

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

**A KUTYAAGY ÖSSZEHASONLÍTÓ VIZSGÁLATA  
STRUKTÚRÁLIS KÉPLAKOTÓ ELJÁRÁSOK,  
RÉTEGMARÁS ÉS 3-DIMENZIÓS  
MODELLEZÉS SEGÍTSÉGÉVEL**

Dr. Czeibert Kálmán

Témavezető: Dr. Rác Bence, Ph.D.

Társ-témavezető: Dr. Petneházy Örs, Ph.D.



ÁLLATORVOSTUDOMÁNYI EGYETEM

Állatorvostudományi Doktori Iskola

Budapest, 2020

## 1. A doktori értekezés előzményei és célkitűzései

A jelenleg elérhető anatómiai technikák széleskörű lehetőséget kínálnak az egyes struktúrák bemutatására. Ezek a módszerek magukba foglalják többek között a hagyományos preparatív eljárásokat, amit adott esetben még különféle perfúziós fixálási technikákkal is ki lehet egészíteni (Brenner, 2014). Csontvázak készíthetőek a légyszövetek szelektív (biológiai vagy kémiai) eltávolításával (ún. macerálással) (King & Birch, 2015; Offele et al., 2007; Simonsen et al., 2011), vagy pedig post mortem az érpályába jutott ipari anyagokkal korróziós készítmények is előállíthatóak (Hirschberg et al., 1999; Krucker et al., 2006; Verli et al., 2007). A kész preparátumokat egyrészt fényképeken és videófelveteleken is meg lehet örökíteni, illetve digitalizált formában is elmenthetőek 3-dimenziós (3D) rekonstruáláshoz. A digitalizálásra többek között a komputertomográfias eljárást (CT), valamint a mágneses rezonanciás képalkotást (MRI) lehet alkalmazni. Ezen eljárások az szekvenciától, felbontástól, jelzaj aránytól és artefaktum-képződéstől függően különböző szürkeárnyalatos képsorozatokat állítanak elő (Goerner & Clarke, 2011; Roe, 2010; Thrall, 2012).

Ahhoz, hogy egy állat agya közvetlen módon, a valós anatómiai környezetében, *in situ* legyen vizsgálható, szükség lehet a csontok előzetes dekalcinálására (pl. szövettani vizsgálathoz), illetőleg technológiától függően felszeletelhetik vagy pedig rétegmarhatják az agyat is tartalmazó fejblokkot. Mindkét előbb említett esetben szükség van előzetes fagyasztásra a szövetek megkeményedéséhez. A szeleteket leggyakrabban egy elektromos fűrésszel készítik, melyek utána külön is tárolhatók és digitalizálhatóak. Ezeknek a szeleteknek a vastagsága általában a centiméterestől a milliméteres vastagságig változik.

A rétegmarás ezzel szemben a szövetek megsemmisülésével jár, ugyanis a gép minden forduló során lemar egy réteget a hűtött blokk felszínéről, és ezután egy nagy felbontású digitális fényképezőgéppel (DSLR kamerával) az alatta szabaddá tett és megtisztított felszínről készül egy felvétel. Ennek következtében az adatok csak digitálisan maradnak fent, viszont az alkalmazni kívánt vastagság a milliméterestől a mikrométeres tartományig terjedhet, mivel a rétegmaró berendezések sokkal precízebben tudják még ezeken a szinteken is tartani a beállított lépésközt (a legtöbb ilyen gépet ipari fémmegmunkálásra használják).

A rétegmarást mint anatómiai képkalkotó eljárást már korábban is használták az emberi test tanulmányozására (Bergström et al., 1983; Lufkin et al., 1987; Rauschning, 1983), majd egy amerikai kutatócsoport a National Library of Medicine projektje keretében, illetve a Colorado-i Egyetem Center for Human Simulation egyik egységével együttműködésben egy teljes férfitesten végezte el a rétegmarást (Visible Human Project; Spitzer et al., 1996). Az azóta eltelt időben hasonló tanulmányok születtek Kínában (Chinese Visible Human, Virtual Chinese Human Project; Tang et al., 2010; Zhang et al., 2003), és Dél-Koreában is (Visible Korean Human; Park et al., 2005).

Állatok esetében először rágcsálókön végeztek rétegmarást (Dogdas et al., 2007; Roy et al., 2009; Toga et al., 1995), és a mai napig mindösszesen négy olyan külföldi tanulmány készült, amely kutyák (Böttcher et al., 1999; Park et al., 2014), macska (Chung et al., 2018) és egy rézuszmajom (Chung et al., 2019) bevonásával alkalmazták ezt a keresztmetszeti anatómiai eljárást. Míg ezek a vizsgálatok a teljes állati testre irányultak, a mi célunk az volt, hogy célzottan és minél részletesebben mutassuk be egy kutya agyának makroszkópos viszonyait.

