιστό που περιβάλλει και στηρίζει το βολβό, το οπτικό νεύρο και τους εξοφθάλμιους μύες. Ο τραυματισμός στη περιοχή του κόγχου μπορεί να διαταράξει το υποστηρικτικό σύστημα και να προκαλέσει μετάθεση του ανατομικού άξονα του βολβού ή περιορισμό στη βολβοστροφή. Συχνά η διπλωπία που προκαλείται από ένα τραύμα οφείλεται σε εγκλωβισμό των συνδετικών ιστών και όχι στους οφθαλμοκινητικούς μύες (17,18).



Εικόνα 3. Στεφανιαία τομή στο μέσο του κόγχου στο σημείο μέγιστης απόκλισης των εξοφθάλμιων μυών (8).

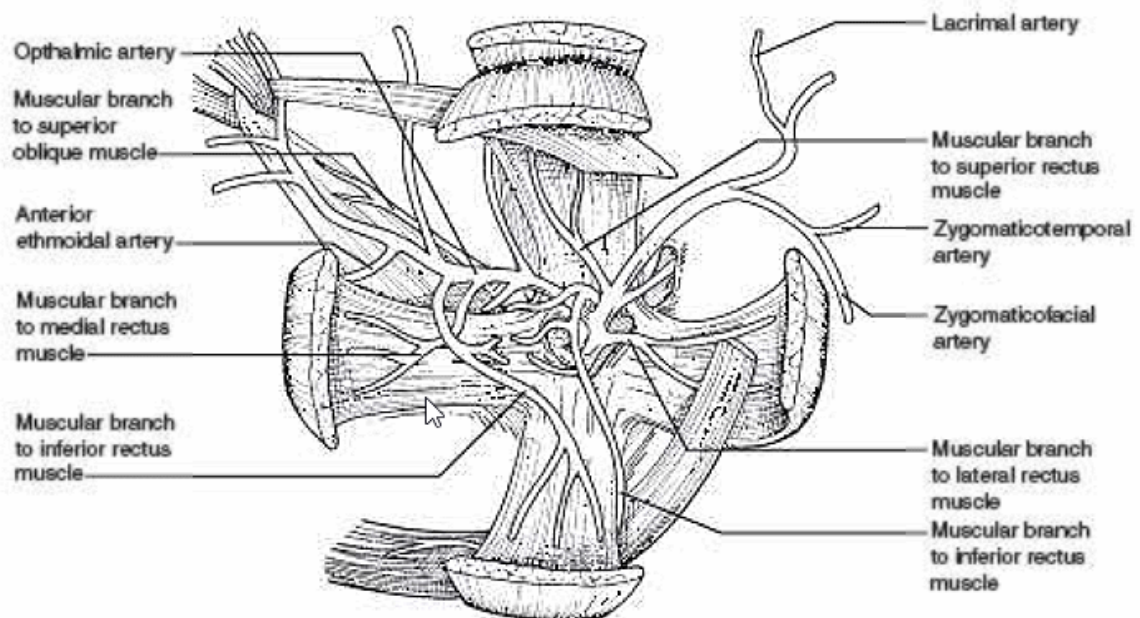
Οι 4 ορθοί μύες καταφύονται στο βολβό μπροστά από τον ισημερινό. Η γραμμή η οποία ενώνει τις καταφύσεις των ορθών μυών σχηματίζει ένα σπειροειδές όπως είχε περιγράψει ο Tillaux. Το σπειροειδές αυτό αρχίζει στον έσω ορθό, του οποίου η κατάφυση είναι πλησιέστερα στο σκληροκερατοειδές όριο (5.5 mm) και περνά από τον κάτω ορθό (6.5 mm), έξω ορθό (6.9 mm) για να φτάσει στον άνω ορθό, του οποίου η κατάφυση είναι πιο μακρινή από το σκληροκερατοειδές όριο (7.7 mm) (19).

Έλυτρα από περιτονία τα οποία συνδέονται με τη κάψα του Tenon περιβάλλουν όλους τους μύες και σχηματίζουν ένα είδος συνδέσμων, τα *συνδεσμικά πτερύγια*, τα οποία φθάνουν στο περίοστεο του κόγχου. Τα συνδεσμικά πτερύγια είναι ιδιαίτερα αναπτυγμένα γύρω από τον έσω και τον έξω ορθό, όπου λειτουργούν ως φρένα για τις υπέρμετρες κινήσεις του βολβού, τις οποίες και περιορίζουν.

Όλοι οι μύες νευρώνονται από το κοινό κινητικό νεύρο εκτός από τον έξω ορθό, ο οποίος νευρώνεται από το απαγωγό νεύρο και τον άνω λοξό, ο οποίος νευρώνεται από το τροχλιακό νεύρο (7).

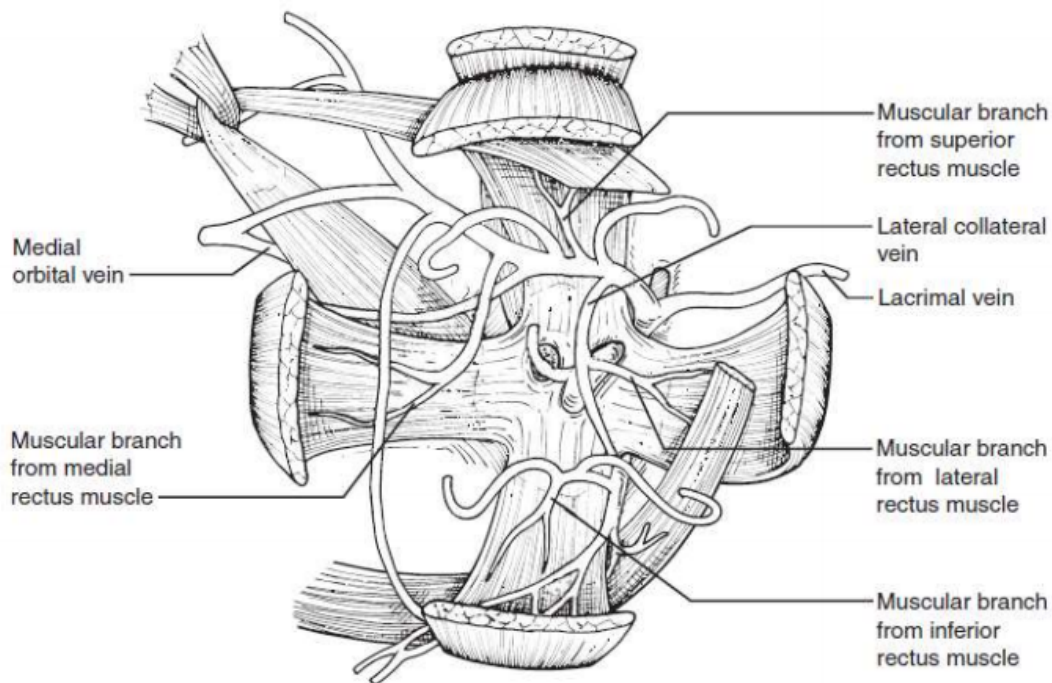
Αγγειακή τροφοδοσία του κόγχου

Η αρτηριακή παροχή του οφθαλμικού κόγχου προέρχεται από τον οφθαλμικό κλάδο της έσω καρωτίδας με ποικίλο βαθμό αναστομώνσεων μεταξύ της κυκλοφορίας του προσώπου και της έξω καρωτίδας. Η οφθαλμική αρτηρία εισέρχεται στο κόγχο μέσω του οπτικού τρήματος, κάτω και κροταφικά του οπτικού νεύρου. Στη συνέχεια περνώντας πάνω από το νεύρο, κινείται προς τα έσω μαζί του δίνοντας ποικίλους κλάδους. Αυτοί οι κλάδοι πορεύονται προς καθένα εξοφθαλμίο μυ, τροφοδοτώντας τους μύες ενδοκωνικά. Ένας επιπλέον κλάδος της οφθαλμικής αρτηρίας τροφοδοτεί τον δακρυϊκό αδένα, ενώ στη πορεία του δίνει τον ζυγωμετωπικό κλάδο και το ζυγωκροταφικό κλάδο που διαπιτρώνουν το έξω τοίχωμα του κόγχου και τελικά αναστομώνονται με την έξω καρωτιδική κυκλοφορία (Εικ.4). Η κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς διαπερνά την μήνιγγα που περιβάλλει το οπτικό νεύρο περίπου 1 cm οπίσθια του βολβού, τροφοδοτώντας τον αμφιβληστροειδή. Ένας υπερκόγχιος κλάδος πορεύεται μαζί με τον ανελκτήρα μυ, παράλληλα με το μετωπιαίο νεύρο, από τον οποίο προέρχονται οι πρόσθιες και οπίσθιες ηθμοειδικές αρτηρίες, και τελικά θα διαιρεθεί παρέχοντας αιμάτωση στο άνω και κάτω βλέφαρο καθώς και στη περιοχή του μέσου κανθού και της ρινός (7,20–22).



Εικόνα 4: Πρόσθια άποψη της αρτηριακής κυκλοφορίας του κόγχου (7)

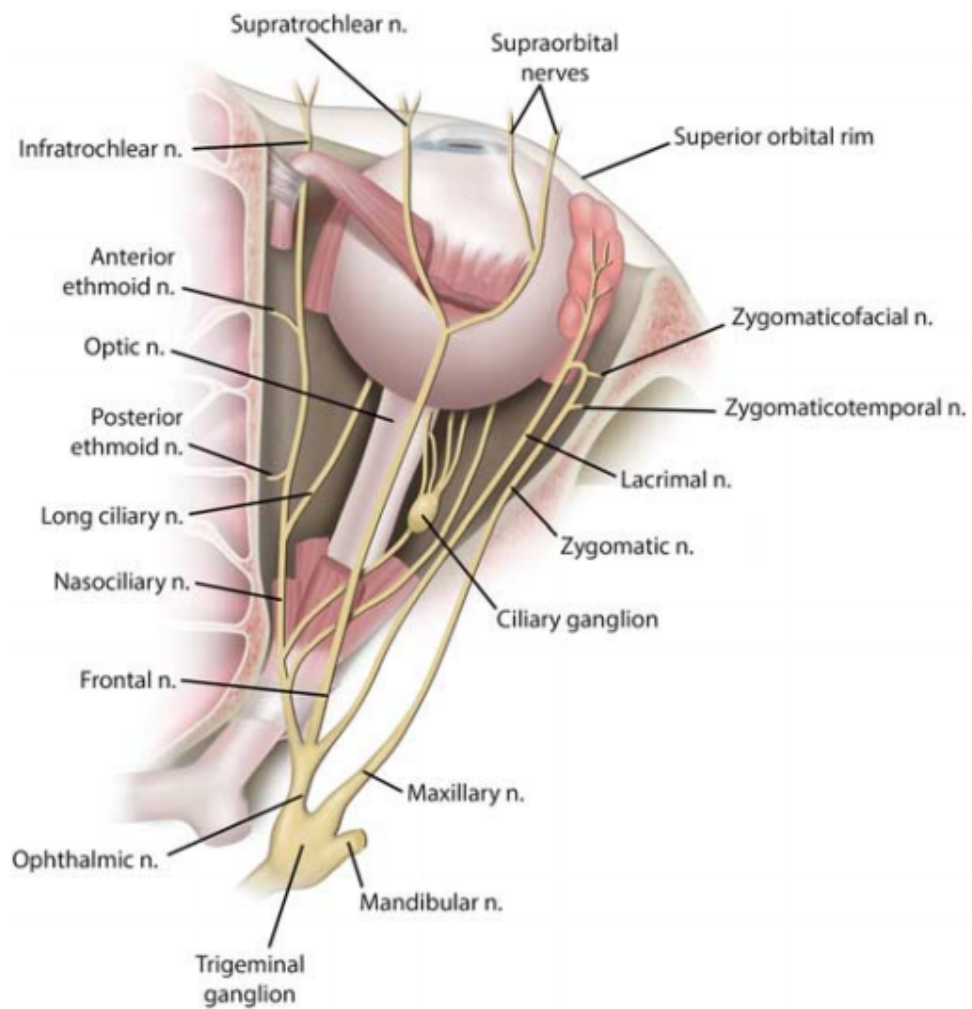
Η φλεβική αποχέτευση του κόγχου πραγματοποιείται μέσω των άνω και κάτω οφθαλμικών φλεβών. Η άνω οφθαλμική φλέβα προέρχεται από το μέσο του κόγχου ως συμβολή της γωνιαίας φλέβας, της υπερτροχίλιας και της υπερκόγχιας φλέβας. Όπως πορεύεται οπισθίως, ενώνεται με τις φλέβες των βολβοκινητικών μυών, τις περιδίνητες φλέβες (που αποχετεύουν από τον βολβό) και τις ηθμοειδείς φλέβες και στη συνέχεια διασχίζει προς τα έξω και κάτω από τον άνω ορθό, όπου ενώνεται με τη δακρυϊκή φλέβα και εξέρχεται από τον κόγχο μέσω της άνω κογχικής αύλακας, καταλήγοντας στον σηραγγώδη κόλπο. Η κάτω οφθαλμική φλέβα προέρχεται από ένα μικρό πλέγμα αθροιστικών φλεβών από τον κατώτερο κόγχο ενώ και αυτή θα ενωθεί με τις περιδίνητες φλέβες και θα εξέλθει από την κάτω κογχική αύλακα για να ενωθεί με το πτερυγοειδές πλέγμα (Εικ.5). Υπάρχει ποικιλομορφία στις διασυνδέσεις μεταξύ της κάτω και της άνω οφθαλμικής φλέβας (7,23).



Εικόνα 5: Πρόσθια άποψη της φλεβικής αποχέτευσης του κόγχου (7)

Νεύρα που διέρχονται από το κόγχο

Το οπτικό νεύρο εξέρχεται από το οπίσθιο τοίχωμα του βολβού και κινείται οπίσθια και προς τα έσω με κατεύθυνση προς το οπτικό κανάλι. Το οπτικό νεύρο είναι μία προέκταση το ΚΝΣ, που περιβάλλεται από τις μήνιγγες. Η κογχική μοίρα του οπτικού νεύρου έχει κατά μέσο όρο μήκος 30 mm και διάμετρο 4 mm. Η σκληρά μήνιγγα προσφύεται στον δακτύλιο του Zinn στη κορυφή του κόγχου και είναι συνεχής με το περιόστεο στο οπτικό τρήμα (24). Η οφθαλμική αρτηρία πορεύεται κάτω από το νεύρο. Οι εξοφθάλμιοι μύες νευρώνονται από τα κρανιακά νεύρα. Το κοινό κινητικό νεύρο χωρίζεται σε άνω και κάτω κλάδους παράλληλα με το έξω τοίχωμα του σηραγγώδους κόλπου πριν την είσοδο του στον κόγχο μέσω της άνω κογχικής αύλακας. Ο άνω κλάδος νευρώνει τον κάτω ορθό και τον κάτω λοξό μυ. Οι κλάδοι του νεύρου εισέρχονται στους μύες από τον ενδοκωνικό χώρο και έτσι προστατεύονται από εξωτερικούς τραυματισμούς. Ο κάτω κλάδος φέρει επίσης παρασυμπαθητικές ίνες προς το ακτινωτό γάγγλιο, το οποίο εντοπίζεται περίπου 1cm οπίσθια του βολβού και παρέχει νεύρωση στον ακτινωτό σώμα και το σφικτήρα της ίριδας. Τραυματισμός σε αυτές τις ίνες μπορεί να προκαλέσει ελλείμματα στα κορικά αντανεκλαστικά και στη προσαρμογή. Το τροχιλιακό νεύρο, διέρχεται μέσω του σηραγγώδους κόλπου και εισέρχεται στο βολβό από την άνω οφθαλμική αύλακα, έξω από το δακτύλιο του Zinn. Πορεύεται άνω και παράλληλα με τον άνω ορθό μυ. Το απαγωγό νεύρο, το οποίο νευρώνει τον έξω ορθό μυ, εξέρχεται από το σηραγγώδη κόλπο μέσω της άνω οφθαλμικής αύλακας και πορεύεται προς τα έξω για να εισέλθει στο μυ από την ενδοκωνική επιφάνεια. Η αισθητική νεύρωση στο κόγχο προέρχεται στο μεγαλύτερο βαθμό από τον οφθαλμικό κλάδο του τριδύμου νεύρου. Ο γναθιαίος κλάδος παρέχει ένα μικρό ποσοστό στην νεύρωση του κατώτερου κόγχου. Ο οφθαλμικός κλάδος διαιρείται περαιτέρω σε δακρυϊκό, μετωπιαίο και οφθαλμορρινικό. Ο δακρυϊκός κλάδος πορεύεται στον εξωκωνικό χώρο στην εξωτερική πλευρά του κόγχου και καταλήγει στον δακρυϊκό αδένα. Ο μετωπιαίος κλάδος πορεύεται πρόσθια και έσω από τον ανελκτήρα μυ και διαιρείται περαιτέρω σε άνω κογχικό κλάδο και σε άνω τροχιλικό νεύρο. Το ρινοδακρυϊκό νεύρο εισέρχεται εντός του κόγχου μέσω της άνω οφθαλμικής αύλακας και πορεύεται πρόσθια πάνω από το οπτικό νεύρο. Επιπλέον ίνες θα σχηματίσουν τα μακρά ακτινοειδή νεύρα που παρέχουν νεύρωση στην επιφάνεια του κερατοειδούς. Ο οφθαλμικός κλάδος τέλος πορεύεται πρόσθια και θα δώσει τα πρόσθια και οπίσθια ηθμοειδικά νεύρα. Τελικά, εξέρχεται από τον κόγχο ως κάτω τροχιλικό νεύρο (7,11). (Εικ.6)



Εικόνα 6: Αισθητικά νεύρα του κόγχου. Απεικονίζεται μία εγκάρσια άποψη του δεξιού κόγχου. Ο οφθαλμικός κλάδος του τριδύμου διακλαδίζεται στο δακρυϊκό, μετωπιαίο και οφθαλμορρινικό νεύρο, τα οποία εισέρχονται στο κόγχο μέσω της άνω κογχικής αύλακας. Το γναθιαίο νεύρο διακλαδίζεται στο ζυγωματικό νεύρο και στο κάτω κογχικό νεύρο τα οποία εισέρχονται στο κόγχο μέσω της κάτω κογχικής σχισμής. Επίσης απεικονίζονται το οπτικό νεύρο και το ακτινωτό γάγγλιο (12).

Βασικές παθήσεις του κόγχου

Οι παθήσεις του κόγχου μπορούν να ταξινομηθούν σε 4 βασικές κατηγορίες:

- *Φλεγμονώδεις* (οξείες, υποξείες και χρόνιες)
- *Χωροκατακτητικές νεοπλασίες* (που προκαλούν πρόπτωση)
- *Κατασκευαστικές* (συγγενείς παθήσεις ή επίκτητες αλλαγές στην οστέινη δομή του κόγχου)
- *Αγγειακές* (φλεβικές ή αρτηριακές βλάβες με χαρακτηριστική διακύμανση στη βαρύτητα των συμπτωμάτων)

Φλεγμονώδεις παθήσεις

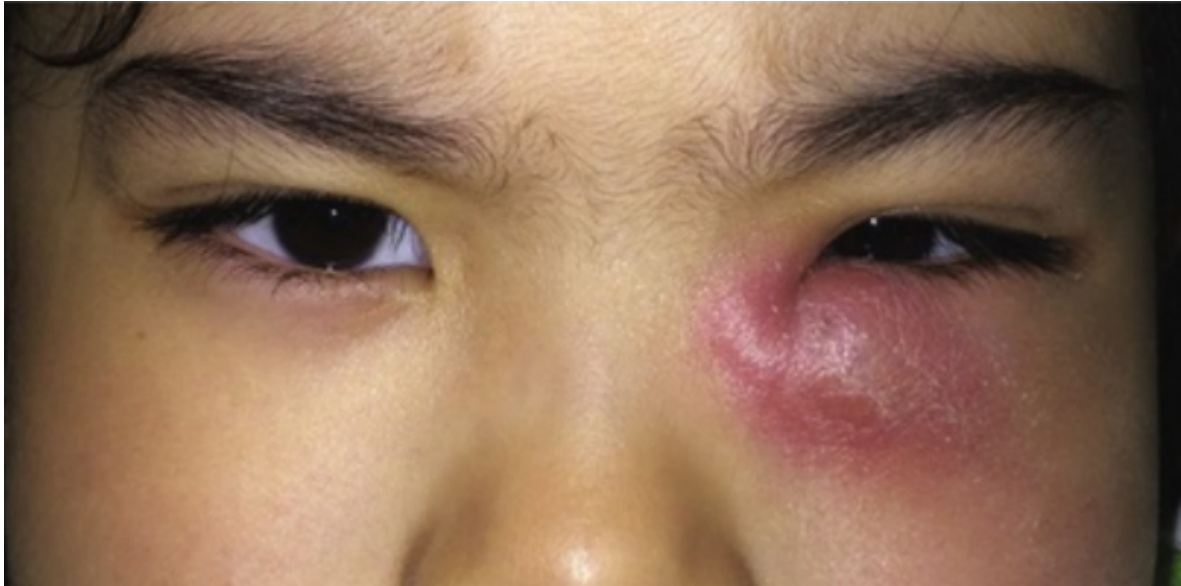
Οι φλεγμονώδεις παθήσεις του κόγχου περιλαμβάνουν ένα μεγάλο εύρος διαταραχών οι οποίες μπορούν να διαιρεθούν σε παθήσεις με συγκεκριμένη αιτία (ειδικές) και με απροσδιόριστη αιτία (μη-ειδικές). Πριν τεθεί η διάγνωση της μη-ειδικής νόσου, πρέπει να αποκλειστούν οι πιθανές λοιμώδεις και αυτοάνοσες αιτίες (25–28).

Λοιμώδεις φλεγμονές

Κυτταρίτιδα μαλακών μορίων: Οι περισσότερες περιπτώσεις κυτταρίτιδας προέρχονται από βακτηριακή λοίμωξη· όμως, η κυτταρίτιδα που προέρχεται από μη-λοιμώδεις αιτίες (πχ. αυτοάνοση, κακοήθης, ξένο σώμα) μπορεί να μιμηθούν μία βακτηριακή λοίμωξη. Ο καθορισμός της αιτίας της κυτταρίτιδας επιτρέπει την έγκαιρη και αποτελεσματική θεραπεία. Οι βακτηριακές λοιμώξεις του κόγχου και τον περικογχικών μαλακών μορίων προέρχονται από 3 κύριες πηγές:

1. Απευθείας μετάδοση από τα γειτονικά ιγμόρεια, δακρυοκυστίτιδα ή δακρυοαδενίτιδα
2. Απευθείας ενοφθαλμισμός από τραύμα ή μόλυνση του υπερκείμενου δέρματος
3. Αιματολογική διασπορά από απομακρυσμένο σημείο (πχ. ωτίτιδα, πνευμονία, ενδοκαρδίτιδα)

Προδιαφραγματική κυτταρίτιδα: περιλαμβάνει τις δομές που βρίσκονται πρόσθια του κογχικού διαφράγματος. Το οίδημα των βλεφάρων, το ερύθημα, και η φλεγμονή μπορεί να είναι εκσεσημασμένα, ενώ ο βολβός και οι βαθύτεροι ιστοί του κόγχου να παραμένουν άθικτοι. Συνεπώς η λειτουργία της κόρης, η όραση, η οφθαλμοκινητικότητα και η θέση του βολβού δεν επηρεάζονται. Επίσης, ο πόνος κατά την βολβοστροφή και η χύμωση του επιπεφυκότα απουσιάζουν χαρακτηριστικά (28).



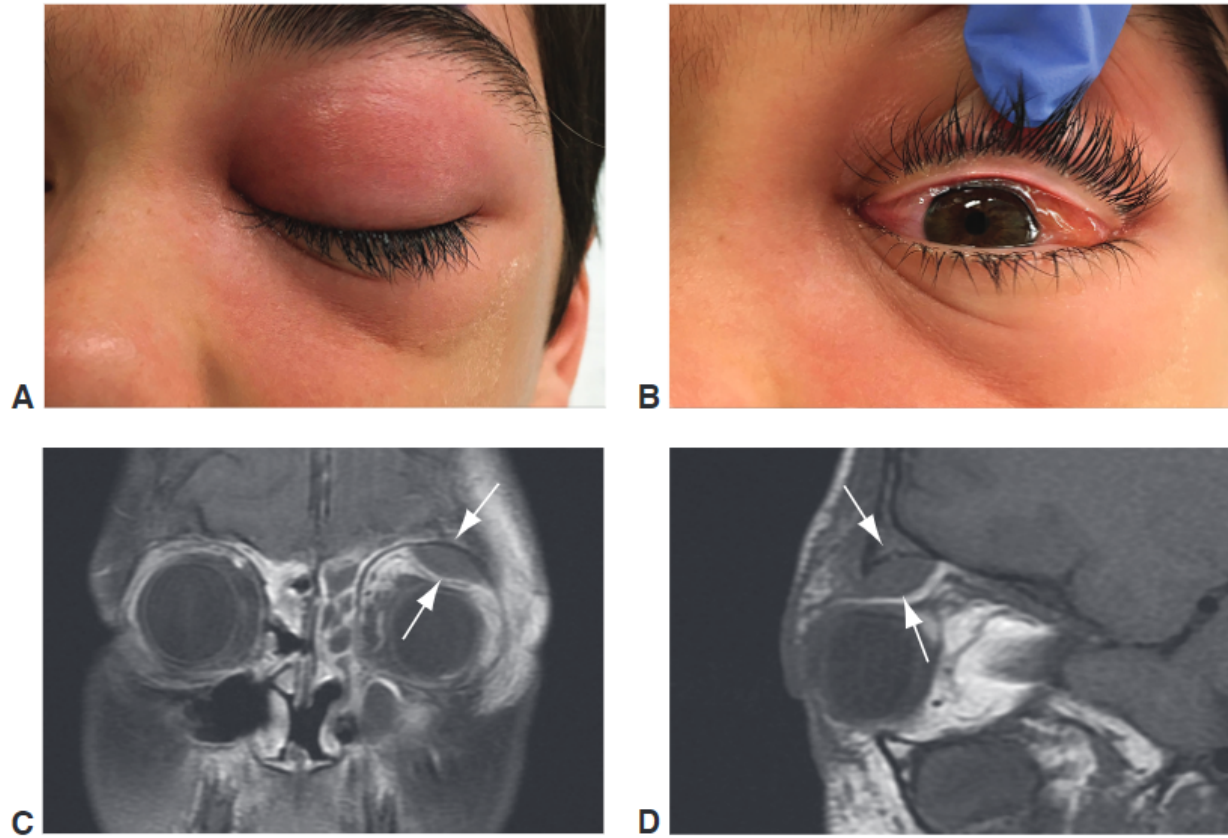
Εικόνα 7: Ασθενής 10 ετών με προδιαφραγματική κυτταρίτιδα που επεκτάθηκε από οξεία δακρυοκυστίτιδα. Ο οφθαλμός παραμένει ήρεμος χωρίς χύμωση ή πρόπτωση (9).

Η αντιβιοτική θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει το συντομότερο δυνατόν, ειδικά σε παιδιά. Εάν το οίδημα των βλεφάρων είναι τόσο έντονο ώστε να μην μπορεί να εξεταστεί η κινητικότητα του βολβού, στη διαχείριση του ασθενούς θα πρέπει να συμπεριληφθεί η υπολογιστική τομογραφία των οφθαλμικών κόγχων. Σε παιδιά και εφήβους η αντιβιοτική αγωγή *per os* είναι συνήθως επαρκής (πχ. κεφαλοσπορίνη για μόλυνση πρόσθιας αιτιολογίας ή αμοξυκιλίνη/κλαβουλανικό οξύ για επέκταση φλεγμονής από παραρρίνιους κόλπους). Σε ηλικιωμένους μία προδιαφραγματική κυτταρίτιδα μπορεί να συμπεριφέρεται διαφορετικά παρουσιάζοντας λιγότερο εμφανή σημεία. Επίσης η ανταπόκριση στη θεραπεία μπορεί να καθυστερήσει. Εάν ο ασθενής δεν έχει ικανοποιητική ανταπόκριση σε *per os* αντιβιοτική αγωγή μέσα σε 48 ώρες ή εάν υπάρχει συμμετοχή του κόγχου, θα πρέπει να χορηγηθεί, ενδοφλέβια αγωγή (29,30).

Κυτταρίτιδα κόγχου: περιλαμβάνει τις δομές πίσω από το κογχικό διάφραγμα, και στη πλειοψηφία των περιπτώσεων προκύπτει σαν δευτερογενής επέκταση από οξεία ή χρόνια βακτηριακή παραρρινοκολπίτιδα. Τα κλινικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν πυρετό, λευκοκυττάρωση (75% των περιπτώσεων), ερύθημα, πρόπτωση, χύμωση, βλεφαρόπτωση και περιορισμό μαζί με άλγος κατά τις οφθαλμικές κινήσεις (Εικ.8Α,Β). Η μειωμένη οπτική οξύτητα, η επηρεασμένη αντίληψη χρωμάτων, ο περιορισμός των οπτικών πεδίων και οι διαταραχές της κόρης είναι ενδεικτικές οπτικής νευροπάθειας και απαιτείται άμεση διερεύνηση και επιθετική διαχείριση. Η καθυστέρηση στην αγωγή μπορεί να οδηγήσει σε τύφλωση, θρόμβωση του σηραγγώδους κόλπου, μηνιγγίτιδα ή και θάνατο. Η αντιβιοτική θεραπεία σε ενήλικες περιλαμβάνει μεγάλο εύρος φαρμάκων επειδή τέτοιου είδους λοιμώξεις περιλαμβάνουν πολλαπλούς μικροοργανισμούς συμπεριλαμβανομένων gram θετικούς κόκκους, όπως ο *H. Influenza* και η *Moraxella catarrhalis*, καθώς και αναερόβια. Στα παιδιά η κυτταρίτιδα του κόγχου προκαλείται συνήθως από gram θετικούς μικροοργανισμούς και σπάνια θα χρειαστεί χειρουργική παροχέτευση της φλεγμονής. Η προοδευτική πρόπτωση και η μη ανταπόκριση στη θεραπεία είναι ενδεικτική της δημιουργίας αποστήματος, κάτι που μπορεί να ανιχνευθεί και στην υπολογιστική τομογραφία με τη χρήση σκιαγραφικού (Εικ.7Γ,7Δ). Όταν η αρχική συντηρητική αγωγή αποτυγχάνει, τότε θα πρέπει να υπάρξει σκέψη για χειρουργική παροχέτευση του αποστήματος. Τα κριτήρια που ενισχύουν την σκέψη για χειρουργική παρέμβαση είναι (31):

- Ασθενής ηλικίας >9 ετών
- Παρουσία μετωπιαίας παραρρινοκολπίτιδας
- Μεγάλο απόστημα στην εξωτερική μεριά του κόγχου
- Υποψία αναερόβιας λοίμωξης (παρουσίας αέρα στην υπολογιστική τομογραφία)
- Υποτροπή προηγούμενης κυτταρίτιδα κόγχου
- Παρουσία χρόνια παραρρινοκολπίτιδας (πχ. σε πολύποδες ρινός)
- Οξεία προσβολή του οπτικού νεύρου
- Μόλυνση οδοντικής προέλευσης (όπου η παρουσία αναερόβιου μικροοργανισμού είναι πολύ συχνότερη).

Επειδή η κυτταρίτιδα του κόγχου θα ανταποκριθεί στη θεραπεία στους περισσότερους ασθενείς, οι κογχικές λοιμώξεις σπάνια θα επεκταθούν οπισθίως στον σηραγγώδη κόλπο. Η θρόμβωση του σηραγγώδους κόλπου συνοδεύεται με ταχεία αύξηση της πρόπτωσης του οφθαλμού, και ομόπλευρη οφθαλμοπληγία (32,33).



Εικόνα 8: Κυτταρίτιδα κόγχου αριστερού οφθαλμού. Α. Περιοφθαλμικό οίδημα και βλεφαρόπτωση. Β. Παρουσία χύμωσης επιπεφυκότα κατά την κλινική εξέταση, Γ,Δ. Μαγνητική τομογραφία (T1 ακολουθία) με έγχυση γαδολινίου αποκαλύπτει ένα απόστημα υπό το περιόστεο (25).

Μη-λοιμώδεις φλεγμονές

Θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια: εμφανίζεται κατά 90% σε ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό νόσο Graves. Όμως, σε μικρότερο ποσοστό μπορεί να εμφανιστεί και σε ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Hashimoto, ή ευθυρεοειδικούς ασθενείς (6%). Η πορεία της οφθαλμικής νόσου δεν συμβαδίζει απαραίτητα με την λειτουργία του θυροειδούς αδένου ή την θεραπεία της θυρεοειδικής νόσου (34,35).

Για την διάγνωση της νόσου απαιτούνται 2 από τα ακόλουθα 3 σημεία:

1. Ταυτόχρονη ή προηγηθείσα δυσλειτουργία του θυροειδούς:

- i. Νόσος Graves
- ii. Θυρεοειδίτιδα Hashimoto
- iii. Παρουσία κυκλοφορούντων θυρεοειδικών αντισωμάτων σε ευθυρεοειδικό ασθενή: θυρεοσφαιρίνη (thyroglobulin, TG), τη θυρεοειδική υπεροξειδάση (thyroid peroxidase, TPO) και τον υποδοχέα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (thyroid stimulating hormone receptor, TSH-R)

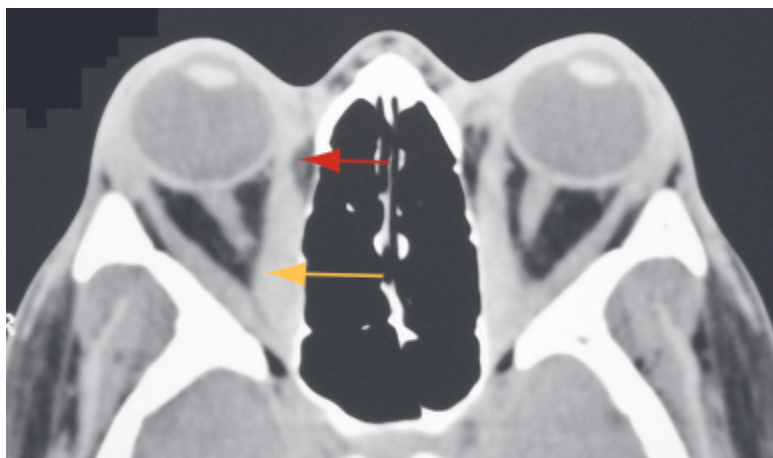
2. Παρουσία οφθαλμικών σημείων (Εικ.9B) (36):

- i. Χύμωση επιπεφυκότα
- ii. Στραβισμός περιοριστικού τύπου
- iii. Ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη ανάσπαση άνω βλεφάρου
- iv. Ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη πρόπτωση του βολβού
- v. Συμπιεστική οπτική νευροπάθεια
- vi. Οίδημα βλεφάρων ή ερύθημα

3. Απεικονιστικά σημεία της θυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας (Εικ.9A): ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη ατρακτοειδής διόγκωση των εξοφθάλμιων μυών του οφθαλμού (Εικ.10).

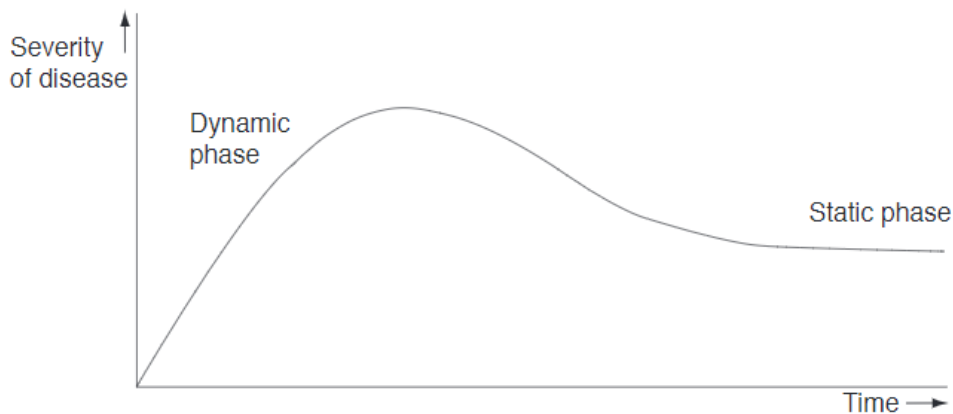


Εικόνα 9: Θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια με: Α. συνοδό διόγκωση των εξοφθάλμιων μών όπως απεικονίζονται στην υπολογιστική τομογραφία και Β. κλινικές εκδηλώσεις με συμπίεση μαλακών ιστών, περιορισμό μών και συμπίεστική οπτική νευροπάθεια (37).



Εικόνα 10: Χαρακτηριστική ατρακτοειδής διόγκωση εξοφθάλμιου μυ (κίτρινο βέλος), που δείχνει την μη-συμμετοχή του τένοντα του μύος (κόκκινο βέλος).

Η θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια είναι μία αυτοπεριοριζόμενη νόσος η οποία διαρκεί περίπου 3 έτη σε καπνιστές και 1 έτος σε μη-καπνιστές. Αρχικά η νόσος έχει μία ενεργό φάση η οποία καταλήγει σε ένα σημείο plateau. Η πορεία τη νόσου απεικονίζεται χαρακτηριστικά στη παρακάτω καμπύλη Rundle (Εικ.11) (38):



Εικόνα 11: Η καμπύλη του Rundle δείχνει την τυπική πορεία της θυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας

Η θεραπεία της νόσου ποικίλει ανάλογα με το στάδιο που αυτή βρίσκεται και συνοψίζεται παρακάτω (39):

Ήπια νόσος

- Παρακολούθηση
- Σύσταση σε ασθενείς για: διακοπή καπνίσματος, περιορισμός διατροφικής πρόσληψης αλατιού, ήπια ανύψωση κεφαλής κατά τον ύπνο, χρήση γυαλιών ηλίου
- Ενυδάτωση οφθαλμικής επιφάνειας
- Καλή ρύθμιση θυρεοειδικής λειτουργίας (40)
- Χρήση συμπληρώματος διατροφής με σελήνιο (41)

Μέτρια νόσος

- Τοπική κυκλοσπορίνη (42)
- Επίδεση οφθαλμού κατά τις νυχτερινές ώρες
- Πρισματικά γυαλιά
- Μέτριες δόσεις κορτιζόνης *per os*

Σοβαρή νόσος

- Υψηλές δόσεις ενδοφλέβια κορτιζόνης
- Χειρουργική αποσυμπίεση του κόγχου (που ακολουθείται από χειρουργική στραβισμού ή χειρουργική βλεφάρων)
- Περιοφθαλμική ακτινοθεραπεία (43)

Αποφρακτική νόσος

- Ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες

Κοκκιωμάτωση Wegener: Πρόκειται για πολυσυστηματική νόσο που χαρακτηρίζεται από νεκρωτική κοκκιωματώδη νέκρωση και αγγειίτιδα σε μικρά και μεσαίου μεγέθους αγγεία. Η νόσος συχνά επηρεάζει συχνότερα το αναπνευστικό και κυκλοφορικό σύστημα. Η συμμετοχή του κόγχου αφορά το 45-60% των ασθενών και αποτελεί την πιο συχνή οφθαλμολογική εκδήλωση (44,45). Η γενικευμένη μορφή της νόσου μπορεί να περιλαμβάνει παραρρινοκολπίτιδα με διάβρωση των οστών, νέκρωση των αναπνευστικών βρόγχων και κοκκιωματώδη νεφρίτιδα. Αν και ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός παραμένει ασαφής, ορισμένα αντιουδετεροφιλικά αντισώματα (ANCA) σχετίζονται ισχυρά με συγκεκριμένες αγγειίτιδες, συμπεριλαμβανομένης και της Wegener. Η θεραπεία της νόσου Wegener βασίζεται σε ύφεση των εξάρσεων της νόσου, συχνά με τη χρήση κυτταροτοξικών παραγόντων (πχ. κυκλοφωσμιμίδη) και κορτικοστεροειδών, με τη συμπληρωματική χρήση θεραπείας συντήρησης με συχνή χρήση μεθοτρεξάτης, αζαθιοπρίνης και κορτικοστεροειδών (46,47).

Χωροκατακτητικές νεοπλασίες

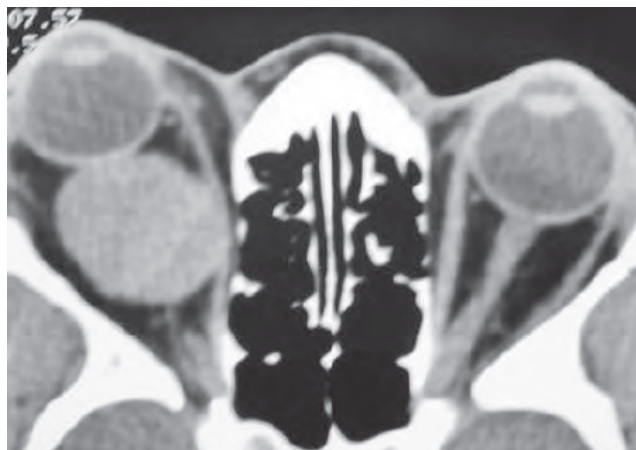
Οι νεοπλασίες του οφθαλμικού κόγχου που μπορεί να προκαλέσουν μεταβολή στον όγκο του κόγχου διακρίνονται σε :

- Αγγειακούς Όγκους
- Όγκους του Νευρικού Ιστού
- Όγκους του Δακρυϊκού Αδένα
- Διάφορους άλλους όγκους

Αγγειακοί όγκοι

Τριχοειδικό Αιμαγγείωμα: πρόκειται για καλοήγη αγγειακά ενδοθηλιώματα ή επιδερμικά αιμαγγειώματα της παιδικής ηλικίας. Επιπλοκές αυτών, λόγω συμπιεστικών φαινομένων, μπορεί να είναι η αμβλυωπία και ο στραβισμός. Τα αιμαγγειώματα αυξάνονται σταδιακά για 1-2 χρόνια και μετά υποστρέφουν επίσης σταδιακά. Η θεραπεία εξαρτάται από τα συμπτώματα και σε απουσία αυτών μπορεί να περιοριστεί σε παρακολούθηση. Σε καλά περιγεγραμμένους όγκους μπορεί να γίνει αφαίρεση, ενώ τα τοπικά ή συστηματικά κορτικοστεροειδή καθώς και οι β-αναστολείς, επιταχύνουν την υποστροφή τους (48).

Σηραγγώδες Αιμαγγείωμα: είναι ο συνηθέστερος αγγειακός όγκος του οφθαλμικού κόγχου. Είναι καλοήγη όγκος της παιδικής ηλικίας, προοδευτικά αυξανόμενος με χαμηλό ρυθμό, δημιουργώντας έτσι εξόφθαλμο. Μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική πρόπτωση, συμπίεση του οπτικού νεύρου και δημιουργία πτυχώσεων στο χοριοειδή χιτώνα (Εικ.12). Η θεραπεία είναι η χειρουργική αφαίρεσή του (49).

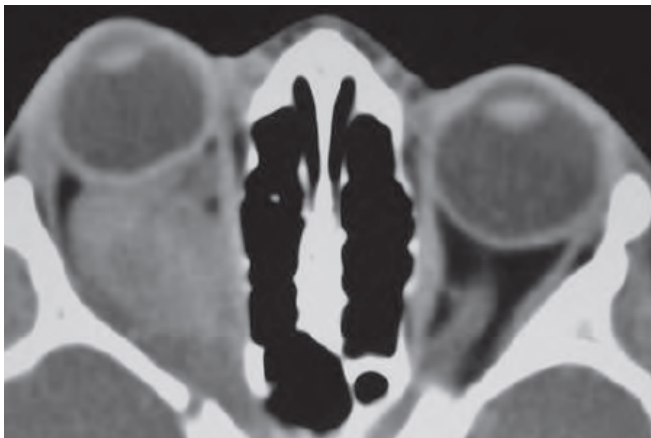


Εικόνα 12: Εγκάρσια τομή υπολογιστικής τομογραφίας κόγχων όπου απεικονίζεται ένα καλά περιγεγραμμένο σηραγγώδες αιμαγγείωμα, οπισθοβολβικά που συνοδεύεται από πρόπτωση του βολβού [49].

Λεμφαγγείωμα: είναι καλοήθης όγκος της παιδικής ηλικίας με μικρή προοδευτική ανάπτυξη. Συμπτώματα εμφανίζονται την πρώτη ή δεύτερη δεκαετία της ζωής με απότομη πρόπτωση του βολβού και περιοφθαλμικό οίδημα. Μπορεί να υπάρξει συμμετοχή των βλεφάρων, του επιπεφυκότα και του οροφάρυγγα. Ο όγκος απεικονίζεται σαν διάχυτη μάζα με πολλά στίγματα, με κυστικούς χώρους γεμάτους με αίμα (κύστεις δίκην σοκολάτας). Σε πολλές περιπτώσεις η πρόγνωση είναι καλή χωρίς θεραπεία. Η χειρουργική αφαίρεση είναι εξαιρετικά δύσκολη, επειδή οι αιμορραγικές κύστεις είναι εύθραυστες και οι προσπέλασή τους συνοδεύεται από επιπλοκές (50).

Όγκοι του νευρικού ιστού

Γλοίωμα Οπτικού Νεύρου: πρόκειται για τον συχνότερο όγκο του οπτικού νεύρου προερχόμενος από γλοία (Εικ.13). Εμφανίζεται στην πρώτη με δεύτερη δεκαετία της ζωής, και χαρακτηρίζεται από προοδευτική απώλεια της οπτικής οξύτητας και πρόπτωση. Η πρόγνωση ποικίλει και σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να υπάρξει κίνδυνος διήθησης του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπου θα χρειαστεί επιθετική αντιμετώπιση με χειρουργική αφαίρεση του όγκου και ακτινοθεραπεία (51,52).



Εικόνα 13: Εγκάρσια τομή υπολογιστικής τομογραφίας κόγχων όπου απεικονίζεται γλοίωμα του οπτικού νεύρου, με χαρακτηριστική ατρακτροειδή διόγκωση του νεύρου [49].

Μηνιγγίωμα Οπτικού Νεύρου: καλοήθες νεόπλασμα, προερχόμενο από την αραχνοειδή μήνιγγα του οπτικού νεύρου. Η συμπτωματολογία είναι η απώλεια όρασης λόγω οιδήματος ή ατροφίας του οπτικού νεύρου. Η πρόπτωση του οφθαλμού μπορεί να εμφανιστεί με αργό ρυθμό. Χειρουργική αφαίρεση θα γίνει σε τυφλό οφθαλμό με κίνδυνο ενδοκράνιας επέκτασης (53).

