

Szent István Egyetem
Állatorvos-tudományi Doktori Iskola

**Kutyák cerebrospinalis folyadéktereinek
anatómiai viszonyai, térbeli modellezése és
térfogatmérése**

PhD értekezés

Dr. Reinitz László Zoltán

2016

Témavezető és témabizottsági tagok:

.....
Prof. Dr. Sótonyi Péter, DSc
tanszékvezető, egyetemi tanár
Szent István Egyetem, Állatorvos-tudományi Kar
Anatómiai és Szövetani Tanszék
témavezető

.....
Prof. Dr. Halasy Katalin, DSc
egyetemi tanár
Szent István Egyetem, Állatorvos-tudományi Kar
Anatómiai és Szövetani Tanszék
témabizottság tagja

.....
Dr. Baska Ferenc, PhD
tanszékvezető, egyetemi docens
Szent István Egyetem, Állatorvos-tudományi Kar
Patológiai Tanszék
témabizottság tagja

készült 8 példányban. Ez a ... szám példány.

.....
dr. Reinitz László Zoltán

TARTALOMJEGYZÉK

1. Összefoglalás	6
2. Bevezetés	7
3. Irodalmi áttekintés	9
3.1. A kutya agyburkainak anatómiája	9
3.2. A kutya agykamráinak anatómiája	14
3.3. A CSF termelődése, keringése, felszívódása, funkciója és összetétele	15
3.4. Gyógyszerek hatása a CSF fiziológiájára kutyában	18
3.5. A subarachnoidealis tér térfoga	20
3.6. A CSF térfogat <i>in vivo</i> mérésének klinikai jelentősége	27
3.7. A 3D Slicer és volumetriai alkalmazhatósága	29
4. Anyag és módszer	31
4.1. Vizsgálati csoport	31
4.2. Altatás	32
4.3. MRI vizsgálat	33
4.4. Validáció	36
4.5. Számítógépes feldolgozás	37
4.6. Statisztikai elemzés	40
5. Eredmények	41
5.1. A validáció eredményei	41
5.2. Az EC SA tér mérési eredményei	43
5.3. Az agykamrák mérési eredményei	45
5.4. Az IC SA tér mérési eredményei	48
5.5. Az eredmények összesítése	50

6. Megbeszélés.....	52
6.1. A vizsgálati módszer.....	52
6.2. A mérés pontossága.....	55
6.3. Vizsgálati csoport.....	57
6.4. Az altatás.....	58
6.5. Az egyes kompartmentek mérése, modellezése és térfogatai.....	59
6.6. Az összesített eredmények.....	63
6.7. Eredményeink gyakorlati felhasználási lehetőségei.....	65
7. Új tudományos eredmények.....	66
8. Irodalomjegyzék.....	67
9. A doktori kutatás eredményeinek közlései.....	80
9.1. Folyóirat közlemények.....	80
9.2. Lektorálás alatt lévő folyóirat közlemények.....	80
9.3. Konferencia megjelenések.....	80
10. Mellékletek.....	82
10.1. A kutyák tulajdonosaival aláíratott belegeyző nyilatkozat sablonja.....	82
10.2. Az MRI vizsgálat előtti fizikális és neurológiai vizsgálat protokollja.....	83
11. Köszönetnyilvánítás.....	87

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

a.	arteria, artéria
aa	arteriae, artériák
ÁOTK	Szent István Egyetem, Állatorvos-tudományi Kar
BMI	Body Mass Index, testtömeg-index
CNS	Central Nervous System, központi idegrendszer
CSF	Cerebrospinal Fluid, agy-gerincvelői folyadék
EC	Extracranialis, a koponyaüregen kívüli
for.	foramen, lyuk
IC	Intracranialis, a koponyaüregben belüli
ICP	Intracranial Pressure, koponyán belüli nyomás
KE	Kaposvári Egyetem, Diagnosztikai és Onkoradiológiai Intézet
lig.	Ligamentum, szalag
m	minute, perc
MCH	Melanin-Concentrating Hormone, Melanin koncentráció hormon
MRI	Magnetic Resonance Imaging, Mágneses rezonancia vizsgálat
s	second, másodperc
SA	Subarachnoideale, subarachnoidealis
SD	Standard Deviation, szórás
PVI	Pressure-Volume Index, nyomás-térfogat index
r.	ramus, ág
rec.	recessus, tágulat, üreg
rr	ramii, ágak
ROI	Region of Interest, vizsgált terület
TTKG	Testtömeg kilogramm
v.	vena, véna
vv	venae, vénák

1. ÖSSZEFOGLALÁS

Az agy-gerincvelői folyadék vizsgálatának (*liquor cerebrospinalis, cerebrospinal fluid* – CSF) kutyában is nagy klinikai szerepe van különböző diagnosztikai eljárásokban és betegségekben, például a gerincfestés (*myelographia*) során és a vízfejűségben (*hydrocephalus*). Ennek ellenére az összesített térfogatról nagyon keveset tudunk, az irodalomban csupán becslések kerültek közzétételre. A klinikumban alkalmazott eljárásokban, így a különböző, a CSF-be juttatandó anyagok dózisének meghatározásakor is, egyenes arányossági kapcsolatot feltételeznek a CSF térfogata és a testméretek között, annak ellenére, hogy jelentős klinikai tapasztalat kérdőjelezi meg ezt a megközelítést. Ennek nyomán több olyan tanulmány is megjelent, amely a *subarachnoidealis* (SA) térbe juttatott kontrasztanyag vagy gyógyszer mennyiségében a testtömeg függvényében felső határt jelöl meg, vagy nem egyenes arányú alapokra helyezi az adagolást. Az ezen eredmények hátterében lévő valódi anatómiai ok: az SA tér és a CSF térfogat változásának mértéke a testméretek függvényében mindeddig nem került meghatározásra, mivel nem állt rendelkezésre az ezek mérésére szolgáló, megbízható és a gyakorlati körülmények között csoportosan végezhető eljárás.

Jelen kutatás során kidolgoztunk egy teljesen új módszert, ami lehetővé teszi az CSF mennyiségének *in vivo* meghatározását klinikai körülmények között, MRI alapú, számítógépes 3D rekonstrukcióval. A módszert két, egymástól független módszerrel validáltuk 99,96 és $99,8 \pm 3,1\%$ pontossággal. Ezt követően tizenkét egészséges, kan ivarú, 3-5 év közötti keverék kutyának mértük meg az egyes CSF kompartmentek térfogatát, és ez alapján lineáris, de nem egyenes arányossági összefüggést találtunk a testtömeg és a CSF ösztérfogata, valamint egyes kompartmentek térfogata között. Meghatároztuk az egyes kompartmentek egymáshoz viszonyított arányát és a laterális agykamrák aszimmetriájának normál mértékét.

Eredményeink alapján kijelenthető, hogy a SA tér kapcsán felmerülő gyógyszer-, és kontrasztanyag adagolást minden esetben új alapokra kell helyezni, el kell térni az eddig megszokott egyenes arányossági sémától. A meghatározott térfogati értékek és arányok ezen felül önmagukban is segíthetik egyes betegségek diagnosztikáját.

2. BEVEZETÉS

Az agyat a koponyaüregben belül, valamint a gerincvelőt a gerinccsatornában több rétegből álló burkok között veszi körül, a burkok közötti üreget pedig a CSF tölti ki. A CSF nagyrészt az agykamrákban termelődik (Dandy, 1919), és - fajtól függő számú és helyeződésű -, jellemzően a nyúltagyvelő környékén található csatornákon át lép ki az agyvelő külső felületére, illetve innen áramlik tovább a gerinc és az agy köré (Di Chiro et al., 1976). A visszaszívása különböző vénás *plexus*-okon keresztül zajlik, így a CSF nyomására és keringésének jellemzőire az aktuális vénás nyomás közvetlen hatást gyakorol (de Lahunta, 2009). Sűrűsége majdnem azonos a vízével, sejt tartalma minimális, de jelentős mennyiségben tartalmaz cukrot, anyagcsere termékeket és különböző ionokat (Davson, 1967). Élettani jelentősége elsősorban a központi idegrendszer (*Central Nervous System* – CNS) fizikai behatásoktól való védelme, de részt vesz az idegsejtek táplálásában, a felesleges anyagcsere termékek eltávolításában és az ingerületátvivő anyagok transzportjában is (Ropper et al., 2004).

Klinikai jelentősége ennek megfelelően sokrétű. A CSF-ből vett minták elemzése nagy diagnosztikai jelentőségű, ahogy az SA térbe jutott kontraszt anyag megoszlásának vizsgálata (myelographia, CT-myelographia) is. A CSF mennyiségének abnormális megnövekedését rengeteg tényező okozhatja, az így kialakult vízfejűség (hydrocephalus) és/vagy syringomyelia többnyire súlyos, maradandó károsodásokat okoz, terápiájukban a korai felismerés kulcsfontosságú.

A myelographia a humán gyógyászatban háttérbe szorult a mágneses rezonancia vizsgálatán alapuló képalkotó eljárás (Magnetic Resonance Imaging, MRI) térhódításával, de az állatorvosi ellátás piacorientált szerkezetéből adódóan a házi kedvencek, elsősorban a kutyák esetében továbbra is széles körűen használják. Az eljárás során használt kontrasztanyag mennyiség adagolása vitatott (Arany-Tóth et al., 2012), mert ugyan van kimutatható összefüggés az állatok testmérete és a myelographia mellékhatásaként esetenként jelentkező idegrendszeri tünetek között, de ennek háttere feltáratlan (Barone et al., 2002; Lewis & Hosgood, 1992). Egyedül az igazolt, hogy hasonló arányú volumenterhelésre a nagyobb testtömegű kutyák SA terében mérhető nyomás nagyobb arányban nő (Arany-Tóth et al., 2012).

A hydrocephalus gyakori fejlődési rendellenesség, de sok esetben szerzett kórformaként, felnőtt korban is kialakul. Utóbbi esetekben sokszor sikerül a háttérben egy, a CSF szabad áramlását akadályozó képletet azonosítani, de a legtöbbször eredete meghatározatlan marad (Carrison et al., 2001). Kutyákban történő diagnosztikáját nehezíti, hogy a kutya CSF mennyiségére, illetve annak megoszlására vonatkozóan nincs semmilyen értékelhető irodalmi

adat, és nincs a gyakorlati körülmények között, élő állaton, megfelelő megbízhatósággal használható mérési eljárás sem.

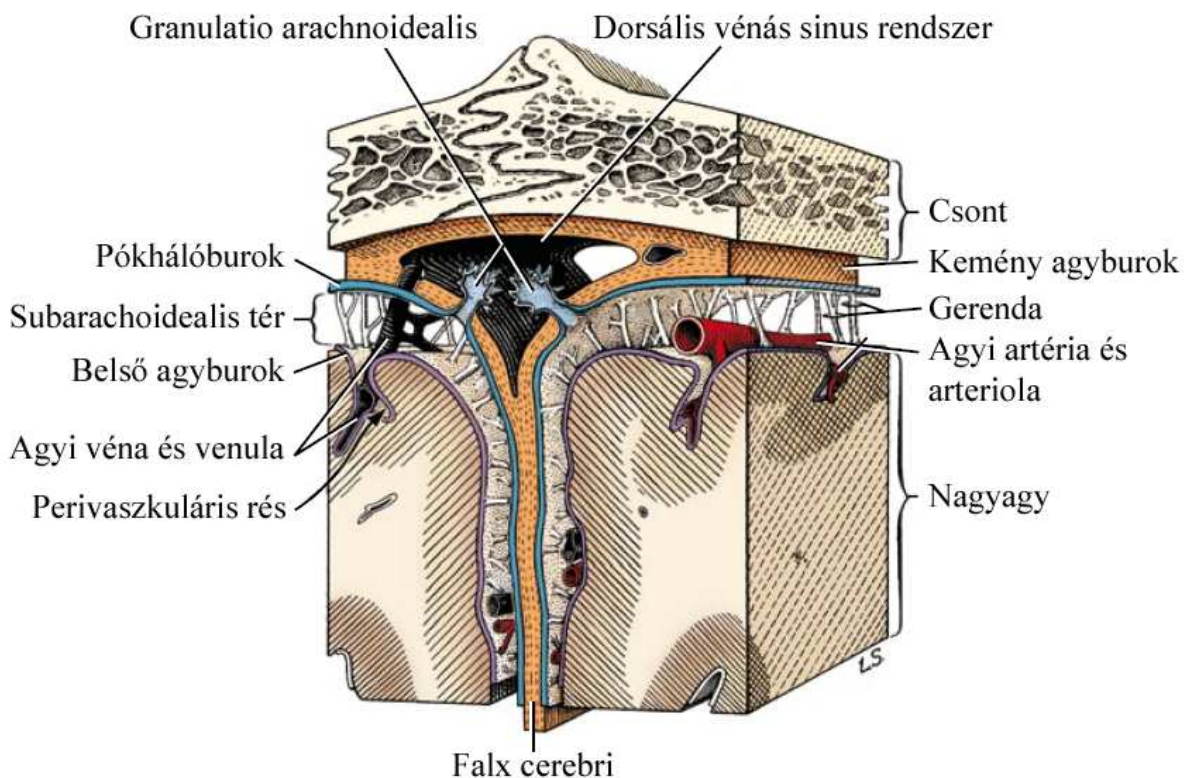
PhD kutatásom keretében azt a célt tűztem ki, hogy kidolgozzunk egy, a klinikai körülmények között is alkalmazható, nagy pontosságú módszert a CSF térfogatának *in vivo* meghatározására és egészséges állatokon végzett csoportos vizsgálattal megállapítsuk a kutya CSF mennyiségére, eloszlására, testméretektől való függésére vonatkozó alapvető összefüggéseket. Kutatásom hosszú távon a SA térbe adandó gyógyszer és kontrasztanyag optimális mennyiségének meghatározását, valamint a hydrocephalus és más, hasonló kórformák diagnosztikájának megkönnyítését célozza. Kiemelt célkitűzéseink között szerepelt, hogy az anatómia oktatása során használható, jó minőségű képeket, számítógépes modelleket, animációkat, és preparátumokat készítsünk.

3. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Az irodalmi összefoglaló leíró anatómiai részei a rendelkezésre álló tankönyvek és atlaszok alapján készültek, amelyek a kérdéses területet egységesen definiálják (Budras, 2007; de Lahunta, 2009; Dyce, 2009; König & Liebich, 2009; Nickel et al., 2004). A latin elnevezésekhez az Állatorvosi Anatómiai Nevezéktant (Constantinescu & Schaller, 2012) használtuk.

3.1. A kutya agyburkainak anatómiája

A központi idegrendszer két fő részből áll, az agyvelőből és a gerincvelőből. Kívülről mindkettőt csontos tok veszi körül: az agyat az agykoponya (páros csontok: halántékcson, homlokcsont, falcson; páratlan csontok: ékcson, fal közötti csont, nyakszirtecsont, rostacsont), a gerincvelőt a gerinc. Utóbbit fajra jellemző számú csigolya alkotja, kutyában általában 7 db nyakcsigolya, 13 db hátcsigolya, 7 db ágyékcsigolya, a 3 csigolyából álló keresztcsont, és fajtától és egyedtől függő számú, jellemzően 3-20 db farkcsigolya (amelyekbe a CNS már nem terjed be, de a csontos csatorna még - egyedileg eltérő hossz - megtalálható). A hát-, és ágyékcsigolyák számában egyéni eltérés (± 1 csigolya) előfordulhat. A csontos külső váz és az idegszövet között találjuk meg az agyburkokat.



1. ábra: Az agyburkok sematikus ábrázolása (de Lahunta, 2009 nyomán).

Megkülönböztetünk kemény agyburkot (*dura mater*), és lágy agyburkot (*leptomeninx*). A *dura mater* szürkés színű, kollagén és elasztikus rostokból álló, kemény tapintású, érszegény hártya. A *leptomeninx* két részből áll, a pókhálóburokból (*arachnoidea*) és a belső agyburokból (*pia mater*). Az *arachnoidea* egy finom, érmentes, kötőszövetes hártya, amelynek sejtjei a *dura mater* sejtjeihez kapcsolódnak. Ezt a hártyát hasonló szerkezetű gerendák, *trabeculae arachnoidealis*, kötik össze a *pia mater*-rel. A *pia mater* ér- és ideg dús hártya, amely mindenhol szorosan körbeveszi a CNS-t. A *pia mater* és az *arachnoidea* közötti területet (1. ábra) subarachnoidealis térnek (*spatium subarachnoideale*) hívjuk, ezt CSF tölti ki.

Az agyburkok szerkezete a koponyán belüli (*intracranialis*, IC) szakaszon eltér a gerinc körüli felépítéstől (*extracranialis* (EC) szakasz). A *dura mater encephali* a csonthártárával szorosan összenő, a csontok felszínét követi, vastagságánál fogva a csontok belső felszínén lévő egyenetlenségeket nagymértékben elsimítja, a koponyaüregbe érkező illetve az azt elhagyó ér-, és idegtörzseket a ki-, illetve belépési szakaszukon hüvelyezi. A különböző csontos képleteket követve helyenként dura-kettőzeteket alkot, amelyek benyomulnak a koponyaüregbe és részt vesznek az agy egyes részeinek elkülönítésében:

Falx cerebri: A *crista sagittalis interna*-n és a *crista galli*-n ered, benyomul a jobb és bal agyfélteke közé, egészen a kérgestestig.

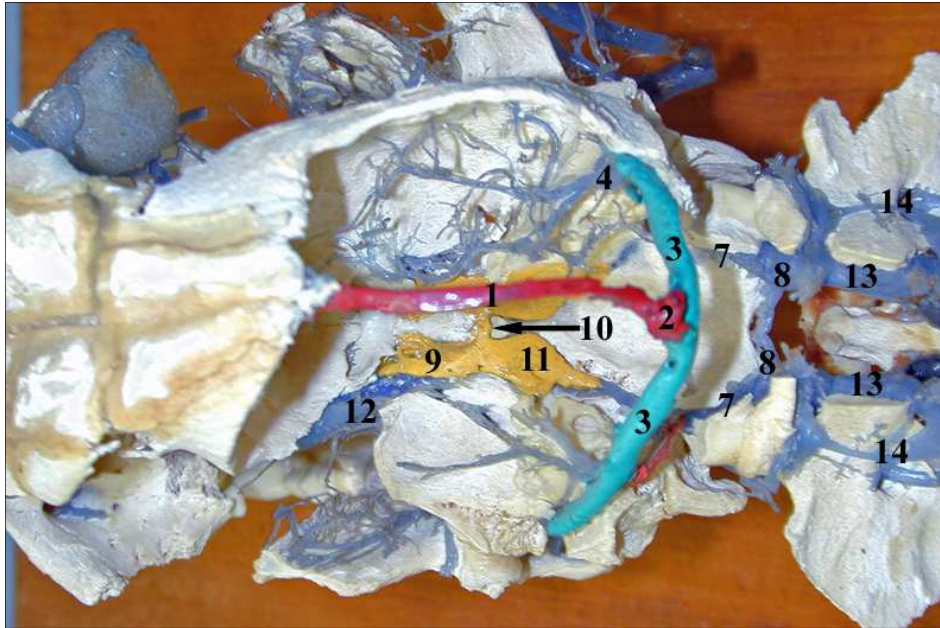
Tentorium cerebelli membranaceum: A kétoldali *crista petrosa*-ról ered, ráterjed a *processus tentorius*-ra, elválasztja egymástól a kisagyat és a nagyagyat. Félhold alakú, ventralis részén a szabad széle a középső agyvelőt (*mesencephalon*) szegélyezi (*incisura tentorii*).

Diaphragma sellae: Caudalisan a *dorsum sellae*-n illetve a *processus clinoides caudalis*-okon, lateralisán a kétoldali *sulcus nervi maxillaris*-ok laterális szélén, cranialisán a *processus clinoides rostralis*-okon ered, elkülöníti a *hypophysis*-t a *hypothalamus*-tól.

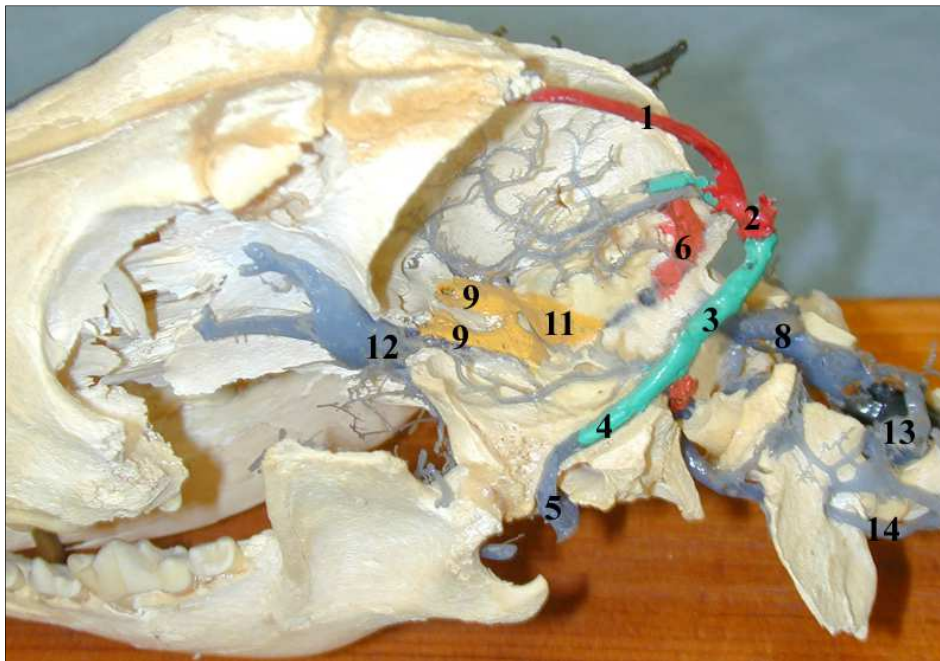
A dura-kettőzetekben billentyű nélküli, állandóan vérrel telt vénás öblök találhatóak, üregüket kötőszövetes gerendák hidalják át. A koponyában alsó (*ventralis*) és felső (*dorsalis*) vénás öblrendszereket különböztetünk meg (2. ábra):

Systema sinus durae matris ventralis: A ventralis sinusrendszer az agyalapi mirigyvet veszi körül több rekesszel. A kétoldali *sinus cavernosus*-t a *dorsum sellae* előtt és mögött egy-egy *sinus intercavernosus rostralis et caudalis* köti össze, caudalisan a *sinus petrosus ventralis*-ban folytatódik, és a *sinus sigmoideus*-ba nyílik. A *sinus sigmoideus* egy-egy ága a *for. jugulare*-n és a *for. mastoideum*-on át lép ki a koponyaüregből (*v. emissaria foraminis jugularis et v. emissaria mastoidea*) a legvastagabb ága pedig *canalis condylaris*-on át a *sinus basilaris*-ba tér. A kétoldali *sinus basilaris*-ok egy *sinus interbasilaris*-sal kommunikálnak és belőlük a vér a *plexus vertebralis internus ventralis*-on keresztül a *v. vertebralis*-okkal vezetődik el. Az alsó vénás rendszert rostralisán a *fissura orbitalis*-on kilépő *v. emissaria fissura orbitalis* köti össze a *plexus*

venosus opthalmicus-sal, caudalisan pedig a *v. emissaria canalis carotici*-n át a *v. maxillaris*-sal kommunikál.



2.A



2.B

2. ábra: A vénás öbölrendszer, korróziós készítmény. Dorsalis („A”) és bal oldali laterális („B”) nézet (University of Pennsylvania School of Veterinary Medicine's Computer Aided Learning, 2011 engedélyével). 1.: *sinus sagittalis dorsalis*; 2.: *confluens sinuum*; 3.: *sinus transversus*; 4.: *sinus temporalis*; 5.: *v. maxillaris*; 6.: *sinus sigmoideus*; 7.: *canalis condylaris*; 8.: *sinus basilaris*; 9.: *sinus cavernosus*; 10.: *sinus intercavernosus rostralis*; 11.: *sinus petrosus ventralis*; 12.: *plexus opthalmicus*; 13.: *plexus vertebralis internus ventralis*; 14.: *v. vertebralis*

Systema sinus durae matris dorsalis: A dorsalis öbölrendszer a *falx cerebri*-ben lévő *sinus sagittalis dorsalis*-ból indul ki, amelybe a *tentorium cerebelli membranaceum* előtt beletér a *sinus rectus*, majd a dura-kettőzetben kétfelé ágazik (*sinus transversus*). A szétválásnál kialakuló öböl neve *confluens sinuum*. A *sinus transversus* a csontos kisagysátor lateralis széleinél két irányba válik szét. Egyrészt, mint *sinus temporalis* a *meatus temporalis*-ba tér és a *foramen retroarticulare*-n keresztül, mint *v. emissaria foraminis retroarticularis* a *v. maxillaris*-ba nyílik. A *sinus temporalis* a kisagysátor oldalán, rostralisán, a sziklacson *pars petrosa*-ja mellett a *sinus petrosus dorsalis*-t is felveszi. A *sinus transversus* caudalis irányban a *sinus sigmoideus*-ban folytatódik, amely így a dorsalis és ventralis sinusrendszereket összeköti. A dorsalis öbölrendszer alakjában és a sinusok arányaiban jelentős eltérések adódnak az egyes állatok koponyatípusának (*brachycephal*, *dolichocephal*, *mesocephal*) függvényében (Carreira et al., 2011).

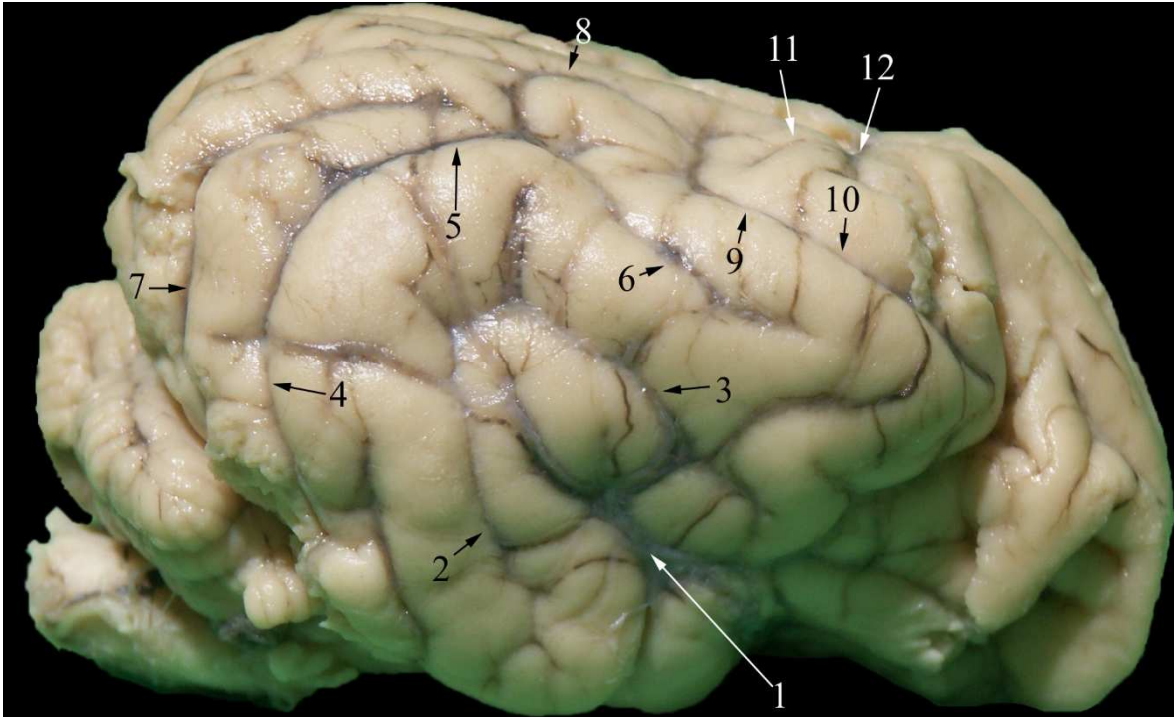
Az EC szakaszon a *dura mater spinalis* nem követi szorosan a csonthártyát, a kettő között egy magas zsírtartalmú, erekkel sűrűn átszőtt szűk terület, az epidurális tér (*spatium epidurale*) alakul ki. A *pia mater* a spinalis szakaszon is szorosan tapad az idegszövethez, ventralisan a *fissura mediana ventralis*-nak megfelelően köteget, dorsalisan pedig az ereket vezető árkot (*sulcus medianus dorsalis*) képez. Kétoldalt apró szalagok (*lig. denticulatum*) sora ered róla, ezek rögzítik a gerincvelőt a pókhálóburokhoz. A gerincvelő végén (*conus medullaris*), a *pia mater* egy köteget (*filum terminale*) bocsát hosszanti irányban, amelynek két része (*filum terminale externum et internum*) különíthető el a *dura mater*-hez való kötődés alapján. Az *internum* („extradurale”) azon része, amely a *dura mater*-ig tart, jellemzően a második-harmadik ágyékcsigolya magasságáig, az ettől caudalisan, a negyedik-ötödik farkcsigolyánál található rögzítésig tartó szakasz az *externum* („intradurale”), amelyet a *dura mater* szorosan körülvesz. A klinikai terminológiában gyakran hivatkozott subdurális tér az egészséges, élő állatban nem létezik, az trauma hatására vagy *post mortem*, a CSF nyomásának megszűnését követően az arachnoidea és a *dura mater* közötti összeköttetés felbomlásával alakul ki a két réteg között (de Lahunta, 2009; Mack et al., 2009). Mivel a *pia mater* szorosan követi az idegszövetet, míg az *arachnoidea* nem, a SA tér egyes a területein tágabb öblök, *cisternae subarachnoideales*-ek alakulnak ki.:

Cisterna cerebellomedullaris (cisterna magna): A SA tér legnagyobb öble a kisagy és a nyúltagy dorsalis felszíne között található, ide nyílnak a negyedik agykamra csatornái.

Cisterna fossae (valleculae) lateralis cerebri: Az agyvelő ventrolateralis felszínén, a *fossa (vallecula) lateralis cerebri* fölött kialakuló tágulat.

Cisterna chiasmatis: a látóideg kereszteződés körüli üreg.

Cisterna interpeduncularis: Az agykocsányok (*crus cerebri*) között kialakuló üreg.



3. ábra: A kutya agyának fő bemetszései jobb laterális nézetben. Saját felvétel.

1.: *fissura pseudosylvia*; 2.: *sulcus ectosylvius caudalis*; 3.: *sulcus ectosylvius rostralis*;
 4.: *sulcus suprasylvius caudalis*; 5.: *sulcus suprasylvius medius*; 6.: *sulcus suprasylvius rostralis*; 7.: *sulcus ectomarginalis*; 8.: *sulcus marginalis*;
 9.: *sulcus ansatus*; 10.: *sulcus coronalis*;

A fenti, különálló névvel rendelkező jelentős ciszternákon felül a SA tér kiöblösödik az agy barázdáinál és hasadékeinál is (3. ábra).

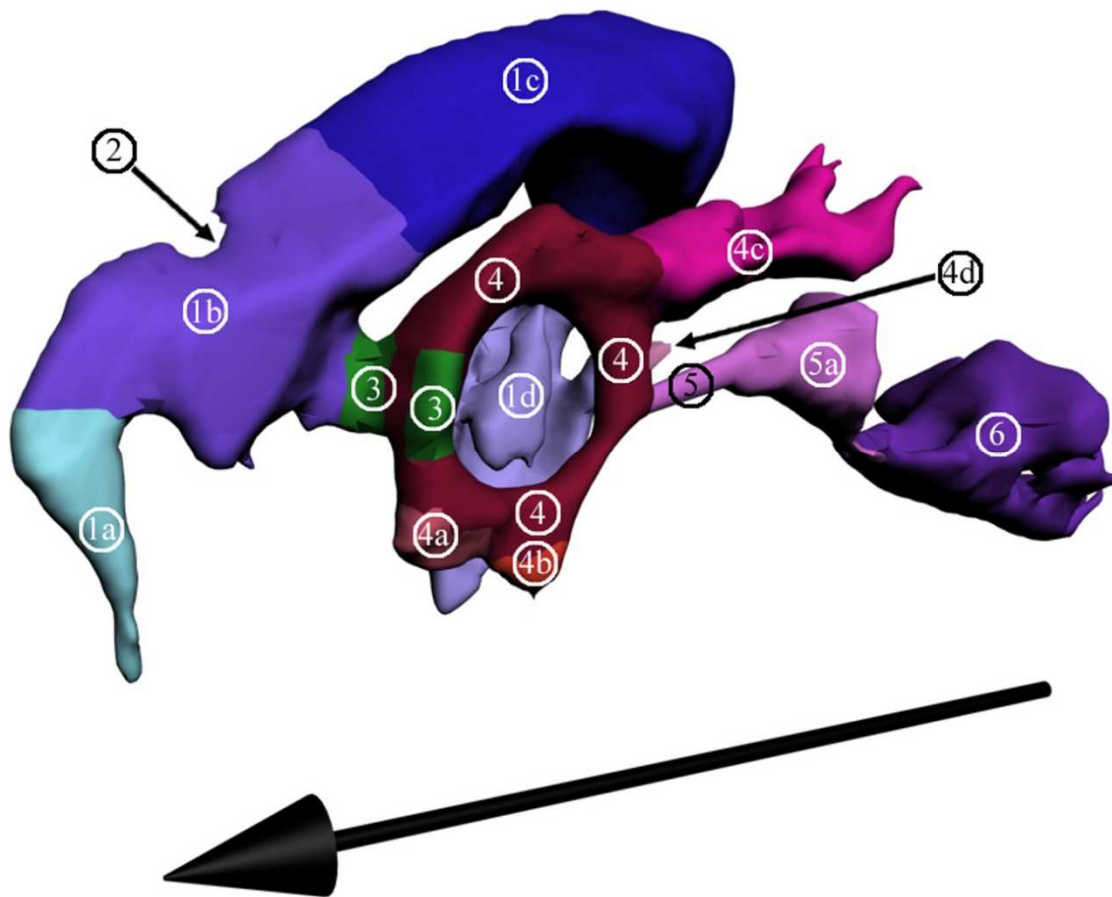
Az agyburkokat az EC területen az adott gerincszelvénynek megfelelő *rr spinalis*-ok látják el vérrel. Az agyburkokat az IC szakaszon tápláló artériákat az 1. táblázatban foglaltuk össze.

