

Elektrofiziológia a szülészetben

Doktori (PhD) – értekezés

Dr. Péterfi István

PTE ÁOK Doktori Iskola

Klinikai Orvostudományok (D94)

Program:

Reproduktív endokrinológia (A-442/2000)

vezetője:

Prof. Dr. Gócze Péter DSc

Témavezetők:

Prof. Dr. Szilágyi András Ph.D

†Dr. Kellényi Lóránd MS Ph.D

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék	1
Bevezetés	3
Célkitűzés.....	3
Történelmi áttekintő	4
Elektrofiziológiai alapismeretek	6
A nyugalmi potenciál eredete, jelentősége.....	6
Akción potenciál, depolarizációs hullám.....	8
Vektorkardiográfia.....	9
A szív elektromos működése	10
A normál elektrokardiogram (EKG) áttekintése	13
Magzati EKG vizsgálat jelentősége, eddigi módszerei, eredménye	14
Adatelemzés (Data Analysis)	16
Direkt magzati EKG elemzés (Direct Fetal ECG Analysis).....	16
Adaptív szűrés (Adaptive Filtering).....	16
Linear Decomposition.....	16
Nonlinear Decomposition.....	17
A dohányzás magzati EKG-ra kifejtett közvetlen hatásának vizsgálata és annak jelentősége.....	18
Módszer és beteganyag.....	19
Biológiai mérőrendszerünk általános felépítése	19
Hardver	20
Telemetriás biológiai erősítő és jelfeldolgozó rendszer	20
<i>Egy csatornás, telemetriás biológiai erősítő (Adó egység):</i>	21
Két csatornás, telemetriás biológiai erősítő (Adó egység):.....	22
Telemetrikus RF vevő (Vevő egység, Receiver):	23
Kétcsatornás szeparátor áramkör működése	24
Az anyai (maternal ECG, m-ECG) jel hardveres feldolgozása.....	25
Magzati EKG (fECG) jelének hardveres feldolgozási útja	25
Magzati szívesemény szinkronizálása UH Doppler segítségével.....	27
Három csatornás optikai-csatolású biológiai erősítő:.....	28
A/D konverter (Analog Digitális jelátalakító)	29
EKG-EMG erősítő és „kapacitív” nyomásmérő cella.....	29
Nyomásmérő kapacitív cella, elvi működése	30

Szoftver	32
ITMed Micro Potentials – szoftver bemutatása	32
Nyitó ablak:	32
Kezelőfelület.....	33
Csatorna/reigsztrátum (Channel) megjelenítő panel:	34
Átlagolt jel megjelenítő panel:.....	38
CTG panel.....	41
Beteganyag	44
Az noninvazív (indirekt) vizsgálat menete	45
Direkt magzati EKG mérésének standard kivitelezése	46
Direkt magzati EEG mérésének kivitelezése	47
A dohányzás magzati EKG-ra kifejtett hatás vizsgálatának menete	48
Jel/zaj viszony elemzése	48
Eredmények.....	51
Noninvazív (indirekt) magzati EKG	51
QRS hullám detektálás.....	54
Csúcsdetektor algoritmus	54
Magzati szívesemény szinkronizálása UH Doppler segítségével	58
Biológiai jel automatikus felbontása annak komponenseire.....	61
Az algoritmusunk lényege:.....	61
Direkt magzati EKG regisztrációja.....	63
Direkt magzati elektroencefalográfia (fEEG)	65
Fourier analízis.....	66
His- és más mikropotenciálok noninvazív mérése	68
Újszülött látás és hallás vizsgálata kiváltott agytörzsi potenciálok mérésén keresztül.....	69
Eredményeink a dohányzás magzati EKG-ra kifejtett közvetlen hatásának vizsgálatából	70
Megbeszélés	75
Új megállapítások és eredményeink	78
Köszönetnyilvánítás.....	80
Irodalomjegyzék	81
„Elektrofiziológia a szülészetben” témakörben elhangzott előadások.....	86
Publikációk.....	88

Bevezetés

Az intrauterin magzat állapotának felmérésére meglehetősen kevés módszer áll rendelkezésünkre. A magzati szívfrekvencia vizsgálata: **kardiotokográfia** (CTG) nélkülözhetetlen a mindennapi szülészeti gyakorlatban, ám a módszer érzékenysége és specifitása is javításra szorul. [1] Amennyiben a CTG-n kóros eltérések jelentkeznek, illetve meconiumos a magzatvíz, a magzati fejbőről vett kapilláris vér (**Fetal Blood Sampling, FBS**) pH értéke nyújthat támpontot a szülés orvos számára. [2] A módszer invazív, ugyanakkor technikailag is nehezen kivitelezhető, ezért számos esetben alkalmazása helyett inkább császármetszés mellett döntünk. Az ultrahangos **flowmetria** és a **fetális pulsoximetria** további lehetőségek a magzat állapotának felmérésére, de ezen módszerek indikációs köre viszonylag szűk. A pulsoximetriát ma már nem is használják a szülészeti gyakorlatban. [3] Az elmúlt két évtizedben komoly reményeket fűztek a **STAN készülékhez** (**ST Analysis of the Fetal ECG during Intrapartum CTG Monitoring**). A készülék szülés alatt direkt fejbőr elektródán keresztül regisztrál magzati EKG-t és annak ST szakasz változásait figyeli. Sajnos a költséges használata, a szakértelem igénye nem segítette a széleskörű elterjedését. A legutóbbi tanulmányok azt mutatták, hogy STAN használata mellett sem csökkent a császármetszések gyakorisága, ezért rutinszerű alkalmazását nem javasolták. [4]

Fentiek tükrében látható, hogy komoly igény van olyan vizsgáló módszerre (módszerekre), mely használatával többlet információhoz jutunk a méhen belüli magzat állapotát tekintve. A módszer legyen költséghatékony és ezáltal hozzáférhető a széles közönség számára, használata ne igényeljen különös szakértelmet, de mindenek előtt javítani tudja a perinatális morbiditási és mortalitási mutatókat.

Célkitűzés

Célunk olyan **elektrofiziológiai mérő rendszer** (hardver és szoftver) és eljárás kifejlesztése, mely ötvözi a korszerű technológia és bioinformatika nyújtotta lehetőségeket, kihasználja a rendelkező erőforrásokat és ezáltal képes:

- „alakhű” (morfológiailag értékelhető) magzati EKG-t (*fetal electrocardiogram, fECG*) előállítani noninvazív (indirekt) módon, az anya hasfaláról elvezetett közönséges Ag/AgCl elektródákon keresztül (**indirekt magzati EKG**).
- szülés alatt direkt elvezetésből (fejbőr elektróda / *fetal scalp electrode*), valós időben formahű magzati EKG-t regisztrálni (**direkt magzati EKG**).
- direkt fejbőr elektródákon keresztül **magzati EEG**-t (electroencephalogram) regisztrálni. Célunk olyan módszer kidolgozása, mely valós időben, folyamatosan nyújt információt a magzat jólétéről (*well being*) az EEG hullámok elemzésén keresztül.
- újszülötteknél a látás és hallás vizsgálatára a kiváltott agytörzsi potenciálok mérésén keresztül.

- a szív mikropotenciáljainak tanulmányozására. Szeretnénk olyan nagy felbontású, „tisztá” EKG jeleket előállítani noninvazív módon, melyen látható a *His potenciál* és az *utópotenciálok*.
- a méhcontractiok objektív vizsgálatára (*tocometer*).

Elsősorban arra törekedtünk, hogy elkészítsük azt a komplex elektrofiziológiai rendszert, mely a fenti vizsgálatokat lehetővé teszi, kifejezett hangsúlyt fektetve a noninvazív és a direkt magzati EKG-ra.

Célunk továbbá az is, hogy elektrofiziológiai módszerekkel próbáljuk **megvizsgálni a dohányzás magzatra kifejtett rövidtávú hatását** a terhesség harmadik trimeszterében. Vizsgálatunk során arra a kérdésre keressük a választ, hogy a dohányzás milyen módon befolyásolja a magzat és az anya szív működését terhesség alatt, és ha valóban befolyásolja, akkor elektrofiziológiai módszerekkel ki tudjuk-e mutatni ezt a változást.

A szoftver megírásakor szempont volt a felhasználóbarát (*user friendly*) kezelőfelület, a „magas szintű” jelfeldolgozási algoritmusok megtervezése, a kiértékelés automatizálása. Célunk a nagy mintavételi frekvencián történő, többcsatornás mintavételezés lehetővé tétele, és ezáltal a különböző típusú mérések összekapcsolása (úgy, mint: anyai és magzati EKG, magzati EEG, fájástevékenység egyidejű vizsgálata).

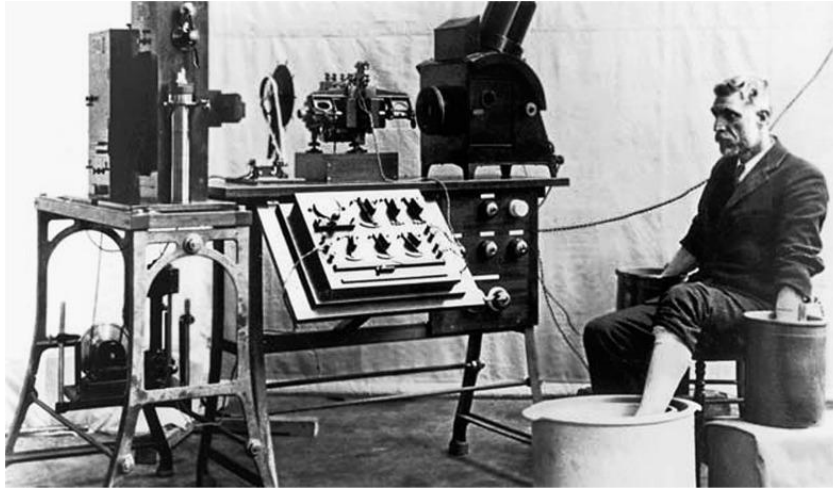
Történelmi áttekintő

A magzati EKG regisztrálásának gondolata nem új. Már **Williem Einthoven** – az első galvanométeres elektrokardiográf megalkotójának (1901 - 1903) – idejében próbálkoztak a magzati EKG felírásával, ám a lényegesen nagyobb technikai kihívások (lásd később) miatt ez évekig váratott magára.

A magzati EKG kimutathatóságát **Cremer** (1906) írta le először. [5] A megjeleníthető magzati EKG azonban kuriozítás-számba ment. Az anya EKG görbéjén csupán jelzés értékű volt a magzati EKG R hulláma. **Foa** (1911) abdomino-rectalis illetve abdomino-vaginalis elvezetéseket használt. **Krumbhaar** (1916) abdominális elvezetéseket használt. A magyar irodalomban **Haynal Imre** és **Kellner Dániel** (1923) közölt először magzati EKG felvételeket. Más szerzők az electrocardiograph helyett a nagyobb érzékenységű EEG készülékek használatát javasolják.

1953-ban **Smyth** nevéhez kötődik a különböző szűrők használata: történetesen 30 Hz-es felüláteresztő szűrő. Ennek az volt a hátránya, hogy a kiemelkedő R hullám mellett eltűnt a P és a T hullám. Smithhez köthető az is, hogy az egyik elektródot a magzat előfekvő részéhez csatolta és így nagyságrendekkel megnövelte a mérhető magzati EKG amplitúdóját. [6]

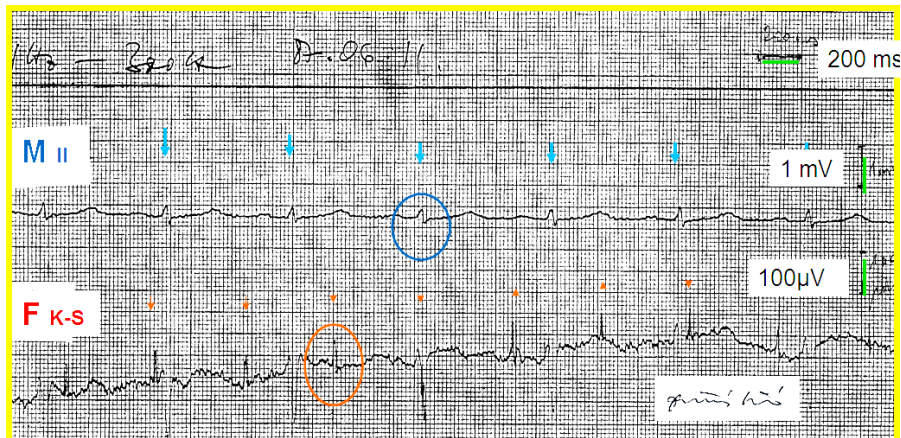
1956-ban **Sureau** direkt elvezetésből (fejbőr elektród) készített felvételeket, de nem sikerült igazolni, hogy a szülés a magzati EKG morfológiájára hatással lett volna. Ekkortól kezdődően a kutatások elsősorban a magzati szívfrekvencia variabilitásra összpontosultak. [7, 8]



1. ábra Willem Einthoven (Semarang, 1860. május 21. – Leiden, 1927. szeptember 29.) holland orvos, fiziológus. 1924-ben elnyerte a fiziológiai Nobel-díjat "az elektrokardiogram mechanizmusának" felfedezéséért. A képen az általa kifejlesztett húros galvanométer látható, melynek működtetéséhez öt emberre volt szükség.

Az 1960-as években a Debreceni Klinikán - **Komáromy Béla**, **Lampé László** és munkatársai foglalkoztak áthatóan a magzati EKG-val. Az általuk készített magzati EKG „csupán” a magzati szívfrekvencia variabilitás offline kiszámítására volt alkalmas.

Az 1970-es és 80-as években **Rostás László** foglalkozott mikropotenciálok mérésével, [9] többek között az indirekt magzati EKG-val. Az alábbi felvételen meglepően jó minőségű transzabdominálisan regisztrált magzati EKG látható, melyet **Kellényi Lóránd** által tervezett és a **Rolitron** által gyártott *Cardimon* néven forgalomba került biológiai erősítő tett lehetővé.



2. ábra 1987-ben Rostás László által készített transzabdominális felvétel, melyen meglepően jó minőségű magzati EKG látható (piros nyíl és kör). Az analóg biológiai erősítőt Kellényi Lóránd tervezte.

A technika fejlődésével, több tucat hasi elektróda használatával – laboratóriumi körülmények között – bonyolult számítógépes rendszerek próbáltak értékelhető magzati EKG-t készíteni, ám a hasfalon mérhető magzati jel gyengesége miatt a vizsgálatoknak csupán tudományos jelentősége volt, a mindennapi gyakorlatban használatuk a technikai nehézségek miatt nem terjedtek

el. Napjainkban megjelent cikk biztató eredményekkel kecsegtet a noninvazív magzati EKG terén. [10] Egyre inkább teret hódított a szülés alatt rutinszerűen alkalmazható invazív magzati fejbőr elektródán keresztül (*fetal scalp electrode*) mérhető magzati EKG. Nyugati országokban (pl. Anglia, Svédország, AEÁ) ezek a vizsgálatok a mindennapi szülészeti gyakorlat részét képezik, ám az így készített felvételeket is elsősorban a magzati szívfrekvencia variabilitás ki-mutatására használják és kevésbé a görbe morfológia eltéréseinek elemzésére (ST analízis). [11]

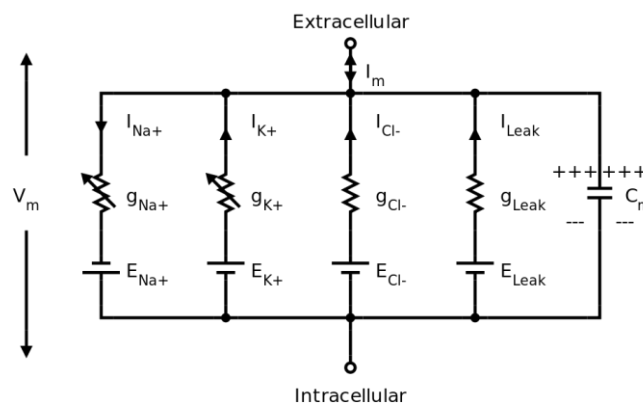
Elektrofiziológiai alapismeretek

Az *eukariota* sejtek elektromos szempontból polarizáltak, azaz a sejtmembránjuk külső és belső fel-színe között potenciálkülönbség van (**membránpotenciál**). Többnyire a sejtmembrán külső fel-színe pozitív, a belső pedig negatív töltésű. A nyugalmi membránpotenciál értéke általában -40 és -90mV között változik. A sejtek energiafelhasználás révén képesek fentartani ezt a feszültsé- get különböző ioncsatornák révén.

A sejtek nyugalmi (nem ingerelt) állapotban mérhető membránpotenciálja a **nyugalmi poten- ciál**, mely ingerület alatt jell egzetesen megváltozik, **elektrotónusos potenciálváltozás** vagy **ak- ciós potenciál** alakul ki.

A nyugalmi potenciál eredete, jelentősége

A sejtmembrán elektromos szempontból olyan elemi egységek hálózataként modellezhető, amelyek feszültségforrásokat, ellenállásokat és kapacitív elemeket tartalmaznak.



3. ábra A sejtmembrán helyettesítő elektromos kapcsolási rajza

<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:MembraneCircuit.svg>

A lipid kettősréteg elektromos szempontból az intra- és az extracelluláris teret elválasztó szige- telőként viselkedik. A lipidfázis ugyanakkor töltéseket is szeparál, vagyis kondenzátornak, kapa- citív elemnek tekinthető.

Az intracelluláris térben negatív töltésű fehérjék találhatók, míg az extracelluláris tér gyakorlatilag fehérjementes. A sejtmembrán fehérjékkel szemben impermeábilis, tehát az intracelluláris fehérjék nem hagyhatják el a sejtet. Mindkét térben találunk pozitív és negatív töltésű ionokat, melyek a nekik megfelelő ioncsatornán keresztül diffundálhatnak. A nem permeáló fehérje anionok jelenléte miatt a diffuzibilis ionok koncentrációja különbözik a két térben, vagyis egyenlőtlen ionmegoszlás alakul ki.

Az egyenlőtlen ionmegoszlás kialakulását két termodinamikai szabály magyarázza: egyensúlyi állapotban érvényesül az **elektroneutralitás elve**, ami azt mondja ki, hogy azonos oldalon a pozitív és a negatív töltések száma megegyezik. Ugyanakkor a diffuzibilis ionok vonatkozásában érvényesül az **ionszorzat állandóságának az elve** is, ami megköveteli, hogy a két oldalon a diffuzibilis ionok szorzata állandó legyen. A két egyenletből összességében az adódik, hogy a diffuzibilis ionokra vonatkozóan koncentrációkülönbség lép fel. [12]

Minden diffuzibilis ion koncentrációkülönbsége egyenáramú feszültség-forrásként szerepel (EK, ENa, ECl). Az adott ionnal szembeni vezetőképességet (GK, GNa, GCl) a megfelelő ellenállások reciproka adja. (A vezetőképességet az adott ioncsatorna átjárhatósága biztosítja). Ha egy ionra (pl. a Ca^{2+} ionra) nézve a membrán nem átjárható, azaz az ellenállás végtelenül nagy, az adott ion koncentrációkülönbsége nem manifesztálódik potenciálkülönbségben. Minél nagyobb a vezetőképesség az adott ionra nézve, annál meghatározóbb lesz az adott ion koncentrációkülönbsége a tényleges membránpotenciál kialakításában. A membránpotenciál kialakítása szempontjából a kálium, a klorid és a nátrium ionok megoszlása a döntő. Nyugalmomban a nátrium-permeabilitás kicsi, ezért a nyugalmi potenciál a kálium és a kloridionok koncentrációkülönbségétől függ.

Ha egy adott ionra (pl. K^+ ionra) nézve koncentrációkülönbség áll fenn a két folyadéktér között, a **Nernst-képlet** [13] segítségével kiszámíthatjuk a koncentrációkülönbség által kialakított elektromotoros erőt (kapocsfeszültséget), ami megfelel a membrán két oldala között kialakult potenciálkülönbségnek, vagyis a membránpotenciálnak.

$$E_{ion} = -\frac{RT}{zF} \ln \frac{[ion_{belső}]}{[ion_{külső}]}$$

Amennyiben több diffuzibilis ion is jelen van a rendszerben, az általuk létrehozott eredő feszültséget a **Goldman-Hodgkin-Katz egyenlettel** számíthatjuk ki [14, 15], amely figyelembe veszi a membrán adott ionra vonatkoztatott vezetőképességét is. Az egyenlet értelmében membránpotenciál változáshoz vezet az ionkoncentrációk változása, de a membrán konduktanciájának változása is. Továbbá nemcsak az individuális konduktanciák abszolút értéke, hanem a különböző konduktanciák egymáshoz viszonyított aránya is megváltozhat, ami szintén potenciálváltozáshoz vezet.

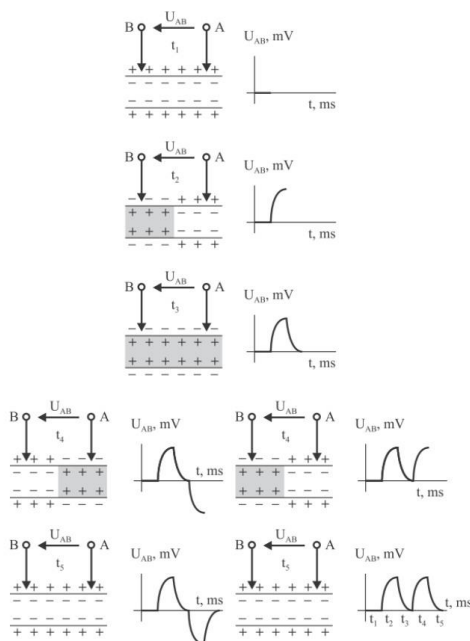
$$E_m = \frac{RT}{zF} \ln \frac{P_K[K_b] + P_{Na}[Na_b] + P_{Cl}[Cl_k]}{P_K[K_k] + P_{Na}[Na_k] + P_{Cl}[Cl_b]}$$

ahol **R**: az egyetemes gázállandó ($= 8,314 \frac{J}{mol \cdot K}$), **T**: hőmérséklet Kelvinben (K), **F**: a Faraday-állandó ($F= 96485,3399(24) \frac{C}{mol}$), **z**: az ion töltése (K⁺ esetén értéke 1), **P_{ion}**: az ion permeabilitása ($\frac{m}{s}$), **E_m**: membrán potenciál (Volt, $\frac{J}{C}$), **[ion_b]**: intracelluláris ionkoncentráció ($\frac{mol}{m^3}$), **[ion_k]**: extracelluláris ionkoncentráció ($\frac{mol}{m^3}$). $\frac{RT}{F}$ értéke 37°C-os testhőmérsékleten: 26,7mV.