**A kutatásunk elsődleges célja** így az volt, hogy létrehozzunk:

- egy nagyfelbontású,
- kis rétegvastagságú,
- valós színekkel rendelkező,
- makro-anatómiai képsorozatot egy kutya agyáról,
- melyet egyetlen fejblokk rétegmárásával készítünk,
- olyan beavatkozás nélkül, ami megváltoztatná az eredeti színeket vagy a szöveti tulajdonságokat,
- a lehető legrövidebb postmortem időt biztosítva a fagyasztási és beágyazási eljárások során,
- különböző ante és post mortem diagnosztikai vizsgáló módszeres (CT, MRI) szekvenciákkal együttesen,
- az elkészült színes rétegmart képsorozatokból, valamint a diagnosztikai képalkotó eljárások anyagaiból szoftveres úton többsíkú (multiplanáris) rekonstrukciókat készítve,
- ahol a különböző térfogatok ugyanabban a közös koordináta-rendszerben jeleníthetők meg,
- az egyes anatómiai struktúrák szelektív kijelölésével (szegmentálásával) 3D felületi modelleket alkotva,
- végül pedig mindezen adatok felhasználásával azt bemutatva, hogy a síkok pontos meghatározásával és részletes feliratozással milyen felvételek nyerhetők.

Ennek érdekében a végső tanulmány megkezdése előtt először több különböző rétegmárásos és képalkotó szoftveres tesztet is elvégeztünk, hogy megállapíthassuk az eljáráshoz alapvetően szükséges főbb technikai tulajdonságokat (többek között a marógép típusát, a beágyazási és hűtési jellemzőket, valamint a képek elkészítéséhez és utófeldolgozásához szükséges hardveres és szoftveres eszközigényt).

## 2. Anyag és módszer

### A rétegmaráshoz kapcsolódó előtanulmányok

Összesen öt előtanulmányt végeztünk el, mielőtt nekikezdtünk volna a végő kutyaagyas vizsgálathoz. A tanulmányokhoz olyan állatok tetemét használtuk fel, amelyeket a (hatályos magyar jogszabályoknak megfelelően) az állatok tulajdonosa felajánlott a számunkra. A szeleteléses és rétegmarasásos tesztek az alábbi főbb jellemzőkkel bírtak:

- (a) különböző fajokkal dolgoztunk (kutya, macska, disznó);
- (b) mindegyik tanulmányhoz más gépet használtunk;
- (c) eltérő egyedi beágyazó dobozokat készítettünk;
- (d) folyamatosan fejlesztettük a hűtéstechnológiát;
- (e) optimalizáltuk a felületkezelést és a fotózást.

#### I. tanulmány: teljes disznótest rétegszeletelése

Az első tanulmányhoz egy házi sertés (*Sus scrofa domestica*) tetemét használtuk fel, amelyet először  $-80^{\circ}\text{C}$ -ra fagyasztottunk és poliuretán habba ágyasztunk be. A szeletelés egy elektromos fűrésszel (Biodur Products, Heidelberg, Németország) történt, miközben a szabaddá vált felületet folyamatosan alacsony hőmérsékleten tartottuk szárazjég ( $-78,5^{\circ}\text{C}$ ) segítségével. A szeletvastagságot 7 mm-esre állítottuk be, a felvételeket pedig egy Nikon D800-as DSRL kamerával rögzítettük. A jelenlegi és későbbi fényképezéshez is mindig az adott géptípusnak megfelelő makro objektívet, polárszűrőt, és a színhelyességet ellenőrző tesztábrát használtunk. A szeletelés során készült 166 fotó minősége és felbontása megfelelő volt, viszont a fűrés nem tudott teljesen egyenletes rétegvastagságot tartani, és fél centiméteresnél vékonyabb szeletek előállítására nem volt alkalmas, így az ezt követő tesztekben marógéppel dolgoztunk.

## II. tanulmány: kutyafej blokk rétegmarása

A második teszthez egy JAFO FWD-32U típusú univerzális marógépet alkalmaztunk (JAFO Jarocin Machine Tool Factory, Jarocin, Lengyelország). Egy keverék kutya (*Canis familiaris*) fejének artériáit először színes poliuretán gumival töltöttük meg, majd egy, az agykoponyát tartalmazó blokkot készítettünk. A blokkot egy fadobozba ágyasztuk poliuretán hab segítségével, majd -80°C-os hűtben tároltuk. A marás során 500 µm-es rétegvastagság megtartása mellett 238 fényképet rögzítettünk egy Canon EOS 7D DSLR kamerával. A marás fő tanulsága az volt, hogy a blokk hőmérséklet megfelelő határok között kell tartani, ugyanis a túlzott szárazjeges és folyékony nitrogénes hűtés fagyási sérülésekhez és a felszín elhomályosodásához vezet, viszont egy bizonyos hőmérséklet felett a szövetek már hajlamosabbá válnak a kenődésre.

## III. tanulmány: macska fejének rétegmarása

A harmadik maráspróbánál egy európai rövidszőrű macska (*Felis catus*) fejének artériát először piros poliuretán polimerrel töltöttük fel, majd képalkotó vizsgálatot végeztünk a fejen egy 3 Tesla erősségű MR-rel (Siemens AG, Erlangen, Németország), valamint egy Siemens Somatom Perspective 128 szeletes CT (Siemens AG, Berlin, Németország) segítségével. A fejet egy zselatinoldattal töltött plexi dobozba ágyasztuk, és -80°C-ra fagyasztottuk. A marás egy Dufour G230 (Gaston Dufour, Montreuil, Franciaország) univerzális marógéppel történt, amelynek során 400 µm-es rétegvastagsággal és egy Canon EOS 5D Mark II-es kamerával 260 színes kép készült. Bár a beágyazáshoz használt oldat jó volt, de a nem megfelelő hőszigetelés miatt nagy volt a szárazjégfogyás, illetve a marófej haladási vonalában műtermék képződött a marási felszínen.