1. táblázat: Az agyburkokat az intracranialis területen ellátó artériák.

Ellátó artéria neve	Főág	IC belépés	Ellátási területe
<i>a. condylaris</i>	<i>a. occipitalis</i> (<i>ex. a. carotis externa</i>)	<i>for. nervi hypoglossi</i>	kisagy burkai
<i>a. meningea caudalis</i>	<i>r. occipitalis</i> (<i>a. occipitalis</i> végága)	<i>meatus temporalis</i>	<i>tentorium cerebelli membranaceum</i>
<i>a. meningea media</i>	<i>a. maxillaris</i> (<i>a. carotis ext.</i> folytatása)	<i>for. spinosum</i>	fal- és halántékcsonstájéka
<i>a. meningea rostralis</i>	<i>a. ethmoidalis externa</i> (<i>ex. a. maxillaris</i>)	<i>for. ethmoidale</i> (<i>a. ethmoidalis ex.</i>)	rostralis agyburkok

3.2. A kutya agykamráinak anatómiája

A CNS fejlődésének korai szakaszában, a velőlemez (*lamina neuralis*) két szélének (*plicae neurales*) felemelkedésével alakul ki a velőcső (*canalis neuralis*) és annak közepén központi csatorna (*canalis centralis*). A fejlődés során, ahogy a velőcső cranialis végén kialakulnak az agy részei, ezeknek megfelelően a *canalis centralis* kiöblösödik és agyvelőkamrák (*ventriculi encephali*) alakulnak ki (4. ábra), míg a gerincvelői szakaszon a központi csatorna megmarad egy szűk járatnak, amely a CNS EC szakaszának teljes hosszán végighalad. Az üreg lumenébe a *pia mater* felől helyenként betüremkedik a CSF termelésére szolgáló érfonat, a *plexus choroideus*. Alapját a *pia mater* lazarusztos kötőszöveve képezi, de egyes területeken a



4. ábra: Az agykamrák, bal oldali craniolateralis nézetben, a bal lateralis agykamra eltávolítva. A nyíl a cranialis irányt mutatja. Saját ábra. 1a: jobb lateralis agykamra, *rec. olfactorius*; 1b: jobb lateralis agykamra, *cornu rostrale*; 1c: jobb lateralis agykamra, *pars centralis*; 1d: jobb lateralis agykamra, *cornu temporale*; 2.: *plexus choroideus*; 3.: *for. interventriculare Monroii dexter et sinister*; 4.: harmadik agykamra; 4a: *rec. opticus*; 4b: *rec. neurohypophysialis*; 4c: *recessus suprapinealis*; 4d: *recessus pinealis*; 5: *aquaeductus mesencephali Sylvii*; 5a.: *rec. colliculi caudalis*; 6: negyedik agykamra

kapillárist bélelő *endothel* sejtek és a lument bélelő *ependyma* sejtek egymásra fekszenek, alaphártyájuk (*lamina basalis*) összeolvad.

Az előagy (*telencephalon*) jobb és bal féltékére osztott, üregei a két oldalsó agykamra (*ventriculi laterales*). Az oldalsó agykamra rostralis és temporalis szarvból (*cornu rostrale et temporale*), valamint a kettő közötti *pars centralis*-ből áll. A *plexus choroideus*-t a temporalis szarvban és a *pars centralis*-ban is találunk. A rostralis szarvból a szaglógumó (*bulbus olfactorius*) üregébe egy vékony, hosszúkás cranioventralis irányú kitüremkedés (*rec. olfactorius*) nyúlik. Mindkét lateralis agykamra elülső szarvának ventromedialis felszínén egy-egy *for. interventriculare Monroi* található, amelyek a harmadik agyvelőkamra (*ventriculus tertius*) craniodorsalis ívének oldalába nyílnak. Ez az agykamra a köztiagyvelő (*diencephalon*) üregének felel meg, az agy középsíkjában helyezkedik el, ahol kétoldali látótelepek összenövése (*adhesio interthalamica*) gyűrű alakúvá formálja. A *plexus choroideus*-a a dorsalis ív felett található. A tobozmirigy (*epithalamus*) alá és fölé egyaránt képez egy üreget (*rec. pinealis et rec. suprapinealis*), főleg utóbbi a prominens. További öblöket képez a látóideg-keresztződés fölé (*rec. opticus*), amelynek kezdeti szakasza kommunikál a hipofízis nyelébe képzett üreggel (*rec. neurohypophysialis* vagy *rec. infundibulum*). A lateralis agykamrák és a harmadik agykamra *plexus choroideus*-ainak ellátó artériája egyaránt az *a. cerebri media* (ex *a. carotis interna*). A harmadik agyvelőkamra caudoventralis ívén található nyílás az *aquaeductus mesencephali Sylvii*-be (Sylvius-féle csatorna) vezet, amely caudalis részén egy *rec. colliculi caudalis*-t képez a hátulsó ikertelepek kocsányai közé és a hátulsó agyvelő (*rhombencephalon*) üregébe, a negyedik agykamrába nyílik (*ventriculus quartus*). A negyedik agykamra *pars rostralis*, *pars intermedia* és *pars caudalis* részekre osztható, *plexus choroideus*-a az üreg dorsolateralis falán található. A *pars rostralis* a *pedunculi cerebellares rostrales*-ek között, a *pars caudalis*, amelyik a *canalis centralis*-ban folytatódik, a *pedunculi cerebellares caudales*-ek között helyeződik. A *pars intermedia* dorsalis irányú, sátor alakú tágulata a kisagyvelő üregébe nyúlik, mint a *rec. tecti ventriculi quarti*, két oldalsó tágulata a *recessus laterales ventriculi quarti*, amelyekből két nyílás (*apertura lateralis ventriculi quarti*; *for. Luschkae*) a *cisterna cerebellomedullaris* dorsolateralis felszínébe nyílik. *Plexus choroideus*-ának ellátó artériája az *a. cerebri caudalis* (ex *a. basilaris cerebri*). A *canalis centralis* a *conus medullaris*-nál kiöblösödik (*ventriculus terminalis*), végső szakasza a *filum terminale*-ban található.

3.3. A CSF termelődése, keringése, felszívódása, funkciója és összetétele

A CSF színtelen (legfeljebb kissé opálos), szagtalan folyadék, víztartalma 99%, csupán minimális sejttartalommal bír. Az eltérő víztartalom ellenére ozmolalitása azonos a vérével: 289 mOsm/l (Fishman, 1992); pH értéke annál kicsit alacsonyabb, 7,28-7,32; fehérjetartalma

döntően albumin. A CNS-ben bekövetkező károsodások közvetlenül befolyásolják az összetételét, így biokémiai és citológiai elemzése nagy diagnosztikai értékű, különösen gyulladással járó betegségek esetén (de Lahunta, 2009). Sejt-, és fehérjetartalmának alapértékei a mintavétel helyétől függően elérést mutatnak (2. táblázat), glükóz tartalma, ionösszetétele a vérplazma vonatkozó értékeitől függ (Gaál, 1999).

A CSF elsősorban fizikai védelmet nyújt a CNS-nek a külső fizikai hatások, valamint a koponyán belüli nyomásváltozásokkal szemben. Az idegszövet számára táplálékforrásul is szolgál, az anyagcseretermékek és az ingerületátvivő anyagok szállításával is támogatja az idegrendszer működését. Fontos puffer szerepet játszik a neurális funkciók szempontjából létfontosságú ionegyensúly fenntartásában (Ropper et al., 2004; de Lahunta, 2009).

A jelenleg legelterjedtebb elmélet szerint a CSF részben aktív szekréció, részben filtráció révén képződik az agykamrák *plexus choroideus*-ai (Dandy, 1919), illetve a SA térben a *pia mater*-t behálózó kapilláris hálózat által (Edgar & Bering, 1962). Ugyanakkor a CSF és az agy szövetközi állománya egy funkcionális egységnek tekinthető, amelynek vízterei között a részecskék a mindenkori ozmotikus nyomás viszonyoknak megfelelően áramlanak (Bering, 1974; Orešković & Klarica, 2011).

A CSF-be injektált ionok szervezetre gyakorolt hatásának, ürülésének és így a CSF keringésének mérésére Leusen dolgozott ki egy perfúziós technikát (Leusen, 1949). Ezt többek módosították (Feldberg & Sherwood, 1953; Pappenheimer et al., 1962; Rall et al., 1962), hogy a CSF szintézis mérésére is alkalmas legyen, végül az inulin-tisztulási módszer (Heisey et al., 1962) bizonyult a legmegbízhatóbbnak (Rubin et al., 1966b).

A fenti technikán alapuló mérésekkel megállapították, hogy azonos körülmények között az egyes fajokban az egységnyi mennyiségű *plexus choroideus* CSF termelési képessége azonos, 2,16 ml/óra/100 mg (Oppelt et al., 1964), ugyanakkor a plexusok megoszlása, így az összesített termelés üteme állatfajonként eltér (Cutler et al., 1968). Beagle fajtájú kutyákban a

lateralis és a harmadik agykamra a teljes térfogat kb. 28%-át, a negyedik agykamra 17%-át, míg az EC SA tér 55%-át termeli (Gomez & Potts, 1975). Összehasonlításképp, például bundermajmokban a lateralis és a harmadik agykamra összesen 35%-t, negyedik agykamra 23%-ot, az EC SA tér pedig 42%-t termel (Milhorat et al., 1971), de minden fajra általánosan jellemző, hogy naponta 3-5 alkalommal a teljes CSF térfogat

2. táblázat: A CSF normál összetétele kutyában
(Bailey & Higgins, 1985) nyomán).

	mintavétel helye	
	<i>cisterna magna</i>	<i>spatium lumbosacrale</i>
sűrűség	1004-1006 g/cm ³	
leukocyta	1-4 / μ l (átlag: 1,5)	0-5/ μ l (átlag: 0,6)
vörösvérsejt	0-5/ μ l	0-8/ μ l
össz. fehérje	3-23 g/dl (átlag: 14)	18-44 g/dl (átlag: 28,7)

cserélődik. A kutyák teljes CSF szintézisére vonatkozóan különböző adatokat találtunk: 2,7 ml/óra (de Lahunta, 2009); 2,82 ml/óra (Tipold, 2003); 3,1 ml/óra (Oppelt et al., 1964). A különbséget valószínűleg az eltérő testméretű és fajtájú állatokon végzett mérés okozza (Tipold, 2003), hiszen ugyanezek a források más állatfajokra (ahol a fajták közötti diverzitás kisebb) azonos értékeket adnak meg. Oppelt tanulmányában a kérdéses érték 19 kutyán végzett vizsgálat átlageredménye, ahol a szélsőértékek meglehetősen távoliak (1,2 ml/óra és 4,74 ml/óra). Bár a tanulmányból az egyes értékekhez tartozó testméret adatok nem derülnek ki, mégis felmerül, hogy a teljes CSF termelésben, még hasonló testméretek esetén is, jelentős egyedi eltérések lehetnek. A kor előre haladtával a *plexus choroideus*-okon kimutatható morfológiai elváltozások csökkentik a CSF szekréciót (Masseguin et al., 2005), ezzel párhuzamosan a visszaszívás üteme is csökken (Czosnyka et al., 2001). Ennek ellenére a CSF össztérfogata nő, részben az agy zsugorodása (Good et al., 2001; Walhovd et al., 2005; Wisco et al., 2008b), részben a koponyaacsontok vékonyodása miatt (Royle et al., 2013).

A termelés kifejezett egyedben nem függ a CSF nyomásának rövid idejű változásától, sem emberben (Rubin et al., 1966b), sem kutyában (Bering & Sato, 1963). A termelés üteme független a vérnyomástól is, de befolyásolja a vér és a CSF ozmotikus nyomása; dextránnak a CSF-be juttatásával igazolták, hogy a CSF ozmolalításának a megváltozása drasztikusan és meredeken befolyásolja a termelődését mindaddig, amíg az ozmotikus viszonyok helyre nem állnak (Krishnamurthy et al., 2012).

A CSF az agykamrák összeköttetésein keresztül és a SA tér irányába is szabadon, a nyomásviszonyoknak megfelelően áramlik. Normál körülmények között a kamrákban megtermelt CSF az *aperturae laterales ventriculi quarti*-n keresztül kijut a SA térbe. Innen dorsalis és ventralis irányban is haladva körbeveszi az agyat, valamint cranio-caudalis irányban halad a gerinc körüli SA térben, itt a függőleges sík menti, spirális mozgás is megfigyelhető (Tipold, 2003). A *canalis centralis*-ban a folyadék haladási iránya szintén cranio-caudalis, majd a *filum terminale* területén a SA tér és a *canalis centralis* a sejtek közötti réseken keresztül szabadon kommunikál (Di Chiro et al., 1976; Marín-García et al., 1995). A keringés mindenkori irányát a nyomásviszonyok határozzák meg, így jelentős részben függ a vénás nyomástól, különösen a felszívásában részt vevő vénákban mérhető nyomástól. A különböző elzáródások, ill. keringési és légzési zavarok is befolyásolják, így akár a fentiekhez képest ellentétes irányú áramlás is előidézhető (Brecht, 1920).

A CSF felszívódás a koponyaüregen belül található *granulatio arachnoidealis Pacchionii*-n keresztül (Pacchioni-féle szemcsék), valamint a gerinc teljes szakaszán megtalálható, hasonló szerkezetű ún. *villus arachnoidea*-k (a pókhálóburok bolyhai) segítségével történik a vénás sinusokba (Tripathi, 1977). Ezeken a területeken a pókhálóburok a SA tér egyfajta kitüremkedéseként benyomul a vénás öbölbe. Amikor a vénás nyomás meghaladja a SA tér

nyomását a bolyhok összeesnek, ami megakadályozza a CSF irányába történő transzportot (de Lahunta, 2009).

Miután a Pacchioni-féle szemcsék az egyedfejlődés postnatalis szakaszában érik el végleges fejlettségüket, sőt, emberben csak 6-18 hónapos életkor tájékán különülnek el, a bolyhok kiemelt jelentőségűek (Mack et al., 2009). A gerinc körüli vénás plexusok-ba a *foramina intervertebralia*-k tájékán szintén történik CSF visszaszívás, valamint az I.-es, a II-es és a VIII-as agyidegek mentén is, amikor a koponyacsontok nyílásain haladnak keresztül (de Lahunta, 2009). Kutyákban normál körülmények között is előfordul, hogy a *lamina cribrosa* tájékán a vénás felszívódás mellett némi szivárgás is történik, és a CSF az orrüregben kimutatható (Di Chiro et al., 1972). Az extracranialis területen a CSF felszívódásában nagy szerepe van az ún. „*bulk-flow*”-nak, vagyis az ozmotikus nyomáskülönbségen alapuló passzív transzportnak, különösen a nagyméretű molekulák tisztulása szempontjából (Heisey et al. 1962; Milhorat et al., 1971; Pappenheimer et al., 1962).

A felszívódási pontokon az áramlás egyirányú, és nyomás alapú, tehát visszaszívás csak akkor történik, ha a vénás nyomás kisebb, mint a CSF nyomása. A vénás elvezető rendszerben fellépő legapróbb nyomásváltozások nem csak a CSF keringésére, hanem a SA tér nyomásviszonyaira is azonnal kihatnak, így a CSF nyomása szinkronban van például a légzéssel is (de Lahunta, 2009), a felszívódással pedig egyenes arányt állapítottak meg (Cutler et al., 1968).

3.4. Gyógyszerek hatása a CSF fiziológiájára kutyában

A CSF mennyiségének kóros megnövekedése a koponyában, vagyis a hydrocephalus, változatos, jelentős részben feltáratlan kóroktanú elváltozás, akárcsak a syringomyelia, amely a gerincben zajló üregképződés neve. Mindkét betegség kapcsán kutyákban bizonyos fajtadiszpozíció figyelhető meg (Lewis et al., 2010). Az emberben is előforduló, hasonló klinikumú Chiari szindróma előfordulási aránya kiugróan magas King Charles spániel fajtájú kutyák esetében (Upchurch et al., 2011), a CSF-keringés zavara (Driver et al., 2013) vagy anatómiai rendellenesség (Schmidt et al., 2012) következményeként. Más fajtáknál - sok egyéb mellett (Greitz, 2006) -, daganatos elváltozással (Szabo et al., 2012), porckorongsérvel (Joshi et al., 2013), spondylosis-sal (Landi et al., 2013) hozták összefüggésbe.

A hydrocephalus következményeként idegrendszeri tünetek mellett a csontok alakjának eltorzulása és agysorvadás jelentkezhethet. Korai, illetve csecsemőkori stádiumaiban a CSF termelődését acetazolamid-dal és glicerín-oldat itatásával próbálják csökkenteni a humán gyógyászatban (Ameli et al., 2012; Carrison et al., 2001; Rubin et al., 1966a). A gyógyszert elsősorban olyan esetekben használják, amikor a CSF elvezetésére szolgáló *shunt* létrehozása nem lehetséges, túl kockázatos vagy nem vezetett eredményre, például a *plexus*

choroideus-ok abnormális mennyisége miatt (Bucholz & Pittman, 1991). Az ouabain hasonló, negatív hatással van a CSF termelésre kutyákban is (Holloway & Cassin, 1972), és számos más vegyület (spirolakton, amilorid, amfotericin, vazopresszin) ilyen jellegű hatását mutatták ki nyulakban (Davson & Segal, 1970). Utóbbi tanulmányban azt is igazolták, hogy a széndioxidnak önmagában nincs szignifikáns hatása a CSF termelésre, ami azt is jelenti, hogy az acidózis/alkalózis önmagában nem befolyásolja direkt módon a CSF elválasztást.

Szintén kutyán vizsgálták az omeprazol hatását, amit, mint proton-pumpa gátlót, a klinikumban különböző emésztőrendszeri savtúltermeléses- és reflux-betegségek kezelésére használnak (Javaheri et al., 1997). A vizsgálatokban a CSF termelődésének jelentős, 26%-os csökkenését mutatták ki, de ez specifikus hatásnak bizonyult, a béltraktusban hozzá hasonló hatású, illetve a hatását fokozó SCH 28080 készítmény a CSF termelődését sem önmagában, sem az omeprazollal kombinálva nem befolyásolta, ami ismét a CSF szekréció komplex szabályozására utal.

A vazopresszin, mint a szervezet keringés-szabályozó rendszerének alapvető eleme, nem csak közvetlenül, hanem más, a termelődését serkentő vegyületeken keresztül is kiválthatja a CSF termelődésnek csökkentését. A pontos mechanizmus nagyrészt még feltáratlan, mert a *plexus choroideus*-ok keringésének szabályozásában jelentős állatfajonkénti eltérések vannak (Chodobski et al., 1998; Nilsson et al., 1991).

Vizsgálataink szempontjából a különböző altatószerek hatása a CSF-re különösen fontos volt, hiszen azok közvetlenül, a keringésen keresztül, vagy a *plexus choroideus*-ok keringésére gyakorolt hatásaikon keresztül potenciálisan befolyásolhatják a CSF termelődését és felszívódását.

A halotánról igazolták, hogy a vazopresszinen keresztül csökkenti a CSF szekréciót, de ez a hatás a vazopresszin gátlásával kiküszöbölhető (Maktabi et al., 1993). A korábban már idézett publikációknak megfelelően a halotán CSF termelésre kifejtett hatását sem a hypocapnia, sem a halotánnak bupivacain-hidrokloriddal való kombinálása nem befolyásolja (Artru & Hornbein, 1987). A tiopentál-nátrium és az etomidát csökkentik a CSF kezdeti és maximális nyomását, de nem befolyásolják térfogati változásra adott nyomás reakciót és a nyomás-térfogat index-et (pressure-volume index, PVI) (Artru, 1989a).

Szevoflurán esetében sem önmagában, sem ramifentanillal kombinálva nem mérték változást a CSF termelésben vagy felszívódásban az isofluránhoz képest (Artru & Momota, 2000), de a CSF nyomása a lumbosacralis régióban mindkét esetben nőtt (Talke et al., 1999), valószínűleg az agyi vértérfogatra gyakorolt hatásuk miatt.

Dezflurán és izoflurán alkalmazása esetén is a CSF nyomásának növekedését mérték 2 órással és annál hosszabb altatások során (Artru et al., 1994; Talke et al., 1996), eszerint az altatás hosszának további emelése még jobban növeli a CSF nyomását, de a *v. jugularis externa* nyomására nincs hatással. A hasonló hatások a dezflurán esetében kifejezettebbek, itt a

nyomásnövekedés háttérében a CSF térfogatának növekedését is valószínűsítették. A dezflurán és az enflurán esetében a CSF termelődésének növekedése is megállapításra került (Artru, 1989b; Artru, 1993a).

Az izoflurán a CSF termelődésére nincs hatással (Artru 1984b), de az elvezetési oldalon bekövetkező változás miatt a nyomást és az összesített térfogatot befolyásolja, mégpedig az alkalmazott koncentráció függvényében. Alacsony, 0,6% minimális alveoláris koncentrációnál (MAC) nincs ilyen hatás, 1,1%-nál a felszívódás jelentősen csökken, ezáltal a CSF nyomása nő, e felett a felszívódás felerősödik így nyomás kis mértékben a kiindulási érték alá csökken. A 2,8%-os MAC esetén az agyi keringés kompenzációs mechanizmusai csökkennek, az agy egyes területeinek vérellátása a vér CO₂ szintjének emelkedésével romlik. Ugyanez a hatás alacsonyabb koncentrációnál nem figyelhető meg (McPherson et al., 1989). A nyomásban és a felszívódásban mért változások ugyanakkor a számított értékek szerint még magas koncentrációjú izoflurán vagy enflurán esetében is csak 3-5%-os növekedést okoznak a CSF térfogatban 1 órás altatás során (Artru, 1984a; Artru, 1989b).

Az egy óránál hosszabb izoflurán altatások során a lumbalis szakaszon a nyomás növekedését, valamint a CSF glutamát-szintjének és az agy víztartalmának emelkedését állapították meg (Stover et al., 2004; Stover & Kempinski 2005; Talke et al., 1996). A glutamát megjelenése a CSF-ben nem kívánatos, az idézett szerzők szerint növeli az agyi ödéma kialakulásának esélyét, bár erre vonatkozó irodalmi adat nem áll a rendelkezésre. A megnövekedett agyi víztérfogatból következik az IC tér nyomásának (Intracranial Pressure, ICP) növekedése, ami jól magyarázza a felszívódás erősödését.

Az infúzióban adagolt propofol CSF-re gyakorolt hatását több tanulmány is vizsgálta. A keringésre, illetve ezen keresztül a CSF nyomására gyakorolt kezdeti, jelentős depresszív hatást követően a mért értékek gyorsan normalizálódnak. A CSF nyomása és áramlásának sebessége 4 percen belül visszatért a normál értékekhez (Parma et al., 1989), onnantól se a termelődését, se a felszívódását, se a nyomását nem befolyásolja (Artru, 1993b; Ravussin et al., 1991; Talke, 1996), annak ellenére, hogy passzív diffúzió révén bejut a SA térbe (Dawidowicz et al., 2004).

Összességében, a fent leírt minimális hatások ellenére a szakirodalom az olyan beavatkozásoknál és vizsgálatoknál, ahol a CSF nyomásának, térfogatának jelentősége lehet, az izofluránt javasolja az elsődlegesen választandó inhalációs narkotikumnak, mert egy óránál rövidebb altatás során a kérdéses értékre vonatkozó hatása nem szignifikáns.

3.5. A subarachnoidealis tér térfoga

A kutya összesített CSF mennyiségére, térfogatára nézve egyetlen, értékelhető irodalmi adatot sem találtunk. Az algériai „*Sinoe Medical Association*” honlapja az agykamrák és a

gerincvelő környéki CSF térfogatot 6-7 ml mennyiségben határozza meg (Hammoudi), de ehhez az adathoz semmilyen egyéb információ (a publikáció ideje, a térfogat meghatározásának módja, mekkora állatra érvényes, irodalmi hivatkozás, stb.) nem társul, impakt faktor nélküli, nem lektorált közlemény, a szerzőnek a témában nincs más publikációja. Oppelt és munkatársai, akik a CSF termelődésének ütemét mérték 8-15 kg közötti keverék kutyákban, a teljes CSF térfogatot 12 ml-nek feltétezték (Oppelt et al., 1964). Ebben a publikációban sincs nyoma annak, hogy ez a szám honnan származik, illetve hogy a különböző testméretű kutyákban miért tekintették állandónak. Az újabb élettan és kórélettan könyvek nem közölnek térfogati adatokat, ahogy a régebbiekben is csupán középértéket találtunk (6,5-7 ml – Bokori, 1982), az ennek alapjául szolgáló cikkben (Fankhauser, 1953) van ugyan szélsőérték (0,9-16 ml), de nincs megjelölve, hogy ezek mekkora állatokhoz tartoznak, vagy, milyen módszerrel lettek mérve. A cikk által hivatkozott munkában a kérdéses adatokat 55 elhullott kutyából, csepegtetési módszerrel mérték, citológiai mintavétel során, nincs utalás arra, hogy törekedtek volna a teljes CSF térfogat eltávolítására. Az állatok különböző klinikai betegségeiben szenvedtek, széles korcsoportba tartoztak, testméreteiket nem jegyezték fel. A 18 neurológiailag egészséges állat kora 1-10 év között volt, 1,5-12 ml CSF-et tudtak eltávolítani belőlük a *cisterna magna*-n keresztül (Nigge, 1944).

Az egyes agykamrák térfogatát és aszimmetriáját viszont több, MRI alapú méréssel is vizsgálták, először angol bulldogokon (Vite et al., 1997). A hét kutyán végzett vizsgálatban a teljes kamrai térfogat (lateralis agykamrák, harmadik agykamra, Sylvius-féle csatorna, negyedik agykamra) átlaga 14.8 ml volt (8.6 ml-38.1 ml). Ugyanebben a mérésben az angol bulldogok mellett a mérést két beagle-n is elvégezték, és megállapították, hogy az angol bulldogok kamrai térfogata jelentősen nagyobb. A szerzők azt is kiemelték, hogy a *septum pellucidum* az angol bulldogok mindegyikén hiányosan ábrázolódott, illetve valamennyi alanyban viselkedési zavarokat figyeltek meg. Ebből következően a kérdéses csoport valamennyi tagjában felmerül a szubklinikai hydrocephalus jelenléte, illetve az, hogy az angol bulldogok agykamra térfogata nem összehasonlítható a többi fajtáéval. Ezt megerősíti egy, szintén valamennyi agykamra össztérfogatát mérő vizsgálat (n=3), amelyben $3,069 \pm 1,167$ ml értéket kaptak ismeretlen fajtájú és ivarú kutyáknál (Daniel et al., 1995). A beagle-k laterális agykamráinak egymáshoz való viszonyát külön kutatásban (n=21) is vizsgálták (Kii et al., 1997). Ennek során az agykamrák térfogatát nem számszerűsítették, hanem a kamrák legnagyobb vízszintes és függőleges átmérőit hasonlították az agy különböző méreteihez (magasság, szélesség, hossz), ezek alapján számolták ki a laterális agykamrák térfogatát. Az alanyok 47,6%-ban találtak valamilyen szintű aszimmetriát a kétoldali laterális agykamrák között. DeHaan és munkatársai szintén a laterális agykamrák hasonlóságát vizsgálták ismeretlen korú, kan ivarú Labrador retrieverekben (n=62) MRI segítségével (DeHaan et al., 1994), csoportjukban a kutyák 39%-ban találtak aszimmetriát.

Ezekben a vizsgálatokban 5 mm szeletvastagságú, T1-es súlyozású MRI szekvenciát használtak (Daniel et al., 1995; Kii et al., 1997; Vite et al., 1997), később viszont kiderült, hogy a T1 súlyozású képeken a CSF értékelését műtermékek zavarhatják (Deliganis et al., 2001). Az 5 mm-es szeletvastagság az agykamrák komplex anatómiája miatt olyan szeleteket eredményezhet, ahol a CSF-ként értékelt egyes területek részben agyszövetet is tartalmaznak és fordítva, ami összességében a CSF térfogat túl-, vagy alulbecsléséhez vezethet (Harris et al., 1992). Az eredmények értékelését tovább nehezíti, hogy a térfogatmérési módszerek egyike se volt validálva. DeHaan csoportja pedig az MRI képeket nem mérésekkel, hanem megtekintéses alapon értékelte, aminek szubjektív jellege szintén okozhat torzulást az eredményekben, különösen a kisméretű aszimmetriák esetén. Az eredmények összehasonlítását az eltérő, vagy nem jelölt kor-, és ivar szerinti megoszlás is nehezíti, valamint az a tény, hogy DeHaan mellkasi fektetést használt, míg a többi kutató háti fektetést. A beagle-k és az angol bulldogok ezen felül bizonyítottan hajlamosak veleszületett, szubklinikai hydrocephalusra (Cammermayer, 1961; Selby et al., 1979) így ezen fajták CSF térfogata, megoszlása és lateralis kamráinak szimmetriája csak a fentiek figyelembe vételével hasonlítható más fajtákéhoz.

Az agykamrák méreteinek felvételéhez, illetve az agyhoz viszonyított arányuk megállapításához ultrahangkészülékkel is végeztek vizsgálatokat (Spaulding & Sharp, 1990). Itt konkrét térfogatmérés nem történt, csupán a felvett méretekből annak megbecsülése, hogy a lateralis agykamrák az agy hány százalékát teszik ki.

A humán vonatkozásban az összesített CSF térfogat meghatározásában Leonardo da Vincinek tulajdonítják az első, viaszból készült kamra modellek elkészítését és a kamrai CSF térfogatra vonatkozó becsléseket. Az összesített térfogatot az összes forrás 150 ml körül határozza meg, de meglehetősen széles intervallumban: 140-270 ml (Agamanolis, 2013); 90-150 ml (Ropper et al., 2004); 150-200 ml (Hollán et al., 1972); 140 ml (Davson, 1967; Ross, 1982; Fonyó et al., 2011). Megjegyzendő, hogy a legtöbb forrás vagy középértéket, vagy szélsőértékeket állapít meg anélkül, hogy a testméretekkel kapcsolatban összefüggést keresne, de a testtömeg alapján megállapított értékek is megfelelnek a fentieknek (újszülött: 10 ml/testtömeg kilogramm (TTKG); gyermek 15 kg testsúlyig: 4 ml/TTKG; fiatal gyermek 3 ml/TTKG; felnőtt: 1,5-2 ml/TTKG (Troncin & Dadure, 2009)). Szintén mutatkozik némi eltérés az adatokban a tekintetben, hogy az egyedfejlődés során mikorra éri el a felnőttkori térfogatot, egyes források szerint már 5 éves korra (Jea & Kulkarni), más szerzők szerint ez 13 éves korig kitolódhat (Ropper et al., 2004). Egy tanulmányban radioaktív jódot izotópokkal (I^{131} és I^{135}) jelölt humán albumin molekulákat juttattak gyerekek SA terébe, és ezek megoszlásából számolták ki a kamratérfogatot (Cutler et al., 1968). Az alanyok fizikai jellemzőit (életkor, magasság, testsúly, koponyaátmérő) rögzítették, és ebből megállapítható, hogy a felnőttkori CSF térfogatot meglehetősen korán, akár már 10 éves kor alatt, de jelentős egyéni variációval érik

el. A gyerekek mindegyike különböző, ismert CSF termelődési zavarban szenvedett, és a vizsgálati létszám is alacsony (n=12) így az adatokat fenntartásokkal kell kezelni.

Az egyes folyadékterek közötti megoszlást tekintve kutyára nézve semmilyen, emberre nézve meglehetősen kevés, de összecsengő adatokat találtunk: általánosan elfogadott, hogy a teljes CSF mennyiség mintegy 20-25%-a az agykamrákban, 20-30%-a a gerinckörüli SA térben, a maradék (50-60%) pedig az IC SA térben található (Hollán et al., 1972; Last & Tompsett, 1953; Weston, 1916).

A fenti adatok (a térfogatra és az eloszlásra vonatkozóak is) post mortem lefolytatott, közvetlen mérési eljárással kerültek megállapításra. A modern képalkotó eljárások megjelenésével együtt megkezdődtek a kísérletek a CSF térfogat in vivo meghatározására emberben is. Először pneumomyelographia-val (a CSF leszívása és a SA tér azonos térfogatú levegővel való feltöltése) becsülték meg az EC SA térfogatot. Ezeket a méréseket diagnosztikai céllal, betegeken hajtották végre, nem a térfogatra voltak elsődlegesen kíváncsiak. A szerzőknek nem is volt lehetőségük megbecsülni, hogy a bejuttatott levegő mekkora része került az IC SA térbe, mekkora szívódott fel. Az így kapott, a klinikai eredmények mellett mellékleletként közölt eredmények szerint az EC SA térfogata 65-100 cm³, a második lumbalis csigolyától distalisan lévő dura zsáké 20-35 cm³ volt (Lindgren, 1939; Young & Scott, 1938).

