# Automatikus csontszegmentáció szájsebészeti műtéti tervezés támogatására

Dorogi Gábor<sup>1</sup> • Bodnár Péter dr.<sup>2</sup> • Nagy Katalin dr.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centipede Labs Kft., Győr

<sup>2</sup>Szegedi Tudományegyetem, Természettudományi és Informatikai Kar, Képfeldolgozás és Számítógépes Grafika Tanszék, Szeged <sup>3</sup>Szegedi Tudományegyetem, Fogorvostudományi Kar, Szájsebészeti Tanszék, Szeged

*Bevezetés*: A digitális technológia fejlődése következtében a maxillofacialis sebészet területén az állcsont-ortopédiában egyre gyakrabban vesszük igénybe a virtuális műtéti tervezés és a navigált sebészet lehetőségeit. A műtéti esetek változatossága és bonyolultsága számottevő, továbbá nehézséget jelent egy traumás eset helyreállítása, anatómiailag pontos és terhelhető implantátumok tervezése és alkalmazása.

*Célkitűzés:* A tervezés elengedhetetlen előfeltétele a pontos képalkotás és képfeldolgozás. A rossz minőségű CT-(komputertomográfiás) vagy CBCT- (kúpsugaras komputertomográfiás) felvételek rontják a felvételek feldolgozását végző algoritmusok eredményét, illetve a háromdimenziós felvétel rekonstrukciójának minőségét. A kézi kijelöléssel történő 3D rekonstrukció többórás manuális munkával jár, ami jelentősen megnöveli a 3D CAD/CAM (számítógéppel támogatott tervezés/számítógéppel támogatott gyártás) alapú folyamatok idejét és költségét.

*Anyag és módszer:* Jelen cikkünkben ismertetünk egy elsődlegesen műtéti tervezéshez kifejlesztett csontkijelölő (szegmentáló) algoritmust, majd megvizsgáljuk annak előnyeit a műtéti tervezés aspektusában. A módszer éldetektáláson, matematikai morfológián és képfeldolgozó műveleteken alapul.

*Eredmények:* Módszerünk pontosságát összehasonlítottuk 40 db felvételen elvégzett manuális szegmentációval. A manuális munkához képest 80–180-szoros gyorsulást tudtunk elérni, 90%-os precizitással.

*Következtetés:* A módszer jelentősen csökkenti a műtéti tervezésekkel járó többórás manuális szegmentáció idejét és annak költségét, ezzel jelentősen megnövelve a műtéti tervezések hatékonyságát. A módszer precizitása a műtéti tervezéshez megfelelő.

Orv Hetil. 2022; 163(46): 1840–1846.

Kulcsszavak: CBCT, 3D műtéti tervezés és gyártás, CAD/CAM, automatizált szegmentáció

## Automatic bone segmentation for oral surgical planning

*Introduction:* Evolvement of digital technology encouraged the use of virtual dental and dental surgical planning and navigated surgery. The variety of cases is significant, therefore even for an expert, it is challanging to recover a traumatic case, or to design and apply implants with high anatomical precision.

*Objective:* High-quality image acquisition and processing are essential to the process. CT (computer tomography) or CBCT (cone-beam computer tomography) images having bad initial quality greatly decrease the performance of the processing algorithms and affect the quality of the reconstructed 3D models. 3D reconstruction using manual segmentation takes several hours of work and expertise, which significantly increases the overall cost and time of 3D CAD/CAM (computer-aided design/computer-aided manufacturing) based surgical planning and production processes.

*Material and method:* In this paper, we introduce a bone segmentation algorithm specifically designed for surgical planning, and evaluate its benefits for the aforementioned goal. The approach relies on edge detection, mathematical morphology and basic image-processing operations.

*Results*: Performance has been evaluated on 40 series of manual segmentation. Results (precision 90%) show that the algorithm is fast and accurate so it is applicable for surgical planning.

*Conclusion:* Our algorithm significantly reduces the execution time of segmentation and surgical planning, therefore increases the efficiency of the overall procedure.

Keywords: CBCT, 3D surgical planning and construction, CAD/CAM, automated segmentation

Dorogi G, Bodnár P, Nagy K. [Automatic bone segmentation for oral surgical planning]. Orv Hetil. 2022; 163(46): 1840–1846.