#### IV. tanulmány: macskafej blokk rétegmarása

A negyedik előtanulmányt egy európai rövidszőrű macska (*Felis catus*) fejének -80°C-os zselatinba ágyazott blokkján végeztük. A maráshoz egy egyedi gyártmányú, háromtengelyű, kétélű, magas fordulatszámú számítógép vezérelte (computer numerical control, CNC) marógépet vettünk igénybe. A képeket egy Canon EOS 7D DSLR kamerával rögzítettük. Az eljárás során különböző fordulatszámmal és előtolási sebességgel teszteltük a rendszert, miközben 200 µm-es rétegvastagsággal dolgozva 17 felvétel minőségét elemeztük ki párhuzamosan egy számítógépen. Megállapítottuk, hogy a CNC rendszer adta automatizáció jelentős előrelépést tett lehetővé, viszont a kis vágófejméret használata azzal járt, hogy egy réteg marásának az ideje hosszabb lett, a felületi szennyeződés mértéke nőtt, és a marási felszínen csíkozottságot lehetett megfigyelni.

#### V. tanulmány: kutyafej blokk rétegmarása

Az utolsó marástervezéshez egy Kondia NCT B-640 Precision típusú CNC marógépet (NCT Ipari Elektronikai Kft., Budapest) használtunk. A vizsgálati objektumot egy Staffordshire terrier (*Canis familiaris*) fejének blokkja képezte, amit először zselatin oldatba ágyasztunk, majd -80°C-ra hűtöttünk. A marás során különböző rétegvastagsággal (50-400 µm között) dolgoztunk, miközben egy Canon EOS 7D DSLR kamerával 16 felvételt készítettünk az agykoponya közepének a síkjában a fejről. Az eddig próbált rendszerek közül ez a marógép nyújtotta a legjobb képminőséget (fagyási sérülés-, marásból fakadó csíkozás- és szennyeződésmentesen), valamint a marótárcsa átmérője elég nagy volt ahhoz, hogy egyetlen fordulóban le lehessen marni a teljes fejblokkot. Az eddigi beágyazási, hűtési és rétegmarási tapasztalatokat mérlegelve úgy döntöttünk, hogy a végső tanulmányunkhoz is ezt a CNC rendszert fogjuk alkalmazni.

## **A szofteres feldolgozáshoz kapcsolódó előtanulmányok**

A rétegmarásos kísérletekkel párhuzamosan különböző vizualizációs szoftvereket is teszteltünk, hogy miként lehet őket majd legjobban 3D modellezésre és megjelenítésre használni.

### **VI. tanulmány:** egy kutyafej csont-ér korróziós modellezése

Elsőként egy Francia bulldog fejének és nyakának ereit töltöttük meg post mortem színes polimetil-metakrilláttal, majd az érintett régiót leválasztottuk a testről. A műanyag megszilárdulása után a fej-nyaki blokkot egy biológiai aktivátoros oldatba (Septifos Vigor) helyeztük, és 39°C-os termosztátban tartottuk, míg a lágyszövetek fel nem oldódtak. Az ennek eredményeként kapott csont-ér korróziós készítményt nagy felbontású CT-vizsgálatnak vetettük alá (YXLON Precision mikrofókusz CT; YXLON, Hamburg, Németország). A digitalizálásból származó felvételeket Thermo Scientific Amira 6.0 program segítségével szegmentáltuk, létrehozva a készítmény 3D sztereolitográfias (STL) modelljét, amelyet 3D technológiával ki is nyomtattunk.

### **VII. tanulmány:** egy ló sziklacsonjtjának 3D-s modellezése

Egy lókoponyából származó bal oldali sziklacsontot az említett YXLON mikrofókusz CT-vel digitalizáltunk, és az Amira szoftver szegmentálási lépései után több 3D modellt is készítettünk. Ezek között található a teljes sziklacsont, a hallócsont-láncolat, a csontos belsőfül, valamint az arcideg (n. facialis) csatornája. A valós sziklacsont fényképei mellé így különböző nézetekben hozzá lehetett társítani a félig áttetszővé tett modellt, hogy látni lehessen a belső szerkezetet is. Ezen kívül a Blender programmal három rövid, a Youtube-on nyilvánosan elérhető animációt is csináltunk, illetve a csontos belsőfület és a hozzá kapcsolódó hallócsontokat 3D-ben is kinyomtattuk.



VIII. tanulmány: egy macska fejének multimodális képalkotása  
Ebben a tesztben a harmadik rétegmarásos előtanulmányban vizsgált macskafej képsorozatait (a rétegmart és MR képeket) használtuk fel. Az Amira programmal a színes 2D képekből egy 3D térfogatot hoztunk létre az egyes rétegek közti elmozdulást korigálva, majd pedig a MR képeket ugyanabba a koordináta térbe helyeztük (koregisztráltuk). A kis voxelméret lehetőséget adott multiplanáris rekonstrukciók elkészítésére, emellett pedig a színes ereket félautomata módon kiszegmentálva létrehoztuk az érpálya különböző részletgazdagságú 3D modelljeit is.