A technológia fejlődésével izotópos-, és CT vizsgálatokat is végeztek az agykamrák térfogatának pontos meghatározására, elsősorban a hydrocephalusos betegségek diagnosztikájának kapcsán, de ezek megbízhatósága gyenge volt, 20-30% közötti hibahatárral (Wyper et al., 1979).

Az MRI megjelenésével a korábbinál nagyobb pontossággal (5,7%) sikerült a kamrai és a teljes IC CSF térfogatot meghatározni hydrocephalusos betegeken (Condon et al., 1986). Ugyanez a munkacsoport egészséges önkéntesek segítségével vizsgálta a CSF megoszlását a koponyaüregben valamint a térfogat összefüggését az ivarral, a korrallal, és a hormonális változásokkal (Grant et al., 1987; Grant et al., 1988; Teasdale et al., 1988). Egészséges alanyokban 122,8±38,7 ml teljes IC CSF térfogatot mértek, amiből 25,3±4,6 ml-t tett ki a kamrai kompartment. A fenti arányok alapján az össztérfogatot nagyjából megegyezik a hagyományos mérési eljárással kapott eredménnyel, de az megoszlás jelentősen eltér. A kutatás továbbá jelentős különbségeket állapított meg mind a nemi vonatkozásban, mind a kor tekintetében. Eszerint férfiak IC CSF térfogata nagyobb és esetükben a korrallal ez az érték jelentősen növekszik, míg nőknél a menstruációs ciklus befolyásolja kis mértékben.

A mérésekhez egy 0,15 T-s gépet használtak, a szekvenciát úgy állították össze, hogy a CSF 200:1 arányú kontrasztkülönbséget mutasson az agy kéreg- és velőállományának összesített denzitásával szemben. A módszer alapja egyetlen, 24 cm vastag szelet (a teljes IC CSF méréséhez), majd egy második, 8 cm vastag szelet (az agykamrák méréséhez)

felvétele volt, amelyeken manuálisan jelölték ki a számítások alapjául szolgáló területet, hogy a CSF-hez hasonló megjelenítésű régiókat (szem, paranasalis sinusok, stb.) kizárják. Ez a vizsgálat semmilyen támpontot nem ad a vizsgálati alanyok testméreteivel és az EC CSF térfogatával kapcsolatban, és a módszer nem alkalmas a kamra és a SA tér háromdimenziós modellezésére.

Az MRI technika fejlődésével lehetővé vált egyes molekulák agybeli eloszlásának meghatározása, a CSF-vel összefüggő hydrocephalus kutatások is ebbe az irányba, valamint a *plexus choroideus*-ok morfológiájának vizsgálata felé mozdultak el. A CSF volumetriai kutatások sok esetben nem a szabad térfogat meghatározására törekednek, hanem az *interstitium*-ba diffundált CSF mennyiségének felderítését célozzák hydrocephalusos betegekben (Bender & Klose, 2009). A kifejezetten kvantitatív jellegű MRI vizsgálatokban is többnyire csak az egyes összetevők (szürkeállomány, fehérállomány, CSF) egymáshoz viszonyított arányát adják meg, a konkrét térfogati értékek az esetekben többségében nem ismertek, ahol mégis, ott az alanyok fizikai jellemzőinek (kor, testtömeg, magasság) hiánya miatt nem értékelhetőek maradéktalanul.

MR alapú, teljes CSF térfogatra vonatkozó mérést egyetlen tanulmány közöl, ahol a T2 súlyozás egy altípusát, a SPACE (Sampling Perfection with Application optimized Contrast using different flip-angle Evolution) eljárást használták a CSF megjelenítésére és mérésére (Hodel et al., 2013). A vizsgálatba 25-84 év közötti egészséges önkénteseket is bevontak (n=12; 5 férfi és 7 nő). A módszerrel az MRI vezérlőjén, külső számítógép vagy szoftver nélkül mérték a CSF összmennyiségét, valamint egyes szakaszok térfogatát. A szerzők az önkéntesek testméreteit nem közlik, és a nemek között sem tesznek különbséget. Az önkéntesekből nyert adatok (3. táblázat) jelentősen eltérnek az irodalmiaktól, nem voltak normál eloszlásúak, valószínűleg az alanyok közötti korkülönbség miatt. A szerzők külön kitérnek a készült szekvencia „fekete-fehér” voltára és a beállításokból adódó magas zajszennyezés okozta mérési hibalehetőségre, ami miatt az adatokat maguk is inkább becslésnek, mint pontos mérésnek tekintik.

Az első, 3D pulzus szekvenciákon alapuló IC CSF térfogatomérést egy norvég kutatócsoport hajtotta végre egészséges önkénteseken (Lundervold et al., 2000). A méréshez 3 különböző szekvenciát (T1, T2 és PD súlyozású pulzus szekvenciák) futattak le az alanyokon és ezek összesítéséből, az ismert anatómiai eloszlások alapján rangsorolták az egyes voxeleket

3. táblázat: A CSF megoszlása az egyes kompartmentekben, SPACE szekvenciájú MRI méréssel. *Hodel et al., 2013 nyomán.*

Teljes CSF térfogat (ml)	331 (271-557)	100%
Teljes SA térfogat (ml)	297 (251-512)	88,13%
IC SA térfogat (ml)	238 (162-381)	71,90%
EC SA térfogat (ml)	74 (41-131)	22,36%
Agykamra térfogat (ml)	26 (14-45)	7,85%

és határozták meg a hozzájuk tartozó szöveti típust. A kapott össztérfogat ($159\pm 18\text{ml}$) magasabb a Condon által közölt eredményeknél, és túllépi a teljes CSF térfogatra jelenleg elfogadott középértéket. A kamrai kompartment térfogata mind abszolút értékében, mind arányában nézve kisebb úgy a Condon által mért, mint a hagyományos értékeknél ($14\pm 6,5\text{ ml}$; az IC kompartment $8,8\pm 4\%$ -a).

Skizofrén betegek agy-, agykamra és IC CSF térfogatát mérték egy vizsgálatban, T1-es súlyozású MRI képek felhasználásával, a MEASURE nevű, az MRI-től független szoftverrel, amely különböző matematikai megközelítéssel számolt rácsok segítségével határozza meg a térfogati értékeket. A vizsgálatba 66 egészséges önkéntest is bevontak, akiknek mért kamratérfogata $11,6\text{ cm}^3$ volt a férfiak, $8,3\text{ cm}^3$ a nők esetében, IC SA térfogatukat pedig $109,8\text{ cm}^3$ -nek és $104,7\text{ cm}^3$ -nek mérték. A vizsgálat során az IC SA térfogatot nem mérésével, hanem a mért össztérfogatból a mért agytérfogat és a mért kamratérfogat kivonásával kapták meg. A kapott eredményekben az alanyok magasságát és korát csak átlagértékként tüntették fel, az EC SA térfogatot nem mérték, az egyes alanyok testméreti viszonyait nem közölték (Arango et al., 2008).

Szintén skizofréniában szenvedő és egészséges betegek különböző agyi morfológiai paramétereinek összehasonlítását végző vizsgálat sorozatban írták le a nők IC SA térfogatát és a laterális agykamrák térfogatát (Koo et al., 2006a). Ebben a vizsgálatban a CSF elkülönítése nem volt alapvető fontosságú, a többi üreggel nem foglalkoztak. Az egészségesekre kapott értékek aránya jelentősen eltér az irodalomban megjelöltektől és nem mutat egyezést a már bemutatott táblázattal sem: az egyes laterális agykamrák térfogatának átlagát $6,29\text{ ml}$ -nek (bal) és $6,00\text{ ml}$ -nek (jobb), az IC CSF térfogatot $127,2\text{ ml}$ -nek mérték az egészséges alanyokban.

Edsbagge és munkatársai egészséges, idős alanyokon külső szoftver bevonásával, a gerincvelő és a SA tér manuális kijelölésével mérték meg az EC SA térfogatot, a kapott eredményeket az alanyok testméreteivel is összevetették. Eredményeik szerint az alanyok magassága, testtömege és a gerincvelő hossza illetve térfogata korreláltak egymással, de a CSF térfogatával kapcsolatban semmilyen összefüggést nem találtak, még a testtömeg-index (Body Mass Index – BMI) vizsgálatokkor sem (Edsbagge et al., 2011). Ez a kutatás foglalkozott egyedül a CSF-nek az egyes gerincvelő-szakaszok közötti megoszlásával (nyaki szakasz: $19\pm 4\%$; mellkasi szakasz: $45\pm 6\%$, lumbosacralis szakasz: $31\pm 7\%$), a lumbosacralis szakasz tekintetében a korábban említett pneumomyelographia-s eredményekhez hasonlót kaptak.

Klinikai tüneteket mutató betegekben vizsgálták a lumbosacralis régió intradurális térfogatát is MRI alapú 3D képképző eljárással (Lee et al., 2001; Prats-Galino et al., 2012; Sullivan et al. 2006). Prats-Galino PC munkaállomáson, független szoftver használatával, az egyes lépések szükség szerinti manuális korrekciójával határozta meg a kérdéses értékeket. Sullivan hasonló mérési eljárást alkalmazott, de ott manuálisan kellett a területeket kijelölni, és térfogati

értékeket a voxel-térfogat alapján számították ki. Ebben a tanulmányban részletesen leírják a résztvevők testi adottságait, de a végső eredményekkel nem párosítják. Lee 3D fast-spin MRI technikát használt, szemben a másik két tanulmány T2 súlyozású szekvenciáival, de a végső mérési eredmények egyeznek.

A rekonstrukciós 3D technológiák elterjedése előtt az MRI képekből más technikával is mértek térfogati értékeket a T12-S1 szakaszon egészséges önkéntesekben (Hogan et al., 1996). Ebben a vizsgálatban nagy egyedi varianciát állapítottak meg a térfogati értékekben, több fizikai paraméter mérésével azt is kimutatták, hogy a nagyobb BMI-vel rendelkező emberek CSF térfogata arányaiban kisebb. A térfogati eredményeket később hasonló vizsgálati módszerrel megerősítették (Carpenter et al., 1998; Higuchi et al., 2004). Ez némiképp ellentmond Edsbagge már idézett vizsgálatának, aki nem talált összefüggést a CSF térfogat és a BMI között. Ennek az oka az lehetett, hogy vizsgálatában nem volt elég nagy a különbség a két vizsgált csoport BMI átlaga között, ugyanakkor Edsbagge más területet vizsgált, így eredményei az egész EC SA régióra értendők, míg a másik két csoport csak a lumbális területet mérte.

Az MRI alapú CSF térfogatméréseket a legtöbb esetben validálták, ezek eredményeit a 4. táblázatban mutatjuk be. Csak Condon és Prats-Galino végzett validálási eljárást minden egyes méréshez, a többi vizsgálatban azt külön végezték. Lee a gerinc felépítését szimuláló (9,5 mm átmérőjű belső rúd egy 16 mm átmérőjű csőben) műanyag fantomot használt, de nincs adat arra vonatkozóan, hogy a fő méreteket és arányokat mi alapján határozták meg. Sullivan vizsgálata során egy tetemből eltávolított gerincvelőt mért ismert mennyiségű (1500 ml) vizet tartalmazó tartályban, Condon és Prats-Galino egyszerű, üreges hengert használt, Hodel pedig műanyag agymodellt, szintén 1500 ml folyadékban (Ringer-laktát infúzió). Edsbagge és Koo nem írtak le validálási eljárást, Higuchi és Carpenter pedig Hogan vizsgálatára hivatkoznak.

A nagy pontosságú validáció ellenére a mért adatok nem egyeznek a post mortem mérésekkel kapott, elfogadott élettani értékekkel, például Hodel annak több mint a dupláját mérte (3. táblázat). Koo is olyan eredményt kapott az IC CSF térfogatra (127,2 ml; Koo et al., 2006a), ami alig kevesebb, mint a valamennyi kompartment ösztérfogatának tekintett középértékérték (150 ml). Ugyanebben a régióban ehhez hasonló, bár valamivel alacsonyabb értékeket mért Arango is (Arango et al., 2008). Hodel eredményei a szélsőségesen kontrasztos szekvencia miatt megkérdőjelezhetőek, de Koo és

4. táblázat: Az irodalomban talált, MRI-vel történő CSF térfogatmérés validálására szolgáló fantommérések eredményei.

Condon et al., 1986	96,1-103,9%
Lee et al., 2001	95,9%
Sullivan et al., 2006	98,6-101,4%
Hodel et al., 2013	98,5%
Prats-Galino et al., 2012	98,97%-101,51%

Arango esetében ilyen jellegű technikai akadály nem merült fel. Az EC térben Edsbagge 81 ml-es CSF átlagtérfogatot mért MRI-vel (Edsbagge et al. 2011), ami összevág a pneumomyelographia-s mérésekkel (65-100 ml; Lindgren, 1939; Young & Scott, 1938), de amiből a korábban leírt arányok alapján 300-400 ml-es össztérfogat következik. Hasonló számítással az összes többi, konkrét térfogatértéket tartalmazó MRI alapú mérésnél az összesített térfogatérték az irodalomban elfogadott középérték többszöröse, amiből az következik, hogy a post mortem mérések nem tükrözik az in vivo viszonyokat.

A CSF eloszlásával kapcsolatos MRI vizsgálatot csak egyet találtunk (Bijsterbosch et al., 2013), de itt sem volumetriai szempontok alapján készült a publikáció, hanem az IC CSF helyeződésének változását vizsgálták a fej mozgásának hatására, egészséges embereken. Az MRI adatokat az SPM8 statisztikai képanalizáló szoftverrel értékelték, a jelintenzitás különbségek alapján a CSF elhelyezkedésére vonatkozó színekódolt valószínűség-térképeket hoztak létre. Ezekon megállapították, hogy a CSF megoszlása függ a fej pozíciójától, a földhöz közelebbi oldalon mindig vékonyabb a folyadékréteg.

3.6. A CSF térfogat *in vivo* mérésének klinikai jelentősége

A SA tér és a CSF klinikai jelentősége sokrétű. A CSF összetételének változása a központi idegrendszerben bekövetkezett gyulladásokra, daganatokra és vérzésekre, degeneratív elváltozásokra utalhat (de Lahunta, 2009; Karsai, 1998).

A hydrocephalus enyhe formáinál, illetve korai stádiumaiban a diagnózist a kamrák térfogatára vonatkozó normálérték, illetve a megbízható mérési eljárás hiánya megnehezíti (Edsbagge et al., 2011). A CSF termelődésének és felszívódásának vizsgálataiból kiderült, hogy a hydrocephalust szinte mindig a felszívódás valamilyen zavara okozza (Gjerris et al., 1982), ami kísérletesen a kaolinnak az SA térbe juttatásával igazolható (McAllister, 2006). A zavart felszívódás ellenére nem minden esetben jár a hydrocephalus a nyomás növekedésével (Hakim, 1964), ahogy a megnövekedett nyomás se okoz feltétlenül vízfejtést (Göbel et al., 2012; Kosteljanetz 1984). A normál ICP melletti hydrocephalusok esetében is igazolták, hogy CSF eltávolítása után az agytérfogat megnő, ami a CNS szövetközi állományába történő szivárgás potenciális szerepére hívja fel a figyelmet (Singer et al., 2012). A CSF térfogatának folyamatos monitorozására patkányokban dolgoztak ki kísérleti modellt (Basati et al., 2012), de ez a klinikumban nem alkalmazható. A CSF mennyiségének, eloszlásának non-invazív mérése és az élettani alapértékek meghatározása a fenti betegségek diagnosztikájában jelentős lépés lenne.

A SA tér klinikai vonatkozásainak másik két fő területe a humán gyógyászatban elterjedt spinális anesztézia és az állatorvosi gyógyászatban még mindig széles körűen használt myelographia. Spinális érzéstelenítésnél a jelenleg érvényes adagolási ajánlások nem

elsősorban a SA tér potenciális méretkülönbségein alapulnak, a felnőttekre vonatkozó adagolást a páciens testméretei alig befolyásolják (Ozdoba, 2011). Neuroaxiális érzéstelenítési technikák során, felnőtt betegek esetén, jellemzően az érzésteleníteni kívánt régió beidegzésének helye, ill. az elérni kívánt blokk jellege (csak sensoros, vagy sensoromotoros) határozza meg a beadandó gyógyszer volumenét. Befolyásoló tényező lehet még az emelkedett hasúri nyomás (pl. terhesség), a beadás helye, a beadás sebessége és módja, valamint a beadott gyógyszer farmakokinetikai és kémiai tulajdonságai (koncentráció, sűrűség, lebontás). A felnőtt páciens testi paramétereinek spinalis anesztéziában szerepe van ugyan a beadandó gyógyszer volumen meghatározásában, de itt is az elérni kívánt érzéstelenség alapján dozíroznak elsődlegesen, extrém esetben az alapértéket a klinikai rutin alapján igazítva a beteg méreteihez (Longnecker et al. 2008; Bogár 2008; Smith et al., 2009). A bevett gyakorlatot megkérdőjelezi egy vizsgálatsorozat, amely igazolta, hogy az érzéstelenség beálltának idejét és annak tartósságát a CSF térfogata a kérdéses területen és a beteg pozíciója is jelentősen befolyásolja (Carpenter et al., 1998; Higuchi et al., 2004; Higuchi et al., 2005).

A myelographia során használt kontrasztanyagok dózisajánlásai testtömeg alapúak, esetenként maximum-érték meghatározással (Arany-Tóth et al., 2012), annak ellenére, hogy az általános klinikai tapasztalat és irodalmi források is azt mutatják, hogy a nagyobb testtömegű állatokban a myelographia-t követő különböző idegrendszeri tünetek kialakulása valószínűbb (Arany-Tóth et al., 2008; Barone et al., 2002; Lewis & Hosgood, 1992; Schmidt 1980). Humán vonatkozásban a mellékhatásokat döntően a jódvegyületek neurotoxikus hatásának tekintik (Holland, 1993), de igazoltak kismértékű korrelációt a mellékhatások valamint a felhasznált jódvegyületek teljes mennyisége és a páciens kora között is (Schmidt, 1980).

Tehát míg a humán dózisszámítás lényegében eltekintenek a testméretekből eredő különbségektől, az állatorvosi medicinában alapvetően lineárisnak tekintik az állat tömege és a CSF térfogata közötti kapcsolatot. Ez az összefüggés általában igaz is, de a SA térfogatra nem alkalmazható, mert a gerincvelő átmérőjének változását a SA térfogatnak a köbshöz közelítő arányban kellene követnie (Csákvári et al., 2008), mivel a csigolyák alakjában a méret növekedésével számottevő változás nem történik (Feeney et al., 1996).

Mindkét területen fontos feladat a teljes CSF térfogat és a testalkat, illetőleg a testméretek közötti esetleges összefüggés feltárása és megértése a dózisszámítás pontosítása, ezáltal a biztonságosabb kezelés megteremtése végett.

3.7. A 3D Slicer és volumetriai alkalmazhatósága

A 3D Slicer nevű program fejlesztését a Massachusetts Institute of Technology Surgical Planning Laboratory részlegében kezdték el a Brigham and Women's Hospital-ban 2001-ben. A szoftver az orvosi keresztmetszeti képkalkoló eljárások által létrehozott képsorozatokon komplex szegmentációs, 3D vizualizációs, képelemző és mérési algoritmusok lefuttatását teszi lehetővé (Fedorov et al., 2012). A 3D Slicer klinikai felhasználása nem engedélyezett, de oktatási-kutatási célra szabadon igénybe vehető, az Internetről ingyenesen letölthető.

A program 3D vizualizációs és volumetriás alkalmazhatósága széles körben dokumentált, elsősorban központi idegrendszeri méréseket végeznek a segítségével. Egy korai verziójával agykamra térfogatmérést is végeztek (McConnell et al., 2004), hydrocephalusos betegeken. Sok kutatócsoport használja a skizofrénia morfológiai jeleinek azonosítására különböző agyi struktúrák egészséges és beteg embereken mért térfogatának összehasonlítása alapján. A vizsgált területek között szerepel jól körülírható anatómiai képlet (*amygdala* - Capitão et al., 2011; *nucleus caudatus* - Koo et al., 2006b; *bulbus olfactorius* - Nguyen et al., 2011), és egyes nagyobb agyi régiók is (*regio orbitofrontalis* - Nakamura et al., 2008; *regio occipitalis* - Onitsuka et al., 2007). A CSF térfogat irodalmi feldolgozása során már bemutatott laterális agykamrai CSF és IC SA térfogatmérés (Koo et al., 2006a) is ezzel a programmal történt egy komplexebb vizsgálati protokollban, aminek fő célja a teljes *neocortex* és a fehérállomány térfogati arányának egyidejű vizsgálata volt.

Agydaganatok térfogatának és a fehérállomány-infiltráció mértéknek meghatározására, sebészeti tervezésre (Talos et al., 2007), továbbá agysérülést, agyvérzést szenvedett betegek esetében a különböző szövetek illetve vérzések, a vérrögök térfogatának összehasonlítására, az ép szövetek mennyiségének, arányának meghatározására is bemutatták már a 3D Slicer potenciálját (Irimia et al., 2011; Strik et al., 2005).

Bár a program fő alkalmazási területe az agyi struktúrák és elváltozások mérése, sok más szerv vizsgálatában is használják, így a női medencefenék kutatására, annak 3D rekonstruálására; a záróizmok térfogatának az inkontinencia tünetekkel, illetve a hasúri nyomással való összefüggések kutatására (Cornella et al., 2003; Fielding et al., 2000; Hoyte et al., 2001). A reumatológiában a térdízület felszínének (Brem et al., 2007), és térfogatának méréséről (Hunter et al., 2003a) valamint a térfogat fájdalommal való összefüggéséről (Hunter, 2003b) találtunk irodalmat.

A fenti mérések mindegyikében a képsorozatok betöltése után a vizsgálni, mérni kívánt területet (Region of Interest – ROI) teljesen manuális módon a 3D Slicer-be épített kézi szelekciós és demarkációs eszközökkel különítették el, szeletről szeletre haladva a képsorozaton. A programnak ugyanakkor vannak olyan algoritmusai, amelyek lehetővé teszik

az egyes területek automatikus kiemelését, majd a szelekció manuális pontosítását (félautomata módszer).

Teljesen automata mérésorozatot nem találtunk az irodalomban, csak egy rövid esetleírásban használják ezt a módszert; tüdőben talált daganat áttétek CT képeinek 3D vizualizációjára, a csomók méreteinek, formáinak bemutatására (Revannasiddaiah et al., 2013).

Félautomata mérési eljárást használtak koraszülött és rendes időben született csecsemők nagyagyterfogatainak, szürke és fehérállományának két éves korukban történt összehasonlítására (Shah et al., 2006), valamint az állcsonti öböl és az orrüreg térfogatainak összehasonlító analízisére, utóbbit CT képek alapján, kifőzött koponyákon (Butaric et al., 2010). Egy vizsgálatban a *transoesophagealis* ultrahangképeken egy ROIExtract nevű programmal határozták meg a ROI-t, ezt követően a Slicerben mérték meg a *mitralis* billentyűk térfogatát és elemezték alaki deformitását, potenciálisan egy sebészeti beavatkozás megtervezésére (Verhey et al., 2006).

A 3D Slicer nem csak a lementett adat feldolgozására alkalmas, hanem megfelelő környezetben az élőképek, elsősorban az ultrahang felvételek analízisére is. Ezt demonstrálták egy kísérletben, amikor a programmal agykamrai endoszkópot szimuláltak MRI képek alapján (Nakajima et al., 2007).

A nagyszámú humán vonatkozású vizsgálat mellett meglehetősen kevés olyan irodalmat találtunk, ahol állatokon való alkalmazását írták le. Szavannacerkókok (*Chlorocebus pygerythrus*) és bundermajmok (*Macaca mulatta*) agyának atlaszait készítették el a segítségével (Fedorov et al., 2011; Wisco et al., 2008a). Utóbbi munka során a CSF IC frakcióit is 3DSlicer-rel mérték meg (Wisco et al., 2008b). A Harvard Egyetem kutatói makákókon az egyes idegpályák lefutását vizsgálták hisztokémiai módszerekkel, az élő állatok idegpályáit altatásban megfestették, majd pár napos inkubáció után az állatokat feláldozták és a fixált agyakon MRI vizsgálatot végeztek. Ezt a képsorozatot a szövettani metszetekkel együtt töltötték be a szoftverbe, így 3D-ban jelenítették meg az idegpályákat (Dauguet et al., 2006). Sertéseken CT angiographias képsorokon a szívizom térfogatát mérték az infarktus kockázatának felmérésére (Zhu et al., 2011).

A fenti vizsgálatokat - akár emberi, akár állati alanyokon végezték - minden esetben a korábban részletezett licenszkriétiumoknak megfelelően - csupán utólagos adatelemzésre, kutatómunkára használták, nem a diagnózis pontosítására, vagy egyéb, közvetlen klinikai hasznosításra. A fenti példákból jól látható, hogy a 3D Slicer egy nagy pontosságú, megbízható eszköz, amely alkalmas a megfelelően elkészített sorozatfelvételek pontos elemzésére.

4. ANYAG ÉS MÓDSZER

Jelen értekezés fő célja a kutyák CSF térfogatának pontos meghatározása, a testméretekkel való összefüggéseinek vizsgálata.

A CSF termelődésének, keringésének és felszívódásának élettani sajátosságai miatt a post mortem mérések használatát elővizsgálati módszerként is elvetettük és az in vivo MRI technika kizárólagos alkalmazása mellett döntöttünk. Mivel ilyen jellegű átfogó mérésről nem találtunk hivatkozást, első lépésként a meglévő humán mérések tapasztalatait felhasználva a mérési protokollt kellett kidolgozunk.

4.1. Vizsgálati csoport

A kutatást a Szent István Egyetem Állatorvos-tudományi Kar (ÁOTK) Munkahelyi Állatkísérleti Bizottsága hagyta jóvá. A mérési eljárás kidolgozásához és validálásához szükséges előtanulmányokban két kutya vett részt, amelyek diagnosztikai célú vizsgálatokra érkeztek a Kaposvári Egyetem Diagnosztikai és Onkoradiológiai Intézetébe (KE), neurológiai tünetektől mentesek voltak, és tulajdonosaik írásban hozzájárultak a CSF kimutatását célzó szekvenciák lefuttatásához is az állatokon.

A két kutya 0042/2012 és 0043/2012 azonosító számot kapta az Intézet HACCP tanúsítványú betegnyilvántartó rendszerében. A 0042/2012-es állat beagle fajtájú, 7 éves korú, bicolor színű, ivartalanított nőstény, a vizsgálat idején 14,6 kg tömegű volt, a 0043/2012-es állat pekingi palotakutya fajtájú, fehér színű, 4,5 éves korú, szuka ivarú, a vizsgálat idején 3,5 kg-nak mértük.

A sorozatmérésbe 12 kutyát vontunk be. Az állatok mindegyike magántulajdonban volt, a tulajdonos írásban hozzájárult a vizsgálatokban való részvételhez (1. melléklet), de a költségek és a kockázatok az érintett intézményeket terhelték. Az irodalomkutatás és az előtanulmányok alapján csak azok az ebek kerültek be a vizsgálatba, amelyek az alábbi követelmények mindegyikét teljesítették.

- egyedi azonosítóval (mikrochip) rendelkezik
- 3-5 év közötti kor
- ivaros kan
- keverék
- nyugodt természet
- otthoni körülmények között panaszmentes
- oltott a veszettség és a legfontosabb fertőző betegségek ellen

5. táblázat: A kutatásban részt vevő állatok azonosítói és fizikai jellemzőik

- külső és belső paraziták ellen rendszeresen kezelt
 - gyógyszeres kezelés alatt nem áll
 - részletes fizikális vizsgálat során semmilyen elváltozást nem mutat
 - részletes neurológiai vizsgálat során kóros elváltozás nem található
- A sorozatmérésbe felajánlott kutyákat a tulajdonos jelenlétében, otthoni

vizsgálati sorszám	KE törzsszám	kor (év)	testtömeg (kg)	marmagasság (cm)
01	13.3.K.0151	3	13	43
02	13.3.K.0152	3	20,2	54
03	13.3.K.0156	3	14	45
04	13.3.K.0157	4	35	59
05	13.3.K.0165	5	19	46
06	13.3.K.0166	4	16,5	53
07	13.3.K.0174	3	13	38
08	13.3.K.0175	4	26	55
09	13.3.K.0180	3	20	47
10	13.3.K.0181	4	26,5	51
11	13.3.K.0184	3	19	49
12	13.3.K.0185	5	7,5	26

környezetben dr. Reinitz László Zoltán állatorvos és Benedek Bianka végzős állatorvostanhallgató vizsgálta meg klinikai és neurológiai szempontból a szakma előírásai szerint (Radostits et al., 2000; Platt & Olby, 2004) a tervezett MRI mérés reggelén (2. melléklet). A kutatás teljes időtartama alatt az állatokkal a vonatkozó, hatályos hazai és Európai Unió jogszabályok szellemében és azok betűje szerint bántunk. A vizsgálat előtt a tulajdonos megerősítette, hogy az állat aznap szilárd táplálékot nem fogyasztott.

Az 5. táblázatban foglaltuk össze a vizsgálatba bevont kutyák fizikai paramétereit, valamint a KE HACCP rendszerében kapott törzsszámukat. A dolgozat további részében ezen táblázat „vizsgálati sorszám” oszlopában lévő azonosítókra fogunk hivatkozni az alanyok azonosításához. A 6. táblázatban foglaltuk össze, hogy a vizsgálatok során melyik értékeket fogadtuk el, ettől való eltérés esetén az állatot a mérésből kizártuk. A fizikális és neurológiai vizsgálatot követően a követelményeknek megfelelt állatokat a KE-be szállítottuk, ahol a testtömeg és a marmagasság megmérését (rendszeresen ellenőrzött, szabványos eszközökkel) követően MRI vizsgálatot végeztünk rajtuk.

4.2. Altatás

A vizsgálatba bevont valamennyi kutyán a szükséges narkózist propofol (Diprivan 1%-inj. AstraZeneca, Macclesfield, Cheshire, United Kingdom; 6 mg/TTKG) iv. alkalmazásával indukáltuk, majd intubálást követően izoflurán-oxigén (Isoflurane, Abbott Lab. Ltd.,

Queenborough, Kent, Nagy-Britannia) gáz eleggyel inhalációs anesztéziát alkalmaztunk (1,5–2,0 liter/perc oxigén; indukcióhoz 3,0–5,0 térfogatszázalék izoflurán, fenntartáshoz 1,2–2 térfogatszázalék izoflurán). Az irodalmi adatok szerint ez a gyógyszer kombináció nem befolyásolja a CSF nyomását, termelődését vagy felszívódását az egy óránál rövidebb altatás esetén (Artru 1984b; Parma et al., 1989). A sorozatmérések esetében a narkózis beálltát követően a fizikai alapértékek meghatározásával meggyőződünk arról, hogy az állatok légzési és keringési funkciói stabilak, majd a standardnak tekintett hátfekvésben lefuttattuk rajtuk a CSF kimutatásra kidolgozott szekvenciát.

4.3. MRI vizsgálat

A narkózis beálltát követően az alanyokat egy 1,5T mágneses térerejű, zárt MRI berendezésen (Siemens Magnetom Avanto (Siemens AG, Erlangen, Németország) vizsgáltuk meg. A sorozatmérésben részt vevő 12 kutya esetében a mérés validálásához (5.1. fejezet) altatás előtt egy zárható műanyag tartályba (5. ábra) automata pipettával (BioHIT PRO-LINE 1.0-5.0, Sartorius Biohit Liquid Handling Oy, Helsinki, Finland) 10.0 ml szobahőmérsékletű csapvizet, majd azt a narkózis beálltát követően az MRI vizsgálóasztalára fektetett kutya gerince mellett helyeztük el.

A mintavétel T2 súlyozású, SPACE eljárással, GRAPPA 2 párhuzamos képalkotással zajlott (7. táblázat). Az EC régióban a szeletvastagság 0,74 mm volt, amely egy csaknem izotropikus

6. táblázat: A fizikális vizsgálat során alkalmazott normál értékek Radostits et al. (2000) nyomán.

* a hólyag tapintási vizsgálatokor csak az extrém kitelt állapot volt kizáró ok

** üres hólyag esetén a hólyag manuális üríthetőségét nem vizsgáltuk

Vizsgálat típusa	Elfogadott érték/ek
Tudat	ép
Kondíció	túltáplált, jól táplált
Viselkedés	kiegyensúlyozott
Testhelyzet	normál
Bőr/szőrzet	ép
Orrfolyás	nincs
Mozgás	normális
Testhőmérséklet	38,5-39,2 °C
Pulzus	60-140/min
Légzésszám	18-30/min
Szájnyálkahártya színe	halvány rózsavörös
Kapilláristelődési idő	0-1 mp
Hallgatódzásos vizsgálat	mindenhol normális
Nyirokcsomók tapintása	mindenhol normális
Hasüreg	jól áttapintható
Izomzat tónusa	normális
Neurológiai vizsgálat	minden teszt normális
Spontán vizeletürítés	van
Húgyhólyag tapintása	kitelt, normál, üres*
Húgyhólyag manuális ürítése	akadálymentes, nem vizsgálható**

voxelt eredményezett (0,74x0,74x0,74 mm), az interpoláció utáni voxelméret pedig 0,34x0,34x0,74 mm. Az EC régióban így 52 sagittalis irányú szelet kaptunk, míg az IC területen 1,0x1,0x1,0 mm alap voxelmérettel és 0,5x0,5x1,0 mm interpolált voxel mérettel 72-t.