Νευροίνωμα: είναι ένας καλοήθης όγκος των περιφερικών νεύρων. Εμφανίζεται σχεδόν πάντα μαζί με νευροϊνωμάτωση τύπου 1. Διακρίνεται σε εντοπισμένο, διάχυτο και δικτυωτό τύπο. Η χειρουργική επέμβαση ενδείκνυται σε περιπτώσεις που απειλείται η όραση του ασθενούς (54).

Όγκοι του Δακρυϊκού Αδένα

Κύστη του Δακρυϊκού Αδένα – Δακρύοπας: εμφανίζεται σε ενήλικες κατά μέσο όρο στην 5^η δεκαετία της ζωής. Προέρχεται συνήθως από βλεφαρικό λοβό του δακρυϊκού αδένα. Η κύστη οφείλεται σε απόφραξη του αυλού και έχει φαιό χρώμα, είναι ανώδυνη και βραδέως διογκούμενη. Εμφανίζεται αυτόματα ή μετά από δακρυοαδενίτιδα. Σε μεγάλου μεγέθους κύστεις μπορεί να γίνει χειρουργική αφαίρεση (55).

Πλειόμορφο αδένωμα: αποτελεί τον συχνότερο επιθηλιακό καλοήθη όγκο του δακρυϊκού αδένα (Εικ.14). Εμφανίζεται στη μέση ηλικία ως ετερόπλευρη προοδευτικά αυξανόμενη ανώδυνη μάζα, προσθίως του οφθαλμικού κόγχου στην άνω κροταφική περιοχή (56). Διαμέσου πλάγιας κογχεκτομής επιβάλλεται η ολική εξαίρεσή του με την κάψα του για την αποφυγή υποτροπής. Αντενδείκνυται επίσης η απλή βιοψία, διότι παρουσιάζει υψηλό κίνδυνο κακοήθους διαφοροποίησης (49).



Εικόνα 14: Στεφανιαία τομή υπολογιστικής τομογραφίας κόγχων όπου απεικονίζεται πλειόμορφο αδένωμα του δακρυϊκού αδένα. Παρατηρούμε ότι πρόκειται για μία συμπαγή μάζα με σαφές περίγραμμα που δεν διαβρώνει τον δακρυϊκό βόθρο [49].

Καρκίνωμα του Δακρυϊκού Αδένα: πρόκειται για έναν σπάνιο όγκο με υψηλό κίνδυνο θνησιμότητας. Η κύρια ιστολογική του μορφή είναι η αδενοειδής κυστική. Παρατηρείται συνήθως σε μέσες ηλικίες. Προκαλεί πόνο όταν διηθήσει το δακρυϊκό νεύρο. Η βλάβη συχνά προκαλεί κατώτερη και ρινική δυστοπία του βολβού (Εικ.15), ενώ η οπίσθια επέκταση της βλάβης θα προκαλέσει πρόπτωση, περιοφθαλμικό οίδημα και οφθαλμοπληγία. Η αντιμετώπιση ποικίλλει. Αν ο όγκος είναι περιγεγραμμένος, πρέπει να γίνει ολική εκτομή. Αν είναι εκτεταμένος, τότε ακολουθεί εξεντέρωση του προσβεβλημένου οφθαλμικού κόγχου και αφαίρεση του σύστοιχου οστού συνοδευόμενη από ακτινοθεραπεία ή και χημειοθεραπεία (57).



Εικόνα 15: Στεφανιαία τομή υπολογιστικής τομογραφίας κόγχων όπου απεικονίζεται καρκίνωμα του δακρυϊκού αδένα. Βλέπουμε τα ανώμαλα όρια του όγκου, την διάβρωση του οστού αλλά και την ασβεστοποίηση εντός του όγκου [49].

Διάφοροι άλλοι όγκοι

Λέμφωμα: οι λεμφογενείς όγκοι του οφθαλμικού κόγχου και των εξαρτημάτων του αποτελούν περίπου το 8% όλων των λεμφωμάτων. Διακρίνονται σε καλοήθεις, ενδιάμεσης κακοήθειας και κακοήθεις. Στη πλειοψηφία τους είναι non-Hodgkin λεμφώματα προερχόμενα από Β-κύτταρα (80%). Συνήθως προσβάλλουν άτομα προχωρημένης ηλικίας, αλλά και νεότερα άτομα σε ανοσοκαταστολή. Είναι σκόπιμη η λήψη βιοψίας για την ιστοπαθολογική και ανοσοϊστοχημική μελέτη του λεμφώματος. Η σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει χημειοθεραπεία, ακτινοβολία και μονοκλωνικά αντισώματα (58).

Ραβδομυοσάρκωμα: είναι το συχνότερο σάρκωμα των μαλακών μορίων στα παιδιά και στο 90% των περιπτώσεων εμφανίζεται σε ηλικίες κάτω των 16 ετών. Ο όγκος προέρχεται από αδιαφοροποίητα μεσεγχυματικά κύτταρα. Σχετίζεται με ραγδαία εξελισσόμενη πρόπτωση και παρεκτόπιση του βολβού, καθώς και με οίδημα του επιπεφυκότα, που μιμείται φλεγμονώδη διεργασία. Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει το συνδυασμό ακτινοθεραπείας, χημειοθεραπείας και κάποιες φορές και χειρουργικής αφαίρεσης. Η πρόγνωση για ασθένεια που περιορίζεται εντός του κόγχου είναι καλή (59).

Μεταστατικοί όγκοι: οι μεταστάσεις στον κόγχο αποτελούν μία σπάνια αιτία πρόπτωσης, και είναι σπανιότερες από ότι οι μεταστάσεις του χοριοειδούς. Η συχνότερη πρωτογενής εστία είναι ο μαστός (70% των περιπτώσεων) και ακολουθούν οι αναπνευστικοί βρόγχοι, ο προστάτης, το μελάνωμα του δέρματος, οι όγκοι του γαστρεντερικού σωλήνα και ο νεφρός. Συγκρινόμενοι με άλλες νεοπλασίες του οφθαλμικού κόγχου, οι μεταστατικοί όγκοι έχουν ταχεία εξέλιξη. Για την αντιμετώπισή τους γίνεται συνεκτίμηση πολλών παραγόντων, όπως της κλινικής εικόνας, της θέσης του πρωτοπαθούς καρκινώματος και των διαστάσεων αλλά και της θέσης του μεταστατικού όγκου στον οφθαλμικό κόγχο.

Κατασκευαστικές παθήσεις

Συγγενείς δυσμορφίες του κόγχου

Οι συγγενείς δυσμορφίες του κόγχου μπορούν να συμβούν μονήρεις ή σε συνδυασμό ενός ευρύτερου συνόλου, των συνδρόμων δυσπλασίας. Μπορεί να προκαλέσουν μείωση της όρασης, να αποτελούν κοσμητικό πρόβλημα ή να είναι εντελώς ασυμπτωματικά και να διαγνωσθούν με τυχαίο έλεγχο (60–62). Η αιτιολογία τους ποικίλει και μπορεί να οφείλεται σε γονιδιακό έλλειμμα, χρωμοσωμικές ανωμαλίες, έκθεση του εμβρύου σε τερατογόνους παράγοντες (πχ φάρμακα, λοιμώδεις μικροοργανισμοί) (63).

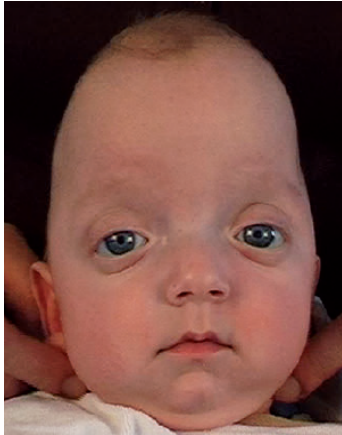
Υπερτελορισμός: Αναφέρεται στην αυξημένη διακογχική απόσταση όπως αυτή μετριέται με αυξημένη διακορική απόσταση και αυξημένη απόσταση έσω κανθών. Έχουν περιγραφεί 3 βασικοί μηχανισμοί: ο πρώτος αφορά την πρόιμη οστεοποίηση της ελάσσονος πτέρυγας του σφηνοειδούς που οδηγεί σε καθήλωση των κόγχων στην εμβρυϊκή θέση. Ο δεύτερος αφορά την αναπτυξιακή διαταραχή της ρινός που συνοδεύεται από πρόπτωση του πρωτογενούς εγκεφαλικού κυστιδίου όπως στη περίπτωση της πρόσθιας εγκεφαλοκλήλης. Ο τρίτος μηχανισμός σχετίζεται με αναπτυξιακές διαταραχές στη περιοχή της βάσης του κρανίου, όπως σε κρανιοσυνοστεώσεις.

Υποτελορισμός: Αναφέρεται στην μειωμένη διακογχική απόσταση όπως αυτή μετριέται με μειωμένη διακορική απόσταση και μειωμένη απόσταση έσω κανθών. Συνυπάρχει πολύ συχνά με την ολοπροσεγκεφαλία, λόγω ατελούς διαίρεσης του πρόσθιου εγκεφαλικού κυστιδίου (64).

Κυκλωπία: Πρόκειται για πολύ σπάνια δυσπλασία του προσώπου που προκαλείται συνήθως σε συνδυασμό με ολοπροσεγκεφαλία. Υπάρχει μία συνένωση στους δύο κόγχους και οι δυο βολβοί εφάπτονται (συνοφθαλμία) ή υπάρχει μόνο ένας βολβός (κυκλωπία). Η πρόγνωση είναι πολύ φτωχή (65).

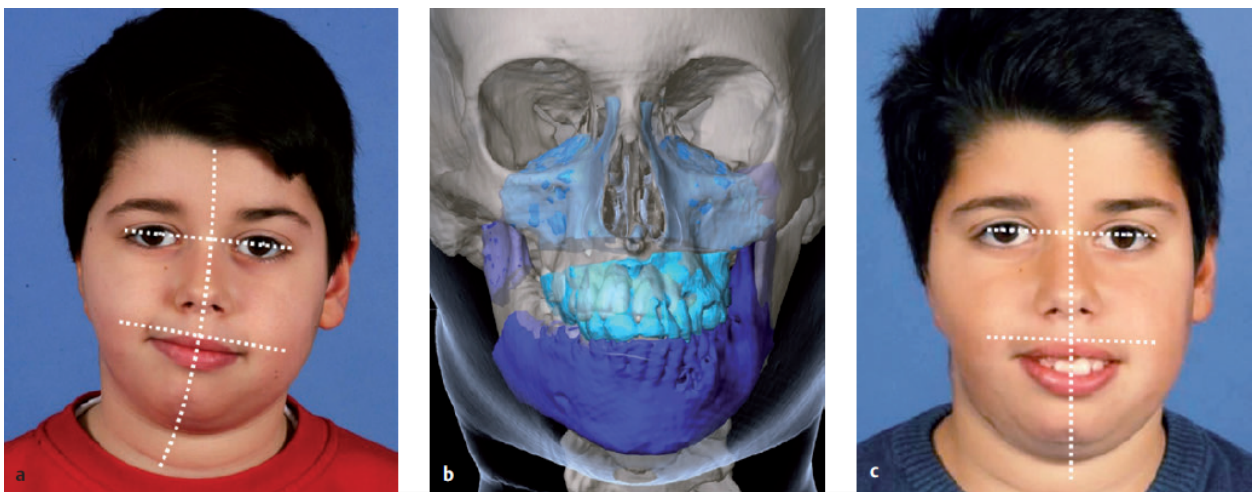
Ανοφθαλμία και μικροφθαλμία: Είναι οι συχνότερες συγγενείς δυσπλασίες και αφορούν ένα μεγάλο ποσοστό περιστατικών συγγενούς τυφλότητας. Η μικροφθαλμία αναφέρεται στο μικρό μέγεθος του βολβού, ενώ η ανοφθαλμία στην παντελής απουσία του. Και οι δύο καταστάσεις συνοδεύονται με υπολειπόμενη ανάπτυξη του οφθαλμικού κόγχου (66).

Κρανιοσυνοστέωσεις: Προκαλούνται από την πρόωμη συνοστέωση των οστών του κρανίου λόγω πρόωρου κλεισίματος μίας (85% περιπτώσεων) ή περισσότερων (15% των περιπτώσεων) ραφών. Τα πιο συχνά σύνδρομα είναι το Apert που σχετίζεται με συνδακτυλία και το Crouzon που περιλαμβάνει υποπλασία προσώπου, εξοφθαλμία και υπερτερολισμό.



Εικόνα 16: Ασθενής με σύνδρομο Crouzon [37].

Άλλα σύνδρομα: Υπάρχει ποικιλία γενετικών συνδρόμων που σχετίζονται με βλάβες κατά την εμβρυονική ανάπτυξη και σχετίζονται με δυσπλασίες των οστών του προσώπου και του κόγχου. Τα συχνότερα είναι το σύνδρομο Goldenhar, που χαρακτηρίζεται από ατελή διάπλαση της μιας πλευράς του προσώπου και το σύνδρομο Treacher–Collins.



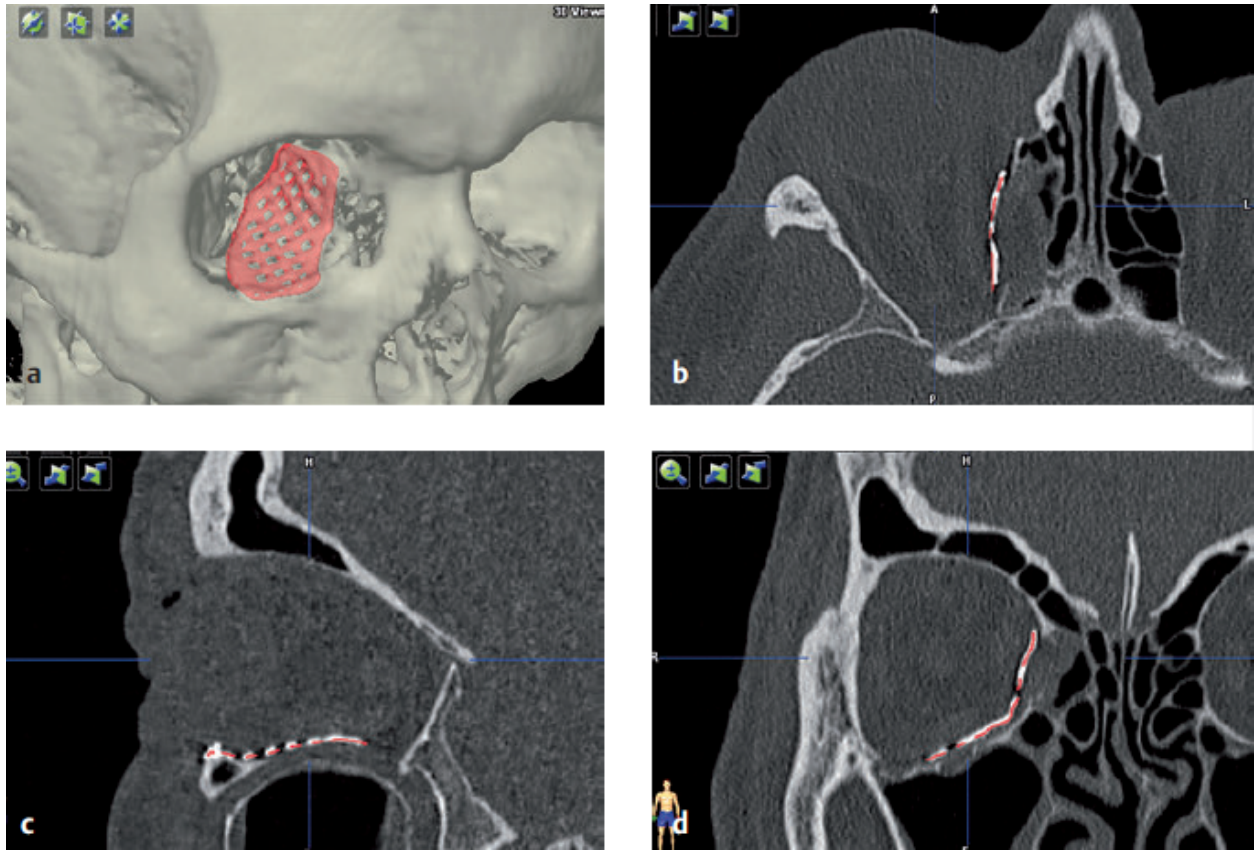
Εικόνα 17: Ασθενής με σύνδρομο Goldenhar. a. Προεγχειρητική εικόνα ασθενούς b. Προεγχειρητικός σχεδιασμός της επέμβασης μέσω 3D ανασύνθεσης υπολογιστικής τομογραφίας c. Μετεγχειρητική εικόνα (οι διακεκομμένες γραμμές δείχνουν την αποκατάσταση της συμμετρίας)

Επίκτητες δυσμορφίες του κόγχου

Οι επίκτητες δυσμορφίες του οστέινου κόγχου προκαλούνται κυρίως μετά από τραύμα ή από νεοπλασίες. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να προκληθούν στα πλαίσια μία ενδοκρινολογικής διαταραχής που θα προκαλέσει αύξηση στον όγκο των εξοφθάλμιων μυών και του κογχικού λίπους προκαλώντας παραμόρφωση στον κόγχο (67).

Οι μετα-τραυματικές δυσμορφίες του κόγχου προέρχονται από άμεση ή έμμεση πίεση στα οστά που σχηματίζουν τον κόγχο ή παρεκτόπιση των κογχικών ιστών από άμεση πίεση. Σε σχέση με το συμπαγές και πεπαχυσμένο έξω τοίχωμα του κόγχου, οι ιδιαίτερα εύθραυστες οστικές δομές του έσω τοιχώματος και εδάφους του κόγχου καθιστούν την κοιλότητα ευπαθή στα σύστοιχα κατάγματα. Τα κύριο κλινικό σημείο είναι η δυστοπία του βολβού λόγω αλλαγής στον ενδοκογχικό όγκο. Σε μονήρη κατάγματα στο κόγχο, η αύξηση του ενδοκογχικού όγκου συνοδεύεται συνήθως από οπίσθια μετατόπιση του βολβού (ενόφθαλμος) (68). Αντιθέτως, σε συμμετοχή των έξω τοιχωμάτων του κόγχου, έχουμε μείωση του ενδοκογχικού όγκου το οποίο θα προκαλέσει εξόφθαλμο. Το ιδανικό χρονικό σημείο για αποκατάσταση ενός κατάγματος του κόγχου εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Επείγουσα αντιμετώπιση χρήζουν περιπτώσεις όπως ο εγκλωβισμός ενός οφθαλμικού μυ ή μίας χωροκατακτητικής οπισθοβόλβιας αιμορραγίας, που θα οδηγήσει σε αύξηση της πίεσης πέριξ του οπτικού νεύρου προκαλώντας άμεση μείωση στην όραση. Επίσης άμεση αντιμετώπιση χρήζουν τα συνδυασμένα κατάγματα της μέσης γραμμής ώστε να προληφθεί η ψευδάρθρωση του κατάγματος εκτός ανατομικής θέσης (Εικ.18).

Σχετικά με τους όγκους, εκτός από τα είδη που αναπτύχθηκαν ανωτέρω, περιοφθαλμικοί κακοήθεις όγκοι του δέρματος όπως το μελάνωμα και οι οστέινοι όγκοι του σπλαχνικού κρανίου μπορούν να επεκταθούν και εντός του κόγχου. Τέλος, έπειτα από εξεντέρωση (ολική εκκένωση) του κόγχου για την αφαίρεση μίας επιθετικής κακοήθους νεοπλασίας, συχνά παρατηρείται το μετα-εκκενωτικό σύνδρομο, το οποίο οφείλεται σε αδυναμία αποκατάστασης του όγκου του κόγχου. Χαρακτηρίζεται από βαθύτερη βλεφαρική πτυχή, βλεφαρόπτωση και ενόφθαλμο με οπίσθια μετατόπιση της πρόθεσης (69,70).



Εικόνα 18: Αποκατάσταση τραύματος του κόγχου με πολλαπλά κατάγματα, με ειδικά κατασκευασμένο μόσχευμα από τιτάνιο. a. Μετεγχειρητική εικόνα μοσχεύματος σε 3D-ανασύνθεση υπολογιστικής τομογραφίας. b. Εγκάρσια τομή c. Οβελιαία τομή d. Στεφανιαία τομή

Αγγειακές παθήσεις

Θρόμβωση του σηραγγώδους κόλπου: ο θρόμβος προκαλείται συνήθως από λοίμωξη, κυτταρίτιδα του κόγχου ή ωτίτιδα. Συνοδεύεται από υψηλό ποσοστό θνησιμότητας έως και 100% σε περιπτώσεις που δεν θα λάβουν θεραπεία και έως 20% σε όσους θα λάβουν. Η κλινική του εξέλιξη είναι ραγδαία και περιλαμβάνει κεφαλαλγία, ναυτία και έμετο, ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη πρόπτωση, χύμωση επιπεφυκότα, συμφόρηση των φλεβών του επιπεφυκότα ή του αμφιβληστροειδούς και μείωση όρασης. Η διάγνωση είναι απεικονιστική, κυρίως με χρήση μαγνητικής τομογραφίας ή μαγνητικής αγγειογραφίας. Η θεραπεία συνίσταται σε ενδοφλέβια αντιβιοτική αγωγή και πιθανώς σε χειρουργική παροχέτευση (71,72).



Εικόνα 19: Στεφανιαία τομή T1 ακολουθίας μαγνητικής τομογραφίας που απεικονίζει έναν διογκωμένο δεξιό σηραγγώδη κόλπο που περιέχει περιοχή μειωμένου σήματος (μαύρο βέλος) που αντιστοιχεί στη περιοχή του θρόμβου [72].

Καρωτιδο-σηραγγώδης επικοινωνία: πρόκειται για την ανώμαλη επικοινωνία μεταξύ της καρωτίδας και του σηραγγώδους κόλπου. Η συμπτωματολογία από το κόγχο είναι χαρακτηριστική και περιλαμβάνει εξόφθαλμο, διπλωπία, κεφαλή Μεδούσης στον επιπεφυκότα (ελικοειδής διεύρυνση των φλεβών) και θρόμβωση της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς. Η υπολογιστική και η μαγνητική τομογραφία απεικονίζουν προπέτεια της άνω οφθαλμικής φλέβας. Η πλειοψηφία των περιστατικών δεν σχετίζεται με θνητότητα των προσβεβλημένων ασθενών. Συχνά (έως και στο 50% των περιπτώσεων) επιτυγχάνεται αυτόματο κλείσιμο της επικοινωνίας. Όταν απαιτείται θεραπεία, αυτή πραγματοποιείται με τον εμβολισμό της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας (73,74).

Βασικές Αρχές Απεικόνισης

Ακτίνες X και απεικόνιση

Οι ακτίνες X ανακαλύφθηκαν στα τέλη του 19^{ου} αιώνα από τον Γερμανό φυσικό Βίλχελμ Ρέντγκεν. Ο ίδιος πιθανότατα έβγαλε την πρώτη ακτινογραφία της ιστορίας, στις 8 Νοεμβρίου 1895, όταν ‘φωτογράφησε’ το χέρι της συζύγου του. Το 1901 τιμήθηκε με το βραβείο Nobel.



Εικόνα 20. Η πρώτη ακτινογραφία η οποία λήφθηκε ‘κατά λάθος’ από τον Βίλχελμ Ρέντγκεν θα άλλαζε την πορεία της ιατρικής. Μέσα σε ένα χρόνο από την ανακάλυψη της, στο νοσοκομείο της Γλασκόβης πραγματοποιήθηκαν οι πρώτες ακτινογραφίες που απεικόνισαν ένα νεφρικό λίθο.

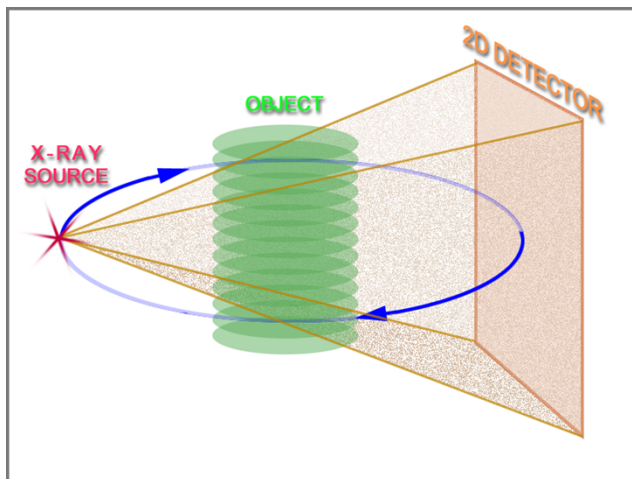
Μελετώντας τις ιδιότητες των ηλεκτρονίων που επιταχύνονταν, μέσα σε ένα σωλήνα χαμηλής πίεσης, και έπεφταν σε μεταλλικό στόχο, ο Ρέντγκεν παρατήρησε ότι, όταν πλησίαζε στο σωλήνα μία φθορίζουσα ουσία, αυτή ακτινοβολούσε φως, ενώ όταν πλησίαζε ένα φωτογραφικό φιλμ, τότε αυτό μαύριζε. Υποστήριξε λοιπόν ότι τα φαινόμενα οφείλονταν σε έναν νέο άγνωστο τύπο ακτινών, τις οποίες ονόμασε ακτίνες X.

Όταν οι ακτίνες X διαπερνούν οποιοδήποτε υλικό, τότε ένα μέρος της ακτινοβολίας απορροφάται από το υλικό. Η απορρόφηση της ακτινοβολίας εξαρτάται από τη φύση του υλικού, το μήκος κύματος της ακτινοβολίας και το πάχος του υλικού. Όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός Z των ατόμων του υλικού που απορροφά την ακτινοβολία, τόσο μεγαλύτερη είναι και η απορρόφηση της. Το γεγονός αυτό εξηγεί γιατί στις ακτινογραφίες του ανθρώπινου σώματος τα οστά, τα

οποία αποτελούνται από μόρια μεγαλύτερου ατομικού αριθμού, απορροφούν περισσότερη ακτινοβολία, ενώ οι ιστοί απορροφούν πολύ λιγότερη.

Υπολογιστική Τομογραφία

Η κλινική αξονική τομογραφία εισήχθη στην ιατρική διαγνωστική την δεκαετία του 1970 και έφερε την επανάσταση στο χώρο. Ξεκίνησε από τις ΗΠΑ και το πρώτο όργανο που μελετήθηκε με αυτήν ήταν ο εγκέφαλος. Η μέθοδος έτυχε ταχέως καθολικής αποδοχής, καθώς είναι μη-παρεμβατική και έχει μεγάλη διαγνωστική ακρίβεια. Τον Απρίλιο του 1972 ο Άγγλος ηλεκτρολόγος μηχανικός G.Hounsfield ανακοίνωσε στο βρετανικό ακτινολογικό συνέδριο μία νέα επαναστατική απεικονιστική μέθοδο την οποία ονόμασε Computerized Axial Transverse Scanning, την γνωστή υπολογιστική τομογραφία (Computed Tomography-CT). Για την ανακάλυψη αυτή οι Hounsfield και Cormack τιμήθηκαν με το βραβείο Nobel Ιατρικής το έτος 1979. Η εικόνα της υπολογιστικής τομογραφίας παράγεται από ακτίνες X που διαπερνούν το σώμα του εξεταζόμενου υπό πολλές διαδοχικές γωνίες πρόσπτωσης και ξεκινούν από λυχνία που περιστρέφεται γύρω από τον άξονα του εξεταζόμενου.



Εικόνα 21. Η βάση της λειτουργίας της υπολογιστικής τομογραφίας στηρίζεται στην περιστροφή της πηγής ακτίνων X και του ανιχνευτή γύρω από ένα αντικείμενο που μελετάται.

Για την απορρόφηση των ακτίνων X κατά την διέλευσή τους μέσα από ένα αντικείμενο ισχύει η ακόλουθη σχέση:

$$I_d = I_0 \exp(-\mu \cdot l)$$

Για το ανθρώπινο σώμα ειδικότερα ισχύει:

$$I_d = I_0 \exp - (\mu_1 + \mu_2 + \dots + \mu_n) \cdot l$$

Όπου:

I_d : ένταση ακτινοβολίας εξόδου

I_0 : ένταση ακτινοβολίας εισόδου

μ : συντελεστής εξασθένησης της ακτινοβολίας

l : μήκος της διαδρομής μέσα στην ύλη

Ο συντελεστής εξασθένησης (μ) μεταβάλλεται λόγω της διαφορετικής πυκνότητας των ιστών και των οστών του ανθρώπινου σώματος. I_d , ή ένταση εξόδου που ανιχνεύεται, μπορεί να μετρηθεί, ενώ η I_0 είναι γνωστή και διατηρείται σταθερή. Η τομογραφική εικόνα εμφανίζεται με διαβαθμίσεις του γκρι που αντιστοιχούν στις διαβαθμίσεις του συντελεστή εξασθένησης με την υψηλότερη τιμή λευκό να αντιστοιχεί πχ. σε οστά ενώ χαμηλότερες τιμή κοντά στο μαύρο σε αέρα και μαλακούς ιστούς.

Έτσι, στα βήματα λειτουργίας μίας εξέτασης υπολογιστικής τομογραφίας, έχουμε αρχικά μία λεπτή τριγωνική δέσμη που ακτινοβολεί τον ασθενή από διάφορες γωνίες έτσι ώστε να ακτινοβολείται μια νοητή φέτα του σώματος. Η ακτινοβολία που διαπερνάται καταμετράται από τους ανιχνευτές που βρίσκονται συνεχώς απέναντι από την λυχνία και συγκεντρώνουν τα δεδομένα των εξερχόμενων ακτίνων. Κάθε ανιχνευτής παράγει ηλεκτρικό σήμα με ένταση ανάλογη αυτής της καταμετρούμενης ακτινοβολίας. Το σήμα αυτό θα διοχετευτεί σε έναν Η/Υ που έχει προγραμματιστεί ώστε να συλλέγει και να επεξεργάζεται μεγάλο πλήθος πληροφοριών και να συνθέτει την εικόνα μίας τομής του εξεταζόμενου σώματος ανά περιστροφή. Με αυτόν το τρόπο, η τομογραφική τεχνική διαφέρει από την τεχνική προβολής (διέλευσης) και πλεονεκτεί στη δυνατότητα της να απεικονίζει την ανατομία της τομής, αποφεύγοντας την παρουσία της προβολής στην ίδια εικόνα των υπερκείμενων ή υποκείμενων ιστών. Ο Η/Υ

υπολογίζει τους συντελεστές μ που αντιστοιχούν σε κάθε κυβικό pixel (voxel) στο οποίο αποδίδεται ένας τόνος του γκρι ανάλογα με την τιμή μ .

Με βάση αυτές τις τιμές εξασθένησης γίνεται χρήση της κλίμακας Hounsfield (HU), σύμφωνα με την οποία όσο περισσότερη ακτινοβολία απορροφά ένα αντικείμενο, τόσο πιο άσπρο απεικονίζεται. Σε αυτή τη κλίμακα χρησιμοποιούνται σαν τιμές αναφοράς το νερό με τιμή μηδέν και ο αέρας με τιμή -1000. Ο υπολογισμός του αριθμού CT (CT number) για ένα συγκεκριμένο υλικό γίνεται με βάση την εξίσωση:

$$CT_{number} = \frac{1000 (\mu - \mu_w)}{\mu_w - \mu_a}$$

Όπου:

μ : ο γραμμικός συντελεστής απορρόφησης του υλικού

μ_w : ο γραμμικός συντελεστής απορρόφησης του νερού

μ_a : ο γραμμικός συντελεστής απορρόφησης του αέρα

Με αυτές τις τιμές καταλήγουμε σε ένα χάρτη γραμμικών συντελεστών απορρόφησης των διαφόρων υλικών που πέρασαν οι ακτίνες X κατά την διέλευση τους μέσα από το σώμα.

Η υπολογιστική τομογραφία ουσιαστικά είναι μία μαθηματική διαδικασία με την οποία προσπαθούμε να αναπαράγουμε με ακρίβεια τις τρισδιάστατες δομές (όργανα) του ανθρώπινου σώματος, σε δισδιάστατες εικόνες. Για να επιτευχθεί αυτό χρησιμοποιείται μία μαθηματική τεχνική, η οποία ονομάζεται ανακατασκευή (reconstruction), με βάση την οποία μπορεί να ανακατασκευαστεί και να παρουσιαστεί σαν δισδιάστατη εικόνα ένα τρισδιάστατο αντικείμενο, αρκεί να έχουμε πολλές προβολές αυτού του αντικειμένου από διαφορετικές θέσεις. Οι σύγχρονοι αξονικοί τομογράφοι μπορούν να απεικονίσουν συνεχείς διαδοχικές τομές πάχους πχ 0.5 mm, μίας περιοχής του σώματος μήκους μέχρι και 150 cm σε

λιγότερο από 1 λεπτό, χρησιμοποιώντας ειδικές ελικοειδείς σαρώσεις, όπου έχουμε ταυτόχρονη περιστροφή της πηγής με μετακίνηση της εξεταστικής τράπεζας.

Η νεότερες τεχνολογικές εξελίξεις έχουν επιτρέψει την δημιουργία της πολυτομικής υπολογιστικής τομογραφίας, η οποία αποτελεί ένα ειδικό σύστημα υπολογιστικής τομογραφίας εξοπλισμένο με πολλαπλούς ανιχνευτές ώστε να γίνεται ταυτόχρονη συλλογή δεδομένων σε διαφορετικά σημεία. Ο πολυτομικός υπολογιστικός τομογράφος έχει την δυνατότητα ταχείας σάρωσης δεδομένων ειδικά στον z-άξονα προσφέρονται υψηλή ανάλυση. Στον πολυτομικό υπολογιστικό τομογράφο είναι δυνατή η παραγωγή δισδιάστατων και τρισδιάστατων εικόνων καθώς και πολυεπίπεδων ανασυνθέσεων από την επεξεργασία των βασικών τομών που ελήφθησαν χωρίς επιπλέον έκθεση του ασθενή σε ακτινοβολία (75). Μειονεκτήματα των πολυτομικών αξονικών τομογράφων θεωρούνται ο μεγάλος όγκος του συστήματος καθώς και η αγορά και συντήρηση του εξοπλισμού (75).

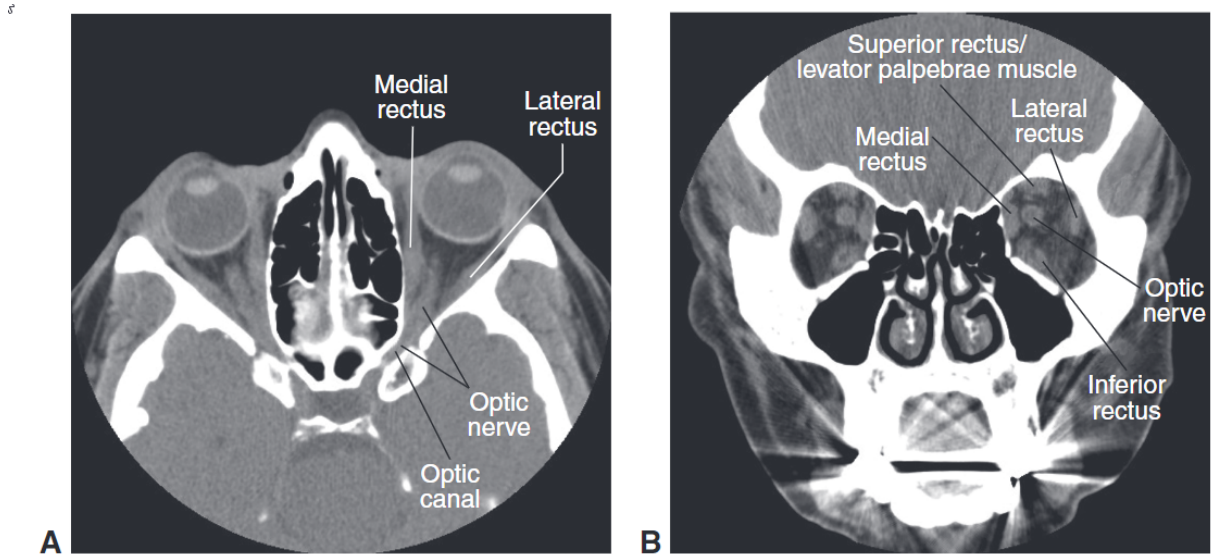
Απεικόνιση του Οφθαλμού με Υπολογιστική Τομογραφία

Γενικά, γίνεται χρήση της υπολογιστικής τομογραφίας με λεπτές τομές για τη μελέτη του οφθαλμικού κόγχου, ώστε να μπορούν να διακριθούν οι μικρές ανατομικές δομές του (Εικόνα 22):

- Δακρυϊκός ασκός
- Εξοφθάλμιοι μύες
- Οφθαλμικός βολβός
- Παραρρίνιοι κόλποι
- Οπτικό νεύρο

Η χρήση των εγκάρσιων τομών γίνεται πάντα σε μία εξέταση για την μελέτη του κόγχου. Επίσης, οι στεφανιαίες τομές μπορούν να δώσουν χρήσιμες πληροφορίες για την εκτίμηση της οροφής και του εδάφους του κόγχου (Εικόνα 22). Οι οβελιαίες

τομές μπορεί να προστεθούν ώστε να βοηθήσουν στο ακριβή εντοπισμό αλλά και χαρακτηρισμό μίας βλάβης (76).



Εικόνα 22. Υπολογιστική τομογραφία οφθαλμικών κόγχων. Α. Εγκάρσια τομή υγιούς ατόμου όπου φαίνονται οι οφθαλμικοί μύες αλλά και η ενδοκογχική και ενδοκαναλική πορεία του οπτικού νεύρου. Β. Στεφανιαία τομή στο ίδιο άτομο (77).

Η υπολογιστική τομογραφία είναι επίσης ένα εξαιρετικό μέσο για την μελέτη του αγγειακού συστήματος. Η αξονική αγγειογραφία (CT-angiography) χρησιμοποιεί ενδοφλέβιο σκιαγραφικό και σε συνδυασμό με υψηλής ευκρίνειας εικόνες προσφέρουν κλινικές πληροφορίες συχνά ισάξιες με την ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία (DSA) (78). Όταν απαιτούνται περισσότερες διαγνωστικές πληροφορίες, η υπολογιστική τομογραφία μπορεί να συνδυαστεί με τεχνικές πυρηνικής ιατρικής, με κυριότερες τεχνικές τις SPECT (single-photo emission computed-tomography) και PET-CT (positron emission tomography). Στην οφθαλμολογία, η PET-CT μπορεί να χρησιμοποιηθεί ώστε να εκτιμηθούν τα οφθαλμικά περιοφθαλμικά λεμφώματα αλλά και για να γίνει εκτίμηση ασθενών με σαρκοείδωση ή μεταστατική νόσο ασθενών με οφθαλμικό μελάνωμα.

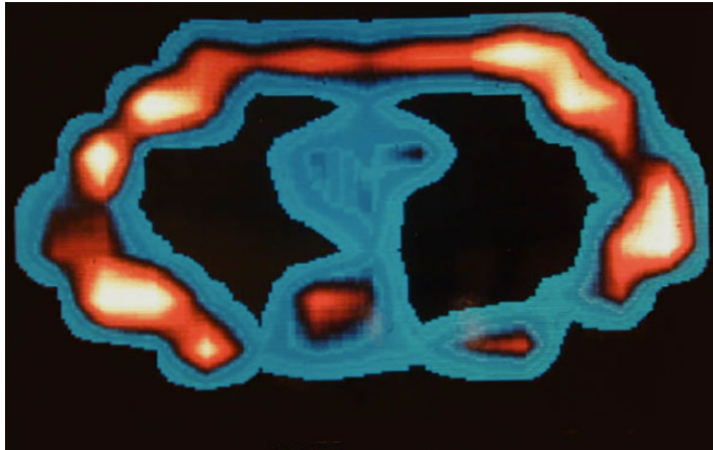
Στα μειονεκτήματα της χρήσης του αξονικού τομογράφου περιλαμβάνεται η έκθεση του ασθενούς σε ακτινοβολία, με τη μορφή των ακτίνων Χ. Επίσης, η ακτινοβόληση με ακτίνες Χ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης κακοήθων

νεοπλασιών. Η χρήση των ακτίνων X για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς θα πρέπει να γίνεται πάντα με προσοχή, εκτιμώντας τα οφέλη όσο και τους κινδύνους από την έκθεση του οργανισμού.

Τα ιωδιούχα σκιαγραφικά είναι επίσης μία δυνητική πηγή κινδύνου για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε υπολογιστική τομογραφία (79). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες συνήθως σχετίζονται με αλλεργικές αντιδράσεις αλλά και νεφροτοξικότητα σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια. Τα ποσοστά των αλλεργικών αντιδράσεων υπολογίζονται μεταξύ 1-12% ανάλογα με την σκιαγραφική ουσία που χρησιμοποιείται, με τα συμπτώματα να κυμαίνονται από σχετικά ήπια (κνησμός, ναυτία, έμετος) έως σοβαρά (αναφυλακτικό σοκ). Η επίπτωση των σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων έχει μειωθεί σε λιγότερο από 0.1% με τη χρήση των νεότερων σκιαγραφικών χαμηλής οσμωμοριακότητας. Η νεφροτοξικότητα έχει αναφερθεί σε 2-7% των ασθενών που λαμβάνουν σκιαγραφικές ουσίες, με υψηλότερα ποσοστά σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική νόσο ή/και διαβήτη. Το Αμερικανικό Κολλέγιο Οφθαλμολογίας ορίζει ως αντένδειξη ενδοφλέβιων σκιαγραφικών ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) $<30 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$, και την χρήση εναλλακτικών απεικονιστικών πρωτοκόλλων, όπως μαγνητική τομογραφία συνοχής (MRI) ή επαρκή ενυδάτωση πριν τη πραγματοποίηση της εξέτασης (80).

Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού

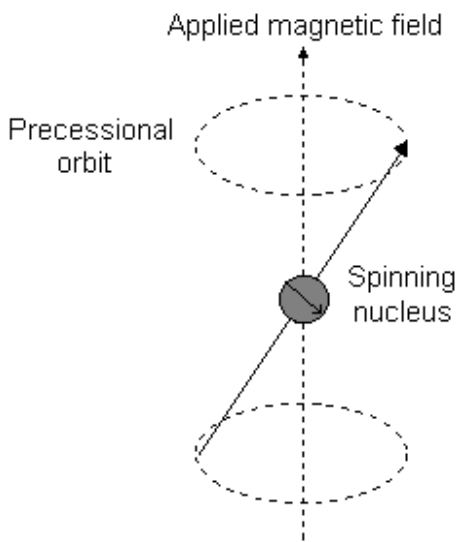
Ο πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός (Nuclear Magnetic Resonance) (NMR) είναι ένα φυσικό φαινόμενο στο οποίο οι πυρήνες σε ένα μαγνητικό πεδίο απορροφούν και επανεκπέμπουν ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία. Αυτή η ενέργεια έχει μια συγκεκριμένη συχνότητα συντονισμού που εξαρτάται από την ισχύ του μαγνητικού πεδίου και τις μαγνητικές ιδιότητες του ισοτόπου των ατόμων. Το φαινόμενο περιγράφηκε από τους Felix Bloch του Πανεπιστημίου Stanford και Edward M. Purcell του Πανεπιστημίου Harvard, εργασία για την οποία οι ερευνητές τιμήθηκαν με το βραβείο Nobel του 1952 (81).



Εικόνα 23. Η πρώτη μαγνητική τομογραφία σε άνθρωπο πραγματοποιήθηκε το 1977. Για να απεικονιστούν 106 voxel χρειάστηκαν 4 ώρες λήψης και 22 ώρες ανακατασκευής της εικόνας. Το μαγνητικό πεδίο που χρησιμοποιήθηκε ήταν 0.05T

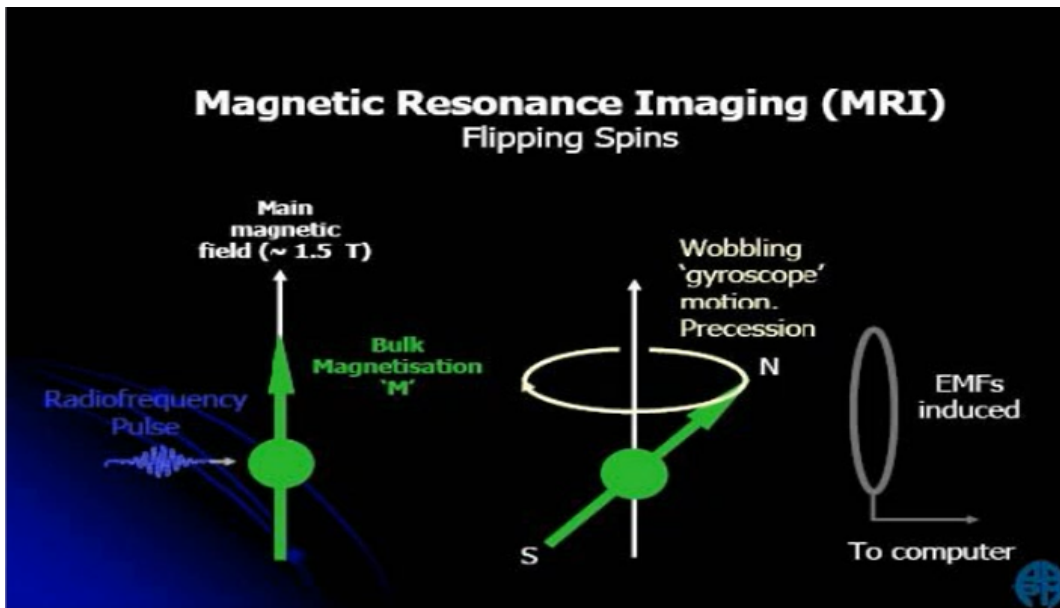
Για την πραγματοποίηση της εξέτασης δεν απαιτείται ραδιενεργός ακτινοβολία. Η απεικόνιση βασίζεται στην ύπαρξη μαγνητικής ροπής σε πυρήνες που περιέχουν περιττό αριθμό πρωτονίων (πχ ^1H , ^{31}P , ^{23}Na , ^{13}C). Κάθε τέτοιος πυρήνας έχει ένα spin που τον καθιστά ένα μικροσκοπικό ανιχνεύσιμο μαγνήτη, με χαρακτηριστική μαγνητική ροπή (Εικόνα 24). Στη φυσική τους κατάσταση, περιστρέφονται γύρω από τον άξονά τους και η κατεύθυνση του άξονα κάθε μικρού μαγνήτη είναι τυχαία με αποτέλεσμα η συνισταμένη μαγνητική ροπή να είναι μηδέν.