IX. tanulmány: MR elemzést segítő kutya agytérkép készítése  
Ez a tanulmány kapcsolódik az ELTE Biológiai Intézetének Etológia tanszékén folyó kutatáshoz. A Családi Kutya Program keretében a kutatók megtanították különböző kutyafajtáknak, hogy éber állapotban részt vegyenek funcionális MRI (fMRI) vizsgálatokban. Az fMRI elemzésekhez szükség volt olyan referenciatérre, ahol az anatómiai régiók azonosítása történik. A tanulmány keretében először egy egyedi sablon (templát) agyat választottunk ki, miután 22 kutya fejről 3T MR vizsgálat történt (Philips Medical Systems, Best, Hollandia), és tekintetbe vettük a morfológiai jellegzetességeket, illetve az egyedek közti variabilitást. A mintaként szolgáló agyon ezt követően ITK Snap szoftverrel 86 régiót jelöltünk meg a főbb kérgi (kortikális) és szubkortikális részeken. Annak érdekében, hogy a különböző agyformájú kutyák egy térben legyenek elemezhetőek, még egy normalizációs eljárást is kidolgoztunk. Mivel mostanra már több kutyaagy-specifikus templátot is publikáltak, így az általunk használt egyedi templát agyat összehasonlítottuk egy átlagolt kutyaagy templáttal (Nitzsche et al., 2018) is. A koregisztrálást illetve a 3D modellezést követően megállapítottuk, hogy az egyedi és az átlag templát jól megfeleltethetőek egymásnak.

## **A végső tanulmány kivitelezése**

Az előtanulmányok tapasztalatainak összegzését követően sor került a végleges projekt kivitelezésére. A vizsgálat alanyául a beagle fajtát választottuk, mivel ez a kutyafajtát használják modellnek az orvosi kutatásokban is, és korábbi szövettani és rétegmarás-tanulmányokban (Palazzi, 2011; Park et al., 2014) is beagle-ök szerepeltek. Törekedtünk a 3R elvére, azaz a helyettesítésre, csökkentésre és tökéletesítésre (replacement, reduction, refinement) (Griffin et al., 2014), a vizsgálati protokoll pedig jóváhagyásra került a Munkahelyi Állatvédelmi Bizottság és a Pest Megyei Kormányhivatal Élelmiszerlánc-biztosági és Állategészségügyi Igazgatósága által (PEI/001/956-4/2013).

**Adatgyűjtés.** A vizsgálati alany egy két éves beagle szuka volt. Először diagnosztikai képalkotó vizsgálatokat végeztünk el a fejről különböző szekvenciabeállítások mellett egy 3 Teslás Magnetom MR géppel (Siemens AG, Erlangen, Németország), majd pedig egy Siemens Somatom Perspective 128 szeletes CT-vel (Siemens AG, Erlangen, Németország). A kutya fejének artériáit post mortem megtöltöttük színezett poliuretánnal, majd a testet -80°C-os hűtőbe helyeztük. A fej leválasztása után még egy nagyfelbontású CT vizsgálatot is végrehajtottunk a korábban használt YXLON Precision mikrofókuszos CT-vel. Beágyazásra zselatin oldatot és egy saját tervezésű hőszigetelt plexi dobozt alkalmaztunk. A rétegmarást az V. tanulmányban használt Kondia NCT B-640-es CNC-marógéppel végeztük, a rétegvastagságot pedig 100 µm-ben határoztuk meg. A teljes marási folyamat alatt szárazjéggel és folyékony nitrogénnel gondoskodtunk a megfelelő hőmérséklet fenntartásáról. A mart felszíneket egy Nikon D800-as DSRL kamerával rögzítettük, amelynek eredményeként 1112 színes felvétel készült.

Adatfeldolgozás. A diagnosztikai képalkotó eljárásokból illetve a rétegmarásból nyert képi adatokat az alábbi szoftveres utakon elemeztük:

- először az Amirával a rétegmart, színes felvételekből egy térfogati térfogati modellt készítettünk, majd pedig ehhez koregisztráltuk a CT/MR képalkotásból származó adatokat, valamint a IX. tanulmány során készített templát agyat;
- a nagyfelbontású CT-sorozatot 3D Slicerbe importáltuk, majd az agykoponya belső felszínéről félautomata szegmentálást követően egy 3D modellt (endokasztot) készítettünk. A kész STL modellt Adobe 3D PDF formátumba is átkonvertáltuk, és a felszíni struktúrákhoz ábramagyarázatot csatoltunk;
- a színes képsorozatból Adobe Photoshop CS3 programmal különböző szűrők segítségével kiemeltük az artériákat és a vénákat, majd az így elkészült szürkeárnyalatos képeket ugyanabban a közös térben jelenítettük meg Amirával, ahol az első pontban említett főbb térfogati adatok már ott voltak;
- az Amira szegmentációs modulját használva 3D modelleket hoztunk létre a koponyáról, az agyról, valamint az artériás és vénás rendszerről. Az STL modelleket Autodesk Meshmixer szoftverrel utófeldolgoztuk és tovább finomítottuk;
- a rendelkezésre álló diagnosztikai és rétegmarásos képekből multimodális és multiplanáris rekonstrukciókat készítettünk közvetlen összehasonlítás céljából, Amira segítségével;
- végül az agyi morfológiát tükröző endokasztot szelektív lézer szinterezéssel (SLS-eljárással) 3D-ben is kinyomtattuk.