A képzajok csökkentésére „*flow compensation*” („áramlás kiegyenlítés”) eljárást alkalmaztunk, az IC régióban a szeletkiválasztás („*direction of slice selection*”), az EC régióban a kiolvasási gradiens („*readout gradient*”) irányában. Az állat CNS-ének teljes hosszát

leképeztük a második moláris fog rostralis végétől a harmadik farkcsigolyáig, sagittalis metszési síkokban.

Elsőként a kutyát a koponya vizsgálatra centráltuk úgy, hogy a vizsgálati síkok középpontja az agykoponya becsült közepe legyen, majd a lokalizáló szekvenciák lefuttatása után először a sagittalis síkokban futtattuk le a fenti szekvenciát (6. ábra). Technikai okok miatt a 01-es, 05-ös, 09-es, 10-es, 11-es és 12-es állatokon egy, a 02-es, 04-es, 06-os, 07-es és 08-as állatokon kettő, a 03-as állaton három lokalizáló szekvenciára volt szükség a koponyán. Ezek időtartama egyenként 25 másodperc (*secundum*, s) volt, a mérési szekvenciát 4 perc (*minute*, m) 4 s alatt készítette el a gép, vagyis a koponyavizsgálatok összesen 4 m 29 s és 5 m 19 s közötti gépidőt igényeltek.

Ezt követően a kutyákat a gerincoszlop becsült közepére centráltuk. Az állatok testméreteiből következően a 2-es, 4-es, 6-os, 8-as, 9-es, 10-es, 11-es kutyák esetében a gerinc teljesen hosszának leképezéséhez a szekvenciát három régión (*cervicalis*, *thoracalis* és *lumbosacralis*), a többi állaton két régión (*cervicalis* egyben a cranialis *thoracalis*-sal és a caudalis *thoracalis* egyben a *lumbosacralis*-sal) futtattuk le. Mindegyik régióról először egy 14 s hosszú, gerinclokalizáló képsorozatot, majd egy 12 képből álló áttekintő sorozatot

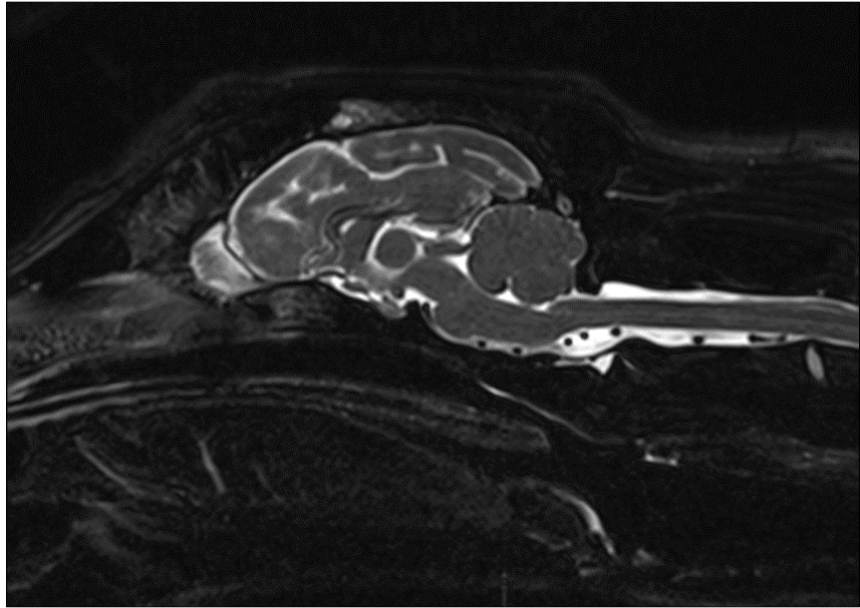
7. táblázat: A CSF kimutatására kidolgozott T2 súlyozású SPACE szekvencia jellemzői

Ismétlési idő (TR)	1500 ms
Echo idő (TE)	226 ms
Turbó faktor („ <i>Echo train length</i> ”)	97
Kibillenési szög („ <i>Flip angle</i> ”)	130 fok
Vizsgálati mező („ <i>Field of View</i> ”)	230x230 mm
Alapfelbontás („ <i>Acquisition matrix</i> ”)	310x320 mm
Akvíziók száma („ <i>Number of averages</i> ”)	1,9
Túlmintavételezés a fáziskódolás irányába („ <i>Phase oversampling</i> ”)	80%
Túlmintavételezés a szeletkiválasztás irányába („ <i>Slice oversampling</i> ”)	8%



5. ábra: A mérések validálásához használt tartály.

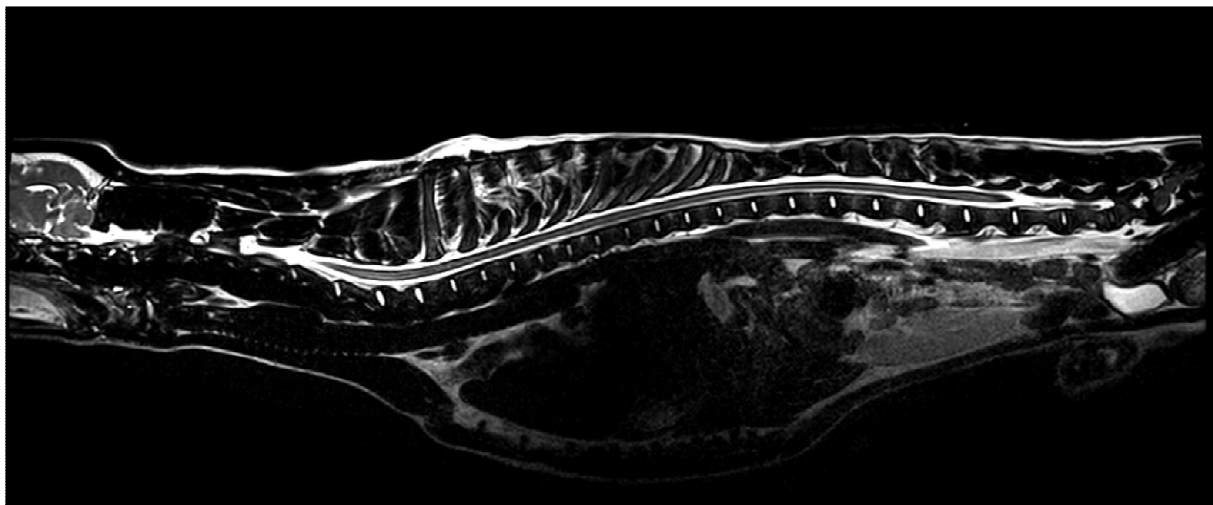
készítettünk (1 m, 12 s), amelyen ellenőriztük a gerincoszlop klinikai értelemben vett épségét és csak ezt követően készítettük el az 52 képből álló mérési sorozatot (4 m 30 s). Az egymást követő régiók között kb. 30%-os átfedéseket hagytunk, így a vizsgálat befejezésével a rendszer a gyári Siemens Spine Composing (Siemens AG, Erlangen, Germany)



6. ábra: A 06-os kutya koponyájáról CSF mérési beállításokkal készült MR sorozat egy szelete a medián sík közelében.

alkalmazással összefűzte a gerincről készült képsorozatokat (7. ábra). Nagy hangsúlyt fektettünk arra, hogy a korábban a gerinc mellett elhelyezett tartály is rajta legyen a mérési sorozaton. A gerincek teljes mérési ideje 11 m 52 s és 17 m 38 s között volt.

A gerinc mérése után az állatokat felébresztettük. A narkózis hossza az intubálástól kezdődően az ébresztés megkezdéséig, a centrálásokkal, illetve a gerincfelvételek vizsgálatával együtt sem haladta meg a 40 percet egyik kutya esetében sem. Az előtanulmányokban részt vevő kutyákat a tudat visszatérését követően azonnal, a sorozatmérésben résztvevőket három órás megfigyelést követően vittük vissza a gazdáiknak.

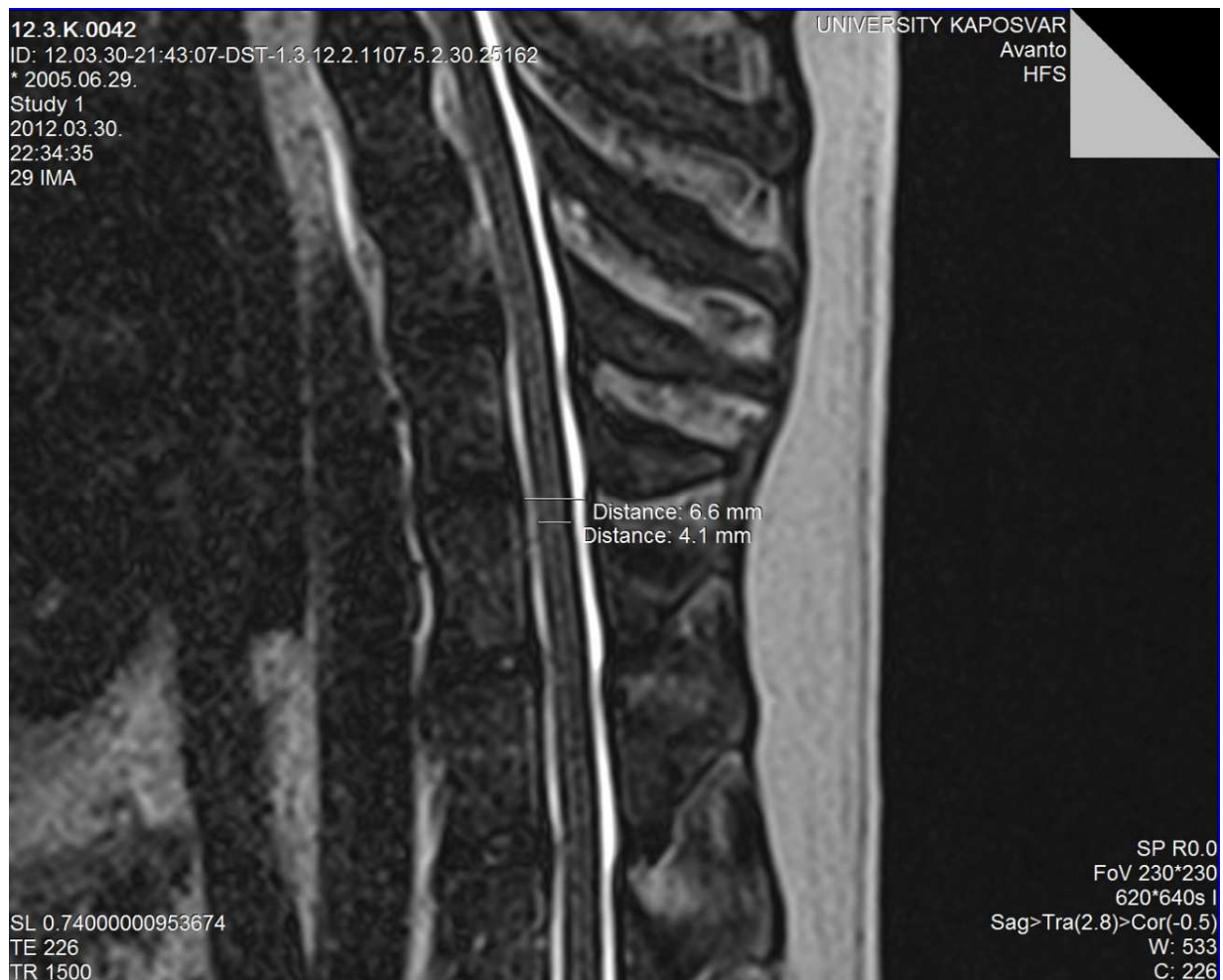


7. ábra: A 06-os alany EC területéről CSF mérési beállításokkal készült MR sorozat egy szelete a medián sík közelében a régiók automata összeillesztését követően.

A mérést követő három hónapig figyelemmel kísértük a sorozatmérésben részt vevő állatok egészségi állapotának alakulását, és semmilyen olyan változást vagy tünetet nem tapasztaltunk, ami a vizsgálatra lett volna visszavezethető, vagy feltételezhető lenne, hogy a vizsgálat idején valamilyen formában jelen volt.

4.4. Validáció

A mérés pontosságának igazolásához az előtanulmányokban részt vevő két kutya MRI felvételeit használtuk. A klinikai értékelésük során a 0043/2012-es kutya lumbális régiójában porckorongsérvet találtunk, így az EC területet érintő mérésekből kizártuk. 0042/2012-es kutyáról készült MRI felvételeken a második nyakcsigolyával kezdődően a hatodik ágyékcsigolyáig minden második csigolyán lemértük a dura mater dorsalis és ventralis lemeze közötti távolságát (intradurális vastagság) és az adott szeleten a gerincvelő átmérőjét (8. ábra) az MRI és CT képsorozatok megtekintésére és alapszintű elemzésére használt, ingyenes



8. ábra: Az intraduralis vastagság (6,6 mm) és a gerincvelő átmérőjének (4,1 mm) mérése MRI felvételen a 0042-es kutya 11. hátcsigolyájának cranialis végénél.

syngo fastView programmal (Siemens AG, Erlangen, Németország). A mért értékeket és az egyes párok arányát az 8. táblázat mutatja. Az érintett szakaszon a gerincvelő átlagos átmérője 4,8 mm (szórás: $\pm 1,6$ mm); az átlagos intradurális vastagság 7,4 mm (szórás: $\pm 1,1$ mm); a kettő aránya átlagosan 1:1,547 (szórás: $\pm 0,1$ mm). Ez alapján elkészítettük az SA tér extracranialis szakaszának modelljét (fantomot), hogy a mérési eljárás pontosságát igazoljuk.

Az általunk készített fantom egy 500 mm hosszú, 8 mm belső átmérőjű plexiüveg cső, amelynek közepébe 5 mm átmérőjű plexiüveg rudat helyeztünk el (9. ábra); a cső és a rúd átmérőinek aránya 1:1,600. A vízzel megtöltött és mindkét végén szivárgásmentesen lezárt fantomot vizet tartalmazó műanyag tartályba helyeztük

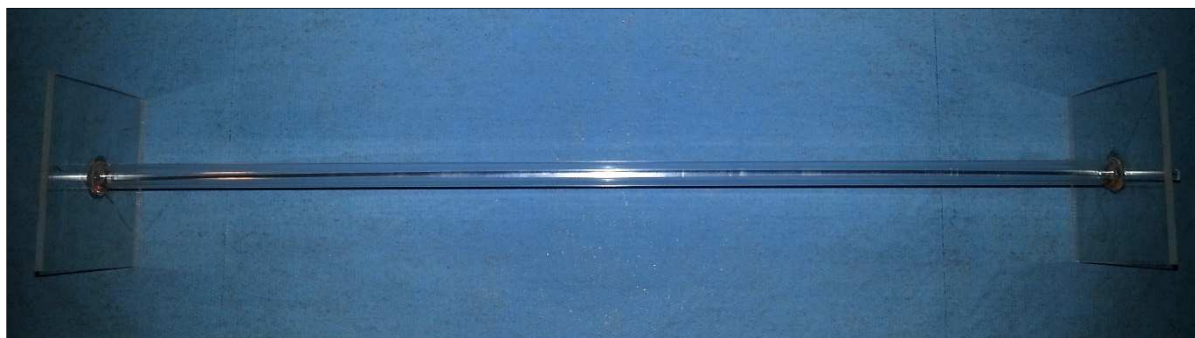
és így végeztük el rajta a fent részletezett MRI vizsgálatot (10. ábra). Az MRI vizsgálatra került szakaszon a fantomban 7004 mm^3 folyadék volt.

8. táblázat: A 0042-es kutya csigolyáinak cranialis végénél mért intradurális vastagság és gerincvelő átmérő értékek.

	Intradurális vastagság	Gerincvelő átmérő	arány
C2	7,5 mm	4,4 mm	1,705
C4	6,9 mm	4,3 mm	1,605
C6	8,7 mm	5,7 mm	1,526
Th1	11,4 mm	7,4 mm	1,541
Th3	9 mm	6,4 mm	1,406
Th5	7,8 mm	4,5 mm	1,733
Th7	6,2 mm	4,1 mm	1,512
Th9	6,4 mm	4,6 mm	1,391
Th11	6,6 mm	4,1 mm	1,610
Th13	6,4 mm	4,1 mm	1,561
L2	6,1 mm	3,9 mm	1,564
L4	6,2 mm	4,3 mm	1,442
L6	6,2 mm	4,1 mm	1,512

4.5. Számítógépes feldolgozás

A képsorozatot a 3D Slicer 4.1-es verziójában 64 bites operációs rendszer alatt dolgoztuk fel. A program alkalmasságának ellenőrzésére, és munkafolyamat pontos kidolgozására először egy egér agyából készült metszetsorozat digitalizált változatát használtunk. A $40 \mu\text{m}$



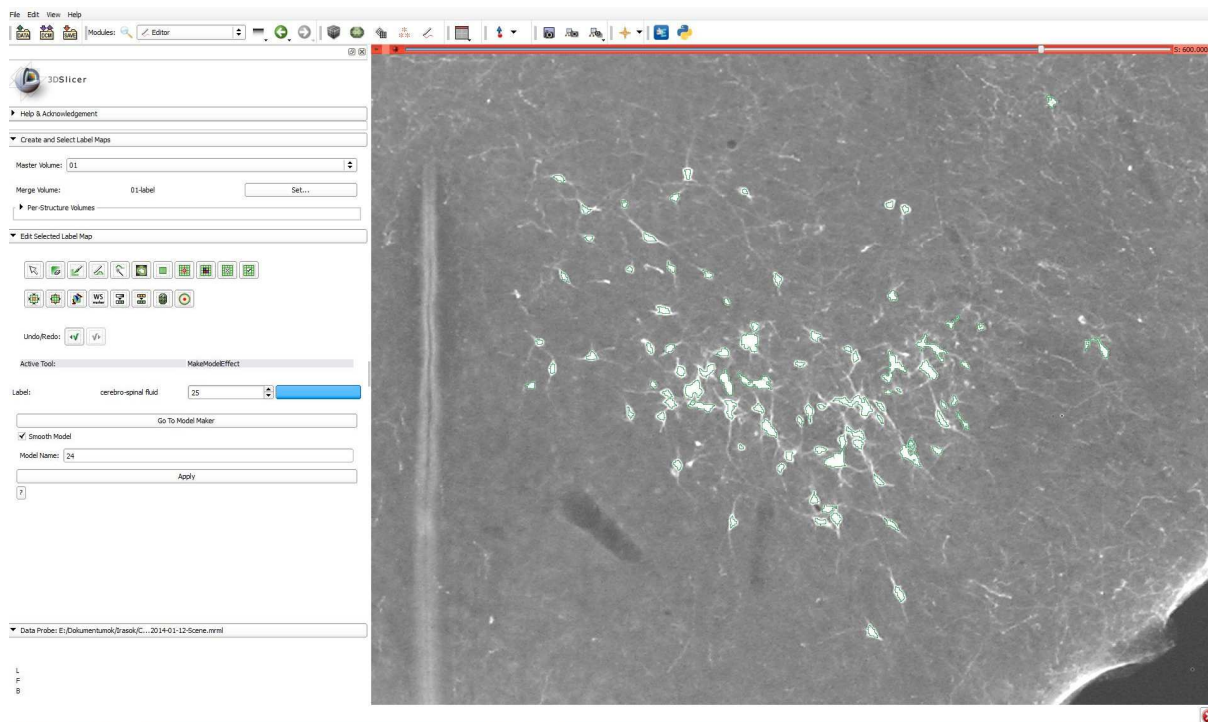
9. ábra: Az SA tér extracranialis szakaszának plexiüvegből készült fantomja.



10. ábra: Az SA tér extracranialis szakaszának plexüvegből készült modelléről készült MRI sorozat 24. képe.

vastag metszeteken immunhisztokémiai eljárással a melanin-koncentráló hormon (MCH) tartalmú sejtek kerültek megfestésre. A sorozatról készült fekete-fehér képeket a programba betöltve többféle metódus kipróbálást követően végül az „*Editor*” modul „*Threshold*”, „*Wand*”, „*WandEffect*” és „*Erase Label*” eszközeivel tudtuk kiemelni a megfestett sejteket (11. ábra).

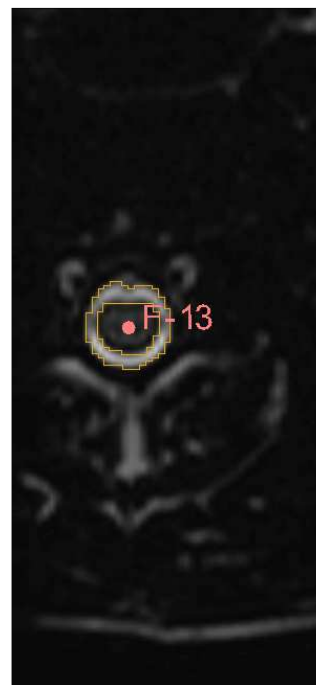
Az MRI képeken a „*Histogram*” funkcióval állítottuk be az optimális kontraszt arányt (EC régió: W=962, L=438; IC régió: W=520; L=194). Az EC és IC régió határának a *for. magnum caudalis* síkját tekintettük, ettől rostralisán a koponyafelvételeket, caudalisán az MR berendezés által a régiómérésekből összerakott képsorozatot használtuk. A CSF-et (a fantom esetében a vizet) a „*Threshold*” funkcióval emeltük ki (tartomány: 99-1004). A „*Threshold*”-dal történő automata szelekció az összes, CSF-vel azonos jelintenzitású szövetet magába foglalta (pl.: bőr alatti zsírszövet, szem), így az anatómiai ismereteinkre támaszkodva mind az EC, mind az IC területeken a „*Paint*” és „*WandEffect*” eszközökkel manuálisan pontosítottuk a kijelölést először a sagittalis, majd a transversalis síkokban. A transversalis síkokat a sagittalis képek alapján a szoftver hozta létre, 0,36-0,47 mm-re egymástól, így összesen 1653-1781 közötti szeletet kaptunk az alanyok testalkatától függően. Az EC területen minden tízedik transversalis metszeten a gerincvelő közepébe egy mérési pontot („*Fiducial*”) helyeztünk el (12. ábra).



11. ábra: A pontos kijelölésre alkalmas eszközök és eljárások tesztelése a 3D Slicer programban MCH sejtek kijelölésével egy egér agyából készített metszeten. Az immunhisztokémiai úton megjelölt MCH sejtek fehérrel, a kijelölések határai pedig zölddel ábrázolódnak.

A kijelölések pontosítása után az „*Editor*” modul „*Make Model*” eszközével elkészítettük a terület virtuális, háromdimenziós modelljét, amelyen újfent ellenőrizni tudtuk a kijelölések pontosságát.

A „*Label Statistics*” modulban kértük le a vonatkozó térfogati értékeket. Az IC területen külön mértük az SA teret és a kamrákat. Az egyes kamrai résztérfogatok méréséhez az „*Editor*” modul „*Erase Label*” eszközével az egyesített modellből egyenként távolítottuk el először a bal, majd a jobb lateralis agykamrát, a harmadik agykamrát és a Sylvius-féle csatornát, és mindig új mérést végeztünk a maradék területen. A *for. interventriculare*-kat a harmadik agykamra területéhez mértük, a negyedik agykamrának a *rec. colliculi caudalis*-tól caudalisan, a *for. magnum caudalis* síkjáig terjedő területet tekintettük.



12. ábra: A CSF kijelölés pontosítása (sárga vonal) és a mérési pont elhelyezése (F-13) a 03-as kutya második nyakcsigolyáján.

Hasonlóan jártunk el az EC régióban is, ott először a cervicalis, majd a thoracalis, végül a lumbosacralis gerincrégiót mértük meg. Az EC SA tér hosszának méréséhez a korábban leírt módon elhelyezett *Fiducia*-ok közötti távolságot mértük meg egy külön beépülő modul segítségével („MarkupsInfo.py” letölthető: http://www.slicer.org/slicerWiki/index.php/Documentation/Nightly/ScriptRepository#Community-contributed_modules).

A mérési eljárást (azonos beállításokkal és lépésekkel) elvégeztük az egyes alanyok gerince mellett elhelyezett műanyag tartályokon és a plexiüveg fantomon is.

4.6. Statisztikai elemzés

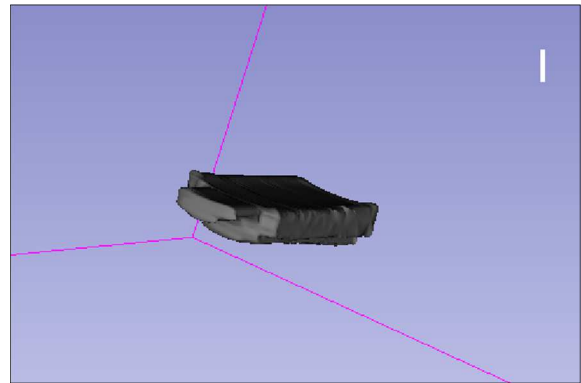
Az „R” statisztikai szoftverrel (R Development Core Team, 2011) lineáris regresszióval vizsgáltuk az állatok fizikai méretei és a CSF térfogati értékek közötti összefüggéseket. Az egyes gerincszakaszok részarányos térfogatainak összehasonlításához szintén lineáris regressziót használtunk.

5. EREDMÉNYEK

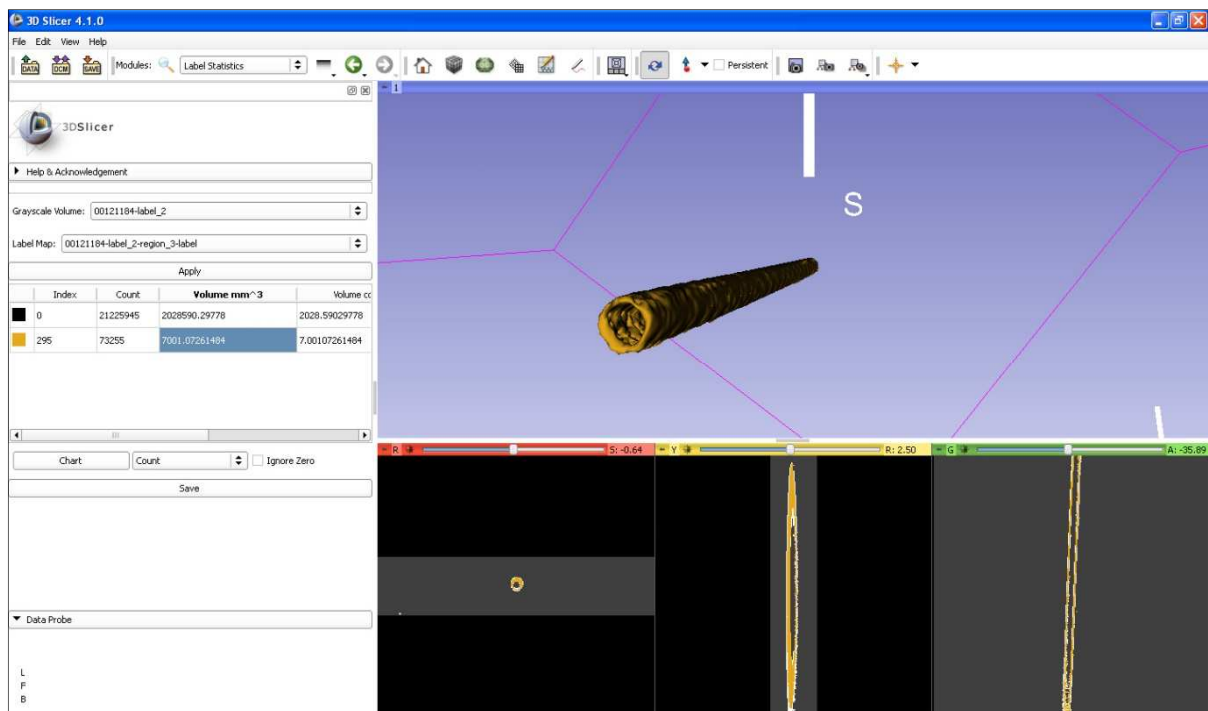
5.1. A validáció eredményei

A 4.4-es fejezetben leírt plexiüveg fantom esetében a cső belsejében lévő folyadék térfogatát 7001 mm^3 -nek határoztuk meg (13. ábra), ami 99,96%-os pontosság a számított, valós értékhez képest.

Méréseink pontosságát egy második módszerrel is ellenőriztük a 4.3-as fejezetben leírt műanyag tartályok segítségével. Miután ezeket a gerinc mellé helyzetük el, erre a lépésre az egyes gerincek mérésével párhuzamosan került sor. A tartályokban lévő vizet ugyanazzal a számítógépes eljárással rekonstruáltuk (14. ábra) és mértük, mint a CSF tereket, $99,8 \pm 3,1\%$ pontossággal. Ezt követően az előtanulmányokban részt vevő két kutya kamrai régióit és a 0042/2012-es kutya EC SA terét is rekonstruáltuk és megmértük, hogy

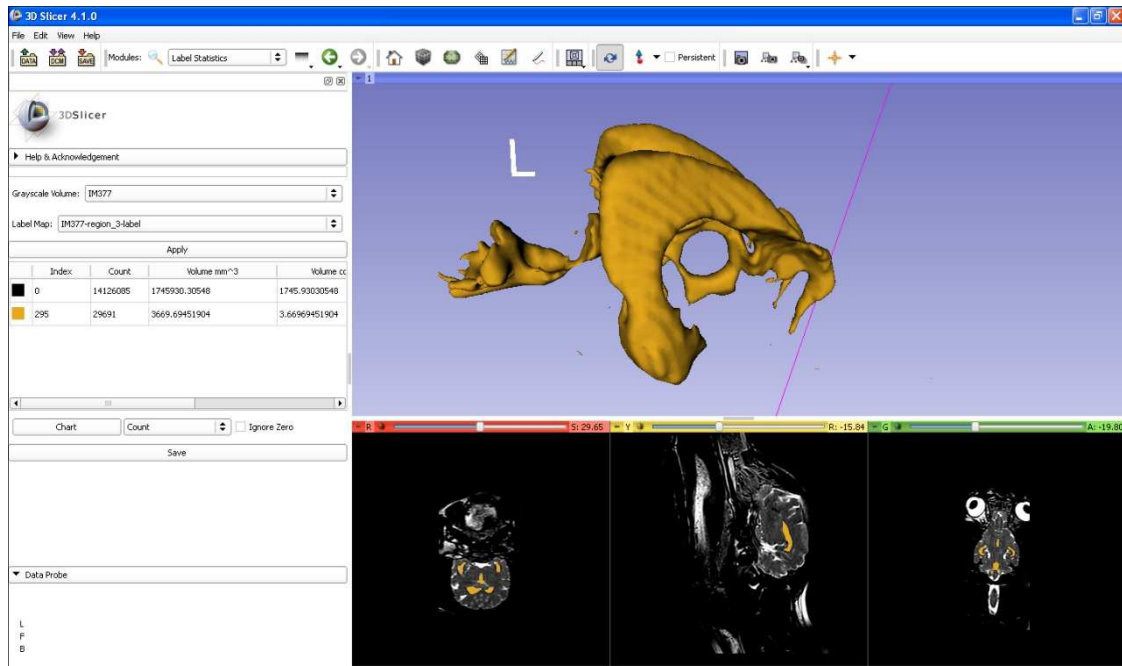


14. ábra: A 12-es alany gerince mellett fekvő műanyag tartály folyadéktartalmának modellje, bal craniolateralis nézetben.

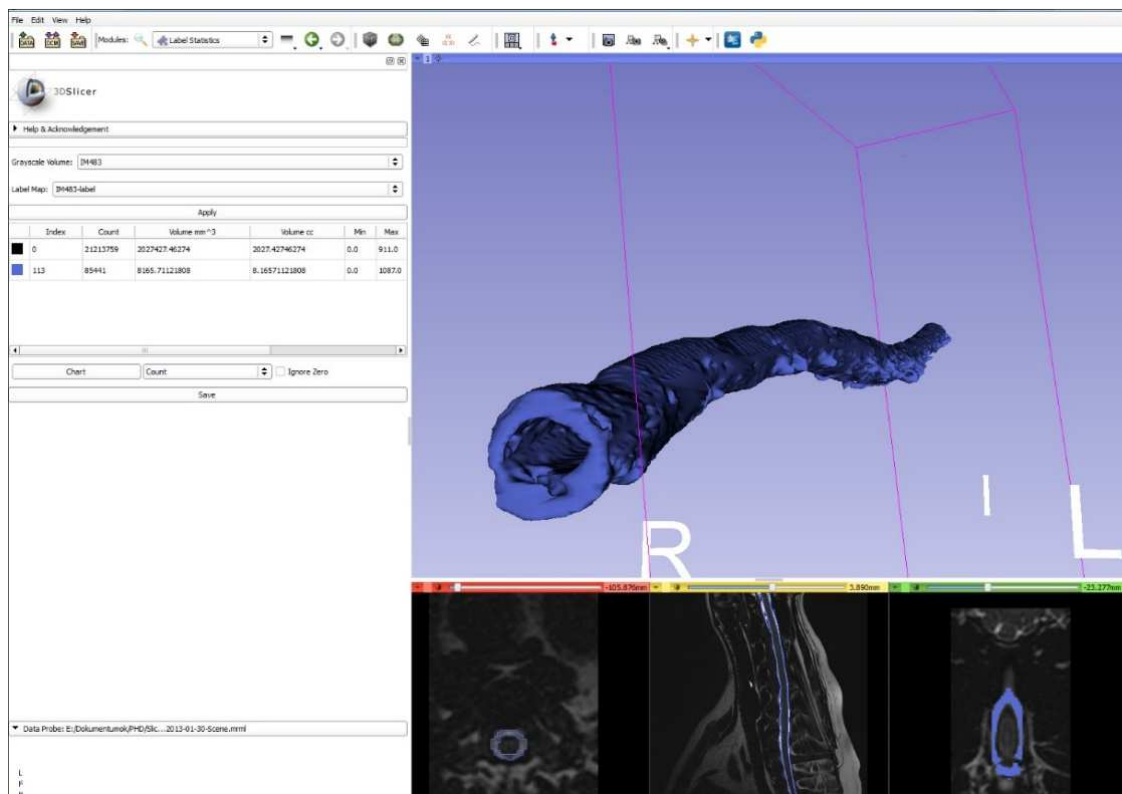


13. ábra: Az SA tér extracranialis szakaszának plexiüvegből készült modelljének térfogatomérése 3D Slicer-ben.

módszer *in vivo* alkalmazhatóságáról meggyőződünk (15-16. ábra; 9. táblázat). Az MRI felvételek klinikai értékelése során a 0043-es kutya lumbális régiójában porckorongsérvet találtunk, így az EC területet érintő mérésekből kizártuk.