(Beérkezett: 2022. augusztus 10.; elfogadva: 2022. szeptember 19.)

DOI: 10.1556/650.2022.32645 = © Szerző(k) 1840 2022 = 163. évfolyam, 46. szám = 1840–1846.
--

#### Rövidítések

3D = háromdimenziós; CAD = (computer-aided design) számítógéppel támogatott tervezés; CAM = (computer-aided manufacturing) számítógéppel támogatott gyártás; CBCT = (cone-beam computed tomography) kúpsugaras komputertomográfia; CT = (computed tomography) komputertomográfia; DICOM = (digital imaging and communications in medicine) digitális képalkotás és kommunikáció az orvostudományban; ROI = (region of interest) érdekes régió

A kúpsugaras komputertomográfiás (CBCT-) képalkotással készített felvételek képminőségét különböző fizikai jelenségek csökkentik, ami ún. artifaktumok (műtermékek) kialakulásához vezet az adott felvételen [1]. Ennek következtében a CBCT-felvételeken található anatómiai alakzatok (lágy szövet, kemény szövet stb.) kis jel-zaj viszonnyal (kontraszttal) keletkeznek, amelyek kézi meghatározása többórás munkával jár, s ez jelentősen megnöveli a számítógéppel támogatott háromdimenziós (3D) műtéti tervezői és gyártói (CAD/CAM) folyamatok idejét és költségét.

Sokféle eljárás készült orvosi képek automatikus feldolgozására, amelyek képesek jó minőségű képek esetén teljes mértékben meghatározni a csontos alakzatokat. A meglévő automatikus eljárások többségében egy konkrét feladatra optimalizáltak, mert attól függően, hogy láb, medence, mellkas vagy fej felvételéről van szó, a vizsgálandó alakzatoktól, azaz testrészektől függ, hogy milyen minőségű kimenetet biztosítanak.

A felvetett kérdés időszerű, mivel a legfejlettebb országokat (USA, Japán, Szingapúr stb.) kivéve az egész világon 5-10 éves CT- és CBCT-berendezésekkel működnek az egészségügyi központok. A jelen kutatásból származó megoldást leszámítva csak az új berendezések vásárlása lenne képes megoldani ezt a problémát. Tudomásunk szerint egy új kórházi CT-berendezés ára 250-500 millió Ft között, míg egy kúpsugaras komputertomográf ára 25-40 millió Ft között alakul. Könnyen belátható, hogy egy szoftveres megoldás - amely végtelen számban telepíthető egyéb költségek nélkül – jelenti a legjobb megoldást arra, hogy az egészségügyi intézmények a mai modern sebészeti tervezések szintjére fejlődjenek. Természetesen ez az állcsont-ortopédia tekintetében értendő, hiszen a maxillofacialis onkológiában, lágyrész-gyulladások ábrázolásában a CBCT-nek alig van indikációja. Annak ellenére, hogy a szemüreg csontjai jól megjeleníthetők CBCT-felvételen, orbitasérülések esetén az esetek jelentős részében nélkülözhetetlen a multislice felvételek készítése a lágyrész-sérülések (bulbussérülés, izomherniatio stb.) kizárására, vizualizálására.

A képalkotást tovább nehezíti a minden készüléknél fellépő nyalábkeményedés, melynek oka, hogy a polikromatikus röntgensugár spektruma a nagyobb energiák felé tolódik el. Okozhatja fémes vagy egyéb, nagy sugárgyengítő anyag, például akár sűrű kontrasztanyag. A folyamat során ezek szűrőként viselkedve elnyelik a röntgensugár kisebb energiatartományát, és a megmaradt nagyobb energia jobban áthatol a szöveteken. A felvételeken ez a kontraszt csökkenéséhez vezet.

A képalkotási eljárás során fellépnek egyéb, az eljárást rontó tényezők. Ilyen például a páciens mozgása. Az adatgyűjtés közben történő elmozdulás mozgási műterméket okoz. A kisebb mértékű elmozdulás csak elmosódottságot idéz elő, de nagyobb elmozdulás esetén megduplázódás vagy szellemkép jön létre.