Az ideg- és az izomsejtekben a Na⁺ konduktancia nyugalomban csak kb. századrésze a K⁺ és a Cl⁻ konduktanciának, míg az akciós potenciál kialakulásakor a Na⁺ konduktancia több nagyságrenddel meghaladja a K⁺ konduktanciát (a membránpotenciál előjele is megváltozik), majd ellentétes változások zajlanak le és a membránpotenciál újra eléri a nyugalmi értéket, miközben az extra- és intracelluláris ionkoncentrációk gyakorlatilag nem változnak.

Akciós potenciál, depolarizációs hullám

A membránpotenciál méréséhez intracelluláris elektródot használnak, mely az extracellulláris térhez viszonyítva méri a feszültséget (potenciálkülönbséget). EKG vagy EEG regisztrálásakor az egyik lényeges különbség az, hogy mindkét elektród extracellulárisan (pl. testfelszínen) helyezkedik el. Feszültség a két elektród között csak abban az esetben mérhető, ha valahol a sejtek nyugalmi potenciálja megváltozik, és a kialakuló akciós potenciál különböző időben éri el a két elektródot, azaz a depolarizáció az elektródok mentén tovaterjed (**depolarizációs hullám**).

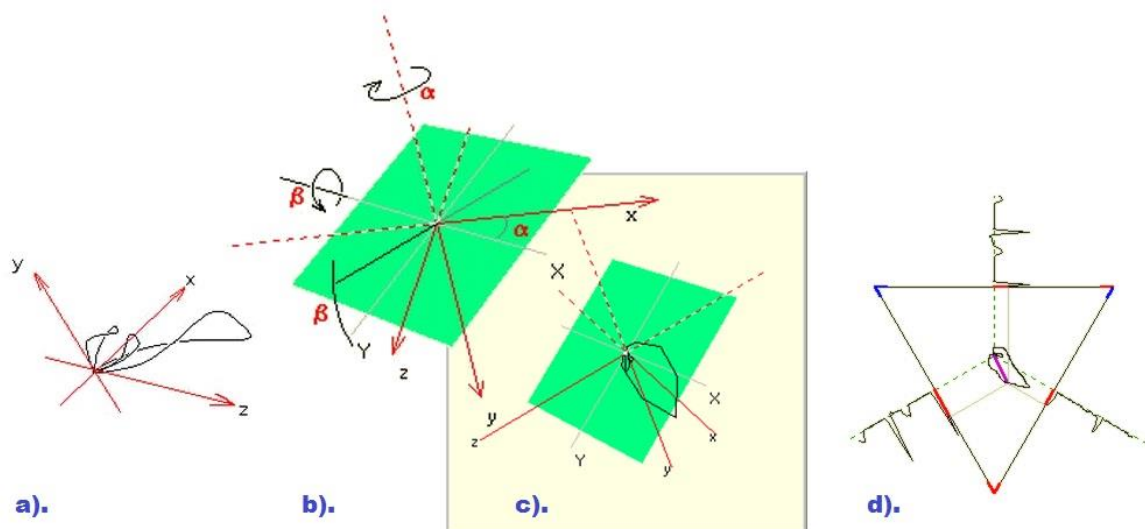


4. ábra Az akciós potenciál lefutásakor mérhető potenciálkülönbség az extracellulárisan (testfelszínen) elhelyezett két elektród között. Amennyiben a repolarizáció terjedésének az iránya megegyezik a depolarizáció terjedésének az

irányával, a mért feszültség ellentétes előjelű lesz (lent jobbra), fordított helyzetben a kitérés azonos irányú marad (lent balra). [16] Ilyen esetet figyelhetünk meg a szív kamraizomzatánál, ahol az akciós potenciál előbb éri el az endocardiumot, és csak később az epicardiumot, de a repolarizáció fordított irányú. Az EKG „T” hulláma ezért azonos előjelű az „R” hullámmal.

Vektorkardiográfia

Amikor a szívizomroston depolarizációs hullám halad keresztül, a sejtek polaritása felcserélődik, a sejtmembrán pozitív töltésű ionjai a sejt belső felszínén, negatív töltésű ionjai pedig a sejt külső felszínén tömörülnek. A depolarizált és a polarizált sejtek között elektromos potenciálkülönbség jön létre (ezt extracellulárisan elhelyezett elektródákkal mérhetjük, és nem összetévesztendő a sejt külső és belső felszíne között fennálló feszültséggel). A sok millió szívizomrost depolarizációs és polarizációs feszültségkülönbsége összeadódik. Az eredő feszültségkülönbségnek térben és időben jól meghatározott iránya és nagysága van (= vektor, **integrál-** vagy **momentánvektor**), mely a többé-kevésbé jól áramvezető szövetekben tovaterjed és a testfelszínen is feszültség formájában preformálódik. [17] Mivel a szív egyes részei jól meghatározott sorrendben és időben depolarizálódnak és repolarizálódnak az integrálvektor csúcsa térben és időben egy hurkot ír le (**Lissajous hurok**). [18] Az eredő (integrál) térvektort különböző síkokra, majd azon belül egyenesekre (elvezetésekre) levetítve elemezhető EKG görbéket tudunk regisztrálni (**vektorkardiográfia**)



5. ábra A fenti ábrát egyetemi éveim alatt általam fejlesztett „EKG 3D” nevű programmal készítettem, mely a vektorkardiográfia számítógépes modellezéséről szól. Munkámmal 2002-ben a Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Tudományos Diákköri Konferenciáján első díjat nyertem. a). A momentán vektor (integrálvektor) csúcspontja térben és időben jól meghatározott hurkot ír le (Lissajous hurok). b). Az integrálvektort az idő függvényében levetítve a polárkoordináta rendszerben α és β szögekkel tetszőlegesen definiált síkra (c.), majd tovább vetítve a síkon belül felállított elvezetésekre (egyenesekre), (d.) a mindennapi gyakorlatban használatos, elemezhető EKG hullámokat kapunk. [19]

A fentebb vázolt elméleti modellt **egyszeri dipólus modellnek (single dipole model, SDM)** hívják. Ez a modell a legelterjedtebb és a legnépszerűbb, továbbá úgy tartják, hogy az esetek 80-90%-ban jól magyarázza a testfelület-potenciálok ábrázolhatóságát.

Terhes nő vizsgálatakor a modell bonyolódik, hiszen a magzati szív szintén feszültségforrásként működik, az SDM így már nem állja meg pontosan a helyét. (lásd később) Tovább nehezíti a helyzetet, hogy a magzati szív által generált feszültség lényegesen eltérő vezetőségű szövetrétegeken keresztül jut el az anya testfelszínére (hasfelszínére): **magzati epidermis** → **magzatmáz (vernix caseosa)** → **magzatvíz** → **amnion** → **chorion/méhlepény** → **decidua** → **myometrium** → **serosa** → **peritoneum** → **fascia profunda** → **musculus rectus abdominalis** → **fascia superficialis** → **subcutan zsírréteg** → **anyai epidermis**. A felsorolt rétegek változó dielektromos állandóval rendelkeznek, de mindezek közül a legfontosabb a magzatmáz, melynek a konduktivitása $\sigma = 10^{-7}$ és $10^{-5} \Omega^{-1}\text{m}^{-1}$ között változik (a 22. és 30. hét között termelődik), szemben a többi réteg $\sigma = 10^{-2}$ és $10^1 \Omega^{-1}\text{m}^{-1}$ konduktivitásával. Ráadásul a magzatmáz az egyetlen anyag, amely szignifikánsan frekvenciafüggő vezetőképességgel bír. Tény az is, hogy a *vernix caseosa* $\pi/2$ radián fázis eltolódást okozhat. [20]

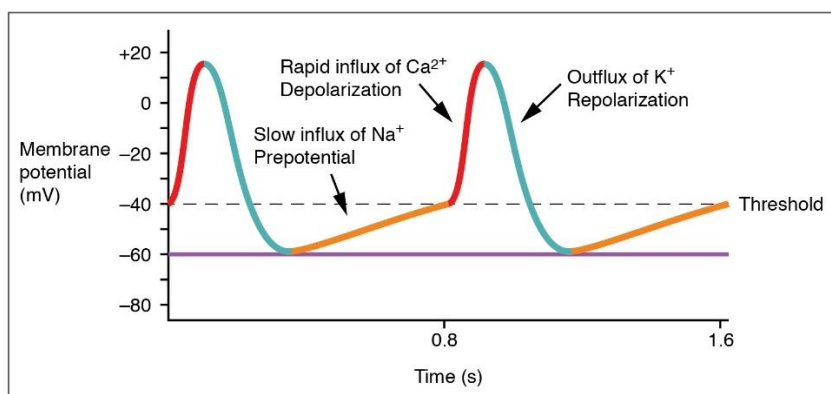
A szív elektromos működése

Elektromos jellemzőik alapján az emlős szívsejteket két csoportra oszthatjuk ¹**nodalis szövetre** (sinuszcsomó (sinoatrial node, SA node), atrioventrikuláris csomó (AV node)), valamint a ²**pitvari és kamrai myocitákra** és az **ingervezető rendszerre** (His-köteg, Tawara-száraz, Purkinje-rostok). [21] A nodalis szövet sejtjeire jellemző a spontán depolarizáció; nincs valódi, tartós nyugalmi potenciál, a membránpotenciál folyamatosan fluktuál.

A jobb pitvar falában, a vena cava superior beszájadásához közel található a **sinuszcsomó**, mely módosult szívizomsejtekből, úgynevezett **ritmusadó (pacemaker)** sejtekből áll, és a szív-működés frekvenciáját meghatározó központnak tekinthető. A szinuszcsomóban található sejtek sejtthártyája fokozottan engedi át a nátriumokat egy nem specifikus, hyperpolarizációra nyíló kationcsatornának köszönhetően (f-áram, funny áram), ami a **pacemaker-potenciál** kialakulásának a feltétele (**lassú akciós potenciál**).

A szinuszcsomó autonóm módon átlagosan 100 elektromos impulzust állít elő percenként. (Transzplantált szív ezen a frekvencián működik). A szív egyéb sejttípusai is képesek autonóm kisülésekre (pl. AV-csomó, His köteg), ám mivel a sinus csomó frekvenciája a legnagyobb, „felül” vezérli a többi, ez képezi a ritmusadó frekvenciát.

A szív működése autonóm idegrendszeri szabályozás alatt áll. A szív frekvenciáját szabályozó szimpatikus és paraszimpatikus impulzusok a sinus- és az AV-csomóra hatnak. Szimpatikus hatásra (plexus cardiacus) a szívfrekvencia gyorsul (**pozitív chronotrop hatás**), míg paraszimpatikus hatásra (bolygóideg) az ingerképzés frekvenciája csökken (**negatív chronotrop hatás**). Utóbbi hatás főleg az AV-csomón érvényesül.

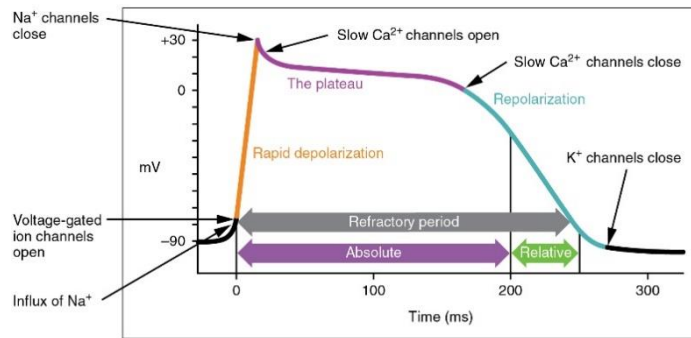


6. ábra A pitvari sinusz csomóban hyperpolarizációra nyíló kationcsatornák vannak, melyek fokozatosan depolarizálják a membránt. Amikor a membránpotenciál eléri egy küszöb értéket, a gyors feszültség függő Ca^{2+} csatornák kinyílnak és kialakul a pacemaker potenciál (lassú akciós potenciál)

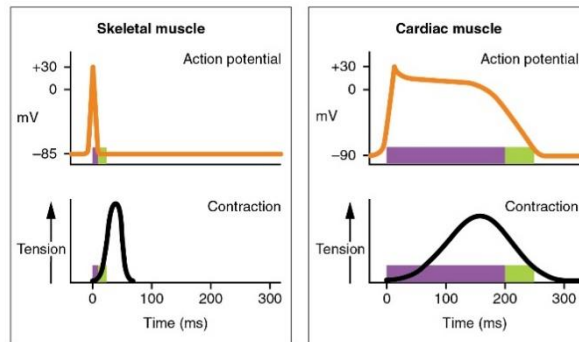
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:2020_SA_Node_Tracing.jpg

A második csoportba tartozó szívizom sejtek (pitvari és kamrai myociták és az ingervezető rendszer: His-köteg, Tawara-szárok, Purkinje-rostok) membránjában funkcióképes gyors, feszültségfüggő Na^+ -csatornák működnek. Az akciós potenciál részben Na^+ -ok, részben Ca^{2+} -ok beáramlásának következménye. Az akciós potenciál az ún. plató típusú akciós potenciálok közé tartozik. A sejtekben az akciós potenciál gyorsan fejlődik ki, nagy amplitúdójú (**gyors akciós potenciál**), és az ingerületvezetési sebesség gyors. (7. ábra)

Az akciós potenciálok a membránban elhelyezkedő Na^+ -, Ca^{2+} - és K^+ -csatornák szekvenciális aktiválására és inaktiválására vezethetők vissza. A membránpotenciál aktuális értéke (azaz az akciós potenciál görbe lefutása) a befelé irányuló depolarizáló: Na^+ - és Ca^{2+} -áramok, valamint a kifelé irányuló: repolarizáló K^+ -áram eredőjétől függ. A különböző szívrészekben a Na^+ -, Ca^{2+} - és K^+ -csatornák kifejeződése, továbbá működési sajátossága eltérő, ezért az alábbi ábrán bemutatott akciós potenciálok megjelenése is különbözik. Az eltérések hozzájárulnak a normális, egyirányú ingervezetéshez és szívritmushoz. (8. ábra)



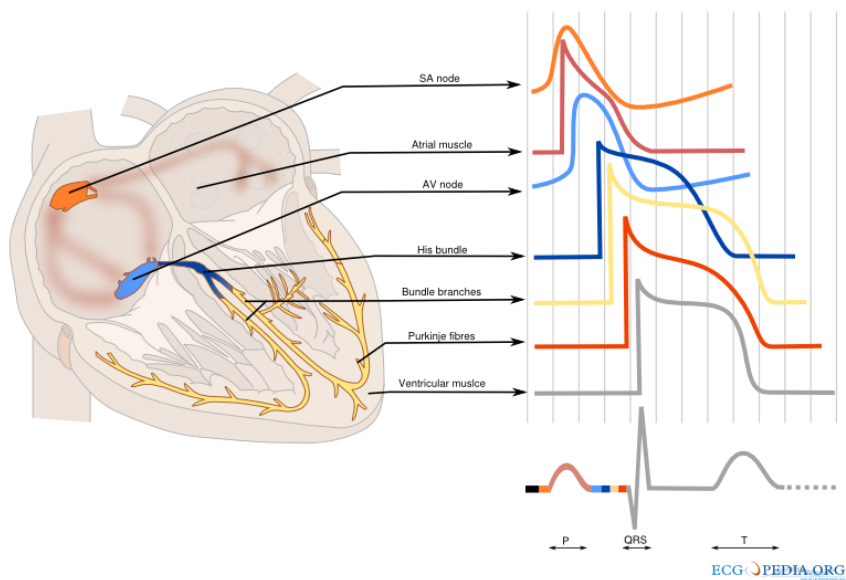
(a)



(b)

7. ábra A szívizom sejtekben és az ingervezető rendszer (His-köteg, Tawara-szárak, Purkinje-rostok) sejtjeinek membránjában gyors, feszültségfüggő Na^+ -csatornák működnek. Az akciós potenciál részben Na^+ -ok, részben Ca^{2+} -ok beáramlásának következménye. (Gyors akciós potenciál)

https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/2/26/2026_Action_Potential_Heart_Contraction.jpg



8. ábra A fenti folyamatábra a különböző szívizomsejtekhez tartozó (lassú és gyors) akciós potenciálokat mutatja időbeni aktivitásuk szerint. Az endocardium szívizomsejtjeinek az akciós potenciáljához hosszabb lefolyású plató

szakasz tartozik, mint az epicardium szívműködéséhez. Ebből az következik, hogy a szívbelhártya közelében levő izomszövetek bár korábban depolarizálódnak, mint a külső szívműködés, mégis később fognak repolarizálni. Az integrálvektor azonos irányba mutat a de- és a repolarizáció esetén is, azaz a T hullám azonos előjelű lesz az R hullámmal.

http://en.ecgpedia.org/wiki/File:Conduction_ap.svg

Az **ingerület terjedési sebessége** az egyes szakaszokon eltérő.

A tipikus értékek [21]:

- szinuszcsomóban <0,01 m/s,
- pitvari munkaizomzatban 1–1,2 m/s,
- AV-csomóban 0,02–0,05 m/s,
- His-kötegben 2–4 m/s,
- Tawara-szárakban 2–4 m/s,
- Purkinje-rostokban 2–4 m/s,
- kamrai munkaizomzatban 0,3–1 m/s.

A szívműködés depolarizációja, majd repolarizációja egyenlőtlen töltéeloszlást eredményez a szívizom felszínén. A mindenkori negatív töltések felől áram folyik a mindenkori pozitív töltések irányába. Az áramvonalak elektromos erőteret képeznek, amelynek intenzitása a test felszínén elhelyezett elektródok és megfelelő erősítőberendezés segítségével mérhető. Ez a folyamat az elektrokardiográfia elvi alapja. Az elektromos erőter a testfelszín felé terjedve fokozatosan gyengül, így az EKG-hullámok amplitúdója a mV-os tartományba esik, szemben az akciós potenciál amplitúdójának 100 mV-os értékével.

A normál elektrokardiogram (EKG) áttekintése

Az egy szívciklusban mérhető EKG-jel általában az alábbi részekre osztható:

P hullám – pitvari depolarizáció,

PR-szakasz – a depolarizáció terjedése a szinuszcsomótól az AV-csomóból történő kilépésig,

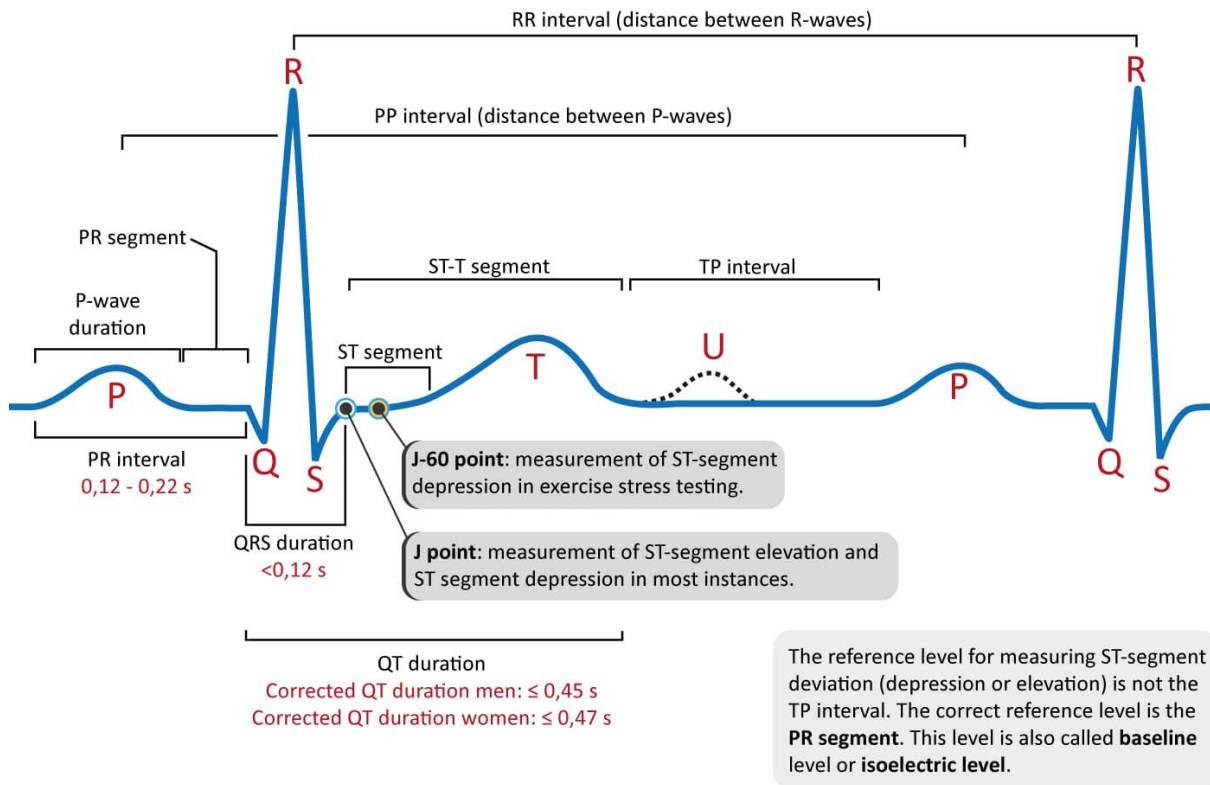
QRS-hullám – kamrai depolarizáció,

ST-szakasz – kamrai repolarizáció kezdete,

T hullám – kamrai repolarizáció,

TP-szakasz – a teljes szív nyugalmi állapotban van.

A kamrai depolarizáció lényegében elfedi a vele azonos időben történő pitvari repolarizációt. Előfordulhat a T hullámot követően U hullám is, amelynek eredete nem teljesen tisztázott.