15. ábra: A 0042-es kutya rekonstruált agykamrái caudolateralis nézetben a 3D Slicerben.



16. ábra: A 0042-es kutya rekonstruált extracranialis SA tere a C1-T3 szakaszon craniolateralis nézetben a 3D Slicerben.

9. táblázat: 3D Slicer-rel kapott térfogatadatok a 0042-es és 0043-as kutyák MRI méréseiből.

	kamrai össztérfogat	IC SA	C1-C7	T1-T13	L1-S2:	összesen
0042	3,67 ml	11,85 ml	6,50 ml	6,95 ml	4,49 ml	33,46 ml
0043	1,92 ml	7,24 ml	N/A	N/A	N/A	N/A

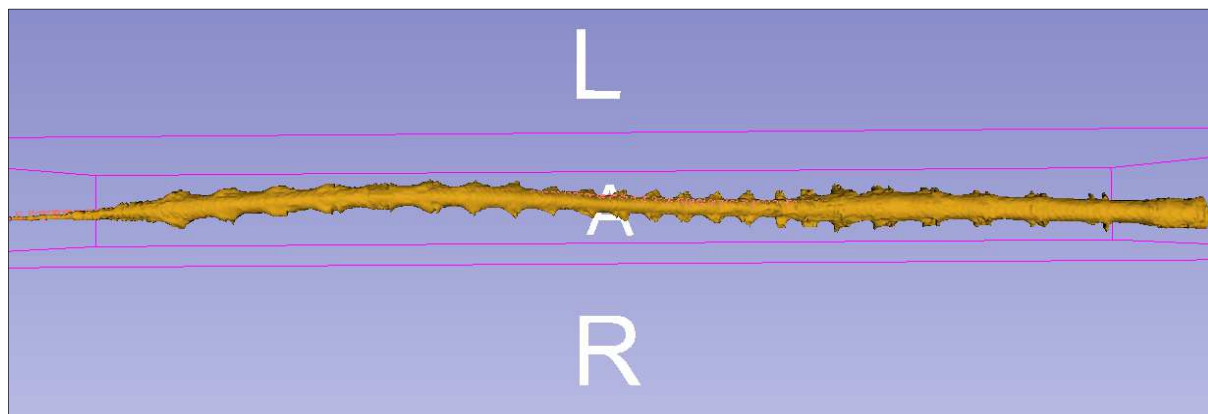
5.2. Az EC SA tér mérési eredményei

Az EC SA térben lévő CSF manuális szelekcióját követően az elkészült háromdimenziós modelleket (17-19. ábra) anatómiai szempontból megvizsgáltuk, hogy az esetleges kóros vagy rendellenes elváltozásokat kizárjuk a mérésből, de ilyen egyetlen esetben sem találtunk. A lateralis nézetben minden modellen jól megfigyelhetőek a gerinc természetes görbületei a nyak cranialis részén, a cervico-thoracalis és a thoraco-lumbalis átmenetnél. A dorsalis nézetekben jól látható, hogy az MRI lézeres segédvezetői ellenére se sikerült a vizsgálat hosszanti síkjával pontosan párhuzamosan fektetni az alanyokat, így kisebb görbületek jöttek létre, amelyek ugyanakkor az adott szakaszon a CSF szimmetrikus megoszlását nem befolyásolták. A *plexus brachialis* illetve a *plexus lumbalis* területén az *intumescencia cervicalis et lumbalis*-nak megfelelően a SA tér modelljein is enyhe duzzanatok figyelhetőek meg.

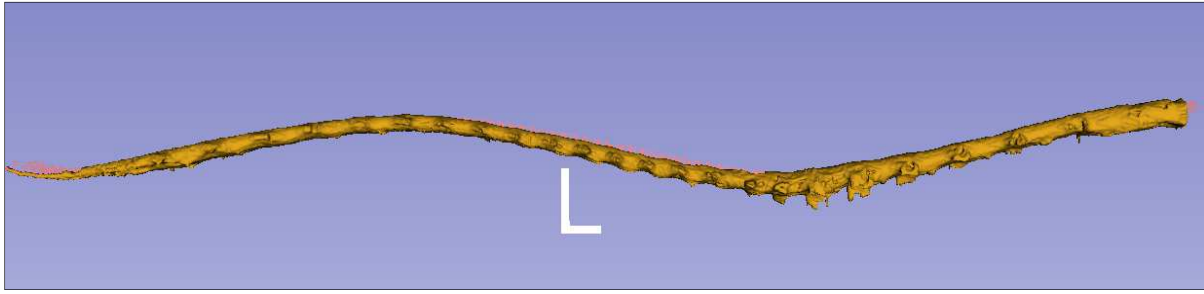
A statisztikai elemzéssel a következő összefüggést állapítottuk meg a testtömeg (TTKG) és a milliliterben kifejezett EC CSF térfogat ($V_{EC\ CSF}$) között:

$$V_{EC\ CSF} = TTKG \cdot 0,93 + 11,8 \quad (1. \text{ egyenlet})$$

$$(p=0,0002; \text{ korrigált } r^2=0,74)$$



17. ábra: A 05-ös számú alany EC SA folyadékterének 3D modellje dorsalis nézetben.



18. ábra: A 05-ös számú alany EC SA folyadékterének 3D modellje lateralis nézetben.

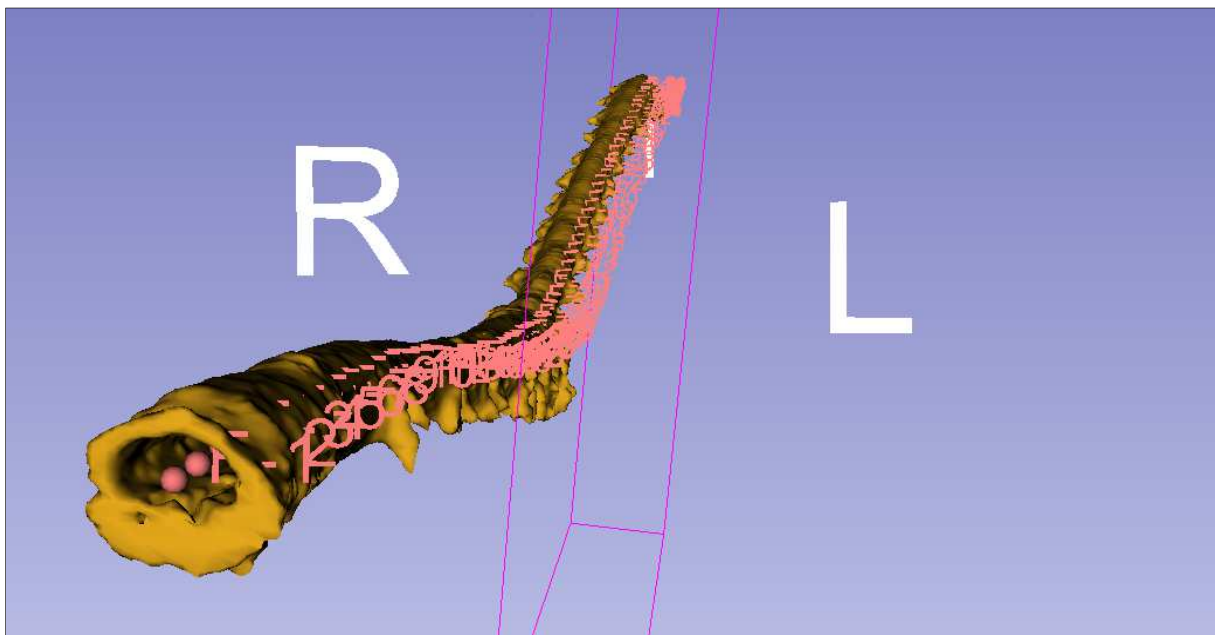
A gerincvelő hosszát és a marmagasságát önmagukban vizsgálva ennél gyengébb összefüggést mutattak az EC CSF térfogattal, míg a testtömeggel együtt a számolva a modell pontosságát nem növelték.

Szintén nem találtunk összefüggést a testtömeg és a nyaki szakasz térfogatának aránya ($p=0,907$), a háti szakasz aránya ($p= 0,43$) és az ágyéki szakasz aránya ($p= 0,50$) között, így az arányokat állandónak tekinthetjük.

Az egyes szakaszok térfogat-százalékos arányának átlagait és szórásait a 10. táblázatban, az egyes alanyok EC CSF térfogatomérési értékeit a 11. táblázatban mutatjuk be.

10. táblázat: Az EC CSF térfogat-százalékos megoszlása a gerinc régiói között.

régió	Az EC CSF térfogat-százalékos megoszlás átlaga	Szórás
nyaki	41,03%	3,33%
háti	35,93%	2,13%
ágyéki	23,06%	1,92%



19. ábra: A 05-ös számú alany EC SA folyadékterének 3D modellje craniolateralis nézetben a hosszaméréshez használt mérési pontokkal.

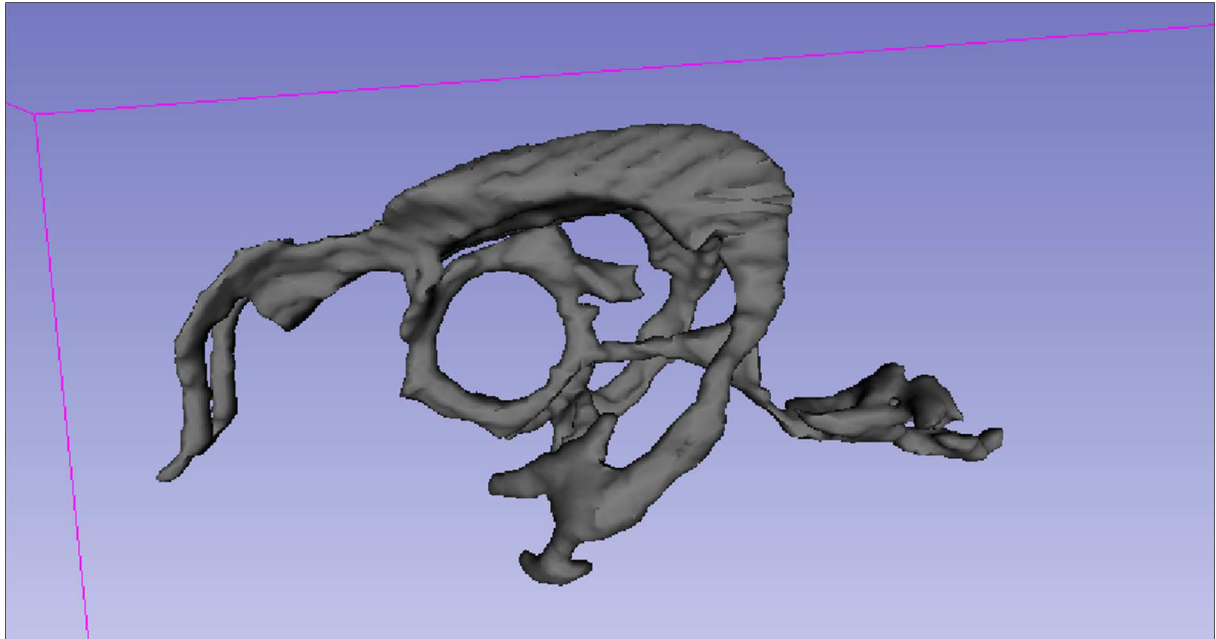
11. táblázat: Az összesített, és az egyes szakaszokra vonatkozó EC CSF térfogatmérési eredmények.

Vizsgálati sorszám	Gerincvelő teljes hossza (mm)	Teljes térfogat (ml)	Nyaki szakasz (ml)	Háti szakasz (ml)	Ágyéki szakasz (ml)
01	528,7	20,21	8,61	7,07	4,53
02	630,2	25,23	9,94	9,22	6,07
03	552,8	24,61	10,59	8,82	5,20
04	714,6	44,06	17,45	16,34	10,27
05	538,3	24,89	10,19	9,20	5,50
06	551,4	36,16	14,61	13,70	7,85
07	536,5	22,22	8,09	8,62	5,51
08	664,1	37,11	15,31	12,43	9,37
09	623,8	31,21	10,83	11,88	8,50
10	684,3	38,06	17,68	12,38	8,00
11	648,5	31,48	14,28	10,22	6,98
12	496,3	20,44	8,58	7,47	4,39
átlag:	610,1±65,2	29,64±7,86	12,18±3,49	10,61±2,76	6,85±1,94

5.3. Az agykamrák mérési eredményei

Az agykamrák 3D rekonstrukciója során készített modellek (20-21. ábra) nem minden esetben követték pontosan az anatómiai tankönyvi leírásokat. A bal oldali lateralis kamrák *rec. olfactorius*-ai két esetben (02-es és 11-es alany) hiányoznak, két másik modellen (01-es és 06-os alany) pedig a *cornu temporale caudalis* íve csak megszakításokkal követhető. A jobb oldali lateralis agykamrákon hasonló tapasztalataink voltak, a *rec. olfactorius* három esetben nem volt fellelhető (01-es, 02-es és 11-es alany), a *cornu temporale* pedig a 01-es, 06-os és 08-as alanyok esetében bizonyult hiányosnak. Mindegyik modellen egyértelműen felismerhető volt a két *for. interventriculare*, amelyek a harmadik agykamra craniodorsalis ívébe nyíltak.

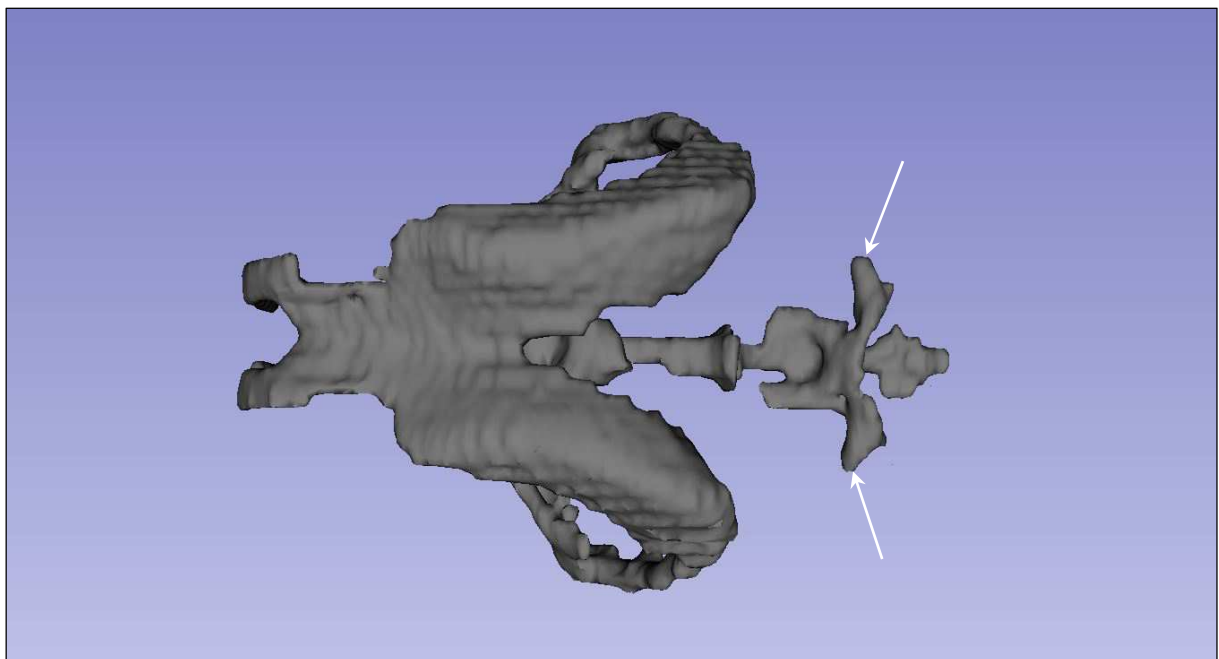
A harmadik agykamra gyűrűszerű alakja szabályosan rajzolódott ki mindegyik esetben, a *rec. pinealis* és *rec. suprapinealis* csak a 01-es alany esetében felelt meg az atlaszok képein látható ábrázolásoknak, a többi modellen egyértelműen jelentősen nagyobb. A *rec. opticus* és a *rec. infundibularis* a 01-es és a 05-ös állatok esetében módszerünkkel nem volt felkereshető, a többi alanyon a kezdeti szakaszuk megfigyelhető.



20. ábra: A 05-ös számú alany agykamráinak 3D modellje bal lateralis nézetben.

A Sylvius-féle csatorna és a negyedik agykamra minden esetben egyértelműen elkülöníthető volt, a *rec. colliculi caudalis* és a kétoldali *apertura lateralis ventriculi quarti-k* (*for. Luschkae*) a vártnak megfelelő alakban és méretben, minden esetben igazolhatóak voltak.

Az egyes alanyok agykamráinak térfogatmérési értékeit a 12. táblázatban foglaltuk össze. Az egyes agykamrák térfogat százalékos arányának átlagait és ezek szórását a 13. táblázatban mutatjuk be.



21. ábra: A 05-ös számú alany agykamráinak 3D modellje dorsalis nézetben. A nyilak a két *apertura lateralis ventriculi quarti-ra* mutatnak.

12. táblázat: Az összesített, és az egyes szakaszokra vonatkozó CSF térfogatmérési eredmények a kamrai kompartmentben, milliliterben.

Vizsgálati sorszám	A lateralis agykamrák össztérfogata (ml)	A harmadik agykamra térfogata (ml)	A Sylvius-féle csatorna térfogata (ml)	A negyedik agykamra térfogata (ml)	Az összesített kamratérfogat (ml)
01	0,53	0,21	0,06	0,17	0,97
02	0,63	0,38	0,07	0,46	1,54
03	2,30	0,30	0,06	0,28	2,94
04	0,61	0,24	0,07	0,14	1,06
05	2,05	0,24	0,08	0,18	2,55
06	0,62	0,25	0,06	0,23	1,16
07	1,53	0,37	0,09	0,31	2,3
08	0,83	0,34	0,13	0,37	1,67
09	1,44	0,34	0,11	0,42	2,31
10	1,53	0,29	0,11	0,23	2,16
11	0,91	0,26	0,08	0,24	1,49
12	1,34	0,36	0,07	0,15	1,92
átlag:	1,19±0,60	0,3±0,06	0,08±0,02	0,27±0,11	1,84±0,63

A statisztikai elemzés nem mutatott ki szignifikáns összefüggést a fizikai jellemzők és agykamrák térfogatai között ($p=0,4077$; Pearson féle korrelációs együttható: $R=-0,26$).

A jobb és bal oldali agykamrák átlagos térfogata nem különbözött szignifikánsan ($p=0,9367$; 95% CI: -0,14; 0,13). Az egyes egyedeket vizsgálva (14. táblázat) ugyanakkor jelentős különbségeket találtunk a jobb-, és a bal oldal között 11 esetben (91,7%). Hat esetben (50%) a bal oldali lateralis agykamra volt nagyobb, öt esetben a jobb oldali (41,7%), míg 1 alanyban (11-es alany; 8,3%) a két oldal között nem volt szignifikáns különbség. A kisebb és a nagyobb kamra közötti különbség átlagosan $9,0\pm 3,2\%$ volt. Kizárva a számításból az azonos méretű lateralis agykamrákkal rendelkező esetet, a kisebb és a nagyobb oldalsó agykamra átlagos aránya 1:1,34 (SD: 0,10); a legnagyobb arány 1:1,47; a legkisebb 1:1,16.

13. táblázat: A kamrai CSF térfogat százalékos megoszlása.

	A CSF térfogat-százalékos megoszlása	Szórás
Lateralis agykamrák	62,12%	±11,70%
Harmadik agykamra	17,58%	±4,92%
Sylvius csatorna	4,85%	±1,57%
Negyedik agykamra	15,45%	±6,61%

14. táblázat: A kétoldali lateralis agykamrák térfogatai és arányai az egyes alanyokban.

vizsgálati sorszám	bal kamra		jobb kamra		Különbség	
	ml	V/V%	ml	V/V%	ml	V/V%
1	0,31	58,49%	0,22	41,51%	0,09	16,98%
2	0,34	53,97%	0,29	46,03%	0,05	7,94%
3	1,36	59,13%	0,94	40,87%	0,42	18,26%
4	0,26	42,62%	0,35	57,38%	0,09	14,75%
5	0,88	42,93%	1,17	57,07%	0,29	14,15%
6	0,35	56,45%	0,27	43,55%	0,08	12,90%
7	0,62	40,52%	0,91	59,48%	0,29	18,95%
8	0,48	57,83%	0,35	42,17%	0,13	15,66%
9	0,59	40,97%	0,85	59,03%	0,26	18,06%
10	0,86	56,21%	0,67	43,79%	0,19	12,42%
11	0,46	50,55%	0,45	49,45%	0,01	1,10%
12	0,62	46,27%	0,72	53,73%	0,1	7,46%
Átlag:	0,59 ±0,31	50,50% ±7,38%	0,60 ±0,32	49,50% ±7,38%	0,17 ±0,12	13,22% ±5,34%

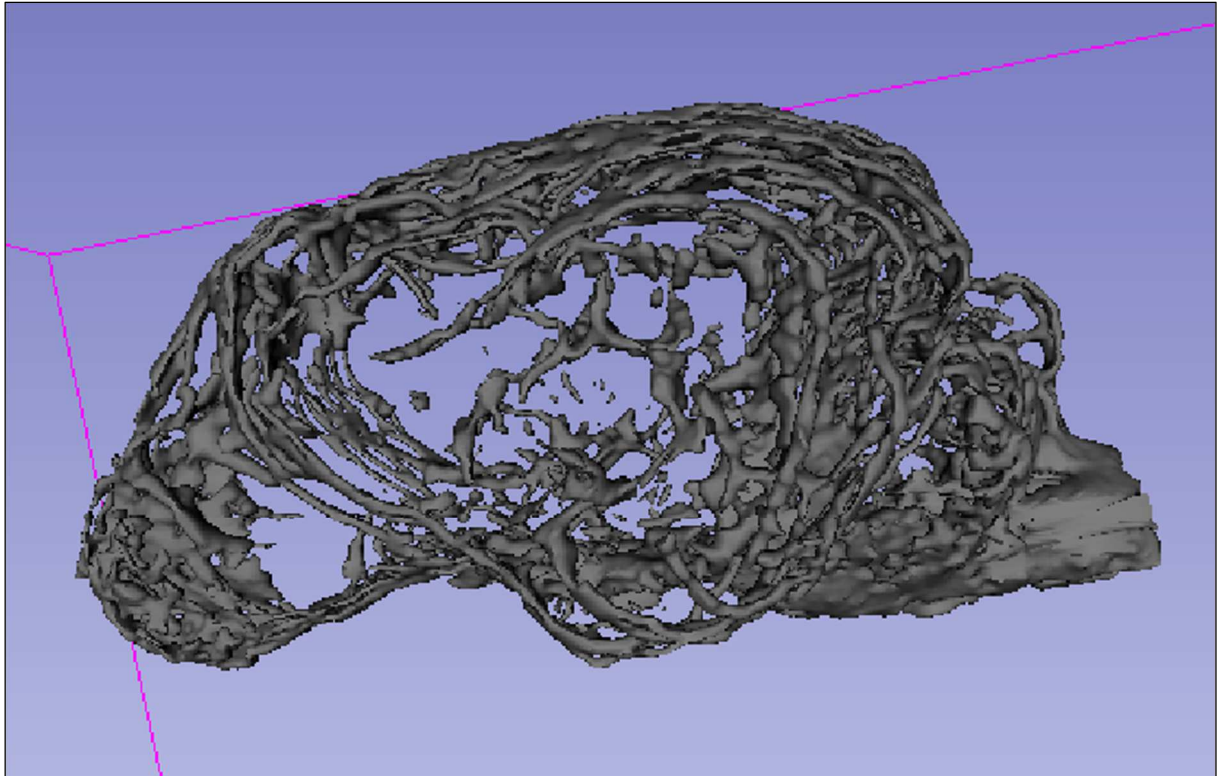
5.4. Az IC SA tér mérési eredményei

Az IC SA tér rekonstrukciós modelljein a külső folyadékréteg minden esetben hiányosan jelent meg a lateralis területeken (22-23. ábra). A *fissura pseudosylvia*, a *sulcus suprasylvius rostralis*, *medius et caudalis* jól elkülönülnek, de az őket összekötő lateralis SA tér nem ábrázolódik, illetve esetenként a *sulcus*-okkal megegyezően megjelenő, de azokkal nem azonosítható képlet is megjelenik. A dorsalis és caudalis régióban az SA tér jobban kitöltődik, így az itt lévő árkok (*sulcus ectomarginalis*, *sulcus ansatus*, *sulcus coronalis*, *sulcus cruciatus*, *sulcus postcruciatus*, *sulcus endomarginalis*, *sulcus marginalis*) nem különülnek egyértelműen el. A *cisterna*-k területeinek megfelelő régiókban a CSF nem volt egyértelműen elkülöníthető a környező SA tértől, ezért térfogatmérést ebben a kompartmentben csak a teljes modellen végeztünk, az egyes alanyoknál mért értékeket a 15. táblázatban foglaltuk össze.

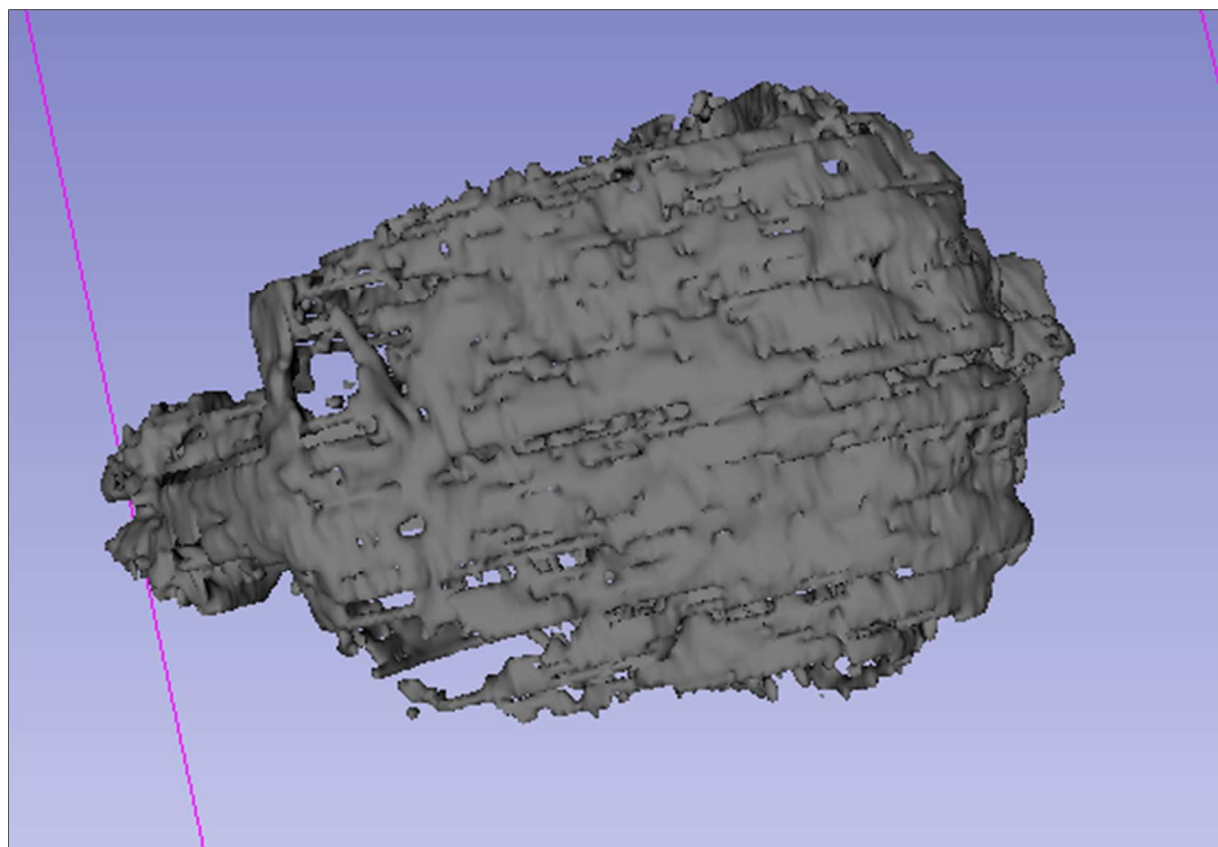
A statisztikai elemzés során a marmagasság és az IC CSF térfogat között semmilyen összefüggést nem találtunk, ugyanakkor a következő összefüggést állapítottuk meg a testtömeg (TTKG) és a milliliterben kifejezett IC CSF térfogat ($V_{IC\ CSF}$) között:

$$V_{IC\ CSF} = TTKG * 0,62 + 0,12 \quad (2a. \text{ egyenlet})$$

$$(p=0,0085; \text{ korrigált } r^2=0,468)$$



22. ábra: A 05-ös számú alany IC SA terének 3D modellje bal laterális nézetben.



23. ábra: A 05-ös számú alany IC SA terének 3D modellje dorsalis nézetben.

A 12-es alany értékei az IC SA térben mért CSF-re vonatkozóan a testtömeghez képest kiugróan magasak, ezért megismételtük a számításokat a kizárásával is. A marmagasság és az IC SA CSF térfogat között így sem találtunk összefüggést, míg a testtömeggel vizsgálva a vonatkozó képlet az alábbiak szerint módosult:

$$V_{IC\ CSF} = TTKG * 0,48 + 3,44 \quad (2b. \text{ egyenlet})$$

($p=8,3*10^{-5}$; korrigált $r^2=0,817$)

15. táblázat: Az IC SA térben mért CSF térfogat értékek.

vizsgálati sorszám	Az IC SA térben mért CSF térfogati értékek (ml)	vizsgálati sorszám	Az IC SA térben mért CSF térfogati értékek (ml)
1	8,44	7	9,52
2	15,18	8	12,49
3	8,75	9	12,26
4	22,62	10	19,49
5	11,25	11	10,36
6	9,77	12	12,12
		átlag	12,69±4,38

5.5. Az eredmények összesítése

Az egyes kompartmentek mérése után megvizsgáltuk a teljes CSF térfogat ($V_{Full\ CSF}$) és a mért fizikai jellemzők viszonyát. Megállapítottuk, hogy a marmagasság és a gerinchossz nincs az össztérfogattal kapcsolatban, de a testtömeggel (TTKG) az alábbi összefüggés áll fenn:

$$V_{Full\ CSF} = TTKG * 1,39 + 17,5 \quad (3. \text{ egyenlet})$$

($p=1,94*10^{-5}$; korrigált $r^2=0,836$)

A CSF kompartmentek alanyonkénti összesített értékeit, és az egyes kompartmentek térfogatainak átlagos megoszlását a 16. táblázat mutatja be.

16. táblázat: Az CSF megoszlása az egyes kompartmentek között alanyonkénti lebontásban.

Vizsgálati sorszám	Teljes CSF térfogat (ml)	IC SA térben mért CSF térfogatszázaléka	Agykamrákban mért CSF térfogatszázaléka	EC SA térben mért CSF térfogatszázaléka
01	29,62	28,49%	3,27%	68,23%
02	41,95	36,19%	3,67%	60,14%
03	36,3	24,10%	8,10%	67,80%
04	67,74	33,39%	1,56%	65,04%
05	38,69	29,08%	6,59%	64,33%
06	47,09	20,75%	2,46%	76,79%
07	34,04	27,97%	6,76%	65,28%
08	51,27	24,36%	3,26%	72,38%
09	45,78	26,78%	5,05%	68,17%
10	59,71	32,64%	3,62%	63,74%
11	43,33	23,91%	3,44%	72,65%
12	34,48	35,15%	5,57%	59,28%
átlag:	44,17±11,14	28,57% ± 4,91%	4,45 ± 1,96%	66,99% ±5,15%

6. MEGBESZÉLÉS

6.1. A vizsgálati módszer

Kutatásunk célja a kutyák CSF térfogatának mérése és a testméreteikkel való alapvető összefüggések feltárása volt. Mivel élő állapotban a CSF folyamatos termelődése és élettani szerepe miatt a teljes térfogatot eltávolítani nem lehet, térfogatának meghatározására kézenfekvő a post mortem mérés az atlantooccipitalis vagy a lumbosacralis résen keresztüli leszívással, illetve a gerinc és az agykoponya megnyitásával. A CSF élettani jellemzői (nyomás, termelődés, keringés, felszívódás) és a vérkeringés közötti közvetlen kapcsolat, az agykamrák közötti összeköttetést biztosító nyílások mérete és az agykamrák anatómiai felépítése miatt a post mortem végzett vizsgálat nem kivitelezhető pontosan (Last & Tompsett, 1953). Tapasztalataink szerint még egészen friss hullában sem lehet megakadályozni, hogy a CSF-be a környező véredényekből vérösszetevő szivárogjon vissza, és a CSF maradéktalan és kizárólagos leeresztését sem lehet biztosítani. Az agyvelő barázdáiban, az IC SA tér ciszternáiban és az agykamrák öbleiben esetlegesen megülő folyadék pontos mérése nem ellenőrizhető. Az elhullás után a vérnyomás megszűnésével a CSF keringése is leáll, így a CSF elkezd a környező szövetekbe diffundálni (Bender & Klose, 2009; Orešković & Klarica M., 2011), vagyis a pontos mérés akkor sem garantálható, ha a CSF kinyerését az állat elhullása után azonnal megkezdjük. A folyamatot ellenőrizni, a mérést validálni nem lehet. A közvetlen méréshez az állatok kiirtásának kényszere miatt drága kísérleti állatokat kellett volna beszerezniük, és a kísérleti engedély megszerzése is nehézségeket okozott volna.