### 3. Eredmények és megbeszélés

Annak eredményeként, hogy az előtanulmányok során sikerült azonosítani, majd pedig megoldani a különböző technológiai kihívásokat, a végső tanulmányhoz olyan hűtési rendszert és CNC marógépet használtunk, amely a műtermékképződést a minimális szinten tartotta. Ebből fakadóan az elkészült képek nagy felbontással és olyan részletgazdagsággal bírtak, hogy a makroszkópos anatómiai képletek még a tizedmilliméteres nagyságrendben is jól kivehetőek maradtak. Így annak ellenére, hogy nem alkalmaztunk külön szövettani festést, a szürke- és fehérállomány, valamint a fő bazális magvak is jól elkülönültek.

A 100  $\mu\text{m}$ -es rétegvastagság ezek mellett lehetővé tette, hogy olyan muliplanáris rekonstrukciókat hozzunk létre az eredeti transzverzális felvételekből, amelyek bármely más ortogonális (szagittális, dorzális) vagy döntött síkban is szinte olyan képet adnak ki, mintha a marás abban a síkban történt volna. Ezzel lehetőség adódott arra is, hogy az eltérő síkokban készült CT és MR felvételek is pontosan megfeleltethetők legyenek a színes képsorozatból származó felvételeknek.

A szegmentálással különböző 3D modelleket alkottunk. Az endokaszton egyedileg azonosítottuk a főbb agyi gyrusok és sulcusok lenyomatait, valamint ezen kívül még egyes erek felszínen hagyott benyomata is megkülönböztethető volt (pl., a. meningeae media, a. basilaris); az artériák és a vénák modellje pedig leképezte az agykoponyán belül és kívül haladó ereket is. Az összesített, egy koordináta-rendszerben elhelyezkedő 2D képek és 3D modellek segítségével olyan illusztrációkat is készítettünk, amely egy-egy szabadon kiválasztott síkban, és részletes feliratozás mellett mutatják be a fő agyi struktúrákat.

Más korábbi tanulmányokkal összehasonlítva a munkánkat az alábbi területeken volt különbség, és értünk el fejlődést:

- egyetlen egyedet használtunk fel a teljes képalkotáshoz;
- mind ante, mind post mortem CT és MR vizsgálat is történt;
- nem volt szükség az agy eltávolítására a vizsgálathoz;
- a rétegmarás kizárólag az agykoponya blokkjára irányult, és a kamera látószögét teljes mértékben ez töltötte ki;
- a meghatározott marási rétegvastagság minősége 100 µm volt;
- nagyfelbontású, színes, makro-anatómiai felvételek készültek (paraméterek: 7360×4912 pixel, 19.5 µm/pixel, 300 DPI, 24-bit);
- eredetileg 1112 képet rögzítettünk a transzverzális síkban, viszont a 3D szoftveres feldolgozás után egyéb tetszőleg síkú rekonstrukciókat is létre tudtunk hozni ugyanazon állatból;
- a fejről készült CT és MR felvételek a közös térbe regisztrálás után közvetlenül megfeleltethetőek lettek a színes képekkel;
- egyes képletek (mint az agy, a koponya vagy az érhálózat) szegmentálásával 3D felületi modelleket hoztunk létre.

A fentiekén túl már több, gyakorlatban alkalmazott eredménye is van a kutatásainknak és a neuroanatómiai ismeretek klinikai alkalmazásának. Így többek közt részt vettünk anatómiai művek illusztrálásában, együttműködés alakult ki a Semmelweis Egyetem humán anatómusáival, közös munkába kezdtünk egy virtuális szemüveges alkalmazást fejlesztő csoporttal, az ELTE kutatóegységén belül fMRI vizsgálatok elemzésében és agyak gyűjtésében segédkezem, és egy állatorvos kollégával együtt rendszeres agysebészeti beavatkozásokat kezdtünk végezni.

Összefoglalásul elmondható, hogy a jelen PhD kutatás során megszerzett elméleti és gyakorlati ismeretek már több területen (így az oktatási, kutatási, illetve a klinikai vonalon is) eddig hasznosnak bizonyuló eredményekkel jártak.

#### **4. Az értekezés új tudományos eredményei**

**Ad 1. Egy beagle kutya agyáról nagyfelbontású, multimodális, makro-anatómiai képsorozat létrehozása.**

Az általunk rögzített színes felvételek jelenleg a hasonló kutyaagy-vizualizációs kutatásokhoz viszonyítva jobb felbontással és részletgazdagsággal, és kisebb mértékű műtermékképződéssel bírnak. A diagnosztikai eljárások képanyaga, valamint a rétegmarásból származó adatok szoftveresen közös térbe lettek helyezve, ami által közvetlenül összehasonlíthatóvá, átsíkolhatóvá, és 3D modellezésre alkalmassá váltak.

**Ad 2. Saját fejlesztésű rétegmarási technika kidolgozása.**

A rétegmarási eljárást annak specializáltsága miatt csak kevesen végzik még a világban. Az alapoktól indulva, különböző hűtési, marási és fényképezési módszereket tesztelve kidolgoztunk egy munkafolyamatot, ami egy összeszokott szakembergárdával lehetővé teszi hazai körülmények között a rétegmarás kivitelezését.

**Ad 3. Kutya fMRI kutatást segítő algoritmusok készítése.**

Az ELTE Természettudományi Karán folyó etológiai kutatások támogatására létrehoztunk egy normalizálási protokollt az eltérő méretű agyak összregisztrálásához, kiválasztottunk egy templát kutya agyat, és egy olyan térképes MR-segédletet készítettünk hozzá, amely tartalmazza a főbb agyterületeket azonosítóit.