Οι εφαρμογές της απεικόνισης της ανθρώπινης ανατομίας με μαγνητικό συντονισμό στηρίζονται κυρίως στη διέγερση πυρήνων υδρογόνου που βρίσκονται σε αφθονία στον ανθρώπινο οργανισμό. Το ανθρώπινο σώμα αποτελείται κατά 75% από νερό, κάθε μόριο του οποίου έχει δύο πυρήνες υδρογόνου, ενώ η κατανομή νερού και άλλων μικρών μορίων που είναι πλούσια σε υδρογόνο (πχ λιπίδια) αλλοιώνεται σε αρκετές παθολογικές καταστάσεις. Ο μεγάλος αριθμός μορίων νερού έχει ως αποτέλεσμα να έχουμε εικόνες μεγάλης ευκρίνειας. Η μαγνητική τομογραφία συνοχής (MRI) και η λήψη εικόνων βασίζεται στη παρουσία πρωτονίων στους ιστούς. Το υδρογόνο (H^+) έχει ένα μόνο σωματίδιο στον πυρήνα του και έτσι είναι ισοδύναμο με ένα πρωτόνιο (82).



Εικόνα 24. Βασικές αρχές μαγνητικού συντονισμού:

- Τα πρωτόνια είναι θετικά φορτισμένα και κινούνται περιστροφικά (spin)
- Κάθε περιστρεφόμενο πρωτόνιο έχει ένα μικρό μαγνητικό πεδίο που το περιβάλλει
- Χωρίς την παρουσία εξωτερικού μαγνητικού πεδίου τα πρωτόνια του σώματος κινούνται τυχαία προς όλες τις κατευθύνσεις.
- Κάτω από την επίδραση στατικού μαγνητικού πεδίου, οι πυρήνες υδρογόνου περιορίζονται από την κβαντική μηχανική στο να στραφούν σε μια από δύο κατευθύνσεις, εκείνη του μαγνητικού πεδίου (θεμελιώδης κατάσταση) ή την αντίθετη προς αυτήν (διεγερμένη κατάσταση) [50].



Εικόνα 25. Όταν τα πρωτόνια προσανατολίζονται προς μια κατεύθυνση, περιστρέφονται σε δύο επίπεδα: 1) Γύρω από τον άξονα τους (στροφορμή) 2) Επίσης ο άξονας τους περιστρέφεται από την επίδραση του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου σχηματίζοντας έναν κώνο μετάπτωσης (precession). Ο αριθμός περιστροφών του πρωτονίου ονομάζεται συχνότητα περιστροφής και μετράται σε Hertz.

Ο εξεταζόμενος σε μία μαγνητική τομογραφία τοποθετείται εντός ενός ισχυρού μαγνητικού πεδίου (πχ 1.5 T, το οποίο είναι 15.000 φορές ισχυρότερο από το μαγνητικό πεδίο της γης). Υπό αυτές τις συνθήκες, οι πυρήνες υδρογόνου του

σώματος προσανατολίζονται παράλληλα ως προς τις μαγνητικές γραμμές του πεδίου και εκτελούν μεταπτωτική κίνηση γύρω από τον άξονα των μαγνητικών γραμμών (επιμήκης μαγνήτιση) με συγκεκριμένη συχνότητα περιστροφής (συχνότητα Larmor). Σε κατάσταση ισορροπίας η συνολική μαγνήτιση έχει μόνο επιμήκη συνιστώσα. Με την εφαρμογή ενός RF παλμού στη συχνότητα Larmor, τα πρωτόνια απορροφούν ενέργεια και δεν ευθυγραμμίζονται πλέον με το διάνυσμα του εξωτερικού στατικού πεδίου και κινούνται σε αντιπαράλληλη θέση. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την ελάττωση της επιμήκους μαγνήτισης. Το άθροισμα των πρωτονίων δίνει μια μαγνήτιση σε εγκάρσιο επίπεδο που ονομάζεται *εγκάρσια μαγνήτιση*.

Όταν ο ραδιοπαλμός διακοπεί, τα πηνία λαμβάνουν το ρεύμα σαν μαγνητικό σήμα. Το αδύναμο εκπεμπόμενο σήμα RF το οποίο λαμβάνουμε είναι το σήμα μαγνητικού συντονισμού. Το σήμα αυτό φθίνει με την πάροδο του χρόνου και ονομάζεται σήμα ελεύθερης επαγωγικής απόσβεσης (Free Induction Decay- FID). Έπειτα με την εφαρμογή μετασχηματισμού Fourier στο FID (σήμα στο πεδίο του χρόνου) λαμβάνουμε το σήμα στην τελική του μορφή, δηλαδή στο πεδίο των συχνοτήτων. Η ισχύς του σήματος FID εξαρτάται από:

- (α) την πυκνότητα των πρωτονίων
- (β) τον επιμήκη χρόνο επαναφοράς T_1
- (γ) τον εγκάρσιο χρόνο επαναφοράς T_2

Αν και στους μαλακούς ιστούς η πυκνότητα των πρωτονίων δεν διαφέρει σημαντικά, οι δύο χρόνοι διαφέρουν από ιστό σε ιστό και καθορίζουν την αντίθεση της εικόνας.

Ο χρόνος TR αντιστοιχεί στο χρονικό διάστημα που παρεμβάλλεται μεταξύ δύο ραδιοπαλμών. Ο χρόνος TE αντιστοιχεί στο χρονικό διάστημα μεταξύ της εφαρμογής του ραδιοπαλμού μέχρι τη στιγμή που λαμβάνεται το σήμα μας. Μικροί χρόνοι TR και TE (<500 ms) θα δώσουν εικόνες ακολουθίας T_1 , ενώ μεγάλοι χρόνοι TR και TE (>1500 ms) θα δώσουν εικόνες ακολουθίας T_2 .

Η μαγνητική τομογραφία προσφέρει μία πληθώρα εργαλείων για την εύρεση και την παρακολούθηση της πορείας διαφόρων βλαβών καθώς επίσης και την δυνατότητα πολλών επαναλήψεων μιας και οι ασθενείς δεν επιβαρύνονται με ιοντίζουσες ακτινοβολίες ή άλλες χημικές ουσίες. Επίσης η εφαρμογή της γεφυρώνει το χάσμα της ανατομικής απεικόνισης και της μοριακής απεικόνισης, καθώς προσφέρει την δυνατότητα χωρικής απεικόνισης της λειτουργικής

κατάστασης των ιστών. Με την βοήθεια της μαγνητικής τομογραφίας είναι δυνατή η σταδιοποίηση και ο χαρακτηρισμός, η εκτίμηση της πορείας της νόσου και η παρατήρηση της ανταπόκρισης των ιστών στην θεραπεία. Η δυνατότητα εφαρμογής σε όλες σχεδόν τις ανατομικές περιοχές και η ραγδαία εξέλιξη της σχετικής τεχνολογίας, υπόσχονται ταχύτερη, καλύτερη και ακόμα πιο έγκαιρη διάγνωση, σε σχέση με άλλες πιο πολύπλοκες και ακριβότερες διαγνωστικές μεθόδους (83).

Οι σκιαγραφικές ουσίες που χρησιμοποιούνται στο μαγνητικό συντονισμό διαφέρουν από αυτές των ακτίνων Χ. Μια βασική διαφορά είναι ο μηχανισμός μέσω του οποίου επιτυγχάνεται η ενίσχυση της αντίθεσης. Στις ακτίνες Χ χρησιμοποιούνται υλικά μεγάλου ατομικού αριθμού που απορροφούν την ακτινοβολία. Στο μαγνητικό συντονισμό η ενίσχυση της αντίθεσης βασίζεται στη μεταβολή των χρόνων μαγνητικής αποκατάστασης T_1 και T_2 . Οι χρησιμοποιούμενες ουσίες είναι κυρίως παραμαγνητικά ιόντα, παραμαγνητικά σύμπλοκα και μοριακό οξυγόνο. Πρόκειται για μόρια ή ιόντα που διαθέτουν ένα ασύζευτο (μονήρες) ηλεκτρόνιο. Το ηλεκτρόνιο αυτό έχει μεγάλη μαγνητική ροπή. Όταν μια παραμαγνητική ουσία βρεθεί μέσα σε μαγνητικό πεδίο (B_0) οι μαγνητικές ροπές προσανατολίζονται παράλληλα με τις δυναμικές γραμμές του πεδίου. Το αποτέλεσμα είναι η μεταβολή της έντασης του τοπικού πεδίου με αντίστοιχες μεταβολές στους χρόνους μαγνητικής αποκατάστασης των γειτονικών ιστών (που παρουσιάζουν διαγνωστικό ενδιαφέρον). Αυτό που ενδιαφέρει, ως προς την ενίσχυση της αντίθεσης, είναι η ελάττωση του χρόνου μαγνητικής αποκατάστασης. Η ελάττωση αυτή έχει ως αποτέλεσμα την ενίσχυση του σήματος που προέρχεται από τον εξεταζόμενο ιστό. Η ελάττωση του χρόνου μαγνητικής αποκατάστασης είναι ανάλογη της συγκέντρωσης της παραμαγνητικής ουσίας και του τετραγώνου της μαγνητικής ροπής. Η χορήγηση των σκιαγραφικών ουσιών μπορεί να γίνει με ενδοαγγειακή έγχυση, από το στόμα ή και με εισπνοή. Ως σκιαγραφικά ενδοαγγειακής έγχυσης έχουν προταθεί τα ιόντα Γαδολινίου (Gd^{3+}), Χρωμίου (Cr^{3+}) και Μαγγανίου (Mn^{2+}) συνδεδεμένα με χημικά σύμπλοκα όπως EDTA και DTPA.

Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού και Οφθαλμός

Στο νευρικό σύστημα και κατ' επέκταση στην οφθαλμολογία η μαγνητική τομογραφία συνοχής θεωρείται η εξέταση εκλογής λόγω της υψηλής της ευκρίνειας. Στον παρακάτω Πίνακα 2 συγκεντρώνονται τα χαρακτηριστικά του σήματος που λαμβάνεται από τις οφθαλμικές δομές σε διάφορες ακολουθίες:

Πίνακας 2: Χαρακτηριστικά σήματος φυσιολογικών οφθαλμικών δομών

Δομή	Σήμα σε T ₁ ακολουθία*	Σήμα σε T ₂ ακολουθία*
Σκληρός	Υψηλής έντασης (φωτεινό/λευκό)	Χαμηλής έντασης (σκούρο/μαύρο)
Υδατοειδές	Χαμηλής έντασης (σκούρο/μαύρο)	Υψηλής έντασης (φωτεινό/λευκό)
Κρυσταλλοειδής φακός	Υψηλής έντασης (φωτεινό/λευκό)	Χαμηλής έντασης (γκρι)
Υαλοειδές	Χαμηλής έντασης (σκούρο μαύρο)	Υψηλής έντασης (φωτεινό/λευκό)
Εξοφθάλμιοι μύες	Μέσης έντασης (γκρι)	Μέσης έντασης (γκρι)
Κογχικό λίπος	Υψηλής έντασης (φωτεινό/λευκό)	Μέσης έντασης (γκρι)
Οπτικό νεύρο (ON)	Ίδιας χροιάς με τη λευκή ουσία	Ίδιας χροιάς με τη λευκή ουσία
Περίβλημα ON με ENY	Χαμηλής έντασης (σκούρο/μαύρο)	Υψηλής έντασης (φωτεινό/λευκό)
Δακρυϊκός ασκός	Ίδιας χροιάς με τη φαιά ουσία (γκρι)	Ίδιας χροιάς με τη φαιά ουσία (γκρι)
Οστό	Απουσία σήματος (μαύρο)	Απουσία σήματος (μαύρο)
ENY	Χαμηλής έντασης (σκούρο/μαύρο)	Υψηλής έντασης (φωτεινό/λευκό)

*Η ένταση του σήματος (υψηλή/χαμηλή) περιγράφεται σε σχέση με τον ιστό αναφοράς. Ενδοκρανιακά, το επίπεδο αναφοράς είναι ο εγκέφαλος· εξωκρανιακά, οι γραμμωτοί μύες (84).

Η μαγνητική τομογραφία, παρότι έχει φέρει νέα επανάσταση στην ακτινοδιαγνωστική εμφανίζει και ορισμένα μειονεκτήματα όπως το υψηλό κόστος λειτουργίας και συντήρησης, τη μη ευκρινή απεικόνιση των οστών, αλλά και την αντένδειξη της εξέτασης σε άτομα με βηματοδότη ή άλλα μεταλλικά εμφυτεύματα (85). Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται σε ασθενής με υποψία μεταλλικού ξένου σώματος ενδοβολβικά ή ενδοκογχικά (86). Σημαντική διαφορά με την υπολογιστική

τομογραφία είναι και ο χρόνος εξέτασης, καθώς μίας καλής ποιότητας μαγνητική τομογραφία συνοχής μπορεί να διαρκέσει 30-60 λεπτά, ενώ η απεικόνιση εγκεφάλου με μία σύγχρονη CT ολοκληρώνεται σε περίπου 10 δευτερόλεπτα. Επομένως σε ασθενείς στους οποίους η ακινησία δεν είναι εύκολο να εξασφαλιστεί (πχ παιδιά ή κλειστοφοβικοί ασθενείς) προτιμάται η υπολογιστική τομογραφία (87).

Στον παρακάτω Πίνακα 3 συγκεντρώνονται οι βασικές διαφορές μεταξύ υπολογιστικής τομογραφίας και μαγνητικής τομογραφίας συνοχής για τις παθήσεις του κόγχου:

Πίνακας 3: Σύγκριση μεταξύ CT και MRI για παθολογία κόγχου	
CT	MRI
Ένδειξη για τις περισσότερες παθολογικές καταστάσεις στον κόγχο, ειδικά σε τραύμα και θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια	Ένδειξη για απεικόνιση ενδοκογχικού περιεχόμενου
Καλή απεικόνιση των οστών και αποτιτανώσεων	Δεν απεικονίζεται ο οστίτης ιστός
Περιορισμένη απεικόνιση της κορυφής του κόγχου	Καλή απεικόνιση για τις μαλακές δομές που βρίσκονται στη κορυφή του κόγχου
Καλή χωρική διακριτική ικανότητα (spatial resolution)	Περισσότερη λεπτομέρεια στους μαλακούς ιστούς
Απαιτείται διαφορετική διαμόρφωση ή επανεξέταση για απεικόνιση σε διαφορετικά επίπεδα	Ταυτόχρονη απεικόνιση σε πολλαπλά επίπεδα
Λιγότερα artifacts λόγω κίνησης	Περισσότερα artifacts σχετιζόμενα με κίνηση λόγω της μεγαλύτερης διάρκειας εξέτασης
Λιγότερο κλειστοφοβικό περιβάλλον	Συνήθως τα απεικονιστικά μηχανήματα είναι αρκετά 'κλειστά'
Εξέταση εκλογής για ασθενείς με μεταλλικό ξένο σώμα	Αντένδειξη για ασθενείς με ξένα παραμαγνητικά αντικείμενα, βηματοδότη, clips ανευρυσμάτων
Αντενδείκνυται σε εγκυμοσύνη. Χρησιμοποιείται σε ειδικές περιπτώσεις για εξέταση παιδιών	Μπορεί να εφαρμοστεί με ασφάλεια σε εγκύους και παιδιά
Λιγότερο δαπανηρή εξέταση	Πιο ακριβή τεχνική
Έγχυση σκιαγραφικού αντενδείκνυται σε ασθενείς με αλλεργία στο ιώδιο ή νεφρική δυσλειτουργία	Η χρήση του γαδολινίου έχει τον κίνδυνο νεφροτοξικότητας σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (σταδίου 4 ή 5, GFR) <30 mL/min/1.73 m ²)

Τεχνικές ογκομέτρησης

Οι διαθέσιμες τεχνικές μπορούν να ταξινομηθούν σε 3 βασικές κατηγορίες:

-Χειροκίνητες (**manual**) τεχνικές τμηματοποίησης και μέτρησης.

-Ημι-αυτοματοποιημένες (**semi-automated**) μέθοδοι εντοπισμού του οργάνου και μέτρησης του.

-Αυτοματοποιημένες (**fully-automated**) μέθοδοι αναγνώρισης του οργάνου από μία σειρά εικόνων και μέτρησης του από εκπαιδευμένο λογισμικό.

Στη συνέχεια θα περιγραφούν οι τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν για τις ανάγκες τις παρούσας διατριβής. Για την manual τμηματοποίηση, χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της *πλανιμετρίας* και για την semi-automated τμηματοποίηση, χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της *στερεολογίας*.

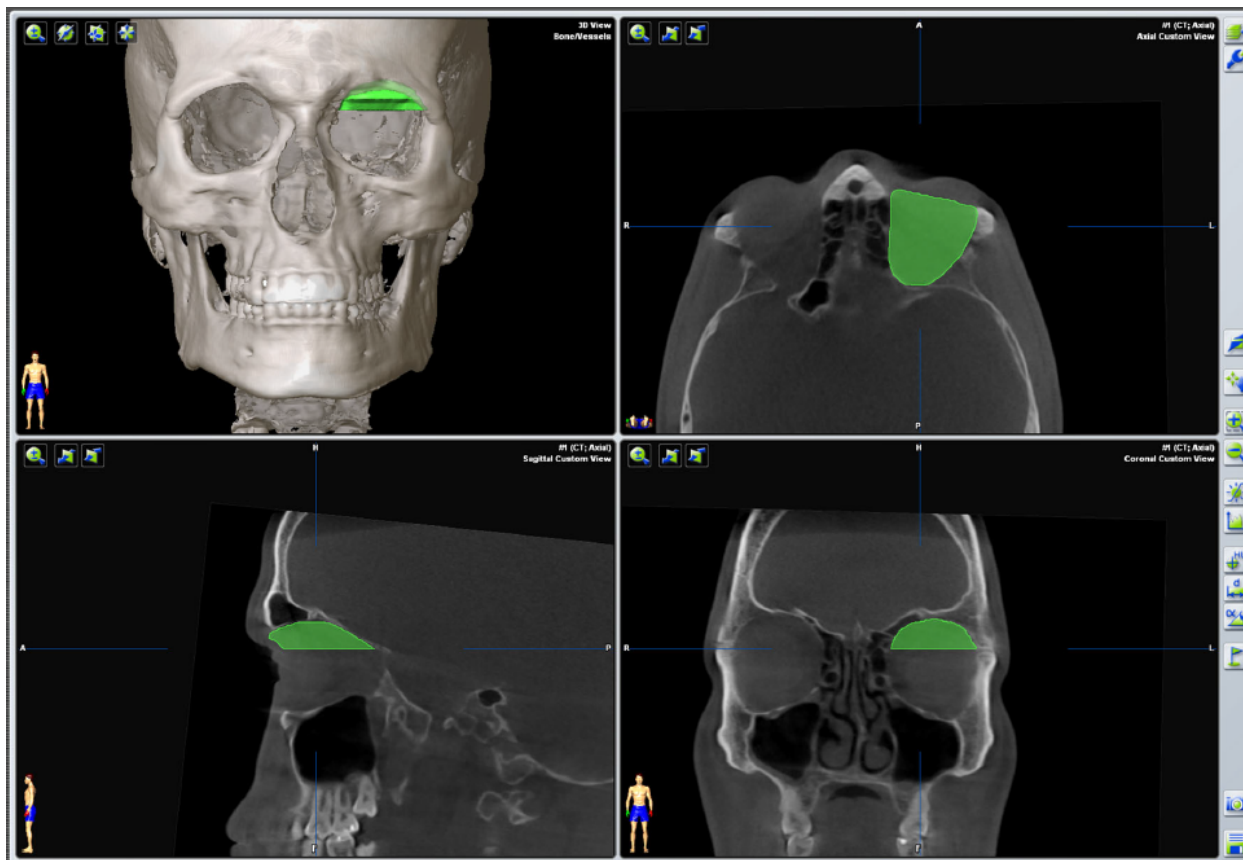
Χειροκίνητη τεχνική: Πλανιμετρία

Η μέθοδος της πλανιμετρίας βασίζεται στην χειροκίνητη σχεδίαση του οργάνου/ ιστού που μελετάμε χρησιμοποιώντας όλες τις τομές της σειράς των διαθέσιμων εικόνων (dataset). Ο χρήστης ιχνηλατεί τα όρια του ιστού σε κάθε εικόνα μία πχ. αξονικής ή μαγνητικής τομογραφίας χρησιμοποιώντας ένα κέρσορα ή δείκτη ώστε να τμηματοποιήσει μία περιοχή (segmentation). Η επιφάνεια του ιστού που εξετάζουμε σε κάθε τομή i δίνεται από την ακόλουθη εξίσωση:

$$V = \sum_i^m (T a_i)$$

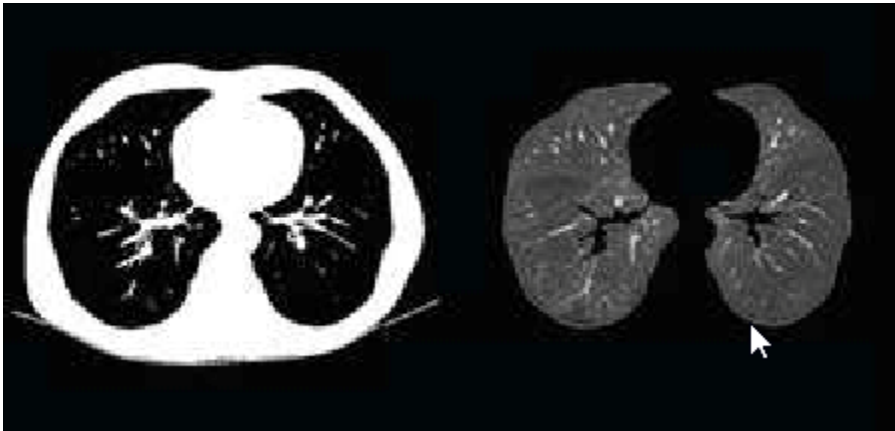
όπου T είναι το πάχος της τομής a_i είναι η επιφάνεια του οργάνου στην τομή i που επιλέχθηκε και m είναι ο συνολικός αριθμός τομών που περιλαμβάνουν την περιοχή ενδιαφέροντος.

Η πλανιμετρία χρησιμοποιείται ευρέως στην βιβλιογραφία ως μέθοδος ποσοτικοποίησης σε εικόνες αξονικής τομογραφίας και συχνά θεωρείται ως η μέθοδος αναφοράς. Πάραυτα, η ιχνηλάτηση της περιοχής είναι μά εργώδης και χρονοβόρος διαδικασία, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που το όργανο που εξετάζουμε απεικονίζεται σε πολλές τομές. Η ακρίβεια της μεθόδου εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την εμπειρία του χρήστη και την καλή γνώση της ανατομίας της περιοχής αλλά και από της επιδεξιότητα στον χειροκίνητο διαχωρισμό των περιγραμμάτων στις εικόνες (88). Μια ακριβής τμηματοποίηση μπορεί να χρειαστεί περισσότερες από 10 ώρες για κάθε όργανο που εξετάζουμε ενώ τα αποτελέσματα μπορεί να διαφέρουν έως και 15% μεταξύ έμπειρων χρηστών (89).



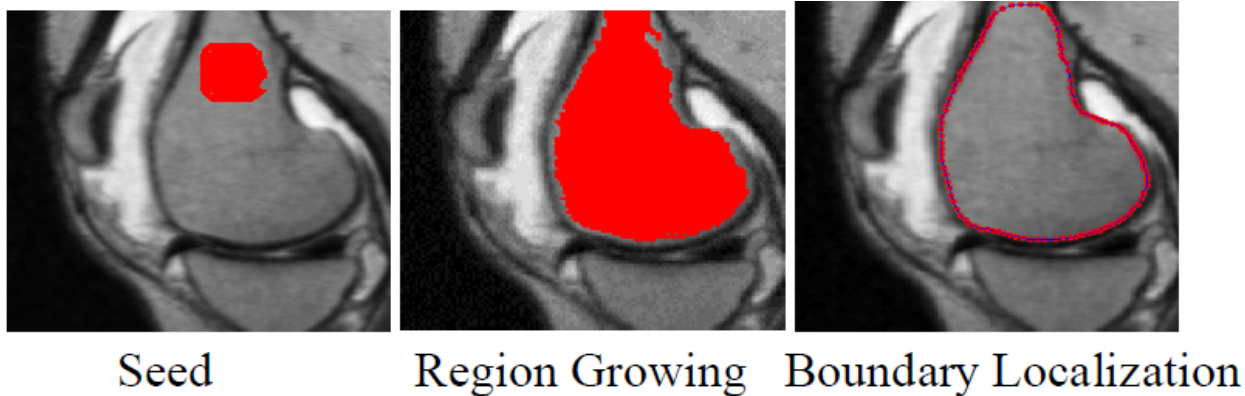
Εικόνα 26: Αξονική τομογραφία κρανίου στην οποία γίνεται σταδιακή τμηματοποίηση του οφθαλμικού κόγχου σε κάθε τομή. Το διδιάστατο εμβαδό που προκύπτει από κάθε τομή πολλαπλασιάζεται με το πάχος της τομής και προστίθεται στο προηγούμενο. Το σύνολο αυτών των 'φετών' (slices) θα μας δώσουν το συνολικό όγκο του κόγχου. (εφαρμογή χειροκίνητης πλανιμετρίας στο iPlan 3.0.5 software).

Η τμηματοποίηση μπορεί επίσης να γίνει και με ημι-αυτοματοποιημένες μεθόδους (90). Σε ένα παράδειγμα εικόνων μία αξονικής τομογραφίας ο χρήστης πρέπει αρχικά να επιλέξει ένα παράθυρο που αντιστοιχεί στις μονάδες hounsfield (HU) που χαρακτηρίζουν το όργανο που μελετά. Όλα τα σημεία που αντιστοιχούν σε αυτό το παράθυρο θα θεωρηθούν ότι απεικονίζουν το όργανο ενδιαφέροντος μέσω αυτοματοποιημένης διαδικασίας. Αυτή η μέθοδος δημιουργίας ενός ουδού, ονομάζεται κατωφλίωση (thresholding) (Εικ.27) και είναι ευρέως διαθέσιμη σε πολλά προγράμματα επεξεργασίας εικόνας. Η επιτυχία της μεθόδου εξαρτάται από τη σωστή οριοθέτηση του παραθύρου το οποίο θα εμπεριέχει τον ιστό-στόχο και θα τον ξεχωρίζει από τις γειτονικές δομές. Αν και η μέθοδος είναι σχετικά απλή, η μεγάλη ποικιλία στην κλίμακα του γκρι στις αξονικές τομογραφίες αλλά και το διαβαθμιζόμενο contrast μεταξύ του οργάνου που εξετάζουμε και των γειτονικών ιστών μπορούν να οδηγήσουν σε σφάλμα κατά την διαδικασία τμηματοποίησης.

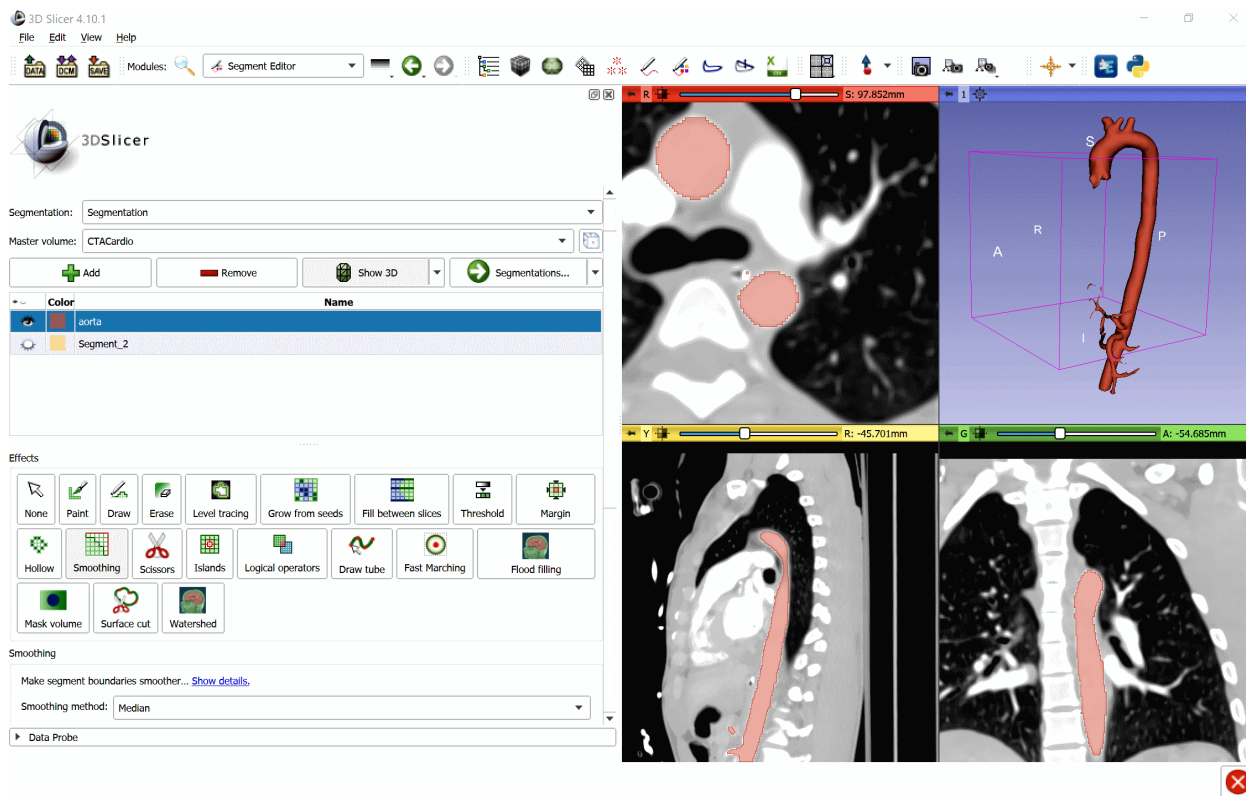


Εικόνα 27: Υπολογιστική τομογραφία θώρακος στην οποία πραγματοποιήθηκε τμηματοποίηση του πνευμονικού παρέγχυματος μέσω της μεθόδου της κατωφλίωσης (thresholding). Το παράθυρο για το πνευμονικό παρέγχυμα ορίστηκε από -700 έως -600 HU. Η σημαντική διαφορά contrast ανάμεσα στο πνευμονικό παρέγχυμα και τις άλλες δομές του θώρακα (κέρσορας) μας επιτρέπουν την καλή τμηματοποίηση του.

Μία διαφορετική προσέγγιση περιλαμβάνει την επέκταση περιοχών (region growing) μέσω της οποίας ο χρήστης υποδεικνύει ένα pixel εντός της περιοχής ενδιαφέροντος (Εικ.28). Έπειτα, η μέθοδος ενώνει όλα τα pixel στο εσωτερικό του οργάνου στόχου. Η οριοθέτηση γίνεται αυτόματα σε ένα προεπιλεγμένο εύρος HU γύρω από το αρχικά επιλεγμένο pixel. Η μέθοδος είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική για δομές με ευδιάκριτα όρια. ‘Διαρροή’ της τμηματοποίησης θα παρατηρηθεί όταν το contrast μεταξύ του οργάνου ενδιαφέροντος και των γειτονικών ιστών είναι πολύ μικρό (91).



Εικόνα 28: Μαγνητική τομογραφία άρθρωσης γόνατου στην οποία χρησιμοποιείται η τεχνική επέκτασης περιοχών. Ο χρήστης υποδεικνύει στο λογισμικό ένα σημείο που εμπίπτει στο όργανο ενδιαφέροντος. Στην συνέχεια η περιοχή ‘γεμίζει’ έως τα όρια που θα εντοπιστεί αλλαγή στο contrast. Έτσι, τα όρια του οργάνου (μηριαίο οστό) καθορίζονται αυτόματα από το λογισμικό.



Εικόνα 29: Στην παραπάνω αξονική τομογραφία πραγματοποιήθηκε επίσης τμηματοποίηση της αορτής μέσω της τεχνικής επέκτασης περιοχών (region growing). Παρατηρούμε πως επιλέγοντας από ένα σημείο σε κάθε επίπεδο της εξέτασης, μπορούμε να τμηματοποιήσουμε ολόκληρο το όργανο, όπως αυτό φαίνεται σε τρισδιάστατη ανασύνθεση πάνω δεξιά.

Ημιαυτοματοποιημένη τεχνική: Στερεολογία

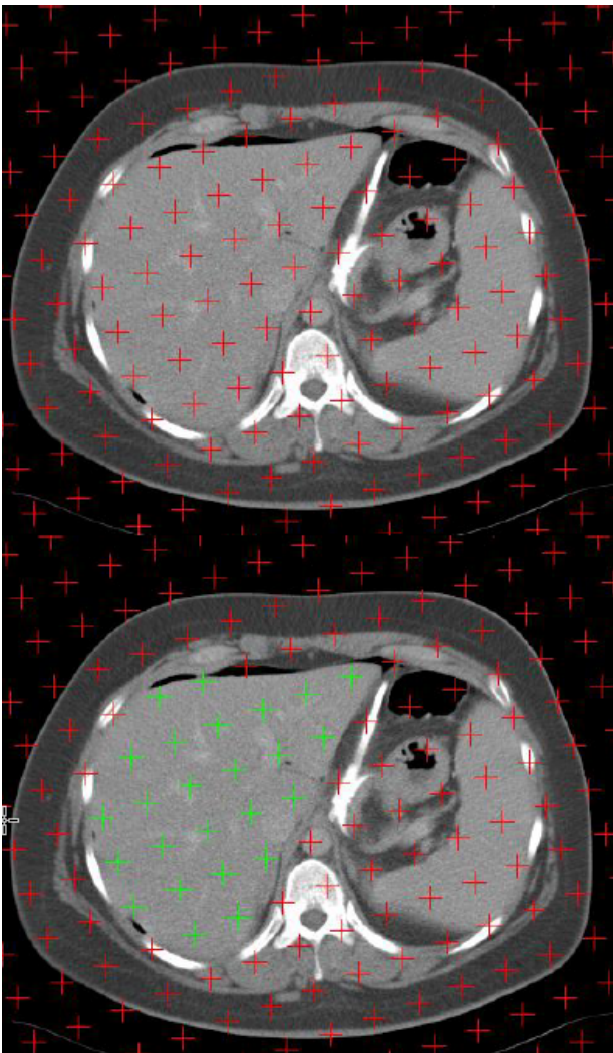
Ο όρος ‘στερεολογία’ (stereology) προέρχεται από την ελληνική λέξη στερεό, δηλαδή περιγράφει την επιστήμη μελέτης των στερεών σωμάτων. Στην πράξη, πρόκειται για την έρευνα μέσω της οποίας αποκτούμε πληροφορίες για γεωμετρικές ποσοτικές μεταβλητές (92,93). Οι βασικές μεταβλητές που μπορούμε να ερευνήσουμε είναι:

1. *Αριθμός αντικειμένων*. Για παράδειγμα τον πληθυσμό των παθογόνων μικροοργανισμών σε ένα δοκιμαστικό πλακίδιο.
2. *Μήκος*. Αν και είναι μία εύκολη έννοια στην σύλληψη της, ο υπολογισμός του μπορεί να είναι δύσκολος σε περίπλοκα γεωμετρικά σχήματα, όπως ένα σπινάλ, ή το μήκος των τριχοειδών αγγείων.
3. *Επιφάνεια*. Η ολική επιφάνεια όλων των πλευρών ενός γεωμετρικού αντικειμένου, όπως μίας κυτταρικής μεμβράνης.
4. *Όγκος*. Η μέτρηση του χώρου που καταλαμβάνει ένα αντικείμενο.

Στην παρούσα εργασία επικεντρωθήκαμε στο κομμάτι της στερεολογίας που ασχολείται με την μέτρηση του όγκου ενός στερεού αντικειμένου. Το πλεονέκτημα της μεθόδου είναι πως δεν απαιτείται αυτοματοποιημένη ή χειροκίνητη οριοθέτηση του στερεού σώματος που εξετάζουμε. Για να γίνει ένας υπολογισμός γίνεται αξιοποίηση της τμηματοποίησης (segmentation) μέσω μέτρησης σημείων σύμφωνα με την **αρχή Cavalieri**. Η αρχή Cavalieri περιλαμβάνει την συστηματική τυχαιοποιημένη δειγματοληψία της περιοχής ενδιαφέροντος (region of interest – ROI). Σε μία δισδιάστατη τομή της περιοχής ενδιαφέροντος, η οποία επίσης επιλέγεται δειγματοληπτικά, τοποθετείται από το λογισμικό ένα τυχαίο πλέγμα (grid) σημείων. Ο προσανατολισμός του πλέγματος παραμένει ίδιος σε όλες τις τομές που θα εξεταστούν. Στη συνέχεια, αντί για οριοθέτηση ολόκληρης της περιοχής γίνεται επιλογή των σημείων που βρίσκονται εντός της δομής που μελετάμε (Εικ.30). Κάθε σημείο αντιστοιχεί σε εμβαδόν μίας περιοχής. Συνεπώς, το άθροισμα των σημείων μας δίνει την επιφάνεια της περιοχής ενδιαφέροντος στην επιλεγμένη τομή. Έπειτα, η μέτρηση του όγκου θα γίνει λαμβάνοντας υπόψιν το πάχος της τομής, αλλά και τα μεσοδιαστήματα μεταξύ δύο τομών που επιλέχθηκαν (94,95). Ο όγκος (V) θα δοθεί από την ακόλουθη εξίσωση:

$$V = TA \sum_i^m P_i$$

Όπου T : η απόσταση μεταξύ δύο διαδοχικών τομών που επιλέχθηκαν για την μέτρηση, A : το εμβαδό της περιοχής που αντιστοιχεί σε κάθε σημείο, m : ο συνολικός αριθμός των τομών που απεικονίζουν το αντικείμενο ενδιαφέροντος και P_i : ο αριθμός των σημείων που βρίσκονται πάνω στην περιοχή ενδιαφέροντος σε κάθε τομή, όπως αυτά επιλέχθηκαν από τον χρήστη.



Εικόνα 30: Αξονική τομογραφία κοιλίας στην οποία απεικονίζεται μία εγκάρσια τομή ήπατος. Τα σημεία πάνω στο όργανο ενδιαφέροντος (πράσινα) επιλέγονται από τον χρήστη (95).

Οι αποστάσεις των σημείων (point spacing) στο πλέγμα μπορούν να υπολογιστούν από την ακόλουθη εξίσωση:

$$d = \sqrt{\frac{V}{N \cdot T}}$$

Όπου V είναι η ποιοτική εκτίμηση του όγκου που θέλουμε να υπολογίσουμε, N είναι ο συνολικός αριθμός των σημείων που επιλέξαμε και T είναι το μεσοδιάστημα μεταξύ δύο διαδοχικών τομών οι οποίες επιλέχθηκαν για την στερεολογική μέτρηση. Συνίσταται να μετρούνται 100 – 200 σημεία (N) ώστε να υπάρχει ακρίβεια στην μέτρηση (96). Από τον αριθμό των σημείων αυτόν εξαρτάται και η απόσταση d . Συμβατικά μπορούμε να θεωρήσουμε ότι μετρούμε 150 τέτοια σημεία.

Η ποιότητα των μετρήσεων που λαμβάνουμε σε μία στερεολογική εκτίμηση μπορεί να υπολογιστεί, δίνοντας μας ουσιαστικά μία εικόνα για την ακρίβεια της μέτρησης. Η μετρική μέσω της οποίας μπορούμε να δούμε το πόσο ακριβείς είναι οι στερεολογικές μετρήσεις ονομάζεται συντελεστής σφάλματος (coefficient of error- CE). Αυτός ο συντελεστής έχει μελετηθεί και χρησιμοποιηθεί εκτεταμένα στην βιβλιογραφία σχετική με στερεολογία, ενώ η ερμηνεία του είναι σχετικά απλή. Ορίζεται ως το τυπικό σφάλμα (standard error) της μέσης τιμής των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων διαιρεμένο με την μέση τιμή. Ο συντελεστής σφάλματος μπορεί να υπολογιστεί από τον τύπο των Cruz-Orive (97):

$$CE = \left(\sum_{i=1}^m P_i \right)^{-1} \left[\frac{1}{12} \left(3 \sum_{i=1}^m P_i^2 + \sum_{i=1}^{m-2} P_i P_{i+2} - 4 \sum_{i=1}^{m-1} P_i P_{i+1} \right) + 0.0543 \frac{B}{\sqrt{A}} \left(m \sum_{i=1}^m P_i \right)^{0.5} \right]^{0.5}$$

όπου B είναι το μέσο μήκος των ορίων της εξεταζόμενης περιοχής και A είναι η μέση επιφάνεια του οργάνου που μετρούμε. Η ποσότητα το A εξαρτάται από την διαδικασία μέτρησης των σημείων ενώ το B από τον αριθμό των μεσοδιαστημάτων μεταξύ του οργάνου ενδιαφέροντος και το πλέγμα που επιπροβάλεται.

Συντελεστής σφάλματος μικρότερος από 5% θεωρείται αποδεκτός για τις στερεολογικές εκτιμήσεις (98,99). Σημειώνεται ότι ο CE επηρεάζεται σημαντικά από τις αποστάσεις των σημείων του πλέγματος. Ειδικά λογισμικά για στερεολογικές εκτιμήσεις, υπολογίζουν αυτόματα τον παραπάνω συντελεστή.

Πλήρως αυτοματοποιημένες τεχνικές

Υπάρχουν 3 επιμέρους τρόποι μέσω των οποίων επιτυγχάνεται η αυτοματοποιημένη ογκομέτρηση. Αρχικά έχουμε την τμηματοποίηση ενός οργάνου, όπως περιγράφηκε ανωτέρω μέσω κατωφλίωσης (*threshold-based segmentation*). Έπειτα, έχουμε την επιλογή για τμηματοποίηση μέσω οδηγών ανατομικών σημείων του κρανίου (*atlas-based segmentation*). Τέλος, υπάρχει η τμηματοποίηση που βασίζεται στη τοποθέτηση ενός μοντέλου και επέκταση αυτού ώστε να καλύψει το διαθέσιμο χώρο (*model-based segmentation*).

- Η αυτοματοποιημένη τμηματοποίηση μέσω κατωφλίωσης: (όπως αναφέρθηκε και παραπάνω (σελ. 54), χρησιμοποιεί την ένταση σήματος μίας εικόνας ως οδηγό σημείο για το όργανο-στόχο. Η διαδικασία αυτή μπορεί να επιταχυνθεί, ορίζοντας ως προεπιλογή το εύρος του οργάνου στόχου και την αυτόματη ανίχνευση του από ένα σύνολο τομών. Η μέθοδος αυτή μπορεί να εφαρμοστεί σε αρκετά λογισμικά, ενώ φαίνεται πως τα αποτελέσματα της είναι πιο ακριβή σε εικόνες μαγνητικής τομογραφίας, λόγω της μεγαλύτερης διακριτικής ικανότητας της εξέτασης. Πάραυτα, η ακρίβεια της μεθόδου εξαρτάται από τις ιδιαιτερότητες του οργάνου-στόχου που μελετάμε και την διαφορά έντασης σήματος σε σχέση με τους γειτονικούς ιστούς.
- Η τμηματοποίηση μέσω μίας εικόνας αναφοράς η οποία ορίζεται ως *atlas* έχει ως στόχο να ορίσει την θέση ενός αντικειμένου μέσα σε μία εικόνα. Η γνώση των χωρικών πληροφοριών από την μνήμη του λογισμικού, επιτρέπουν τον γρήγορο εντοπισμό των αντικειμένων και την οριοθέτηση τους από γειτονικά αντικείμενα με παρόμοια απεικονιστική εικόνα. Αυτοί η γεωγραφικοί οδηγοί έχουν χρησιμοποιηθεί για την τμηματοποίηση οργάνων της κεφαλής (100), της καρδιάς (101) και του προστάτη (102). Η τμηματοποίηση μέσω μίας εικόνας αναφοράς εμφανίζει σημαντικούς περιορισμούς σε παθολογικές καταστάσεις, όπου μία χωροκατακτητική εξεργασία τροποποιεί τον γνωστό χάρτη του οργάνου στόχου, και τα όρια του δεν μπορούν να προσδιοριστούν με την ίδια ακρίβεια (103,104).

- Η τμηματοποίηση μέσω της μορφοποίησης ενός αρχικού μοντέλου, βασίζεται στην τοποθέτηση ενός διατατού τρισδιάστατου μοντέλου εντός μίας κοιλότητας ή ανατομικής περιοχής, στην οποία βρίσκεται το όργανο ενδιαφέροντος. Στη συνέχεια το μοντέλο διατείνεται έως ότου καλύψει την διαθέσιμη περιοχή η οποία ορίζεται είτε εντός μίας κοιλότητας, όπως ο οφθαλμικός κόγχος (105), είτε μέσω ενός ανατομικού διαμερίσματος όπως στην περίπτωση του ήπατος (106). Πρόκειται για ένα πεδίο έρευνας υπό ανάπτυξη, το οποίο είναι αρκετά υποσχόμενο καθώς μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε παθολογικές καταστάσεις.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή* χωρίζεται σε 2 τμήματα:

Στο 1^ο μέρος, μελετάται η μεθοδολογία μέσω της οποίας μπορεί να γίνει με ακρίβεια και αξιοπιστία η ογκομετρία στον ανθρώπινο οφθαλμικό κόγχο. Συγκεκριμένα διερευνώνται οι διαθέσιμες μέθοδοι ογκομετρίας, με στόχο την εγκαθίδρυση ημι-αυτοματοποιημένης διαδικασίας ογκομέτρησης του κόγχου, η οποία ελαχιστοποιεί την υποκειμενική ανθρώπινη παρέμβαση.

Στο 2^ο μέρος, γίνεται αξιολόγηση των παρουσιαζόμενων μεθόδων στη κλινική πράξη και εξετάζονται σημαντικοί συσχετισμοί μεταξύ των απεικονιστικών μετρήσεων και των εργομετρικών στοιχείων των ασθενών, αλλά και κλινικών συσχετίσεων με τη εξεταζόμενη παθολογία.

**Όλα τα πειράματα ακολούθησαν τον κώδικα Δεοντολογίας και Έρευνας του Πανεπιστημίου Κρήτης. Το ερευνητικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε ομόφωνα από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του ΠΙΑΓΝΗ (Αρ. Πρωτ. 6088 /14-6-2017).*

Εφαρμογή τεχνικών χειροκίνητης και ημι-αυτοματοποιημένης ογκομέτρησης

Ογκομέτρηση μέσω υπολογιστικής τομογραφίας

Σκοπός

Πρόκειται για μία πειραματική μελέτη βασισμένη στην απεικόνιση του κρανίου προβάτου. Είναι μία ανάλυση της εγκυρότητας, της αξιοπιστίας και της επαναληψιμότητας της ογκομέτρησης του κόγχου μέσω εφαρμογής της στερεολογίας και της πλανιμετρίας σε εικόνες υπολογιστικής τομογραφίας που λήφθηκαν από κρανία προβάτων.