Egy adott térfogati pontban (voxelben) az intenzitás értéke a sugárzás átlagértékét mutatja. Ha az adott pontban több szövetféleség is található (például csont, zsír stb.), a végső érték a szövetek intenzitásértékének súlyozott átlagát fogja reprezentálni. A fizika ezt nevezi a parciális volumen jelenségének.

A parciális differenciál jelensége szintén a képalkotáskor keletkezik, amely a sugárelnyelődés fizikai törvényszerűségének elvén alapszik. Az elv lényege, hogy az egyes anyagok a rájuk jellemző sűrűséggel és e sűrűség keresztmetszetének szorzatával arányosan nyelik el a rajtuk áthaladó sugárzást. A jelenségnek köszönhetően keletkeznek olyan csontstruktúrák, amelyek összefüggőek, valamint a tervezés szempontjából hasznos felszínek, viszont a képalkotás során különböző intenzitású tartományba esnek. A felvételeken azokat az információkat (alakzatokat), amelyek ilyen képalkotási hibával rendelkeznek, 'soft-bone' tartományoknak hívjuk.

A mai képfeldolgozó eljárások egy része 'deep learn-(mélytanulás/mesterséges intelligencia), illetve ing' 'machine learning' (gépi tanulás) algoritmusokat [2] használ arra, hogy előre meghatározott geometriák alapján végezze el a csontos struktúrák meghatározását: előre felhasználnak modellként különböző csontrészeket [3], amelyek alapján létre lehet hozni az adott testrész kijelölését. Ezen eljárások komoly hiányossága, hogy a fent tárgyalt nehézségek fellépése esetén nem mindig képesek megfelelően működni [4, 5]. A műtéti tervezések kiemelt elvárása, hogy a csontfelszínek pontosak legyenek, illetve a tervezett implantátum megfelelő méretű és illeszkedésű legyen. Kutatásunk során a képalkotásban a fent említett, leggyakrabban előforduló, képrontást okozó tényezőkre, jelenségekre kerestünk megoldást.

## A módszer ismertetése

Csontpótlást és implantációt végző orvosok által meghatároztuk, hogy mely sebészeti eljárások esetében része ténylegesen az orvosi gyakorlatnak a 3D modellek leképezése, műtéti tervezése. Ezzel megállapítottuk, hogy melyek azok az indikációk, amelyeknél ezt ténylegesen használják CBCT-felvételek esetében.

A kutatásban részt vevő orvoskutatókkal meghatároztuk a felvételen található ROI-t (region of interest, érdekes rész) például agykoponya-maxilla, agykoponya-mandibula. Különböző módszerekkel létrehoztuk e részek meghatározását, valamint ezen eredményeket összevetve megvizsgáltuk a tervezésre alkalmas felszínek keletkezését és az azok keletkezéséért felelős matematikai modelleket. A teszteredményeket összegezve tovább pontosítottuk az optimális eredményt közelítő matematikai modellt. A fejlesztés során egyedi csontkijelölési elvet sikerült előállítanunk.

Az algoritmus fejlesztésekor klasszikus képfeldolgozási eszközökkel dolgoztunk. A módszer alapja küszöbölés [6], dilatáció [7], morfológiai nyitás [7], élkeresés [8], mely lépéseket aztán kiegészítettük egyedi feltételekkel, például területalapú szűréssel. Bemenetként axiális, DICOM-formátumú [9] CBCT-felvételekkel dolgozunk.

Első lépésként vesszük az eredeti képet (1. ábra) és annak a Gauss-simítás műveletével módosított változatát, amely lényegében a kép elmosása (2. ábra). A lágy



1. ábra

Eredeti CBCT-felvétel egy szelete CBCT = kúpsugaras komputertomográfia

szöveti befoglaló teljes képi tartalmat küszöböléssel különítjük el *(3. ábra)*, majd a *Canny* által megalkotott éldetektáláson [8] alapuló kontúrkereséssel határozzuk meg annak szélét *(4. ábra)*.