**Ad 4. Összetett anatómiai struktúrák 3D modellezése.**

A szoftverekkel kapcsolatos előtanulmányok során elkészítettük egy francia bulldog fej-nyaki területének csont-ér korróziós modelljét, amit digitalizálást követően 3D-ben is kinyomtattunk; lemodelleztük egy sziklacsont külső és belső szerkezetét, aztán az eredeti lócsontról készült fotók mellett megjelenítettük az átlátszóvá tett digitális modelleket is, valamint ingyenesen elérhető animációkat is gyártottunk. Végül egy macska fejének érhálózatát modelleztük le 3D-ben.

**Ad 5. Eredmények az agykutatásban, valamint a kisállatok gyógyításában alkalmazott neuroinvazív ellátásban.**

Ezek az eredmények már a doktori kutatás további fejleményeinek tekinthetőek: a harmadik pontban említett fMRI-kutatások során sikerült például elsőként leírni éber kutyák nyugalmi agyi hálózatát, a modellezési és neuroanatómiai ismeretek pedig hozzájárultak ahhoz, hogy egy új alkalmazott klinikai irány formálódjon meg a hazai kisállat-agysebészetben.

## 5. A doktori kutatás eredményeinek közlései

### Lektorált, impakt faktorral bíró tudományos folyóiratban megjelent publikációk

Czeibert K, Baksa G, Grimm A, Nagy Sz A, Kubinyi E, Petneházy Ö: **MRI, CT and high resolution macro-anatomical images with cryosectioning of a Beagle brain: Creating the base of a multimodal imaging atlas**, PLOS ONE, 14. e0213458, 2019.

Czeibert K, Andics A, Petneházy Ö, Kubinyi E: **A detailed canine brain label map for neuroimaging analysis**, Biol. Fut., 70. 112–20, 2019.

Czeibert K, Baksa G, Kozma I, Pomsár M, Rácz B, Petneházy Ö: **A ló sziklacsontjának 3D-s összehasonlító megjelenítése**, Magy. Állatorvosok, 140. 737–44, 2018.

Szabó D, Czeibert K, Kettinger Á, Gácsi M, Andics A, Miklósi Á, Kubinyi E: **Resting-state fMRI data of awake dogs (*Canis familiaris*) via group-level independent component analysis reveal multiple, spatially distributed resting-state networks**, Sci. Rep., 9. 1–25, 2019.

Petneházy Ö, Czeibert K, Nagy Sz A, Donkó T, Csóka Á, Lassó A, Nemes Cs, Biksi I, Garamvölgyi R, Bajzik G, Falk Gy, Repa I: **Keresztmetszeti képalkotó eljárások (CT és MR) használata anatómiai 3D rekonstrukciókban. 1. rész. A levegőtartalmú képletek CT-alapú 3D modellezése**, Magy. Állatorvosok, 140. 157–68, 2018.



Petneházy Ö, Czeibert K, Donkó T, Csóka Á, Nagy Sz A, Lassó A, Biksi I, Zádori P, Garamvölgyi R, Bajzik G, Vajda Zs, Falk Gy, Repa I.: **Keresztmetszeti képalkotó eljárások (CT és MR) használata az anatómiai 3D rekonstrukciókban. 2. rész. Lágyszöveti és csontos képletek rekonstrukciója: A ló térdízületének CT és MR fúziós modellje**, Magy. Állatorvosok, 140. 223–31, 2018.

Lehner L, Czeibert K, Koltai Zs, Jakab Cs: **Frontalis meningeoma eltávolítása bilaterális transzfrontális feltárással kutyában. Esetismertetés**, Magy. Állatorvosok, 141. 533–45, 2019.

Lehner L, Czeibert K, Csöndes J, Balogh N, Kerekes Z, Jakab Cs: **Az agyalapi mirigy daganatának részleges eltávolítása endoszkóp segítségével az ékcsonton keresztül kutyában. Esetismertetés**, Magy. Állatorvosok, 140. 535–50, 2018.

Lehner L, Jakab Cs, Czeibert K: **Centrális Cushing-kór műtéti megoldása: hipofízis-mikroadenoma sikeres endoszkópos eltávolítása egy Boxer kutyában. Esetismertetés**, Magy. Állatorvosok, 141. 289–300, 2019.

Lehner L, Nagy G, Jakab Cs, Czeibert K: **Ventrikuloszkópia kutyában: parieto-occipitalis ciszta fenesztrációja endoszkóppal az oldalsó agykamra irányába. Esetismertetés**, Magy. Állatorvosok, 141. 145–56, 2019.

Lehner L, Garamvölgyi R, Jakab Cs, Kerekes Z, Czeibert K: **A recurrent suprapituitary ependymal cyst managed by endoscopy-assisted transsphenoidal surgery in a canine: a case report**, Front. Vet. Sci., 6. 2019.

Bálint A, Andics A, Gácsi M, Gábor A, Czeibert K, Luce CM, Miklósi Á, Kröger RHH: **Dogs can sense weak thermal radiation**, Sci. Rep., 10. 1–9, 2020.

### **Könyvek, könyvfejezetek**

Szerzőség: Czeibert K, Baksa G, Grimm A, Nagy Sz A, Horák D, Petneházy Ö: **FlipCat: Macskafej MR- és rétegfelvételei**, Budapest: Műszaki Könyvkiadó Kft., 2015.