Υλικά-μέθοδοι

Σαν μέθοδος αναφοράς πραγματοποιήθηκε μεθοδολογία μετατόπισης νερού, βασισμένη στην αρχή του Αρχιμήδη. Πρόκειται για την μέθοδο η οποία είναι ιστορικά και μαθηματικά τεκμηριωμένη ως η πιο ακριβής για την μέτρηση του όγκου ενός στερεού σώματος, αλλά και αποδεδειγμένη ως η πιο ακριβής για την μέτρηση του όγκου του κόγχου (107). Η μελέτη που πραγματοποιήσαμε πρόκειται για την πρώτη μελέτη που μελετά συγχρόνως τη συνολική απόδοση των ημι-αυτοματοποιημένων τεχνικών της πλανιμετρίας και της στερεολογίας για τον οφθαλμικό κόγχο. Επιπλέον, στη μελέτη εξετάστηκε η εγκυρότητα των ποσοτικών τεχνικών σε ασθενείς του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου που χαρακτηρίστηκαν ως ελεύθεροι παθολογίας στην περιοχή των οφθαλμικών κόγχων.

Μελέτη σε ζώα

Για της ανάγκες του πειράματος, 5 κεφαλές προβάτων (συνολικά 10 κόγχοι) προσφέρθηκαν από το εργαστήριο ζωολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης. Τα πρόβατα θυσιάστηκαν την ίδια ημέρα της απεικόνισης ώστε να πραγματοποιηθούν οι μετρήσεις της εκτόπισης νερού. Οι τεχνικές ποσοτικοποίησης μέσω των εικόνων της υπολογιστικής τομογραφίας δοκιμάστηκαν επίσης και σε 5 ασθενείς του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου. Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του νοσοκομείου. Πριν από την συμμετοχή τους στη μελέτη, οι ασθενείς ενημερώθηκαν αναλυτικά για την απεικόνιση στην οποία θα υποβάλλονταν και υπέγραψαν αναλυτικό έντυπο συγκατάθεσης, σύμφωνα με τις οδηγίες της Διακήρυξης του Ελσίνκι.

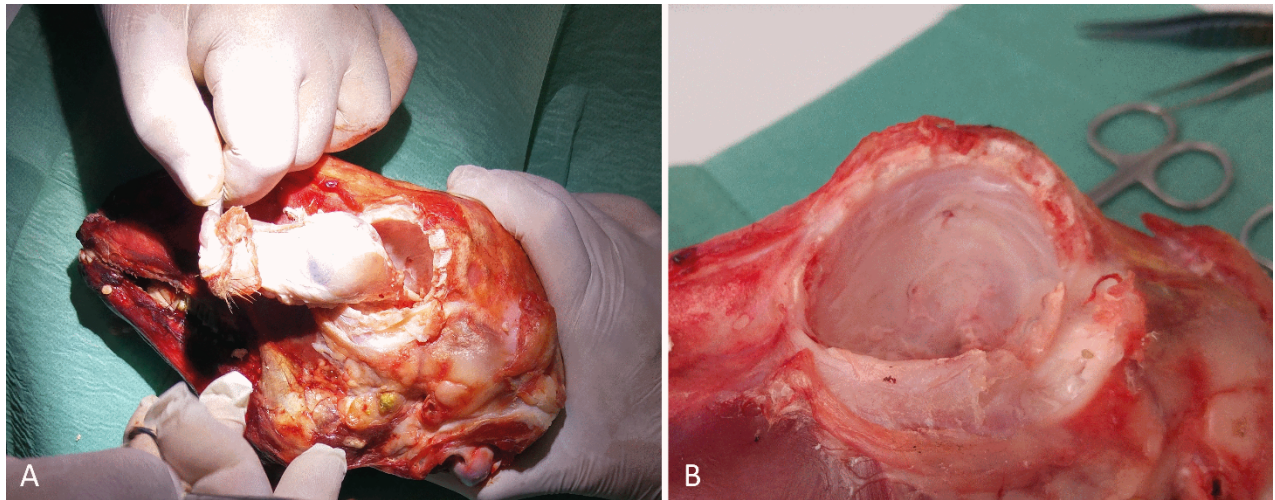
Πρωτόκολλο απεικόνισης

Για το πρωτόκολλο απεικόνισης χρησιμοποιήθηκαν εικόνες υπολογιστικής τομογραφίας με τη εφαρμογή της εγκαθιδρυμένης τεχνικής για τους οφθαλμικούς κόγχους. Χρησιμοποιήθηκε υπολογιστικός τομογράφος με πολλαπλές σειρές ανιχνευτών (Somatom Sensation 16, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany). Η ανακατασκευασμένη τομή είχε πάντα πάχος 0.625 mm και οι μέσες διαστάσεις του pixel ήταν 0.301×0.301 mm ενώ η μετρούμενη έκθεση ήταν 100 mAs με φορτίο 120 kV.

Πρωτόκολλο εκκένωσης του κόγχου

Μετά την απεικόνιση, σε κάθε κόγχο πραγματοποιήθηκε επέμβαση εκκένωσης σύμφωνα με το καθιερωμένο χειρουργικό πρωτόκολλο (Εικ.31Α). Ολόκληρο το περιεχόμενο του κόγχου μαζί με το περίστυο αφαιρέθηκε *en bloc* έως το οπτικό τρήμα. Οι μαλακοί ιστοί, οι εξοφθάλμιοι μύες και το κογχικό λίπος αφαιρέθηκαν. Ο οφθαλμικός βολβός και το οπτικό νεύρο απομονώθηκαν. Στο οπτικό νεύρο πραγματοποιήθηκε τομή στο επίπεδο του οπτικού τρήματος

ξεχωρίζοντάς το από το ενδοκαναλικό τμήμα του. Το οπτικό και το σφαγιτιδικό τρήμα σφραγίστηκαν στη συνέχεια με πηλό. Το πρόσθιο κομμάτι του κόγχου ορίστηκε ως η γραμμή που ενώνει τις δύο άκρες του εσωτερικού και έξω τοιχώματος του κόγχου. Το κρανίο ακινητοποιήθηκε με τέτοια τρόπο ώστε το πρόσθιο τοίχωμα να βρίσκεται σε τέλειο οριζόντιο επίπεδο με τη χρήση αλφάδιου. Ο οστέινος κόγχος στη συνέχεια γεμίστηκε με νερό ώστε να μετρηθεί ο όγκος του κόγχου, υπολογίζοντας τη ποσότητα του απαιτούμενου νερού (Εικ.31B).



Εικόνα 31: A. Επέμβαση εκκένωσης μαλακού ιστού από τον οστέινο κόγχο. Το σύνολο των περιεχομένων του κόγχου αφαιρέθηκαν en bloc. B. Ο κόγχος ακινητοποιήθηκε σε οριζόντιο επίπεδο και γεμίστηκε με νερό ώστε να προσδιοριστεί ο όγκος του.

Εφαρμογή πλανιμετρίας

Τα αρχεία εικόνων DICOM αναλύθηκαν με το πρόγραμμα 3D Slicer v.4.6.0 (Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA) για την πραγματοποίηση τμηματοποίησης εικόνας και τρισδιάστατη αναπαράσταση του μετρούμενου κόγχου. Τα όρια του κόγχου σχεδιάστηκαν προσεκτικά σε εγκάρσιες τομές (Εικ.32A) από δύο ανεξάρτητους και έμπειρους ερευνητές ώστε να μετρηθεί η συμφωνία μεταξύ παρατηρητών (inter-observer reliability). Το οπίσθιο όριο του κόγχου ορίστηκε ως το επίπεδο που διέρχεται από το σημείο διασταύρωσης μεταξύ του έσω και έξω τοιχώματος του κόγχου γύρω από το οπτικό τρήμα. Ο όγκος (V)

του τμηματοποιημένου κόγχου υπολογίστηκε από την ακόλουθη εξίσωση (Εικ.32B):

$$V = \sum_i^m (T a_i)$$

όπου T είναι το πάχος της τομής a_i είναι η επιφάνεια του οργάνου στην τομή i που επιλέχθηκε και m είναι ο συνολικός αριθμός τομών που περιλαμβάνουν την περιοχή ενδιαφέροντος.

Εφαρμογή στερεολογίας

Οι στερεολογικές εκτιμήσεις πραγματοποιήθηκαν με το λογισμικό Analyze (Mayo Foundation, Rochester, MN, USA). Η στερεολογία όπως περιγράφηκε ανώτερα βασίζεται στην αρχή του Cavalieri και ο όγκος του κόγχου (V) υπολογίστηκε (Εικ.31Γ) από την ακόλουθη εξίσωση:

$$V = T A \sum_i^m P_i$$

Όπου T : η απόσταση μεταξύ δύο διαδοχικών τομών που επιλέχθηκαν για την μέτρηση, A : το εμβαδό της περιοχής που αντιστοιχεί σε κάθε σημείο, m : ο συνολικός αριθμός των τομών που απεικονίζουν το αντικείμενο ενδιαφέροντος και P_i : ο αριθμός των σημείων που βρίσκονται πάνω στην περιοχή ενδιαφέροντος σε κάθε τομή, όπως αυτά επιλέχθηκαν από τον χρήστη.

Οι αποστάσεις των σημείων (point spacing) στο πλέγμα υπολογίστηκαν από την ακόλουθη εξίσωση:

$$d = \sqrt{\frac{V}{N \cdot T}}$$

Όπου V είναι η ποιοτική εκτίμηση του όγκου που θέλουμε να υπολογίσουμε, N είναι ο συνολικός αριθμός των σημείων που επιλέξαμε και T είναι το μεσοδιάστημα μεταξύ δύο διαδοχικών τομών οι οποίες επιλέχθηκαν για την στερεολογική μέτρηση. Για την παρούσα μελέτη επιλέχθηκαν να μετρηθούν 150 σημεία.

Για την ακρίβεια της μέτρησης συμπεριλήφθηκε ο συντελεστής σφάλματος (coefficient of error- CE), ο οποίος υπολογίστηκε αυτόματα από το λογισμικό.

Δειγματοληψία εικόνων για τη βελτιστοποίηση της στερεολογικής τεχνικής

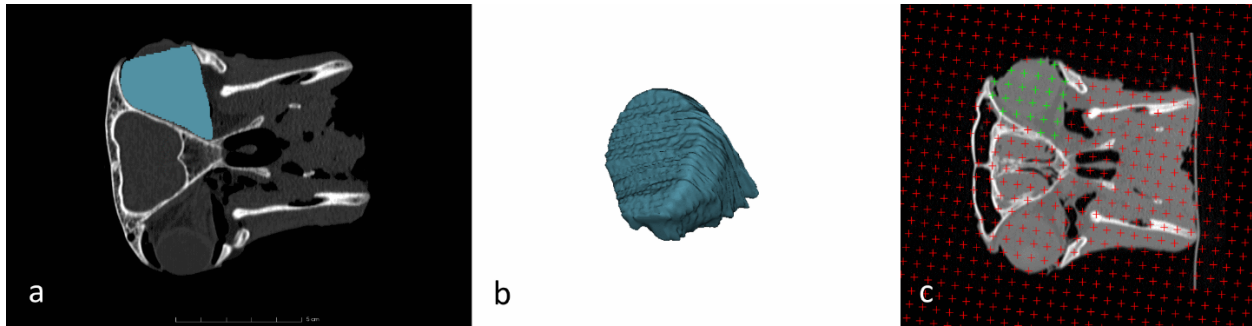
Όπως αναφέρθηκε, η στερεολογία είναι μία μέθοδος μέσω της οποίας μπορεί να γίνει η εκτίμηση του όγκου ενός οργάνου μαζί με το συντελεστή σφάλματος CE, χρησιμοποιώντας μόνο ένα μέρος (δείγμα) των διαθέσιμων εικόνων που απεικονίζουν το όργανο ενδιαφέροντος. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει την αποδοτικότητα της συστημικής δειγματοληψίας για την μελέτη του όγκου ενός αντικειμένου (98,108,109). Αυτή η βελτιστοποιημένη προσέγγιση περιλαμβάνει έναν ελάχιστο αριθμό συστηματικά επιλεγμένων τομών ώστε να δίνονται αποδεκτές εκτιμήσεις του όγκου με την ελάχιστη παρέμβαση από τον χρήστη.

Οι Gundersen και Jensen (98) αναφέρουν ότι CE έως 5% είναι επαρκές για τις στερεολογικές μελέτες. Για την βελτιστοποίηση της στερεολογικής τεχνικής μας, επιλέξαμε τυχαία από τα διαθέσιμα δεδομένα μας το δεξιό κόγχο από το 3^ο κranίο προβάτου και πραγματοποιήσαμε πολλαπλές εκτιμήσεις. Χρησιμοποιήσαμε δειγματοληψία με τρόπους επιλογής ανά 1/2, 1/3, 1/4, 1/5, 1/6, 1/8, 1/10 και 1/12 των διαθέσιμων εικόνων.

Για παράδειγμα, ο κόγχος που επιλέξαμε απεικονιζόταν σε 59 τομές. Χρησιμοποιώντας τον τρόπο επιλογής ανά 1/5 των τομών, είχαμε 5 διαφορετικά δείγματα: {1, 6, 11, 16, 21, 26, 31, 36, 41, 46, 51, 56}, {2, 7, 12, 17, 22, 27, 32, 37, 42, 47, 52, 57}, {3, 8, 13, 18, 23, 28, 33, 38, 43, 48, 53, 58}, {4, 9, 14, 19, 24, 29, 34, 39, 44, 49, 54, 59}, {5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55}. Ένα από αυτά τα δείγματα επιλέχθηκε τυχαία για μετρήσεις στον κόγχο.

Η διαδικασία βελτιστοποίησης είχε ως στόχο να ορίσει το ορθό διάστημα μεταξύ των μετρούμενων σημείων τα οποία θα μπορέσουν να προσφέρουν

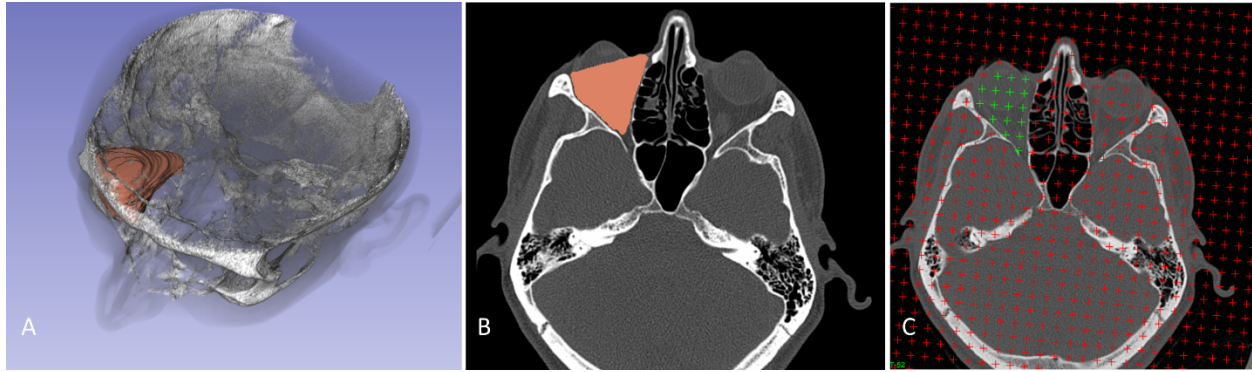
αποδεκτές εκτιμήσεις για τον όγκο, χρησιμοποιώντας τον ελάχιστο αριθμό συστηματικά επιλεγμένων τομών από την υπολογιστική τομογραφία.



Εικόνα 32: Α. Χειροκίνητη τμηματοποίηση των ορίων του κόγχου σε εγκάρσιες τομές στο λογισμικό 3D Slicer. Β. Τρισδιάστατο μοντέλο του τμηματοποιημένου κόγχου ο οποίος μετριέται ως προς τον όγκο του. Γ. Στερεολογική προσέγγιση του όγκου του κόγχου χρησιμοποιώντας το λογισμικό Analyze. Τα πράσινα σημεία μέσα στη περιοχή την κογχικής κοιλότητας επιλέγονται από το χρήστη και ο συνολικός όγκος εκτιμάται αυτόματα βασιζόμενος στον συνολικό αριθμό των μετρούμενων σημείων.

Μελέτη σε ασθενείς

Το ίδιο απεικονιστικό πρωτόκολλο χρησιμοποιήθηκε για της απεικόνιση των οφθαλμικών κόγχων σε 5 ανθρώπους που απεικονίστηκαν στο τμήμα ακτινολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου, χωρίς να διαγνωστούν με παθολογία στην περιοχή του κόγχου. Για την ανάλυση πραγματοποιήθηκε τμηματοποίηση του κόγχου και ποσοτικοποίηση χρησιμοποιώντας τις τεχνικές της πλανιμετρίας και της στερεολογίας όπως περιγράφηκε παραπάνω (Εικ.33). Ο συντελεστής σφάλματος -CE καταγράφηκε και αξιολογήθηκε η επίδοση της στερεολογίας για την ογκομέτρηση του ανθρώπινου κόγχου.



Εικόνα 33: Α. Μοντέλο του τμηματοποιημένου κόγχου εντός του κρανίου, με τη χρήση του 3D Slicer. Β. Χειροκίνητη οριοθέτηση του κόγχου. Χρησιμοποιώντας την μέθοδο της πλανιμετρίας, οι επιλεγμένες περιοχές προστίθενται και πολλαπλασιάζονται με το πάχος τομής ώστε να μετρηθεί ο συνολικός όγκος. C. Η στερεολογική μέθοδος, χρησιμοποιώντας 1/8 δειγματοληψία, υπολογίζει τον όγκο του κόγχου με τη αντιστοίχιση σημείων που βρίσκονται εντός της κογχικής κοιλότητας.

Στατιστική ανάλυση

Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το λογισμικό (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0; Armonk, NY, USA). Οι ποσοτικές μεταβλητές περιγράφονται σαν μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση (SD). Όλες οι τιμές p-value σχετίζονται με test δύο δρόμων (two-sided) με επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=0.05$. Το μη-παραμετρικό test Mann Whitney χρησιμοποιήθηκε για την ανίχνευση διαφορών μεταξύ των γκρουπ.

Για να ελέγξουμε την ταύτιση μεταξύ των μετρήσεων χρησιμοποιήσαμε την συμφωνία μεταξύ ίδιου παρατηρητή και τη συμφωνία μεταξύ διαφορετικών παρατηρητών ως εξής:

Η συμφωνία μεταξύ ίδιου παρατηρητή υπολογίστηκε συγκρίνοντας δύο διαφορετικές μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν από τον ίδιο παρατηρητή με 1 μήνα διαφορά ώστε να ελαχιστοποιηθεί η μεροληψία λόγω μνήμης.

Η συμφωνία μεταξύ διαφορετικών παρατηρητών υπολογίστηκε με τη σύγκριση των μετρήσεων δύο ανεξάρτητων παρατηρητών που χρησιμοποίησαν την ίδια μεθοδολογία. Ο συντελεστής ενδο-ταξιακής συσχέτισης (intraclass correlation coefficient – ICC) υπολογίστηκε για να εκτιμηθεί η αξιοπιστία των μετρήσεων. Τιμές ICC > 0.7 σε απόλυτες τιμές μέτρησης θεωρήθηκε ως αποδεκτή σύγκριση.

Για την σύγκριση των ογκομετρικών τεχνικών ο δείκτης συσχέτισης Pearson χρησιμοποιήθηκε για να ανιχνεύσει στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ πλανιμετρίας, στερεολογίας και μεθόδου μετατόπισης νερού. Επιπλέον, το *t*-test για εξαρτημένα δείγματα, χρησιμοποιήθηκε για να ανιχνεύσει σημαντικές διαφορές στις μέσες τιμές των μετρούμενων όγκων.

Τέλος, υπολογίστηκαν τα γραφήματα Bland-Altman για τον καθορισμό των 95% ορίων συμφωνίας μεταξύ πλανιμετρίας και στερεολογίας. Τα 95% όρια συμφωνίας ορίστηκαν ως η μέση διαφορά ± 1.96 SD, όπου SD είναι η τυπική διακύμανση των διαφορών. Σε όλες τις στατιστικές αναλύσεις οι τιμές *p* μικρότερες από 0.05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

Τα γραφήματα πραγματοποιήθηκαν με το λογισμικό GraphPad Prism (Graphpad Software Inc, San Diego, CA).

Αποτελέσματα

Στην παρούσα ανάλυση, χρησιμοποιήθηκαν 5 μοντέλα (10 κόγχοι συνολικά). Κατά βάση, απαιτήθηκαν 60 τομές για να απεικονίσουν ολόκληρο τον κόγχο. Οι μετρούμενοι όγκοι κυμάνθηκαν μεταξύ 16.82 cm³ και 18.59 cm³, ενώ ο μέσος όγκος του κόγχου ήταν 17.81 ± 0.59 cm³.

Ορισμός της βελτιστοποιημένης στερεολογικής προσέγγισης

Η ακρίβεια των στερεολογικών παρουσιάζεται στον παρακάτω Πίνακα 4. Ο συντελεστής σφάλματος CE υπερέβη την τιμή στόχο 5% όταν χρησιμοποιήθηκε δειγματοληψία 1/10 και 1/12. Η εκτίμηση του όγκου μετά από επιλογή σημείων σε ολόκληρο το σετ εικόνων είχε ως αποτέλεσμα CE = 0.38%.

Ο CE για την χρήση δείγματος αποτελούμενο από κάθε 6^η και κάθε 8^η τομή ήταν 1.89% και 2.59% αντίστοιχα. Ο μέσος χρόνος ογκομέτρησης χρησιμοποιώντας τις δειγματοληψίες 1/6 και 1/8 ήταν 2.3 λεπτά και 1.9 λεπτά αντίστοιχα.

Σε σύγκριση με τον πραγματικό όγκο όπως υπολογίστηκε στο νερό οι δειγματοληψίες κατά 1/6 και 1/8 είναι διαφορά 5.41% και 4.57 % αντίστοιχα.

Πίνακας 4. Στερεολογική βελτιστοποίηση. Μοντέλο Νο.3 – Δεξιός κόγχος						
Τύπος δειγματοληψίας	Αριθμός μετρούμενων τομών	Πάχος μεσο-διαστημάτων (T)(mm)	Απόσταση διαχωρισμούd (mm) για 150 σημεία	Μετρημένος Όγκος (cm ³)	CE (%)	Χρόνος μέτρησης(mins)
1/1	60	0.625	14.6	18.55	0.38	8.2
1/2	30	1.25	10.3	18.16	0.61	5.5
1/3	20	1.875	8.4	17.73	0.77	3.9
1/4	15	2.5	7.3	17.60	1.15	3.1
1/5	12	3.125	6.5	18.07	1.74	2.7
1/6	10	3.75	6	17.61	1.89	2.3
1/8	8	5	5.2	17.76	2.59	1.9
1/10	6	6.25	4.6	15.24	5.15	1.6
1/12	5	7.5	4.2	18.38	7.32	1.2

Βασισμένο στα παραπάνω, η εφαρμογή της στερεολογίας με τη χρήση ενός δείγματος που προέκυψε από την δειγματοληψία 1/8 θεωρήθηκε το ιδανικό και το πιο αποδοτικό από πλευράς χρόνου. Αυτή η προσέγγιση μπορεί να παρέχει γρήγορες εκτιμήσεις του όγκου με αποδεκτό επίπεδο ακρίβειας.

Η 1/8 δειγματοληψία χρησιμοποιήθηκε για την στερεολογική εκτίμηση των ζωικών κρανίων και των ανθρώπων.

Ογκομετρία κόγχου στα ζωικά μοντέλα

Με τη χρήση της *πλανιμετρίας* (Πίνακας 5), ο πρώτος ερευνητής κατέγραψε μέσο όγκο $17.87 \pm 0.68 \text{ cm}^3$ στην πρώτη και $17.93 \pm 0.66 \text{ cm}^3$ στην δεύτερη εκτίμηση του τα οποία δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά. ($p=0.853$, *t*-test εξαρτημένων δειγμάτων). Επιπρόσθετα ο συντελεστής ενδο-ταξιακής συσχέτισης έδειξε άψογη συμφωνία μεταξύ μετρήσεων για τον ίδιο παρατηρητή (ICC=0.990; $p \approx 0.001$). Επιπλέον, ο δεύτερος ερευνητής μέτρησε μέσο κογχικό όγκο $17.93 \pm 0.48 \text{ cm}^3$, το οποίο δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με την πρώτη εκτίμηση του πρώτου ερευνητή ($p=0.850$, *t*-test εξαρτημένων δειγμάτων), και είχε υψηλή συμφωνία μεταξύ παρατηρητών (ICC=0.990; $p \approx 0.001$).

Με τη χρήση της στερεολογίας δειγματοληψίας 1/8 (Πίνακας 6), με την διαδικασία που περιγράψαμε παραπάνω, ο πρώτος ερευνητής κατέγραψε μέσο όγκο του κόγχου $17.54 \pm 0.49 \text{ cm}^3$ (CE= $2.81 \pm 0.15\%$) στην πρώτη και $17.57 \pm 0.48 \text{ cm}^3$ (CE= $2.68 \pm 0.21\%$) στην δεύτερη εκτίμηση, τα οποία δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0.739$, t -test εξαρτημένων δειγμάτων). Επιπλέον, η ενδοταξιακή συσχέτιση ICC έδειξε άψογη συμφωνία μεταξύ ίδιου παρατηρητή (ICC=0.995; $p \approx 0.001$). Επιπλέον, ο δεύτερος ερευνητής κατέγραψε μέσο όγκο κόγχου: $17.56 \pm 0.47 \text{ cm}^3$ (CE= $2.51 \pm 0.11\%$), το οποίο δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με τη πρώτη εκτίμηση του πρώτου ερευνητή ($p=0.912$, t -test εξαρτημένων δειγμάτων), και υψηλή συμφωνία μεταξύ παρατηρητών (ICC=0.990; $p \approx 0.001$)

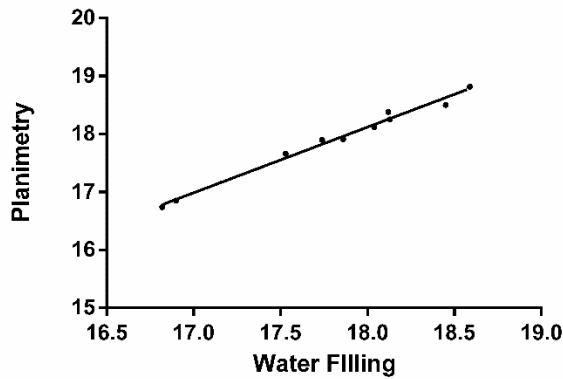
Πίνακας 5. Μετρήσεις όγκου του κόγχου μέσω πλανιμετρίας							
Κόγχος	Ερευνητής 1 Πρώτη εκτίμηση (cm ³)	Ερευνητής 1 Δεύτερη εκτίμηση (cm ³)	Ερευνητής 2 Εκτίμηση (cm ³)	Μέση τιμή πλανι- μετρίας (cm ³)	Διαφορά μεταξύ ίδιου ερευνητή (cm ³)	Διαφορά μεταξύ διαφορε- τικών ερευνητών (cm ³)	Εκτόπιση νερού (καθιερωμένη τεχνική)
Μοντέλο 1							
Αρ. Κόγχος	18.31	18.43	18.39	18.38	0.12	0.06	18.12
Δεξ. Κόγχος	17.87	17.91	17.94	17.91	0.04	0.05	17.86
Μοντέλο 2							
Αρ. Κόγχος	17.64	17.61	17.72	17.66	0.03	0.09	17.53
Δεξ. Κόγχος	17.85	17.99	17.87	17.90	0.14	0.05	17.74
Μοντέλο 3							
Αρ. Κόγχος	18.49	18.57	18.44	18.50	0.08	0.09	18.45
Δεξ. Κόγχος	18.75	18.82	18.88	18.82	0.07	0.11	18.59
Μοντέλο 4							
Αρ. Κόγχος	18.28	18.20	18.27	18.25	0.08	0.03	18.13
Δεξ. Κόγχος	18.11	18.09	18.17	18.12	0.02	0.07	18.04
Μοντέλο 5							
Αρ. Κόγχος	16.60	16.78	16.85	16.74	0.18	0.16	16.82
Δεξ. Κόγχος	16.87	16.92	16.77	16.85	0.05	0.13	16.90

Πίνακας 6. Μετρήσεις όγκου του κόγχου μέσω στερεολογίας							
Κόγχος	Ερευνητής 1 Πρώτη εκτίμηση (cm ³)	Ερευνητής 1 Δεύτερη εκτίμηση (cm ³)	Ερευνητής 2 Εκτίμηση (cm ³)	Μέση τιμή πλανιμετρίας (cm ³)	Διαφορά μεταξύ ίδιου ερευνητή (cm ³)	Διαφορά μεταξύ διαφορετικών ερευνητών (cm ³)	Εκτόπιση νερού (καθιερωμένη τεχνική)
Μοντέλο 1							
Αρ. Κόγχος	17.93	17.97	17.99	17.96	0.04	0.04	18.12
Δεξ. Κόγχος	17.88	17.89	17.91	17.89	0.01	0.02	17.86
Μοντέλο 2							
Αρ. Κόγχος	17.41	17.45	17.36	17.41	0.04	0.07	17.53
Δεξ. Κόγχος	17.62	17.57	17.59	17.59	0.05	0.01	17.74
Μοντέλο 3							
Αρ. Κόγχος	17.71	17.73	17.65	17.70	0.02	0.07	18.45
Δεξ. Κόγχος	17.76	17.83	17.88	17.82	0.07	0.08	18.59
Μοντέλο 4							
Αρ. Κόγχος	17.90	17.90	17.92	17.91	0.00	0.02	18.13
Δεξ. Κόγχος	17.89	17.95	17.85	17.90	0.06	0.07	18.04
Μοντέλο 5							
Αρ. Κόγχος	16.53	16.64	16.67	16.61	0.11	0.08	16.82
Δεξ. Κόγχος	16.82	16.77	16.81	16.80	0.05	0.09	16.90

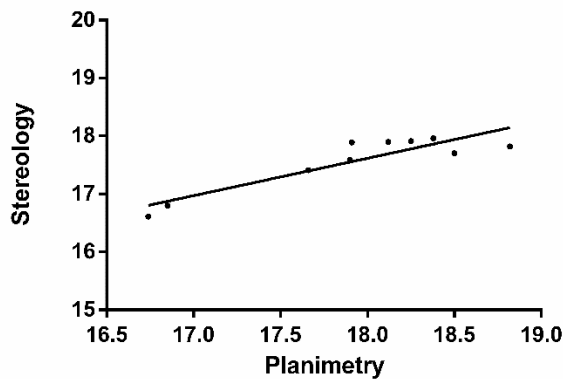
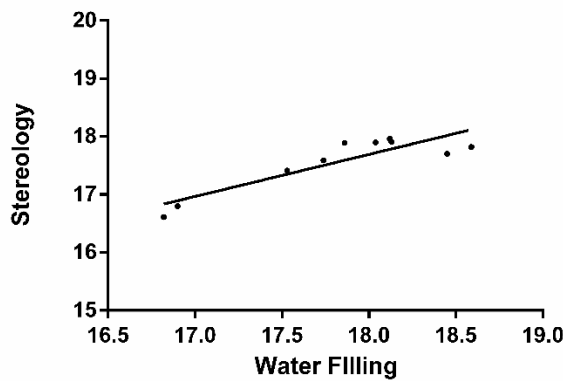
Για την σύγκριση των διαφορετικών μεθόδων, συσχετίσαμε τα δεδομένα από την πρώτη μέτρηση του πρώτου ερευνητή με τη μέτρηση μέσω εκτόπισης νερού. Τα δεδομένα από τις μεθόδους της πλανιμετρίας, της στερεολογίας και την μετατόπισης νερού ακολούθησαν κανονική κατανομή όπως επιβεβαιώθηκε μέσω του Kolmogorov-Smirnov τεστ. ($p=0.2$; $p=0.161$ και $p=0.2$ αντίστοιχα).

Οι συνολικές μετρήσεις όγκου που υπολογίστηκαν μέσω στερεολογίας είχαν υψηλή συσχέτιση με τις μετρήσεις μετατόπισης νερού ($r=0.893$, $p=0.001$) ενώ το t -test για εξαρτημένα δείγματα, έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των μέσων όγκων που υπολογίστηκαν από τη μέθοδο μετατόπισης νερού και μέσω στερεολογίας ($t= 3.047$, $p=0.014$). Επιπλέον, τα αποτελέσματα της πλανιμετρίας

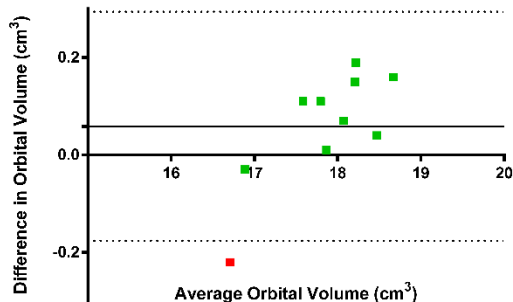
είχαν υψηλή συσχέτιση με τη μέθοδο εκτόπισης νερού ($r=0.957$, $p\approx 0.001$) αλλά το t -test για εξαρτημένα δείγματα δεν έδειξε σημαντική διαφορά ($p=0.154$). Τέλος, ανάμεσα στην πλανιμετρία και την στερεολογία παρατηρήθηκε επίσης υψηλή συσχέτιση ($r=0.909$, $p\approx 0.001$) και το t -test έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τιμών ($t=3.254$, $p=0.01$) (Εικ.34).



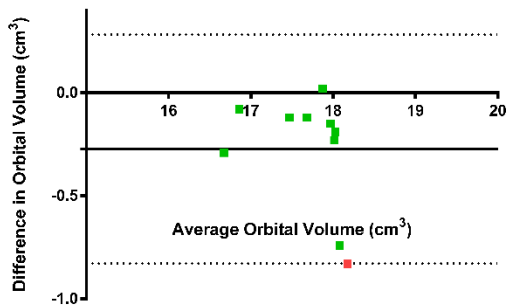
Εικόνα 34: Συσχετίσεις μεταξύ των μετρούμενων όγκων μέσω πλανιμετρίας, στερεολογίας και εκτόπισης νερού.



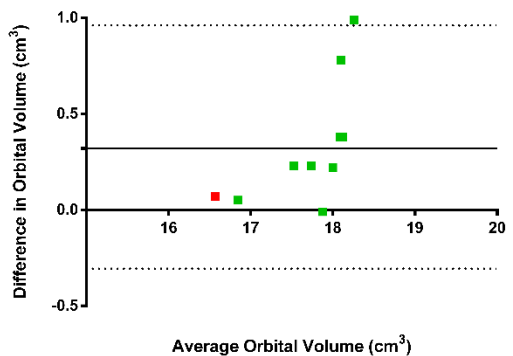
Τα ακριβή όρια συμφωνίας μεταξύ πλανιμετρίας, στερεολογίας και μεθόδου εκτόπισης νερού παρουσιάζονται στα ακόλουθα διαγράμματα Bland-Altman όπως φαίνονται στην Εικ.35. Η μέση διαφορά μεταξύ του όγκου του κόγχου χρησιμοποιώντας την πλανιμετρία και την μέθοδο εκτόπισης νερού ήταν 0.059 cm^3 . Η τυπική διακύμανση των διαφορών 0.119 cm^3 . Συνεπώς, τα όρια συμφωνίας ήταν μεταξύ -0.176 και 0.294 cm^3 . Όλα τα σημεία, πλην ενός, ήταν εντός των ορίων συμφωνίας (Εικ.35). Η μέση διαφορά των όγκων του κόγχου χρησιμοποιώντας την στερεολογία και τη μέθοδο εκτοπισμού νερού ήταν -0.273 cm^3 . Η SD των διαφορών ήταν 0.283 cm^3 . Επομένως, τα όρια συμφωνίας ήταν μεταξύ -0.823 και 0.283 cm^3 . Τέλος, η μέση διαφορά μεταξύ πλανιμετρίας και στερεολογίας ήταν $0.332 \pm 0.322 \text{ cm}^3$ με όρια μεταξύ -0.301 cm^3 και 0.964 cm^3 .



Εικόνα 35: Άνω διάγραμμα: διαφορές μεταξύ των υπολογισμών της ογκομετρίας κόγχου όπως αυτές μετρήθηκαν από την πλανιμετρία και τη μέθοδο εκτοπισμού νερού. Η μέση διαφορά παρουσιάζεται με μία γραμμή ενώ τα 95% όρια συμφωνίας φαίνονται με τις διακεκομμένες γραμμές.



Μεσαίο διάγραμμα: διαφορές μεταξύ όγκου του κόγχου όπως μετρήθηκαν μέσω στερεολογίας και εκτοπισμού νερού.



Κατώτερο διάγραμμα: διαφορές στον όγκο του κόγχου όπως μετρήθηκαν από την πλανιμετρία και την στερεολογία.

Ογκομετρία κόγχου σε ανθρώπους

Η ίδια μεθοδολογία μέσω πλανιμετρίας και στερεολογίας χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμηθεί ο όγκος του κόγχου σε 5 υγιείς ανθρώπους (10 κόγχοι συνολικά). Το εύρος των μετρούμενων όγκων μέσω πλανιμετρίας (Εικ.32B) ήταν μεταξύ 18.74 cm³ and 19.63 cm³, ενώ η μέση τιμή της ογκομέτρησης ήταν 19.11 ± 0.49 cm³. Χρησιμοποιώντας στερεολογία με δειγματοληψία 1/8 (Εικ.32C), το εύρος του μετρούμενου όγκου ήταν μεταξύ 18.57 cm³ και 19.27 cm³, και ο μέσος όγκος του κόγχου ήταν 19.05 ± 0.50 cm³ με CE=3.75 ± 0.16 % (Πίνακας 7). Ο μέσος μετρούμενος χρόνος ήταν 2.1 ± 0.1 λεπτά. Οι συνολικοί όγκοι που μετρήθηκαν μέσω πλανιμετρίας εμφάνισαν υψηλή συσχέτιση με αυτούς από την στερεολογία (r=0.909 , p≈0.001, δείκτης συσχέτισης Pearson's).

Πίνακας 7. Ογκομετρία κόγχου σε ανθρώπους μέσω υπολογιστικής τομογραφίας			
Κόγχος	Υπολογισμένος όγκος μέσω πλανιμετρίας (cm ³)	Υπολογισμένος όγκος μέσω στερεολογίας (cm ³)	CE στερεολογίας (%)
Μοντέλο 1			
Αρ. Κόγχος	18.74	18.91	3.97
Δεξ. Κόγχος	18.66	18.78	3.14
Μοντέλο 2			
Αρ. Κόγχος	19.63	19.86	3.37
Δεξ. Κόγχος	20.15	19.97	4.10
Μοντέλο 3			
Αρ. Κόγχος	18.75	18.73	2.92
Δεξ. Κόγχος	18.81	18.63	3.57
Μοντέλο 4			
Αρ. Κόγχος	19.12	19.27	3.92
Δεξ. Κόγχος	19.54	19.13	4.34
Μοντέλο 5			
Αρ. Κόγχος	18.92	18.69	4.53
Δεξ. Κόγχος	18.77	18.57	3.66

Συζήτηση αποτελεσμάτων

Με βάση αυτήν τη μελέτη αποδεικνύεται ότι τόσο η πλανιμετρία όσο και η στερεολογία μπορούν να εφαρμοστούν για την περιοχή του οφθαλμικού κόγχου για να γίνουν ακριβείς εκτιμήσεις. Ουσιαστικά, και οι δύο τεχνικές έδειξαν σημαντική συσχέτιση με τις άμεσες μετρήσεις εκτόπισης νερού με συντελεστή συσχέτισης $r=0.957$ για την πλανιμετρία και $r=0.893$ για την στερεολογία. Σε αυτή την ανάλυση εκτιμήσαμε την δυνατότητα εφαρμογής της πλανιμετρίας και της στερεολογίας στην μέτρηση του όγκου του κόγχου τόσο σε κρανία προβάτων αλλά και σε ανθρώπους. Βελτιστοποιήσαμε τις στερεολογικές μετρήσεις μέσω συστηματικής δειγματοληπτικής δοκιμασίας και ορίσαμε τον ελάχιστο αριθμό τομών υπολογιστικής τομογραφίας που απαιτούνται για μία σωστή μέτρηση. Τα ευρήματά μας, προτείνουν ότι μέσω της 1/8 δειγματοληπτικής τεχνικής μπορούμε να έχουμε ικανοποιητικές μετρήσεις τόσο σε ζωικά όσο και σε ανθρώπινα μοντέλα ελαχιστοποιώντας τον χρόνο της μέτρησης σε 1.9 λεπτά. Τέλος, εκτιμήσαμε την συγκριτική απόδοση της στερεολογίας σε σχέση με τη χειροκίνητη πλανιμετρία. Οι δύο μέθοδοι είχαν υψηλή συσχέτιση ($r=0.909$). Η ανάλυση κατά Bland-Altman υπέδειξε ότι η στερεολογία τείνει να υπερεκτιμάει ελαφρώς τον πραγματικό όγκο (μέση διαφορά σε σχέση με τον πραγματικό όγκο = 0.273 cm^3).

Τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν είναι σημαντικά για την καθοδήγηση των κλινικών αποφάσεων, καθώς πολλές φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις μπορεί να οδηγήσουν σε αλλαγές στον όγκο του κόγχου, όπως περιγράφηκε και στο γενικό μέρος της εργασίας (110). Χαρακτηριστικά παραδείγματα, είναι ο εξόφθαλμος που συναντάται στην νόσο Graves' και ο ενόφθαλμος, ο οποίος είναι συχνός μετά από τραύμα και κατάγματα στον κόγχο. Μικρές αλλαγές στον όγκο μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντικές αλλαγές στην αξονική θέση του βολβού (111). Έτσι, ο καθορισμός του όγκου του κόγχου είναι ιδιαίτερα σημαντικός όταν μελετούμε την παθοφυσιολογία συγκεκριμένων νόσων όπως η θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια και διάφορα κρανιοπροσωπικά σύνδρομα (όπως το σύνδρομο Apert) ή ο χειρουργικός σχεδιασμός της αποσυμπίεσης του κόγχου και της ανακατασκευής του. Σε περιπτώσεις ενόφθαλμου, η λήψη των αποφάσεων και ο χειρουργικός σχεδιασμός βασίζονται στη βαρύτητα του τραύματος. Όμως, το ποσοστό της εισολκής του βολβού συχνά επισκιάζεται από το περιοφθαλμικό οίδημα και η διαχείριση συχνά επιβραδύνεται, μέχρι την υποχώρηση του οιδήματος. Σημειώνεται όμως ότι, αν η χειρουργική παρέμβαση εκτελεστεί σε μετέπειτα χρονική στιγμή, η αποκατάσταση του ενόφθαλμου γίνεται δυσκολότερη

λόγω της μυϊκής ατροφίας και ίνωσης των περιοφθαλμικών ιστών (112). Δυστυχώς, στη κλινική πράξη, οι αλλαγές στον όγκο του κόγχου συχνά εκτιμώνται ποιοτικά και με υποκειμενικό τρόπο αντί για την χρήση ενός ποσοτικού και αντικειμενικού τρόπου. Τα χειρουργικά αποτελέσματα επίσης στερούνται ποσοτικοποίησης. Τα αίτια για αυτό είναι ότι οι περισσότερες ογκομετρικές τεχνικές είναι χρονοβόρες και απαιτούν της παρέμβαση εκπαιδευμένου και έμπειρου χρήστη, το οποίο τις καθιστά ακατάλληλες για την κλινική πράξη. Πολλές στερεολογικές μετρήσεις σε διάφορα όργανα έχουν περιγραφεί μέσω χρήσης μαγνητικής και υπολογιστικής τομογραφίας (109,113,114). Όμως, αυτή είναι η πρώτη μελέτη στην οποία εφαρμόζεται *ex-vivo* μεθοδολογία για την αντικειμενική μέτρηση της εγκυρότητας των αποτελεσμάτων τόσο της πλανιμετρίας όσο και της στερεολογίας σε δεδομένα υπολογιστικής τομογραφίας, σε αντίθεση με προηγούμενες μελέτες που εφαρμόστηκαν μόνο σε πτωματικούς δότες (115,116).

Ένας περιορισμός αυτής της εργασίας είναι ότι δεν λαμβάνει υπ' όψιν την σημαντική διακύμανση που υπάρχει στον όγκο του κόγχου στον φυσιολογικό πληθυσμό. Αυτές οι διαφορές δικαιολογούνται λόγω ανατομικών παραλλαγών, φυλετικών και εθνολογικών διαφορών (110). Ένα μεγαλύτερο δείγμα ασθενών θα πρέπει να μετρηθεί συνυπολογίζοντας τις επιδημιολογικές διαφορές των μετρούμενων δομών. Επιπλέον, οι προτεινόμενες μέθοδοι δεν έχουν ελεγχθεί για τον παιδιατρικό πληθυσμό, όπου ο οφθαλμικός κόγχος θεωρείται ιδιαίτερος ως προς τις ανατομικές συσχετίσεις των περιεχόμενων δομών αλλά και της τμηματοποίησης της εικόνας. Ένας άλλος περιορισμός που θα πρέπει να λαμβάνεται στη κλινική πράξη είναι ότι η ημι-αυτοματοποιημένη μεθοδολογία που περιγράψαμε απαιτεί εκπαίδευση από τον χρήστη και δεν μπορεί να εφαρμοστεί χωρίς τη χρήση εξειδικευμένου λογισμικού. Για την παρούσα μελέτη, πάχος τομής 0.625 mm χρησιμοποιήθηκε αποκλειστικά.

Στην παρούσα εργασία, επιχειρήσαμε να εκτιμήσουμε τη δυνατότητα εφαρμογής της πλανιμετρίας και της στερεολογίας στην εκτίμηση του όγκου του κόγχου, χρησιμοποιώντας απεικόνιση μέσω υπολογιστικής τομογραφίας, με σκοπό την ελαχιστοποίηση της υποκειμενικής μεροληψίας. Οι στερεολογικές εκτιμήσεις είναι συγκρίσιμες με την χειροκίνητη πλανιμετρία και παρέχουν αξιόπιστες και γρήγορες εκτιμήσεις για τον όγκο του κόγχου, πλεονεκτώντας έναντι της χρονοβόρας και υποκειμενικής χειροκίνητης μεθόδου. Η εφαρμογή μπορεί να επεκταθεί στην οφθαλμική ογκολογία, στον χειρουργικό σχεδιασμό και τον έλεγχο της ποιότητας αποκατάστασης έπειτα από μία επέμβαση.