9. ábra Az EKG görbe normál morfológiája. Hullámok, szakaszok és intervallumok definíció szerinti felosztása.

<https://ecgwaves.com/ecg-normal-p-wave-qrs-complex-st-segment-t-wave-j-point/>

Egy cikluson belüli időadatok:

PR-időtartam (intervallum), t_{PR} (P hullám kezdetétől a Q hullám kezdetéig tart),

QT-időtartam (intervallum), t_{QT} (Q hullám kezdetétől a T hullám végéig tart),

QRS-szélesség (intervallum), t_{QRS} (Q hullám kezdetétől az S hullám végéig tart).

A normálisnak tekintett határadatok (60/perc szívfrekvencia esetén) felnőtteknél:

t_{PR} : 120–200 ms, t_{QT} : 350–430 ms, t_{QRS} : max. 120 ms.

Magzati EKG vizsgálat jelentősége, eddigi módszerei, eredménye

A szív fejlődési rendellenessége (*congenital heart defects*, CHD) az egyik leggyakoribb születéskori rendellenesség, és vezető haláloknak számít a születéskori fejlődési rendellenességek okozta elhalálozások között. [22] Minden évben 125 szülésre 1 olyan szülés jut, mely valamilyen (enyhe fokútól az igen súlyosig) szívfejlődési rendellenességgel szövődik. [20] Szívfejlődési rendellenesség az embrió genézis során alakul ki, és a szív bármely részét érintheti. Okai között genetikai szindrómák, öröklött betegségek lehetnek, vagy környezeti tényezők, mint például fertőzések, drogabúzus. [23] Mind a mai napig a magzati elektrokardiográfia nem bizonyult elég ha-

tékonyak ahhoz, hogy már a magzati életben felhívja a figyelmünket az esetleges defektusokra. [24] Ennek a már korábban említett nehézségek az okai: a magzati jel számos egyéb jellel terhelődik: mozgási műtermékek, anyai elektromos jelek, agyi aktivitás stb. nem beszélve arról, hogy a magzati jelek számos változatos dielektromos tulajdonságú szigetelő közegen át jutnak a testfelszínre.

Amikor az 1970-es években bevezették a direkt fECG alapján végzett frekvencia monitorozást, igen nagy reményeket fűztek ahhoz, hogy javulni fog a szülések perinatális kimenetele. Több randomizált, kontrolllos vizsgálat metaanalízise kimutatta, hogy a szülés alatti direkt fECG alapú szívfrekvencia monitorozás az intermittáló auszkultációhoz képest növelte a császármetszés frekvenciáját, a szülésbefejező műtétek (fogó, vákuum) gyakoriságát, de a perinatális mortalitási és morbiditási adatokat nem javította. [25-27] Mindezek ellenére az Egyesült Államokban a szülések alatt kb. 85%-ban alkalmazzák a direkt fECG alapú szívfrekvencia monitorozást. [28] A direkt magzati EKG-t elsősorban szívfrekvencia vizsgálatokra használják, és nem az EKG alaki eltéréseinek elemzésére. Ennek alapvető oka, hogy nem áll rendelkezésünkre a megfelelő technológia.

A legtöbb szívdefektus okoz morfológiai eltérést az EKG görbén, és lényegesen több információt tartalmaz a konvencionális doppler metódusokhoz képest. [29] Az igen nagy igény ellenére, mind a mai napig nem áll rendelkezésünkre a megfelelő jelfeldolgozási technológia, mely értékelhető, alakhú magzati EKG-t képes előállítani noninvazív módon, az anya hasfalán keresztül. Ennek legfőbb oka a nagyon rossz jel-zaj arány (*signal-to-noise ration*, SNR).

Jelenleg említésre méltó, a kereskedelemben kapható magzati észlelő rendszer az ST szegmenstum analízist is végző **STAN készülék** (STAN monitor, Neoventa Medical, Goteborg, Svédország). A készülék magzati fejbőr elektródán keresztül regisztrál többé kevésbé alakhú magzati EKG-t. Értelem szerűen a monitort szülés alatt, és burokrepestés után használhatják. A STAN készülék a magzati EKG R és T hulláma közötti arányt figyeli, illetve a bifázisos ST szakasz jelenlétét. Ennek az élettani alapja az, hogy a magzati (és nemcsak) szív repolarizációja igen érzékeny a hypoxiára, mely során az ST szakasz és T hullám elevációja jelentkezik. [30] Bárány magzatoknál előidézett hypoxia esetén igazolni lehetett a fenti állításokat. [31] A készülék az elindítását követően elemzi a kiindulási értékeket, és ehhez viszonyítja a későbbi változásokat. Hátrányt jelent, hogy a már kezdetben hypoxiás állapotú eseményt nem fogja észlelni. Korai eredmények azt igazolták, hogy a STAN készülék képes az intrapartum acidózis felismerésére. [32, 33] Ennek ellenére az idén megjelent metaanalízis alapján az ST szakasz szülés alatti monitorozása mégsem javította a perinatális kimenetel mutatóit. [4]

Fentebb említett módszernek hátránya azon túl, hogy magzati fejbőr elektróda használatát igényli, és így csak a vajúdas bizonyos szakaszától használható, hátránya az is, hogy csupán egy irányból figyeli a szívet, és ennek az iránynak a megváltoztatására nincs is lehetőség. Ezáltal korlátozott a diagnosztikai értéke. Olyan aktivitási zavarok, melyek a szív csupán egy bizonyos részét érintik, rejtve maradhatnak.

A modern kori magzati EKG tanulmányozását (legyen az direkt vagy indirekt fECG) az tette lehetővé, hogy adatokat tudunk gyűjteni és tárolni, így lehetőség nyílt a különböző digitális jelfeldolgozású algoritmusok kifejlesztésére, és az adatok offline kiértékelésére. A magzati EKG adatbázisának megalkotásakor rögzítették az elektródok számát, típusát, a populáció heterogenitását, a terhességi kort. Fontos a mintavételezett adat minősége. Napjainkban az elterjedt mintavételezési frekvencia 2KHz/csatorna, mintánként 16bit-es felbontásban.

Napjainkban két publikus adatbázis áll rendelkezésünkre, melyet a jelfeldolgozó közösség széles körben használ: ^{1.)} **Daisy** (*Database for the Identification of Systems*, <http://homes.esat.kuleuven.be/~smc/daisy/>), mely **SISTA** (*Signal, Identification, System Theory and Automation*) részét képezi. ^{2.)} *Non-Invasive Fetal Electrocardiogram Database*, mely egy 55 csatornás abdominális fECG regisztrátum a PhysioBankban. [34] Ezek a felvételek EDF (european data format) formátumban vannak tárolva 1KHz/16bit/channel felbontásban.

Adatelemzés (Data Analysis)

A jelenleg létező magzati adat elemzéseket, jelfeldolgozási algoritmusokat a metodológiájuk alapján csoportosíthatjuk.

Direkt magzati EKG elemzés (Direct Fetal ECG Analysis)

Korai felvételeken a magzati szíveseményeket a **nyers adat** vizsgálatával végezték mindenféle előzetes adatfeldolgozás nélkül. Szerencsés esetekben a fECG R csúcsa jól látható az abdominális felvételen (koponyavégű hosszfekvés esetén az anyai és a magzati EKG R csúcsa ellentétes irányú, mivel a két szív elektromos tengelye is ellentétes irányú), és ilyenkor „bit-to-bit” offline elemzés végezhető. Mivel az anyai szívesemények, lényegesen nagyobb amplitúdóval rátevődnek a magzati jelre, az ilyen felvételek csak igen korlátozottan alkalmasak a fECG alaki kiértékelésére.

Adaptív szűrés (Adaptive Filtering)

Ebben a jelfeldolgozási módszerben különböző módszerekkel igyekeznek kiszűrni az anyai – esetünkben zavaró – jeleket a transzabdominális felvételtől. Különböző anyai referencia csatornát használnak azért, hogy **adaptív**, vagy **illesztett szűrő** segítségével kiszűrjék az anyai jeleket. Ez azt jelenti, hogy például mellkasi elvezetésből próbálnak olyan anyai EKG elvezetést, ami morfológiailag hasonlít az abdominális felvételen jelen levő anyai jelhez. Miután azonos amplitúdóra hozzák a két (mellkasi és hasi) elvezetést, kivonják egymásból azokat. Bár ez a módszer sokkal jobb az előzőnél, mégis nagyon sok kívánnivalót hagy maga után. Egyrészt csaknem lehetetlen azonos morfológiájú elvezetést találni, másrészt a magzatmozgás DC alap feszültség ingadozást okoz, ami a mellkasi elvezetésen nem jelentkezik. Hátrány továbbá, hogy fölös, néha igen sok, elektródot kell használni.

Linear Decomposition

Ebben a módszerben a jeleket különböző összetevőkre bontják megfelelő **bázisfunkciók** alkalmazásával. [35] Az alapfunkciók olyan osztályokból választhatók ki, amelyek valamilyen módon

összhangban vannak a magzati komponensek idő-, gyakoriság- vagy skála jellemzőivel. Ilyen módszer a **Wavelet Decomposition** [36] vagy a **Matching Pursuits** [37]

A térbeli szűrési technikák, mint a „szinguláris érték dekompozíció” (**Singular value decomposition, SVD**) [38-40], a „vak és félig vak forrás szétválasztás” (**Blind and semiblind separation**) [5, 41-44], *adat vezérelt* dekompozíciós módszerek tekinthetők, mely magából az adatokból állítja elő a bázis funkciókat a jelek szétválasztásához a jelek bizonyos statisztikai mértékének maximalizálásával. Kimutatták, hogy a fECG „**blind separation**” extrakciós módjai eredményességükben meghaladják az **adaptív szűrőket**. A térbeli szűrés egyik előnye a hagyományos adaptív szűrőkkel szemben, hogy az anyai és a magzati komplexeket is elkülönítheti az időbeni átférdéssel.

A „**blind**” és „**semiblind separation**” módszereinek különböző változatait alkalmazták a fECG extrakcióhoz. [45] Ezek a módszerek általában az anyai és a magzati jelek független komponenseinek feltételezésén alapulnak, vagy a kívánt jelek időbeni szerkezetének jól meghatározott struktúráját feltételezik. A „vak forrás elválasztási” megközelítések egyik legfontosabb problémája az, hogy van egy implicit feltételezés, hogy a jelek és a zajok viszonya lineáris és helyhez kötött. Mivel mind a magzati, mind az anyai jelek „mozognak” (belégzés alatt, magzatmozgás során), az „álló keverés” gyakran nem jó megközelítés. Ennek ellenére a „**linear decomposition**” módszerek jelenleg a legáltalánosabb és leghatékonyabb módját képezik a fECG extrakciónak és zajtalanításnak. A meglévő módszerek azonban meglehetősen általánosak, és nem igazodnak teljes mértékben az EKG időszakos szerkezetéhez.

Nonlinear Decomposition

A **Wavelets Decomposition** vagy az „adat vezérelt” alapfunkciók (pl. Szinguláris vektorok) használatával történő **Linear Decomposition** módszerek korlátozott teljesítményt mutatnak a „nemlineáris” vagy „degenerált jel- és zajkeverékek” esetében. Valójában a magzati jelek és egyéb zavarok és zajok nem mindig "lineárisan elválaszthatók" Az ilyen esetek megoldása a **nemlineáris transzformációk** alkalmazása a megfigyelések jel- és zajrészeinek elválasztására. [46, 47] Természetesen a nemlineáris transzformációk meglehetősen *ad hoc* megoldások és szükségessé teszik a jel kívánt és nemkívánatos részeit illető előzetes információk meglétét. A nemlineáris prognózisokat alkalmazva, az anyai EKG-törlés és a fECG-fokozó módszerek sorozatát fejlesztették ki. A lineáris módszerekkel összehasonlítva a nemlineáris eljárások magasabb számítási komplexitásúak és nagyobb erőforrás igényűek.

Minél komplexebb matematikai eljárásokat alkalmazunk, a számítási igények a ma már igen impozánsnak tűnő számítógépes erőforrások kapacitását is kimerítik. Talán nem véletlen, hogy a fent említett módszerek alkalmazásánál a mintavételi frekvencia csak ritkán haladja meg a 250Hz-et.

Összességében elmondható, hogy bár az utóbbi 1-2 évtizedben jelentős előrelépés történt a noninvaszív magzati EKG megjelenítésére tett kísérletekben, mind a mai napig nem áll rendelkezésünkre olyan, a mindennapi szülészeti gyakorlatban széleskörűen használható eszköz és módszer, mely alakhú, értékelhető magzati EKG előállítására képes.

A dohányzás magzati EKG-ra kifejtett közvetlen hatásának vizsgálata és annak jelentősége

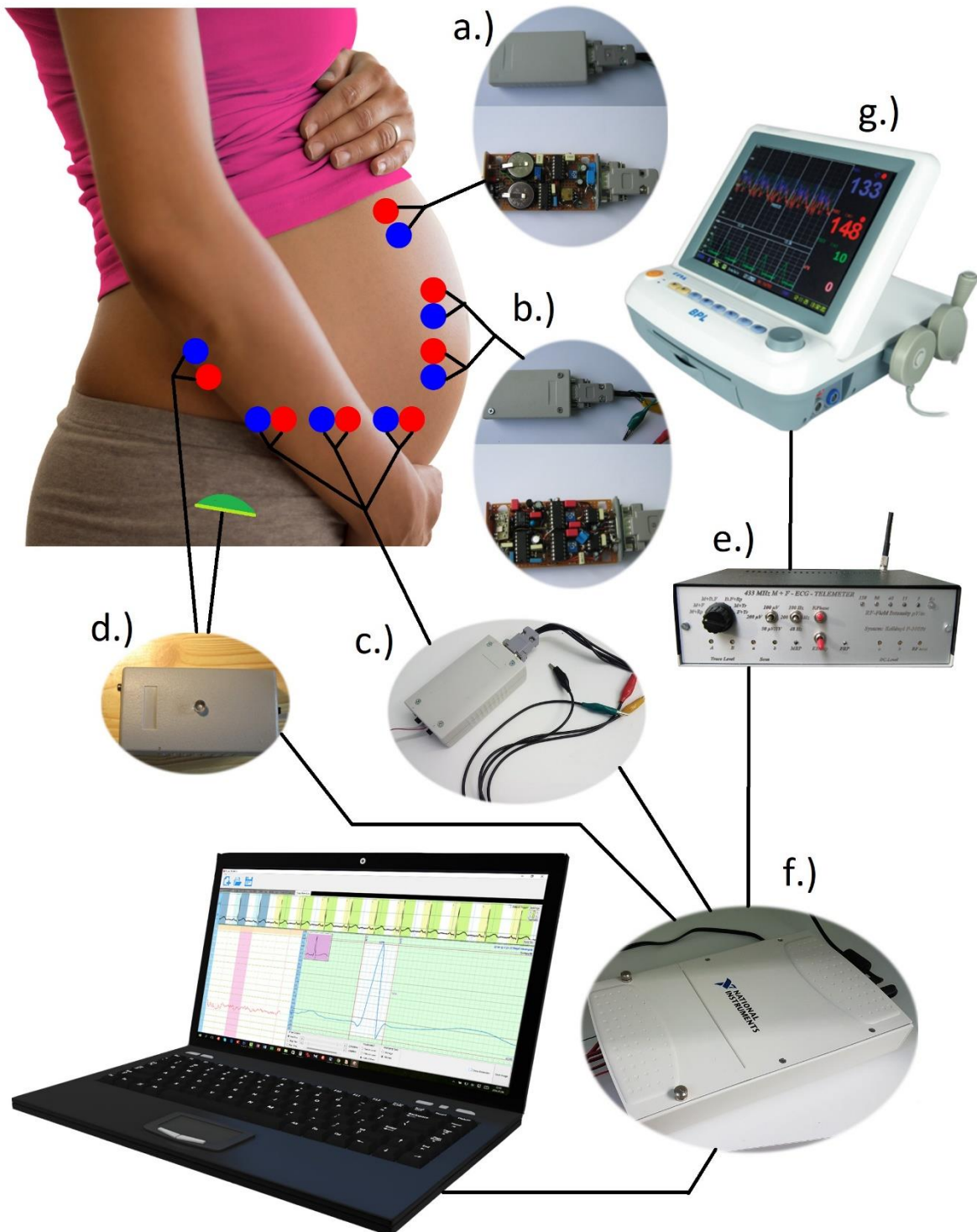
Egyértelműen bizonyított a dohányzás egészséget károsító hatása. A daganatos megbetegedések (különösen tüdőrák), de más betegségek (pl. szív-, érrendszeri és légzőszervi) kialakulásában is a dohányzás jelentős szerepet játszik. Az is tény, hogy nemcsak az aktív dohányzás, de a passzív dohányzás is negatívan befolyásolja egészségünket. Az elmúlt években minimálisan csökkent a dohányzók száma, de még ma is az európai nők több, mint negyede aktívan dohányzik. [48] Összefüggés igazolható a szociális helyzet és a dohányzás között is. Az alacsonyabb szociális rétegből származók nagyobb arányban dohányoznak. [49] Terhesség alatt a dohányzó nők egy része abba hagyja a dohányzást, de még így is jelentős a terhesség alatt dohányzók aránya, osztályunkon végzett felmérésünk szerint 2016-ban a terhes kismamák 32%-a dohányzott.

Számos tanulmány foglalkozik a dohányzás magzatra kifejtett negatív hatásával. Dohányzó anyák gyermekei kisebb születési súllyal jönnek a világra. Gyakoribb a koraszülés, az idő előtti burokrepedés, a korai lepényleválás, a placenta praevia, sőt még a méhen kívüli terhesség is [50, 51]. Dohányzó szülők gyermekeinél gyakoribb az asztma előfordulása. [52] Vizsgálták a dohányzás gyermekre kifejtett hosszútávú hatását is. A dohányzó édesanyák gyermekei az iskolában gyengébben teljesítenek, intelligenciájuk alulmarad a nemdohányzó szülők gyermekeihez képest, nehezebben tanulnak nyelveket és a vizuális és térbeli képességeik is rosszabbak. [53] Összefüggést mutattak ki a gyermekkori daganatos megbetegedések előfordulása (elsősorban idegrendszeri daganatok) és a szülők dohányzása között is. [54]

A fent említett kutatások elsősorban a dohányzás magzatra kifejtett közép- és hosszútávú hatását vizsgálták. Csak nagyon kevés olyan tanulmányt találtunk, mely a dohányzás terhesség alatti, rövidtávú, a magzati EKG-ra kifejtett hatásával foglalkozik, ám ez a tanulmány is csupán HRV (*heart rate variability*, szívfrekvencia variabilitás) analízissel foglalkozik. [55]

Módszer és beteganyag

Biológiai mérőrendszerünk általános felépítése



10. ábra – Szülészeti elektrofiziológiai méréseinket saját fejlesztésű rendszerünkkel végezzük, mely hardverből és a hozzá készített szoftverből áll. Az elmúlt években számos – legalább 10 – erősítőt építettünk, melyeket a felmerült igényeink szerint továbbfejlesztettünk. A képdiaagrammon a jelenleg használatos eszközparkunk, és annak elvi mű-

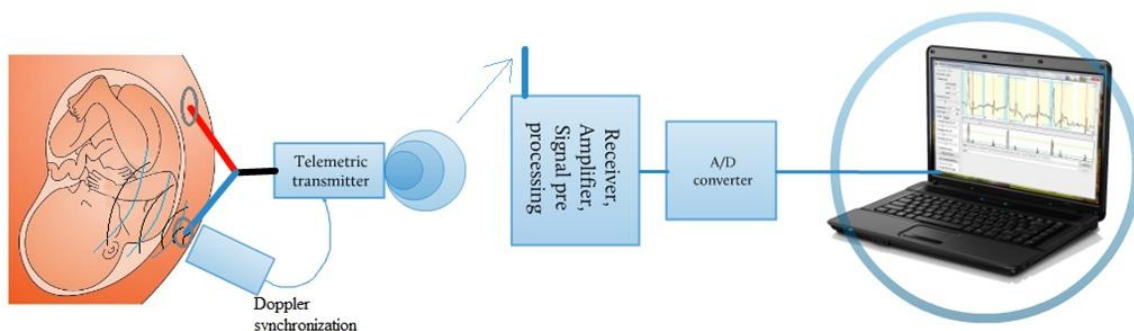
ködése látható: a.) Egy csatornás telemetriás biológiai erősítő. b.) Két csatornás rádió-telemetriás biológiai erősítő. c.) három csatornás optikai leválasztású biológiai erősítő. d.) Kapacitív cellával működő objektív nyomásmérő, ill. EMG erősítő. Az „a” és „b” eszköz rádió jeleket küld az e.) rádiófrekvenciás vevő és jelfeldolgozó egységhez (433MHz Fetal and Maternal – ECG Telemeter Receiver-hez). A „c”, „d” és „e” a National Instruments által gyártott f.): Analóg/Digitális jelátalakítóhoz (analog-to-digital converter) küldi a mintavételezett és felerősített biológiai jeleket, mely a digitális adatokata a számítógéphez továbbítja. g.) Cardiotocograph (CTG készülék), melynek akusztikus jelzéseit rendszerünk felhasználja a magzati szívesemények beazonosításához.

Az általunk fejlesztett szülészeti vizsgálóeszköz egy komplex elektrofiziológiai mérőrendszer, mely speciális hardverből (Dr. Kellényi Lóránd) és a hozzá fejlesztett szoftverből (Dr. Péterfi István) áll. A készülék számos elektrofiziológiai vizsgálat elvégzésére képes, úgy mint: 1. non-invazív magzati EKG (indirekt magzati EKG a terhesség harmadik trimesztere alatt), 2. direkt elvezetésből, azaz magzati fejbőr elektródán keresztül magzati EKG regisztrálása vajúadás alatt, 3. magzati EEG valós idejű monitorozása vajúadás alatt, 4. méhizomzat fájástevékenységének, ill. magzatmozgásoknak a vizsgálata. Az említett és tervezett fő vizsgálatokon túl, rendszerünk alkalmas az újszülöttek látás és hallás vizsgálatára, de jól használható speciális kardiológiai és neurológiai elemzésekben is. Rendszerünkhöz kellően nagy teljesítményű és FHD felbontású számítógépet ajánlunk.