Felmerülhet a korróziós technikán alapuló modellezés, és az így kapott preparátumok térfogatmérése, de a használt feltöltő anyagok szöveti zsugorodást okoznak (Levesque et al., 1979), a kérdéses terület maradéktalan kitöltése esetleges, valamint a feltöltés során a valódi térfogati viszonyokat nem lehet visszaadni, mert az anyag injektálásakor fellépő nyomás az idegszöveteket ellenőrizhetetlen módon komprimálhatja (Last & Tompsett, 1953).

Mindezen okok miatt a modern képalkotó eljárások in vivo használata mellett döntöttünk.

Ezek közül az MRI alkalmas natív módon a CSF kimutatására, CT-vel ez csak kontrasztanyag bejuttatásával (CT-myelographia) lehetséges, ami viszont a bejuttatott anyag térfogatán, illetve annak a CSF felszívódására és termelésre valamint ozmotikus jellemzőire gyakorolt hatásán keresztül befolyásolta volna eredményeinket, és növelte volna a vizsgálat egészségügyi kockázatát az alanyokra nézve. Felmerült az ultrahang használata is, hiszen úgy altatás nélkül, akár az ÁOTK-n is megoldható lett volna a mérés. Így viszont a koponyacsontok és a gerinc árnyékoló hatása miatt a képminőség, a képrögzítés manuális jellege miatt a pontosság is romlott volna, valamint kisebb kamrai kompartmentek és a SA

terek ábrázolása nem valósulhatott volna meg (Spaulding & Sharp, 1990). A fentiek okán az MRI tűnt a legalkalmasabb eszköznek.

A mérési eljárással szemben a következő követelményeket támasztottuk:

- nagy mérési pontosság
- a kapott szekvencián a környező képletek egyértelmű azonosíthatósága
- könnyen hozzáférhető és beszerezhető szoftverek és eszközök szükségesek hozzá
- klinikai körülmények között is alkalmazható
- lehetővé teszi az egyes kompartmentek elkülönített mérését
- lehetővé teszi oktatási és klinikai demonstrációs célú háromdimenziós modellek létrehozását

Az irodalmi összefoglalóban korábban leírt módszerek közül Condon munkacsoportja (Condon et al., 1986; Grant et al., 1987; Grant et al., 1988; Teasdale et al., 1988) egy 0,15T-s MRI gépre dolgozta ki eljárását, ami régóta elavultnak számít. A két, egyenként 240 mm vastag illetve 80 mm vastag szelet annak ellenére tette lehetővé a CSF térfogat megmérését, hogy a gép tényleges maximális felbontása miatt a lehető legkisebb voxel alkalmazása nem volt járható út. Az eljárás az EC térben nem alkalmazható a gerinc körüli izomcsoportok és a közelben lévő zsigeri szervek miatt. Mivel a kutyák koponyáját kívülről borító m. temporalis jelentős vastagságú és a falcsontokban és a nyakszirtecsontjában egyaránt nagy mennyiségű a velőállomány, amely az agyfolyadékhoz nagyon hasonló módon jelenik meg az MRI-n, a módszer alkalmazhatósága ebben a fajban az IC területen is kétséges. A mai gépek felbontása már megfelelő a közvetlen méréshez is, így ehhez hasonló kerülőutak keresése és használata szükségtelen.

Koo és kollegái (Koo et al., 2006a; Koo et al., 2006b) egy nagyszerű eljárást dolgoztak ki az IC területre, de a gerinccsatornát körülvevő egyéb szövetek (pl. az epidurális térben található zsírszövet) kétségesé teszi, hogy az EC térben is megfelelő pontossággal működhet-e. Az eljárás során két, különböző szekvenciát kell lefuttatni a CNS teljes hosszán, ami rengeteg plusz idő, ezt az altatási kockázat, a gépkihasználás és az altatószereknek a CSF térfogatra gyakorolt hatása miatt is igyekeztünk elkerülni. A számítógépes feldolgozás összetett, bonyolult, ezért sok hibalehetőséget tartalmaz, és a szeletek egyenkénti, manuális ellenőrzése így sem kikerülhető. Hasonló problémák (több MR szekvencia, nehézkes feldolgozás) miatt vetettük el Lundervold módszerét is (Lundervold et al., 2000). Több kutató (Hogan et al., 1996; Lee et al., 2001; Higuchi et al., 2004; Higuchi et al., 2005; Edsbagge et al., 2011; Prats-Galino et al., 2012) is használ a mienkhez hasonló, félautomata mérési eljárást. A szerzők azonban, ismeretlen okból, egyik esetben sem használják valamennyi szeletet a manuális ellenőrzés során. Az ezekben használt szoftverek meglehetősen drágák, a cikkekben sem a pontos verziószámot, sem a használt eszközöket és beállításokat nem részletezik.

Hodel és munkatársai (Hodel et al., 2012) pulzushoz kötött SPACE szekvenciát használtak, egy ingyenes szoftverrel. Ugyanakkor a méréshez használt, saját fejlesztésű plugin-t nem tették elérhetővé, a részletes beállításokat és leírást nem közölték és az se egyértelmű, hogy a kérdéses plugin a szoftver újabb verzióival kompatibilis-e. A szekvenciához használt finombeállítások miatt a képek szélsőségesen kontrasztosak, a szerzők szerint is jelentős mennyiségű műterméket tartalmazhatnak.

A fentiek alapján az irodalomban leírt eljárások egyike se felel meg az általunk támasztott követelményeknek, így a kutatás egyik alapvető célkitűzésévé vált a megfelelő módszer kialakítása és validálása.

Több tanulmányban is megállapították, hogy a CSF elkülönítését MRI-n T1 súlyozású képeken, teljes altatásban műtermékek nehezítik meg, elsősorban a *cisterna chiasmatis* és a *cisterna interpeduncularis* tájékán (Deliganis et al., 2001; Filippi et al., 1999). Hasonló problémával T2 súlyozású képeken nem találtak. Az általunk is használt, T2 súlyozású, SPACE alapú metódust már korábban is leírták a CSF kimutatására és a térfogatának meghatározására (Edsbagge et al., 2011; Hodel et al., 2013).

A különböző fiziológias mozgások több mechanizmuson keresztül eredményezhetik CSF jelintenzitás változását, így áramlási melléktermékek keletkezhetnek, amelyek a CSF térfogatának pontos megítélését zavarhatják. A kialakuló jelenségek mértékében a mozgás sebessége, iránya és a mérés paramétereire közötti összefüggés a döntő, ezek figyelembe vételével hatásuk jelentősen csökkenthető. A beáramló artériás vér a szív működés és a légzés hatását hordozva a SA térben futó artériák, az agyállomány és a gerincvelő pulzációját okozza, ami áttevődve a CSF-et áramlásba hozza. A CSF áramlása a SPACE szekvencián ún. „*flow related signal loss*” („áramlási jelvesztés”) és „*turbulent flow*” („turbulens áramlás”) révén okozhat jelvesztést, ezen keresztül pontatlan CSF térfogatomérést. Az általunk alkalmazott szekvencia esetében a 3D akvizíciós mód és a non-szelektív gerjesztés megelőzi, hogy a mérés alatt nem-gerjesztett spinnek érkezzenek a vizsgált térfogatba és jelvesztést okozzanak. A CSF fő áramlási irányai (cranio-caudalis és caudo-cranialis (Tipold, 2003)) a sagittális síkban a mérés síkjába és a fázis kódolás irányába esnek, ami kiegészítésként használt „*flow compensation*” algoritmussal együtt szintén segít a jelvesztés megakadályozásában. A turbulens áramlás hatásainak kiküszöbölése nehezebb, itt az áramlási sebességhez képest kicsi voxelméret csökkenti a voxelen belüli fázisvesztés jelcsökkentő hatását (Kallmes et al., 2001). Az áramlási jelenségek a *dura mater* és a gerincvelő felszínétől távolabb a legkifejezettebbek, ahol a folyadék akadálytalanul mozoghat. Ennek következtében a SA tér külső és belső felszínei mentén a legkisebb a hatásuk. A belső jelintenzitás variációk a térfogat megítélésére nincsenek hatással.

A kapott felvételeket elemezve megállapítható, hogy az általunk alkalmazott szekvenciával a CSF-ben egyértelmű áramlási vagy egyéb, mozgásból származó műtermék nem

ábrázolódt. Az irodalmi hivatkozásokban a kevésbé zavaró hatású légző mozgások miatt légzésvezérlést sehol sem alkalmaztak, hiszen a képminőség teoretikusan is csak kis mértékben lenne javítható, a mérési idő kifejezett meghosszabbodása árán. A szív működéséből származó melléktermékek kiküszöbölésére alkalmaztak EKG (elektrokardiogram) vagy pulzus gating-et (Hodel et al., 2012). Ilyenkor a képminőség kétségtelen javulása mellett a vizsgálati idő növekedése esetünkben az altatási idő kitolódását, ezen keresztül a CSF termelés jellemzőinek megváltozását eredményezhette volna (Artru, 1984b; Artru et al., 1994; McPherson et al. 1989). A gating nélküli felvételek műtermék mentessége alapján az állatok biztonsága miatt ettől eltekintettünk.

A 3.3-as fejezetben már kifejtésre került, hogy a test pozíciója milyen módon befolyásolhatja a CSF eloszlását (Bijsterbosch et al., 2013), ami miatt felmerült a hasi fektetés alkalmazása. Kutyaánál a gerinc és a koponya tengelyének vízszintes irányultsága lényegében nem változik a háti fektetésben, a dorsalis-ventralis irányú esetleges eltolódás pedig nem befolyásolja a mérési eredményeinket, a hasi fektetés viszont a nehezített légző mozgások miatt növelte volna az altatási kockázatot. Ilyen helyzetben a koponyába való CSF visszafolyásról nem ír a szakirodalom, pedig ez a CSF nyomásviszonyait és a koponyán belüli vérnyomásviszonyokat (különös tekintettel a vénás nyomásra) is befolyásolná. A normál klinikai vizsgálatokat is háti fektetésben végzik, így eredményeink gyakorlati felhasználhatósága miatt is indokolt volt ennek megtartása, különösen, hogy az MRI alapú humán CSF méréseket is háti fektetésben végezték, holott ott az lényegesen nagyobb eltérést jelent a normál (álló) állapothoz képest.

A 3D Slicer nem az egyedüli szoftver a piacon, amely a céljainknak alapvetően megfelelőnek tűnt, de moduláris felépítése, kutatási célra ingyenes felhasználhatósága, valamint a hozzá kapcsolódó adatbázis és széleskörű felhasználói fórumok miatt a legcélszerűbb választás volt.

6.2. A mérés pontossága

A kialakított eljárás alapvető pontosságának bizonyítását a már leírt módon, egy fantomon hajtottuk végre. A gerincvelő átmérők alapján a fantom az általunk mértnél mintegy 10%-kal nagyobb állat extracranialis SA terének felel meg. Építésekor a kereskedelmi forgalomban kapható standard méretű plexiüveg csövek és rudak közül ez a kombináció volt a legközelebb a kutya méreteihez. Elkészítésére azért volt szükség, hogy a gerincben jellemző szűk folyadékterekben is teszteljük az eljárást, ami validálja a tágabb agykamrákon végzett méréseket, mielőtt csoportos vizsgálatokat folytatnánk. A két kutya és a fantom különálló mérése lehetővé tette, hogy az élő állatos mérés során csak az altatásban lévő állatra koncentrálhassunk, valamint a fantom fizikai mérete miatt is ez a megoldás egyszerűbben kivitelezhető volt.

A térfogatmérést pontosnak tekinthetjük, mert az irodalomban a hasonló vizsgálatok fantomos validálása során az általunk mért 99,96%-os pontosságnál nagyobb eltéréseket is elfogadtak (17. táblázat).

Ezen mérések közül Lee használt a miénkhez hasonló felépítésű fantomot, de annak abszolút mérete (9,5 mm átmérőjű belső rúd és 16 mm átmérőjű cső), az átmérők aránya (1:1,682) és a valós térfogata (74 ml) is jelentősen nagyobb. Nincs információnk arról, hogy a fenti arányokat és méreteket mi alapján választották ki.

Sullivan vizsgálata során egy tetemből eltávolított gerincvelőt mért ismert mennyiségű (1500 ml) vizet tartalmazó tartályban, Condon és Prats-Galino egyszerű, üreges hengert használt, Hodel pedig műanyag agymodellt, szintén 1500 ml folyadékban (Ringer-laktát infúzió). Hodel nem ír semmilyen magyarázatot arra vonatkozóan, hogy miért tért el a többi kutató által használt közegtől, de feltehetően azért, mert az izotóniás oldat ionösszetétele jobban megközelíti a CSF-ét, mint a vízé. Mivel sűrűsége nézve a víz és az infúzió között nincs lényeges különbség és utóbbi kismolekulájú összetevői nem befolyásolják az MRI képek minőségét, az egyszerűbb technikai kivitelezés miatt a többi tanulmányban is használt víz mellett maradtunk.

A fentiekhez képest az általunk kidolgozott eljárás a valós viszonyokat jobban szimuláló, lényegesen szűkebb folyadéktérben is pontosnak bizonyult, így sorozatméréssel folytattuk a vizsgálatot.

Ugyanakkor a lehetséges hibák, mint pl. az MRI képek torzítása, a felbontásból eredő pontatlanságok, kijelölési hibák és algoritmikus problémák kizárása érdekében döntöttünk az alanyokkal egyidejű méréssel zajló, második validáció mellett.

Mivel minden, az eljárás igazolására szolgáló mérés több, mint 99%-os pontosságot eredményezett kijelenthető, hogy a térfogati adatok kielégítő pontosságúak, az alanyok pillanatnyi CSF térfogatáról reális képet adnak.

17. táblázat: Az irodalomban talált, MRI alapú, CSF térfogatmérések validálására szolgáló fantommérések mérési adatai összehasonlítva a saját eljárással.

Szerző	Eljárás	Pontosság
Condon	Párhuzamos tartály mérés	96,1-103,9%
Lee	Különálló fantom mérés	95,90%
Sullivan	Különálló fantom mérés	98,6-101,4%
Hodel	Különálló fantom mérés	98,50%
Pratts-Gallino	Párhuzamos tartály mérés	98,97%-101,51%
Jelen tanulmány	Különálló fantom mérés	99,96%
	Párhuzamos tartály mérés	96,7-102,8%

6.3. Vizsgálati csoport

Eddig ismeretlen élettani alapérték teljes körű, a szélső értékeket is magában foglaló meghatározására tizenkettő állat megvizsgálása kevés. A kutyákkal szemben támasztott, a 4.1-es fejezetben leírt követelmények megváltoztatása, lazítása nagyobb vizsgálati létszám elérését tette volna lehetővé, de a kapott eredmények értelmezése a megnövekedett számú változó miatt nem lenne egyértelműbb, viszont a megnövekedett költség- és időigény túllépte volna egy PhD kutatás lehetőségeit. A mérésekhez külső szállítótól kísérleti kutyák nagyszámú vásárlása egyrészt korlátozott anyagi lehetőségeink miatt nem volt lehetséges, másrészt jelentős állatvédelmi aggályt támasztott volna. A vonatkozó törvényi előírás szerint a kísérleti állatot lehetőség szerint minél szélesebb körűen fel kell használni, de az általunk felállított elvárások nem tették lehetővé, hogy tartós külső hatás (gyógyszer, stressz, táplálék, stb.) alatt vagy ezt követően végezzük el a méréseinket, így a mi pár órás vizsgálatunkra kísérleti kutyák beszerzése állatvédelmi szempontból pazarlásnak volt tekinthető. További szempont volt, hogy a tartási körülmények miatt ezek az állatok nagyobb stressznek vannak kitéve, ami a keringésen keresztül CSF térfogatát is befolyásolhatja (Heymans, 1928). A kísérleti kutyák beagle fajtájúak, márpedig ez a fajta spontán hydrocephalusra hajlamos (Cammermeyer, 1961) így alapvetően nem kívánatos.

Az elvárt egyedi azonosító minden esetben regisztrált mikrochip volt, amelyre az állat egyértelmű azonosítása miatt volt szükség, a kutya oltott és parazitamentes állapotára a saját és a környezetében lévő ebek biztonsága érdekében. A mikrochip mindegyik kutyában hagyományos, nem MRI kompatibilis példány volt, így közvetlen környezetükben okoztak műterméket a felvételeken, de elég messze voltak a ROI-ról ahhoz, hogy mérési eredményeinket ne befolyásolják. A vizsgálatokhoz az állatokat utaztatni kellett, illetve a fogadó intézmény nagy állatforgalmat bonyolít le, oltatlan állatok megjelenése mindkét irányban indokolatlan kockázatot jelentett volna. Embereken végzett vizsgálatok alapján a CSF térfogata és termelődésének üteme már a növekedés befejezése előtt eléri a felnőttkori értékeket (Ropper et al., 2004). Bár a kutyára vonatkozó hasonló irodalmat nem találtunk, de minél homogénebb állomány kialakítására törekedtünk, így a két éves kort betöltött, vagyis a növekedést befejezett állatokat szándékoztunk mérni. Az agy zsugorodása és a koponyacsontok vékonyodása miatt a CSF térfogata a kor előrehaladtával nő (Good et al., 2001; Walhovd et al., 2005; Wisco et al., 2008b), ezért öt évben állapítottuk meg a felső korhatárt. A korosztály további szűkítése túlságosan lecsökkentette volna a rendelkezésünkre álló állományt, tágítása esetén viszont az idősebb kutyáknál a megnövekedett alattatási kockázatot nem kívántuk felvállalni, valamint a fentiek alapján eredményeinket is befolyásolhatta volna.

Emberekben kimutatták, hogy az ivar, valamint nők esetében a menstruációs ciklus befolyásolja az egyedek CSF térfogatát (Grant et al., 1988), míg a tesztoszteron szintre vonatkozó adat nem áll rendelkezésre. Ezeket a nem kívánatos hatásokat kizárandó döntöttünk úgy, hogy jelen kutatás keretében kizárólag ivaros kan kutyákat vizsgálunk. Emberben jelentős ivari dimorfizmus figyelhető meg a kamrai és az IC SA térben lévő CSF térfogatának tekintetében (Grant et al., 1987), így eredményeink szukákra nem vonatkoztathatóak, de jó alapot biztosítanak egy későbbi, összehasonlító vizsgálatra, illetve feltételezzük a hasonló tendenciákat.

Ahogy korábban említettük, a fajták közül a hydrocephalusra való hajlam miatt eleve kizártuk a beagle-t, valamint a Chiari szindróma magas előfordulási aránya (Upchurch, 2011) miatt a King Charles spániel-t, végül pedig úgy döntöttünk, hogy az esetleges, eddig ismeretlen, fajtához köthető egyedi jellegzetességek befolyásoló hatásának elkerülése okán fajtatiszta kutyát nem vonunk be a vizsgálatba.

Az utazás és a mérés során a kutyákat a gazdáik nem kísérték el, a személyzet biztonsága és a mérés zökkenőmentes lebonyolítás érdekében az idegenekkel szemben bizalmatlan, állatorvosilag nehezen kezelhető kutyákat a vizsgálatból szintén kizártuk.

A 4.1-es fejezetben részletezett és hivatkozott klinikai és neurológiai vizsgálatok, az MRI képek klinikai értékelése, valamint az alanyok vizsgálat utáni követése kizártak minden olyan vele született vagy szerzett elváltozást, ami a CSF térfogatát ismereteink szerint befolyásolhatta volna. Ezek a vizsgálatok az állatok biztonságos altatása miatt is kiemelt jelentőségűek voltak.

Az előtanulmányokban részt vevő két kutya a KE betegállományából került ki. A munka ezen, korai fázisában még nem kerültek meghatározásra a fenti követelmények, az akkori cél a vizsgálat kivitelezhetőségének felmérése, az MRI gépigény, a számítógépes feldolgozáshoz szükséges idő és az eljárás pontosságának meghatározása volt. A két érintett alany adatait és mérési eredményeit éppen ezért a többitől elkülönítve kezeltük, azokat az 5.2-5.5. fejezetben található számításokba nem vontuk be.

6.4. Az altatás

Kutyák MRI vizsgálata kizárólag altatásban történhet, hiszen a legkisebb - akár spontán, akár akaratlagos - mozdulat is tönkretelheti az aktuális szekvencia értékelhetőségét. Fiatal, egészséges populációnk számára olyan altatási módszert kerestünk, amely amellet, hogy a lehető legnagyobb biztonságot nyújtja, a CSF térfogatára sem gyakorol semmiféle hatást, könnyen beszerezhető és kivitelezhető, illetve a KE-n rendelkezésünkre álló körülmények is lehetővé teszik a használatát. Biztonsági megfontolásból a könnyű kormányozhatóság is nagyon lényeges szempont volt.

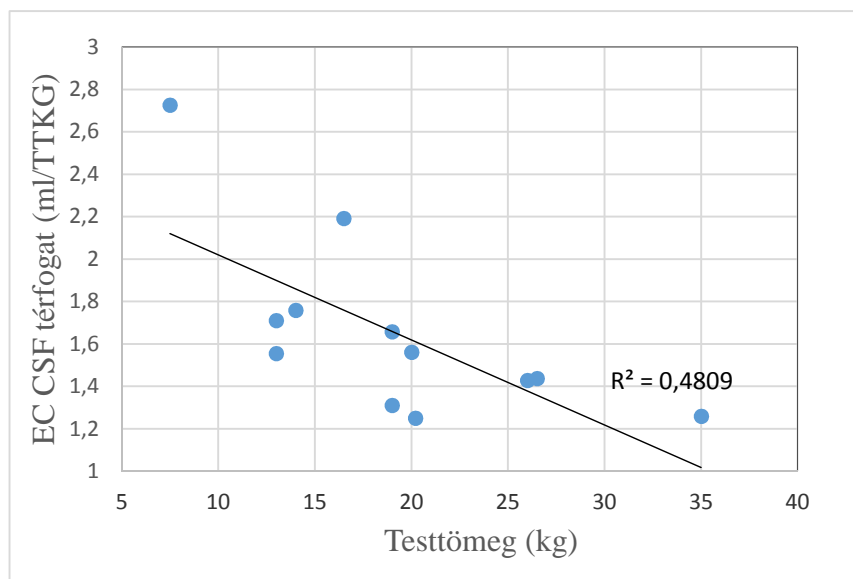
Az irodalomkutatás során megállapítottuk, hogy a folyamatos cseppinfúzióban adagolt propofol jár a legkisebb hatással a CSF térfogatára nézve, de a vizsgálatban részt vevő állatorvosok (dr. Garamvölgyi Rita, dr. Lőrincz Borbála, dr. Petneházy Örs és dr. Reinitz László Zoltán) egyikének sem volt ezzel a módszerrel tapasztalata, így a kutyák biztonságának maximalizálása érdekében propofol indukált inhalációs narkózis mellett döntöttük. A szóba jövő gázok közül propofollal való kombinációban egyedül az izofluránról igazolt, hogy az altatás első órájában nem befolyásolja a CSF nyomását és termelődését (Artru A. A., 1984b; McPherson et al., 1989), ráadásul ezzel a protokollal a KE-n rutinszerűen végeznek altatást, így ezt az módszert használtuk.

6.5. Az egyes kompartmentek mérése, modellezése és térfogatai

Az EC SA tér felépítése viszonylag egyszerű, az készült modellek megfelelnek az anatómiai leírásoknak. Az MRI képeken a *canalis centralis* és annak *caudalis* tágulata, a *ventriculus terminalis* nem különíthető el. Tekintve, hogy a *canalis centralis* átmérője egészséges körülmények között mindenképp kisebb 1 mm-nél (Grevel, 1998), annak becsült átlagos térfogata (<0,4 ml) nem befolyásolja szignifikánsan az EC SA térben lévő CSF térfogatát.

A térfogati értékek meglehetősen nagy szórást mutatnak a hasonló testméretű állatok között is, de ez a humán eredmények tükrében nem meglepő (Hogan et al., 1996; Carpenter et al., 1998; Lee et al., 2001; Higuchi et al., 2004; Sullivan et al. 2006; Edsbagge et al., 2011; Prats-Galino et al., 2012). A humán vizsgálatokban a BMI-t használták az eltérő testfelépítésből eredő különbségek áthidalására. Kutyák esetében ezt az adatot a fajtánként eltérő testalkat miatt csak nagy körültekintéssel lehet alkalmazni, így a mi keverék fajtájú állatokból álló vizsgálati csoportunk ez alapján nem elemezhető. A testtömeggel való összefüggést vizsgálva jól látható, hogy a testtömeg növekedésével a CSF térfogat arányaiban csökken (24. ábra).

A 24. ábrán az is látható, hogy két állat (05-ös és 12-es alany) esetében meglepően magas értéket mértünk. Bár ezek



24. ábra: Az EC térben a CSF testtömeg arányos megoszlása.

matematikai értelemben nem tekinthetők kiugró értéknek, feltűnő, hogy ez az a két állat, amelyik betöltötte az 5 éves kort a vizsgálat idején, a többi 3-4 év között volt, ugyanakkor a vizsgálati létszám nem elegendő ahhoz, hogy CSF térfogatra vonatkozó következtetéseket vonjunk le a kor tekintetében.

A korábban bemutatott 1. egyenlet a lineáris regresszió számítás jellegéből fakadóan csak az általunk vizsgált testtömeg tartományra vonatkoztatható. A gyakorlati

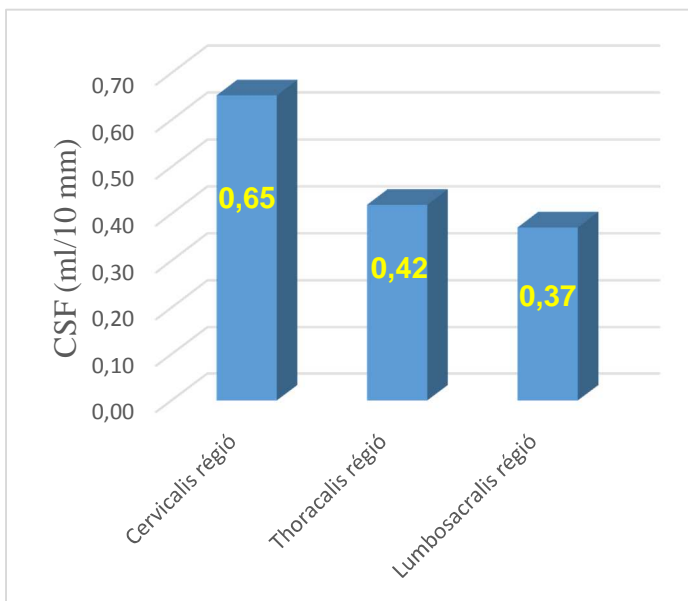
felhasználás megkönnyítése érdekében némi közelítéssel elmondható, hogy a testtömeget duplájára emelve az EC CSF térfogat 1,5-szeresére nő.

Az egyes gerincszakaszokra eső CSF térfogatarányaira kevés adatot találtunk, azt is embereken folytatott vizsgálatban regisztrálták először pneumomyelographia-val, a lumbosacralis régióban az EC térfogat 20-35% között írták le (Young & Scott, 1938). Edsbagge több alanyon, MRI-vel kapott eredményei megbízhatóbbak (nyaki szakasz: $19\pm 4\%$; mellkasi szakasz: $45\pm 6\%$, lumbosacralis szakasz: $31\pm 7\%$). Ennek a tartománynak a felső határába esik a mi eredményünk is, de az adatok az eltérő csigolyaszámok és a keskenyebb humán nyaki csigolyák miatt nem összevethetőek.

Ahogy az várható, caudalis irányba haladva az egy csigolyára eső térfogat csökken (25. ábra), vagyis a gerincvelő vékonyodásával a körülötte lévő folyadék réteg vastagsága is csökken.

Az kamrai kompartmentben kapott eredményeink nehezebben értelmezhetőek. A készített 3D modellek sok esetben nem követik az anatómiai leírásokat, egyes szakaszok teljesen hiányoznak egyes modellekről. Ugyanakkor nem lehet kétségünk afelől, hogy ennek ellenére a kérdéses területek, ha nagyon szűk formában is, de megvoltak az adott állatban, térfogatuk ugyanakkor elhanyagolható a lateralis kamrák és a negyedik agykamra térfogatához képest. A klinikai tapasztalat és a humán mérési eredmények (Koo et al., 2006a) alapján az agykamrák méretét tekintve eleve nagy egyedi varianciát vártunk, ez magyarázza a testméretek és a térfogati értékek közötti összefüggés hiányát.

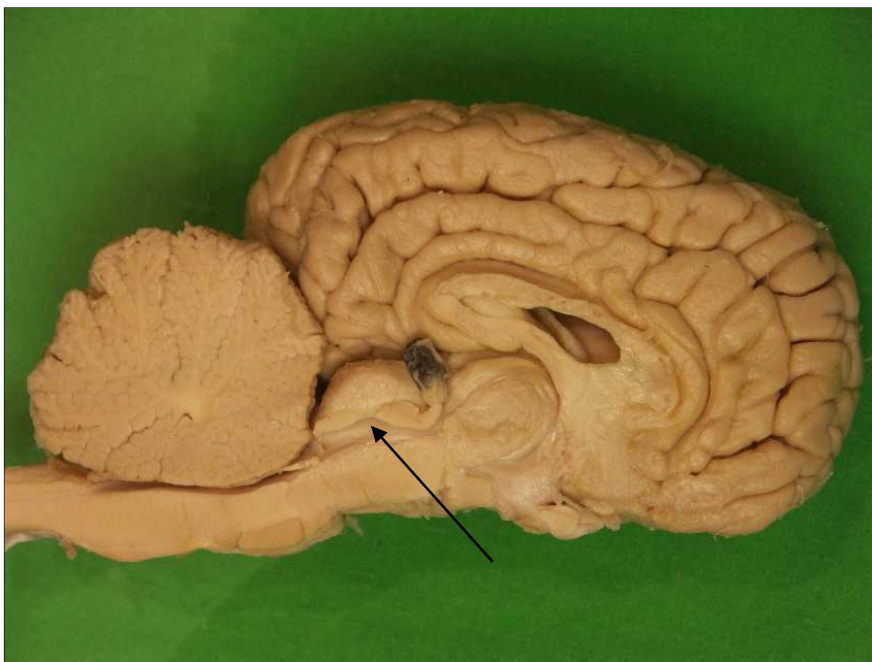
A 01-es alany kivételével minden kutyában a szokványos ábrázolásnál nagyobb *rec. suprapinealis*-t találtunk. Az MRI képeken a képlet mindig egyértelműen elkülönült, így ezt



25. ábra: A 10 mm-es szakaszra eső CSF térfogat az egyes régiókban.

azzal magyarázzuk, hogy post mortem körülmények között a CSF nyomásviszonyok változása miatt összeesik és kevésbé prominens.

Jelen dolgozatban több helyen is használtuk a *recessus colliculi caudalis* kifejezést, a Sylvius-féle csatorna azon kiöblösödésének leírására, amely a hátulsó ikertelepek kocsányai közé nyomul



26. ábra: Formalinos kutyaagy készítmény, a medián síktól kissé jobbra eső metszésben.

A nyíl a *rec. colliculi caudalis*-ra mutat.

be. A kérdéses területen valamennyi, a 3. fejezetben idézett anatómia könyv ábrázol egy sátor alakú tágulatot, de egyedül Nickel használja rá ezt a nevet a könyv 5. (jelenleg a legfrissebb) kiadásában (Nickel et al., 2004), a többiben nincs a képlethez név társítva. Tekintve, hogy formalinozott agykészítményeken is jól elkülönül, (26. ábra) indokoltnak látjuk a megnevezését, és a Nickel által használt kifejezés jól írja le, így annak ellenére használtuk, hogy a hivatalos nevezéktanba (Constantinescu & Schaller, 2012) nem került bevezetésre.