Társszerzőség (illusztrálás): Singh B (szerk.): **Dyce, Sack, and Wensing's textbook of veterinary anatomy**, 5th edition. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2018.

Társszerzőség (illusztrálás): **A szemtájék fontosabb anatómiai képleteinek bemutatása (II. Függelék)**; Fenyves I, Szentpétery Zs: **Kérdések és Válaszok a Kisállatszemeszetben**, Budapest: MÁOK Kft., 2018.

Társszerzőség (illusztrálás) Petneházy Ö, Garamvölgyi R, Horn P (szerk.): **Cross-sectional, CT and MR anatomy atlas of the domestic turkey**, Kaposvár: Kaposvári Egyetem, 2015.

## Konferencia prezentációk

Czeibert K, Baksa G, Grimm A, Nagy Sz A, Kubinyi E, Petneházy Ö: **A Beagle brain's multimodal imaging with MRI, CT, cryosectioning and 3-dimensional modelling.** *32nd Annual Symposium of the European Society of Veterinary Neurology (ESVN) and the European College of Veterinary Neurology (ECVN).* Wroclaw, 2019.09.13-14.

Czeibert K, Baksa G, Grimm A, Nagy Sz A, Kubinyi E, Petneházy Ö: **Comparative imaging anatomy of the canine brain with MRI, CT, cryosectioning and 3D-modeling.** *65th Meeting of the American Association of Veterinary Anatomists (AAVA).* Banff, 2019.07.26-29.

Czeibert K, Petneházy Ö, Csörgő T, Kubinyi E: **Comparing brains from different dog breeds based on 3D-endocast modelling.** *12th International Congress of Vertebrate Morphology (ICVM).* Prága, 2019.07.21-25.

Czeibert K, Baksa G, Lehner L, Petneházy Ö: **Anatomical visualisation possibilities and surgical approach of the middle cranial fossa in dogs (*Canis familiaris*).** *32th Conference of the European Association of Veterinary Anatomists (EAVA).* Hannover, 2018.07.25-28.

Czeibert K, Piotti P, Kubinyi E, Petneházy Ö: **Review of the terminology of dogs' (*Canis familiaris*) main cortical structures.** *32th Conference of the European Association of Veterinary Anatomists (EAVA).* Hannover, 2018.07.25-28.

Czeibert K, Sándor S, Egerer A, Kubinyi E: **A Canine Brain and Tissue Bank**. *6th Canine Science Forum (CSF)*. Budapest, 2018.07.03-06.

Czeibert K, Gunde E, Piotti P, Kubinyi E: **Longitudinal assessment of ventriculomegaly in dogs trained for fMRI studies**. *6th Canine Science Forum (CSF)*. Budapest, 2018.07.03-06.

Czeibert K, Baksa G, Grimm A, Kozma I, Fekete I, Falk Gy, Nyíri G, Sótonyi P, Rácz B, Petneházy Ö: **Understanding equine petrosal bone: 3D-reconstruction and virtual endoscopy of the middle and inner ear**. *31th Conference of the European Association of Veterinary Anatomists (EAVA)*. Bécs, 2016.07.27-31.

Czeibert K, Baksa G, Grimm A, Szabó P, Nagy Sz A, Bogner P, Balogh L, Sótonyi P, Rácz B, Petneházy Ö: **Assessment of the canine eye's blood supply using conventional preparation technique, corrosion casting, cryomacrotomisation and 3D-modeling**. *31th Conference of the European Association of Veterinary Anatomists (EAVA)*. Bécs, 2016.07.27-31.

Czeibert K, Baksa G, Grimm A, Rácz B, Petneházy Ö: **A rétegmarás előnyei a humán és állatorvosi keresztmetszeti anatómia fejlesztésében**. *A Magyar Farmakológiai, Anatómus, Mikrocirkulációs és Élettani Társaságok Közös Tudományos Konferenciája (FAMÉ)*. Pécs, 2016.06.01-04.

Czeibert K, Baksa G, Szabó P, Grimm A, Nagy Sz A, Bogner P, Sótonyi P, Rácz B, Petneházy Ö: **A rétegmarrás, mint anatómiai képkalkotó eljárás: humán- és állatorvosi célú vizsgálatok összehasonlítása és fejlesztése.** *Az MTA Állatorvos- tudományi Bizottsága és SzIE Állatorvos- tudományi Doktori Iskolája által szervezett Akadémiai Beszámoló.* Budapest, 2016.01.25-28.

Czeibert K, Baksa G, Kozma I, Grimm A, Fekete I, Handschuh S, Falk Gy, Petneházy Ö: **Experiences in 3D-modeling and printing of a French bulldog skull's composite anatomical structures.** *A Magyar Anatómus Társaság XIX. Kongresszusa.* Szeged, 2015.06.11-13.

Czeibert K, Baksa G, Szabó P, Grimm A, Patonay L, Nagy Sz A, Bogner P, Handschuh S, Rácz B, Petneházy Ö: **From cryosectioning to 3D-modeling: complex visualization of a feline head with milling, diagnostic imaging (CT, MRI) and volume rendering methods.** *A Magyar Anatómus Társaság XIX. Kongresszusa.* Szeged, 2015.06.11-13.

Czeibert K, Baksa G, Szabó P, Grimm A, Patonay L, Nagy Sz A, Bogner P, Handschuh S, Sótonyi P, Rácz B, Petneházy Ö: **A diagnosztikai képkalkotó eljárások (CT/MRI), rétegmarrás és 3D-modellezés együttes alkalmazásának lehetőségei.** *Az MTA Állatorvos- tudományi Bizottsága és SzIE Állatorvos- tudományi Doktori Iskolája által szervezett Akadémiai Beszámoló.* Budapest, 2015.01.26-29.