A képeken szereplő intenzitásértékek közötti ugrásokat a gradiensek mutatják [8], melyeket kiszámítunk a fent tárgyalt, összes szöveti információt tartalmazó régióban. A gradiens-magnitúdóképekből ezután hiszterézisküszöböléssel [8], majd a gyenge élek törlésével és a küszöbölés során bizonytalan tartományba sorolt élek végleges besorolásával, különböző érzékenységgel paraméterezve több jellemzőképet határozunk meg. Ezek a jellemzőképek a paraméterezéstől függően érzékenyebbek (5. ábra) vagy kevésbé érzékenyek lesznek (6. ábra)



3. ábra i 'Threshold' szűréssel (küszöböléssel) kinyert, lágy szövethez tartozó képpontok kijelölése



2. ábra A szelet Gauss-simított változata



4. ábra | Élkeresés a lágy szövet kijelölése által alkotott alakzaton

2022 🔳 163. évfolyam, 46. szám

az élpontokra (ahol a csontszöveti képpont a szomszédos szövetekkel vagy a háttérrel találkozik).

A jellemzőképek összevetésével (nagy és kis érzékenység) megállapítjuk, hogy melyik él tartozik a zajhoz, az anatómiai alakzatokhoz, illetve a csontokhoz. A nagy érzékenységi beállítás eredménye egy nagyon részletes élkép (5. ábra), amely tartalmazza szinte az összes anatómiai, háttér- és zajalakzat éleit, tehát ez az élkép jelentős felesleges információval rendelkezik, de tartalmaz minden olyan képpontot is, amely a csontkijelölés szempontjából fontos (nagy szenzitivitás, kis specificitás). A kis érzékenységi beállítással készült élkeresés csak a főbb éleket tartalmazza (6. ábra), amely tiszta, szinte zajmentes, mert a háttérben lévő zaj értéke kisebb, mint a jóval kivehetőbb anatómiai részletek élei. E kép hátránya, hogy hiányosan jelöli ki az alakzatok kontúrvonalait, előnye pedig, hogy szinte nem tartalmaz zajt, mert a zaj homo-



5. ábra A szelet nagy érzékenységű, Canny-féle éldetektálása



6. ábra A szelet kis érzékenységű, Canny-féle éldetektálása

génebb, ezáltal kisebb gradienssel rendelkezik, mint az anatómiai alakzatok élei (kisebb szenzitivitás, nagy specificitás).

Ezt követően a nagy szenzitivitású élképen lévő élekből kiválasztjuk koordinátáik alapján azokat az éleket, amelyek tartalmazzák a kis érzékenységű élek képpontjait. Szűrjük tehát a nagy szenzitivitású jellemzőképet úgy, hogy összefüggő komponenseik közül mindazokat eldobjuk, amelyekben nem fordult elő élpont a nagy specificitású élkép egyetlen komponenséből sem.

Ezt úgy állítjuk elő, hogy a kis érzékenységű éleket tartalmazó képen (6. ábra) található területek alapján keressük a nagy érzékenységű éleket tartalmazó képen (5. ábra) található közös területeket, majd töröljük a lágy szövet befoglaló geometriájának élpontjaival egyező területeket (4. ábra), ezzel előállítva egy tiszta éltérképet (7. ábra). Az anatómiai alakzatok külső, befoglaló alakjáról további információt kapunk, amelyből majd előáll az alakzatok 3D geometriája.

A következő lépésben az élpontok által közrezárt belső pontokkal egészítjük ki az eddig meghatározott "külső" élponthalmazt. Eljárásunkkal olyan 3D csontfelszín határozható meg, amely a kisebb intenzitású csonthatárokat, azaz a kisebb kontrasztú 'soft-bone' részeket is tartalmazza. Tipikusan jellemző ez a vékonyabb falú csontok esetében, amelyek a parciálisvolumen-effektus következtében kisebb intenzitással szerepelnek. Ilyen például a sinus maxillaris vagy az orbita medialis fala. E vékonyabb falú csontok intenzitása kisebb, mint a vastagabb, corticalis csonttal rendelkező képpontoké. A tárgyalt példák nem ugyanabba az intenzitástartományba esnek, így nem lehet a kisebb és a nagyobb denzitású csontokhoz tartozó pixeleket tisztán szegmentálni abban az esetben, ha valamilyen (fém- vagy háttér-) zajt is tartalmaz a felvétel.