A kutyákon végrehajtott, MRI alapú agykamra méréseket angol bulldogokon (Vite et al., 1997), beagle-ken (Kii et al., 1997), és kisszámú ($n=3$), ismeretlen fajtájú kutyán végeztek (Daniel et al., 1995). Az angol bulldogok összesített átlagos agykamra térfogata (11,4 ml, a kórbonctanilag megerősített hydrocephalusos esetek kizárása után) szignifikánsan nagyobb volt, mint a többi fajtában, vagy mint a mi vizsgálatunkban mért érték (1,84 ml). Miután *septum pellucidum* minden angol bulldognál hiányos volt, a klinikai tüneteket is figyelembe véve a szerzők úgy értékelték a csoportot, hogy vagy mindegyik tagja hydrocephalusos volt, vagy az angol bulldogok agykamra mérete és anatómiája eltér a többi fajtától. A beagle-k esetében csak az oldalsó agykamrákat határozták meg, ebben nem volt szignifikáns eltérés a mi eredményeinkhez képest ($p=0,1112$ az egész csoportra nézve; $p=0,3537$ csak a kanok összehasonlításában). Daniel ismeretlen fajtájú kutyáin mért eredményekhez hasonlítva szintén nem találtunk szignifikáns különbséget ($p=0,2036$).

Az oldalsó agykamrák esetleges aszimmetriájának vizsgálata a hydrocephalus klinikai értékelésének fontos aspektusa. A beagle-ken végzett tanulmányban a kanok között ($n=9$) a

bal oldali agykamra 6 esetben (66,7%), a jobb oldali 2 esetben (22,2%) volt jelentősen nagyobb az ellenoldalínál, és egy esetben (11,1%) nem volt mérhető különbség. Kizárva a számításból az azonos méretű lateralis agykamrákkal rendelkező esetet, a kisebb és a nagyobb oldalsó agykamra átlagos aránya 1:1,41 (SD: 0,27). A mi vizsgálati eredményeinkkel összevetve (18. táblázat) szignifikáns különbség nem mutatható ki. A 3.5-ös fejezetben leírtaknak megfelelően fontos kiemelni, hogy a beagle-k hajlamosak a veleszületett, szubklinikai hydrocephalus-ra, valamint, hogy a kérdéses vizsgálat 5 mm-es szeletvastagságú, T1-es súlyozású MRI szekvencián alapuló, validálatlan módszert használt, így pontossága és a mi vizsgálatunkkal való összehasonlíthatósága megkérdőjelezhető.

Az oldalsó agykamrák aszimmetriáját vizsgálta DeHaan kutatócsoportja is (DeHaan et al., 1994) ismeretlen korú, 35-50 TTKG testtömegű kan ivarú Labrador retrievereken (n=62) és csupán 39%-ban figyeltek meg aszimmetriáját, a domináns oldal megjelölése nélkül. A vizsgálatban nem térfogatmérés történt, hanem az MRI képek alapján, szubjektív megfigyeléssel hasonlították össze a két oldalt. Ez a módszer, különösen a kis méretkülönbségű agykamrák esetén jelentős hibalehetőséget rejt magában.

Az IC SA térben a modellek egységesek annak ellenére, hogy a lateralis területeken a CSF folytonossága minden esetben megszakad. Itt – a *canalis centralis*-hoz hasonlóan – a folyadék réteg feltehetően túlságosan vékony volt ahhoz, hogy az általunk használt felbontással elkülöníthető legyen. A 5.2-es fejezetben részletezett *sulcus*-okban kimutatott CSF önálló mérésének nem láttuk gyakorlati jelentőségét, így attól eltekintettünk. A fő *cisterna*-k (*cisterna magna*, *cisterna fossae lateralis cerebri*, a *cisterna chiasmatis* és a *cisterna interpeduncularis*) területein minden modellen jól látható a megnövekedett mennyiségű CSF, pontos anatómiai határaikat ugyanakkor nem lehet konzekvensen megállapítani, mert összefolynak a környező SA kompartmentben kimutatott CSF-vel. A *cisterna*-k önálló mérése klinikai szempontból nem releváns, és a fentiek okán csak nehézkesen, a határoló agyi struktúrákat egyértelműen és pontosan bemutató MRI képek párhuzamos elemzésével lehetne végrehajtani.

Bár a lateralis területeken megfigyelhető hiányosság elég nagy területet érint, a mély barázdákhoz és a *cisterna magna*-hoz képest összétérfogata feltehetően elhanyagolható,

18. táblázat: A kétoldali lateralis agykamrák térfogatainak viszonya.

	esetszám	bal lat. agykamra nagyobb	jobb lat. agykamra nagyobb	egyenlő lat. agykamrák	átlagos arány (SD)	min. arány	max. arány
Kii et al.	9	66,7%	22,2%	11,1%	1:1,37 (0,28)	1:1,10	1:1,80
jelen vizsg.	12	50%	41,7%	8,3%	1:1,31 (0,14)	1:1,16	1:1,47

ennek köszönhetően tudunk a térfogat és a testtömeg között nagy szignifikanciájú összefüggést kimutatni. Ezen a területen egyedül a 12-es vizsgálati számú kutya értékeit találtuk kiugrónak. Tekintve, hogy ez a legkisebb testtömegű állat a mérésben, indokoltnak tűnt a számítások megismétlése ennek az alanynak a kizárásával. Az eredeti, 2a. egyenlet így a 7,5-35,0 TTKG tartományra igaz, a második, 2b. egyenlet a 13,0-35,0 TTKG között alkalmazható, magasabb szignifikancia szint mellett.

6.6. Az összesített eredmények

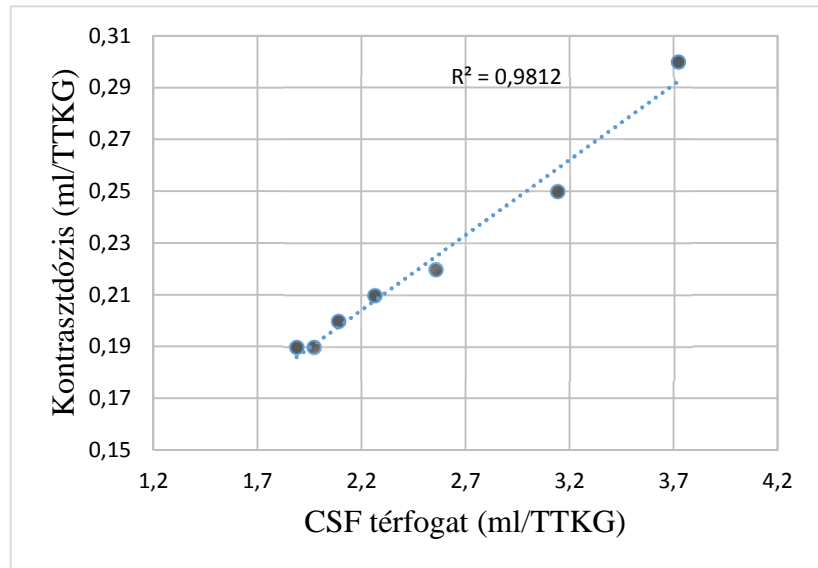
A különböző forrásokban fellelhető korábbi, bizonytalan adatok a kutya teljes CSF térfogatát 0,9-12 ml közé becsülték (Nigge, 1944, Oppelt et al., 1964), de csak Oppelt adott meg a becsléshez testtömeg adatot is, ő 8-15 kg között 12 ml-t feltételezett. Ez jelentősen kevesebb, mint a kérdéses tartományban általunk mért értékek (átlagosan $33,32 \pm 3,4$ ml). Mivel Oppelt nem közli becslésének alapját, a különbség okára nem tudunk magyarázatot adni. Nigge kutatásának célja nem a CSF térfogatának meghatározása volt, hanem diagnosztikai célból, mikroszkópos vizsgálatokhoz gyűjtött mintát elhullott állatokból. Nem törekedett a teljes folyadékmennyiség eltávolítására, csupán atlantooccipitalis punkcióban az első vércseppek megjelenéséig, fecskendővel szívta le a mintát.

Ahogy az 3.5-ös fejezetben már leírtuk, a humán medicinában is jelentős eltérést tapasztaltak a post mortem és az *in vivo* végzett CSF térfogatmérések eredményei között. Úgy gondoljuk, hogy a post mortem mérések pontossága nem kielégítő, ráadásul ezek ellenőrzésére nincs mód, ezért a CSF térfogat faji alapértékeit a modern képalkotó eljárások segítségével újra kell értékelni.

A testtömeg és az összesített CSF térfogat összefüggését leíró 3. egyenlet magas szignifikancia szintje arra utal, hogy az agykamrák és az IC SA tér mérése során hiányosan megjelenített területek térfogata az összesített értékhez képest elhanyagolható.

A myelographia kontraszt adagolásához, a hagyományos, a CSF és a testtömeg közötti egyenes arányossági összefüggésen alapulótól eltérő dózisdagolási javaslatokat a szerzők közül egyedül Arany-Tóth támasztotta alá konkrét mérési adatokkal, a többi szerző ajánlásai tapasztalati úton alakultak ki. Ezért az összesített CSF térfogati értékeinket összevetettük Arany-Tóth eredményeivel (Arany-Tóth et al., 2012), aki a kontrasztanyag volumenterhelésének hatását vizsgálta a SA térben. Ő is arra a megállapításra jutott, hogy nagyobb testtömeg esetében kisebb relatív dózissal lehet ugyanazt a nyomásváltozást elérni, és ennek alapján új dózistáblázatot dolgozott ki.

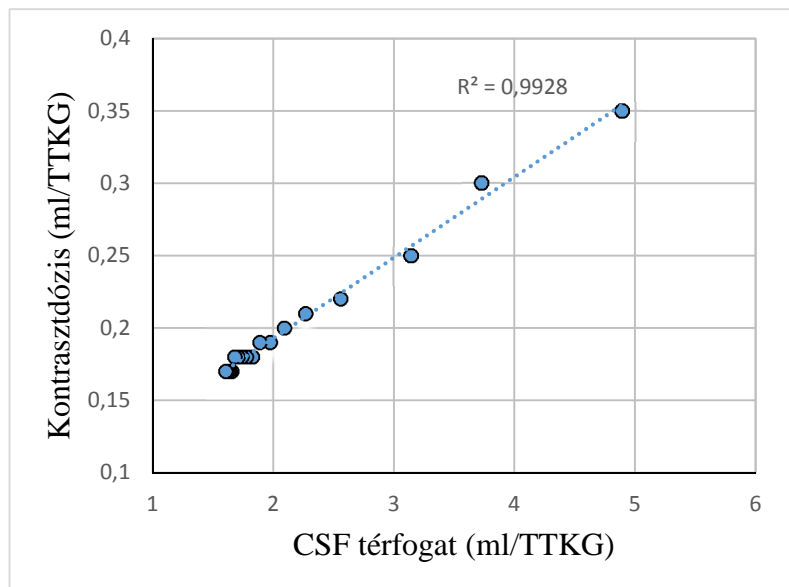
A 3. egyenlet segítségével először 7,5 TTKG-ra, majd 10,0 TTKG-tól 5 kg-s lépcsőkben 35,0 TTKG-ig kiszámoltuk az egy TTKG-ra eső CSF térfogatot, és ezt lineáris regresszióval összevetettük az Arany-Tóth által javasolt dózistáblázat vonatkozó értékeivel (27. ábra). Jól látható, hogy a nyomásméréssel kapott eredmények és a számolt térfogati értékek majdnem azonos (korrigált $r^2=0,9774$)



27. ábra: Az 1 TTKG-ra eső CSF térfogat és az Arany-Tóth által javasolt dózisok összevetése a 7,5-35,0 TTKG tartományban.

regressziós modellt eredményeztek. Ezt követően a 3. egyenlet alapján kiszámoltuk a feltételezett CSF értékeket azokhoz a testtömeg értékekhez is, amikhez Arany-Tóth párosít dózisjavaslatot, de kívül esnek az általunk vizsgált tartományon (5,0 – 80,0 TTKG; 28. ábra). A két modell így is nagyon hasonló (korrigált $r^2=0,9923$). Ez alapján feltételezhető, hogy eredményeink extrapolálhatóak a vizsgált testtömeg tartományon kívül is, valamint arra utal, hogy az eltérő nyomásreakció hátterében kizárólag a CSF kompartmentek eltérő mérete áll.

Az egyes kompartmentek egymáshoz viszonyított arányát tekintve nincs semmilyen kapaszkodónk, hiszen kutyára nézve ilyen adatok még nem kerültek közlésre. Az alacsony szórás és a testméretekkel való összefüggés hiánya arra utal, hogy ezek az arányok az általunk mért testtömeg tartományon kívül is irányadóak, de az alacsony esetszám miatt ebben az esetben is további mérések szükségesek a megerősítésükhöz. Az általunk mért arányok jelentősen eltérnek az emberre vonatkozó



28. ábra: Az 1 TTKG-ra eső CSF térfogat és az Arany-Tóth által javasolt dózisok összevetése az 5,0-80,0 TTKG tartományban.

összes adattól, egyedül az IC SA tér aránya feleltethető meg. Az EC tér arányát lényegesen nagyobbak, a kamrai térfogat arányát jelentősen kisebbnek mértük, ezek a különbségek az arányaiban jóval kisebb agyméretből, eltérő számú és alakú csigolyákból következnek, általános fajok közötti különbségnek tekintendők.

6.7. Eredményeink gyakorlati felhasználási lehetőségei

A kis egyedszám miatt nem jelenthetjük ki, hogy sikerült meghatározni a kutya CSF térfogatának élettani alapértékeit, de eredményeink jó alapot nyújtanak a további vizsgálatokhoz, például a szukákkal vagy más korcsoportokkal való összevetéshez. A 6.6-os fejezetben részletezett okok alapján úgy gondoljuk, a 3. egyenlet a vizsgált testtömeg határokon kívül is használható, bár a regresszióra vonatkozó statisztikai szabályok szerint csak 7,5-35,0 TTKG tartományra érvényes. Eredményeink alátámasztják, hogy a SA-térbe juttatandó valamennyi gyógyszerre illetve kontrasztanyagra meghatározott dózisjavaslatokat felül kell bírálni, amennyiben azok a testtömeg és a bejuttatandó térfogat közötti egyenes arányossági összefüggésen alapulnak.

Az EC SA tér térfogatának kiszámítására vonatkozó 1. egyenlet magas szignifikancia szintű, így akár a területet érintő kutatómunkákban, akár kétséges syringomyelia esetekben használható.

A 6.5-ös fejezetben részletezett okokból kifolyólag az agykamrák tekintetében nem sikerült direkt összefüggést találnunk a térfogat és a testméretek között, így csak a térfogati értékeinkre hagyatkozva a hydrocephalus diagnosztikája nem egyszerűsödik. Viszont az egyes kompartmentek, vagy akár csak az egyes agykamrák térfogati arányainak meghatározása segíthet a kétes esetek helyes megítélésében. Ezen belül a csak az egyik lateralis agykamrára korlátozódó, ún. aszimmetrikus hydrocephalus esetén a két oldal arányának meghatározása fontos lehet a diagnózis felállításában, illetve a betegség előrehaladásának monitorozásában, hiszen eredményeink alapján, ha a klinikai tünetek jelen vannak, akár már az 1:1,6-os arány felett felmerül az elváltozás jelenléte. Az összesített CSF térfogat megmérése és a kamrai kompartment arányának meghatározása szintén támpontot jelenthet a kérdésben.

A kutatás során összesen 14 kutya SA terének és agykamráinak háromdimenziós modelljeit készítettük el. Ezeket a modelleket és a róluk készült animációkat közvetlenül is hasznosítani tudjuk a graduális és a posztgraduális képzések során is.

7. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

1. Kidolgoztunk egy, a klinikai körülmények között is alkalmazható eljárást a CSF egyes kompartmentjeinek vagy egészének *in vivo* térfogatmérésére. Módszerünk pontosságát két módszerrel ellenőriztük 99,96% és $99,8 \pm 3,1$ %-os eredményekkel. Az eljárás más állatfajokon is alkalmazható, így egyrészt a CSF-vel és az SA térrel kapcsolatos kutatásokban, másrészt a hydrocephalus diagnosztikájában is használható.
2. Nemzetközi szinten először mértük MRI-vel kutyák teljes CSF térfogatát.
3. Meghatároztuk a CSF megoszlását az egyes kompartmentek között és azokon belül is.
4. Összefüggést igazoltunk az EC CSF térfogata és a testtömeg között.
5. Megállapítottuk a 7,5-35,0 TTKG tartományban a 3-5 év közötti kan kutyák összesített CSF térfogatértékeit, ennek összefüggését a testméretekkel. Eredményeink bizonyítják, hogy a SA térbe való gyógyszer-, vagy kontrasztanyag bevitel során az adagolás egyenes arányosságon alapuló megközelítése felülvizsgálatra szorul.
6. Megállapítottuk, hogy a kutyák oldalsó agykamráinak aszimmetriája normális, gyakori jelenség akár 1:1,5 arányban is, ugyanakkor a szimmetrikus elrendeződés sem kóros, az esetek mintegy 10%-ban megfigyelhető.
7. A CSF össztérfogatára vonatkozó adatainkkal alátámasztottuk a korábbi, volumenterheléses adatok alapján, myelographia-hoz készített kontraszt anyag adagolás javaslatot.
8. Oktatási és demonstrációs célra alkalmas ábrákat, preparátumokat, háromdimenziós, számítógépes modelleket és animációkat készítettünk a CNS folyadéktereiről.

8. IRODALOMJEGYZÉK

- Agamanolis D.: **Cerebrospinal Fluid**. In: Neuropathology. Available from: <http://neuropathology-web.org/chapter14/chapter14CSF.html>. É.n.
- Ameli P.A., Madan M., Chigurupati S., Yu A., Chan S.L., Pattisapu J.V.: **Effect of acetazolamide on aquaporin-1 and fluid flow in cultured choroid plexus**, Acta Neurochir. Suppl., 113. 59-64, 2012.
- Arango C., McMahon R. P., Lefkowitz D. M., Pearlson G., Kirkpatrick B., Buchanan R. W.: **Patterns of cranial, brain, and sulcal CSF volumes in male and female deficit and nondéficit patients with schizophrenia**, Psychiatry Research: Neuroimaging. 162. 91-100, 2008.
- Arany-Tóth A, Csébi P., Reiczigel J., Németh T.: **Pressure-volume index-based volume calculation of contrast medium for atlanto-occipital myelography in dogs**, Vet. Radiol. Ultrasound, 53. 430-436, 2012.
- Arany-Tóth A., Csébi P., Jensen H.S., Németh T.: A liquornyomás mérése mielográfia alatt kutyában. Klinikai előtanulmány. Magyar Állatorvosok Lapja, 130. 698-703, 2003.
- Artru A.A.: **Effects of enflurane and isoflurane on resistance to reabsorption of cerebrospinal fluid in dogs**, Anesthesiology, 61, 529-533, 1984a.
- Artru A.A.: **Isoflurane does not increase the rate of CSF production in the dog**, Anesthesiology, 60, 193-197, 1984b.
- Artru A.A.: **Intracranial volume-pressure relationship following thiopental or etomidate**, Anesthesiology, 71, 763-768, 1989a.
- Artru A.A.: **Concentration-related changes in the rate of CSF formation and resistance to reabsorption of CSF during enflurane and isoflurane anesthesia in dogs receiving nitrous oxide**, J. Neurosurg. Anesthesiol., 1, 256-262, 1989b.
- Artru A.A.: **Rate of cerebrospinal fluid formation, resistance to reabsorption of cerebrospinal fluid, brain tissue water content, and electroencephalogram during desflurane anesthesia in dogs**, J. Neurosurg. Anesthesiol., 5, 178-186, 1993a.
- Artru A.A.: **Propofol combined with halothane or with fentanyl/halothane does not alter the rate of CSF formation or resistance to reabsorption of CSF in rabbits**, J. Neurosurg. Anesthesiol., 5, 250-257, 1993b.
- Artru A.A., Hornbein T.F.: **Prolonged hypocapnia does not alter the rate of CSF production in dogs during halothane anesthesia or sedation with nitrous oxide**, Anesthesiology, 67, 66-71, 1987.

- Artru A.A., Powers K., Doepfner P.: **CSF, sagittal sinus, and jugular venous pressures during desflurane or isoflurane anesthesia in dogs**, J. Neurosurg. Anesthesiol., 6, 239-248, 1994.
- Artru A.A., Momota T.: **Rate of CSF formation and resistance to reabsorption of CSF during sevoflurane or remifentanil in rabbits**, J. Neurosurg. Anesthesiol., 12, 37-43, 2000.
- Bailey C.S., Higgins R. J.: **Comparison of total white blood cell count and total protein content of lumbar and cisternal cerebrospinal fluid of healthy dogs**, Am. J. Vet. Res., 46, 1162-5, 1985.
- Barone G., Ziemer L.S., Shofer F.S., Steinberg S.A.: **Risk factors associated with development of seizures after use of iohexol for myelography in dogs: 182 cases (1998)**, J. Am. Vet. Med. Assoc., 220, 1499-1502, 2002.
- Basati S.S., Desai B., Alaraj A., Charbel F., Linninger A.A.: **Cerebrospinal fluid volume measurements in hydrocephalic rats**, Journal of Neurosurgery: Pediatrics, 10, 347-354, 2012.
- Bender B., Klose U.: **Cerebrospinal fluid and interstitial fluid volume measurements in the human brain at 3T with EPI**, Magn. Reson. Med., 61, 834-841, 2009.
- Bering E.A.: **The cerebrospinal fluid and the extracellular fluid of the brain. Introductory remarks**, Fed. Proc., 33, 2061-2066, 1974.
- Bering E.A., Sato O.: **Hydrocephalus: changes in formation and absorption of cerebrospinal fluid within the cerebral ventricles**, J. Neurosurg., 20, 1050-1063, 1963.
- Bijsterbosch J.D., Lee K.H., Hunter M.D., Wilkinson I.D., Farrow T., Barker A.T., Woodruff P.W.: **The effect of head orientation on subarachnoid cerebrospinal fluid distribution and its implications for neurophysiological modulation and recording techniques**, Physiol. Meas., 34, N9-N14, 2013.
- Bokori J.: **A vér- és a liquorkeringési zavarok**. In.: *Állatorvosi Kórélettan*. Szerk.: Kassai F. Budapest: Mezőgazdasági Kiadó, 1987.
- Bogár L.: **Aneszteziológia és intenzív terápia**. Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2008.
- Brecht F. C.: **Studies on the cerebrospinal fluid**, The American Journal of Physiology, 51, 1-173, 1920.
- Brem M.H., Pauser J., Yoshioka H., Brenning A., Stratmann J., Hennig F.F., Kikinis R., Duryea J., Winalski C.S., Lang P.: **Longitudinal in vivo reproducibility of cartilage volume and surface in osteoarthritis of the knee**, Skeletal Radiol., 36, 315-320, 2007.
- Bucholz R.D., Pittman T.: **Endoscopic coagulation of the choroid plexus using the Nd:YAG laser: initial experience and proposal for management**, Neurosurgery, 28, 421-427, 1991.

- Budras K.D. (Szerk.): **Anatomy of the Dog**. Hannover: Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH, 2007.
- Butaric L.N., McCarthy R.C., Broadfield D.C.: **A preliminary 3D computed tomography study of the human maxillary sinus and nasal cavity**, *Am, J, Phys, Anthropol*, 143, 426-436, 2010.
- Cammermeyer J.: **Frequency of meningoencephalitis and hydrocephalus in dogs**, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 20, 386-398, 1961.
- Capitão L., Sampaio A., Sampaio C., Vasconcelos C., Fernández M., Garayzábal E., Shenton M.E., Gonçalves O.F.: **MRI amygdala volume in Williams Syndrome**, *Res. Dev. Disabil.*, 32, 2767-2772, 2011.
- Carpenter R.L., Hogan Q.H., Liu S.S., Crane B., Moore J.: **Lumbosacral cerebrospinal fluid volume is the primary determinant of sensory block extent and duration during spinal anesthesia**, *Anesthesiology*, 89, 24-29, 1998.
- Carreira L.M., Ferreira A., Burilo F.L.: **The dorsal sagittal venous sinus anatomical variations in brachycephalic, dolichocephalic, and mesocephalic dogs and their significance for brain surgery**, *Anat. Rec.*, 294. 1920-1929, 2011.
- Carrison E., Hertzog J.H., Medlock M.D., Hauser G.J., Dalton H.J.: **Use of acetazolamide to decrease cerebrospinal fluid production in chronically ventilated patients with ventriculopleural shunts**, *Arch. Dis. Child.*, 84, 68-71, 2001.
- Chodobski A., Szmydynger-Chodobska J., Johanson C.E.: **Vasopressin mediates the inhibitory effect of central angiotensin II on cerebrospinal fluid formation**, *Eur. J. Pharmacol.*, 24, 205-209, 1998.
- Condon B, Patterson J, Wyper D, Hadley D, Grant R, Teasdale G, Rowan J.: **Use of magnetic resonance imaging to measure intracranial cerebrospinal fluid volume**, *Lancet*, 14, 1355-1357, 1986.
- Constantinescu, G.M. (Szerk.), Schaller O. (Szerk.): **Illustrated Veterinary Anatomical Nomenclature 3rd edition**. Stuttgart: Enke Verlag, 2012.
- Cornella J.L., Hibner M., Fenner D.E., Kriegshauser J.S., Hentz J., Magrina J.F.: **Three-dimensional reconstruction of magnetic resonance images of the anal sphincter and correlation between sphincter volume and pressure**, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 189, 130-135, 2006.
- Cutler R.W.P., Page L., Galicich J., Watters G.V.: **Formation and absorption of cerebrospinal fluid in man**, *Brain*, 91, 91-107, 1968.
- Csákvári Á. et al.: **Hasonló síkidomok területe, hasonló testek térfogata**. In: *Matematikai Kompetenciaterület „A”*. Csákvári Á. et al., Budapest: Educatio Kht., 2008. p. 38.

- Czosnyka M., Czosnyka Z.H., Whitfield P.C., Donovan T., Pickard J.D.: **Age dependence of cerebrospinal pressure-volume compensation in patients with hydrocephalus**, *J. Neurosurg.*, 94, 482-486, 2001.
- Dandy W.E.: **Experimental hydrocephalus**, *Ann. Surg.*, 70, 129–142, 1919.
- Daniel G., Edwards D., Harvey R., Kabalka G.: **Communicating hydrocephalus in dogs with congenital ciliary dysfunction**, *Dev. Neurosci.*, 17, 230-235, 1995.
- Dauguet J., Peled S., Berezovskii V., Delzescaux T., Warfield S.K., Born R., Westin C.F.: **3D histological reconstruction of fiber tracts and direct comparison with diffusion tensor MRI tractography**, *Med. Image. Comput. Assist. Interv.*, 9, 109-116, 2006.
- Davson H.: **Physiology of the cerebrospinal fluid**. J. & A. Churchill Ltd: London, 1967.
- Davson H., Segal M.B.: **The effects of some inhibitors and accelerators of sodium transport on the turnover of ^{22}Na in the cerebrospinal fluid and the brain**, *Journal of Physiology*, 209, 131-153, 1970.
- Dawidowicz A.L., Kalitynski R., Fijalkowska A.: **Relationships between total and unbound propofol in plasma and CSF during continuous drug infusion**, *Clin. Neuropharmacol.*, 27, 129-132, 2004.
- de Lahunta A.: **Cerebrospinal Fluid and Hydrocephalus**. In: *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology, 3rd. edition*. de Lahunta A. Saunders, Elsevier: Kína, 2009. p. 54-76.
- Deliganis A.V., Fisher D.J., Lam A.M., Maravilla K. R.: **Cerebrospinal Fluid Signal Intensity Increase on FLAIR MR Images in Patients under General Anesthesia: The Role of Supplemental O₂**, *Radiology*, 218, 152-156, 2001.
- DeHaan C., Kraft S., Gavin P., Wendling L. Griebenow M.: **Normal variation in size of the lateral ventricles of the Labrador Retriever Dog as assessed by magnetic resonance imaging**, *Vet. Radiol. Ultrasound*, 35, 83-86, 1994.
- Di Chiro G., Stein S.C., Harrington T.: **Spontaneous cerebrospinal fluid rhinorrhea in normal dogs. Radioisotope studies of an alternate pathway of CSF drainage**, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 31, 447-453, 1972.
- Di Chiro G., Hammock M.K., Bleyer W.A.: **Spinal descent of cerebrospinal fluid in man**, *Neurology*, 26, 1-8, 1976.
- Driver C.J., Volk H.A., Rusbridge C., Van Ham L.M.: **An update on the pathogenesis of syringomyelia secondary to Chiari-like malformations in dogs**, *Vet. J.*, 198, 551-559, 2013.
- Dyce K. (Szerk.): **Textbook of Veterinary Anatomy, fourth edition**. Elsevier: St. Louis. 2009.
- Edgar A., Bering J.R.: **Circulation of the cerebrospinal fluid. Demonstration of the choroid plexuses as the generator of the force for flow of fluid and ventricular enlargement**, *J. Neurosurg.*, 18, 405-413, 1962.

- Edsbagge M., Starck G., Zetterberg H., Ziegelitz D., Wikkelso C.: **Spinal cerebrospinal fluid volume in healthy elderly individuals**, Clin. Anat., 24, 733-740, 2011.
- Fankhauser R.: **Der Liquor cerebrospinalis in der Veterinärmedizin**. Zentralblatt für Vetmed., 1, 136-159, 1953.
- Fedorov A., Li X., Pohl K.M., Bouix S., Styner M., Addicott M., Wyatt C., Daunais J.B., Wells W.M., Kikinis R.: **Atlas-guided segmentation of vervet monkey brain MRI**, Open Neuroimag. J., 5, 186-197, 2011.
- Fedorov A., Beichel R., Kalpathy-Cramer J., Finet J., Fillion-Robin J-C., Pujol S., Bauer C., Jennings D., Fennessy F., Sonka M., Buatti J., Aylward S.R., Miller J.V., Pieper S., Kikinis R.: **3D Slicer as an Image Computing Platform for the Quantitative Imaging Network**, Magn. Reson. Imaging, 30, 1323-1341, 2012.
- Feeney D. A., Evers P., Fletcher T. F., Hardy R. M., Wallace L. J.: **Computed Tomography of the normal canine lumbosacral spine: a morphologic perspective**, Vet. Radiol. Ultrasound, 37, 399-411, 2005.
- Feldberg W., Sherwood S.L. (1953): **A permanent cannula for intraventricular injections in cats**, J. Physiol., 120, 3-5, 1953.
- Fielding J.R., Dumanli H., Schreyer A.G., Okuda S., Gering D.T., Zou K.H., Kikinis R., Jolesz F.A.: **MR-based three-dimensional modeling of the normal pelvic floor in women: quantification of muscle mass**, Am. J. Roentgenol., 174, 657-660, 2000.
- Filippi C.G., Ulug A.M., Lin D., Heier L.A., Zimmerman R.D.: **Hyperintense signal abnormality in subarachnoid spaces and basal cisterns in children on propofol anesthesia: a new fluid-attenuated inversion recovery artifact**, 37th Annual Meeting of the American Society of Neuroradiology, San Diego, May 23–28, 1999.
- Fishman R.A.: **Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System**. Philadelphia: WB Saunders Co., 1992.
- Fonyó A.: **Az orvosi élettan tankönyve, 5. kiadás**. Budapest: Medicina Könyvkiadó Rt., 2011.
- Gaál T. (Szerk.): **Állatorvosi Klinikai laboratóriumi diagnosztika**. Budapest: SÍK Kiadó, 1999.
- Gjerris F., Børgesen S.E., Hoppe E., Boesen F., Nordenbo A.M.: **The conductance to outflow of CSF in adults with high-pressure hydrocephalus**, Acta Neurochir. Wien., 64, 59-67, 1982.
- Göbel H., Göbel C., Heinze A.: **Kopfschmerz durch Liquordrucksteigerung**. Schmerz, 26, 331-340, 2012.
- Gomez D.G., Potts D.G.: **The choroid plexus of the dog**, Anat. Rec., 181, 363. 1975.
- Good C.D., Johnsrude I.S., Ashburner J., Henson R.N., Friston K.J., Frackowiak R.S.: **A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains**, Neuroimage, 14, 21–36, 2001.

- Grant R., Condon B., Lawrence A., Hadley D.M., Patterson J., Bone I., Teasdale G.M.: **Human Cranial CSF Volumes measured by MRI: sex and age influences**, Magn. Reson. Imaging, 5, 465-468, 1987.
- Grant R., Condon B., Lawrence A., Hadley D.M., Patterson J., Bone I., Teasdale G.M.: **Is cranial CSF volume under hormonal influence? An MR study**, J. Comput. Assist. Tomogr., 12, 36-39, 1988.
- Greitz D.: **Unraveling the riddle of syringomyelia**, Neurosurg. Rev., 29, 251-263, 2006.
- Grevel V.: **Kontrastmittelansammlung im Zentralkanal und Rückenmarksparenchym nach lumbaler und zisternaler Myelographie**, Kleintierpraxis, 43, 739-758, 2006.
- Hakim S.: **Some observations on CSF pressure: Hydrocephalic syndrome in adults with "normal" CSF pressure**, Bogota: Columbia: Javeriana University School of Medicine, Thesis No. 957, 1964.
- Hammoudi D.: CSF [Cerebrospinal fluid] normal and pathologic. Available from: <http://sinoomedicalassociation.org/usmle1/usmlestep1pearls/csf.htm>, H.n., I.k., S.a.
- Harris N., Jones H., Williams S.: **MR imaging for measurements of ventricles and cerebral cortex in postnatal rats (H-Tx strain) with progressive inherited hydrocephalus**, Exp. Neurology, 118, 1-6, 1992.
- Heisey S.R., Held D., Pappenheimer J.R.: **Bulk flow and diffusion in the cerebrospinal fluid system of the goat**, Am. J. Physiol., 203, 775-781, 1962.
- Heymans C.: **The control of heart rate consequent to changes in the cephalic blood pressure and in the intracranial pressure**, Am. J. Physiol., 85, 498-505, 1928.
- Higuchi H., Adachi Y., Kazama T.: **The influence of lumbosacral cerebrospinal fluid volume on extent and duration of hyperbaric bupivacaine spinal anesthesia: a comparison between seated and lateral decubitus injection positions**, Anesth. Analg., 101, 555-560, 2005.
- Higuchi H., Hirata J., Adachi Y., Kazama, T.: **Influence of lumbosacral cerebrospinal fluid density, velocity, and volume on extent and duration of plain bupivacaine spinal anesthesia**, Anesthesiology, 100, 106-114, 2004.
- Hodel J., Leuret A., Petit E., Leclerc X., Zins M., Vignaud A., Decq P., Rahmouni A.: **Imaging of the entire cerebrospinal fluid volume with a multistation 3D SPACE MR sequence: feasibility study in patients with hydrocephalus**, Eur. Radiol., 23, 1450-1458, 2013.
- Hogan Q.H., Prost R., Kulier A.: **Magnetic resonance imaging of cerebrospinal fluid volume and the influence of body habitus and abdominal pressure**, Anesthesiology, 84, 1341-1349, 1996.
- Hollán Zs. et al.: **Orvosi Lexikon 3. kötet**. Budapest: Akadémiai Kiadó, 1972.
- Holland M.: **Contrast agents**, Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract., 23, 269-279, 1993.