Hardver

Telemetriás biológiai erősítő és jelfeldolgozó rendszer

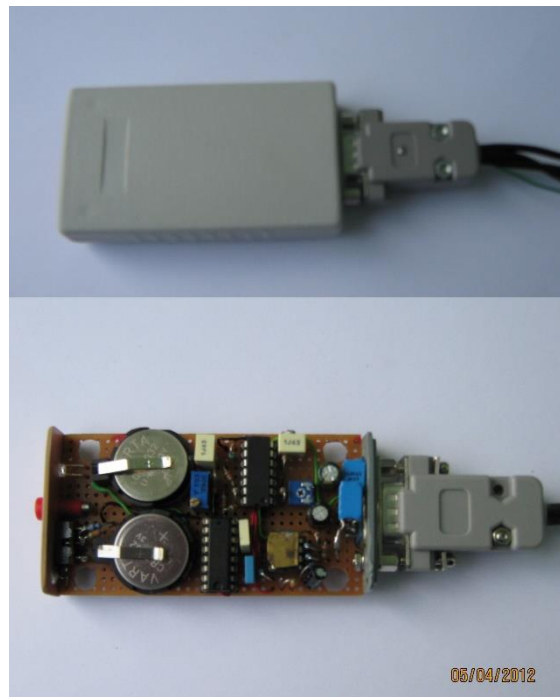
Fejlesztő munkánk elsődleges szempontja az, hogy a rendszer használata teljesen biztonságos legyen úgy az édesanyára nézve, mint a magzatára. Ennek legbiztosabb megoldása, ha a biológiai erősítő teljes mértékben le van választva a távfeszültségről. Mobiltelefon nagyságú erősítőink a mobiltelefonok teljesítményének 100-ad részét használják, a mért és felerősített jeleket rádió frekvenciás telemetria segítségével juttatjuk a vevő- és jelfeldolgozó egységhez. Rendszerünk teljesíti a legszigorúbb humán elektromos érintésvédelmi biztonsági kritériumokat.



11. ábra Telemetriás rendszerünk általános felépítése. A rendszer nagy előnye, hogy nem kapcsolódik a távfeszültséghez, ezáltal nemcsak biztonságosabb, de az 50Hz-es háttérzaj is nagymértékben kiküszöbölhető. [56]

Egy csatornás, telemetriás biológiai erősítő (Adó egység):

A biológiai jelek közvetlen csatolással – RF (rádiófrekvenciás) szűrőn keresztül – jutnak az **AD 603** jelű instrumentációs A= 20x-os erősítésű szimmetrikus bemenetű erősítőre. Kimenő jele 1,5s időállandójú integráló erősítőn keresztül – visszacsatolva a bemenőfokozat DC szintjét – korrigálja a szimmetrikus bemenő-fokozatot meghajtó nempolározó elektródokat a mégis csak fellépő DC potenciál ellenében. Az instrumentációs erősítő 1-8 kapcsain a meghajtó azonos fázisú „zavaró” jelek 0,5-500Hz-es tartományban 100-szoros erősítés után a meghajtó jelekkel ellentétes fázisban kerülnek visszavezetése. Ez a „virtuális” föld, vagyis az „erősített ellenfázisú föld”. Ennek a feszültségnek a páciensen fellépő értéke az elvezetés jeleiből levonódik, és így az 50Hz-es zavarokat nagymértékben csillapítja. „Rendszer föld” további alkalmazása oly módon zavartalaná teszi az elvezetéseket, hogy nem laboratóriumi körülmények között, tetszőleges helyen, minden szokásos Farady árnyékolás nélkül is lehetséges a zavartalan magzati EKG (*fetal ECG*, fECG) regisztrálása.



12. ábra Egy csatornás rádió frekvenciás biológiai erősítő.

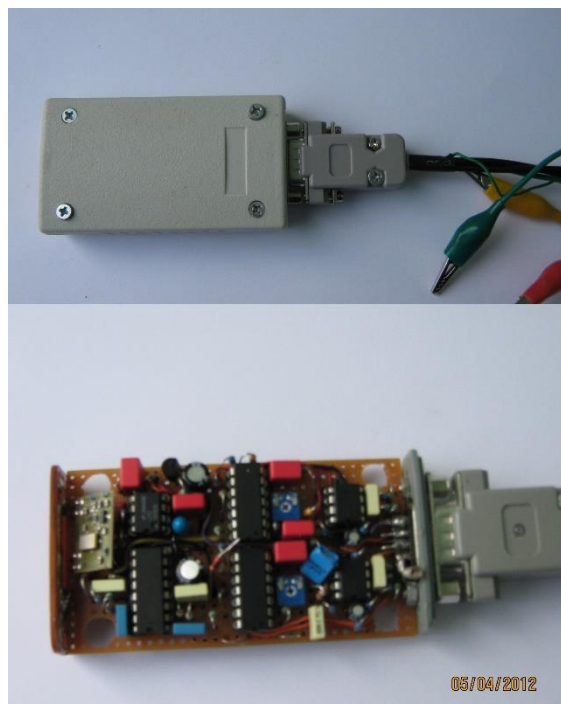
A bemenő fokozatról elvezetett és már 20-szorosára erősített jel további formáló, alul átteresztő szűrőn megy keresztül. A modulátort meghajtó 50-szeres erősítésével így a jel A= 1000-szoros erősítését érjük el, melyet a beépített szabályzó potenciométerével állíthatunk. Ez a jel 1100Hz-es DC 4046 PLL-oscillátorra kerül, mely egy beállított feszültségosztón keresztül a 9-dik póluson frekvenciamodulációt hajt végre. A $\pm 1\text{mV}$ bemeneti jel $\pm 40\%$ löketet produkál. A moduláló differenciált jelsorozat az **AUREL Tx -4-MSIL** jelű integrált mikrocsip adót hajtja meg, és a beépített $\lambda/4$ rezonáns antennával az RF adóteljesítményt lesugározza.

A berendezést 2 db névlegesen 3 V-os CR 2032 Lítium elem táplálja, mely meglétét az adó fenék lemezén lévő piros színű LED jelzi. A készülék teljes áramfelvétele 1,8mA, mely hosszú távú üzemidőt enged telepcsere nélkül. Az árnyékolt páciens elvezető vezetékek: a *két aktív*, az *aktív-föld* és *készülék-föld* vezetékei egy 9 pólusú PC csatlakozó „apai” részében végződnek. Az üzemi bekapcsolás a PC csatlakozó egyesítésével történik, és ekkor a beépített telepek bekapcsolása is megtörténik.

Teleméterünk csak részben váltotta be a hozzáfűzött reményeinket. Az alkalmazások során a magzati EKG felvételekor a regisztráló elektródok pozícióját kénytelenek voltunk változtatni a magzati jel erősségének maximális elérése érdekében. Ez a változtatás az anyai EKG változását is jelentette. Kezdetben az anyai jel stabil megléte tette lehetővé a két jel (anyai és magzati) elektronikus elválasztását. Ezek a mérések indokolták a két csatornás EKG Telemetriás rendszer elkészítését.

Két csatornás, telemetriás biológiai erősítő (Adó egység):

A **két csatornás EKG telemetriás készülék** bemenő fokozatainak technikai adatai azonosak az egycsatornás készülékével. Eltérés a modulációs rendszer elvi és gyakorlati kivitelében található.



13. ábra Két csatornás rádió frekvenciás biológiai erősítő

A mintavevő szabadonfutó multivibrátort 1 db HCF 4358 integrált (2 db visszacsatolt monostabil) multivibrátor alkotja. A szabadon futó 1100 Hz-es generátor bekapcsolás indítását, egy annak futását figyelő és indítás után szünetelő, szabályozott LM 555-ből épített impulzus vezérlő áramkör biztosítja.

A moduláló **A csatorna** jele az M1 monó 0,5ms pozitívba menő impulzusát $\pm 25\%$ időtartamban változtatja, és így pulzusszélesség modulációt végez.

A moduláló **B csatorna** jele az M2 monó negatívba menő 0,5ms impulzusát $\pm 25\%$ -ban változtatja és így ez esetben is pulzusszélesség moduláció történik. Az A-monó negatív lefutó szára indítja a B-monót, és fordítva. Az indítási időhibák miatt kb. 1% áthallás adó oldalon fellép, mely esetünkben teljesen elhanyagolható. Így a két csatorna tartama egy vivőfrekvenciával kerül továbbításra.

Telemetrikus RF vevő (Vevő egység, Receiver):

A Telemetrikus RF vevő **AUREL Rx 4 M50 RR30 SF** mikro áramköri csippel van felépítve, bemenete $\lambda/4$ Helikál antennával veszi kb. 15-25 méteres távolságról a működő adók egyikének jelét. Mindkét adó azonos frekvencián üzemel és így mindkét adó jelét veszi az alkalmazott integrált rádióvevő áramköre.

A vevő két kimenettel: egy analóg és egy digitális kimeneten szolgáltatja a vett impulzus sorozatot. Az analóg jel a „térerősség” mérő áramköri rendszert hajtja meg. Így a vételszünet esetén a műszeren lévő kettős színű LED pirossal világít és letiltja az analóg EKG jelkimenetet. Ezzel az adásszünetben a kimeneti analóg jeleket blokkolja. A térerősség mérő 5 fokozatban 5 és $150 \frac{\mu V}{m}$ értékben jelzi a vett RF jelek térerősségét. Tapasztalataink szerint már $5 \frac{\mu V}{m}$ jelszint esetén zavar-talan a vétel, és egyben a távoli zajok is csökkennek. A kifogástalan vételhez $40-80 \frac{\mu V}{m}$ erősségű jel biztosítása ajánlatos.

A vevőáramkör digitális impulzus kimenete az egy csatornás FM kódú modulátort és a két csatornás impulzus szeparátor időtartam/feszültség demodulátorát táplálja.

Egy csatornás vétel esetén az FM kódú jelsorozat egy 40 46 PLL 1100 Hz-es jelgenerátort szinkronizál, és a szinkronizált impulzus sorozattal LM 331 típusú FM/V átalakító áramkört hajt meg. E jelsorozat 4 sorosan kapcsolt 2 pólusú Butterworth alul áteresztő (Low Pass) szűrőre kerül. A szűrő átvitele DC-től 250Hz-ig terjed. A vivőfrekvenciára nézve a csillapítás értéke -40dB.

A rendszerben a magzati jelútban további állítható szűrő is található 48 – 100 – 200 Hz záró frekvenciával.



14. ábra 433MHz Maternal and Fetal ECG Telemeter Receiver - System Kellényi. Rádiófrekvenciás vevő és jelfeldolgozó egység.

Ezen áramköri rendszerben egy további nagymeredekségű felül áteresztő (High Pass) szűrő is található, melynek csillapítása 1,5Hz esetén -3dB, míg 0,1 Hz esetén -40dB. E nagymeredekségű lassú mozgásokat záró szűrő a magzati mozgási műtermékeket és a telemetriás RF változások okozta DC ingadozást szünteti meg. Kimenő jel a hátlapon lévő piros kapcsolószárú két áramkörös, két irányú kapcsolóra kerül. E kapcsoló átváltásakor már a két csatornás EKG-t dekódoló és megjelenítő jelsorozat feldolgozása történik.

Kétcsatornás szeparátor áramkör működése

Az RF vevő digitális kimenetén megjelenő 1100Hz négyzög hullám impulzus szélesség modulációval hordozza az analóg biológiai EKG-k információját. Első felfutó élű jelnek képezzük az inverzét, mely a második csatorna információját hordozza. Ekkor a két csatorna szétválasztása digitálisan megtörtént, és a következő lépés az –időtartam-feszültség konverzió elvégzése. E célból diódás töltő-kapcsoló áramkör segítségével 0,1 μ F kapacitású kondenzátort töltünk. A műszer előlapján a jobboldalon **DC Level** jelű „a” és „b” nevű, állítható 10 fordulatú 10 kOhm-os Helikál potenciométerrel a kondenzátoron emelkedő feszültséget 5V= 0V szintre állítjuk. A kondenzátoron lévő feszültség egy Fett bemenetű egység erősítésű op. erősítővel tartásba kerül, miközben a vivő másik félperiódusában a diódás töltőkör átkapcsol. E művelet után szükséges a kondenzátor alaphelyzetbe való kisütése, melyet a következő töltő impulzus generálta 10 μ sec impulzus segítségével CD 4066 analóg kapcsolón át juttatunk töltetlen alapállapotba. A kisütő impulzus után az idő-feszültség konverzió ismételtén megtörténik. A követő négyzög jel hatására a tartó-áramkörből CD 4066 második analóg kapcsolóján keresztül 0,47 μ F kapacitású me-

móriába kerül az analóg jel. Ez a jel magán viseli az egyes mintavételek időbeni különbségi feszültség jeleit, és ezért egy jó csillapítással rendelkező DC – 200 Hz felső határfrekvenciájú 4 pólusú Butterworth szűrő segítségével simítunk.

Ezen eljárás megvalósítása után két fázisforgató $A= 2x$ erősítő az egy csatornás átvitelével azonos értékűre hozta a két különböző úton átvitt EKG jeleket. Az így nyert két jel a már említett hátlapon lévő kapcsolóra jut, és a feldolgozó áramkörök részére kerül továbbításra.

Az anyai (maternal ECG, m-ECG) jel hardveres feldolgozása

A regisztrált anyai EKG jel megfelelő formálás után, felerősítve kapacitív differenciáló áramkörön keresztül az előfeszített R csúcsot az észlelését végző komparátor detektálja és a további funkciók elvégzésére előkészíti.

Detektor működése: Az anyai EKG R csúcsának érzékelésekor a komparátor kimenetén negatív feszültség ugrás lép fel, mely kapacitív csatoláson keresztül indítja az M1 jelű HCF 4358 kettős monostabil multivibrátort. Ennek a Q1 kapcsain megjelenő impulzusa a következő feladatokat látja el:

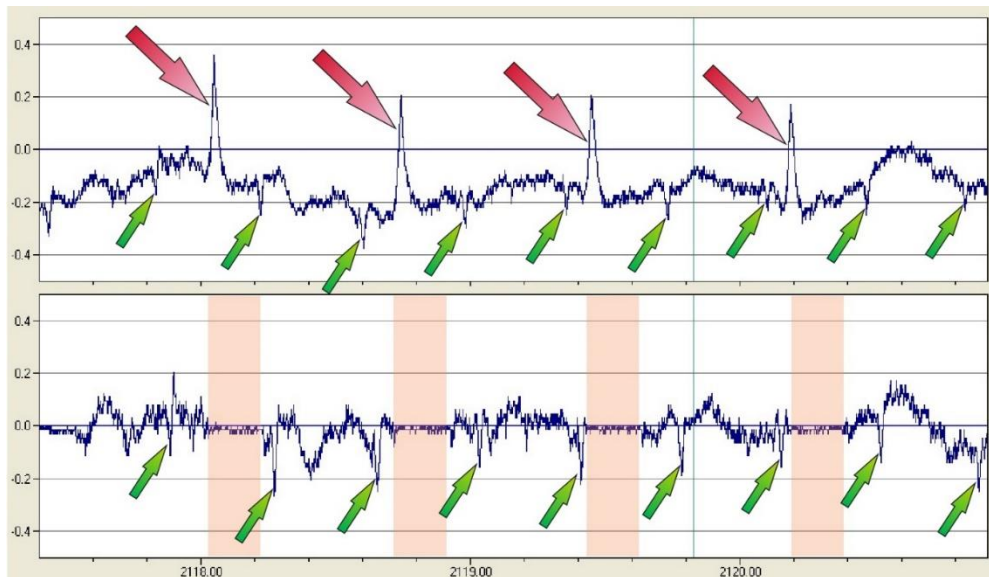
¹⁾ Q1 pozitív impulzus szélessége belső potenciométerével 50-200 msec közt állítható. Így a Q1 vonás impulzusa felvillantja az előlapi zöld LED fényét, jelezve az anyai R hullám megjelenését, továbbá ezen impulzus „trigger” jelet (indító jelet) generál a további jelfeldolgozó rendszerekhez.

²⁾ Fontos szerepe az is, hogy a magzati áramkörben lévő „55 ms Digitális Delay”-t követő késleltetett kimenőjelében alkalmazott felül záró szűrő jelét Fettes kapcsoló segítségével lekapcsolja. Ezzel a magzati (abdominálisan felvett) jelsorozatból az anyai EKG-t kiltja.

200 Hz-en ez a jel 3 IC segítségével felépített digitális analóg késleltetést valósít meg.

Magzati EKG (fECG) jelének hardveres feldolgozási útja

A magzati (fECG) jel késleltető (analog Delay) áramkörön át a kikapuzó egységbe kerül. A digitális jelkésleltetés 5000Hz-es léptető frekvenciáját **HEF 4011 IC** állítja elő, míg a szimmetrikus léptető ellenütemű órajelét a **HEF 4013 IC** képezi. Az analóg EKG jelet 1022 lépésben digitálisan késleltetve 2 db **TDA 1022 IC** shifteli (csúsztatja el). A digitálisan mintavételezett és 55ms késéssel megjelenő analóg jel szinthehelyreállítás után 4 pólusú DC - 200Hz határfrekvenciájú Butterworth szűrője a digitális mintavételezés okozta nagyfrekvenciás zavarokat szünteti meg. Az aluláteresztő szűrő utolsó tagja **BC 244 FETT** kapcsolóval az anyai M1 monostabil Q jelével a beállított kb. 120ms kapujel idejére letilt, és a kimenetet 0 potenciálra köti. E megoldás segítségével a kevert magzati és anyai EKG együttesben az anyai EKG helyén egy vízszintes vonal jelenik meg 0 szint környezetében.



15. ábra - Hardveres jelfeldolgozás, mely során a vevő egység az anyai EKG R hullámának automatikus felismerését követően a magzati (abdominális) felvételen „kikapuzza” azokat. Piros nyíl: anyai EKG R hullámai, Zöld nyíl: magzati EKG R hullámai, narancssárga sávok: „kikapuzott” tartomány, mely során az anyai „műterméket” eltüntetjük az abdominális felvételtől

Az anyai EKG jelét eltávolítva (anyai EKG QRS komplexusát eltávolítva) a maradék analóg jel csupán a magzati jeleket (fECG) és zajt tartalmazza. E jelsorozat formálása a további módon történik: A műszer előlapján lévő „F.Phase” kapcsoló segítségével mindig „+” (pozitív) irányba kell állítani az fECG R csúcsát, mert a csúcsteljesítő automatikus R detektor csak az adott felfutású jeleket értelmezi. A fázisváltás után további jelformálási lehetőség van. Amennyiben a magzati jel $50 \mu\text{V}$ -nál kisebb, akkor lehetőség van az erősítés fokozására 3 lépésben. Mivel a telemetrikus átvitel 100 vagy $200 \mu\text{V}/1\text{V}$ érzékenységgel dolgozik az abdominális csatornán, lehetőség van 2 szerez vagy 4 szerez érzékenységre állítani a vételi rendszert.

Ezen formálásokat követően nagymeredekségű sávszűrő biztosítja a megfelelő alapvonal stabilizálást és a zajok csökkentését. A felül áteresztő szűrő $0,1\text{Hz}$ -40dB és $1,5\text{Hz}$ -3dB felett átereszt, melynek felső sávhatárolása 3 állású kapcsolóval 200Hz , 100Hz , 48Hz között állítható. Az így formált, szűrt fECG jele a csúcsteljesítőre kerül. A felismert R csúcs impulzusa az M2 monostabilis indítja és a kimenő „trigger” impulzus megjelenését az előlapi piros LED felvillanásával jelzi.

A magzati „trigger” jel segítségével a számítógép könnyedén átlagolja a magzati jeleket, és megfelelő számú magzati jel átlagolásával alakhú magzati EKG-t nyerünk.

Gyakorlatban végzett vizsgálataink szerint, ha a magzati EKG R hullámának amplitúdója $30\mu\text{V}$ -nál kisebb, az átlagoláshoz szükséges „trigger” jel az idő függvényében viszonylag nagy szórást mutat, és az átlagolás során nyert eredmény hitelessége kétséges. Probléma volt az is, hogy a kikapuzott

tartomány sokszor hasznos, magzati jelet is tartalmazott (pl. magzati EKG P hulláma, ill. T hulláma), ezért átlagolás során fals értéket kaptunk. A felmerült nehézség miatt, más utat választottunk a magzati „trigger” képzéséhez.

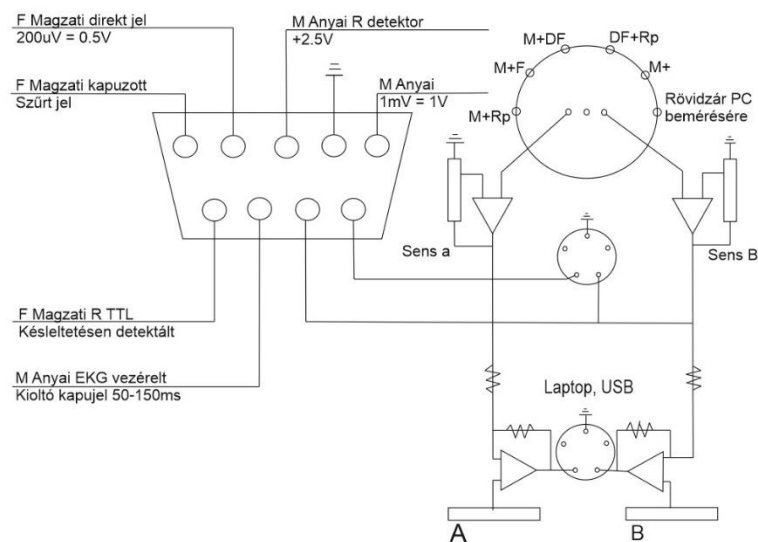
Újdonságként rendszerünkben UH Doppler reflexiók mérésével is meghatározzuk a magzati R hullám időbeni helyét, és az így kapott trigger jellel szinkronizáljuk a jelátlagolást.