7. ábra képeken

Közös területek szűrése a nagy és kis érzékenységű éldetektált

ORVOSI HETILAP

1843

A 8. ábra a 7. ábra egy kiemelt részletét mutatja, valamint a 9. ábra mutatja a 1. ábrán található ugyanezen képrészletet. A 10. ábra szemlélteti, hogy a 8. ábrán található élek pontjai alapján a 9. ábrán látható részlet hogyan kerül megnövelésre. A keletkezett éltérképekből és a tárgyalt módon azokból származtatott jellemzőképekből a csontos struktúrák kiterjesztése történik úgy, hogy vesszük minden egyes élhez tartozó képpont intenzitásértékét, és keressük a lokális környezetében lévő, ennél nagyobb intenzitásértékkel rendelkező képpontokat. A lokális művelet a matematikában a konvolúcióhoz hasonlatos, azzal a módosítással, hogy nemcsak az ablak közepe által meghatározott képpont kiszámítására használjuk a jellemzőképet, hanem az egész régió területét bővítjük a lokálisan küszöbölt ablak tartalmával. Az eredményt a 11. ábrán figyelhetjük meg.

Az algoritmus számos paramétert tartalmaz. A paraméterezést mindig az adott felvétel felbontásának és "nehézségének" (zaj és artifaktumok általi terheltségének) figyelembevételével döntjük el empirikusan.



8. ábra

Éltérkép részlete egy csontrégió kontúrján



9. ábra Az eredeti kép részlete a régióról

Eredmények

A kvalitatív kiértékeléshez vizuálisan összehasonlítottuk az automatizáltan működő programunkat a kereskedelmi forgalomban kapható szoftverekkel elkészített 3D rekonstrukció eredményeivel. Az eredmények kiértékelése során a fej-nyak régió csontos területeit vizsgáltuk.

Az eredmény láthatóan simább felszíneket, jobban kivehető csontokat mutat, melyek nagyban segítik a műtéti tervezést.

A mandibulafejecs vizsgálatának eredményénél látható, hogy a kisebb sűrűséggel rendelkező porcos tartományok felszínét is sikerült megjeleníteni (12. ábra).

Az arcüreg külső csontfalának vizsgálatánál látható, hogy a kisebb sűrűséggel rendelkező, kisebb keresztmetszetű csontos struktúrák felszínét is sikerült megjeleníteni (13. ábra).

Az arcüreg és az orbita medialis falát alkotó csontos struktúra vizsgálatakor ugyanez az eredmény figyelhető meg (14. és 15. ábra).





Maximumkereséssel előállított területkinövesztés a kép részletén



11. ábra Maximumkereséssel előállított területkinövesztés a teljes képen

2022 

163. évfolyam, 46. szám

**ORVOSI HETILAP** 

#### EREDETI KÖZLEMÉNY



12. ábra | Mandibulafejecs 3D rekonstrukciója



13. ábra Arcüreg külső falának 3D rekonstrukciója



14. ábra Arcüreg 3D rekonstrukciója



15. ábra | Szemüreg 3D rekonstrukciója

A módszer kvantitatív kiértékelésére az általánosan elfogadott konfúziós mátrixot számoltuk ki *(1. táblázat)* [10]. Az ún. 'ground truth' (mérési alap, alapigazság) a manuális szegmentáció eredménye, melynek elkészítése

többórás szakértői munkát igényel felvételenként. Az automatizált algoritmus nagyjából 2 másodperc alatt végez egy 768 × 768 pixel felbontású szelettel. Az algoritmust egy Intel (Santa Clara, CA, USA) 32 magos szerver-

**ORVOSI HETILAP** 

2022 🔳 163. évfolyam, 46. szám

1. táblázat	A konfúziós mátrix	és az algoritmus	teljesítmény-r	nérőszámai
-------------	--------------------	------------------	----------------	------------

Valós pozitív	55 493 765
Valós negatív	1 930 727 639
Fals pozitív	3 812 524
Fals negatív	3 264 590
Precizitás	0,9357
Találati arány	0,9444
F1-mérték	0,9400
Pontosság	0,9964

gépen futtattuk, mely a párhuzamosítási technológiák segítségével képes átlagosan 2–3 perc alatt egy teljes felvételt feldolgozni: ez hozzávetőlegesen 80–180-szoros gyorsulást jelent a manuális munkához képest (mely 4–9 órát vett igénybe egy felvételen a felvétel minőségének függvényében), s ennek eredménye csak ellenőrzést igényel a műtéti tervezés megkezdése előtt.