Ογκομέτρηση μέσω απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού

Σκοπός

Πρόκειται για μία πειραματική μελέτη, βασισμένη στην απεικόνιση του κρανίου προβάτου, με τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας. Είναι μία ανάλυση της εγκυρότητας, της αξιοπιστίας και της επαναληψιμότητας της ογκομέτρησης του κόγχου, μέσω εφαρμογής της στερεολογίας και της πλανιμετρίας σε εικόνες μαγνητικής τομογραφίας, που λήφθηκαν από κρανία προβάτων.

Υλικά-μέθοδοι

Συνολικά χρησιμοποιήθηκαν 5 κεφαλές προβάτων (10 κόγχοι), που προσφέρθηκαν από το εργαστήριο ζωολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης. Τα πρόβατα θυσιάστηκαν την ίδια ημέρα της απεικόνισης, ώστε να πραγματοποιηθούν οι μετρήσεις της εκτόπισης νερού, μεθοδολογία βασισμένη στην αρχή του Αρχιμήδη. Οι τεχνικές ποσοτικοποίησης μέσω των εικόνων της υπολογιστικής τομογραφίας δοκιμάστηκαν επίσης και σε 5 ασθενείς του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου. Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του νοσοκομείου. Πριν από την συμμετοχή τους στη μελέτη, οι ασθενείς ενημερώθηκαν αναλυτικά, για την απεικόνιση στην οποία θα υποβάλλονταν και υπέγραψαν αναλυτικό έντυπο συγκατάθεσης, σύμφωνα με τις οδηγίες της Διακήρυξης του Ελσίνκι.

Η μελέτη είναι σχεδιασμένη με τρόπο ώστε να είναι ‘δίδυμη’ της αντίστοιχης που περιγράψαμε, ανώτερα, με την διαφορά ότι στην θέση της υπολογιστικής τομογραφίας χρησιμοποιήθηκε μαγνητική τομογραφία συνοχής. Το πλεονέκτημα που παρέχει αυτή η κλωνοποίηση της μεθόδου, είναι ότι καθιστά τα αποτελέσματα των 2 ερευνών συγκρίσιμα.

Πρωτόκολλο απεικόνισης

Σε κάθε μοντέλο πραγματοποιήθηκε 3D-MRI. Οι εικόνες μαγνητικής τομογραφίας παράχθηκαν χρησιμοποιώντας ένα υπεραγωγίμο σύστημα απεικόνισης ολόκληρου το σώματος με πεδίο 1.5 T (MAGNETOM Sonata/Vision, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) το οποίο ήταν εφοδιασμένο με πηνία υψηλής απόδοσης (Gradient strength: 40 mT/m, Slew rate: 200 mT/m/ms) χρησιμοποιώντας κυκλικό πολωμένο πηνίο σώματος σαν πομπό και ένα γραμμωτό πολωμένο πηνίο κεφαλής σαν δέκτη. Το πρωτόκολλο μαγνητικής τομογραφίας αποτελείται από μια 3D T1 ακολουθία [(3D-VIBE) (Volume Interpolated Breath hold Examination)] και μία 3D (T2/T1) ακολουθία [(3D-CISS) (Constructive Interference on the Steady State)]. Στους ανθρώπους που εξετάστηκαν δόθηκε οδηγία να έχουν κλειστά τα μάτια τους και να προσπαθούν να μην κάνουν οφθαλμικές κινήσεις κατά τη διάρκεια της εξέτασης. Η ανάλυση του voxel ήταν 1 mm × 1 mm × 1 mm. Εγκάρσιες, στεφανιαίες και οβελιαίες τομές λήφθηκαν. Ο τυπικός χρόνος για την λήψη ενός set εικόνων ήταν 11 λεπτά. Το ίδιο απεικονιστικό πρωτόκολλο χρησιμοποιήθηκε τόσο για τα κρανία προβάτων όσο και για τους ανθρώπους. Η 3D-VIBE ακολουθία επιλέχθηκε ώστε να γίνουν περαιτέρω ποσοτικές μετρήσεις, λόγω της υψηλότερης ποιότητας εικόνας (117) αλλά και επειδή έχει χρησιμοποιηθεί για την περιγραφή οστικών ανωμαλιών (118).

Πρωτόκολλο εκκένωσης του κόγχου

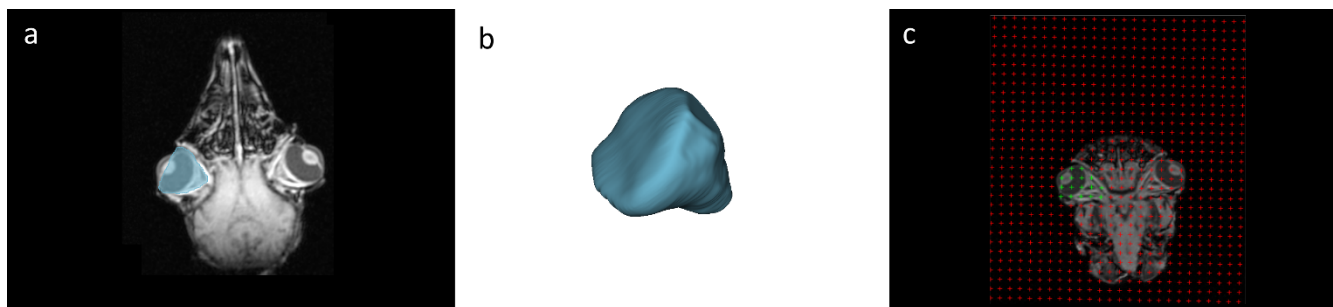
Μετά την απεικόνιση, σε κάθε κόγχο πραγματοποιήθηκε επέμβαση εκκένωσης, σύμφωνα με το καθιερωμένο χειρουργικό πρωτόκολλο, όπως περιγράφηκε και στο προηγούμενο πείραμα (σελ.65). Ολόκληρο το περιεχόμενο του κόγχου μαζί με το περίστυο αφαιρέθηκε *en bloc* έως το οπτικό τρήμα. Το κρανίο ακινητοποιήθηκε σε τέλειο οριζόντιο επίπεδο. Ο οστέινος κόγχος στη συνέχεια γεμίστηκε με νερό ώστε να μετρηθεί ο όγκος του κόγχου, υπολογίζοντας τη ποσότητα του απαιτούμενου νερού.

Εφαρμογή πλανιμετρίας

Τα αρχεία εικόνων DICOM αναλύθηκαν με το πρόγραμμα 3D Slicer v.4.8.1 (Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA) για την πραγματοποίηση τμηματοποίησης εικόνας (Εικ.36Α) και τρισδιάστατη αναπαράσταση του μετρούμενου κόγχου (Εικ.36Β). Τα όρια του κόγχου σχεδιάστηκαν προσεκτικά σε εγκάρσιες τομές από δύο ανεξάρτητους και έμπειρους ερευνητές ώστε να μετρηθεί η συμφωνία μεταξύ παρατηρητών (inter-observer reliability). Το οπίσθιο όριο του κόγχου ορίστηκε ως το επίπεδο που διέρχεται από το σημείο διασταύρωσης μεταξύ του έσω και έξω τοιχώματος του κόγχου γύρω από το οπτικό τρήμα. Ο όγκος του τμηματοποιημένου κόγχου υπολογίστηκε με βάση της εξίσωση για υπολογισμό όγκου μέσω πλανιμετρίας όπως περιγράφηκε ανωτέρω.

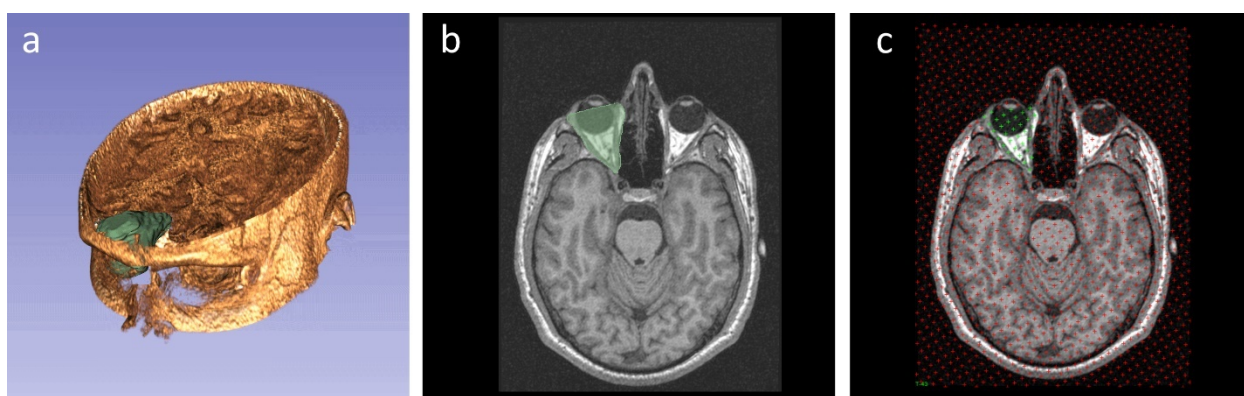
Εφαρμογή στερεολογίας

Οι στερεολογικές εκτιμήσεις πραγματοποιήθηκαν με το λογισμικό Analyze (Mayo Foundation, Rochester, MN, USA). Για την μέτρηση του όγκου του κόγχου, για την κατάλληλη απόσταση των σημείων στο πλέγμα d και για τον υπολογισμό του συντελεστή σφάλματος CE χρησιμοποιήθηκε η μεθοδολογία που αναλύσαμε ανώτερα (Εικ.36C). Παρομοίως ακολουθήθηκε στρατηγική για την εύρεση της κατάλληλης τεχνικής δειγματοληψίας.



Εικόνα 36: Α. Χειροκίνητη οριοθέτηση της οφθαλμικής κοιλότητας σε εγκάρσια τομή για την δημιουργία μοντέλου προς ογκομέτρηση. Β. Τρισδιάστατο μοντέλο τμηματοποιημένου κόγχου, για μέτρηση του συνολικού όγκου του κόγχου. Γ. Στερεολογική εκτίμηση του όγκου του κόγχου. Ένα πλέγμα τοποθετείται πάνω από την τομή και τα πράσινα σημεία τα οποία βρίσκονται μέσα στον κόγχο επιλέγονται από τον χρήστη. Ο ολικός όγκος στην συνέχεια εκτιμάται με βάση το συνολικό αριθμό των επιλεγμένων σημείων.

Το ίδιο απεικονιστικό πρωτόκολλο μαγνητικής τομογραφίας χρησιμοποιήθηκε για της απεικόνιση των οφθαλμικών κόγχων σε 5 ανθρώπους. Η ανάλυση περιλαμβάνει την τμηματοποίηση του κόγχου (Εικ.37Α), την ποσοτικοποίηση μέσω πλανιμετρίας (Εικ.37Β) και στερεολογίας (Εικ.37C). Ο CE υπολογίστηκε ώστε να εκτιμηθεί η απόδοση της στερεολογίας για τις μετρήσεις στον ανθρώπινο κόγχο.



Εικόνα 37: Α. Τρισδιάστατο μοντέλο τμηματοποιημένου κόγχου εντός του κρανίου, με τη χρήση του 3D Slicer. Β. Προσεκτικός σχεδιασμός των ορίων του κόγχου και χρήση πλανιμετρίας για υπολογισμό του όγκου του. Γ. Χρησιμοποιώντας στερεολογίας και 1/6 δειγματοληψία, υπολογίζεται ο όγκος του κόγχου λαμβάνοντας υπ' όψιν τα συνολικά σημεία που μετρήθηκαν εντός του κόγχου.

Στατιστική ανάλυση

Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το λογισμικό (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0; Armonk, NY, USA). Οι ποσοτικές μεταβλητές περιγράφονται σαν μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση (SD). Όλες οι τιμές p-value σχετίζονται με test δύο δρόμων (two-sided) με επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=0.05$. Το μη-παραμετρικό test Mann Whitney χρησιμοποιήθηκε για να ανίχνευση διαφορών μεταξύ των γκρουπ.

Για να ελέγξουμε την ταύτιση μεταξύ των μετρήσεων, χρησιμοποιήσαμε την συμφωνία μεταξύ ίδιου παρατηρητή και τη συμφωνία μεταξύ διαφορετικών παρατηρητών, όπως περιγράφηκε και στο προηγούμενο πείραμα.

Τέλος, υπολογίστηκαν τα γραφήματα Bland-Altman για τον καθορισμό των 95% ορίων συμφωνίας μεταξύ πλανιμετρίας και στερεολογίας.

Αποτελέσματα

Εκτόπιση νερού

Συνολικά, 10 κόγχοι κρανίων προβάτου μετρήθηκαν. Ο μετρούμενος όγκος κυμάνθηκε μεταξύ 16.82 cm^3 και 18.59 cm^3 , ενώ ο μέσος όγκος του κόγχου ήταν $17.81 \pm 0.59 \text{ cm}^3$.

Ορισμός της βελτιστοποιημένης στερεολογικής προσέγγισης

Σε όλες τις περιπτώσεις, ο συνολικός όγκος του κόγχου απεικονίστηκε σε 36-38 τομές. Η ακρίβεια των στερεολογικών παρουσιάζεται στον παρακάτω Πίνακα 8. Ο συντελεστής σφάλματος CE δεν υπερέβη την τιμή στόχο 5% όταν χρησιμοποιήθηκε δειγματοληψία 1/8 ή παραπάνω. Η εκτίμηση του όγκου μετά από επιλογή σημείων σε ολόκληρο το σετ εικόνων (38 τομές- 3^ο μοντέλο- δεξιός κόγχος) είχε ως αποτέλεσμα CE = 0.55%.

Ο CE για την χρήση δείγματος αποτελούμενο από κάθε 6^η ήταν 3.09% με χρόνο μέτρησης 1.2 λεπτά. Σε σύγκριση με τον πραγματικό όγκο όπως υπολογίστηκε στο νερό η δειγματοληψία κατά 1/6 είχε διαφορά 3.01% σε σχέση με τον πραγματικό όγκο του κόγχου, όπως μετρήθηκε από την μετατόπιση νερού. Στο συνολικό dataset (1/1 δειγματοληψία) βρέθηκε διαφορά 1.34% σε σχέση με τον πραγματικό όγκο.

Βασισμένο στα παραπάνω, η εφαρμογή της στερεολογίας με τη χρήση ενός δείγματος που προέκυψε από την δειγματοληψία 1/6 θεωρήθηκε το ιδανικό και το πιο αποδοτικό από πλευράς χρόνου για μετρήσεις τόσο σε ζωικά μοντέλα όσο και σε ανθρώπους.

Πίνακας 8. Στερεολογική βελτιστοποίηση. Μοντέλο Νο.3 – Δεξιός κόγχος					
Τύπος δειγματοληψίας	Αριθμός μετρούμενων τομών	Πάχος μεσο-διαστημάτων (T)(mm)	Μετρημένος Όγκος (cm ³)	CE (%)	Χρόνος μέτρησης(min)
1/1	38	1	19.34	0.55	5.7
1/2	19	2	18.93	0.91	3.4
1/3	12	3	19.85	1.23	2.2
1/4	9	4	19.46	2.01	1.7
1/5	7	5	19.13	2.35	1.4
1/6	6	6	19.03	3.09	1.2
1/8	4	8	21.81	6.32	0.9
1/10	3	10	23.24	8.15	0.6

Ογκομετρία κόγχου στα ζωικά μοντέλα

Με τη χρήση της *πλανιμετρίας* (Πίνακας 9), ο πρώτος ερευνητής κατέγραψε μέσο όγκο $18.53 \pm 0.24 \text{ cm}^3$ στην πρώτη και $18.57 \pm 0.21 \text{ cm}^3$ στην δεύτερη εκτίμηση του, τα οποία δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά. ($p=0.891$, *t*-test εξαρτημένων δειγμάτων). Επιπρόσθετα ο συντελεστής ενδο-ταξιακής συσχέτισης έδειξε άψογη συμφωνία μεταξύ μετρήσεων για τον ίδιο παρατηρητή (ICC=0.985; $p \approx 0.001$). Επιπλέον, ο δεύτερος ερευνητής μέτρησε μέσο κογχικό όγκο $18.67 \pm 0. \text{ cm}^3$, το οποίο δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με την πρώτη εκτίμηση του πρώτου ερευνητή ($p=0.677$, *t*-test εξαρτημένων δειγμάτων), και είχε υψηλή συμφωνία μεταξύ παρατηρητών (ICC=0.952 , $p \approx 0.001$).

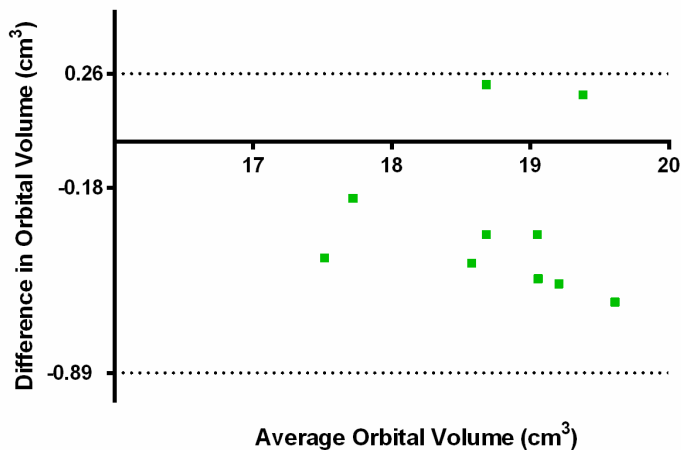
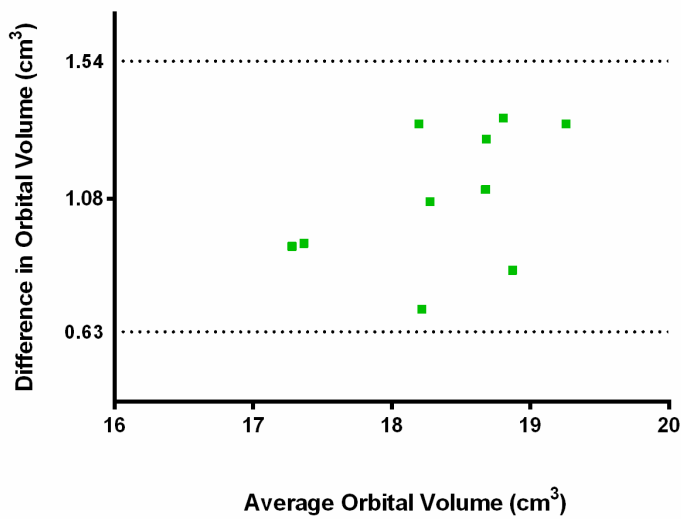
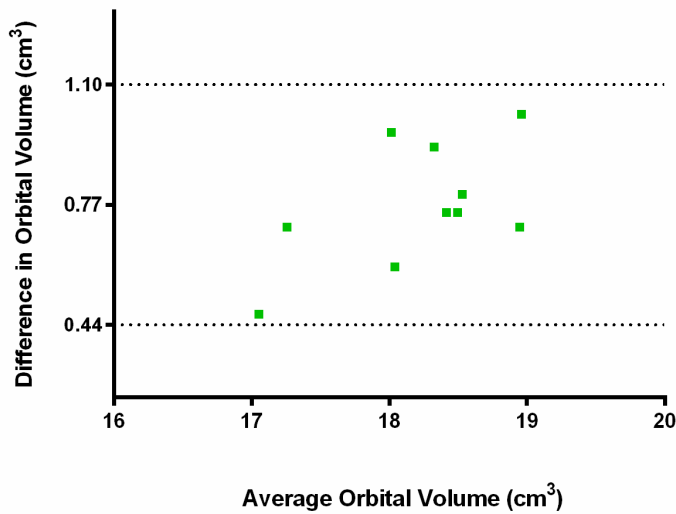
Με τη χρήση της *στερεολογίας* δειγματοληψίας 1/6 (Πίνακας 10), με την διαδικασία που περιγράψαμε παραπάνω, ο πρώτος ερευνητής κατέγραψε μέσο όγκο του κόγχου $19.19 \pm 0.17 \text{ cm}^3$ (CE= $3.54 \pm 0.15\%$) στην πρώτη και $19.17 \pm 0.16 \text{ cm}^3$ (CE= $4.13 \pm 0.27\%$) στην δεύτερη εκτίμηση, τα οποία δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0.462$, *t*-test εξαρτημένων δειγμάτων). Επιπλέον, η ενδοταξιακή συσχέτιση ICC έδειξε άψογη συμφωνία μεταξύ ίδιου παρατηρητή (ICC=0.995; $p \approx 0.001$). Επιπλέον, ο δεύτερος ερευνητής κατέγραψε μέσο όγκο κόγχου: $19.17 \pm 0.47 \text{ cm}^3$ (CE= $3.14 \pm 0.18\%$), το οποίο δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με τη πρώτη εκτίμηση του πρώτου ερευνητή ($p=0.503$, *t*-test εξαρτημένων δειγμάτων), και υψηλή συμφωνία μεταξύ παρατηρητών (ICC=0.995; $p \approx 0.001$)

Πίνακας 9. Μετρήσεις όγκου του κόγχου μέσω πλανιμετρίας							
Κόγχος	Ερευνητής 1 Πρώτη εκτίμηση (cm ³)	Ερευνητής 1 Δεύτερη εκτίμηση (cm ³)	Ερευνητής 2 Εκτίμηση (cm ³)	Μέση τιμή πλανι- μετρίας (cm ³)	Διαφορά μεταξύ ίδιου ερευνητή (cm ³)	Διαφορά μεταξύ διαφορε- τικών ερευνητών (cm ³)	Εκτόπιση νερού (καθιερωμένη τεχνική)
Μοντέλο 1							
Αρ. Κόγχος	18.91	18.98	18.72	18.87	0.07	0.19	18.12
Δεξ. Κόγχος	18.64	18.82	18.93	18.79	0.18	0.29	17.86
Μοντέλο 2							
Αρ. Κόγχος	18.36	18.51	18.64	18.50	0.15	0.28	17.53
Δεξ. Κόγχος	18.25	18.42	18.37	18.34	0.17	0.12	17.74
Μοντέλο 3							
Αρ. Κόγχος	19.25	19.33	19.82	19.47	0.08	0.57	18.45
Δεξ. Κόγχος	19.46	19.17	19.28	19.30	0.29	0.18	18.59
Μοντέλο 4							
Αρ. Κόγχος	19.03	18.81	18.95	18.93	0.22	0.08	18.13
Δεξ. Κόγχος	18.83	18.79	18.74	18.79	0.04	0.09	18.04
Μοντέλο 5							
Αρ. Κόγχος	17.22	17.39	17.25	17.29	0.17	0.03	16.82
Δεξ. Κόγχος	17.34	17.51	17.97	17.61	0.17	0.63	16.90

Πίνακας 10. Μετρήσεις όγκου του κόγχου μέσω στερεολογίας							
Κόγχος	Ερευνητής 1 Πρώτη εκτίμηση (cm ³)	Ερευνητής 1 Δεύτερη εκτίμηση (cm ³)	Ερευνητής 2 Εκτίμηση (cm ³)	Μέση τιμή πλανι- μετρίας (cm ³)	Διαφορά μεταξύ ίδιου ερευνητή (cm ³)	Διαφορά μεταξύ διαφορε- τικών ερευνητών (cm ³)	Εκτόπιση νερού (καθιερωμένη τεχνική)
Μοντέλο 1							
Αρ. Κόγχος	19.28	19.16	19.25	19.23	0.12	0.03	18.12
Δεξ. Κόγχος	18.53	18.59	18.60	18.57	0.06	0.07	17.86
Μοντέλο 2							
Αρ. Κόγχος	18.86	18.81	18.77	18.86	0.05	0.09	17.53
Δεξ. Κόγχος	18.99	18.97	18.89	18.81	0.02	0.10	17.74
Μοντέλο 3							
Αρ. Κόγχος	19.26	19.31	19.31	19.29	0.05	0.05	18.45
Δεξ. Κόγχος	19.94	19.94	19.88	19.92	0.00	0.06	18.59
Μοντέλο 4							
Αρ. Κόγχος	19.49	19.44	19.52	19.48	0.05	0.03	18.13
Δεξ. Κόγχος	19.31	19.31	19.35	19.32	0.00	0.04	18.04
Μοντέλο 5							
Αρ. Κόγχος	17.77	17.77	17.67	17.74	0.00	0.10	16.82
Δεξ. Κόγχος	17.89	17.78	17.81	17.83	0.11	0.08	16.90

Για την σύγκριση των διαφορετικών μεθόδων, συσχετίζαμε τα δεδομένα από την πρώτη μέτρηση του πρώτου ερευνητή με τη μέτρηση μέσω εκτόπισης νερού. Οι συνολικές μετρήσεις όγκου που υπολογίστηκαν μέσω στερεολογίας είχαν υψηλή συσχέτιση με τις μετρήσεις μετατόπισης νερού ($r=0.939$, $p=0.001$) ενώ το t -test για εξαρτημένα δείγματα έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των μέσων όγκων, που υπολογίστηκαν από την τη μέθοδο μετατόπισης νερού και μέσω στερεολογίας ($t= 14.38$, $p=0.001$). Παρομοίως, τα αποτελέσματα της πλανιμετρίας είχαν υψηλή συσχέτιση με τη μέθοδο εκτόπισης νερού ($r= 0.98$, $p\approx 0.001$) και το t -test για εξαρτημένα δείγματα έδειξε σημαντική διαφορά ($t= 12.09$, $p=0.01$). Τέλος, ανάμεσα στην πλανιμετρία και την στερεολογία παρατηρήθηκε επίσης υψηλή συσχέτιση ($r=0.94$, $p\approx 0.001$) και το t -test έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τιμών ($t=4.936$, $p=0.01$).

Τα ακριβή όρια συμφωνίας μεταξύ πλανιμετρίας και μεθόδου εκτόπισης νερού καθώς και μεταξύ στερεολογίας και μεθόδου εκτόπισης νερού παρουσιάζονται στα ακόλουθα διαγράμματα Bland-Altman όπως φαίνονται στην Εικ.38. Η μέση διαφορά μεταξύ του όγκου του κόγχου χρησιμοποιώντας την πλανιμετρία και την μέθοδο εκτόπισης νερού ήταν 0.771 cm^3 . Η τυπική διακύμανση των διαφορών 0.168 cm^3 . Τα όρια συμφωνίας ήταν μεταξύ 0.441 και 1.101 cm^3 . Η μέση διαφορά των όγκων του κόγχου χρησιμοποιώντας την στερεολογία και τη μέθοδο εκτοπισμού νερού ήταν 1.087 cm^3 . Η SD των διαφορών ήταν 0.231 cm^3 . Επομένως, τα όρια συμφωνίας ήταν μεταξύ 0.633 και 1.54 cm^3 . Τέλος, η μέση διαφορά των όγκων του κόγχου, χρησιμοποιώντας πλανιμετρία και στερεολογία ήταν -0.316 cm^3 και η SD ήταν 0.168 cm^3 . Το κατώτερο όριο συμφωνίας ήταν -0.893 και το ανώτερο 0.261 cm^3 .



Εικόνα 38: Διαγράμματα Bland-Altman για τις συγκρίσεις μεταξύ των μεθόδων ογκομέτρησης. Άνω διάγραμμα: διαφορές στον όγκο του κόγχου, όπως αυτές μετρούνται μέσω πλανιμετρίας και εκτόπισης νερού. Μεσαίο διάγραμμα: διαφορές στον όγκο του κόγχου, όπως μετρούνται με την βελτιστοποιημένη στερεολογική προσέγγιση και την μέθοδο εκτοπισμού νερού. Κατώτερο διάγραμμα: διαφορές στον όγκο του κόγχου όπως υπολογίζονται από την πλανιμετρία και τη στερεολογία

Ογκομετρία κόγχου σε ανθρώπους

Η ίδια μεθοδολογία μέσω πλανιμετρίας και στερεολογίας χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμηθεί ο όγκος του κόγχου σε 5 υγιείς ανθρώπους (10 κόγχοι συνολικά). Το εύρος των μετρούμενων όγκων μέσω πλανιμετρίας (Εικ.37B) ήταν μεταξύ 18.54 cm³ and 20.67 cm³, ενώ η μέση τιμή της ογκομέτρησης ήταν 19.61 ± 0.21 cm³. Χρησιμοποιώντας στερεολογία με δειγματοληψία 1/6 (Εικ.37C), το εύρος του μετρούμενου όγκου ήταν μεταξύ 18.57 cm³ και 20.52 cm³, και ο μέσος όγκος του κόγχου ήταν 19.62 ± 0.2 cm³ με CE= 3.91 ± 0.15 % (Πίνακας 11). Ο μέσος μετρούμενος χρόνος ήταν 2.4 ± 0.2 λεπτά. Οι συνολικοί όγκοι που μετρήθηκαν μέσω πλανιμετρίας, εμφάνισαν υψηλή συσχέτιση με αυτούς από την στερεολογία (r=0.862 , p≈0.001, δείκτης συσχέτισης Pearson's).

Πίνακας 11. Ογκομετρία κόγχου σε ανθρώπους μέσω υπολογιστικής τομογραφίας			
Κόγχος	Υπολογισμένος όγκος μέσω πλανιμετρίας (cm³)	Υπολογισμένος όγκος μέσω στερεολογίας (cm³)	CE στερεολογίας (%)
Μοντέλο 1			
Αρ. Κόγχος	19.54	19.62	4.27
Δεξ. Κόγχος	19.23	19.43	3.53
Μοντέλο 2			
Αρ. Κόγχος	20.10	20.52	3.87
Δεξ. Κόγχος	20.67	20.32	3.31
Μοντέλο 3			
Αρ. Κόγχος	19.25	19.66	3.71
Δεξ. Κόγχος	19.74	19.32	4.24
Μοντέλο 4			
Αρ. Κόγχος	19.85	20.13	3.76
Δεξ. Κόγχος	20.32	19.87	4.31
Μοντέλο 5			
Αρ. Κόγχος	18.54	18.79	4.87
Δεξ. Κόγχος	18.77	18.57	3.29

Συζήτηση αποτελεσμάτων

Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκε η εφαρμογή της πλανιμετρίας και της στερεολογίας για τον ακριβή υπολογισμό του όγκου του κόγχου σε εικόνες μαγνητικής τομογραφίας. Αρχικά, ελέγξαμε την απόδοση των τεχνικών στη μέτρηση όγκου σε κρανία προβάτου, στα οποία πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις εκτοπισμού νερού. Και οι δύο τεχνικές είχαν σημαντική συσχέτιση με την μέθοδο εκτοπισμού νερού, $r=0.98$ για την πλανιμετρία και $r=0.939$ για την στερεολογία. Επίσης, έγινε βελτιστοποίηση της διαδικασίας μετρήσεων μέσω στερεολογίας ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο χρόνος μέτρησης. Για αυτόν το λόγο, επιλέξαμε δειγματοληψία 1/6 το οποίο οδήγησε σε $CE = 3.09\%$ ενώ οι μετρήσεις χρειάστηκαν κατά μέσο όρο 1.2 λεπτά. Η ανάλυση κατά Bland-Altman έδειξε ότι η στερεολογία τείνει να υπερεκτιμά τον όγκο του κόγχου κατά 0.771 cm^3 , ενώ η στερεολογία τείνει να τον υπερεκτιμά κατά 1.087 cm^3 . Οι δύο μέθοδοι παρουσιάζουν υψηλή συσχέτιση ($r=0.94$). Οι απεικονιστικές μέθοδοι ποσοτικοποίησης εφαρμόστηκαν στη συνέχεια σε ανθρώπους. Και σε αυτήν τη περίπτωση, οι δύο μέθοδοι εμφάνισαν υψηλή συσχέτιση ($r=0.862$).

Η παρούσα προσέγγιση ήταν παρόμοια με την προηγούμενη που παρουσιάστηκε ανωτέρω, χρησιμοποιώντας δεδομένα υπολογιστικής τομογραφίας (119). Τα αποτελέσματά μας, μέσω μαγνητικής τομογραφίας είναι σε γενική συμφωνία με αυτά από αποκτήθηκαν μέσω πλανιμετρίας και στερεολογίας στην υπολογιστική τομογραφία σε σχέση με την δυνατότητα εφαρμογής και την CE, όμως, παρατηρήθηκε ότι οι υπολογισμοί στην μαγνητική τομογραφία τείνουν να υπερεκτιμούν τον όγκο του κόγχου κατά 4.32% χρησιμοποιώντας την πλανιμετρία και κατά 6.18% χρησιμοποιώντας την στερεολογία. Ταυτοχρόνως, στην υπολογιστική τομογραφία των ίδιων ασθενών, η πλανιμετρία τείνει να υπερεκτιμά ελαφρώς τον πραγματικό όγκο κατά 0.6% , ενώ η στερεολογία υποεκτιμά τον πραγματικό όγκο κατά 1.46% . Τα παραπάνω ποσοστά είναι σημαντικά, καθώς η ακριβής εκτίμηση του όγκου του κόγχου είναι ιδιαίτερα σημαντική για την λήψη κλινικών αποφάσεων.

Έχει φανεί πως μικρές αλλαγές στον όγκο του κόγχου θα οδηγήσουν σε σημαντικό εξόφθαλμο και ελλείμματα οφθαλμοκινητικότητας (120,121). Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως (σελ. 79), αύξηση του όγκου του κόγχου μόλις 1 cm^3 θα οδηγήσει σε 1 mm αξονική μετατόπιση του βολβού (111,122). Οι περιορισμοί στους υπολογισμούς τους οποίους περιγράψαμε, θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν ιδιαίτερα κατά τον προεγχειρητικό σχεδιασμό για αποσυμπίεση του κόγχου ή για

αποκατάσταση έπειτα από τραύμα. Ανεξαρτήτως από τον τρόπο προσέγγισης ή την επιλογή των υλικών, η αποκατάσταση του όγκου το κόγχου για βελτίωση της λειτουργικότητας, θα πρέπει να παραμένει ο κύριος στόχος ενός χειρουργείου (123). Επίσης, η δυνατότητα να μετρηθεί με ακρίβεια ο όγκος του κόγχου μπορεί να προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες, για την κατασκευή εξατομικευμένων κογχικών μοσχευμάτων.

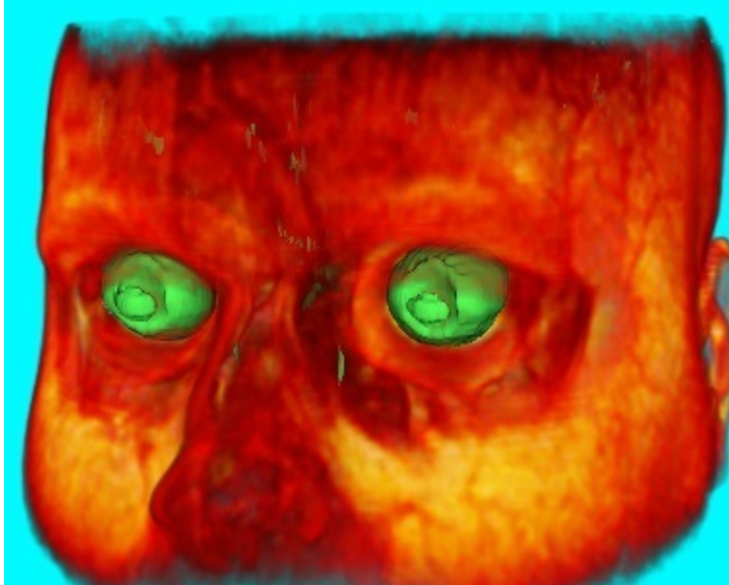
Συμπερασματικά, η βελτιστοποιημένη στερεολογική μέθοδος μπορεί να προσφέρει επαναλήψιμα αποτελέσματα, από μία σειρά εικόνων μαγνητικής τομογραφίας απαιτώντας ελάχιστη παρέμβαση από τον χρήστη. Η τεχνική μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις που χρειάζεται αδρή και γρήγορη εκτίμηση. Όμως, τα πειράματα που πραγματοποιήσαμε έδειξαν ότι η στερεολογία μπορεί να οδηγήσει σε τιμές που μπορεί να ξεπερνούν το 1 cc σε σχέση με τον πραγματικό όγκο του κόγχου. Αυτή η διαφορά μπορεί συχνά να μην είναι αποδεκτή στη κλινική πρακτική. Η πλανιμετρία που χρησιμοποιείται από εκπαιδευμένους χρήστες με καλή γνώση της ανατομίας του κόγχου, μπορεί να βελτιώσει τη ακρίβεια των αποτελεσμάτων. Συνεπώς, η εργώδης διαδικασία τμηματοποίησης και μέτρησης μέσω πλανιμετρίας, μπορεί να θεωρηθεί ως η μέθοδος εκλογής για μέτρηση του κόγχου από την MRI. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης εργασίας διαφοροποιούνται σε σχέση με αυτά που παρουσιάστηκαν στην προηγούμενη μελέτη μέση υπολογιστικής τομογραφίας. Η στερεολογία εμφανίζει κάποιους περιορισμούς, στην απεικόνιση μέσω μαγνητικού συντονισμού, τείνοντας να υπερεκτιμάει τον πραγματικό όγκο του κόγχου.

Εφαρμογή τεχνικών αυτοματοποιημένης ογκομέτρησης

Αναζητώντας την βιβλιογραφία εξετάσαμε τους διαθέσιμους τρόπους μέσω των οποίων μπορεί να πραγματοποιηθεί η ογκομέτρηση του οφθαλμικού κόγχου και των εξαρτημάτων του.

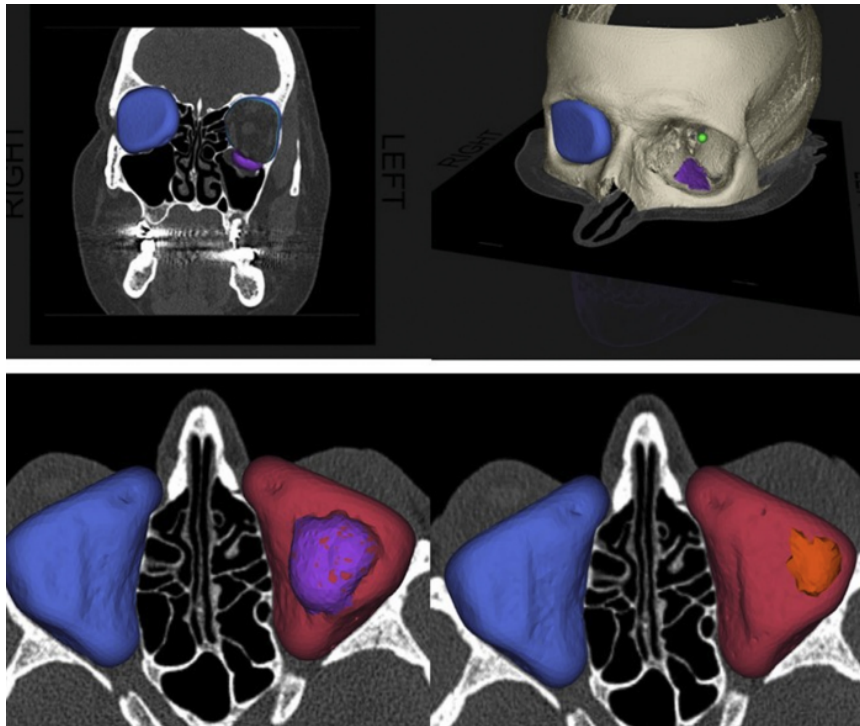
Και για τις 3 επιμέρους μεθόδους της αυτοματοποιημένης ογκομέτρησης που αναλύσαμε παραπάνω (*threshold-based segmentation*, *atlas-based segmentation*, *model-based segmentation*). αναζητήσαμε αντιπροσωπευτικά λογισμικά, τα οποία εφαρμόστηκαν αναδρομικά σε ασθενείς του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου, οι οποίοι είχαν διαγνωσθεί χωρίς εμφανή παθολογία στην περιοχή του κόγχου:

1. *Threshold-based segmentation*: Μέσω του προγράμματος InVesalius3 (<https://invesalius.github.io/>) επιλέξαμε να κάνουμε τμηματοποίηση στον οφθαλμικό βολβό χρησιμοποιώντας σαν οδηγό την τιμή σήματος της μαγνητικής τομογραφίας συνοχής για το υαλοειδές. Το αποτέλεσμα της μετρούμενης ογκομέτρησης για τον αριστερό οφθαλμικό βολβό ήταν 6.71 ml, τιμή που είναι αρκετά διαφοροποιημένη από τις πραγματικές τιμές για τον οφθαλμό. Επιπλέον κρίνεται αδύναμη η τμηματοποίηση του οστέινου κόγχου, κυρίως λόγω της παρουσίας τρημάτων που δημιουργούν σημαντικά artifacts. Το φαινόμενο έχει περιγραφεί στη βιβλιογραφία (124,125).



Εικόνα 39: Αυτοματοποιημένη τμηματοποίηση του οφθαλμού μέσω της μεθόδου κατωφλίωσης στο λογισμικό *InVesalius3*.

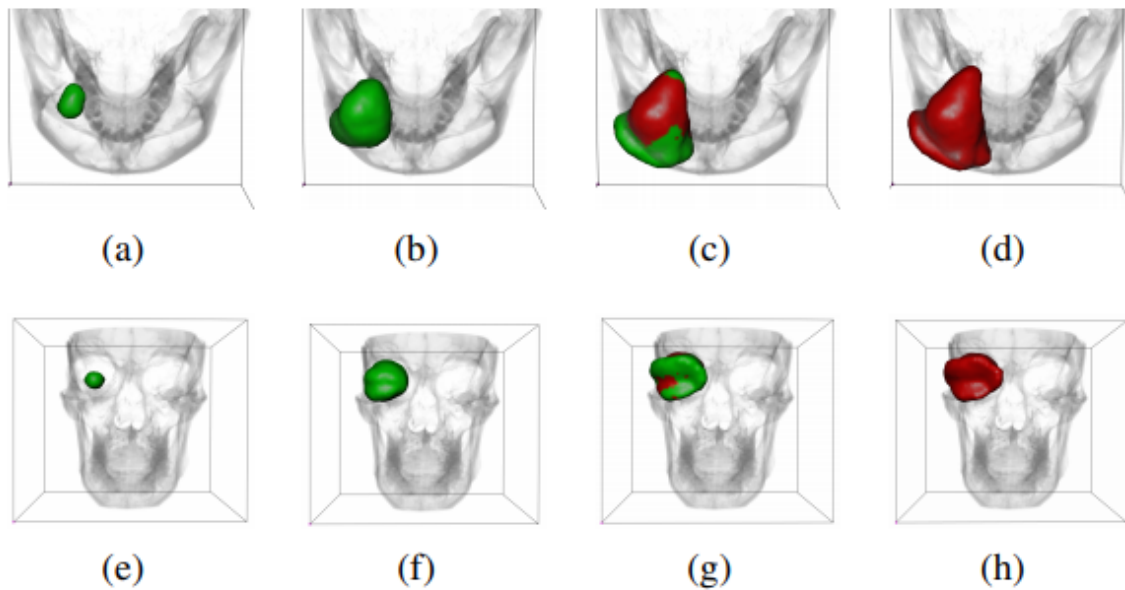
2. *Atlas-based segmentation*: Το πρόγραμμα *Disior* (<https://www.disior.com/>) επιτρέπει την αυτοματοποιημένη τμηματοποίηση του κόγχου. Ο αλγόριθμος χρησιμοποιεί αποθηκευμένα οδηγία σημεία (reference points) μέσω των οποίων η περιοχή που περιλαμβάνει τον κόγχο διαμερισματοποιείται και στη συνέχεια ο όγκος της υπολογίζεται.



Εικόνα 40:
 Αυτοματοποιημένη
 τμηματοποίηση του
 κόγχου μέσω
 ανατομικών οδηγών
 σημείων με το
 λογισμικό *Disior*.

Παρατηρήθηκε ότι ο όγκος του κόγχου σε 15 κόγχους ασθενών είναι $28.0 \pm 2.8 \text{ cm}^3$. Το κύριο μειονέκτημα της τεχνικής είναι ότι η πρόσθια επιφάνεια του κόγχου εμφανίζεται ψευδώς θετικά αυξημένου μεγέθους. Πρόκειται για ένα συχνό πρόβλημα το οποίο αναφέρεται στην βιβλιογραφία και για την επίλυση του οποίου δεν έχει ακόμα προταθεί ο ιδανικός αλγόριθμος βελτιστοποίησης (126,127). Επίσης η επιλογή επιπέδου εξέτασης, φαίνεται επίσης να επηρεάζει σημαντικά το αποτέλεσμα (128).

3. *Model-based segmentation*: Σε αυτήν τη περίπλοκη τεχνική μπορεί να χρησιμοποιηθεί η πλατφόρμα YaDiV (<http://www.welfenlab.de/yadiv>) (129). Ένα διατατό μοντέλο (Deformable Model) μπορεί να παραχθεί για τον οφθαλμικό κόγχο. Ο σχηματισμός ενός τέτοιου μοντέλου προϋποθέτει την ύπαρξη ενός database με αρκετά δεδομένα από τομογραφίες ανθρώπινων κόγχων, ώστε το μοντέλο να προσομοιάζει την πραγματικότητα. Το μοντέλο αυτό στη συνέχεια αφού τοποθετηθεί μέσα στον κόγχο διατείνεται μέχρι να τον καλύψει (Mesh evolution).



Εικόνα 41: Αυτοματοποιημένη τμηματοποίηση μέσω της πλατφόρμας YaDiV Deformable Model Framework (YDMF). Το αρχικό μοντέλο (a,e) παράγεται από το λογισμικό και επεκτείνεται (b,f) μέχρι κάποια *fixed points* που αντιστοιχούν στα όρια του διαμερίσματος που καλύπτει (c,g). Οι κόκκινες περιοχές (d,h) δείχνουν την σταθεροποίηση του μοντέλου στην τελική θέση.

Η τεχνική αυτή βρίσκεται υπό ανάπτυξη (105,129,130). Συνεχώς αναπτύσσονται καινούργιοι αλγόριθμοι για να βελτιώσουν τις επιφάνειες στα όρια του μοντέλου και να μειωθούν τα artifacts λόγω διαρροής από τα τρήματα (131). Στα αρνητικά της μεθόδου, σημειώνεται το πολύ εξειδικευμένο περιβάλλον που απαιτείται για την εφαρμογή της, κάτι που το καθιστά δύσκολα εφαρμόσιμο στην κλινική πράξη. Επίσης, ο ‘κορμός’ της τεχνικής, αφορά ένα μεγάλο database δεδομένων από ανθρώπινους κόγχους ασθενών χωρίς παθολογικές καταστάσεις στον κόγχο. Το μοντέλο δεν μπορεί να εφαρμοστεί για δυσμορφίες του κόγχου ή μετατραυματικές καταστάσεις όπου έχουμε διαταραχή της ανατομικής αρμονίας του κόγχου (132).