Magzati szívesemény szinkronizálása UH Doppler segítségével

UH Doppler reflektált jelből képezzük a magzati szívesemény indító jelét. Az UH készülék hangfrekvenciás jelkimenetét szintbeállítás után kettős egyenirányítás után összegezzük és integráljuk. Az integrált jel burkológörbéje nagyfrekvenciás szűrés után előfeszített komparátoros csúcsdetektor áramkörrel történő észlelés után M1 monostabilt indítja, és Q1 kimenetén állítható szintű 10 ms széles trigger jelet generál. A monostabil M2 vezérlése az M1 generálta triggerjel 10 ms lefutó ágával indítja az M2-őt és 100 msec. időre tiltja az M1 újraindítását. E védelem az integrált jel más zavaró komponenseinek kizárására szolgál.

Mindig az adott vizsgálat magzati jelének nagysága szabja meg, hogy szükséges-e a Doppleres jelszinkronizálást használni.

Az említett két trigger-típus közötti váltás a hátlapon lévő kétállású kapcsoló segítségével történik. A berendezés hátoldalán 9 pólusú PC csatlakozón minden értékelendő jel ki van vezetve.



16. ábra - 433MHz F+M EKG Telemeter Receiver hátlapi csatlakozói

A kétcsatornás mintavételezéskor az alsó DIN csatlakozón élnek a hangkártya A/D (*analog-to-digital converter*) konverterének jelei és a feldolgozás „Jakab-Kellényi” programmal történik. 2 vagy több csatornás jelfeldolgozás esetén a digitális bemenetet a National Instruments DAQ-USB A/D konvertere szolgáltatja, szabvány (9 pólusú) soros PC csatlakozón keresztül. Ez esetben a Péterfi által fejlesztett „IT-Med Micropotentials” programcsomaggal történik a kiértékelés.

A soros csatlakozó első két bemenetén az analóg mérési csoportok 6 lépésben élnek. Az előlapi programkapcsoló állásának megfelelően: ¹⁾ M + Rp = anyai EKG + det. R csúcs, ²⁾ M + F = anyai + magzati EKG, ³⁾ M +DF = anyai EKG + Delayed magzati EKG, ⁴⁾ DF + Rp = Delayed magzati EKG + R csúcs, ⁵⁾ M +Tr = Delayed magzati + R csúcs (helycserével), ⁶⁾ F+Tr = UH integrált analóg jel + UH csúcs

Három csatornás optikai-csatolású biológiai erősítő:

Kísérleteink során rájöttünk, hogy a detektálható magzati jelek lényegesen magasabb frekvenciatartományba esnek, mint a hagyományos EKG készülékek működési frekvenciatartománya. Esetünkben a biológiai jelek átviteli sávszélessége 0,5-3000Hz-ig terjed csatornánként, ezért leküzdendő a rádió telemetriás jel átvitel nehézségeit, úgy döntöttünk, hogy újabb 3 csatornás nagyfrekvenciás EKG erősítőt készítünk, és egyszerűbb optikai leválasztással, azaz huzalos kapcsolattal oldjuk meg a szélessávú és kis zajú jelátvitelt.

Az alábbi képen látható négy darab színes krokodilcsipesz közül a zöld képezi az aktív földet, a piros, sárga és fekete bekötése pedig páronként történik, hasonlóan a klasszikus „*Einthoven háromszög*” kialakításához. Természetesen lehetőség van 6+1(föld) krokodilcsipeszes kialakításra is, ilyenkor teljesen független három csatornát lehet vizsgálni a készülékkel. Az erősítő által regisztrált és felerősített biológiai jeleket a készülék analóg/digitális jelátalakítón keresztül továbbítja a számítógéphez. (Fejlesztési szándékunk, hogy a jelátvitelt mini-Bluetooth-on keresztül valósítsuk meg.)



17. ábra Három csatornás, optikai leválasztású nagyfrekvenciás biológiai erősítő.

A szabvány PC csatlakozón keresztül az USB +5V feszültsége táplálja az optikai leválasztó IC-t, és ezen keresztül az analóg EKG fokozatokat. A hátdoldali felső kapcsoló az E II-és E III elvezetések deriváltját kapcsolja, míg az alsó kapcsoló az előfokozatokat tápláló Lítium 3,7V elem bekapcsolását és a töltését szabályozza.

Az EKG készülék aktív üzemet zöld LED jelzi. A Lítium telep 700 mAh kapacitású és kb 200 folyamatos üzemórát biztosít az előfokozatok számára.

A/D konverter (Analog Digitális jelátalakító)



18. ábra A képen egy NI USB – 6281-es típusú A/D (analog-to-digital converter) konverter látható, mely 18 bit/minta felbontást tesz lehetővé igen nagy mintavételi frekvencián.

Rendszerünk egyelőre a National Instruments által gyártott A/D konverterekkel kompatibilis. 12, 14, 16 és 18 bit/minta felbontásban üzemeltethető a rendszer. Természetesen minél nagyobb a felbontás, annál kevesebb számú átlagolás szükséges az „alakhú elektrofiziológiai görbe” kinyeréséhez. Megjegyzendő, hogy rendszerünk elsősorban olyan alacsony, néhány μV -os esetleg a μV -nál kisebb potenciálokat vizsgál, melyek jóval az „elektromos zaj” szintje alatt vannak. Kinyerésükhöz számos „elektrofiziológiai esemény” átlagolása szükséges.

EKG-EMG erősítő és „kapacitív” nyomásmérő cella

A fájástevékenységek során mérhető a **résztevő izmok myografikus aktivitása**. A méhkontrakciók megjelenésekor a simaizom aktivitással azonos időben, harántcsíkolt izomaktivitás is fellép (ha nem más, a magzatmozgások). E két izomaktivitás elektromos szétválasztása nehezen képzelhető el.

Úgy gondoljuk, hogy az Integrált izomaktivitás jeleinek, illetve a mechanikai változások regisztrálásával az anyai hasfalán fellépő feszülés mértéke számszerűsíthető, és jobban értékelhető, az egyéni szubjektív fájdalomérzés közlése helyett.

E cél érdekében a nyomásátalakító mérőegységben egy „**EKG-Myograf (EMG)**” biológiai „Front – End” erősítő-egységet helyeztünk el. Az EKG/EMG erősítő 0,5-1000Hz-ig 3dB átvitelrel és $1\text{mV}=1\text{V}$ (1000x) érzékenységgel rendelkezik. Átkapcsolás után megemelt erősítése $0,25\text{mV}=1\text{V}$ (4000x) érzékenységgé válik. Sávszélessége 35-1000Hz-re módosítva van.

E rendszerbe beépítést nyert az anyai fájások regisztrálására alkalmas erő-nyomásmérő is. A mérő rendszer a **mechanikus nyomásváltozást** kapacitív mérőcellájában **elektromos jellé** alakítva azt, független csatornán jeleníti meg.



19. ábra Kapacitív cellával működő nyomásmérő és EMG/EKG erősítő

Nyomásmérő kapacitív cella, elvi működése

(alapötlet és megvalósítás: Kellényi L. - Angliai szabadalom, 1970)

A nyomásmérés klasszikus megvalósítása során egy rugólapnak a rá kifejtett erőhatásra történő elmozdulását „nyúlásmérő bélyeg” alakítja elektromosan mérhető jellé.

Másik út, amikor egy a célnak megfelelően kialakított kapacitív mérőcellában az erő hatására elmozduló rugalmas felület kapacitív változást hoz létre. E változás egy aránydetektoros nagyfrekvenciával táplált rezgőkörben okoz mérhető megváltozást.

A kondenzátor által tárolt töltés: $Q = C \cdot U$, azaz a kapacitás szorozva a kondenzátor feszültségével. Ha a Q töltésmennyiség konstans, akkor a kapacitás megváltozása, az U feszültség ellenkező értelmű megváltozásával áll elő az egyenlet helyessége. Ebben az összefüggésben a gerjesztő frekvencia nem szerepel, továbbá a felépítéshez szükséges induktivitás-hőmérséklet okozta változásai sem lépnek fel.

Kapacitív mérőcella elkészítése rendkívül egyszerű, és olcsó. Esetünkben a mérőcella felülete $2 \times 9 \text{ cm}^2$, 0,5mm-re a mérő-elmozduló diafragmától, és kapacitása 180-200pF. A Q töltést $\pm 4V$, 150kHz-es impulzus sorozat állítja elő. A kondenzátor állandó töltése Diódás pumpáló kapcsolással, 150kHz-es impulzus generátorról történik (**LM 555**). Amennyiben a kapacitás 2 pF-et (1%) változik, a kapacitás töltőfeszültsége ($U = 4V$) ellenkező irányban is 1%-ot változik, azaz a változás 40mV lesz. Ez a változás a két cellaösszegző pontján, mint DC feszültség jelenik meg, ami a nyomás értékének felel meg. Ezután a szűrést követően a megfelelő szintre emelő DC erősítők következnek. A töltő impulzusok 150kHz-maradék jelét eltávolítva a nyomás értékek átviteli sávja DC-50 Hz.

A mérőcella felépítésében az egymással szemben lévő $2 \times 9 \text{ cm}^2$ kondenzátorfelület közt 0,5mm távolságban helyezkedik el a rugalmas acéllemezből kialakított erőhatására behajló földpotenci-

álon lévő mérőlemez. A lemez mechanikai középpontja egy 6 mm átmérőjű és 1 cm hosszú szigetelőanyagból kialakított mérő túske veszi fel a mechanikai erőhatást, elmozdítva az acél közép-lemezt. Ezzel a két mérőcellának megváltozik a kapacitása + és – irányban.

Mindkét kapacitív cella egymással, ellentétes előjelű töltéssel rendelkezik. Külső erő behatására az acél diafragma elmozdulásakor a cellák kapacitása megváltozik, de a tárolt töltés mennyiség nem, és ez cella feszültség változást hoz létre. Ezek összege a kimenő „hasznos” mért jel.

Méréseink szerint, ha diafragma közép elmozdulása eléri a 0.025 mm értéket, akkor a különbségi mérőponton 80mV feszültség lép fel. Ezen feszültség gyakorlatilag független a gerjesztő jel frekvenciájától és a hőmérséklettől.

A kapott nyomáshullám DC-50Hz-ig erősítő két fokozatra kerül, melynek második egysége tetszőleges alapszint eltolás lehetőségével maximális 50 szerez erősítéssel rendelkezik.

Alapszint állítás az összeadó fokozatban történik, míg a végfokban a frekvenciahatároló szűrés és a kívánatos erősítés állítható be.

Az áramkörben **LM 555**- impulzus kimenete, a nagyfrekvenciás gerjesztést végzi. A 3 csatlakozó pontján – 5V, 150kHz, 5µsec impulzus sorozat jelenik meg. Ez a sorozat **BC212 tranzisztort**al fázisba fordított töltő jelet állít elő. E jelek 2 x 680pF, 22kOhm differenciáló tagokon keresztül diódás áttöltő kapcsolással biztosítja a két mérőcella **C** kapacitásának töltését. A kapacitás változás hatására az összegző ponton megjelenik a nyomásváltozással arányos DC feszültség, mely RF szűrése után a két erősítő fokozaton jelenik meg. Az erősítő **MCP 602 IC**-vel van felépítve.

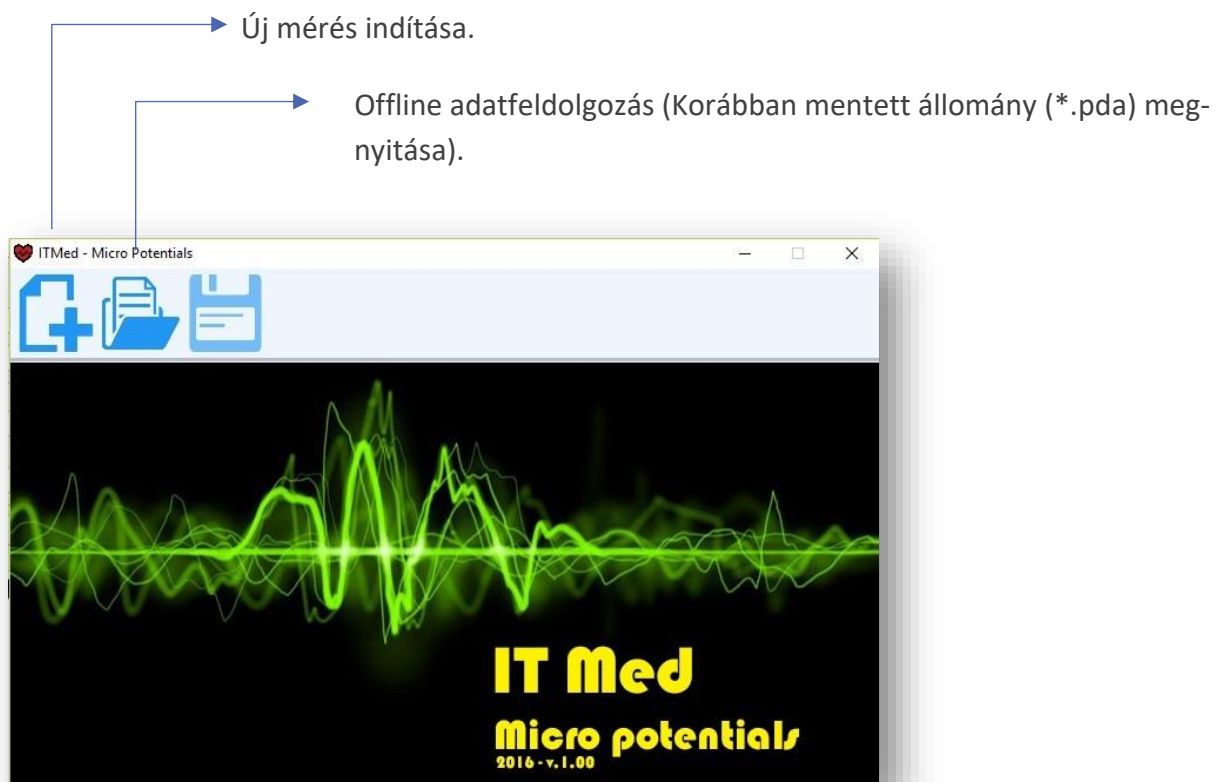
A nyomásmérő cellát gerjesztő impulzus fokozatot és az EKG erősítőt 5V – az USB csatlakozóról nyert feszültség – táplálja. Fogyasztás 5V, 1,8mAh.

Szoftver

Biológiai mérőműszerünk által szolgáltatott adatok feldolgozását, és megjelenítését az általunk fejlesztett számítógépes program végzi. A digitális jelfeldolgozást a **LabView** alkalmazás támogatja a leginkább, de mivel ebben a programozási nyelvben csupán kevés jártasságom volt, valamint azért, mert teljesen újszerű algoritmusok kidolgozását is terveztük, végül az **Object Pascal** nyelv mellett döntöttünk. Programunkat **Embarcadero Delphi XE8** fejlesztői környezetben készítettük.

ITMed Micro Potentials – szoftver bemutatása

Nyitó ablak:



*.pda – saját fejlesztésű adatformátumunk, melyben az egyes adatok 4byte-os (= 32bit) változóban kerülnek elmentésre. Az egyes csatornák elemei adatblokkokban kerülnek elmentésre.

Tervezzük egyéb formátumok implementálását is, úgy, mint az **edf** (*European DataFile Format*), valamint a **LabView** által használt **tdms** formátum, mely a nyers és a már feldolgozott adatok tárolására egyazon állományban nyújt lehetőséget.

Új mérés indítása:

Patient Information
 Patient Name: **Anonymus**
 Patient ID:
 Date of birth: 1980.01.01. ▾
 Phone number:
 Email:
 Output Directory: C:\PhD\IT-Medicine - Micropot\Win32\Debug
 Output File Name:

Ezen a panelon adhatók meg a páciens azonosító adatai, úgymint: neve, TAJ száma, születésnapja, telefonszáma és email címe.

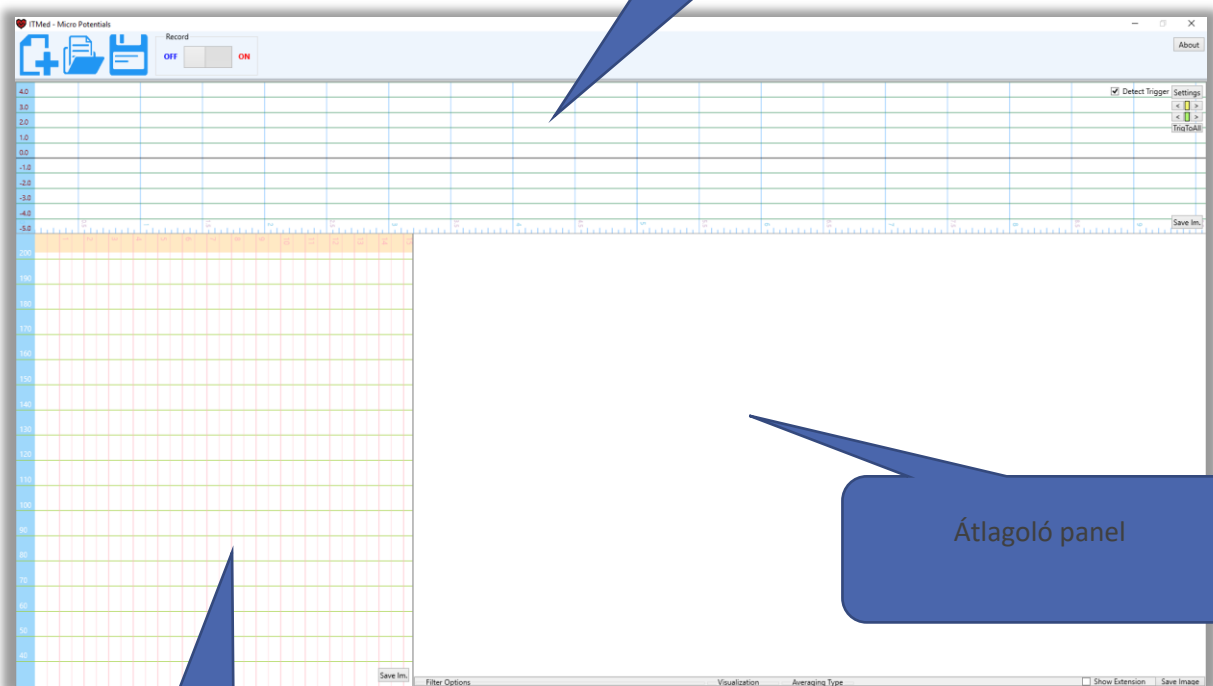
A program automatikusan „Anonymus” néven jelöli a páciens, melyet könnyedén átírhatunk. A számítógép a páciens nevéből képezi a lementett adatállomány nevét, valamint az elmentett képek nevét, úgy hogy hozzáteszi a mintavételezés dátumát és pontos idejét.

Change Directory – a regisztráció mentési könyvtárát állíthatjuk be.

Output File Name (kimeneti állomány

neve): automatikusan generálódik.

Kezelőfelület

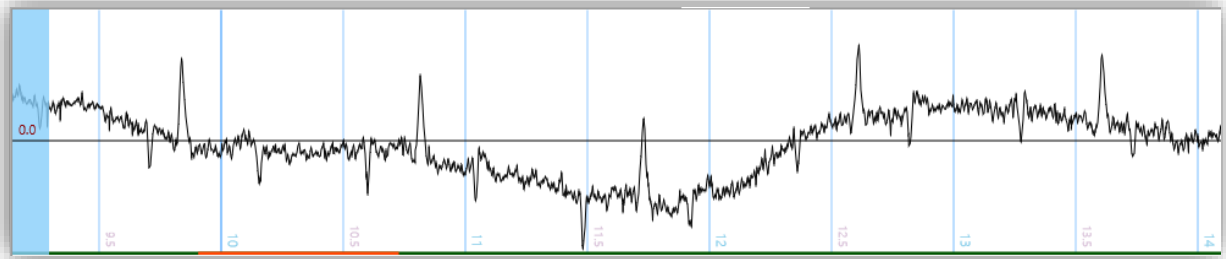


Regisztrátum (egy felvételi csatorna) megjelenítő panel

Átlagoló panel

Szívfrekvencia megjelenítő panel.

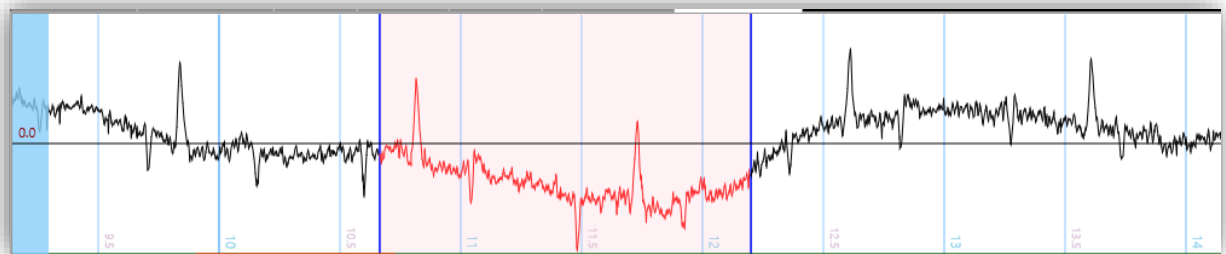
Csatorna/reigsztrátum (Channel) megjelenítő panel:



- mérés típusától függően tetszőleges számú csatornából állhat a vizsgálat.
- a mintavételezési frekvencia – a vizsgálattól függően – előre meghatározott, (de tetszőlegesen beállítható).
- a szoftver automatikusan skálázza a felvételt: az abszcissa (X) mentén az idő függvényében, az ordináta (Y) mentén a feszültség (mV) függvényében.

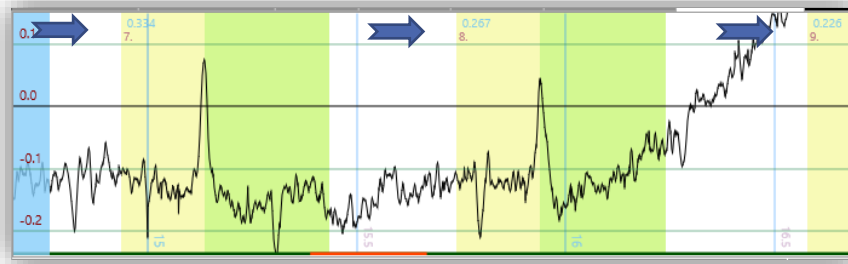
Bal egérgombbal megfogva a felvételt, azt jobbra és balra elgörgethetjük (a program figyel, hogy a felvétel kezdete és vége „mögé” ne tudjunk kibújni).