A konfúziós mátrixból tetszőleges egyéb klasszikus mérték (precision, recall, F1-score) kiszámolható. Az átlagos precizitás (egy példa felvételre) 90%.

### Következtetés

Napjainkban kiemelt hangsúlyt kapott az orvostudományban a 3D modellek használata, és a számítógépes algoritmusokkal támogatott orvoslás már alapkövetelménynek minősül. Az általunk bemutatott algoritmus a hagyományos, például csak küszöbölésen vagy élkeresésen alapuló szegmentációs módszerekhez képest hatékonyabb.

A vizuális vizsgálatok, illetve a precizitásértékek jól mutatják, hogy automatizált szegmentációs módszerünk a hagyományos szegmentációs módszerekhez képest hatékonyabb, így az eszköz klinikai vizsgálat elvégzésére alkalmas kutatási eszköz. A módszer jelentősen csökkenti a műtéti tervezésekkel járó többórás manuális szegmentáció idejét és annak költségét, ezzel jelentősen megnövelve a műtéti tervezések hatékonyságát. A felvételek automatizáltan történő feldolgozása lehetővé teszi a modern sebészeti eljárások elterjedését, ami forradalmasíthatja az egészségügy digitális színvonalának fejlődését világszerte. *Anyagi támogatás*: A kutatás az Innovációs és Technológiai Minisztérium által finanszírozott támogatásból valósult meg a "2020-2.1.1-ED-2020-00080" számú alapkutatási projektként, amelyben a CT- és CBCT-felvételek szegmentációs alapelveit vizsgáltuk meg, és kerestünk megoldást a még meg nem oldott problémákra.

*Szerzői munkamegosztás:* D. G.: Az ötlet feltalálója, a prototípus kifejlesztője, az ábrák készítője. B. P.: Implementáció, optimalizálás, párhuzamosítás. N. K.: A kutatás támogatója. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

### Irodalom

- Nagarajappa AK, Dwivedi N, Tiwari R. Artifacts: the downturn of CBCT image. J Int Soc Prev Community Dent. 2015; 5: 440– 445.
- [2] Chen S, Wang L, Li G, et al. Machine learning in orthodontics: introducing a 3D auto-segmentation and auto-landmark finder of CBCT images to assess maxillary constriction in unilateral impacted canine patients. Angle Orthod. 2020; 90: 77–84.
- [3] Yip S, Perk T, Jeraj R. Development and evaluation of an articulated registration algorithm for human skeleton registration. Phys Med Biol. 2014; 59: 1485–1499.
- [4] Wang L, Gao Y, Shi F, et al. Automated segmentation of dental CBCT image with prior-guided sequential random forests. Med Phys. 2016; 43: 336–346.
- [5] Sharma N, Ray AK, Sharma S, et al. Segmentation and classification of medical images using texture-primitive features: application of BAM-type artificial neural network. J Med Phys. 2008; 33: 119–126.
- [6] Shapiro LG, Stockman GC. Computer vision. Pearson, Prentice-Hall, NJ, 2001. ISBN 0-13-030796-3.
- [7] Serra J. Introduction to mathematical morphology, computer vision, graphics, and image processing. Comput Vision Graph Image Process. 1986; 35: 283–305.
- [8] Canny J. A computational approach to edge detection. IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell. 1986; 8: 679–698.
- [9] DICOM<sup>®</sup> publications and DICOMWeb<sup>™</sup> publications are published by and copyright owned by the National Electrical Manufacturers Association. Available from: https://www.dicomstandard.org/current/ [accessed: 7 August, 2022].
- [10] Wikipedia. Confusion matrix. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Confusion\_matrix [accessed: 7 August, 2022].

(Bodnár Péter dr., e-mail: bodnaar@gmail.com)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID\_1)

2022 🔳 163. évfolyam, 46. szám

**ORVOSI HETILAP**