Σχολιασμός πειραμάτων. Πότε μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι τεχνικές;

Με βάση τα πειράματα που πραγματοποιήθηκαν και τις ογκομετρικές τεχνικές που δοκιμάστηκαν, καταλήξαμε ότι:

Ο όγκος του οφθαλμικού κόγχου μπορεί να υπολογιστεί με ακρίβεια μέσω πλανιμετρίας στην υπολογιστική τομογραφία. Η διαφορά των μετρούμενων όγκων σε σχέση με τους πραγματικούς (όπως μετρήθηκαν με εκτόπιση νερού) ήταν μόλις 0.059 cm^3 . Το μειονέκτημα της τεχνικής είναι ότι ο χρόνος μέτρησης είναι περίπου 30 λεπτά, ενώ τα αποτελέσματα μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με τον χρήστη και τον βαθμό εμπειρίας του. Στην μαγνητική τομογραφία ο μετρούμενος όγκος του κόγχου μέσω πλανιμετρίας είχε διαφορά 0.771 cm^3 σε σχέση με τον πραγματικό. Σημειώνουμε ότι από όλες τις τεχνικές που δοκιμάστηκαν για την μαγνητική τομογραφία ήταν η μέθοδος που είχε αποτελέσματα πιο κοντά στο κανονικό.

Ο όγκος του κόγχου, μπορεί επίσης να υπολογιστεί ικανοποιητικά, χρησιμοποιώντας στερεολογία σε εικόνες υπολογιστικής τομογραφίας. Η διαφορά των μετρούμενων όγκων σε σχέση με τους πραγματικούς ήταν 0.273 cm^3 . Η τεχνική απαιτεί περίπου 2 λεπτά και τα αποτελέσματα διαφέρουν ελάχιστα ανάλογα τον χρήστη, καθιστώντας την στερεολογία μία αρκετά αντικειμενική μέθοδο προσέγγισης. Η στερεολογία μέσω μαγνητικής τομογραφίας είχε αποτελέσματα που διέφεραν σημαντικά με μέση τιμή 1.087 cm^3 σε σχέση με τις πραγματικές μετρήσεις. Υπενθυμίζεται πως αύξηση του όγκου του κόγχου μόλις 1 cm^3 θα οδηγήσει σε 1 mm αξονική μετατόπιση του βολβού. Συνεπώς πρόκειται για μη-αμελητέα διαφορά.

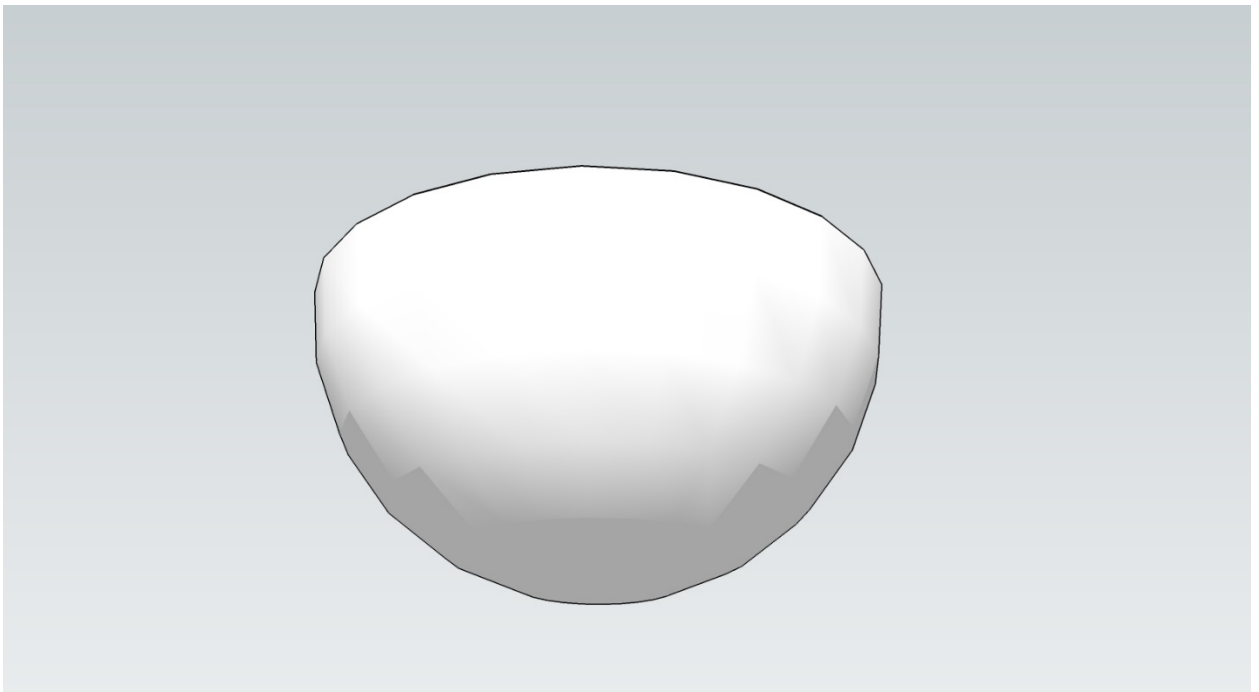
Ο όγκος του κόγχου μπορεί υπό προϋποθέσεις να υπολογιστεί με πλήρως αυτοματοποιημένες μεθόδους. Η δημοφιλής στην ιατρική απεικόνιση, threshold based automated segmentation δεν αποδεικνύεται κατάλληλη για τον κόγχο και τις δομές του λόγω των σημαντικών artifacts που δημιουργούνται. Η atlas based-segmentation και η model-based segmentation αν και προσφέρουν αποδεκτά αποτελέσματα, είναι ακόμα υπό ανάπτυξη ώστε να γίνει βελτίωση κυρίως στις επιφάνειες του κόγχου.

Στην συνέχεια θελήσαμε να μελετήσουμε τις λεπτές δομές του κόγχου (οπτικό νεύρο και οφθαλμικοί μύες) και τις δυνατότητες ογκομέτρησής τους μέσω πλανιμετρίας και στερεολογίας.

Η χρήση της ογκομέτρησης μέσω χειροκίνητης πλανιμετρίας, έχει χρησιμοποιηθεί εδώ και αρκετά χρόνια με ικανοποιητικά αποτελέσματα (10,120,133,134). Η ακρίβεια των μετρήσεων θα εξαρτηθεί:

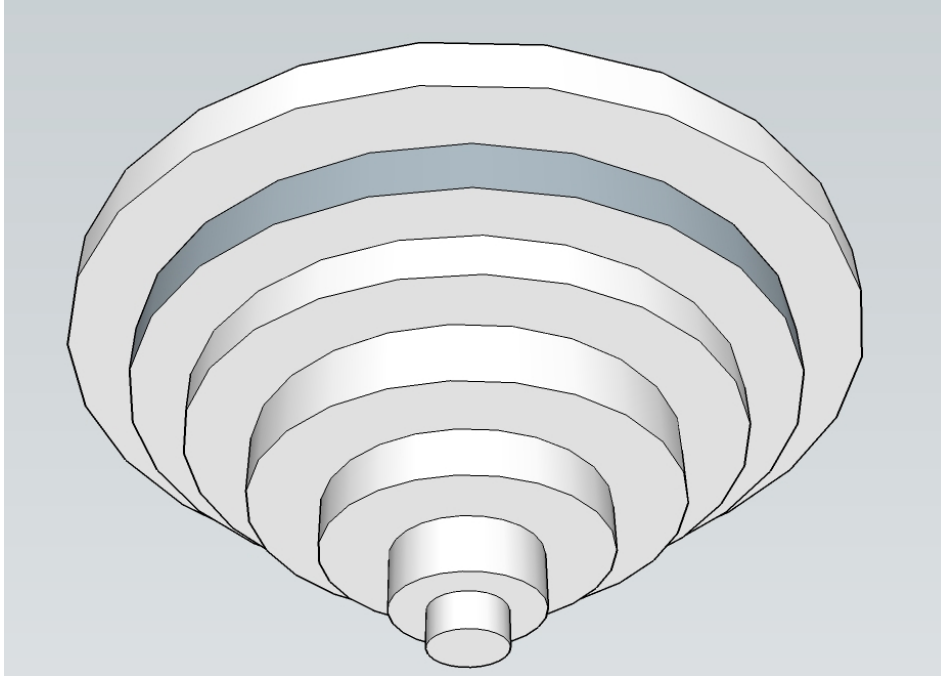
- 1) από την περιπλοκότητα του σχήματος του μελετώμενου οργάνου
- 2) από τον αριθμό των τομών που απεικονίζουν το όργανο
- 3) από το πάχος των τομών που απεικονίζουν το όργανο

Για την κατανόηση αυτών των σημείων παραθέτουμε την εικόνα ενός ημισφαιρίου και πως αυτό θα μπορούσε να μετρηθεί μέσω πλανιμετρίας:



Εικόνα 42: Εικόνα ημισφαιρίου, που προσομοιάζει το οπίσθιο ημιμόριο του οφθαλμού, από τον ισημερινό έως το οπτικό νεύρο (δημιουργία μοντέλου μέσω 3D πλατφόρμας: Sketchup).

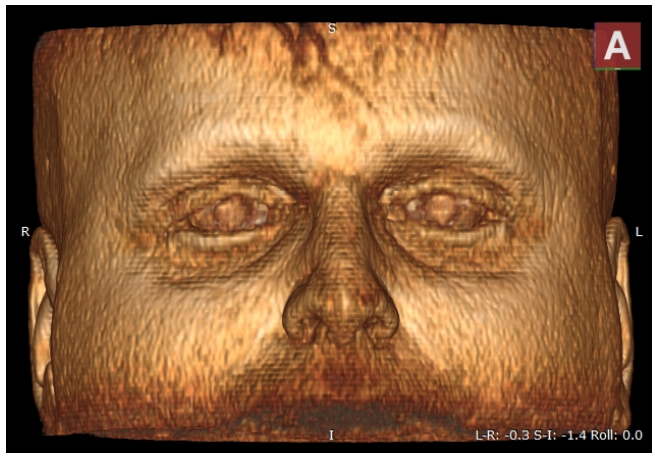
Ανάλογα με το πλήθος και το πάχος των τομών θα έχουμε την παρακάτω προσομοίωση για τον πραγματικό όγκο:



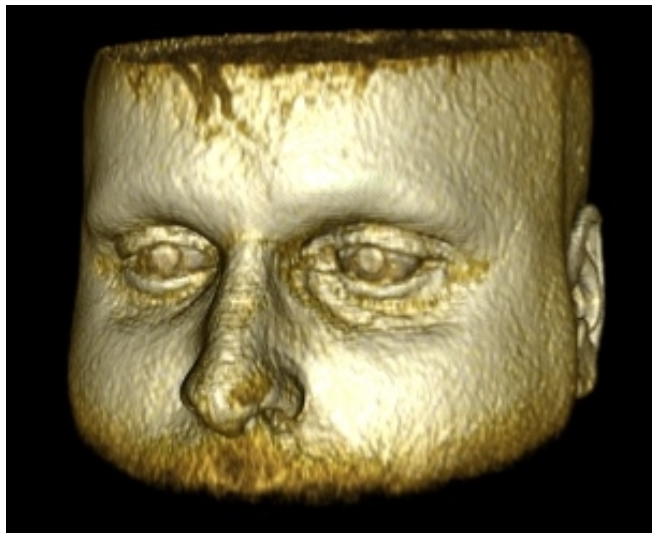
Εικόνα 43: Εικόνα προσομοίωσης όγκου ημισφαιρίου, που προσομοιάζει το οπίσθιο ημιμόριο του οφθαλμού, από τον ισημερινό έως το οπτικό νεύρο (δημιουργία μοντέλου μέσω 3D πλατφόρμας: Sketchup).

Παρατηρούμε ότι ανάλογα το πλήθος και το πάχος των μετρούμενων τομών η ακρίβεια του μετρούμενου όγκου πλησιάζει στον πραγματικό. Όμως, είναι ευκόλως εννοούμενο ότι, με την προσθήκη επιπλέον εικόνων στην απεικόνιση ενός οργάνου, αυξάνεται ο χρόνος που απαιτείται για την πραγματοποίηση μίας ογκομετρικής εκτίμησης.

Για την καλύτερη κατανόηση αυτού το φαινομένου παρουσιάζονται 2 τρισδιάστατες ανασυνθέσεις προσώπου όπου έχουν χρησιμοποιηθεί απεικονίσεις με διαφορετικό πάχος τομών (Εικ.44)



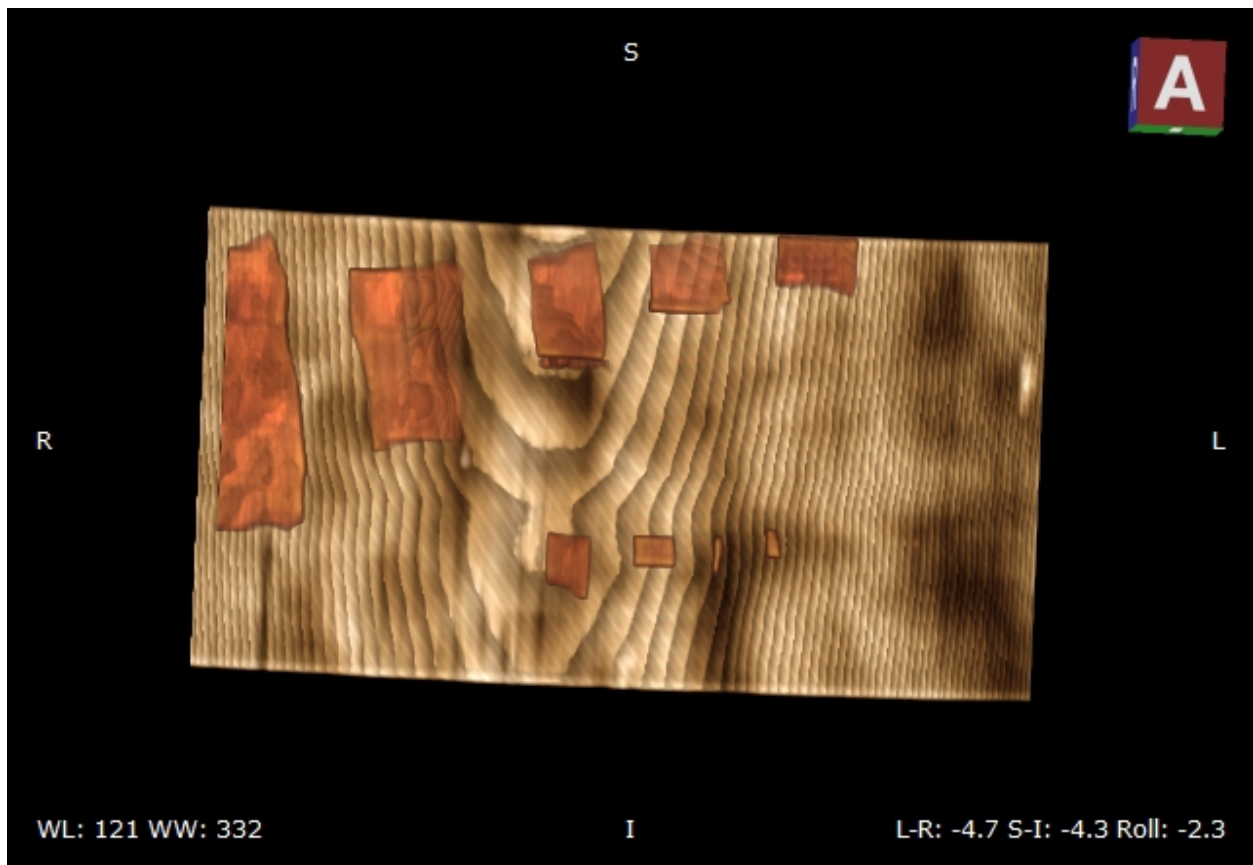
Εικόνα 44: 3D-ανασύνθεση προσώπου από εικόνες MRI. Στην πάνω εικόνα έχουν χρησιμοποιηθεί μεσοδιαστήματα 1mm μεταξύ διαδοχικών εικόνων (slice thickness), Στην κάτω εικόνα έχουν χρησιμοποιηθεί μεσοδιαστήματα 0.7mm. Παρατηρούμε ότι στην πάνω εικόνα υπάρχει ένα 'σκαλοπάτι' μεταξύ δύο διαδοχικών εικόνων, ενώ η κάτω εικόνα χαρακτηρίζεται από περισσότερη λεπτομέρεια με πιο ομαλές επιφάνειες.



Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι στις δυνατότητες του υπολογιστικού τομογράφου που ήταν διαθέσιμος για τις πειραματικές δοκιμασίες υπήρχε ελάχιστο πάχος τομής 0.625 mm. Αυτό θέτει κάποιους περιορισμούς στην ακρίβεια που θα έχει η μέτρηση σε μια μικρή δομή εντός του οφθαλμικού κόγχου (πχ. αδύνατη η ογκομέτρηση ενός μικρού νεύρου).

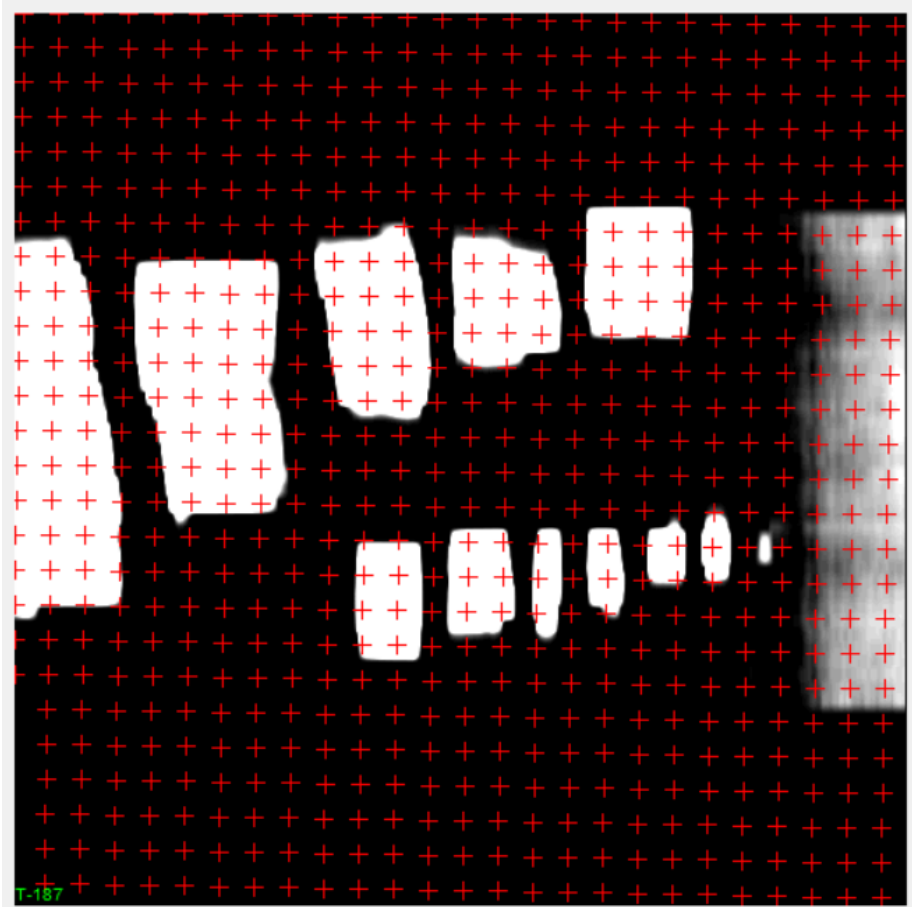
Για να εκτιμήσουμε τις δυνατότητες της στερεολογίας, ως προς το μέγεθος του αντικειμένου, για το οποίο θα δώσει ικανοποιητικές μετρήσεις πραγματοποιήσαμε το εξής πείραμα:

Βιολογικός ιστός από καλαμάρι (είδος European squid: *Loligo vulgaris*) μοιράστηκε σε κομμάτια διαφορετικού μεγέθους και τοποθετήθηκε πάνω σε δοκιμαστική ξύλινη πλάκα (Εικ.45). Στη συνέχεια, στα δείγματα πραγματοποιήθηκε ιατρική απεικόνιση, με υπολογιστική και μαγνητική τομογραφία με βάση τα απεικονιστικά πρωτόκολλα που περιγράψαμε και στα προηγούμενα πειράματα.



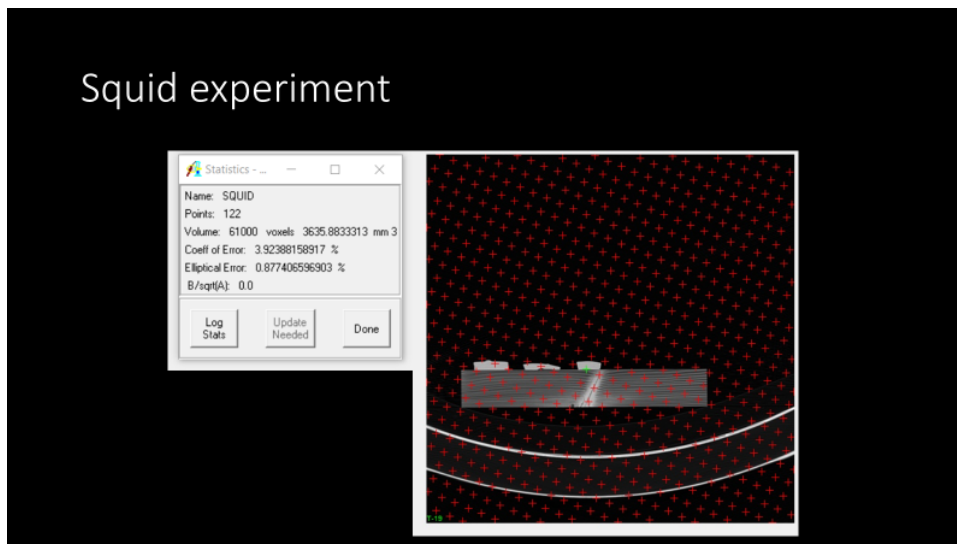
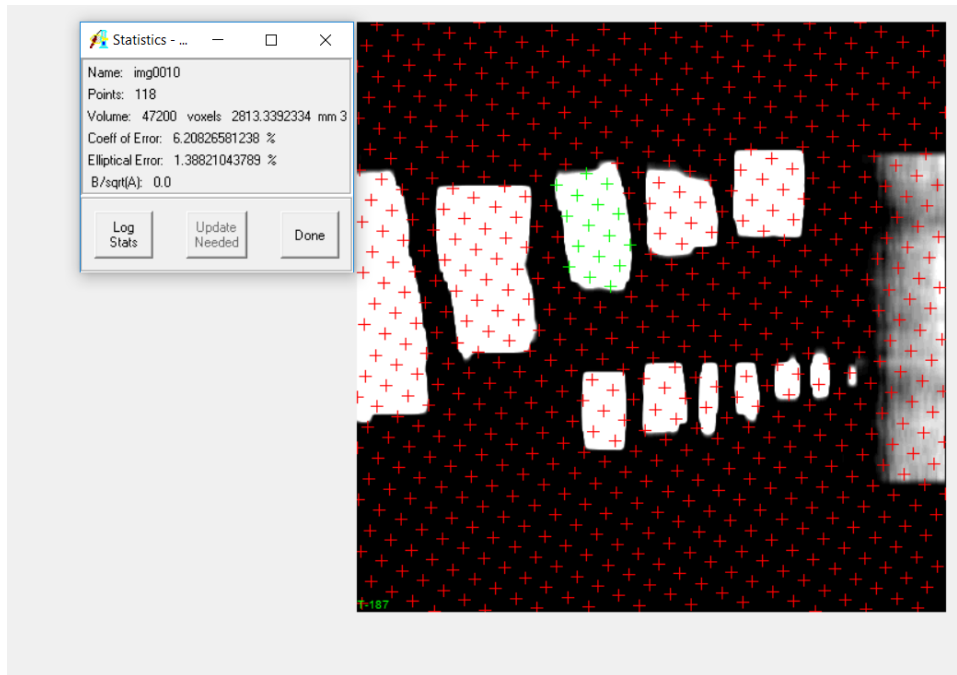
Εικόνα 45: Κομμάτια από καλαμάρι τοποθετήθηκαν κατά σειρά μεγέθους πάνω σε δοκιμαστική ξύλινη πλάκα και πραγματοποιήθηκε απεικόνιση μέσω CT και MRI.

Στη συνέχεια οι εικόνες αναλύθηκαν με το πρόγραμμα Analyze, ώστε να γίνουν στερεολογικές εκτιμήσεις (Εικ.46):



Εικόνα 46: Εικόνα μαγνητικής τομογραφίας επάνω στην οποία τοποθετήθηκε πλέγμα (grid) ώστε να πραγματοποιηθούν στερεολογικές εκτιμήσεις.

Στην ανάλυση που πραγματοποιήσαμε τοποθετήθηκαν grid διαφορετικού μεγέθους, ενώ εξετάστηκαν εγκάρσιες και στεφανιαίες λήψεις. Σκοπός της μεθοδολογίας ήταν να ελεγχθεί πόσο μικρές δομές είναι δυνατόν να μετρηθούν αποδίδοντας συντελεστή σφάλματος <5% (Εικ.47).



Εικόνα 47: Αποτελέσματα από στερεολογικές εκτιμήσεις για τα βιολογικά δείγματα από καλαμάρι χρησιμοποιώντας εγκάρσιες και στεφανιαίες λήψεις.

Τα συμπεράσματα μας για τις δυνατότητες της στερεολογίας σε ογκομέτρηση (μικρών) δομών είναι ότι:

- Θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν τουλάχιστον 10 με 15 τομές
 - Θα πρέπει να μετρηθούν τουλάχιστον 120 σημεία συνολικά
-
- Η δειγματοληψία με 1/8 των τομών μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον οφθαλμικό κόγχο και τον οφθαλμικό βολβό
 - Μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε εγκάρσιες, στεφανιαίες και οβελιαίες τομές για μετρήσεις όγκου του κόγχου και του βολβού
 - Μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε εγκάρσιες τομές μόνο στην μέτρηση του έσω και έξω ορθού, ενώ οι στεφανιαίες τομές μας επιτρέπουν τις ογκομέτρηση όλων των μυών.
 - Το οπτικό νεύρο μπορεί ογκομετρηθεί μόνο σε στεφανιαίες τομές.

Εφαρμογή των τεχνικών σε παθολογικές καταστάσεις του οφθαλμικού κόγχου

Μετρήσεις σε μεγάλο εύρος αξονικού μήκους του βολβού

Προηγούμενες έρευνες, έχουν μελετήσει τις αλλαγές που υφίστανται στη σχέση μεταξύ του βολβού και του κόγχου, αλλά και την θέση του ματιού εντός του κόγχου (135). Με τον όρο *ζωτικός χώρος του κόγχου* αναφερόμαστε στην διαφορά που προκύπτει αφαιρώντας από το συνολικό όγκο του κόγχου, τον όγκο του βολβού (120). Η μετρική αυτή μπορεί να χρησιμοποιεί για την κατανόηση πολλών παθολογικών καταστάσεων, ειδικά σε περιπτώσεις όπου υπάρχει συμφόρηση στον κόγχο και ο περιορισμένος χώρος εξαναγκάζει τον βολβό να προβάλλει προσθίως (136,137).

Σε αυτήν την εργασία: (α) ποσοτικοποιήσαμε τον όγκο του κόγχου και μελετήσαμε την σχέση του με τον οφθαλμικό βολβό (β) μελετήσουμε την σχέση μεταξύ του *ζωτικού χώρου του κόγχου* και του αξονικού μήκους του ματιού, σε σχέση με τις ανθρωπομετρικές παραμέτρους.

Υλικά-μέθοδοι

Πρόκειται για μία μελέτη στην οποία συμπεριλήφθηκαν 54 ασθενείς (25 άνδρες, 46.2%) με μέση ηλικία 57.78 ± 14.71 έτη (εύρος 23-82). Ο σκοπός της μελέτης εξηγήθηκε στους ασθενείς οι οποίοι υπέγραψαν έντυπο συγκατάθεσης. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις οδηγίες της Διακήρυξης του Ελσίνκι. Το ύψος, το σωματικό βάρος και η περίμετρος κεφαλής καταγράφηκαν. Η περίμετρος κεφαλής μετρήθηκε γύρω από το περισσότερο εξέχων σημείο του μετωπιαίου οστού ως το ινιακό οστό, χρησιμοποιώντας την εγκαθιδρυμένη διαδικασία μέτρησης. Το αξονικό μήκος σε όλους του οφθαλμούς μετρήθηκε με το IOL Master 500 (Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany).

Σε κάθε ασθενή πραγματοποιήθηκε μαγνητική τομογραφία με βάση το πρωτόκολλο που αναφέραμε στο πειραματικό μέρος. Εγκάρσιες, στεφανιαίες και οβελιαίες λήψεις πραγματοποιήθηκαν.

Στην παρούσα μελέτη, μόνο ο δεξιός οφθαλμός αναλύθηκε περαιτέρω. Ο όγκος του οφθαλμικού βολβού και ο όγκος του οφθαλμικού κόγχου υπολογίστηκαν μέσω πλανιμετρίας στο πρόγραμμα 3D Slicer v.4.7.0. Η διαφορά ανάμεσα στον όγκο του κόγχου και του βολβού υπολογίστηκε εκτιμώντας τον ζωτικό χώρο του κόγχου. Επιπλέον, υπολογίστηκε η απόσταση μεταξύ των έσω και η απόσταση μεταξύ των έξω κανθών. Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν από δύο έμπειρους ερευνητές.

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το λογισμικό (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0; Armonk, NY, USA). Οι ποσοτικές μεταβλητές περιγράφονται σαν μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση (SD). Όλες οι τιμές p-value σχετίζονται με test δύο δρόμων (two-sided) με επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=0.05$. Τα γραφήματα που παρουσιάζονται δημιουργήθηκαν με το πρόγραμμα GraphPad Prism (Graphpad Software Inc, San Diego, CA). Η ισχύς της μελέτης υπολογίστηκε με το πρόγραμμα G*power (version 3.1.9.2, Universitat Kiel, Germany) και ήταν 0.606 για τον συντελεστή συσχέτισης Pearson, έχοντας ως μέγεθος επίδρασης (effect size) τιμή ίση με 0.3 με σφάλμα 0.05. Έπειτα, πραγματοποιήθηκε ανάλυση συστάδων σε δύο βήματα (two-step cluster analysis) στην προσπάθεια να ταξινομηθούν οι συμμετέχοντες της μελέτης σε διαφορετικές ομάδες με βάση το φύλο, την ηλικία και το αξονικό μήκος. Αυτές οι παράμετροι επιλέχθηκαν ώστε να ελαχιστοποιηθεί η επίδραση της συνδιακύμανσης (covariance) καθώς οι μεταβλητές ήταν ανεξάρτητες η μία από την άλλη.

Αποτελέσματα

Οι ασθενείς είχαν αξονικό μήκος βολβού of 25.83 ± 4.46 mm (εύρος: 16.6 – 36.02mm). Η ανάλυση συστάδων επέδειξε δύο ομάδες με αναλογία μεγέθους 1.14 (υποδηλώνοντας ‘καλό διαχωρισμό’ με βάση το κριτήριο κατά Akaike.) Η ομάδα 1 (29 κόγχοι, 100% άνδρες, μέση ηλικία=55.9, μέσο αξονικό μήκος= 25.73) και η ομάδα 2 (25 κόγχοι, 100% γυναίκες, μέση ηλικία=60.16, μέσο αξονικό μήκος= 25.82).

Ο μέσος όγκος του βολβού ήταν $7.83 \pm 2.27 \text{ cm}^3$ (εύρος: 2.69 - 11.38 mm, και $8.01 \pm 0.44 \text{ cm}^3$ για τους άνδρες και $7.67 \pm 0.43 \text{ cm}^3$ για τις γυναίκες) ενώ υπήρχε σημαντική συσχέτιση μεταξύ όγκου του βολβού και αξονικού μήκους ($r=0.954$, $p=0.001$). Ο συνολικός όγκος του κόγχου ήταν $26.81 \pm 0.59 \text{ cm}^3$ (εύρος: 19.92 – 32.71, $27.62 \pm 0.38 \text{ cm}^3$ για τους άνδρες και $25.34 \pm 0.31 \text{ cm}^3$ για τις γυναίκες) και δεν εμφάνισε σημαντική συσχέτιση με το αξονικό μήκος ($r=0.348$, $p =0.547$). Ο ζωτικός όγκος του κόγχου υπολογίστηκε με μέση τιμή $21.64 \pm 0.19 \text{ cm}^3$ (range: 18.98 - 24.66). Στους άνδρες η μέση τιμή για τον ζωτικό όγκο του κόγχου ήταν 21.93 cm^3 ενώ στις γυναίκες 20.28 cm^3 . Έλεγχος προσημασμένης διάταξης Wilcoxon (signed-rank tests) πραγματοποιήθηκε για να συγκριθούν οι μέσες τιμές μεταξύ των δύο ομάδων. Οι έλεγχοι έδειξαν στατιστικά μεγαλύτερο όγκο κόγχου στην ομάδα των ανδρών ($Z=-1.51$, $p<0.001$) και στατιστικά μεγαλύτερο ζωτικό όγκο του κόγχου στην ομάδα των ανδρών. ($Z=-3.57$, $p<0.001$).

Περαιτέρω μετρήσεις περιλάμβαναν ανθρωπομετρικές μεταβλητές: ύψος, σωματικό βάρος, περίμετρο κεφαλής και διακογχική απόσταση. Τα αποτελέσματα και οι συγκρίσεις μεταξύ ανδρών και γυναικών συγκεντρώνονται στον Πίνακα 12.

Πίνακας 12. Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά ανάλογα με το φύλο.

	Gender		P*
	Άνδρες (n=25)	Γυναίκες (n=29)	
Ύψος (cm)	177.3 ± 7.8	163.1 ± 6.2	<0.001
Σωματικό βάρος (kg)	84.8 ± 8.5	75 ± 6.3	0.023
Περίμετρος κεφαλής (cm)	58.9 ± 1.9	56.2 ± 2.4	0.015
Διακογχική απόσταση (cm)	9.8 ± 0.9	9.3 ± 0.5	0.21

*Wilcoxon signed-rank test

Οι συντελεστές συσχέτισης ανάμεσα στον όγκο του κόγχου, στις οφθαλμικές και τις ανθρωπομετρικές μετρικές παρουσιάζονται στον ακόλουθο Πίνακα 13:

	r	P*
Ηλικία	-0.261	0.09
Αξονικό μήκος	0.199	0.282
Ύψος	0.160	0.123
Σωματικό βάρος	0.024	0.430
Περίμετρος κεφαλής	0.087	0.265
Διακογχική απόσταση	0.279	0.098

*Συντελεστής συσχέτισης Pearson

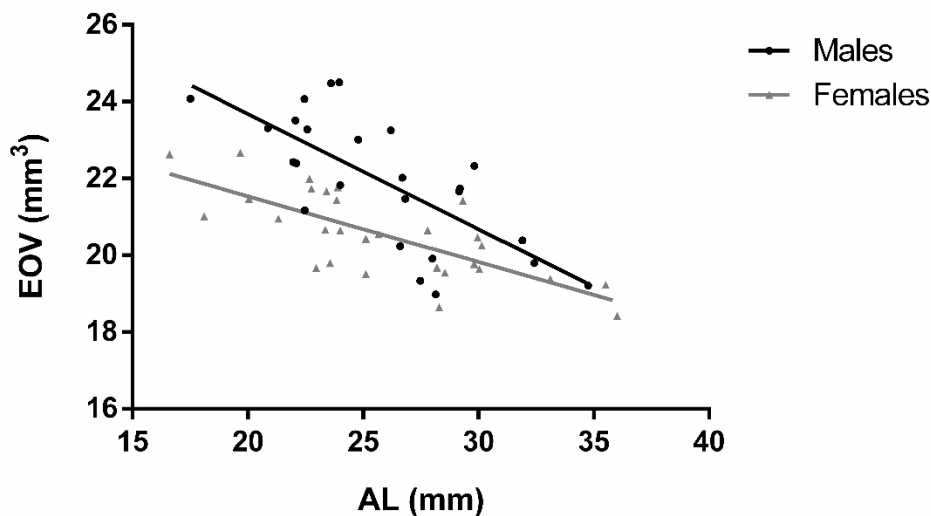
Οι συντελεστές συσχέτισης ανάμεσα στον ζωτικό χώρο του κόγχου, στις οφθαλμολογικές και τις ανθρωπομετρικές μετρικές παρουσιάζονται στον ακόλουθο Πίνακα 14:

Πίνακας 14. Συντελεστές συσχέτισης (r) μεταξύ ζωτικού χώρου του κόγχου και μετρούμενων μεταβλητών

	r	P*
Ηλικία	0.051	0.356
Αξονικό μήκος	-0.594	<0.001
Ύψος	0.261	0.028
Σωματικό βάρος	-0.044	0.377
Περίμετρος κεφαλής	0.201	0.072
Διακογχική απόσταση	0.141	0.155
Όγκος του κόγχου	0.08	0.282

*Συντελεστής συσχέτισης Pearson

Παρατηρούμε ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση με το αξονικό μήκος στο σύνολο των ασθενών ($r=-0.594$, $p<0.001$), αλλά και στις επιμέρους ομάδες ανδρών ($r=-0.71$, $p<0.001$) και γυναικών ($r=-0.73$, $p<0.001$). Οι συσχετίσεις αυτές απεικονίζονται επίσης και στην ακόλουθη Εικ.48:



Εικόνα 48: Διάγραμμα διασποράς που απεικονίζει την σχέση μεταξύ αξονικού μήκους και ζωτικού χώρου του κόγχου. Οι ευθείες γραμμές δείχνουν τη γραμμική σχέση των παραμέτρων για τις δύο ομάδες (ανδρών – γυναικών).

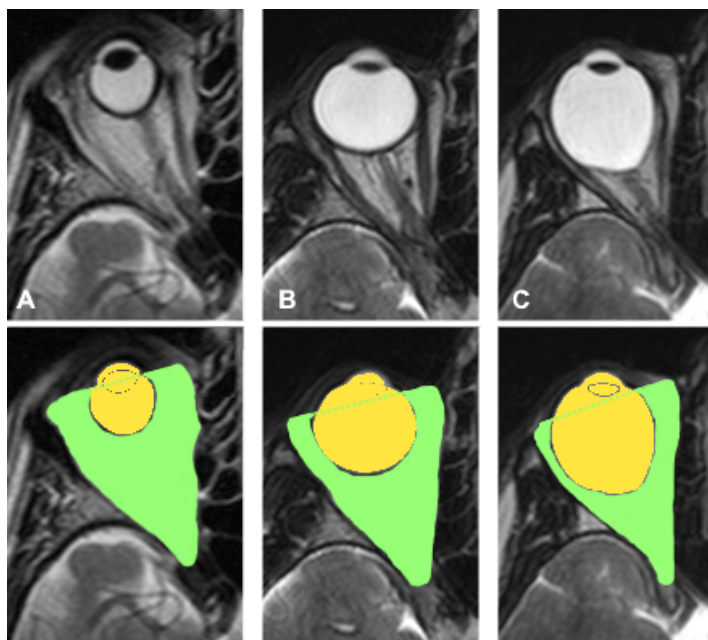
Συζήτηση αποτελεσμάτων

Σε αυτήν τη μελέτη, εκτιμήσαμε τις ανατομικές διαφορές στις δομές του κόγχου σε υγιή πληθυσμό σε σχέση με οφθαλμικές και ανθρωπομετρικές παραμέτρους. Επίσης, ποσοτικοποιήσαμε το ζωτικό χώρο του κόγχου και ερευνήσαμε τις πιθανές συσχετίσεις με το αξονικό μήκος. Στο δείγμα μας αναλύθηκαν μόνο συμμετέχοντες Καυκάσιας φυλής χωρίς παθολογία στην περιοχή του κόγχου. Τα αποτελέσματά μας υποδεικνύουν ότι ο ζωτικός χώρος του κόγχου είναι σημαντικά μειωμένος στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες. Επιπλέον ο όγκος του κόγχου δεν συσχετίζεται με το αξονικό μήκος και τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά. Πάραυτα, ήταν μεγαλύτερος στην ομάδα των ανδρών. Επίσης βρήκαμε ότι και στα δύο φύλα υπήρχε μία ασθενής αλλά σημαντική συσχέτιση, μεταξύ του ζωτικού χώρου του κόγχου και του ύψους του ασθενή, αλλά και μία σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ του ζωτικού χώρου του κόγχου και του αξονικού μήκους.

Προηγούμενες μελέτες, έχουν επίσης προσεγγίσει την σχέση μεταξύ του ανθρώπινου κόγχου με δημογραφικές και άλλες κλινικές παραμέτρους. Τα αποτελέσματα τους έχουν δείξει ότι υπάρχουν εθνολογικές διαφορές (138–140) ενώ έχει επίσης προταθεί ότι οι μετρήσεις στους οφθαλμικούς κόγχου εμφανίζουν τις μεγαλύτερες διαφορές σε σχέση με τις μετρήσεις που αφορούν το κρανίο και για τα δύο φύλα (141). Το φύλο είναι ένας άλλος σημαντικός και ανεξάρτητος παράγοντας για τις διαστάσεις του οφθαλμικού κόγχου και του βολβού όπως έχει περιγραφεί στην βιβλιογραφία (142–144) και αντιπροσωπεύει τις μεγαλύτερες διαστάσεις του κρανίου στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες (145). Επιπρόσθετα, έχει αποδειχθεί ότι τα οστέινα κομμάτια του κόγχου μεταβάλλονται σημαντικά με την ηλικία οδηγώντας σε μετρήσεις μειωμένου όγκου του κόγχου με την πάροδο των ετών (146). Σημειώνεται ότι, η μείωση του όγκου με την ηλικία είναι πιο εμφανής στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες, κάτι που πιθανώς σχετίζεται με τις ορμονολογικές αλλαγές κατά την εμμηνόπαυση (147,148). Αντιθέτως, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι το ποσό του κογχικού λίπους αυξάνεται με την ηλικία. Τέλος, οι ανθρωπομετρικές μετρήσεις φαίνονται να σχετίζονται επίσης με την ανάπτυξη της κογχικής κοιλότητας και έχει φανεί πως το ύψος αλλά και το βάρος έχουν μία θετική συσχέτιση με τον όγκο του κόγχου (149,150). Η μοναδική ανατομία του κόγχου και οι σχέσεις του με το φύλο και την εθνότητα και την ηλικία τον καθιστούν ως αναπόσπαστο κομμάτι της ιατροδικαστικής για την ταυτοποίηση των ατόμων (147).

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν μερικές μελέτες οι οποίες εξερευνούν τη σχέση του όγκου του κόγχου με την θέση του οφθαλμικού βολβού. Έχει προταθεί ότι η ανάπτυξη του κόγχου σχετίζεται με την ανάπτυξη τόσο του κρανίου όσο και του οφθαλμικού βολβού, ενώ ο όγκος του κόγχου είναι ανάλογος του όγκου του βολβού στα παιδιά (151,152). Αυτή η θεωρία υποστηρίχθηκε επίσης από τους Futura (110) και Bentley (153) οι οποίοι δεν βρήκαν φυλετικό διμορφισμό στον οφθαλμικό βολβό και στον κόγχο σε πληθυσμό εφήβων. Αν και πολλές μελέτες έχουν αναφέρει πως ο όγκος του βολβού είναι μεγαλύτερος στους μύωπες σε σχέση με τους εμμέτροπες (154,155), δεν υπάρχει σαφής συσχέτιση ανάμεσα στον όγκο του κόγχου και το αξονικό μήκος του βολβού (156,157). Σε προηγούμενη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο τμήμα μας, δεν ανευρέθηκε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στο αξονικό μήκος και τον ζωτικό χώρο του κόγχου, σε ασθενείς με εμμετροπία (120). Πάραυτα, υπάρχουν έμμεσες ενδείξεις ότι ο ζωτικός χώρος του κόγχου είναι μειωμένος στην υψηλή αξονική μυωπία (158). Ο στραβισμός σχετιζόμενος με μυωπία 34 και το φαινόμενο του βαρύ ματιού (heavy eye phenomenon) (159) μπορεί

να αποδοθούν στον μηχανικό περιορισμό λόγω του μειωμένου διαθέσιμου χώρου εντός της κογχικής κοιλότητας, το οποίο ωθεί τον βολβό εκτός του κώνου των εξοφθάλμιων μυών (159). Στη παρούσα μελέτη, εκτιμήσαμε δείγμα πληθυσμού με διαθλαστικό σφάλμα από υψηλή υπερμετροπία έως υψηλή μυωπία και μελετήσαμε την σχέση μεταξύ του κογχικού και του οφθαλμικού βολβού. Φάνηκε ότι, με την αύξηση του αξονικού μήκους, ο ζωτικός χώρος του κόγχου μειώνεται. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος φαίνεται στην ακόλουθη Εικ.49. Σε αυτά τα 3 παραδείγματα υπερμετροπίας, εμμετροπίας και υψηλής αξονικής μυωπίας μπορούμε να παρατηρήσουμε πως υπάρχει πολύ περιορισμένος διαθέσιμος χώρος μέσα στον μυωπικό κόγχο. Το εύρημα αυτό μπορεί να σχετίζεται επίσης με ανατομικές και λειτουργικές αλλαγές στο οπτικό νεύρο, όπως παρουσιάζεται σε προηγούμενη μελέτη μας (160).