Jobb egérgomb: folyamatosan lenyomva, a megjelenített felvétel szakaszában kijelölést végezhetünk (jobbról balra, ill. balról jobbra tetszőlegesen.):



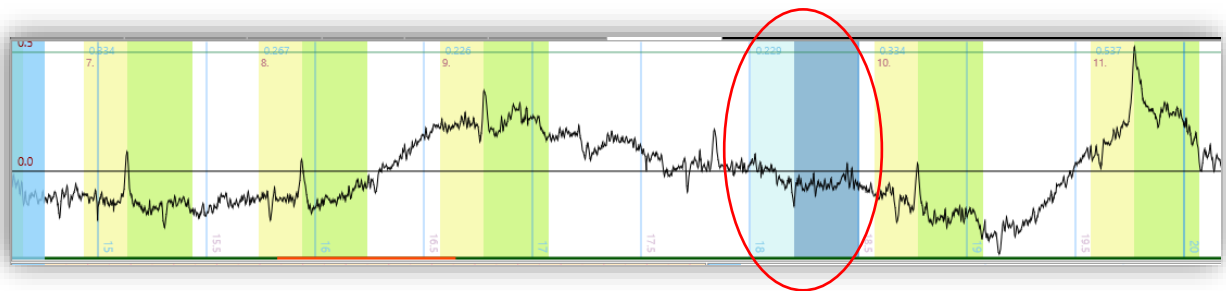
A jobb egérgomb felengedését követően az **IT-Med** szoftver automatikusan lefuttatja a **triggerjel felismerő algoritmusát** (trigger, más néven: jelindító). Minden csatornában külön, és valós időben beállítható a triggerfelismerő algoritmus típusa: *peak trigger*, *above-level trigger*, *below-level trigger* stb. (A triggerjel felismerő algoritmusok száma folyamatosan bővül, fejlesztés alatt áll: pl a hiszterézissel kiegészített ún. **Schmitt trigger**).

A felismert triggereseményt a program pre- és posttrigger időintervallummal jelöli (mindkét időszakaszt más-más színnel (pl. sárga és zöld)

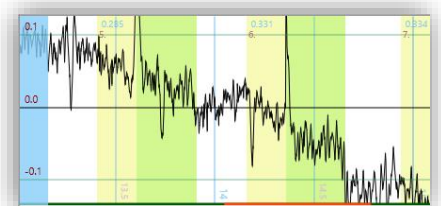
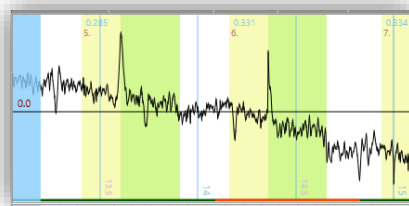
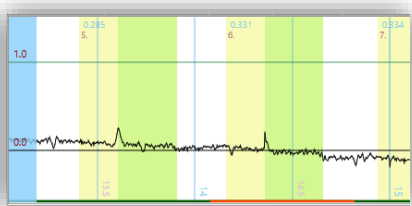


A szoftver számos információt tárol az illető eseményről, úgymint annak egészen pontos időpontja, izoelektromos feszültsége, maximális és minimális amplitúdója, sorszáma, validitása. Néhány paramétert a trigger bal felső sarkában kijelez.

Ctrl + Bal egérgomb: Amennyiben trigger eseményen történik a kattintás, a szoftver megváltoztatja a trigger validitását (és ezt más színnel jelöli is). Ha észrevesszük, hogy a trigger felismerő algoritmus tévedett, akkor ezáltal kiküszöbölhetjük azt, hogy a téves értékek módosítsák az átlagunkat. Az inaktívált triggernek már nincs sorszáma.



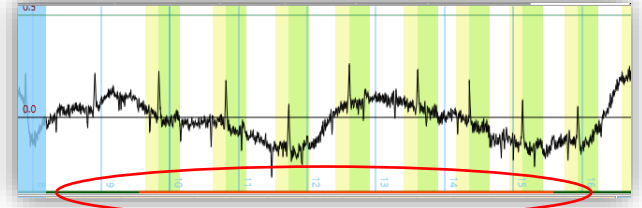
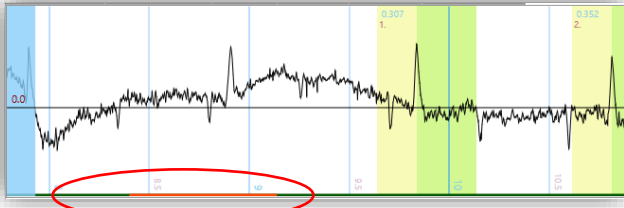
Egér (felső) görgő: segítségével nagyíthatjuk és kicsinyíthetjük a felvételt az ordináta mentén.



Dupla kattintás bal egérgombbal: a felvételt a panel méretéhez igazítja az ordináta szerint (*auto fit to window – scale y*).

Alt + Bal egérgomb (Alt + Egér (felső) görgő): a felvétel megjelenített részét az abszcissa mentén bővíti, szűkíti.

A csatorna panel alatt vékony sötét sáv látható, melyben egy piros szakasz jelzi a megjelenített intervallum méretét és helyzetet a felvétel egészéhez viszonyítva.



Ctrl + Jobb egérgomb: Felugrik a **csatorna beállítási ablak**. Ezen belül láthatjuk a csatorna nevet, a felvételkor alkalmazott mintavételezési frekvenciát, a felvétel hosszát másodpercben.

Nagy (időben kiterjedt) felvétel esetén a kívánt másodperchez ugorhatunk a „**GoTo (Sec):**” parancs segítségével.

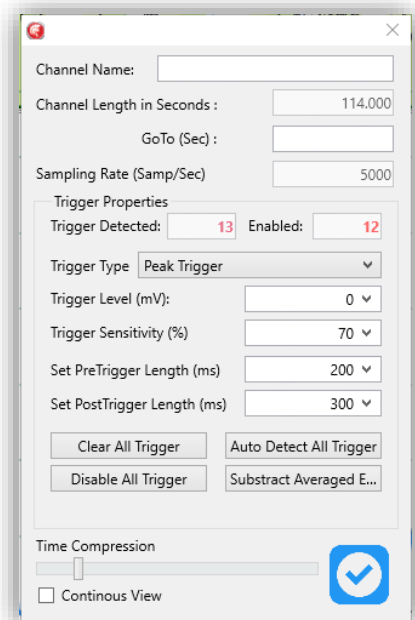
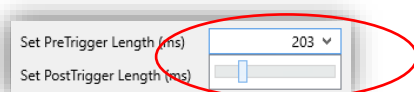
A **Trigger tulajdonságai** (*Trigger Properties*) gyűjtődobozon belül a már korábban említett trigger jel paraméterezése végezhető el.

Trigger típus (*Trigger Type*): kiválaszthatjuk a trigger jel felismerő algoritmust. (peak trigger, above- level trigger, below- level trigger, stb. (A triggerjel felismerő algoritmusok száma folyamatosan bővül, fejlesztés alatt áll: pl a hiszterézissel kiegészített ún. Schmitt trigger)).

Ha szint-trigger-t választunk (*above-, below level trigger*), akkor a **Trigger Level (mV)** csúszkával állíthatjuk be a kritikus szintet, amely átlépése trigger eseményt generál.

Trigger érzékenység (*Trigger sensitivity*): Peak vagy csúcs trigger esetén ezzel állíthatjuk a trigger felismerés érzékenységét. Minél nagyobb ez az érték, annál meredekebb és nagyobb jel kell legyen ahhoz, hogy trigger jelként ismerje fel a szoftver.

Set PreTrigger Length, SetPostTrigger Length: azt a trigger pillanat előtti és utáni időintervallumot jelöli ki, ami számunkra hasznos eseményt tartalmaz, és amelyet a későbbiek során átlagolni szeretnénk. Az értéke csúszkával állítható, vagy beírható közvetlenül:



Clear All Trigger: Az aktuális csatornában az összes korábban felismert trigger eseményt törli.

Disable All Trigger: Az aktuális csatornában az összes korábban felismert trigger eseményt inaktívál, miközben a gomb Enable All Trigger-re vált.

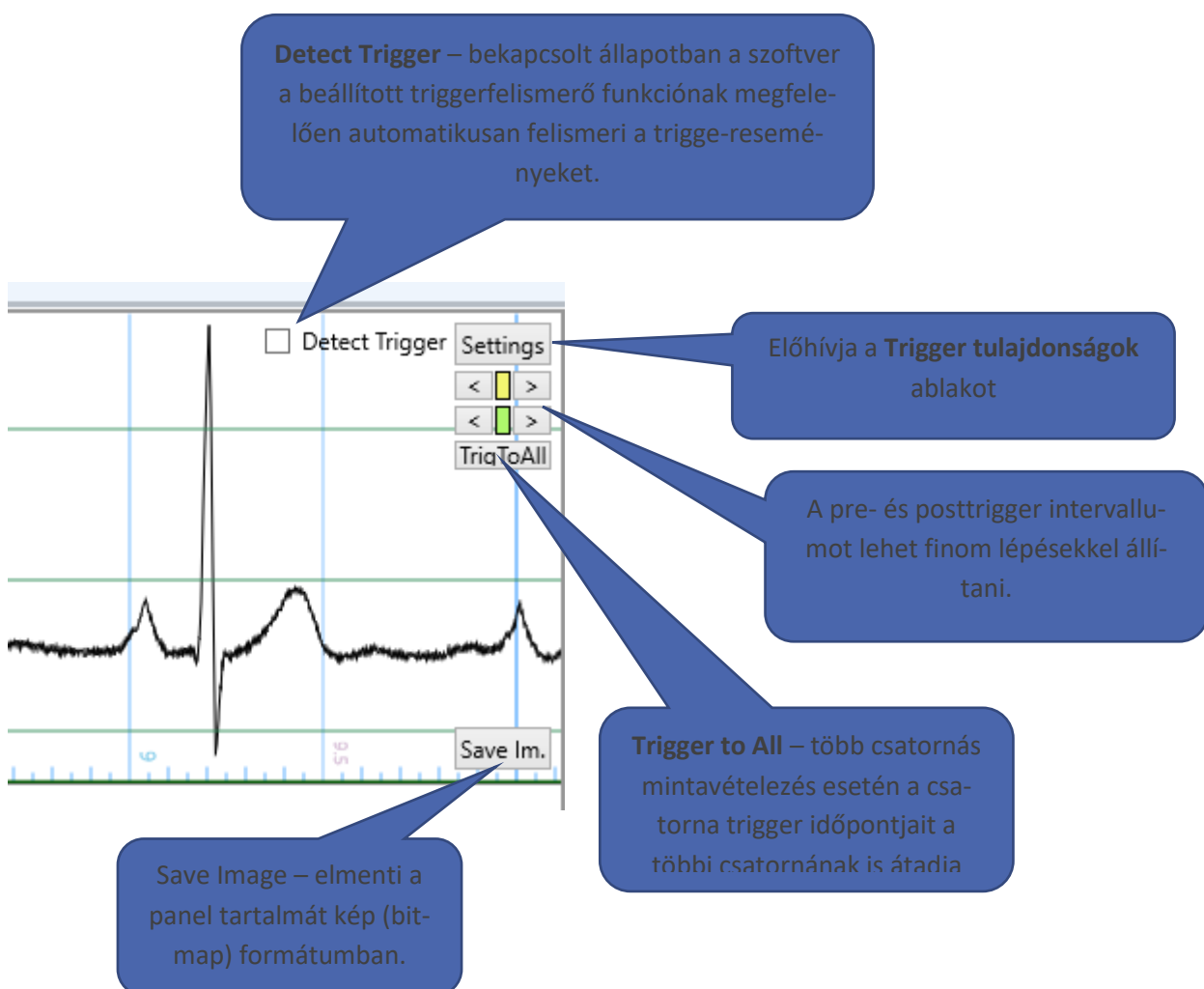
Auto Detect All Trigger: a beállított paraméterek szerint automatikusan detektálja a trigger eseményeket az egész csatrona terjedelmében.

Substrat Averaged Epoch: magzati non invazív EKG készítésekor van jelentősége. A trigger eseményként automatikusan beazonosított anyai EKG-t átlagolja, majd „önmagából” kivonva azokat megtisztítja a jelünket.

Time Compression: csuszkával állítható a megjelenített időintervallum.

Continous View: Mintavételezés során folyamatos, vagy „lapozós” módszerrel történik a megjelenítés. Utóbbi esetben kényelmesem a mintavételezett jel észlelése.

Minden csatorna jobb oldali szélén elérhetőek az alábbi gombok, melyek a program felhasználóbarát kezelőfelületét képezik és a hatékony munkát támogatják.



Átlagolt jel megjelenítő panel:

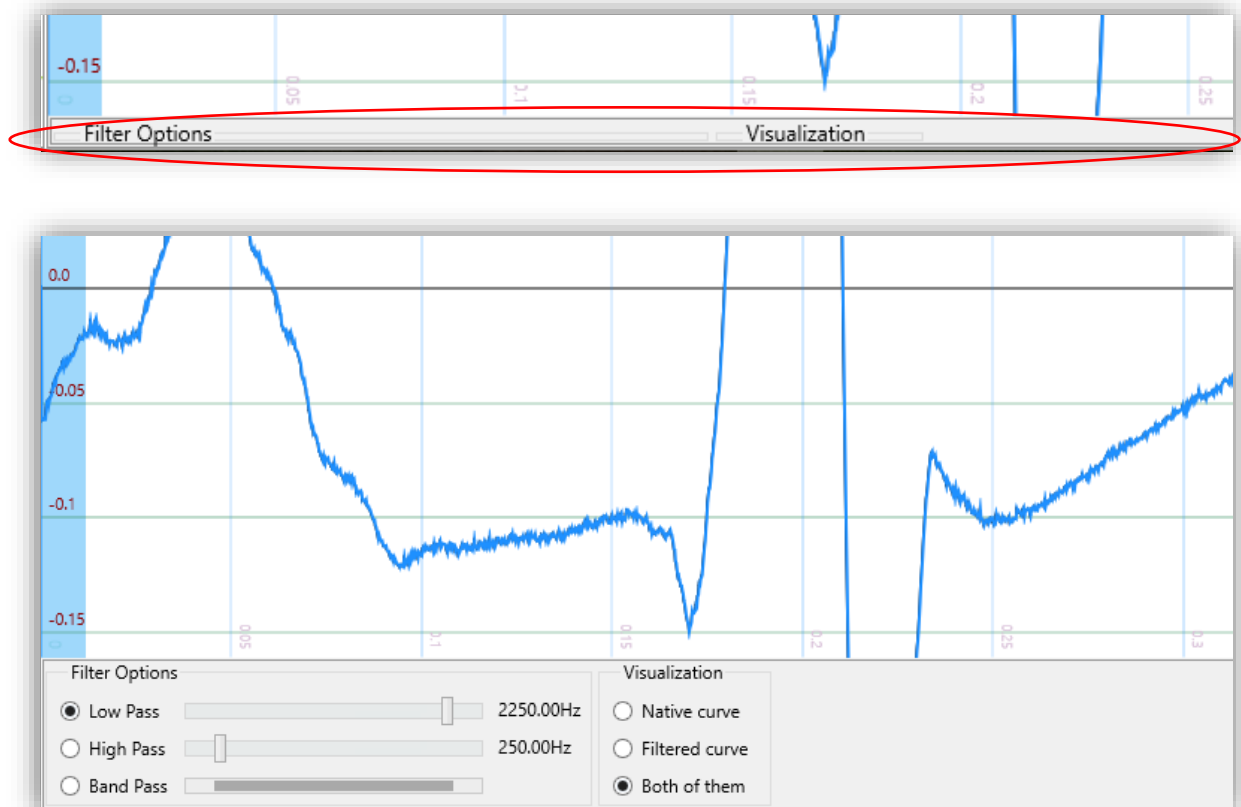
Minden csatornához hozzárendelhető egy „**Average**” osztály (objektum), mely a csatornán bejelölt hasznos intervallumokat átlagolja, és gondoskodik annak megjelenítéséről. A hozzárendelés fejlesztés alatt lehetséges, az egyes vizsgálótípusok szerint e panel megléte előre eldöntött.

Az átlagot mind az abszcissza és ordináta mentén skálázott alapon jeleníti meg, mely tetszés szerint minden irányban nagyítható és kicsinyíthető. (az Y tengely mentén az **egér középső görgővel**, az X tengely mentén **Alt + egér középső görgő** segítségével). A nagyítás/kicsinyítés mindkét esetben az egér kurzor pozíciójától disztális irányban történik (a kurzor alatti terület mozdulatlan marad).

A panel bal felső sarkában kiírja saját csatornájának nevét, ill. az átlagolt epoch-ok (intervallumok) számát.

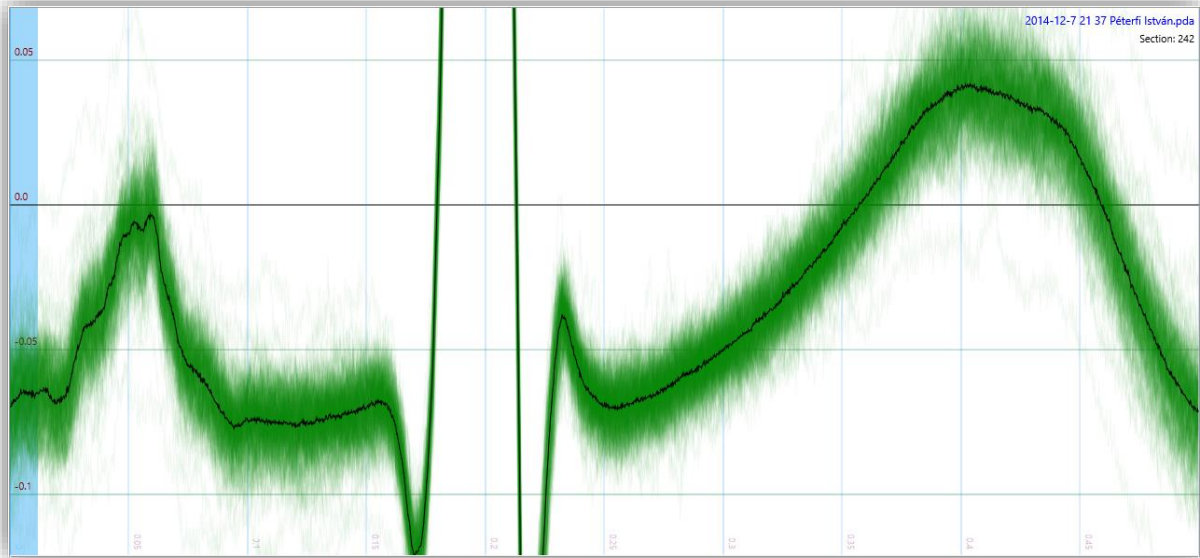
Az átlagoló objektum tartalmaz beállítható digitális szűrőket (alul, felül és sáváteresztő szűrőt), valamint mérőeszközt, mellyel a vizsgálandó görbék amplitúdója és időbeni kiterjedése pontosan lemérhető.

Az átlagoló panel alján vékony sávban látható a **Filter Options** és a **Visualization** felira. Erre a szürke sávra kattintva előugrik egy kisebb panel, melyben a digitális szűrőt „paraméterezhetjük”, illetve a megjeleníteni kívánt átlagolt görbét (natív, szűrt, mindkettő) választhatjuk ki.



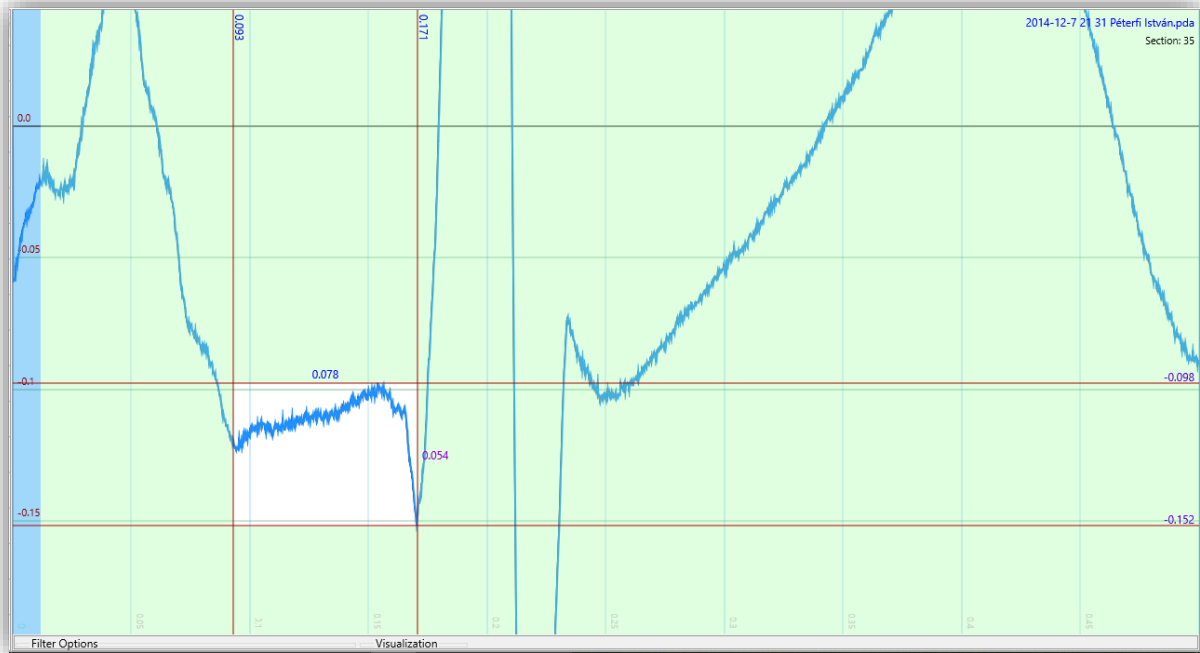
Bal egérgombbal megfogva az átlagot, azt jobbra, balra, fel és le elmozdíthatjuk. (a program figyel, hogy az átlagolt görbe kezdete és vége „mögé” ne tudjunk kibújni).