- Holloway L.S. Jr, Cassin S.: **Effect of acetazolamide and ouabain on CSF production rate in the newborn dog**, Am. J. Physiol., 223, 503-506, 1972.
- Hoyte L., Schierlitz L., Zou K., Flesh G., Fielding J.R.: **Two- and 3-dimensional MRI comparison of levator ani structure, volume, and integrity in women with stress incontinence and prolapse**, Am. J. Obstet. Gynecol., 185, 11-19, 2001.
- Hunter D.J., Snieder H., March L., Sambrook P.N.: **Genetic contribution to cartilage volume in women: a classical twin study**. Rheumatology, 42, 1495-1500, 2003a.
- Hunter D.J., March L., Sambrook P.N.: **The association of cartilage volume with knee pain**, Osteoarthritis Cartilage, 11, 725-729, 2003b.
- Irimia A., Chambers M.C., Alger J.R., Filippou M., Prastawa M.W., Wang B., Hovda D.A., Gerig G., Toga A.W., Kikinis R., Vespa P.M., Van Horn J.D.: **Comparison of acute and chronic traumatic brain injury using semi-automatic multimodal segmentation of MR volumes**, J. Neurotrauma., 28, 2287-2306, 2011.
- Javaheri S., Corbett W.S., Simbartl L.A., Mehta S., Khosla A.: **Different effects of omeprazole and Sch 28080 on canine cerebrospinal fluid production**, Brain Res., 754, 321-324, 1997.
- Jea A., Kulkarni A.V: **Normal CSF Circulation**. Available from: <http://ispn.guide/book/The%20ISPN%20Guide%20to%20Pediatric%20Neurosurgery/Hydrocephalus%20and%20Other%20Anomalies%20In%20CSF%20Circulation%20In%20Children/Hydrocephalus/C-0>. The ISPN guide for pediatric neurosurgery. H.n., 2009.
- Joshi V.P., Valsangkar A., Nivargi S., Vora N., Dekhne A., Agrawal A.: **Giant posterior fossa arachnoid cyst causing tonsillar herniation and cervical syringomyelia**, J. Craniovertebr. Junction Spine, 4, 43-45, 2013.
- Kallmes D.F., Hui F.K., Mugler J.P.: **Suppression of cerebrospinal fluid and blood flow artifacts in FLAIR MR imaging with a single-slab three-dimensional pulse sequence: initial experience**, Radiology, 221, 251-255, 2001.
- Karsai F.: **Az idegrendszer betegségei**. In: *Állatorvosi belgyógyászat I.* Karsai F. (Szerk.), Vörös K. (Szerk.). Budapest: Primavet, 1998.
- Kii S., Uzuka Y., Taura Y., Nakaichi M., Takeuchi A., Inokuma H., Onishi T.: **Magnetic resonance imaging of the lateral ventricles in beagle-type dogs**, Vet. Radiol. Ultrasound, 38, 430-433, 1997.
- Koo M.S., Dickey C.C., Park H.J., Kubicki M., Ji N.Y., Bouix S., Pohl K.M., Levitt J.J., Nakamura M., Shenton M.E., McCarley R.W.: **Smaller neocortical gray matter and larger sulcal cerebrospinal fluid volumes in neuroleptic-naive women with schizotypal personality disorder**, Arch. Gen. Psychiatry, 63, 1090-1100, 2006a.
- Koo M.S., Levitt J.J., McCarley R.W., Seidman L.J., Dickey C.C., Niznikiewicz M.A., Voglmaier M.M., Zamani P., Long K.R., Kim S.S., Shenton M.E.: **Reduction of caudate nucleus**

- volumes in neuroleptic-naïve female subjects with schizotypal personality disorder**, Biol. Psychiatry, 60, 40-48, 2006b.
- Kosteljanetz M.: **CSF dynamics in patients with subarachnoid and/or intraventricular hemorrhage**, J. Neurosurg., 60, 940-946, 1984.
- König H.E. (Szerk.), Liebich H.G. (Szerk.): **Veterinary Anatomy of Domestic Mammals, 4th edition**. Stuttgart, New York: Schattauer, 2009.
- Krishnamurthy S., Li J., Schultz L., Jenrow K.A.: **Increased CSF osmolarity reversibly induces hydrocephalus in the normal rat brain**, Fluids Barriers CNS., 9:13, 1-8, 2012.
- Landi A, Nigro L, Marotta N, Mancarella C, Donnarumma P, Delfini R.: **Syringomyelia associated with cervical spondylosis: A rare condition**, World J. Clin. Cases, 1, 111-115, 2013.
- Last R.J., Tompsett D.H.: **Casts of cerebral ventricles**, Brit. J. Surg., 40, 525-543, 1953.
- Lee R.R., Abraham R.A., Quinn C.B.: **Dynamic physiologic changes in lumbar CSF volume quantitatively measured by three-dimensional fast spin-echo MRI**, Spine, 26, 1172-1178, 2001.
- Leusen I.: **The influence of calcium, potassium and magnesium ions in cerebrospinal fluid on vasomotor system**, J. Physiol., 110, 319-329, 1949.
- Levesque M.J., Cornhill J.F., Nerem R.M.: **Vascular casting. A new method for the study of the arterial endothelium**, Atherosclerosis, 34, 457-467, 1979.
- Lewis D.D., Hosgood G.: **Complications associated with the use of iohexol for myelography of the cervical vertebral column in dogs: 66 cases (1988-1990)**, J. Am. Vet. Med. Assoc., 200, 1381-1384, 1992.
- Lewis T., Rusbridge C., Knowler P., Blott S., Woolliams J.A.: **Heritability of syringomyelia in Cavalier King Charles spaniels**, Vet. J., 183, 345-347, 2010.
- Lindgren E.: **Myelographie mit Luft**, Nervenarzt, 12, 57-62, 1939.
- Longnecker D.E. et al.: **Anesthesiology**. Boston: The McGraw-Hill Companies, 2008.
- Lundervold A., Taxt T., Erslund L., Fenstad A.M.: **Volume distribution of cerebrospinal fluid using multispectral MR imaging**, Med. Image Anal., 4, 123-36, 2000.
- Mack J., Squier W., Eastman J.T.: **Anatomy and development of the meninges: implications for subdural collections and CSF circulation**, Pediatr. Radiol., 39, 200-210, 2009.
- Maktabi M.A., Elbokl F.F., Faraci F.M., Todd M.M.: **Halothane decreases the rate of production of cerebrospinal fluid. Possible role of vasopressin V1 receptors**, Anesthesiology, 78, 72-82, 1993.
- Marín-García P., González-Soriano J., Martínez-Sainz P., Contreras-Rodríguez J., Del Corral-Gros C., Rodríguez-Veiga E.: **Spinal cord central canal of the German shepherd dog:**

- morphological, histological, and ultrastructural considerations**, *J. Morphol.*, 224, 205-212, 1995.
- Masseguin C., LePanse S., Corman B., Verbavatz J.M., Gabrion J.: **Aging affects choroidal proteins involved in CSF production in Sprague-Dawley rats**, *Neurobiol. Aging*, 26, 917-927, 2005.
- McAllister J.P.: **Neuronal damage in hydrocephalus**. *J. of Neurosurg.*, 104, 297-298, 2006.
- McConnell K.A., Zou K.H., Chabrierie A.V., Bailey N.O., Black P.M.: **Decreases in ventricular volume correlate with decreases in ventricular pressure in idiopathic normal pressure hydrocephalus patients who experienced clinical improvement after implantation with adjustable valve shunts**, *Neurosurgery*, 55, 582-592, 2004.
- McPherson R.W., Briar J.E., Traystman R.J.: **Cerebrovascular responsiveness to carbon dioxide in dogs with 1.4% and 2.8% isoflurane**, *Anesthesiology*, 70, 843-850, 1989.
- Milhorat T.H., Hammock M.K., Fenstermacher J.D., David P. Rall, Levin V.A.: **Cerebrospinal fluid production by the choroid plexus and brain**, *Science*, 173, 330-332, 1971.
- Nakajima N., Wada J., Miki T., Haraoka J., Hata N.: **Surface rendering-based virtual intraventricular endoscopy: retrospective feasibility study and comparison to volume rendering-based approach**, *Neuroimage*, 37, 89-99, 2007.
- Nakamura M., Nestor P.G., Levitt J.J., Cohen A.S., Kawashima T., Shenton M.E., McCarley R.W.: **Orbitofrontal volume deficit in schizophrenia and thought disorder**, *Brain*, 131, 180-195, 2008.
- Nguyen A.D., Pelavin P.E., Shenton M.E., Chilakamarri P., McCarley R.W., Nestor P.G., Levitt J.J.: **Olfactory sulcal depth and olfactory bulb volume in patients with schizophrenia: an MRI study**, *Brain Imaging Behav*, 5, 252-261, 2011.
- Nickel R., Schummer A., Seiferle E.: **Lehrbuch der Anatomie der Haustiere (Volume 1-5)**. Stuttgart: Parey Verlag, 2004.
- Nigge, H.K.: **Die Gewinnung und Untersuchung des Liquor cerebrospinalis beim Hund mit besonderer Berücksichtigung der Liquorbefund bei der Hundestaupe**. *Dtsch. Tierarztl. Wochenschr.*, 52, 26-29, 1944.
- Nilsson C., Lindvall-Axelsson M., Owman C.: **Simultaneous and continuous measurement of choroid plexus blood flow and cerebrospinal fluid production: effects of vasoactive intestinal polypeptide**, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 11, 861-867, 1991.
- Onitsuka T., McCarley R.W., Kuroki N., Dickey C.C., Kubicki M., Demeo S.S., Frumin M., Kikinis R., Jolesz F.A., Shenton M.E.: **Occipital lobe gray matter volume in male patients with chronic schizophrenia: A quantitative MRI study**, *Schizophr. Res.*, 92, 197-206, 2007.
- Oppelt W.W., Patlak C.S., Rall D.P.: **Effect of certain drugs on cerebrospinal fluid production in the dog**, *Am. J. Physiol.*, 206, 247, 1964.

- Orešković D, Klarica M.: **Development of hydrocephalus and classical hypothesis of cerebrospinal fluid hydrodynamics: facts and illusions**, Prog. Neurobiol., 94, 238-258, 2011.
- Ozdoba C., Gralla J., Rieke A., Binggeli R., Schroth G.: **Myelography in the age of MRI: why we do it, and how we do it**, Radiol. Res. Pract., 2011:329017, 2011.
- Pappenheimer J. R., Heisey S. R., Jordan E. F., deC. Downer J.: **Perfusion of the cerebral ventricular system in unanesthetized goats**, Am. J. Physiol., 203, 763-774, 1962.
- Parma A., Massei R., Pesenti A., Ferrari da Passano C., Granata G., Tomei G., Rampini P., Trazzi R.: **Cerebral blood flow velocity and cerebrospinal fluid pressure after single bolus of propofol**, Neurol. Res., 11, 150-152, 1989.
- Platt S. R. (Szerk.), Olby S. R. (Szerk.): **Manual of Canine and Feline Neurology**. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, 2004.
- Prats-Galino A., Reina M.A., Puigdel·l·ivol-Sánchez A., Juanes Méndez J.A., De Andrés J.A., Collier C.B.: **Cerebrospinal fluid volume and nerve root vulnerability during lumbar puncture or spinal anaesthesia at different vertebral levels**, Anaesth. Intensive Care, 40, 643-647, 2012.
- R Development Core Team: **A language and environment for statistical computing**. Vienna: R Foundation for Statistical Computing, 2011.
- Radostits O.M. et al. (Szerk.): **Veterinary Clinical Examination and Diagnosis**. Kína: WB Saunders, 2000.
- Rall D. P., Oppelt W.W., Patlak C. S.: **Extracellular space of brain as determined by diffusion of inulin from the ventricular system**, Life Sciences, 1, 43-48, 1962.
- Ravussin P., Tempelhoff R., Modica P.A., Bayer-Berger M.M.: **Propofol vs. thiopental-isoflurane for neurosurgical anesthesia: comparison of hemodynamics, CSF pressure, and recovery**, J. Neurosurg. Anesthesiol., 3, 85-95, 1991.
- Revannasiddaiah S., Susheela S.P., Madhusudhan N., Mallarajapatna G.J.: **Three-dimensional volumetric rendition of cannon ball pulmonary metastases by the use of 3D Slicer, an open source free software package**, BMJ Case Rep., pii: bcr2012008248, 2013.
- Ropper A.H. et al: **Intracranial Physiology and elevated intracranial pressure**. In: *Neurological and Neurosurgical Intensive Care, 4th edition*. Ropper A.H. et al. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
- Ross G.: **Regional Circulations**. In: *Essentials of Human Physiology. 2nd edition*. Ross G. Chicago, London: Year book Medical Publishers Inc., 1982.
- Royle N.A, Hernández M.C., Maniega S.M., Arabisala B.S., Bastin M.E., Deary I.J., Wardlaw J.M.: **Influence of thickening of the inner skull table on intracranial volume measurement in older people**, Magn. Reson. Imaging, 6, 918-922, 2013.

- Rubin R.C., Henderson E.S., Ommaya A.K., Walker M.D., Rall D.P.: **The production of cerebrospinal fluid in man and its modification by acetazolamide**, J. Neurosurg., 25, 430-436, 1966a.
- Rubin R.C., Ommaya A.K., Henderson E.S., Bering E.A., Rall D.P.: **Cerebrospinal fluid perfusion for central nervous system neoplasms**, Neurology, 16, 680-692, 1966b.
- Schmidt MJ, Ondreka N, Sauerbrey M, Volk HA, Rummel C, Kramer M.: **Volume reduction of the jugular foramina in Cavalier King Charles Spaniels with syringomyelia**, BMC. Vet. Res., 8:158, 1-7, 2012.
- Schmidt R.C.: **Mental disorders after myelography with metrizamide and other water-soluble contrast media**, Neuroradiology, 19, 153-157, 1980.
- Selby L., Hayes H. Jr, Becker S.: **Epizootiologic features of canine hydrocephalus**, Am. J. Vet. Res., 40, 411-413, 1979.
- Shah D.K, Anderson P.J., Carlin J.B., Pavlovic M., Howard K., Thompson D.K., Warfield S.K., Inder T.E.: **Reduction in cerebellar volumes in preterm infants: relationship to white matter injury and neurodevelopment at two years of age**, Pediatr. Res., 60, 97-102, 2006.
- Singer O.C., Melber J., Hattingen E., Jurcoane A., Keil F., Neumann-Haefelin T., Klein J.C.: **MR volumetric changes after diagnostic CSF removal in normal pressure hydrocephalus**, J. Neurol., 259, 2440-2446, 2012.
- Smith T., Pinnock C., Lin T.: **Fundamentals of Anesthesia, 3rd Edition**. Cambridge, New York, Melbourne, Madrid, Cape Town, Sao Paulo, Delhi: Cambridge University Press, 2009.
- Spaulding K.A., Sharp N.: **Ultrasonographic imaging of the lateral cerebral ventricles in the dog**, Vet. Radiol. Ultrasound, 31, 59-64, 1990.
- Stover J.F., Sakowitz O.W., Kroppenstedt S.N., Thomale U.W., Kempfski O.S., Flügge G., Unterberg A.W.: **Differential effects of prolonged isoflurane anesthesia on plasma, extracellular, and CSF glutamate, neuronal activity, 125I-Mk801 NMDA receptor binding, and brain edema in traumatic brain-injured rats**, Acta Neurochir. Wien, 146, 819–830, 2004.
- Stover J.F., Kempfski O.S.: **Anesthesia increases circulating glutamate in neurosurgical patients**, Acta Neurochir. Wien, 147, 847–853, 2005.
- Strik H.M., Borchert H., Fels C., Knauth M., Rienhoff O., Bähr M., Verhey J.F.: **Three-dimensional reconstruction and volumetry of intracranial haemorrhage and its mass effect**, Neuroradiology, 47, 417-424, 2005.
- Sullivan J.T., Grouper S., Walker M.T., Parrosh T.B., McCarthy R.J., Wong C.A.: **Lumbosacral cerebrospinal fluid volume in humans using three-dimensional magnetic resonance imaging**, Anesth. Analg., 103, 1306-1310, 2006.

- Szabo D, Saveraid TC, Rodenas S.: **Cervicothoracic syringomyelia associated with a prosencephalic mass in a dog**, J. Small Anim. Pract., 53, 613-617, 2012.
- Teasdale G.M., Grant R., Condon B., Patterson J., Lawrence A., Hadley D.M., Wyper D.: **Intracranial CSF volumes: natural variations and physiological changes measured by MRI**, Acta Neurochir. Wien, 42, 230-235, 1988.
- Talke P., Caldwell J., Dodsont B., Richardson C.A.: **Desflurane and isoflurane increase lumbar cerebrospinal fluid pressure in normocapnic patients undergoing transspenoidal hypophysectomy**, Anesthesiology, 85, 999-1004, 1996.
- Talke P., Caldwell J.E., Richardson C.A.: **Sevoflurane increases lumbar cerebrospinal fluid pressure in normocapnic patients undergoing transspenoidal hypophysectomy**, Anesthesiology, 91, 127-130, 1999.
- Talos I.F., Zou K.H., Kikinis R., Jolesz F.A.: **Volumetric assessment of tumor infiltration of adjacent white matter based on anatomic MRI and diffusion tensor tractography**, Acad. Radiol., 14, 431-436, 2007.
- Tipold A.: **Cerebrospinal fluid**. In: *Clinical Neurology in Small Animals - Localization, Diagnosis and Treatment*. Braund K.G. (Szerk.). Ithaca: International Veterinary Information Service, 2003.
- Tripathi R.C.: **The functional morphology of the outflow systems of ocular and cerebrospinal fluid**, Exp. Eye Res., 25, 65-116, 1977.
- Troncin R., Dadure C.: Paediatric Spinal Anaesthesia, Update in Anesth., 25, 22-24, 2009.
- University of Pennsylvania, School of Veterinary Medicine's Computer Aided Learning: **Cranial and vertebral venous sinuses**. Available from: <http://cal.vet.upenn.edu/projects/grossanat/general/venoussinus/vs.htm>, 2011.
- Upchurch J.J., McGonnell I.M., Driver C.J., Butler L., Volk H.A.: **Influence of head positioning on the assessment of Chiari-like malformation in Cavalier King Charles spaniels**, Vet. Rec., 169, 277-283, 2011.
- Verhey J.F., Nathan N.S., Rienhoff O., Kikinis R., Rakebrandt F., D'Ambra M.N.: **Finite-element-method (FEM) model generation of time-resolved 3D echocardiographic geometry data for mitral-valve volumetry**, Biomed. Eng. Online, 5:17, 1-9, 2006.
- Vite, C., Insko E., Schotland H., Panckeri K., Hendricks J.: **Quantification of cerebral ventricular volume in English bulldogs**, Vet. Radiol. Ultrasound, 38, 437-443, 1997.
- Walhovd K.B., Fjell A.M., Reinvangl., Lundervold A., Dale A.M., Eilertsen D.E., Quinn B.T., Salat D., Makris N., Fischl B.: **Effects of age on volumes of cortex, white matter and subcortical structures**, Neurobiol. Aging, 26, 1261–1270, 2005.
- Weston P.G.: **Sugar content of the blood and spinal fluid of insane subjects**, J. med. Res., 35, 199-207, 1916.

- Wisco J.J., Rosene D.L., Killiany R.J., Moss M.B., Warfield S.K., Egorova S., Wu Y., Liptak Z., Warner J., Guttman C.R.: **A rhesus monkey reference label atlas for template driven segmentation**, J. Med. Primatol., 37, 250-260, 2008a.
- Wisco J.J., Killiany R.J., Guttman C.R., Warfield S.K., Moss M.B., Rosene D.L.: **An MRI study of age-related white and gray matter volume changes in the rhesus monkey**, Neurobiol. Aging, 29, 1563-1575, 2008b.
- Wyper D.J., Pickard J.D., Matheson M.: **Accuracy of ventricular volume estimation**, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 42, 345-350, 1979.
- Young B.R., Scott M.: **Air Myelography**, Am. J. Roentgenol., 39, 187-192, 1938.
- Zhu L., Gao Y., Mohan V., Stillman A., Faber T., Tannenbaum A. (2011): **Estimation of Myocardial Volume at Risk from CT Angiography**, Proc SPIE. 2011.

9. A DOKTORI KUTATÁS EREDMÉNYEINEK KÖZLÉSEI

9.1. Folyóirat közlemények

A doktori kutatás témájához kapcsolódó, lektorált, impakt faktorról bíró tudományos folyóiratban megjelent publikációk:

Reinitz L., Petneházy Ö., Bajzik G., Biró G., Garamvölgyi R., Benedek B., Sótonyi P. (2013):

Módszer a kutya (*Canis familiaris*) agykamráinak in vivo térfogatmérésére MRI-vel. Magyar Állatorvosok Lapja 135. évf. 2013/8 pp. 451-460 (IF.: 0,185)

Reinitz L., Bajzik G., Garamvölgyi R., Petneházy Ö., Lassó A., Abonyi-Tóth Z., Lőrincz B., Sótonyi P. (2015):

Comparison between Magnetic Resonance Imaging estimates of extracranial cerebrospinal fluid volume and physical measurements in healthy dogs. Veterinary Radiology and Ultrasound. Vol. 56, No. 6, 2015, pp 658–665. (IF.: 1,453)

Reinitz L., Szőke B., Várkonyi E., Sótonyi P., Jancsik V. (2016):

Three-dimensional visualization of the distribution of melanin-concentrating hormone producing neurons in the mouse hypothalamus. Journal of Chemical Neuroanatomy. Vol. 71, pp. 20-25. (IF.: 1,500)

9.2. Lektorálás alatt lévő folyóirat közlemények

A doktori kutatás témájához kapcsolódó, lektorált, impakt faktorról bíró tudományos folyóiratba közlésre beküldött publikációk:

Reinitz L., Bajzik G., Garamvölgyi R., Benedek B., Petneházy Ö., Lassó A., Abonyi-Tóth

Z., Lőrincz B., Sótonyi P. (2016): **In vivo magnetic resonance imaging of IC CSF volume in dogs and the CSF volume-bodyweight relationship.** *Anatomia, Histologia, Embryologia*. [közlésre beküldve] (IF.: 0,672)

9.3. Konferencia megjelenések

A doktori kutatás témájához kapcsolódó tudományos konferencián előadott/bemutatott publikációk:

Reinitz L., Petneházy Ö., Bajzik G., Biró G., Garamvölgyi R., Benedek B., Sótonyi P.:

Módszer a kutya (*Canis familiaris*) agykamráinak in vivo térfogatmérésére MRI-vel.

A Magyar Anatómus Társaság XVIII. Kongresszusa; Budapest; 2013. 06.13-15

Reinitz L., Szőke B., Gerics B., Sótónyi P., Jancsik V.: **3D reconstruction of the distribution of melanin-concentrating hormone producing neurons in the mouse hypothalamus.**

International Brain Research Organization Workshop 2014; Debrecen, 2014.01.16-17

Reinitz L., Bajzik G., Garamvölgyi R., Petneházy Ö., Lassó A., Abonyi-Tóth Zs., Lőrincz B., Benedek B., Sótónyi P.: **Volumetric measurements of the canine cerebrospinal fluid using magnetic resonance imaging.**

Anatomia Histologia Embryologia. 2014 Jul; 43(1) pp.76-77

The XXXth Congress of the European Association of Veterinary Anatomists; Cluj-Napoca; 2014.07. 23-26

Reinitz L., Bajzik G., Garamvölgyi R., Benedek B., Petneházy Ö., Lassó A., Abonyi-Tóth Z., Lőrincz B., Sótónyi P.: **Volume and distribution of the cerebrospinal fluid in dogs.**

Acta Biologica Szegediensis. 2015 59(3) pp.379

A Magyar Anatómus Társaság XIX. Kongresszusa. Szeged; 2015.06.11-13.

10. MELLÉKLETEK

10.1. A kutyák tulajdonosaival aláíratott beleegyező nyilatkozat sablonja

Tulajdonos	Kutya
Név:	Fajta:
Cím:	Kor:
Telefonszám:	Ivar:
	Chipszám:

Alulírott állattulajdonos kijelentem, hogy a fenti kutya felett tulajdonosi jogkörrel bírok, és hozzájárulok az állat vizsgálatához dr. Reinitz László Zoltán (szül.: 1979. 04. 25, Budapest; szem. ig. szám: 767834 IA) PhD kutatásainak keretében. Megértettem, hogy ennek során egy teljes körű fizikális és neurológiai vizsgálatot, valamint egy MRI- és egy CT-vizsgálatot végeznek az állaton. Kijelentem, hogy az MRI és CT vizsgálatokhoz szükséges altatáshoz egyszeri alkalommal hozzájárulok, az állattal kapcsolatos lényeges egészségügyi körülményekről (korábbi kezelések, műtétek, szedett gyógyszerek, gyógyszerérzékenység), egyedi bánásmódról és az állat magatartásáról a fent említett állatorvost tájékoztattam. A vizsgálatok körülményeiről, a kockázatokról és az esetlegesen fellépő szövődményekről tájékoztatást kaptam, ezeket megértettem és tudomásul vettem. Kijelentem továbbá, hogy a vizsgálatokat teljes mértékében a kutatást végző intézetek finanszírozzák, a vizsgálatok időtartamára az állat egészségéért teljes mértékben dr. Reinitz László Zoltán a felelős.

_____, 2013. _____ hó ____ nap

.....
a tulajdonos saját kezű aláírása

10.2. Az MRI vizsgálat előtti fizikális és neurológiai vizsgálat protokollja

Tulajdonos neve:
Címe:
Kutya neve:
Fajtája:
Ivara:.....
Kora:.....
Chipszáma:
Testtömege:

KLINIKAI ÖSSZBENYOMÁS

Tudat: ép tompult aluszékony stupor kóma
Mj.: _____

Kondíció: túltáplált jól táplált alultáplált kachexiás
Mj.: _____

Viselkedés: kiegyensúlyozott nyugtalan izgatott agresszív
Mj.: _____

Testhelyzet normál ferde fejtartás széles alapon állás Schiff-Sherrington rigiditás
 kyphosis scoliosis lordosis merev nyaktartás
Mj.: _____

Bőr/szőrzet ép korpázás hámlás pikkelyesedés megvastagodás
 ráncosodás szőrhullás kipirultság sárgaság sebzések
Mj.: _____

Orrfolyás: nincs nyálkás savós véres gennyes habos
Mj.: _____

Mozgás nomális ataxia EV+HV ataxia HV vestibularis ataxia dysmetria
 hypermetria hypometria körmozgás céltalan mászkálás
Mj.: _____

KLINIKAI ALAPÉRTÉKEK

- Testhőmérséklet:** C
- Pulzus:** /perc ritmusos erős deficiens arrythmiás gyenge
- Légzésszám:** /perc normális kilégzési dyspnoe belégzési dyspnoe
- Szájnyálkahártya színe:** halványrózsavörös kipirult erezetesen belövellt icterusos cyanotikus livid anaemiás
- Kapilláris telődési idő** mp

HALLGATÓDZÁSOS VIZSGÁLAT

- Gége felett** normális felerősödött
- Légcső felett** normális felerősödött
- Mellkas felett** normális zenei jellegű zörejek nem zenei jellegű zörejek
- Szív felett** normális szívzörej; erőssége:

TAPINTÁSOS VIZSGÁLAT**Nyirokcsomók**

- In. mandibulares:** normál méret és tapintat megkisebbedett
 megnagyobbodott fájdalmas
- In. inquinales superficiales:** normál méret és tapintat megkisebbedett
 megnagyobbodott fájdalmas
- In. poplitei:** normál méret és tapintat megkisebbedett
 megnagyobbodott fájdalmas

Hasüreg

- jól áttapintható, nehezen áttapintható nem áttapintható fájdalmas
- a szervek tapintata normális idegent test tapintható
- az alábbi szervek tapintása a normálistól eltér
-

Izomzat

- merev normális tónus petyhüdt atrofizált

Mj.: _____

IDEGRENDSZERI VIZSGÁLAT**ÉRTÉKELÉS:**

- (-2) kiesett
(-1) csökkent
(0) normális
(+1) fokozott
(+2) clonus

Paresis nincs para tetra hemi mono

Mj.: _____

HELYZETÉRZÉS

Bal			Jobb	
elülső	hátsó		elülső	hátsó
		Propriocepció		
		Taligareakció (taktilis)		
		Asztalra helyezés (taktilis)		
		Ugráltatás		
		Extensor postural thrust		

GERINCVELŐI REFLEXEK

Mellső			Hátulsó		
Bal		Jobb	Bal		Jobb
	Ext. carpi radialis			Patella	
	Elhúzás			Elhúzás	

Farok spontán mozgása: van nincs

FÁJDALOMÉRZET

Bal			Jobb	
elülső	hátsó		elülső	hátsó
		Hyperaesthesia		
		Mély fájdalom		
		Panniculus		

Perinealis reakció:

VIZELET-ÜRÍTÉS

Spontán vizelet:

van nincs

Húgyhólyag tapintása:

kitelt normál üres

Húgyhólyag manuális ürítése:

akadálymentes nehezített nem vizsgálható

AGYIDEGEK

Bal		Jobb
	Látás	
	Fenyegetési reflex	
	Hallás	
	Fényreflex	
	Strabismus (III., IV., VI.)	
	Nystagmus	
	Orr nyálkahártya stimulálása	
	Pofa szimmetria	
	Palpebralis reflex	
	Cornea reflex	
	Nyelési reflex	
	Fül érzékenysége	
	Nyelv tónusa	
	Horner	
	Anisocoria	

_____, 2013. _____ hó ____ nap

.....
tulajdonos

.....
a vizsgálatot végző állatorvos

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

- **Prof. Dr. Sótonyi Péter** témavezetőmnek a támogatásáért, hasznos tanácsaiért, ösztökélésért, és hogy idejét, energiáját nem kímélve mindig a legjobbat akarta kihozni belőlem és a kutatásból.
- **Bajzik Gábornak**, aki kidolgozta a CSF kimutatására szolgáló szekvenciát.
- **Garamvölgyi Ritának**, aki megszervezte és felügyelte a vizsgálatot a Kaposvári Egyetemen.
- **Petneházy Örsnek**, a rengeteg közös ötletért, gondolatébresztő beszélgetésért és a fantommérésben nyújtott segítségért.
- **Lassó Andrásnak** és **Steve Piepernek**, a 3D Slicer vezető fejlesztőinek az önzetlen segítségükért és a rengeteg tanácsukért, ötletükért szoftver használata kapcsán.
- **Lőrincz Borbálának**, amiért saját idejét nem kímélve segített sok MRI mérés lebonyolításában.
- **Abonyi-Tóth Zsoltnak** a statisztikai elemzésekben nyújtott segítségéért.
- **Jancsik Verának** az immunhisztokémiai metszetekért.
- **Halasy Katalinnak**, **Novák-Hazai Dianának**, **Gerics Balázsnak**, **Szalay Ferencnek**, **Czeibert Kálmánnak**, és az **Anatómiai és Szövetani Tanszék összes többi dolgozójának** a folyamatos támogatásukért, kollegialitásukért, és segítőkészségükért.
- **Kováts Adriennek**, az adminisztratív ügyintézésben nyújtott segítségéért.
- **Benedek Biankának**, aki lelkiismeretesen és precízen vett részt az állatok vizsgálatában, altatásában és felügyeletében, hatalmas terhet véve le ezzel rólam.
- **Bíró Gergely**, **Szántó András** és **Lukács Gábor** MRI asszisztenseknek, amiért még vasárnap késő este is szívesen és lelkesen vettek részt a mérésekben.
- **Oláh Editnek**, **Orbán Évának**, **Pádár Évának** és a SzIE-ÁOTK Könyvtár többi dolgozójának, a tudományos munkák beszerzéséért.
- A **FeliCaVet Kft.** és a **Schiab Kft.** munkatársainak, akik segítettek megtalálni az alkalmas alanyokat.
- A **kutyák gazdáinak**, akik kedvenceik felajánlásával önzetlenül segítettek a vizsgálatban.
- **Táncpartnereimnek**, mert nélkülük az élet csak munkából állna.
- és legfőképp **Édesanyámnak** és a **családomnak**, akik a legtöbb áldozatot hozták, hogy ez a munka elkészülhessen.