Εικόνα 49: Παραδείγματα ασθενών με υψηλή υπερμετροπία (A: αξονικό μήκος = 16.6 mm), εμμετροπία (B: αξονικό μήκος= 23.6 mm) και υψηλή μυωπία (C: αξονικό μήκος= 35.2 mm)

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης μπορούν να βοηθήσουν στον χειρουργικό σχεδιασμό. Ο κόγχος είναι ένα σημαντικό οδηγό σημείο του κρανίου, με τα όρια του και οι σχέσεις του με τους γειτονικούς μαλακούς ιστούς να πρέπει να μετρούνται προσεκτικά, πριν από χειρουργικές παρεμβάσεις στην περιοχή

(161,162). Η ανατομία του κόγχου μπορεί να επηρεαστεί από ποικίλες παθολογικές καταστάσεις, όπως κατάγματα και όγκους. Η ανακατασκευή της κογχικής κοιλότητας παραμένει να είναι πρόκληση ειδικά σε μεγάλα ελλείμματα (163). Οι επιπλοκές της ανακατασκευής αυτής περιλαμβάνουν διπλωπία, ενόφθαλμο, και υπαισθησία των αισθητικών νεύρων που διέρχονται από τον κόγχο (164,165). Η αναγνώριση της μοναδικής μορφολογίας του κόγχου, είναι ιδιαίτερα σημαντική για τη λήψη κλινικών αποφάσεων. Συγκεκριμένα, οι μετρήσεις του ζωτικού χώρου του κόγχου πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν σε προσπάθειες ανάταξης του κόγχου όπως σε περιπτώσεις ενόφθαλμου και αποσυμπίεσης του κόγχου, καθώς και σε διαδικασίες τοποθέτησης εμφυτευμάτων. Μέτρηση του ζωτικού χώρου του κόγχου είναι επίσης χρήσιμη για την κατανόηση της παθογένειας των αντίστοιχων νόσων και για την ερμηνεία των κλινικών σημείων της πρόπτωσης ή της δυστοπίας του οφθαλμού. Ο όγκος του κόγχου, όπως αναφέραμε μπορεί να επηρεαστεί από πολλές παθολογικές καταστάσεις, φλεγμονωδών νόσων, συγγενών ανωμαλιών και ενδοκογχικών όγκων (135). Η ποσοτικοποίηση του ζωτικού χώρου του κόγχου, μπορεί να βοηθήσει στην κατανόηση της προδιάθεσης για συγκεκριμένες νόσους μεταξύ των φύλων. Για παράδειγμα, οι γυναίκες έχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης στραβισμού σχετιζόμενο με υψηλή μυωπία (166,167). Ένας περιορισμός της παρούσας εργασίας, είναι ότι συμπεριέλαβε μόνο Καυκάσιους ασθενείς, συνεπώς τα αποτελέσματα της δεν μπορούν να γενικευτούν σε διαφορετικούς πληθυσμούς.

Μετρήσεις σε νόσο θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια

Η εξέταση εκλογής για την εκτίμηση της θυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας είναι η υπολογιστική τομογραφία (168). Οι διογκωμένοι οφθαλμικοί μύες απεικονίζονται ξεκάθαρα στην υπολογιστική τομογραφία, εμφανίζοντας την χαρακτηριστική ατρακτοειδή μορφή τους. Οι μορφολογικές αλλαγές όπως αναφέραμε αφορούν συχνότερα τον κάτω ορθό μυ, ενώ στην συνέχεια ακολουθεί ο έσω, ο άνω και ο έξω ορθός (169). Μία πολύ συνήθης τακτική στην κλινική πράξη είναι η μέτρηση της μέγιστης εγκάρσιας διαμέτρου ενός μυ σε εγκάρσιες ή στεφανιαίες τομές (170). Όμως, η εκτίμηση του όγκου των εξοφθάλμιων μυών θα μπορούσε να προσφέρει περισσότερες κλινικές πληροφορίες, καθώς εκμεταλλεύεται δεδομένα από μεγάλο πλήθος τομών της εξέτασης (169).

Στην παρούσα έρευνα, μελετήσαμε την δυνατότητα εφαρμογής ογκομέτρησης στους εξοφθάλμιους μύες ασθενών με νόσο Graves' με σκοπό να εκτιμήσουμε την θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια σε αυτήν την ομάδα ασθενών.

Υλικά-μέθοδοι

Πρόκειται για μία προοπτική συγχρονική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την διακήρυξη του Ελσίνκι. Ο σκοπός της μελέτης εξηγήθηκε στους ασθενείς, οι οποίοι υπέγραψαν έντυπο συγκατάθεσης. Για την παρούσα μελέτη, 47 ενήλικοι ασθενείς με κλινικά διαγνωσμένη θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια υποβλήθηκαν σε υπολογιστική τομογραφία στα πλαίσια της παρακολούθησης της νόσου. Η διάγνωση της θυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας βασίστηκε στα κριτήρια του Bartley (171,172) και η βαρύτητα της φλεγμονής εκτιμήθηκε από την κλίμακα CAS. Η κόγχος με την υψηλότερη κλίμακα CAS χρησιμοποιήθηκε για την παρούσα μελέτη. Επιπλέον, η παρουσία οπτικής νευροπάθειας καταγράφηκε στο δείγμα των ασθενών (Πίνακας 15). Για την ανάλυση, 47 δεξιοί οφθαλμοί ασθενών χωρίς γνωστή παθολογία στο κόγχο εξετάστηκαν ως ομάδα ελέγχου.

Πίνακας 15. Δημογραφικά στοιχεία του πληθυσμού.

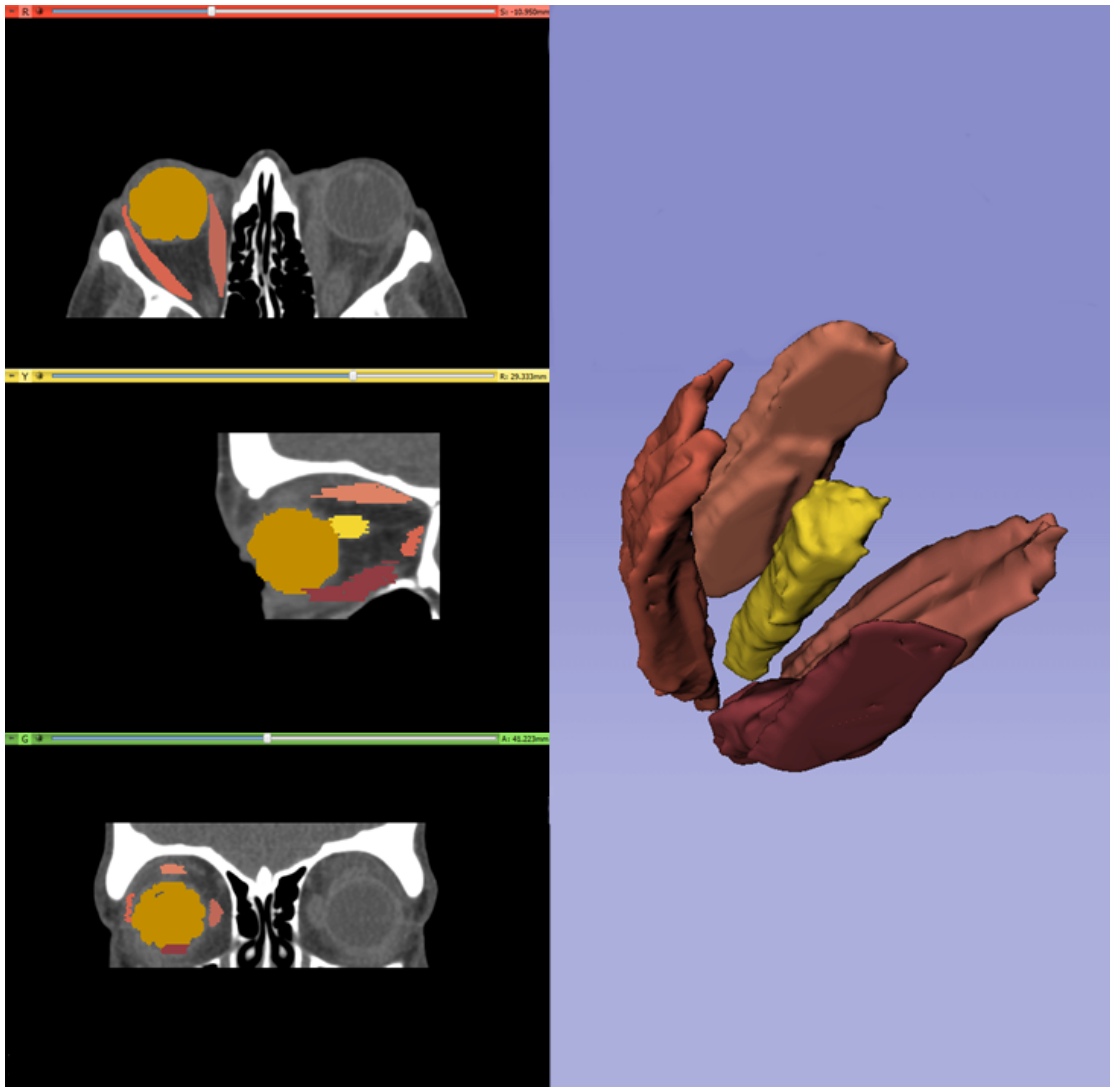
	N (%) or μέση τιμή ± SD	
	Θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια	Ομάδα ελέγχου
Ηλικία (έτη)	46 ± 16.34	42 ± 18.53
Γυναίκες (%)	32 (68)	30 (64)
Οπτική νευροπάθεια	2 (4)	-
CAS	2.79 ± 1.66	-

Οι ασθενείς που είχαν λάβει ανοσοκατασταλτική θεραπεία, θεραπεία με στεροειδή ή ακτινοθεραπεία στην περιοχή του κόγχου εξαιρέθηκαν από την μελέτη. Οι ασθενείς εκτιμήθηκαν κλινικά με εξέταση στην σχισμοειδή λυχνία και με βυθοσκόπηση έπειτα από μυδρίαση. Επίσης, υποβλήθηκαν σε εξοφθαλμομέτρηση με Hertel, σε τονομέτρηση κατά Goldmann και σε εξέταση οφθαλμοκινητικότητας για την ανίχνευση σημείων διπλωπίας ή στραβισμού. Η διάρκεια της νόσου με βάση την αναφερόμενη έναρξη των συμπτωμάτων καταγράφηκε επίσης.

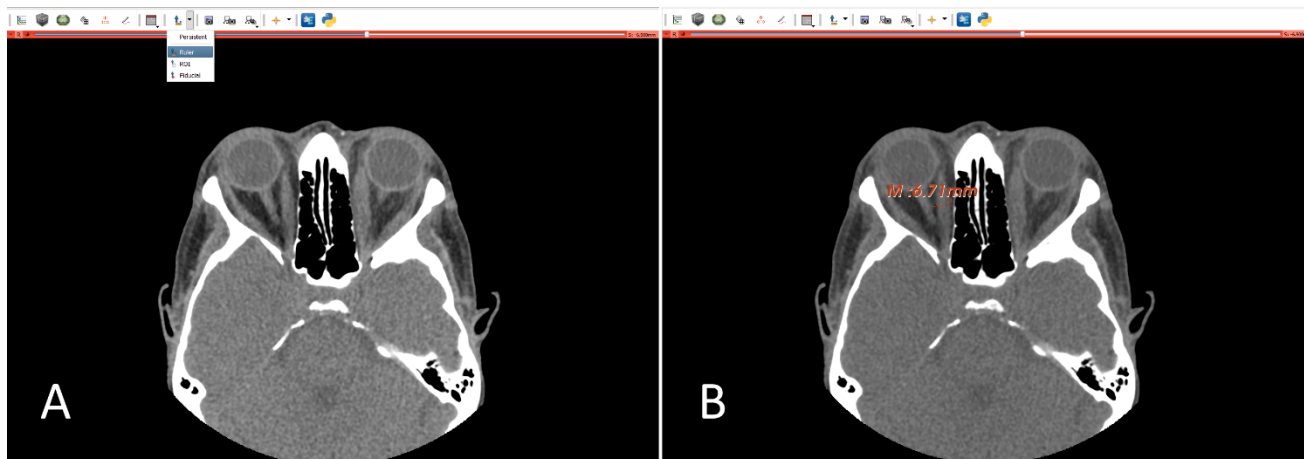
Για το πρωτόκολλο απεικόνισης χρησιμοποιήθηκαν εικόνες υπολογιστικής τομογραφίας με τη εφαρμογή της εγκαθιδρυμένης τεχνικής για τους οφθαλμικούς κόγχους. Χρησιμοποιήθηκε υπολογιστικός τομογράφος με πολλαπλές σειρές ανιχνευτών (Somatom Sensation 16, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany). Η ανακατασκευασμένη τομή είχε πάντα πάχος 0.625 mm και οι μέσες διαστάσεις του pixel ήταν 0.301×0.301 mm. Στους ασθενείς δόθηκε οδηγία να κοιτούν σε στόχο προσήλωσης ο οποίος βρισκόταν στην πρωτεύουσα θέση.

Οι μετρήσεις των εικόνων και η τμηματοποίηση πραγματοποιήθηκε από δύο ανεξάρτητους ερευνητές (GM, NT) για να ελεγχθεί η συμφωνία μεταξύ διαφορετικών παρατηρητών. Οι ερευνητές ήταν τυφλοί (masked) ως προς την

ταυτότητα των ασθενών και την διάγνωση τους. Ένα παράθυρο μαλακών μορίων ορίστηκε ώστε να διακρίνει το κογχικό λίπος από τους εξοφθάλμιους μύες. Τα όρια τέθηκαν μεταξύ -200 και -30 HU για το λίπος και -30 με +100 HU για τους εξοφθάλμιους μύες (143). Οι εικόνες DICOM αναλύθηκαν από το λογισμικό 3D Slicer v.4.6.0 για τμηματοποίηση εικόνας, εφαρμόζοντας τμηματοποίηση και τρισδιάστατη μοντελοποίηση (Εικόνα 50). Τα όρια του κόγχου μετρήθηκαν χειροκίνητα σε εγκάρσιες τομές και το παράθυρο τοποθετήθηκε σε -200 έως +100 HU. Το οπίσθιο όριο του κόγχου ορίστηκε ως το σημείο συνάντησης της τεχνητής προέκτασης μεταξύ έσω και έξω τοιχωμάτων της κοιλότητας γύρω από το οπτικό τρήμα. Ο όγκος του τμηματοποιημένου κόγχου (Εικόνα 49) υπολογίστηκε με την μέθοδο της πλανιμετρίας όπως έχουμε περιγράψει ανώτερα (σελ.67). Ο υπολογισμός του όγκου των μυών πραγματοποιήθηκε αντίστοιχα. Κάθε μυς υπολογίστηκε ξεχωριστά ενώ ο ανελκτήρας των βλεφάρων και ο άνω ορθός εκτιμήθηκαν μαζί (σύμπλεγμα άνω ορθού) καθώς ο διαχωρισμός τους απεικονιστικά ήταν ιδιαίτερα δύσκολος και αμφίβολος. Για τον έσω ορθό μυ εκτιμήσαμε επίσης την μέγιστη οριζόντια διάμετρο του χρησιμοποιώντας εγκάρσιες τομές όπως έχει περιγραφεί (170,173). Για την παρούσα ανάλυση χρησιμοποιήσαμε το εργαλείο του χάρακα στο πρόγραμμα 3D Slicer πάνω από την τομή που απεικονίζει την μέγιστη διάμετρο του μυ (Εικ. 51).



Εικόνα 50: Αριστερά: χειροκίνητη τμηματοποίηση των εξοφθάλμιων μυών και του οπτικού νεύρου, σε ασθενή με θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια χρησιμοποιώντας δεδομένα υπολογιστικής τομογραφίας και το λογισμικό 3D Slicer. Δεξιά: Τμηματοποίηση και τρισδιάστατη απεικόνιση του μοντέλου.



Εικόνα 51: Μέτρηση της μέγιστης διαμέτρου του έσω ορθού σε εικόνες υπολογιστικής τομογραφίας σε ασθενή με θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια χρησιμοποιώντας το λογισμικό 3D Slicer (A). Και τοποθετώντας τα όρια του χάρακα στην μέγιστη παρατηρούμενη διάμετρο του μυ.

Στατιστική ανάλυση

Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το λογισμικό (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0; Armonk, NY, USA). Οι ποσοτικές μεταβλητές περιγράφονται σαν μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση (SD). Όλες οι τιμές p-value σχετίζονται με test δύο δρόμων (two-sided) με επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=0.05$. Οι διαφορές μεταξύ των μετρούμενων όγκων, καθώς και της μέγιστης διαμέτρου του έσω ορθού μεταξύ των ομάδων, χρησιμοποιώντας ανάλυση διακύμανσης και *t*-test ανεξάρτητων δειγμάτων. Για να συγκρίνουμε τις μετρούμενες μεταβλητές, ο δείκτης συσχέτισης Pearson χρησιμοποιήθηκε για να αναγνωρίσει σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ όγκου του όγκου του έσω ορθού, της διαμέτρου του έσω ορθού, αλλά και άλλων κλινικών παραμέτρων.

Για να ελέγξουμε την ταύτιση μεταξύ των μετρήσεων, χρησιμοποιήσαμε την συμφωνία μεταξύ ίδιου παρατηρητή και τη συμφωνία μεταξύ διαφορετικών παρατηρητών, όπως περιγράφηκε στα προηγούμενα πειράματα. Τέλος, οι καμπύλες, ROC (receiver operator curve) μετρήθηκαν ώστε να υπολογιστεί η προγνωστική αξία των τιμών του όγκου του έσω ορθού και η μέγιστη διάμετρος του έσω ορθού, σε ασθενείς με θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια.

Αποτελέσματα

Στην παρούσα ανάλυση συμπεριλήφθηκαν 47 οφθαλμοί από 47 ασθενείς με θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια αλλά και 47 οφθαλμοί ομάδας ελέγχου. Οι κλινικές μετρήσεις συγκεντρώνονται στον Πίνακα 16.

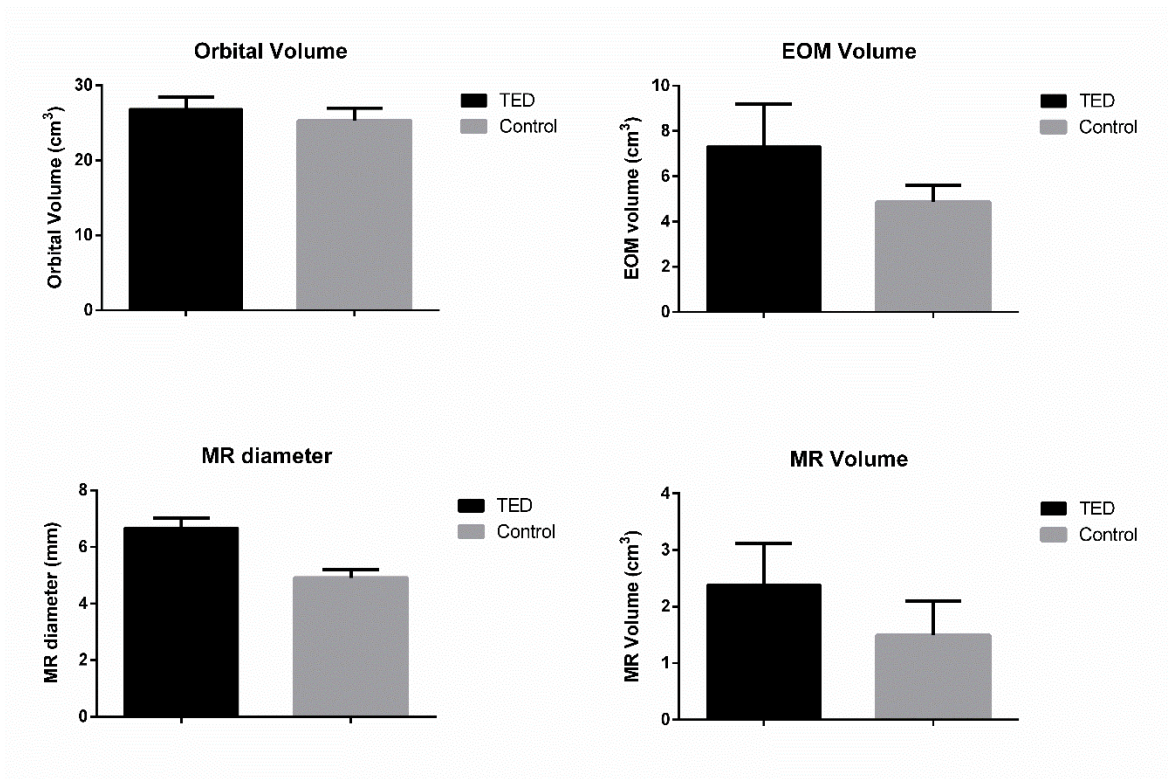
Πίνακας 16. Κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος.

	Mean \pm SD		
	Θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια	Ομάδα ελέγχου	Τιμή <i>p</i>
Εξοφθαλμομέτρηση Hertel	21.46 \pm 2.62	15.53 \pm 2.87	<0.001
Όγκος κόγχου (cm ³)	26.83 \pm 0.59	25.32 \pm 0.66	0.455
Συνολικός όγκος μυών (cm ³)	7.31 \pm 1.88	4.87 \pm 0.74	<0.001
Μέγιστη διάμετρος έσω ορθού (mm)	6.67 \pm 0.35	4.91 \pm 0.29	<0.001
Όγκος έσω ορθού (cm ³)	2.38 \pm 0.73	1.49 \pm 0.61	<0.001

*t-test ανεξάρτητων δειγμάτων

Ο συνολικός όγκος του κόγχου στους ασθενείς ήταν 26.83 \pm 0.59 cm³ και 25.32 \pm 0.66 cm³ στην ομάδα ελέγχου (*p*=0.455). Ο συνολικό όγκος των εξοφθάλμιων μυών ήταν 7.31 \pm 1.88 cm³ και ο όγκος του έσω ορθού 2.38 \pm 0.73 cm³ στην ομάδα της θυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας, ενώ, στην ομάδα ελέγχου, ο όγκων των μυών ήταν 4.87 \pm 0.74 cm³ και ο όγκος του έσω ορθού 1.49 \pm 0.61 cm³. Και οι δύο τιμές στην ομάδα μελέτης, διέφεραν σημαντικά από την ομάδα ελέγχου (*p*<0.001). Η μέγιστη μετρούμενη διάμετρος για τον έσω ορθό ήταν 6.67 \pm 0.35 mm

στην ομάδα θυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας και 4.91 ± 0.29 mm στην ομάδα ελέγχου ($p < 0.001$). Μία απεικόνιση των μετρούμενων παραμέτρων παρουσιάζεται στην Εικ.52.



Εικόνα 52: Θηκογράμματα (box plots) των μετρούμενων παραμέτρων που λήφθηκαν από την απεικόνιση της υπολογιστικής τομογραφίας. Ο όγκος των εξοφθάλμιων μυών, η μέγιστη διάμετρος του έσω ορθού και ο όγκος του έσω ορθού διαφέρουν σημαντικά στην ομάδα ασθενών.

Ο όγκος του έσω ορθού είχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την διάμετρο του έσω ορθού ($r=9.78$; $p < 0.001$) ενώ δεν υπήρχε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του όγκου του έσω ορθού και του συνολικού όγκου του κόγχου. (Πίνακας 17).

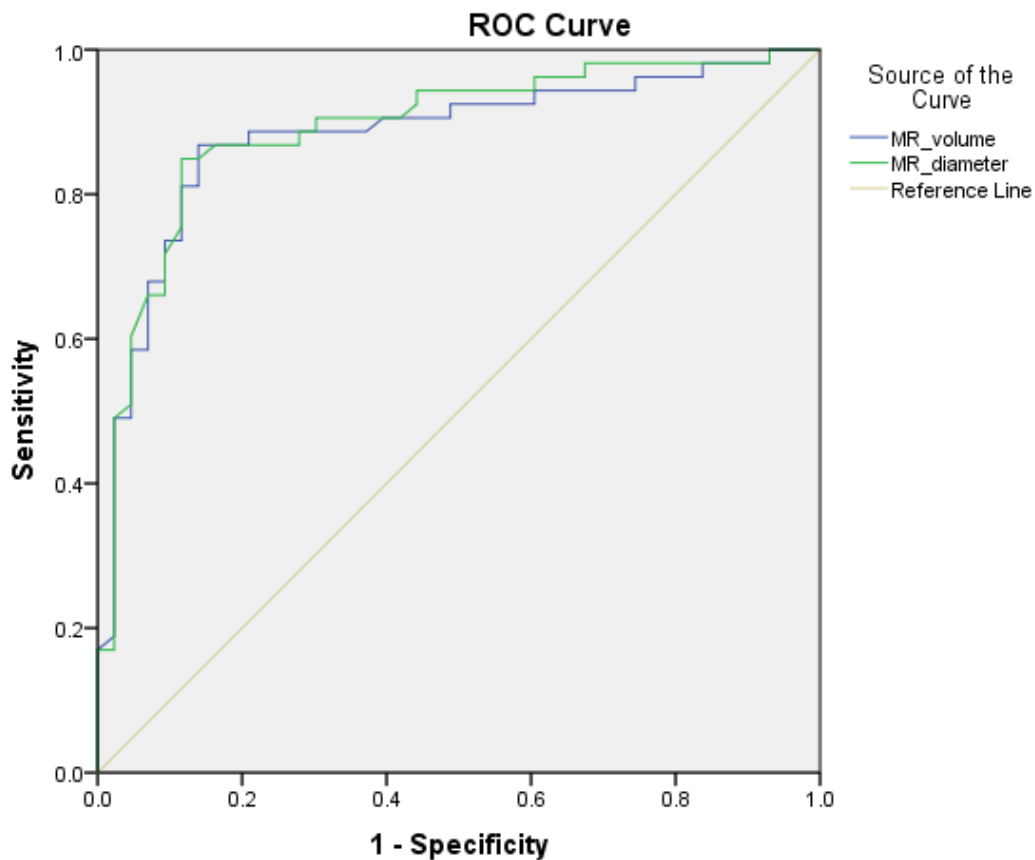
Πίνακας 17. Δείκτες συσχέτισης (r) μεταξύ του όγκου του έσω ορθού και των μετρούμενων μεταβλητών στους συμμετέχοντες

R*
0.978 (p<0.001)
0.176 (p=0.466)
0.371 (p=0.098)
0.088 (p=0.237)
0.579 (p=0.159)

* Δείκτης συσχέτισης Pearson

Η συμφωνία μεταξύ ίδιου παρατηρητή για τις μετρήσεις του όγκου των μυών ήταν 0.921 ενώ μεταξύ διαφορετικών παρατηρητών ήταν 0.894. Ο συντελεστής ενδο-ταξιακής συσχέτισης ήταν υψηλός τόσο για της μετρήσεις του ίδιου παρατηρητή (ICC=0.975 , p<0.001) όσο και τις μετρήσεις διαφορετικών παρατηρητών (ICC=0.902 , p<0.001).

Τόσο η μετρήσεις όγκου του έσω ορθού όσο και η μέγιστη διάμετρος του έσω ορθού, έδειξαν καλή προγνωστική ικανότητα, όπως φαίνεται στις δυναμοκαμπύλες ROC (Εικ. 53), με επιφάνεια κάτω από την καμπύλη, AUC = 0.881 για τον όγκο του έσω ορθού και AUC = 0.892 για την διάμετρο του έσω ορθού.



Diagonal segments are produced by ties.

Εικόνα 53: Καμπύλες ROC για μετρήσεις του όγκου του έσω ορθού και της μέγιστης διαμέτρου του έσω ορθού. Και οι δύο παράμετροι έχουν σημαντική προγνωστική ικανότητα με την περιοχή κάτω από την καμπύλη να υπολογίζεται σε 0.881 για τον όγκο του έσω ορθού και σε 0.892 για την διάμετρο του.

Συζήτηση αποτελεσμάτων

Η έγκαιρη διάγνωση της θυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας είναι σημαντική για την θεραπευτική διαχείριση στα ενεργά στάδια της νόσου (174,175). Στην παρούσα μελέτη, χρησιμοποιήσαμε ποσοτικοποίηση των οφθαλμικών δομών, ώστε να ερευνήσουμε την ιδανική απεικονιστική τεχνική για την εκτίμηση της νόσου. Εφόσον οι μετρήσεις όγκου μπορεί να προσφέρουν περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το μετρημένο πάχος του μυός σε μία εγκάρσια τομή (176) υποθέσαμε ότι η εκτίμηση του όγκου των μυών θα είναι ένας ευαίσθητος δείκτης ανίχνευσης της νόσου. Για το λόγο αυτό η συγκεκριμένη μελέτη, εκτελέστηκε ώστε να συγκριθεί ο όγκος με τη διάμετρο του έσω ορθού σε ασθενείς με θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια, σε σχέση με μία ομάδα ελέγχου. Η επιλογή του έσω ορθού έγινε ώστε οι μετρήσεις να μπορούν να πραγματοποιηθούν σε εγκάρσιες τομές, ενώ σε αυτό το επίπεδο ο έξω ορθός δεν μελετήθηκε ξεχωριστά καθώς αναγνωρίζεται συχνά εντός φυσιολογικών ορίων σε ασθενείς με θυρεοειδική νόσο (177).

Με βάση την ανάλυση που πραγματοποιήθηκε, βρήκαμε ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά, μεταξύ της απλής μέτρησης διαμέτρου του έσω ορθού συγκριτικά με την μέτρηση του όγκου του για την ανίχνευση της θυρεοειδικής νόσου. Η συγκριτική ανάλυση σε μετρήσεις μεταξύ ίδιου παρατηρητή και μεταξύ διαφορετικών παρατηρητών υποστηρίζει την κλινική σημασία των αποτελεσμάτων μας. Επιπλέον, οι καμπύλες ROC που συγκρίνουν της διαγνωστική ικανότητα της διαμέτρου του έσω ορθού, με τον όγκο του έσω ορθού δεν ανέδειξαν σημαντική διαφορά στην περιοχή κάτω από την καμπύλη.

Παρόμοια με τα αποτελέσματα μας, σε προηγούμενη μελέτη (178), βρέθηκε ότι η μέγιστη διάμετρος των εξοφθάλμιων μυών είναι ένας αξιόπιστος δείκτης για την παρακολούθηση της εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια. Αν και η υπολογιστική τομογραφία θεωρείται η μέθοδος εκλογής για την παρακολούθηση της νόσου (179,180), η απεικόνιση μέσω μαγνητικής τομογραφίας έχει επίσης ερευνηθεί (181). Συγκεκριμένα, προηγούμενες μελέτες, χρησιμοποιώντας MRI έχω εκτιμήσει την παρουσία παθολογικού σήματος εντός των εξοφθάλμιων μυών με ποσοτικοποίηση χρόνων επαναφοράς σε T2 ακολουθία. Η διαφοροποίηση του φυσιολογικού πληθυσμού σε σχέση με ασθενείς με θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια (181), όπως και η συσχέτιση μεταξύ των χρόνων επαναφοράς της T2 και του CAS score έχει περιγραφεί πρόσφατα (182).

Στην αρχική φάση, οι περισσότεροι ασθενείς με θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια εμφανίζονται με ήπια σημεία, τα οποία χωρίζονται σε ασυμπτωματικά ή σε όσα προκαλούν δυσφορία και διπλωπία (183). Η βασική θεραπεία σε αυτές τις περιπτώσεις περιλαμβάνει την τοπική ενυδάτωση με τεχνητά δάκρυα ή την πρισματική διόρθωση για την αποκατάσταση της όρασης. Πάραυτα, ακόμα και με ήπιες εκδηλώσεις, η θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών (184). Η έγκαιρη διάγνωση της νόσου είναι ζωτικής σημασίας στην διαχείριση των επικίνδυνων για την όραση επιπλοκών (185,186). Αν και δεν υπάρχουν κλινικά σημεία παθογνωμονικά της θυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας, η απεικόνιση του περιεχόμενου του κόγχου είναι σημαντική πριν την εμφάνιση σοβαρών επιπλοκών, όπως συμπιεστική οπτική νευροπάθεια, μία οντότητα όπου θα χρειαστούν υψηλές δόσεις ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών ή ακόμα και επείγουσα αποσυμπίεση στον κόγχο με μικρή ή καθόλου ανταπόκριση στη θεραπεία (185). Πρέπει να σημειωθεί εδώ ότι, αν και οι εξοφθάλμιοι μύες εμπλέκονται συχνά στις εκδηλώσεις της νόσου, η ερυθρότητα στον υπερκείμενο επιπεφυκότα μπορεί να προηγηθεί της διόγκωσής τους (187). Σε αυτές τις περιπτώσεις, η διαγνωστική αξία της απεικόνισης είναι περιορισμένη, καθώς η κλινική εξέταση από μόνη της, θα επιτρέψει την άμεση διάγνωση στους προσβεβλημένους ασθενείς (187).

Οι περιορισμοί της παρούσας εργασίας περιλαμβάνουν τον συγχρονικό σχεδιασμό της, ο οποίος δεν επιτρέπει την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου. Το ευρύ φάσμα της νόσου θα πρέπει επίσης να συνυπολογιστεί, καθώς οι ασθενείς μπορεί να παρουσιαστούν με παθολογία στους μαλακούς ιστούς που μπορεί να περιλαμβάνει μόνο τους οφθαλμικούς μύες, μόνο το κογχικό λίπος, ή συχνότερα, συνδυασμό των δύο (188). Επιπλέον, η χειροκίνητη τμηματοποίηση των εξοφθάλμιων μυών είναι μία πρόκληση καθώς τα ακριβή όρια των τενόντων δεν είναι πάντα εύκολο να σημειωθούν. Έτσι, ο αριθμός των τομών που περικλείουν τον μυ, μπορεί να διαφέρουν σε κάθε ασθενή, επηρεάζοντας τον όγκο που υπολογίζεται συνολικά. Τέλος, αν και οι ερευνητές ήταν τυφλοί ως προς την ταυτότητα και τη διάγνωση των ασθενών, γνώριζαν το σκοπό της μελέτης, κάτι που σημειώνεται σαν πιθανή πηγή μεροληψίας.

Συμπερασματικά, συγκρίναμε την ακρίβεια των μετρήσεων της μέγιστης εγκάρσιας διαμέτρου του έσω ορθού και του όγκου του έσω ορθού για την ανίχνευση της θυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας. Τα αποτελέσματα μας δείχνουν ότι η απλή δισδιάστατη μέτρηση της μέγιστης διαμέτρου του έσω ορθού είναι αρκετά ευαίσθητη ώστε να ανιχνεύσει ασθενείς προσβεβλημένους από θυρεοειδική

οφθαλμοπάθεια. Η τρισδιάστατη ογκομέτρηση στους εξοφθάλμιους μύες δεν υπερτερεί διαγνωστικά στον εντοπισμό των ασθενών που έχουν προσβληθεί από θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια. Παραμένει να διασαφηνιστεί σε μελλοντική έρευνα εάν η ογκομέτρηση των μυών είναι ανώτερη της μέγιστης διαμέτρου του έσω ορθού σε άτυπες περιπτώσεις της νόσου. Τέλος, σε περιστατικά όπου υπάρχει σημαντικός κίνδυνος απώλειας όρασης λόγω συμπιεστικής οπτικής νευροπάθειας οι πληροφορίες που δίνονται μέσω της ογκομέτρησης των μυών, όπως παρουσιάστηκαν σε αυτή τη μελέτη, μπορούν να αποβούν ιδιαίτερα χρήσιμες στην ανίχνευση αυτών των ασθενών και την έγκαιρη διαχείριση των επιπλοκών της.

Κλινική σημασία της ογκομέτρησης του οφθαλμικού κόγχου

Η ποσοτικοποίηση του όγκου του κόγχου είναι ένα πολύτιμο εργαλείο για την διαχείριση πολλών καταστάσεων που επηρεάζουν τον κόγχο. Η δομή του κόγχου επηρεάζεται από πολλές νόσους, όπως οι ενδοκοχικοί όγκοι (π.χ. αδenoκαρκίνωμα ή ρετινοβλάστωμα), φλεγμονώδεις παθήσεις (π.χ. σαρκοείδωση, νόσος Graves), συγγενείς παθήσεις (π.χ. συγγενής κογχική δυσπλασία, σύνδρομο Pfeiffer) και κατάγματα των οστών που περιβάλλουν τον κόγχο. Αξιοσημείωτο είναι ότι οι αλλαγές στις κογχικές δομές, θα εκδηλωθούν με συμπτωματολογία όπως εξόφθαλμος, ενόφθαλμος και διπλωπία.

Η δυσκολία στην ογκομέτρηση του κόγχου οφείλεται κυρίως στην σύνθετη ανατομία του. Το πυραμιδοειδές σχήμα του με τα πολλαπλά τρήματα και τα ανώμαλα όρια των πρόσθιων τοιχωμάτων, καθιστούν την ποσοτική προσέγγιση αυτού το ανατομικού διαμερίσματος ιδιαίτερα απαιτητική.

Ιδιαίτερη σημασία δίνεται στην τραυματολογία και τα κατάγματα του κόγχου, τα οποία σχετίζονται με σημαντικές επιπλοκές όπως διπλωπία, εγκλωβισμός των εξοφθάλμιων μυών και ενόφθαλμο. Η χειρουργική παρέμβαση είναι ζωτικής σημασίας για την πρόληψη του περιορισμού στην οφθαλμοκίνηση αλλά και απώτερων επιπλοκών (68,189). Ο ακριβής προσδιορισμός του κογχικού όγκου είναι μία ιδιαίτερα χρήσιμη προσθήκη, στον προ-εγχειρητικό σχεδιασμό της ανακατασκευής του κόγχου. Η έκβαση της χειρουργικής αποκατάστασης εξαρτάται από το βαθμό της ανάταξης των μαλακών μορίων του κόγχου, την αφαίρεση των μη-σταθερών οστικών δοκίδων που βρίσκονται εγκλωβισμένες εντός της κοιλότητας και την αποκατάσταση της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής εντός του κόγχου (190). Η πιο επίφοβη αλλά και συχνή επιπλοκή μετά από μεγάλα και σύνθετα κατάγματα είναι ο ενόφθαλμος, ο οποίος παρουσιάζεται δευτερογενώς, αρκετές εβδομάδες ή και μήνες μετά το τραύμα λόγω του σχετικού περικογχικού αλλά και ενδοκογχικού οιδήματος και της αιμορραγίας (191). Σημειώνεται ότι είναι δυσκολότερη η δευτερογενής διόρθωση του ενόφθαλμου από την πρόληψη του σε πρώιμη φάση (192). Πάραυτα, η κλινική εξέταση αμέσως μετά το τραύμα δεν μπορεί να μας προσφέρει αξιόπιστες πληροφορίες σχετικά με την πρόγνωση του τραύματος και ποια τραύματα είναι πιθανότερο να αναπτύξουν ενόφθαλμο. Σαν γενικός κανόνας, η πρόπτωση των ενδοκογχικών ιστών εντός των ηθμοειδών κόλπων, ο αυξημένος ενδοκογχικός όγκος, η ατροφία του κογχικού λίπους και η

απουσία επαρκούς στήριξης από τα τοιχώματα αποτελούν κακούς προγνωστικούς δείκτες, σχετικά με την ανάπτυξη ενόφθαλμου (192,193). Μεταξύ αυτών, ο αυξημένος ενδοκογχικός όγκος θεωρείται ο βασικός προγνωστικός παράγοντας ενός κατάγματος και γι' αυτό πολλές μελέτες στη βιβλιογραφία χρησιμοποιούν αυτές τις μετρήσεις για να εκτιμήσουν την έκβαση μίας επέμβασης (144,194).

Αυτοί οι προγνωστικοί παράγοντες συνυπολογίζονται στην απόφαση για χειρουργική αποκατάσταση σε συνδυασμό με την λεπτομερή απεικόνιση του κόγχου. Η ποσοτικοποίηση του όγκου του κόγχου, επιτρέπει την εκτίμηση της έκτασης του κατάγματος και την σχετική μετατόπιση των οστών, αλλά και την βαρύτητα του εγκλωβισμού ενδοκογχικών δομών. Ιδιαίτερο σημείο που δίνεται έμφαση είναι η συμμετρία του προσώπου κατά την αποκατάσταση ενός τραύματος. Η ασυμμετρία μεταξύ των δύο κόγχων μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές της όρασης, αισθητική δυσαρμονία του προσώπου και δυσλειτουργία των βλεφάρων και του δακρυϊκού συστήματος. Η ποσοτικοποίηση, επομένως, και του έτερου υγειούς κόγχου είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για τον σχεδιασμό μίας χειρουργικής ανάταξης. Τα παραπάνω σημεία καθορίζουν την απόφαση για συντηρητική θεραπεία ή χειρουργική αποκατάσταση.

Η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού προσφέρει εξαιρετική ευκρίνεια για τους μαλακούς ιστούς του κόγχου και ειδικά η απεικόνιση μέσω τρισδιάστατων ακολουθιών, μπορεί να διαχωρίσει τις δομές και να ανιχνεύσει ανωμαλίες σε φυσιολογικούς και μετα-τραυματικούς ιστούς. Για τον λόγο αυτό η MRI χρησιμοποιείται με μεγάλη αξιοπιστία σε ανθρωπομετρικές μελέτες στη περιοχή του κόγχου για μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών. Είναι επίσης ιδιαίτερα χρήσιμη για την ανίχνευση των μετεγχειρητικών ογκομετρικών αλλαγών στις κογχικές δομές, παρέχονται, μία ακριβή απεικόνιση των δομικών αλλαγών των μαλακών ιστών αλλά και των σχετικών μετατοπίσεων του εντός του κόγχου. Υπογραμμίζεται ότι, ελλείμματα στην πορεία του, οπτικού άξονα, συνήθως δεν προκαλούν μεγάλες αλλαγές στον ενδοκογχικό όγκο και επομένως δεν αλλάζουν το βαθμό της πρόπτωσης του βολβού. Αυτά τα ελλείμματα συνήθως εμφανίζονται σε μέτριας βαρύτητας τραύματα του κόγχου και μπορούν να αντιμετωπιστούν με αυτόλογα ή ετερόλογα μοσχεύματα. Αντιθέτως, σε πολλές περιπτώσεις αύξησης του ενδοκογχικού όγκου υπάρχει μετατόπιση του έσω τοιχώματος του κόγχου προς τον οπτικό άξονα ή χωροκατακτητική εξοίδηση μαλακών μορίων στο οπίσθιο μέρος του εδάφους του κόγχου. Σε αυτές τις περιπτώσεις οι ασθενείς παρουσιάζουν μεγαλύτερης βαρύτητας κατάγματα, συμπτωματολογία με μετατόπιση βολβού,

ελλείματα στην όραση και την οφθαλμοκίνηση. Ο ακριβής προσδιορισμός του όγκου του κόγχου είναι κρίσιμος για την ορθή διαχείριση των τραυμάτων (195).

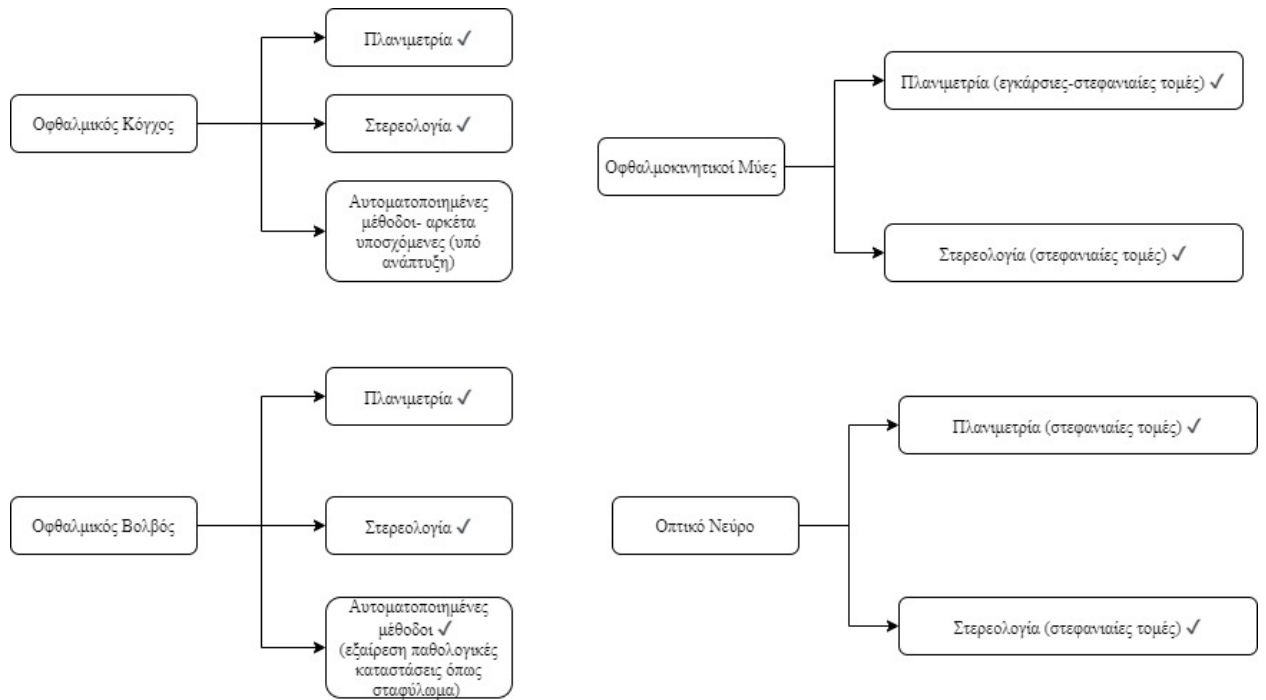
Περαιτέρω ανάλυση των αποτελεσμάτων χειρουργικών επεμβάσεων στην περιοχή του κόγχου έχει δείξει πως ο βαθμός αποτυχίας της αποκατάστασης του όγκου του κόγχου σε σχέση με το φυσιολογικό σχετίζεται αναλογικά με το βαθμού του ενοφθαλμού αλλά και της επίπτωσης και την σοβαρότητας των λειτουργικών επιπλοκών (196,197). Επιπροσθέτως, η ποσότητα των μαλακών ιστών που συμπαρασύρεται εντός του κατάγματος προβλέπει τον κίνδυνο για ελλείμματα κατά την οφθαλμοκίνηση (198).

Οι αλλαγές στον όγκο του κόγχου που προκύπτουν από τον μεγάλο αριθμό των συγγενών, αγγειακών, ενδοκρινικών και ογκολογικών παθήσεων επηρεάζουν άμεσα την φυσιολογική λειτουργία του οφθαλμού. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην, πολύ συχνή, νόσο Graves όπου η κλινική συμπτωματολογία με πρόπτωση και κίνδυνο για συμπιεστική οπτική νευροπάθεια σχετίζεται άμεσα με μορφολογικές αλλαγές στο εσωτερικό του κόγχου, κυρίως λόγω της διόγκωσης των εξοφθάλμιων μυών (67,177,199).