Ctrl + Bal egérgomb kattintás: Az átlagolt görbe mellett az összes komponenst kirajzolja a képernyőre zölddel. Minél többször rajzolunk felül egy területet, annál erősebb színben lesz megjelenítve.

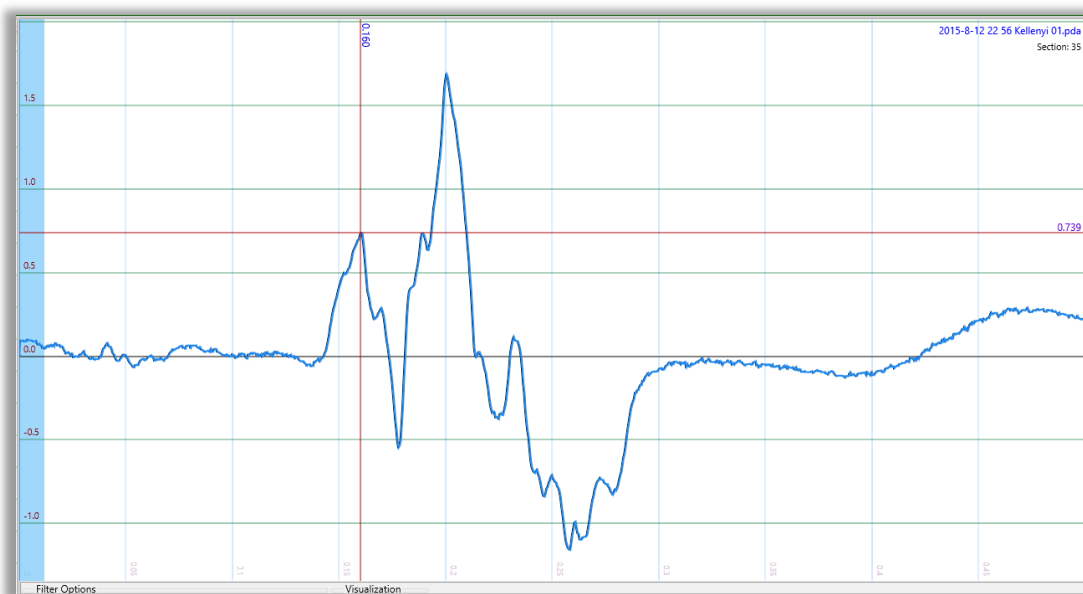


Dupla kattintás bal egérgombbal: az átlagot a panel méretéhez igazítja az ordináta szerint (auto fit to window – scale y). (Megjegyzendő, hogy a program minden egyes átlagolandó komponenst külön az ablakhoz igazít, és a legszélsőbb értékeket veszi figyelembe)

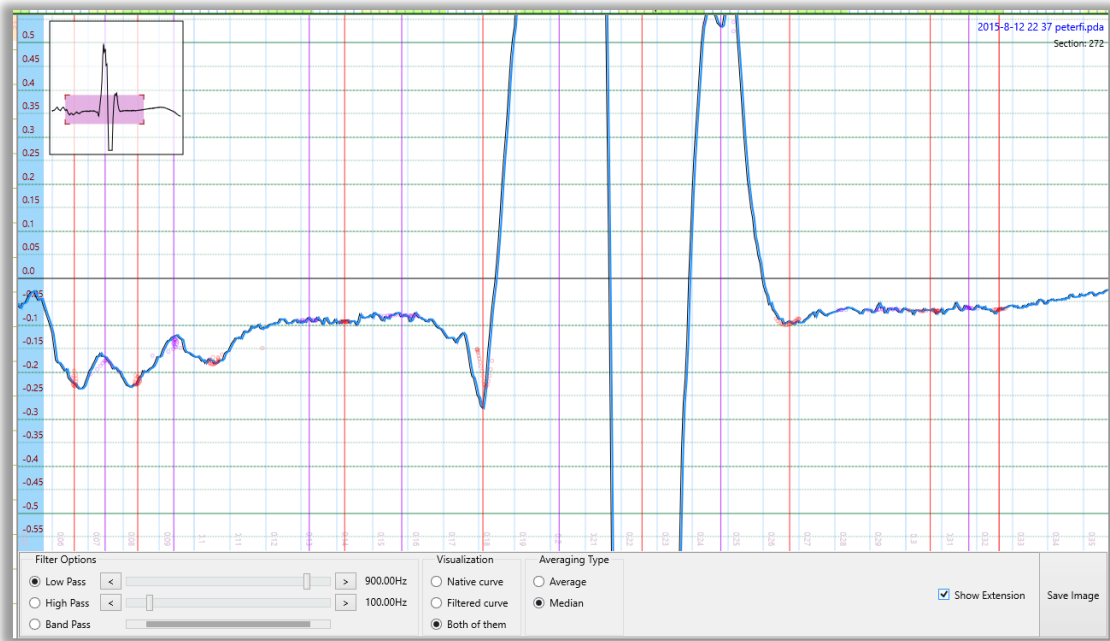
Jobb egérgombot lenyomva és a kurzort mozgatva téglalap alakú területet jelölhetünk ki. A számítóép leméri ennek a kijelölt területnek a pontos méretét x és y tengely mentén, ill. az átlag saját koordináta rendszeréhez viszonyított helyzetét.



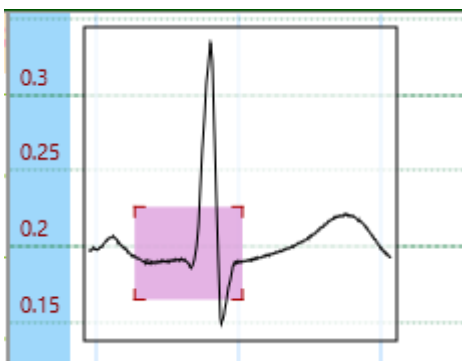
Ctrl billentyűt lenyomva, amennyiben az egér kurzort mozgatjuk a képernyőn, célkereszt jelenik meg, mely a kurzor pontos helyzetét mutatja a koordináta rendszerben.



Show Extension: a program speciális görbeanalízist végez, mely segítségünkre van a mikropotenciálok felismerésében. Beazonosítja és jelöli a hullám „trendeket”.



A biológiai jelet komponenseire bontó – saját fejlesztésű – algoritmusunkat lásd később részletezve.



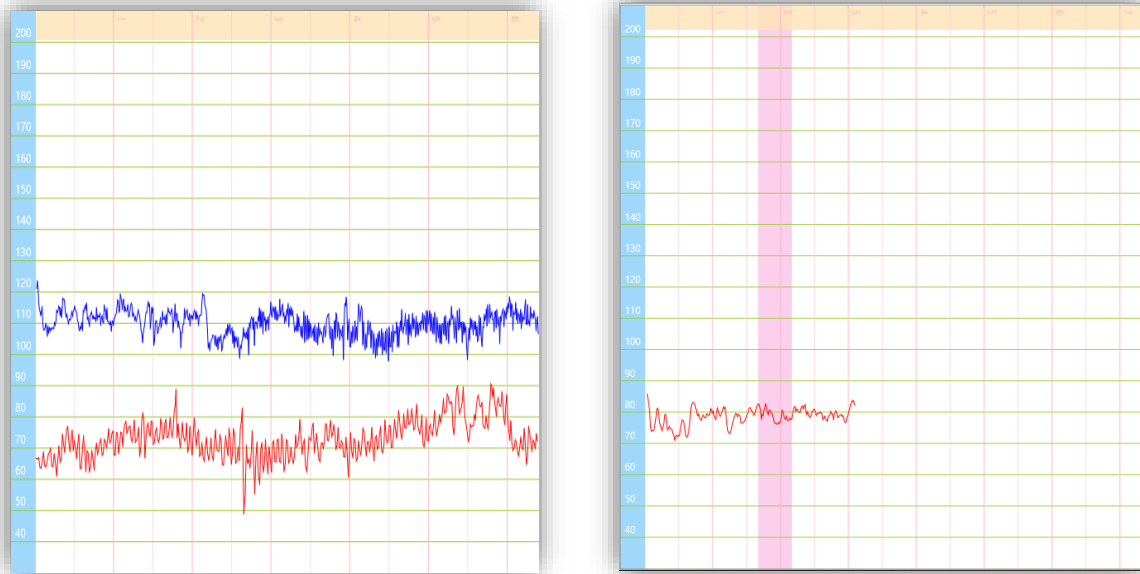
Az átlagoló panel bal sarkában megjelenik kicsinyített formában a teljes átlag, azon belül pedig látható a kinagyított részlet.

Averaging Type: Average: a megjelenített görbe az egyes szívesemények matematikai átlaga. Median: a megjelenített görbe az egyes szívesemények medián értékéből áll.

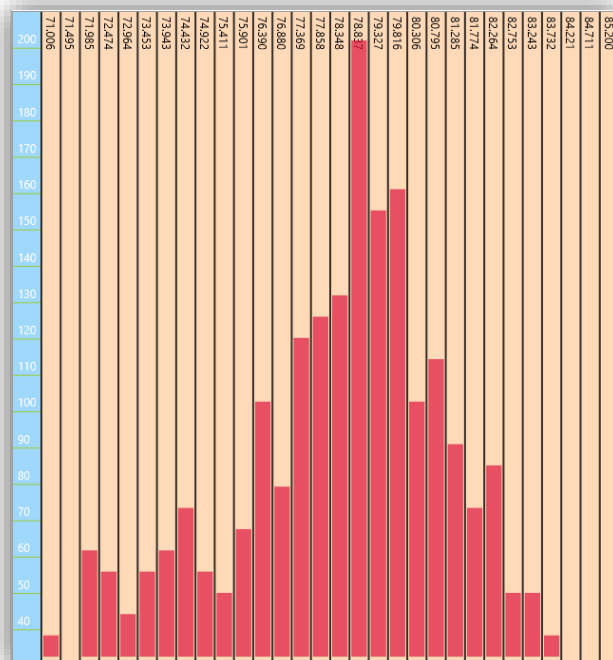
CTG panel

A program elkészíti, és külön panelon jelöli a páciens szívfrekvencia változását az idő függvényében. Bit-to-bit elemzést végezve jelöli a szívfrekvenciát percre vetítve. A magzati észlelésnél használt CTG-hez (cardiotocograph) hasonlóan, megfigyelhetjük a görbe oszcillációját és variabilitását, és ez által a vegetatív idegi szabályozásra következtethetünk. Amennyiben többcsatornás a mintavétel, úgy lehetőségünk van egy panelon több szívfrekvencia görbét is megjeleníteni (pl. anyai és magzati EKG alapján).

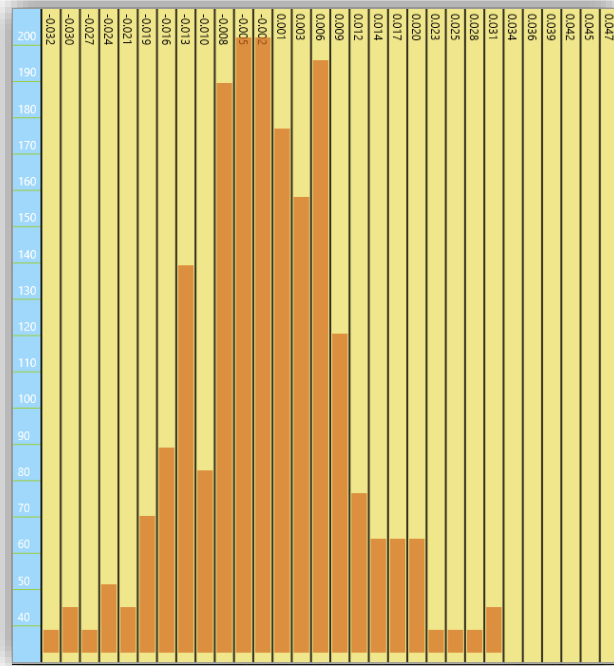
A CTG panel kezelésénél a korábban megszokott funkciók szintén használhatók: mozgatás, görgetés, nagyítás (csak az x tengely mentén).



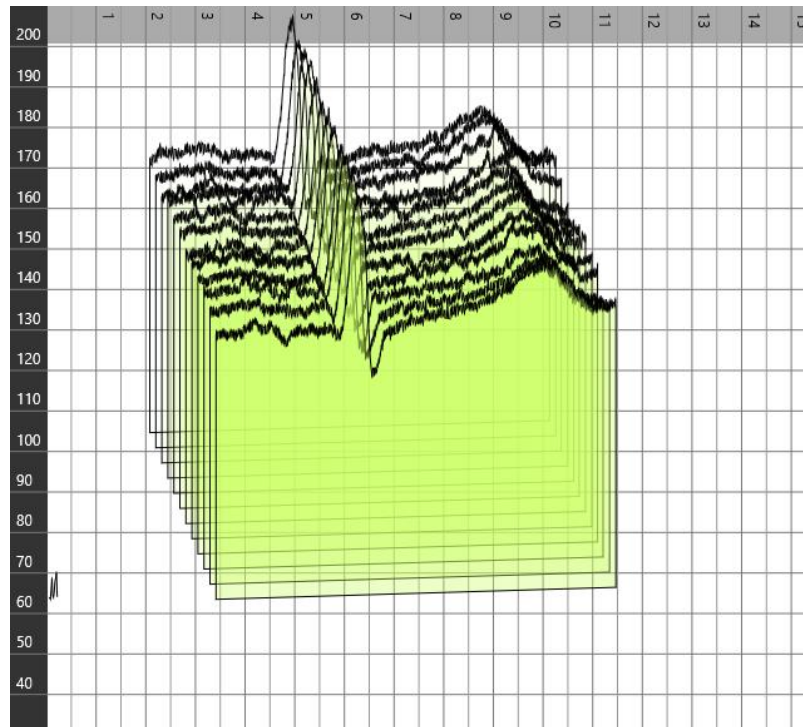
Ctrl + egér mozgatás: A képernyőn megjelenik egy rózsaszín sáv. A számítógép inaktíválja az összes olyan „trigger” eseményt, mely a sávon kívül található (a megadott sáv szélessége tetszőlegesen állítható). Az átlagolásban csak az aktív (valid) események vesznek részt. Ez azért hasznos funkció, mert pl. egy átmeneti magzati szívfrekvencia anomália során megnézhetjük, hogy változott-e a fECG görbe morfológiája.



Shift + bal egérgomb: Hisztogram a „bit-to-bit” analízis első rendű deriváltjáról. (két egymást követő beütés (R csúcs) által számított szívfrekvencia percre vetítve)

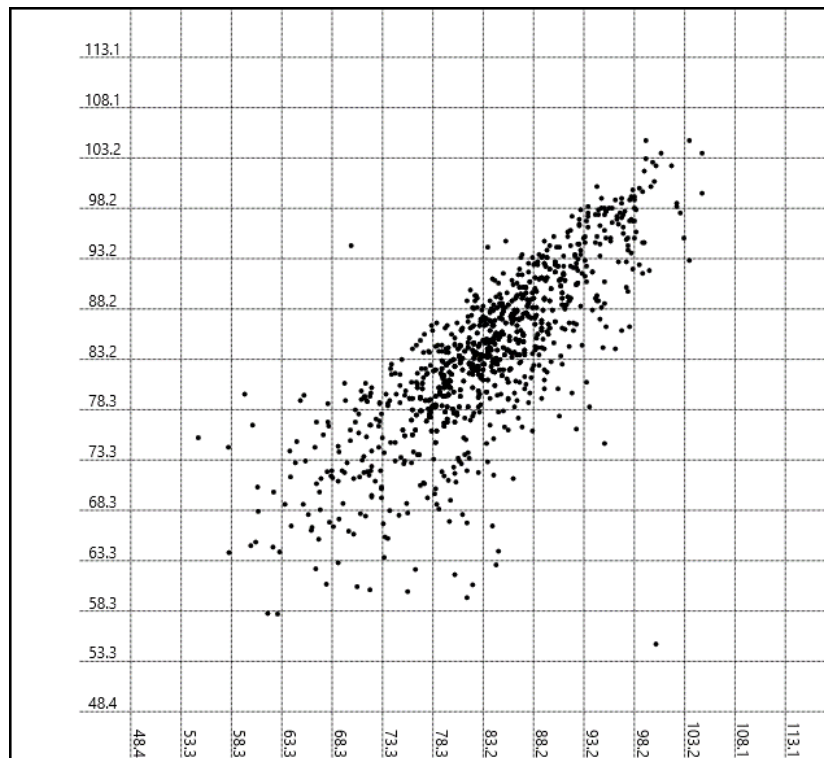


Shift + jobb egérgomb: Hisztogram a „bit-to-bit” analízis másod rendű deriváltjáról. A szívfrekvencia rövid távú variabilitását vizsgálja. A beütésekből (R-R') kalkulált szívfrekvenciák egymáshoz viszonyított változása.



A CTG panel (bekattintva a **3D megjelenítés** opciót) képes tetszőleges számú, egymást követő szívesemény (elektrofiziológiai esemény) 3D-s megjelenítésére, ezáltal mintegy folyamatában

vizsgálható egy megjelenő eltérés időbeni lefolyása. Az egér jobb gombjának lenyomásával és mozgatásával a megjelenített forma térben forgatható.



A szívfrekvencia analízis fontos eleme a **Poincaré diagram**. A szoftver automatikusan elkészíti a „PC” opció választásával. A ponthalmaz tetszőlegesen nagyítható, illetve kicsinyíthető. Részletesebben lásd később.

Beteganyag

A vizsgálatainkat a **Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban**, a kórház **Intézeti Etikai és Kutatásetikai Bizottságának** írásos engedélyével végeztük. (Engedély: 2012.02.06, majd újabb engedély: Ikt.sz. IG/00467-000/2017)

Jelen munkásságunk elsősorban egy új biológiai mérőrendszer és módszer kidolgozásáról szól, és nem az orvostudományban klasszikusan bevett statisztikai vizsgálatokról. Éppen ezért nincsen egy jól ellenőrzött, feltételek alapján besorolható betegcsoport. Az elmúlt években a felmerült igények alapján módosítottuk a hardverünket, illetve a szoftveres megoldásokat is, így a kapott eredmények nem összevethetők.

Fejlesztési munkánkban a terhesség második és harmadik trimeszterében levő kismamák vettek részt önkéntes alapon, akik megfelelő tájékoztatás után írásos beleegyezésüket adták a vizsgálatba.

Amint azt már korábban is említettük, számunkra elsődleges szempont a kismama és magzatjának biztonsága volt, ezért méréseink nagyrészt telemetriás készülékkel végeztük, ahol az erősítő teljesítménye egy mobiltelefon teljesítményének töredéke volt csupán, illetve optikailag leválasztott eszközeink szintén teljesítik a humán elektrofiziológiai érintésvédelmi kritériumokat.

Az noninvazív (indirekt) vizsgálat menete

A vizsgálat kezdetén az anya kényelmesen a vizsgálóágyra fekszik, kissé oldalra fordulva. Hasát szabadrá teszi. Első lépésben transzabdominális UH vizsgálatot végzünk, mely során tájékozódunk a méhen belüli magzat helyzetéről, nagyságáról, a magzatvíz mennyiségéről, a placenta helyzetéről és érettségi fokáról, esetlegesen a hasfal vastagságáról. A mért adatok rögzítésre kerülnek.

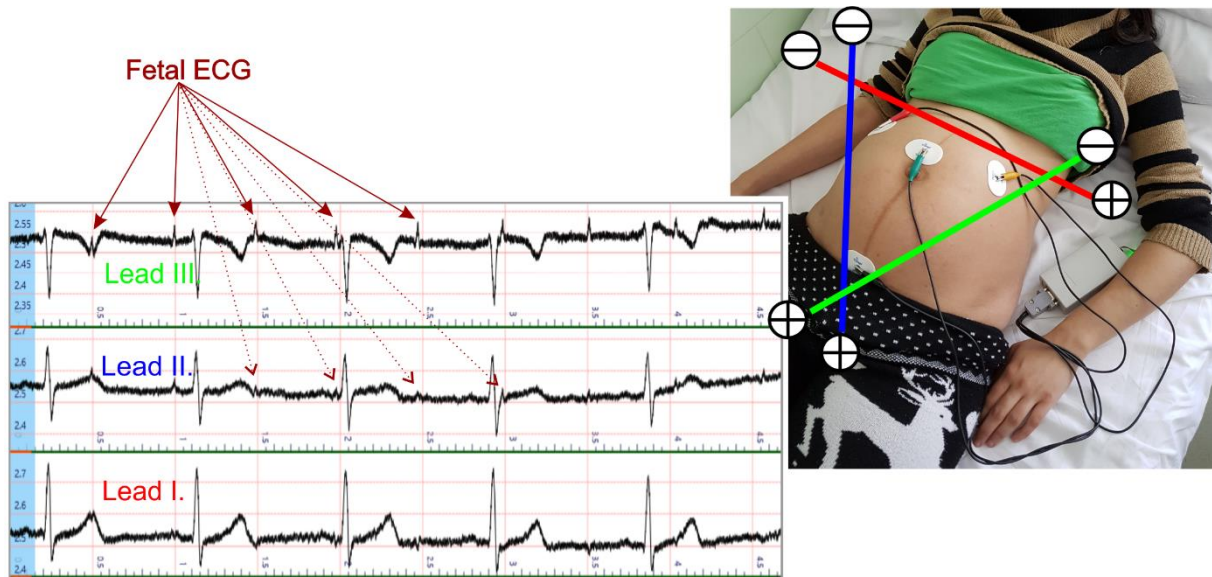
Az ultrahangos vizsgálatot követően az anya hasát megtöröljük, majd alkoholos fertőtlenítővel „megtisztítjuk”. A megfelelő helyeken felhelyezésre kerülnek az elektródok. Leggyakrabban az aktív elektródokat a szeméremizület felett, valamint a köldök mellett jobb- vagy baloldalon helyezük el, de annak érdekében, hogy a legerősebb magzati jeleket tudjuk kinyerni, az elektródok felhelyezésénél fontos, hogy figyelembe vegyünk az UH tájékozódás során nyert információkat.

Mivel vizsgálatunk során rendkívül kicsi feszültségeket mérünk, saját fejlesztésű eszközünkkel ellenőrizzük az elektródok impedanciáját. Nem megfelelő elektródok ill. nem kellőképpen megtisztított bőrfelület esetén a mérésünk sikertelen lesz. A két aktív elektród mellett aktív földet is helyezünk a beteg testére, általában az oldalára, vagy a combra.