Czeibert K, Baksa G, Szabó P, Sótonyi P, Rácz B, Petneházy Ö: **Blood supply of the canine brain: a multiway approach with conventional technique, corrosion casting and cryosectioning.** *30th Conference of the European Association of Veterinary Anatomists (EAVA).* Kolozsvár, 2014.07.23-26.

Czeibert K, Petneházy Ö, Rácz B, Sótonyi P: **Képkalkotás rétegmarrással: a kriomakrotomizálás alapjai.** *Academic Az MTA Állatorvos- tudományi Bizottsága és SZIE Állatorvos- tudományi Doktori Iskolája által szervezett Akadémiai Beszámoló.* Budapest, 2014.01.27-30.

Petneházy Ö, Donkó T, Czeibert K, Lassó A, Csóka Á, Petrási Zs, Körösi D, Garamvölgyi R: **Anatomical, CT and MRI cross-sectional atlas of the Pannon Minipig.** *65th Meeting of the American Association of Veterinary Anatomists (AAVA).* Banff, 2019.07.26-29.

Petneházy Ö, Vinczen E, Repa K, Seregi R, Donkó T, Csóka Á, Fajtai D, Czeibert K, Lassó A: **3D-reconstruction of the equine carpal and tarsal joints based on CT and MR image fusion.** *65th Meeting of the American Association of Veterinary Anatomists (AAVA).* Banff, 2019.07.26-29.

Gunde E, Czeibert K, Piotti P, Arany-Tóth A, Kubinyi E: **Ventriculomegaly in dogs trained for fMRI studies: findings and future objectives.** *31th Annual Symposium of the European Society of Veterinary Neurology (ESVN) and European College of Veterinary Neurology (ECVN).* Koppenhága, 2018.09.20-22.

Petneházy Ö, Czeibert K, Donkó T, Csóka Á, Petrási Zs, Lassó A, Garamvölgyi R: **Cardiac CT examinations and reconstructions in different domestic animals and genotypes**. *32th Conference of the European Association of Veterinary Anatomists (EAVA)*. Hannover, 2018.07.25-28.

Petneházy Ö, Czeibert K, Donkó T, Csóka Á, Lassó A, Kozma I: **CT based 3D reconstruction and analysis of the paranasal sinuses in horses, dogs and pigs**. *32th Conference of the European Association of Veterinary Anatomists (EAVA)*. Hannover, 2018.07.25-28.

Kubinyi E, Szabó D, Wallis L, Iotchev I, Sándor S, Czeibert K, Egerer A, Bognár Zs, Tátrai K, Turcsán B, Piotti P: **Senior Family Dog Project: studying cognitive ageing in dogs using an interdisciplinary approach**. *6th Canine Science Forum (CSF)*. Budapest, 2018.07.03-06.

Szabó D, Czeibert K, Kettinger Á, Gácsi M, Andics A, Miklósi Á, Kubinyi E: **Human-analogue resting-state networks in the dog brain**. *6th Canine Science Forum (CSF)*. Budapest, 2018.07.03-06.

Petneházy Ö, Tokaji R, Czeibert K: **Blood supply of the male genital tract in dogs based on conventional preparation, corrosion casting and 3D modeling**. *31th Conference of the European Association of Veterinary Anatomists (EAVA)*. Bécs, 2016.07.27-31.

Petneházy Ö, Czeibert K, Baksa G, Bajzik G, Garamvölgyi R, Repa I: **3D reconstruction of the structures of the equine stifle joint based on CT and MR images**. *31th Conference*

*of the European Association of Veterinary Anatomists (EAVA).*  
Bécs, 2016.07.27-31.

Petneházy Ö, Donkó T, Garamvölgyi R, Takács I, Czeibert K, Repa I: **From cross section to 3D anatomy: problems and solutions.** *4th Annual Conference on Body and Carcass Evaluation, Meat Quality, Software and Traceability (FAIM).* Edinburgh, 2015.09.22-23.

Baksa G, Czeibert K, Grimm A, Szabó P, Gyebnár J, Handschuh S, Petneházy Ö, Bálint P: **Investigation of the small arterial vessels of the metacarpophalangeal joints using cryomacrotomisation.** *A Magyar Anatómus Társaság XIX. Kongresszusa.* Szeged, 2015.06.11-13.

Grimm A, Baksa G, Czeibert K, Szabó P, Handschuh S, Petneházy Ö, Tamás L: **Clinical anatomy of Eustachian tube from the aspect of ventilation disorders.** *A Magyar Anatómus Társaság XIX. Kongresszusa.* Szeged, 2015.06.11-13.

Petneházy Ö, Bajzik G, Zádori P, Vajda Zs, Garamvölgyi R, Czeibert K, Repa I: **3D-modeling of a horse stifle joint based on fused CT and MR images.** *A Magyar Anatómus Társaság XIX. Kongresszusa.* Szeged, 2015.06.11-13.

Petneházy Ö, Czeibert K, Baksa G, Patonay L: **Practical aspects of the corrosion casting technique.** *30th Conference of the European Association of Veterinary Anatomists (EAVA).* Kolozsvár, 2014.07.23-26.