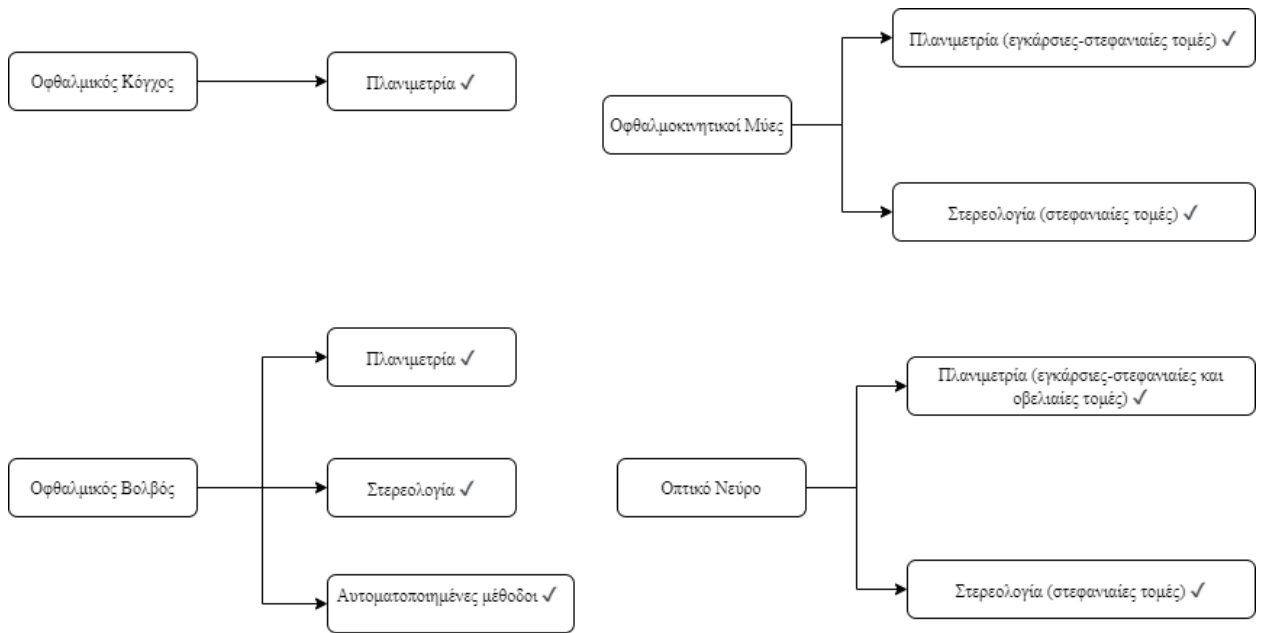
Ο οφθαλμικός κόγχος πρόκειται για μία ιδιαίτερη ανατομική και λειτουργική μονάδα του κρανίου με αλλαγές στο όγκο του να εκδηλώνονται με έντονα συμπτώματα (120,200). Υπάρχει ανάγκη για πραγματοποίηση μελετών σε μεγάλη κλίμακα οι οποίες επικεντρώνονται στην σχέση μεταξύ απεικονιστικών και κλινικών σημείων οι οποίες θα βοηθήσουν στη θέσπιση θεραπευτικών αλγορίθμων για την χειρουργική προσέγγιση του κόγχου, η οποία στην παρούσα φάση στηρίζεται κυρίως στην κλινική συμπτωματολογία. Η παρούσα διατριβή αναμένεται να βοηθήσει στη πραγματοποίηση γρήγορων και αξιόπιστων μετρήσεων που μπορούν να αναπαραχθούν με ακρίβεια στην καθημερινή πρακτική ώστε να βοηθήσει στην ορθή παρακολούθηση περιστατικών που χρήζουν συντηρητικής προσέγγισης, αλλά και στη διαχείριση αυτών περιστατικών που απαιτείται χειρουργική θεραπεία.

Συζήτηση παρούσας διατριβής- Γενικά συμπεράσματα

Μέσω της δουλειάς που παρουσιάστηκε στην παρούσα διατριβή θεσπίζεται ένας αλγόριθμος προσέγγισης για την ογκομέτρηση της κοιλότητας του οφθαλμικού κόγχου αλλά και των δομών εντός αυτού (οφθαλμικός βολβός, οφθαλμοκινητικοί μύες και οπτικό νεύρο) με τη χρήση υπολογιστικής και μαγνητικής τομογραφίας (Εικ.54,55). Για να καταλήξουμε σε ασφαλή συμπεράσματα απαιτήθηκαν εκτεταμένες μετρήσεις, κυρίως σε πειράματα με ζωικά μοντέλα, όπου είχαμε το πλεονέκτημα να συγκρίνουμε τις μετρήσεις μας με τον πραγματικό όγκο μέσω της μεθόδου εκτόπισης νερού. Δοκιμάσαμε τις δυνατότητες χειροκίνητων, ημι-αυτοματοποιημένων αλλά και πλήρως αυτοματοποιημένων τεχνικών σε μία διαδικασία διαλογής-αναζήτησης της ιδανικής μεθοδολογίας για ογκομέτρηση των δομών. Πιο συγκεκριμένα, για την πλανιμετρία και την στερεολογία, εξετάσαμε την απόδοση τους σε διαφορετικά επίπεδα απεικόνισης (εγκάρσιο- στεφανιαίο-οβελιαίο). Επίσης για την στερεολογία δοκιμάσαμε διαφορετικές τεχνικές δειγματοληψίας τομών, ενώ σχεδιάσαμε πείραμα ώστε να δούμε το ελάχιστο μέγεθος αντικειμένου που μπορούμε να ογκομετρήσουμε αξιόπιστα με το ελάχιστο πάχος τομής του τομογράφου.



Εικόνα 54: Αλγόριθμος προσέγγισης στην ογκομέτρηση του κόγχου και των περιεχόμενων δομών του με τη χρήση υπολογιστικής τομογραφίας.



Εικόνα 55: Αλγόριθμος προσέγγισης στην ογκομέτρηση του κόγχου και των περιεχόμενων δομών του με τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας.

Στο δεύτερο μέρος της εργασίας που παρουσιάστηκε, αποκτώντας την τεχνογνωσία για την ογκομέτρηση του κόγχου και των δομών του μέσω κατάλληλων μεθόδων, πραγματοποιήθηκαν κλινικές συσχετίσεις για την αξιοποίηση της ποσοτικής αυτής πληροφορίας. Μελετήσαμε τα ανθρωπομετρικά δεδομένα και των όγκο του βολβού σε μεγάλο εύρος αμετρωπιών, ενώ επίσης εξετάσαμε την ογκομέτρηση σαν δείκτη διερεύνησης για την θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια. Η ογκομέτρηση συνεισφέρει στην κατανόηση πολυπαραγοντικών παθήσεων, όπως οι φλεγμονές στη περιοχή του κόγχου και οι κρανιοπροσωπικές, συγγενείς ή επίκτητες, ανωμαλίες. Επίσης, η ποσοτικοποίηση της κογχικής κοιλότητας είναι ζωτικής σημασίας για τους χειρουργούς του κόγχου, ώστε να οροθετηθούν περιοχές ασφαλούς προσπέλασης προεγχειρητικά για ελαχιστοποίηση του κινδύνου τραυματισμού. Στην σημερινή κλινική πρακτική, πολλές φορές η αξία της ογκομέτρησης υποτιμάται, ενώ λόγω των χρονοβόρων διαδικασιών συχνά υποκαθίσταται από υποκειμενικές και συχνά ανακριβείς προσεγγίσεις. Με τους αλγόριθμους προσέγγισης και την συστηματική μεθοδολογία που παρουσιάστηκε επιτυγχάνονται ικανοποιητικά αποτελέσματα με παράλληλη ελαχιστοποίηση του χρόνου μέτρησης. Στο εγγύς μέλλον, η χρήση της ογκομέτρησης αναμένεται να επεκταθεί στο κομμάτι της οφθαλμικής ογκολογίας, όπου οι τεχνικές που περιεγράφηκαν θα μπορέσουν να ποσοτικοποιήσουν με μεγάλη ακρίβεια την επέκταση της νόσου και την ανταπόκριση της σε θεραπευτικές προσεγγίσεις.

Αναφορές

1. Rootman J, Stewart B, Goldberg RA. *Orbital surgery: a conceptual approach*. Lippincott Williams & Wilkins; 1995.
2. Beden U, Edizer M, Elmali M, Icten N, Gungor I, Sullu Y, et al. Surgical anatomy of the deep lateral orbital wall. *Eur J Ophthalmol*. 2007;17(3):281–6.
3. Lee AG, Johnson MC, Policeni BA, Smoker WRK. Imaging for neuro-ophthalmic and orbital disease—a review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2009;37(1):30–53.
4. Gawler J, Sanders MD, Bull JW, Du Boulay G, Marshall J. Computer assisted tomography in orbital disease. *Br J Ophthalmol*. 1974;58(6):571.
5. Parsons GS, Mathog RH. Orbital wall and volume relationships. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 1988;114(7):743–7.
6. Bhatti MT. Orbital syndromes [Internet]. Vol. 27, *Seminars in Neurology*. 2007 [cited 2020 Apr 18]. p. 269–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17577868>
7. Wilkinson MJ. Anatomy of the human orbit. *Oper Tech Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2018;29(4):186–92.
8. Dutton JJ. *Atlas of Clinical and Surgical Orbital Anatomy E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2011.
9. Rootman J. *Diseases of the orbit: a multidisciplinary approach*. Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
10. Forbes G, Gehring DG, Gorman CA, Brennan MD, Jackson IT. Volume measurements of normal orbital structures by computed tomographic analysis. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 1985 Jul [cited 2020 Apr 18];145(1):149–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3873836>
11. René C. Update on orbital anatomy. *Eye (Lond)* [Internet]. 2006 Oct [cited 2020 Apr 18];20(10):1119–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17019410>
12. Gospe SM, Bhatti MT. Orbital Anatomy. *Int Ophthalmol Clin*. 2018;58(2):5–23.
13. Erturk M, Kayalioglu G, Govsa F, Varol T, Ozgur T. The cranio-orbital foramen, the groove on the lateral wall of the human orbit, and the orbital branch of the middle meningeal artery. *Clin Anat Off J Am Assoc Clin Anat Br Assoc Clin Anat*. 2005;18(1):10–4.
14. McKeown CA, Metson RB, Dunya IM, Shore JW, Joseph MP. Transnasal endoscopic approach to expose the medial rectus from the annulus of Zinn to the penetration of Tenon’s capsule. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1996;33(4):225–9.
15. Miller NR. *Wolff’s Anatomy of the Eye and Orbit*, Anothy J. Bron, Ramesh C. Tripathi, Brenda Tripathi (Eds.), Chapman & Hall Medical, London (1997). Elsevier; 1998.
16. Porter JD, Baker RS, Ragusa RJ, Brueckner JK. Extraocular muscles: basic and clinical aspects of structure and function. *Surv Ophthalmol*. 1995;39(6):451–84.

17. Ettl A, Salomonowitz E, Koornneef L, Zonneveld FW. High-resolution MR imaging anatomy of the orbit: correlation with comparative cryosectional anatomy. *Radiol Clin North Am.* 1998;36(6):1021–45.
18. Ettl AR, Salomonowitz E, Koornneef L. Magnetic resonance imaging of the orbit: Basic principles and anatomy. *Orbit.* 2000;19(4):211–37.
19. Zide BM, Jelks GW, Polack FM. *Surgical anatomy of the orbit.* LWW; 1986.
20. Hayreh SS, Dass R. The ophthalmic artery: I. Origin and intra-cranial and intra-canalicular course. *Br J Ophthalmol.* 1962;46(2):65.
21. Hayreh SS, Dass R. The ophthalmic artery: II. Intra-orbital course. *Br J Ophthalmol.* 1962;46(3):165.
22. Hayreh SS. The ophthalmic artery: III. Branches. *Br J Ophthalmol.* 1962;46(4):212.
23. Zide BM. *Surgical anatomy around the orbit: the system of zones.* Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
24. Hayreh SS. Structure of the optic nerve. In: *Ischemic Optic Neuropathies.* Springer; 2011. p. 7–34.
25. American Academy of Ophthalmology. 2018-2019 BCSC (Basic and Clinical Science Course). 2018.
26. KAMINSKI HJ, LI Z, RICHMONDS C, RUFF RL, KUSNER L. Susceptibility of ocular tissues to autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;998(1):362–74.
27. Rumelt S, Rubin PAD. Potential sources for orbital cellulitis. *Int Ophthalmol Clin.* 1996;36(3):207–21.
28. Lessner A, Stern GA. Preseptal and orbital cellulitis. *Infect Dis Clin North Am.* 1992;6(4):933.
29. Carniciu AL, Chou J, Leskov I, Freitag SK. Clinical Presentation and Bacteriology of Eyebrow Infections: The Massachusetts Eye and Ear Infirmary Experience (2008-2015). *Ophthal Plast Reconstr Surg [Internet].* 2017 [cited 2020 Apr 24];33(5):372–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27749618>
30. Mathias MT, Horsley MB, Mawn LA, Laquis SJ, Cahill K V., Foster J, et al. Atypical presentations of orbital cellulitis caused by methicillin- resistant *Staphylococcus aureus*. *Ophthalmology [Internet].* 2012 Jun [cited 2020 Apr 24];119(6):1238–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22406032>
31. Garcia GH, Harris GJ. Criteria for nonsurgical management of subperiosteal abscess of the orbit: analysis of outcomes 1988-1998. *Ophthalmology [Internet].* 2000 Aug [cited 2020 Apr 24];107(8):1454–6; discussion 1457-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10919887>
32. Tsirouki T, Dastiridou AI, Ibáñez flores N, Cerpa JC, Moschos MM, Brazitikos P, et al. Orbital cellulitis [Internet]. Vol. 63, *Survey of Ophthalmology.* Elsevier USA; 2018 [cited 2020 Apr 24]. p. 534–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29248536>
33. Baiu I, Melendez E. Periorbital and Orbital Cellulitis [Internet]. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association.* American Medical Association; 2020 [cited 2020 Apr 24]. p. 196. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31935029>

34. Lazarus JH. Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26(3):273–9.
35. Cozma I, Cozma LS, Boyce RL, Ludgate ME, Lazarus JH, Lane CM. VARIATION IN THYROID STATUS IN PATIENTS WITH GRAVES' ORBITOPATHY. *Acta Endocrinol.* 2009;5(2).
36. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 1997 Jul [cited 2020 Apr 24];47(1):9–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9302365>
37. Fay A, Dolman PJ. *Diseases and Disorders of the Orbit and Ocular Adnexa E-Book: Expert Consult.* Elsevier Health Sciences; 2016.
38. Menconi F, Profilo MA, Leo M, Sisti E, Altea MA, Rocchi R, et al. Spontaneous improvement of untreated mild Graves' ophthalmopathy: Rundle's curve revisited. *Thyroid.* 2014;24(1):60–6.
39. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' Ophthalmopathy: Reality and Perspectives 1. *Endocr Rev.* 2000 Apr;21(2):168–99.
40. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* [Internet]. 1998 Jan 8 [cited 2020 Apr 24];338(2):73–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9420337>
41. Chen X, Liu L, Yao P, Yu D, Hao L, Sun X. Effect of excessive iodine on immune function of lymphocytes and intervention with selenium. *J Huazhong Univ Sci Technol.* 2007;27(4):422–5.
42. Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, Krenning EP, van der Gaag R, Koornneef L, et al. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 1989;321(20):1353–9.
43. Chundury R V., Weber AC, Perry JD. Orbital radiation therapy in thyroid eye disease [Internet]. Vol. 32, *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery.* Lippincott Williams and Wilkins; 2016 [cited 2020 Apr 24]. p. 83–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26325378>
44. Perry SR, Rootman J, White VA. The clinical and pathologic constellation of Wegener granulomatosis of the orbit. *Ophthalmology.* 1997;104(4):683–94.
45. Fechner FP, Faquin WC, Pilch BZ. Wegener's granulomatosis of the orbit: a clinicopathological study of 15 patients. *Laryngoscope.* 2002;112(11):1945–50.
46. Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev.* 2014;13(11):1121–5.
47. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992;116(6):488–98.
48. Chambers CB, Katowitz WR, Katowitz JA, Binenbaum G. A controlled study of topical 0.25% timolol maleate gel for the treatment of cutaneous infantile capillary hemangiomas. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2012 Mar;28(2):103–6.
49. Kanski JJ, Bowling B. *Clinical ophthalmology: a systematic approach.* Elsevier Health Sciences; 2011.

50. Tunç M, Sadri E, Char DH. Orbital lymphangioma: an analysis of 26 patients. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(1):76–80.
51. Purohit BS, Vargas MI, Ailianou A, Merlini L, Poletti PA, Platon A, et al. Orbital tumours and tumour-like lesions: exploring the armamentarium of multiparametric imaging. Vol. 7, *Insights into Imaging*. Springer Verlag; 2016. p. 43–68.
52. Wright JE, McNab AA, McDonald WI. Optic nerve glioma and the management of optic nerve tumours in the young. *Br J Ophthalmol*. 1989;73(12):967–74.
53. Dutton JJ. Optic nerve sheath meningiomas. *Surv Ophthalmol*. 1992;37(3):167–83.
54. Listernick R, Charrow J, Greenwald MJ, Esterly NB. Optic gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr*. 1989;114(5):788–92.
55. Brownstein S, Belin MW, Krohel GB, Smith RS, Condon G, Codere F. Orbital dacryops. *Ophthalmology*. 1984;91(11):1424–8.
56. Rose GE, Wright JE. Pleomorphic adenoma of the lacrimal gland. *Br J Ophthalmol*. 1992;76(7):395–400.
57. Esmaeli B, Ahmadi MA, Youssef A, Diba R, Amato M, Myers JN, et al. Outcomes in patients with adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2004;20(1):22–6.
58. Pfeffer MR, Rabin T, Tsvang L, Goffman J, Rosen N, Symon Z. Orbital lymphoma: is it necessary to treat the entire orbit? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60(2):527–30.
59. Raney RB, Anderson JR, Barr FG, Donaldson SS, Pappo AS, Qualman SJ, et al. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of intergroup rhabdomyosarcoma study group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001;23(4):215–20.
60. Levin A V. Congenital eye anomalies. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2003 Feb [cited 2020 Apr 24];50(1):55–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12713104>
61. Guercio JR, Martyn LJ. Congenital malformations of the eye and orbit. *Otolaryngol Clin North Am* [Internet]. 2007 Feb [cited 2020 Apr 24];40(1):113–40, vii. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17346564>
62. Dollfus H, Verloes A. Dysmorphology and the orbital region: a practical clinical approach. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2004 Nov [cited 2020 Apr 24];49(6):547–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15530943>
63. Opitz JM. The developmental field concept in clinical genetics. *J Pediatr*. 1982;101(5):805–9.
64. Golden JA. Holoprosencephaly: A defect in brain patterning. Vol. 57, *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. American Association of Neuropathologists Inc.; 1998. p. 991–9.
65. Jakobiec FA. *Ocular anatomy, embryology, and teratology*. Harpercollins; 1982.
66. Gujar SK, Gandhi D. Congenital malformations of the orbit. *Neuroimaging Clin N Am* [Internet]. 2011 Aug [cited 2020 Apr 25];21(3):585–602, viii. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21807313>
67. Kamer L, Noser H, Kirsch E, Hammer B. Anatomy-based surgical concepts for individualized

- orbital decompression surgery in graves orbitopathy. II. Orbital rim position and angulation. *Ophthal Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2012 Jul [cited 2020 Apr 25];28(4):251–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22785582>
68. Jin H-R, Shin S-O, Choo M-J, Choi Y-S. Relationship between the extent of fracture and the degree of enophthalmos in isolated blowout fractures of the medial orbital wall. *J Oral Maxillofac Surg*. 2000;58(6):617–20.
 69. Stasior OG, Roen JL. Traumatic enophthalmos. *Ophthalmology*. 1982;89(11):1267–73.
 70. Nakra T, Simon GJ Ben, Douglas RS, Schwarcz RM, McCann JD, Goldberg RA. Comparing outcomes of enucleation and evisceration. *Ophthalmology*. 2006;113(12):2270–5.
 71. Desa V, Green R. Cavernous sinus thrombosis: current therapy. *J oral Maxillofac Surg*. 2012;70(9):2085–91.
 72. Razek AAKA, Castillo M. Imaging Lesions of the Cavernous Sinus. *Am J Neuroradiol* [Internet]. 2009 Mar 1;30(3):444 LP – 452. Available from: <http://www.ajnr.org/content/30/3/444.abstract>
 73. Hamby WB. Carotid-cavernous fistula. Thomas Springfield; 1966.
 74. Halbach V V, Hieshima GB, Higashida RT, Reicher M. Carotid cavernous fistulae: indications for urgent treatment. *Am J Roentgenol*. 1987;149(3):587–93.
 75. O’Boyle MK. Spiral and Multislice Computed Tomography of the Body. Vol. 181, American Journal of Roentgenology. Thieme; 2003. 1558–1558 p.
 76. Betts AM, O’Brien WT, Davies BW, Youssef OH. A systematic approach to CT evaluation of orbital trauma. *Emerg Radiol* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2020 Apr 16];21(5):511–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24756375>
 77. OF AA, Girkin CA, Staff AA of O, Ophthalmology EB of. 2018-2019 BCSC Basic and Clinical Science Course [Internet]. American Academy of Ophthalmology; 2018. (2018-2019 BCSC basic and clinical science course). Available from: <https://books.google.sk/books?id=Hh53tgEACAAJ>
 78. Yang ZL, Ni QQ, Schoepf UJ, Cecco CND, Lin H, Duguay TM, et al. Small intracranial aneurysms: Diagnostic accuracy of CT angiography. *Radiology* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2020 Apr 16];285(3):941–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28654338>
 79. Meinel F, De Cecco C, Schoepf U, Katzberg R. Contrast-induced acute kidney injury: definition, epidemiology, and outcome. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2020 Apr 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24734250>
 80. Media C. ACR Manual On Contrast Media ACR Manual on Contrast Media [Internet]. 2020. Available from: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf
 81. Damadian R. Tumor Detection by Nuclear Magnetic Resonance. *Science* (80-) [Internet]. 1971 Mar 19;171(3976):1151 LP – 1153. Available from: <http://science.sciencemag.org/content/171/3976/1151.abstract>
 82. Nuclear Magnetic Spectroscopy: Theoretical principles [Internet]. Available from: <https://teaching.shu.ac.uk/hwb/chemistry/tutorials/molspec/nmr1.htm>
 83. Modjtahedi BS, Rong A, Bobinski M, McGahan J, Morse LS. Imaging characteristics of intraocular

- foreign bodies: A comparative study of plain film x-ray, computed tomography, ultrasound, and magnetic resonance imaging. *Retina*. 2015 Jan 3;35(1):95–104.
84. Simha A, Irodi A, David S. Magnetic resonance imaging for the ophthalmologist: a primer. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2012 Jul [cited 2020 Apr 17];60(4):301–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22824600>
 85. Seidenwurm DJ, McDonnell CH, Raghavan N, Breslau J. Cost utility analysis of radiographic screening for an orbital foreign body before MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2000 Feb [cited 2020 Apr 17];21(2):426–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10696035>
 86. Sullivan PK, Smith JF, Rozzelle AA. Cranio-orbital reconstruction: Safety and image quality of metallic implants on ct and mri scanning. *Plast Reconstr Surg*. 1994;94(5):589–96.
 87. Dewey M, Schink T, Dewey CF. Claustrophobia during magnetic resonance imaging: cohort study in over 55,000 patients. *J Magn Reson Imaging An Off J Int Soc Magn Reson Med*. 2007;26(5):1322–7.
 88. Mazonakis M, Damilakis J, Mantatzis M, Prassopoulos P, Maris T, Varveris H, et al. Stereology versus planimetry to estimate the volume of malignant liver lesions on MR imaging. *Magn Reson Imaging* [Internet]. 2004 Sep [cited 2020 Apr 12];22(7):1011–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15288142>
 89. Warfield SK, Kaus M, Jolesz FA, Kikinis R. Adaptive, template moderated, spatially varying statistical classification. *Med Image Anal*. 2000;4(1):43–55.
 90. Robb RA, Hanson DP. Biomedical image visualization research using the Visible Human Datasets. *Clin Anat* [Internet]. 2006 Apr 1;19(3):240–53. Available from: <https://doi.org/10.1002/ca.20332>
 91. Mazonakis M, Damilakis J, Varveris H, Prassopoulos P, Gourtsoyiannis N. Image segmentation in treatment planning for prostate cancer using the region growing technique. *Br J Radiol* [Internet]. 2001 Mar [cited 2020 Apr 12];74(879):243–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11338100>
 92. Baddeley A, Vedel Jensen EB. Stereology for statisticians. *Stereology for Statisticians*. Chapman & Hall/CRC; 2004. 1–394 p.
 93. West MJ. Basic stereology for biologists and neuroscientists. Cold Spring Harbor Laboratory Press. Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2012. 1 p.
 94. Hedreen JC. Unbiased stereology? Vol. 22, Trends in Neurosciences. QTP Publications; 1999. 346 p.
 95. Mazonakis M, Damilakis J. Computed tomography: What and how does it measure? *Eur J Radiol* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2020 Apr 7];85(8):1499–504. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26995675>
 96. Roberts N, Puddephat MJ, McNulty V. The benefit of stereology for quantitative radiology. *Br J Radiol* [Internet]. 2000 Jul [cited 2019 Nov 3];73(871):679–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11089458>
 97. Geiser M, Cruz-Orive LM, Hof VI, Gehr P. Assessment of particle retention and clearance in the

- intrapulmonary conducting airways of hamster lungs with the fractionator. *J Microsc* [Internet]. 1990 Oct [cited 2020 Apr 12];160(1):75–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2258918>
98. Gundersen HJG, Jensen EB. The efficiency of systematic sampling in stereology and its prediction*. *J Microsc* [Internet]. 1987 Sep [cited 2019 Nov 3];147(3):229–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3430576>
 99. Glaser EM, Wilson PD. The coefficient of error of optical fractionator population size estimates: A computer simulation comparing three estimators. *J Microsc* [Internet]. 1998 Nov [cited 2020 Apr 12];192(2):163–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9853373>
 100. Cuadra MB, Pollo C, Bardera A, Cuisenaire O, Villemure JG, Thiran JP. Atlas-based segmentation of pathological brain MR images. In: *IEEE International Conference on Image Processing*. IEEE; 2003. p. 573–6.
 101. Perperidis D, Lorenzo-Valdes M, Chandrashekhara R, Rao A, Mohiaddin R, Sanchez-Ortiz GI, et al. Building a 4D atlas of the cardiac anatomy and motion using MR imaging. In: *2004 2nd IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: Nano to Macro (IEEE Cat No 04EX821)*. IEEE; 2004. p. 412–5.
 102. Zhan Y, Shen D, Zeng J, Sun L, Fichtinger G, Moul J, et al. Targeted prostate biopsy using statistical image analysis. *IEEE Trans Med Imaging*. 2007;26(6):779–88.
 103. Commowick O, Malandain G. Evaluation of Atlas Construction Strategies in the Context of Radiotherapy Planning. In: *Proceedings of the {SA2PM} Workshop (From Statistical Atlases to Personalized Models), held in conjunction with {MICCAI'06}*. Citeseer; 2006. p. 1–4.
 104. Pollo C, Cuadra MB, Cuisenaire O, Villemure J-G, Thiran J-P. Segmentation of brain structures in presence of a space-occupying lesion. *Neuroimage*. 2005;24(4):990–6.
 105. Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC, Smith RG, Ho S, Gee JC, et al. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage*. 2006;31(3):1116–28.
 106. Heimann T, Meinzer H-P, Wolf I. A statistical deformable model for the segmentation of liver CT volumes. *3D Segmentation Clin A Gd Chall* [Internet]. 2007;161–6. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/228770042>
 107. Cooper WC. A method for volume determination of the orbit and its contents by high resolution axial tomography and quantitative digital image analysis. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1985;83:546.
 108. Gundersen HJG, Jensen EBV, Kiêu K, Nielsen J. The efficiency of systematic sampling in stereology - Reconsidered. *J Microsc*. 1999;193(3):199–211.
 109. Mazonakis M, Damilakis J, Varveris H. Bladder and rectum volume estimations using CT and stereology. *Comput Med Imaging Graph* [Internet]. 1998 May [cited 2019 Nov 3];22(3):195–201. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895611198000275>
 110. Furuta M. Measurement of orbital volume by computed tomography: especially on the growth of the orbit. *Jpn J Ophthalmol*. 2001;45(6):600–6.

111. Sung YS, Chung CM, Hong IP. The Correlation between the Degree of Enophthalmos and the Extent of Fracture in Medial Orbital Wall Fracture Left Untreated for Over Six Months: A Retrospective Analysis of 81 Cases at a Single Institution. *Arch Plast Surg* [Internet]. 2013 Jul [cited 2019 Nov 10];40(4):335–40. Available from: <http://e-aps.org/journal/view.php?doi=10.5999/aps.2013.40.4.335>
112. Sugamata A, Yoshizawa N. Clinical analysis of orbital blowout fractures caused by a globe-to-wall contact mechanism. *J Plast Surg Hand Surg*. 2010;44(6):278–81.
113. Sahin B, Emirzeoglu M, Uzun A, Incesu L, Bek Y, Bilgic S, et al. Unbiased estimation of the liver volume by the Cavalieri principle using magnetic resonance images. *Eur J Radiol* [Internet]. 2003 Aug [cited 2019 Nov 10];47(2):164–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12880999>
114. Mazonakis M, Karampekios S, Damilakis J, Voloudaki A, Gourtsoyiannis N. Stereological estimation of total intracranial volume on CT images. *Eur Radiol* [Internet]. 2004 Jul 6 [cited 2019 Nov 3];14(7):1285–90. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00330-004-2253-0>
115. Emirzeoglu M, Sahin B, Selcuk MB, Kaplan S. The effects of section thickness on the estimation of liver volume by the Cavalieri principle using computed tomography images. *Eur J Radiol*. 2005;56(3):391–7.
116. Acer N, Sahin B, Ergür H, Basaloglu H, Ceri NG. Stereological estimation of the orbital volume: a criterion standard study. *J Craniofac Surg* [Internet]. 2009 May [cited 2019 Nov 10];20(3):921–5. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00001665-200905000-00055>
117. Tsiapa I, Tsilimbaris MK, Papadaki E, Bouziotis P, Pallikaris IG, Karantanas AH, et al. High resolution MR eye protocol optimization: Comparison between 3D-CISS, 3D-PSIF and 3D-VIBE sequences. *Phys Medica*. 2015 Nov 1;31(7):774–80.
118. Koh E, Walton ER, Watson P. VIBE MRI: an alternative to CT in the imaging of sports-related osseous pathology? *Br J Radiol* [Internet]. 2018 Jul [cited 2019 Nov 3];91(1088):20170815. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29474097>
119. Bontzos G, Mazonakis M, Papadaki E, Maris TG, Blazaki S, Drakonaki EE, et al. Ex vivo orbital volumetry using stereology and CT imaging: A comparison with manual planimetry. *Eur Radiol*. 2019;29(3).
120. Detorakis ET, Drakonaki E, Papadaki E, Pallikaris IG, Tsilimbaris MK. Effective Orbital Volume and Eyeball Position: An MRI Study. *Orbit* [Internet]. 2010 Oct 2 [cited 2019 Nov 3];29(5):244–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20812829>
121. Neuschwander TB, Chang EL, Sadun AA. Hertel curve: orbital volume increment and proptosis in a cadaver model. *Ophthal Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2005 Nov [cited 2019 Nov 10];21(6):431–4. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00002341-200511000-00007>
122. Ahn HB, Ryu WY, Yoo KW, Park WC, Rho SH, Lee JH, et al. Prediction of Enophthalmos by Computer-Based Volume Measurement of Orbital Fractures in a Korean Population. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2008 Jan [cited 2019 Nov 10];24(1):36–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18209638>
123. Dubois L, Steenen SA, Gooris PJJ, Mourits MP, Becking AG. Controversies in orbital

- reconstruction—I. Defect-driven orbital reconstruction: A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2015 Mar [cited 2019 Nov 10];44(3):308–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25543903>
124. Metzger MC, Bittermann G, Dannenberg L, Schmelzeisen R, Gellrich N-C, Hohlweg-Majert B, et al. Design and development of a virtual anatomic atlas of the human skull for automatic segmentation in computer-assisted surgery, preoperative planning, and navigation. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2013;8(5):691–702.
 125. Metzger MC, Hohlweg-Majert B, Schön R, Teschner M, Gellrich N-C, Schmelzeisen R, et al. Verification of clinical precision after computer-aided reconstruction in craniomaxillofacial surgery. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2007;104(4):e1–10.
 126. Essig H, Dressel L, Rana M, Rana M, Kokemueller H, Ruecker M, et al. Precision of posttraumatic primary orbital reconstruction using individually bent titanium mesh with and without navigation: a retrospective study. *Head Face Med*. 2013;9(1):18.
 127. Wagner MEH, Gellrich N-C, Friese K-I, Becker M, Wolter F-E, Lichtenstein JT, et al. Model-based segmentation in orbital volume measurement with cone beam computed tomography and evaluation against current concepts. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2016;11(1):1–9.
 128. Kwon J, Barrera JE, Most SP. Comparative computation of orbital volume from axial and coronal CT using three-dimensional image analysis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2010;26(1):26–9.
 129. Friese K-I, Blanke P, Wolter F-E. YaDiV—an open platform for 3D visualization and 3D segmentation of medical data. *Vis Comput*. 2011;27(2):129–39.
 130. Becker M, Friese K-I, Wolter F-E, Gellrich N-C, Essig H. Development of a reliable method for orbit segmentation & measuring. In: 2015 IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications (MeMeA) Proceedings. IEEE; 2015. p. 285–90.
 131. Lamecker H, Kamer L, Wittmers A, Zachow S, Kaup T, Schramm A, et al. A method for the three-dimensional statistical shape analysis of the bony orbit. *Proc Comput Aided Surg Around Head*. 2007;94–7.
 132. Chepurnyi Y, Chernohorskyi D, Prykhodko D, Poutala A, Kopchak A. Reliability of orbital volume measurements based on CT segmentation: validation of different algorithms in orbital trauma patients. *J Cranio-Maxillofacial Surg*. 2020;
 133. Strong EB, Fuller SC, Chahal HS. Computer-aided analysis of orbital volume: a novel technique. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2013;29(1):1–5.
 134. Lutzemberger L, Salvetti O. Volumetric analysis of CT orbital images. *Med Biol Eng Comput* [Internet]. 1998 Nov [cited 2019 Nov 3];36(6):661–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10367454>
 135. Detorakis ET, Drakonaki EE, Papadaki E, Tsilimbaris MK, Pallikaris IG. Evaluation of globe position within the orbit: clinical and imaging correlations. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(1):135–6.
 136. Heinz GW, Clunie DA, Mullaney PB. The effect of buphthalmos on orbital growth in early childhood: increased orbital soft tissue volume strongly correlates with increased orbital volume. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1998;2(1):39–42.

137. Grover RS, Mainprize J, Ing E, Antonyshyn OM. Graves' exophthalmos: Volumetric assessment of orbital expansion. *Can J Plast Surg.* 2003;11(4):191–7.
138. Preechawai P. Anthropometry of eyelid and orbit in four southern Thailand ethnic groups. *J Med Assoc Thai.* 2011;94(2):193.
139. Osaki TH, Fay A, Mehta M, Nallasamy N, Waner M, De Castro DK. Orbital development as a function of age in indigenous North American skeletons. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2013;29(2):131–6.
140. Nitek S, Wysocki J, Reymond J, Piasecki K. Correlations between selected parameters of the human skull and orbit. *Med Sci Monit.* 2009;15(12):BR370–7.
141. Farkas LG, Katic MJ, Forrest CR. International anthropometric study of facial morphology in various ethnic groups/races. *J Craniofac Surg.* 2005;16(4):615–46.
142. Ji Y, Qian Z, Dong Y, Zhou H, Fan X. Quantitative morphometry of the orbit in Chinese adults based on a three-dimensional reconstruction method. *J Anat.* 2010;217(5):501–6.
143. Regensburg NI, Kok PHB, Zonneveld FW, Baldeschi L, Saeed P, Wiersinga WM, et al. A new and validated CT-based method for the calculation of orbital soft tissue volumes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(5):1758–62.
144. Ye J, Kook KH, Lee SY. Evaluation of computer-based volume measurement and porous polyethylene channel implants in reconstruction of large orbital wall fractures. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(2):509–13.
145. Franklin D, Cardini A, Flavel A, Kuliukas A. Estimation of sex from cranial measurements in a Western Australian population. *Forensic Sci Int.* 2013;229(1–3):158-e1.
146. Kahn DM, Shaw Jr RB. Aging of the bony orbit: a three-dimensional computed tomographic study. *Aesthetic Surg J.* 2008;28(3):258–64.
147. Sforza C, Grandi G, Catti F, Tommasi DG, Ugolini A, Ferrario VF. Age- and sex-related changes in the soft tissues of the orbital region. *Forensic Sci Int.* 2009;185(1–3):115-e1.
148. Shaw Jr RB, Kahn DM. Aging of the midface bony elements: a three-dimensional computed tomographic study. *Plast Reconstr Surg.* 2007;119(2):675–81.
149. Lee JM, Lee H, Park M, Lee TE, Lee YH, Baek S. The volumetric change of orbital fat with age in Asians. *Ann Plast Surg.* 2011;66(2):192–5.
150. Darcy SJ, Miller TA, Goldberg RA, Villablanca JP, Demer JL, Rudkin GH. Magnetic resonance imaging characterization of orbital changes with age and associated contributions to lower eyelid prominence. *Plast Reconstr Surg.* 2008;122(3):921–9.
151. Ranly DM. Craniofacial growth. *Dent Clin North Am.* 2000;44(3):457–70.
152. Wilson KT, Sivak JG, Callender MG. Induced refractive anomalies affect chick orbital bone structure. *Exp Eye Res.* 1997;64(5):675–82.
153. Bentley RP, Sgouros S, Natarajan K, Dover MS, Hockley AD. Normal changes in orbital volume during childhood. *J Neurosurg.* 2002;96(4):742–6.
154. Atchison DA, Jones CE, Schmid KL, Pritchard N, Pope JM, Strugnell WE, et al. Eye shape in

- emmetropia and myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(10):3380–6.
155. Singh KD, Logan NS, Gilmartin B. Three-dimensional modeling of the human eye based on magnetic resonance imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(6):2272–9.
 156. Chau A, Fung K, Pak K, Yap M. Is eye size related to orbit size in human subjects? *Ophthalmic Physiol Opt.* 2004;24(1):35–40.
 157. Masters MP. Relative size of the eye and orbit: an evolutionary and craniofacial constraint model for examining the etiology and disparate incidence of juvenile-onset myopia in humans. *Med Hypotheses.* 2012;78(5):649–56.
 158. Bagolini B, Tamburrelli C, Dickmann A, Colosimo C. Convergent strabismus fixus in high myopic patients. *Doc Ophthalmol.* 1990;74(4):309–20.
 159. Tan RJD, Demer JL. Heavy eye syndrome versus sagging eye syndrome in high myopia. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2015;19(6):500–6.
 160. Bontzos G, Plainis S, Papadaki E, Giannakopoulou T, Detorakis E. Mechanical optic neuropathy in high myopia. *Clin Exp Optom.* 2018;101(4).
 161. Huang L, Lin L, Wang Z, Shi B, Zhu X, Qiu Y, et al. Personalized reconstruction of traumatic orbital defects based on precise three-dimensional orientation and measurements of the globe. *J Craniofac Surg.* 2017;28(1):172–9.
 162. Balakrishnan K, Moe KS. Applications and outcomes of orbital and transorbital endoscopic surgery. *Otolaryngol Neck Surg.* 2011;144(5):815–20.
 163. Nagasao T, Hikosaka M, Morotomi T, Nagasao M, Ogawa K, Nakajima T. Analysis of the orbital floor morphology. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2007;35(2):112–9.
 164. Bly RA, Chang S-H, Cudejkova M, Liu JJ, Moe KS. Computer-guided orbital reconstruction to improve outcomes. *JAMA Facial Plast Surg.* 2013;15(2):113–20.
 165. Brucoli M, Arcuri F, Cavenaghi R, Benech A. Analysis of complications after surgical repair of orbital fractures. *J Craniofac Surg.* 2011;22(4):1387–90.
 166. Taylor R, Whale K, Raines M. The heavy eye phenomenon: orthoptic and ophthalmic characteristics. *Ger J Ophthalmol.* 1995;4(4):252–5.
 167. Venkatesh CP, Gayathri N, Murthy KR. Myopic strabismus fixus: a mitochondrial myopathy? *Am J Ophthalmol.* 2003;135(5):720–2.
 168. Siakallis LC, Uddin JM, Miszkiel KA. Imaging investigation of thyroid eye disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2018;34(4S):S41–51.
 169. Yoshikawa K, Higashide T, Nakase Y, Inoue T, Inoue Y, Shiga H. Role of rectus muscle enlargement in clinical profile of dysthyroid ophthalmopathy. *Jpn J Ophthalmol.* 1991;35(2):175–81.
 170. GORMAN CA. The measurement of change in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid.* 1998;8(6):539–43.
 171. Bartley GB, Fatourechi V, Kadrmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, et al. Long-term follow-up of Graves ophthalmopathy in an incidence cohort. *Ophthalmology [Internet].* 1996 Jun [cited 2020 Mar 22];103(6):958–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8643255>

172. Bartley GB, Gorman CA. Diagnostic criteria for Graves' ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol.* 1995;119(6):792–5.
173. Weis E, Heran MKS, Jhamb A, Chan AK, Chiu JP, Hurley MC, et al. Clinical and soft-tissue computed tomographic predictors of dysthyroid optic neuropathy: refinement of the constellation of findings at presentation. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(10):1332–6.
174. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 2010;362(8):726–38.
175. Carter KD, Frueh BR, Hessburg TP, Musch DC. Long-term efficacy of orbital decompression for compressive optic neuropathy of Graves' eye disease. *Ophthalmology.* 1991;98(9):1435–42.
176. Firbank MJ, Coulthard A. Evaluation of a technique for estimation of extraocular muscle volume using 2D MRI. *Br J Radiol.* 2000;73(876):1282–9.
177. Hallin ES, Feldon SE. Graves' ophthalmopathy: II. Correlation of clinical signs with measures derived from computed tomography. *Br J Ophthalmol.* 1988;72(9):678–82.
178. Lee J-Y, Bae K, Park K-A, Lyu IJ, Oh SY. Correlation between extraocular muscle size measured by computed tomography and the vertical angle of deviation in thyroid eye disease. *PLoS One.* 2016;11(1).
179. Feldon SE, Weiner JM. Clinical significance of extraocular muscle volumes in Graves' ophthalmopathy: a quantitative computed tomography study. *Arch Ophthalmol.* 1982;100(8):1266–9.
180. Hallin ES, Feldon SE. Graves' ophthalmopathy: I. Simple CT estimates of extraocular muscle volume. *Br J Ophthalmol.* 1988;72(9):674–7.
181. Ohnishi T, Noguchi S, Murakami N, Tajiri J, Harao M, Kawamoto H, et al. Extraocular muscles in Graves ophthalmopathy: usefulness of T2 relaxation time measurements. *Radiology.* 1994;190(3):857–62.
182. Das T, Roos JCP, Patterson AJ, Graves MJ, Murthy R. T2-relaxation mapping and fat fraction assessment to objectively quantify clinical activity in thyroid eye disease: an initial feasibility study. *Eye.* 2019;33(2):235–43.
183. Li Z, Cestari DM, Fortin E. Thyroid eye disease: what is new to know? *Curr Opin Ophthalmol.* 2018;29(6):528–34.
184. Estcourt S, Quinn AG, Vaidya B. Quality of life in thyroid eye disease: impact of quality of care. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(5):649.
185. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al. The 2016 European thyroid association/European group on Graves' Orbitopathy guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J.* 2016;5(1):9–26.
186. Marcocci C, Marinò M. Treatment of mild, moderate-to-severe and very severe Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26(3):325–37.
187. Regensburg NI, Wiersinga WM, Berendschot TTJM, Potgieser P, Mourits MP. Do subtypes of Graves' orbitopathy exist? *Ophthalmology.* 2011;118(1):191–6.
188. Wiersinga WM, Regensburg NI, Mourits MP. Differential involvement of orbital fat and

- extraocular muscles in graves' ophthalmopathy. *Eur Thyroid J.* 2013;2(1):14–21.
189. Harris GJ, Garcia GH, Logani SC, Murphy ML, Sheth BP, Seth AK. Orbital blow-out fractures: correlation of preoperative computed tomography and postoperative ocular motility. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1998;96:329.
 190. Hwang W, Kim JW. Reconstruction of extended orbital floor fracture using an implantation method of gamma-shaped porous polyethylene. *Arch craniofacial Surg.* 2019;20(3):164.
 191. Oliver JD, Saba ES, Gupta N, Hendricks TM, Singh DJ. Alloplastic reconstruction of orbital floor fractures: a systematic review and pooled outcomes analysis. *Eur J Plast Surg.* 2020;1–8.
 192. Alasady MS, Kumail IA, Alsultany AT, Roomi AB. Evaluation of Using Titanium Mesh in the Reconstruction of Traumatic Orbital Floor Fracture. *Prof RK Sharma.* 2020;14(2):360.
 193. Shokri T, Alford M, Hammons M, Ducic Y, Sokoya M. Management of Orbital Floor Fractures. *Facial Plast Surg.* 2019;35(06):633–9.
 194. Oh SA, Aum JH, Kang DH, Gu JH. Change of the orbital volume ratio in pure blow-out fractures depending on fracture location. *J Craniofac Surg.* 2013 Jul;24(4):1083–7.
 195. Kolk A, Pautke C, Schott V, Ventrella E, Wiener E, Ploder O, et al. Secondary post-traumatic enophthalmos: high-resolution magnetic resonance imaging compared with multislice computed tomography in postoperative orbital volume measurement. *J oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2007 Oct;65(10):1926–34.
 196. Ploder O, Klug C, Voracek M, Burggasser G, Czerny C. Evaluation of computer-based area and volume measurement from coronal computed tomography scans in isolated blowout fractures of the orbital floor. *J oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2002 Nov;60(11):1264–7.
 197. Tahernia A, Erdmann D, Follmar K, Mukundan S, Grimes J, Marcus JR. Clinical implications of orbital volume change in the management of isolated and zygomaticomaxillary complex-associated orbital floor injuries. *Plast Reconstr Surg.* 2009 Mar;123(3):968–75.
 198. Safi A-F, Richter M-T, Rothamel D, Nickenig H-J, Scheer M, Zöller J, et al. Influence of the volume of soft tissue herniation on clinical symptoms of patients with orbital floor fractures. *J cranio-maxillo-facial Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-Facial Surg.* 2016 Dec;44(12):1929–34.
 199. Forbes G, Gorman CA, Gehring D, Baker HL. Computer analysis of orbital fat and muscle volumes in Graves ophthalmopathy. *AJNR Am J Neuroradiol [Internet].* [cited 2019 Nov 3];4(3):737–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6410845>
 200. Yao X, Chaganti S, Nabar KP, Nelson K, Plassard A, Harrigan RL, et al. Structural-functional relationships between eye orbital imaging biomarkers and clinical visual assessments. In: Styner MA, Angelini ED, editors. *Proceedings of SPIE--the International Society for Optical Engineering [Internet].* 2017 [cited 2019 Nov 3]. p. 101331F. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28736470>