Az elektródokat követően felhelyezzük a cardiotocograph (CTG) transducerét is. Abban az esetben, ha a magzati jel rendkívül kicsi, a CTG készülék akusztikus jelzését használjuk fel a magzati szív ciklus „trigger jel” generátorának (lásd később). Ezért fontos, hogy kellő türelemmel, a CTG készülék doppler transducerét úgy helyezzük fel az anya hasfalára, hogy a kapott hangjelzés a „legélesebb” kattanást adja.

Az előkészületeket követően elindítjuk a felvételt, majd a számítógép automatikusan végzi az abdominális (hasfali) jel tisztítását, valamint a magzati jel átlagolását. Kb. 5-10 perces regisztráció után a készülék elkészíti a magzat alakhú – morfológiai értékelésre alkalmas – EKG-ját. A felhasználó ezután a számítógép segítségével kiértékelheti a kinyert görbét: lemérheti az adott hullámokat, intervallumokat, szakaszokat, valamint arányokat. A számítógép a vizsgálatról „report file” -t készít, melybe az UH adatoktól kezdve a végső eredményig – a kívánt információt elmenti. Az eredményeket dokumentáljuk, tároljuk, igény esetén nyomtatjuk.

A teljes vizsgálatához körülbelül 30-40 perc szükséges.



20. ábra Három csatornás transzabdominális mintavételezés a terhesség 39. hetében. A számítógép által megjelenített elvezetésekben láthatók a magzati szívesemények is. Külön érdek, hogy a magzati szív három irányból figyeljük. Elegendő beazonosítani a magzati szíveseményeket egy csatornán, a többi vetületet a számítógép automatikusan kikalkulálja.

A noninvasív **három csatornás vizsgálat** során a kismama a hátán vagy az oldalán fekszik. Négy közönséges Ag-AgCl elektródát helyezünk a hasára. Egyet a szeméremcsont felett középen, egyet a köldök mellett és egyet-egyét a köldöktől jobbra ill. balra egyenlő távolságra, úgy, hogy az első elektróddal egyenlő oldalú háromszöget zárjanak be. A köldök melletti elektróda képezi az aktív földet, a másik három elektróda közötti feszültséget páronként mérjük három elvezetésben, hasonlóan az Einthoven féle standard elvezetésekhez.

A biológiai erősítő a három elvezetés jeleit AD konverteren keresztül küldi a számítógéphez, ahol 5KHz/csatorna mintavételezési frekvenciával regisztrálunk 16bit/minta felbontásban.

A számítógép automatikusan végzi az anyai jelek kiszűrését, a jeltisztítást és a magzati jelek átlagolását, miközben elkészíti az anyai és a magzati szív ciklusok percre vetített frekvencia görbéjét.

Direkt magzati EKG mérésének standard kivitelezése

A vizsgálatot a szülőszobán végezzük. Kivitelezése akkor lehetséges, amikor a magzatburok már nem áll, a méhszáj pedig legalább egy ujjnyira nyitva van.

Direkt magzati EKG számos országban (pl. Anglia, AEÁ, Svédország) rutinvizsgálatnak számít. Hazánkban a módszer elterjedésének az eszközpark igen magas költsége szab határt.

A vajúdo édesanya felvilágosítását követően írásos beleegyezését kérjük. Hangsúlyozzuk, hogy a hazánkban is elfogadott, és korábban gyakran alkalmazott módszer a magzati fejbőr-vérvételhez, majd a vér pH értékének meghatározásához képest a módszer rendkívül kis kockázattal jár

(semi-invazív), és ellentétben a pH méréssel folyamatosan nyújt „szenzitív” információt a magzat méhen belüli állapotáról hasonlóan a fejbőr elektróddal elvezetett CTG-hez.

A vizsgálat kivitelezéséhez speciális, kifejezetten erre a célra gyártott, és a kereskedelmi forgalomban kapható – egyszer használható, steril – magzati fejbőr elektróddra (**fetal scalp electrode**) van szükség. Az elektródát a szülész-nőgyógyász szakorvos helyezi fel a magzat előlfekvő részének bőrére (általában a magzati fejtetőre). A másik aktív elektróda, melyhez viszonyítva a potenciálkülönbséget mérjük – közönséges Ag-AgCl elektródán keresztül – az anya hasára kerül. A rendkívül kis feszültséggel működő telemetrikus erősítő (gyufásdoboz nagyságú). Egy csatornán mintavételez. A mérőrendszer további hardver és szoftver igénye az előző részben említettekkel megegyezik. A felmerülő speciális igényeket a szoftver – direkt EKG – modulja elégíti ki: A hagyományos cardiotocográfhoz (CTG) hasonlóan frekvencia görbét készít, ám ahhoz képest rendszerünk pontossága nagyságrendekkel jobb. Nem befolyásolja az eredményt, ha pl. a magzat elmozdul. A hagyományos CTG készülékkel szemben (ahol a kismama ágyhoz kötött) a miniaturizált és telemetrikusan működő erősítő az anya testéhez rögzíthető (pl. ragtapasszal), és a vajúdon szabadon mozoghat a szülőszobán. A speciális fejbőr elektróda – a direkt magzati EKG-n túlmenően – arról is nyújt információt, hogy az előlfekvő rész (pl. magzati koponya) milyen távolságra található a hüvelybemenettől, így a szülés haladását vizsgálat nélkül is nyomon követhetjük.

A mérés rövid előkészületi időt igényel, de a mérés hossza a szülés idejétől függően eltérő, akár több órás lehet.

Direkt magzati EEG mérésének kivitelezése

A vizsgálat kivitelezésének feltételei megegyeznek a direkt magzati EKG kivitelezésének feltételeivel. Szülés során a várható életminőség a magzati agy épségének a megőrzésétől függ. Véleményünk szerint szülés során olyan paramétert kell leginkább vizsgálni, mely az agy működését közvetlenül mutatja, ilyen az EEG (electroencephalogram). Feltételezésünk szerint, az EEG frekvenciaspektruma oxigén hiányos állapotban megváltozik (lásd később). A magzati EEG vizsgálata teljesen újszerű, a nemzetközi irodalomban csak elvétve találni rá kísérletet.

A vizsgálat kivitelezéséhez speciális magzati fejbőr „EEG” elektródokat kell használni. Ilyen még nem létezik, annak kifejlesztését tervezzük a közeljövőben. Áthidaló megoldásként használhatunk két magzati fejbőr EKG elektródát. A két elektróda közötti feszültségnek FFT analízissel kiszámítjuk a frekvencia spektrumát, majd speciális színekódolással megjelenítjük azt. Szoftverünk rendelkezik EEG modullal. Kapcsolóval válthatunk az EEG-ről EKG panelre, de elviekben megoldható a párhuzamos regisztráció is.

A dohányzás magzati EKG-ra kifejtett hatás vizsgálatának menete

Külön említést érdemel az a betegcsoport, akinél a dohányzás káros hatását vizsgáltuk. Ebbe a vizsgálatba azokat a harmadik trimeszterben levő állapotos anyákat vontuk be, akiknek többszöri meggyőzés után sem sikerült lemondaniuk a dohányzási szenvedélyükről, és a vizsgálatba aláírásukkal megerősítve önkéntesen beleegyeztek.

Kiemelendőnek tartjuk, hogy a vizsgálat nem motivál sem „többlet” dohányzásra, és nem jár a szenvedély tevékenységének tüneti fokozásával sem. Ellenkezőleg, terveztük, hogy a készített kiértékelés eredményét, továbbá a dohányzás feltételezhetően a magzatra gyakorolt kedvezőtlen hatását igazoló adatokat az anyákkal vizsgálat végeztével azonnal ismertetjük. Feltételezzük, hogy a közvetlenül a cigaretta elszívása után nyert objektív adatok visszajelentése az anyai függőséget kedvező irányba befolyásolja. Végeredményben ugyanez motiválja vizsgálatunk egészét: szeretnénk pontosan megismerni, lemérni és oktató-nevelő céllal széles körben ismertetni a dohányzás direkt magzati EKG-val igazolható károsító hatását.

Kutatásunk során kilenc várandós kismama átfogó vizsgálatát végeztük el, mely magába foglalt egy komplex ultrahangos vizsgálatot, fizikális vizsgálatot, valamint noninvazív elektrofiziológiai méréseket. Tekintettel a témára, a dohányzás bizonyítottan káros hatására, és arra, hogy jelen dolgozatban bemutatott eredményeink valamennyi mérésben többé-kevésbé megnyilvánultak, nem törekedtünk a nagy esetszámra. Dolgozatunkban a dohányzás magzati EKG-ra kifejtett hatásának bemutatását azon esetünk tükrében mutatjuk be, melyben a leg szembe tűnőbbek az eltérések.

Hosszabb – néhány óras – dohányzás mentes időszak után (pl. ébredés után) noninvazív módon, az anyai hasfalon keresztül regisztrálunk anyai és magzati EKG-t nyugalmi állapotban korábban leírt módszerünkkel [57], majd dohányzás alatt folytatjuk a méréseket. 5-10 perc múlva alapos szellőztetés mellett további 10 percig regisztrálunk nyugalmi anyai és magzati EKG-t. A mérésünk során szívfrekvencia analízist végzünk és az EKG görbéjének alaki változását keressük és a biológiai erősítőnk zajértékelését is elvégezzük. A vizsgálat nem provokál cigarettára gyújtást, és mi sem kértük erre a várandósokat, mivel a mérés időpontját az anya dohányzási szokásához igazítottuk.

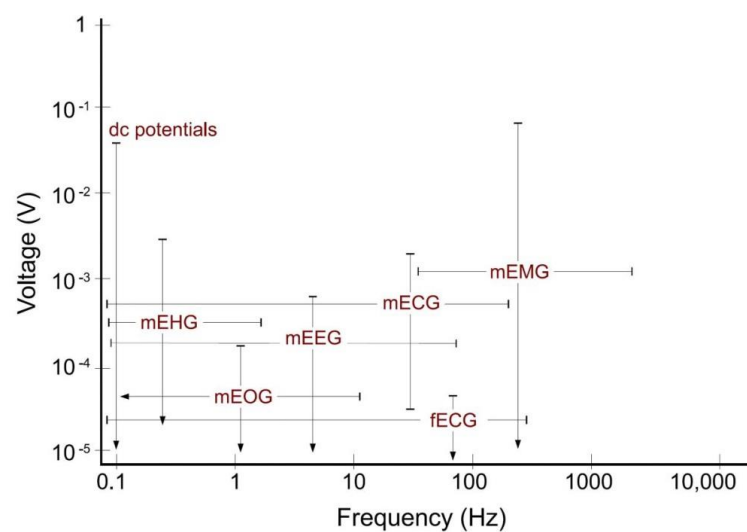
Jel/zaj viszony elemzése

Elektrofiziológiai méréseink nem csak a hasznos jelet tartalmazzák, hanem számos – mérésünk szempontjából haszontalan – egyéb forrásból származó elektromos jelet is, azaz több forrásból származó jel összegét mérjük. A számunkra releváns információt **jel**nek nevezzük, az összes többi **zaj**nak. Zajforrás lehet: a hálózati feszültség (Magyarországon 50 Hz, és ennek felharmonikusai), különböző elektronikai eszközök, mobiltelefon, rádió, tv és legfőképpen villanymotorok, melyek működésük közben elektromágneses jeleket bocsátanak ki. Másodlagos értelemben ide értik az elektromos berendezések által kibocsátott „elektroszmogot” is, ami alatt az adott berendezés környezetében létrejövő elektromos és mágneses teret értik.

Magzati EKG regisztrálása esetén zajként viselkedik a transzabdominális felvételen jóval nagyobb amplitúdóval jelen levő anyai EKG is, ami a többi zajhoz képest ciklikusan ismétlődik, és morfológiailag (jelalakot tekintve) is hasonlít a magzati jelre.

Mérési eltéréseket, és kiértékelési nehézségeket eredményez az elektródok elmozdulása a bőrön, a vizsgált személy mozgása miatti elektromiográfiás jel (EMG), a légzés és a bőr/elektród kapcsolódási felületen kialakuló kontaktpotenciál változása miatti alapvonal-vándorlás is.

Jelfeldolgozás során komoly nehézséget okoz az a tény is, hogy az egyes biológiai jelek frekvencia-tartományai nem választhatók szét, hiszen átfedés van közöttük.



21. ábra A különböző bioszignálok amplitúdója és frekvenciatartománya, amelyek közül néhány zavarja a magzati szívszignálokat [58, 59]. Az ábrán az anyai elektrokardiogram (mECG), az elektroencefalogram (mEEG), az elektrokulogram (mEOG), az elektromiogram (mEMG), az elektrohystogram(uterus) (mEHG) és a magzati EKG (fECG) állnak.

1. táblázat Biológiai eredetű villamos jelek

Biológiai jel	Megnevezése	Frekvencia tartomány	Amplitúdó
EKG	elektrokardiogram	0,05-100Hz	0,5 ... 2 mV
EEG	elektroencefalogram	0,5-80Hz	10 ... 200 μ V
EMG	elektromiogram	0,1-10000Hz	50 μ V ... 5 mV
ENG	electroneurgram	0,1-10000Hz	10 μ V ... 2 mV
EOG	elektrooculogram	DC-50Hz	10 μ V ... 2 mV

A kardiológiai rutin vizsgálatokban használt EKG berendezések átviteli frekvencia tartománya 0,05Hz-100Hz-ig terjed. [60] Pediátriai elektrokardiográfiai vizsgálatoknál javasolt a 250Hz-es minimum felső határ. [61]

A noninvazív magzati EKG regisztrálása során a fentieknél lényegesen nagyobb sávzélességet kell használnunk, hiszen a magzati szív méretével arányosan a szív ciklus egyes eseményei is időben gyorsabban játszódnak le. Példaként említhető, hogy míg a felnőttekre jellemző QRS hullám szélessége 80-100ms közöttire tehető, addig a magzati EKG QRS hullámának az időtartama 40-60ms. Az általunk kifejlesztett rendszer átlagolással igen nagy felbontású magzati EKG előállítására képes, melyen néha a His potenciál is láthatóvá válik. Ennek a hullámnak az időtartama alig haladja meg az 1ms-ot.

Esetünkben a biológiai jelek átviteli sávzélessége 0,1-3000Hz-ig terjed. A magzati EKG (fECG) kiértékelése céljából készített felvételeinket az elektromos „zaj” szempontjából is elemeztük.

A maximális még értékelhető érzékenységet a rendszer sávzélességére jelentkező „zaj” határozza meg. Katalógusokban a „zaj” effektív értékét (mutatós műszerrel mérve) μV -ok ban adják meg. Elektronikus kijelzőkön, egyéb oszcilloszkópokon a biológiai jelek *peak to peak* (P-P) csúcserőértéke Voltban (V) mérhető. Így a rendszert terhelő alapzaj nagyobbban látszik a katalógus adatoknál. A mai félvezető EKG erősítőben is a „zaj” nagy részben a bemenő fokozatot meghajtó ($R_{be} = -Z$) impedancia komplex ellenállásától függ, és a zaj értéke **H. Johnson - Nyquist** egyenlettel számítható ki.

$$V_n = \sqrt{4 \cdot k \cdot T \cdot B \cdot R}, \text{ ahol}$$

- V_n az erősítő bemenő fokozatában a „zaj” effektív értéke Voltban megadva,
- k a Boltzmann állandó ($k = 1,38 \cdot 10^{-23} \frac{\text{m}^2 \text{kg}}{\text{s}^2 \text{K}}$),
- T az abszolút hőmérséklet Kelvin fokban ($T = 273,15 + 36 = 309,15\text{K}$, 36 Celsius fok a test hőmérséklete),
- B a regisztrált sávzélesség Hz-ben, esetünkben 0,1-3000Hz (-3dB).
- R pedig az erősítő bemenő fokozatát terhelő (Z) impedancia Ohm-ban.

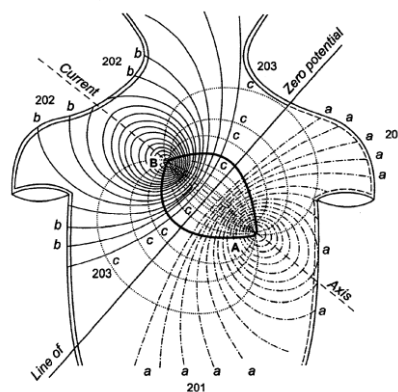
Két „nem polarizáló” szabvány elektródon mérhető ellenállás: 500-100KOhm (a felragasztást követően folyamatosan változik, általában csökken). A megadott képlet alapján - a változó elektród ellenállásokat figyelembe véve: 5,88 μV illetve 6,22 μV effektív „zaj” elméleti értékeket kapunk az erősítő bemenetére vonatkoztatva.

Eredmények

Noninvazív (indirekt) magzati EKG

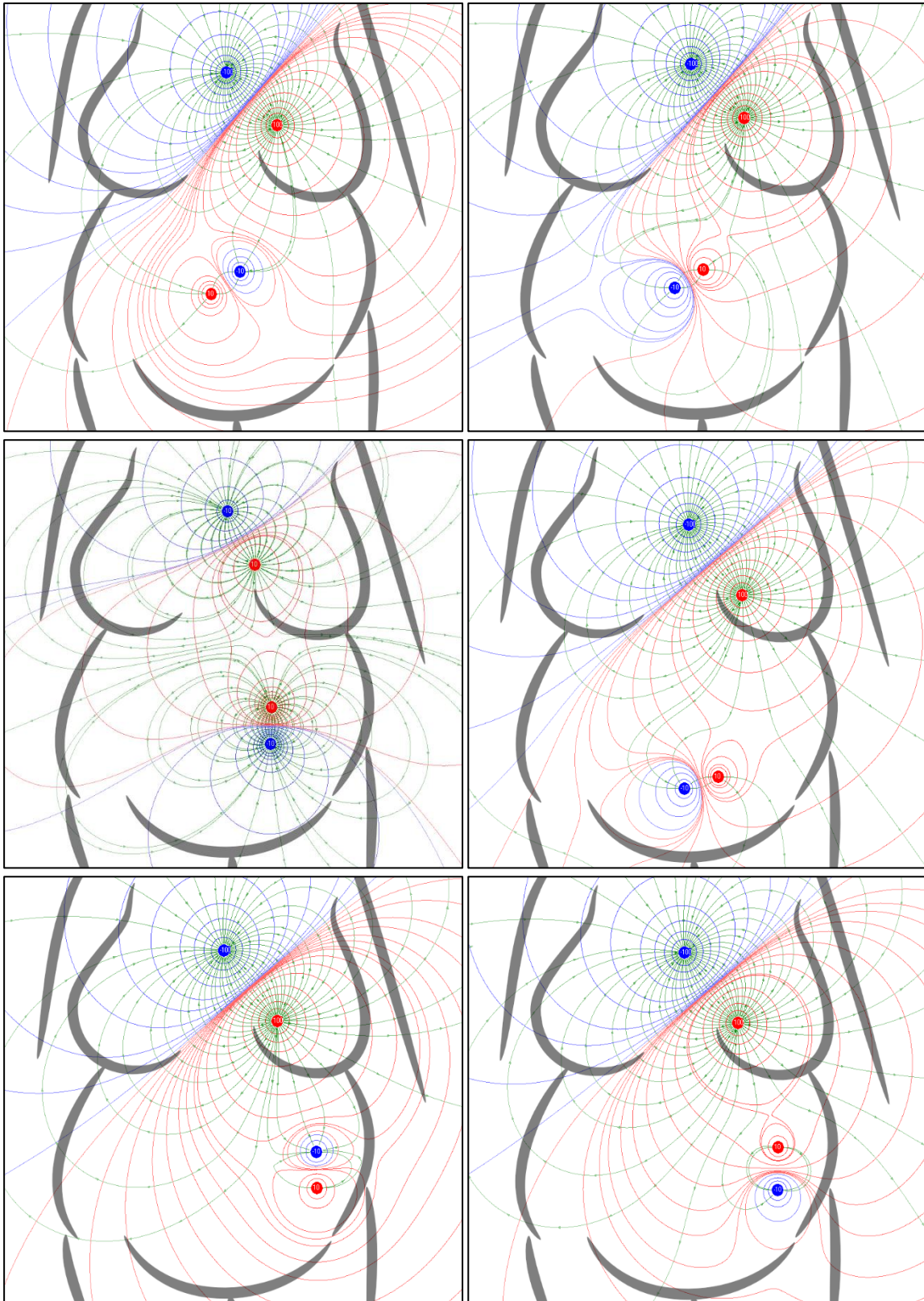
Esetünkben a noninvazivitás azt jelenti, hogy az anya hasfalán keresztül kell zavarmentes, értékelhető magzati EKG felvételt készíteni úgy, hogy a mérés sem az anyát sem a magzatot nem zavarhatja. Fontos az is, hogy a nagyságrenddel nagyobb anyai EKG komponens a magzattól elválasztható legyen. Míg az anyai EKG amplitúdója 1mV körüli, a hasfalon keresztül mérendő magzati EKG R hullámának az amplitúdója ritkán haladja meg a 30-40 μ V értéket. Ez a 25-50x kisebb feszültségű jel a szokásos EKG készülékekkel nem is regisztrálható. A magzati EKG jelerősítése az elektroencephalográfiában (EEG) szokásos jelszintnek felel meg, de az EEG-ben használt 30-75 Hz-es frekvenciahatárok tartományát legalább 1000Hz-re kell bővíteni.

Egy felnőtt ember szívének tömege 200-300g között mozog. Egy magzat szíve csupán néhány gramm. Megközelítőleg elmondható, hogy az ember szíve 4g testtömeg kilogrammonként. A magzat szíve nagyságrendekkel kisebb elektromos töltést hordoz, ill. kisebb elektromos térerőt hoz létre, mint az édesanyjáé. A helyzetet tovább rontja, hogy a magzati máz (*vernix caseosa*) az egyik legjelentősebb biológiai elektromos szigetelő. [62] Tapasztalataink, és a szakirodalmi adatok is alátámasztják, hogy könnyebb magzati EKG-t regisztrálni a terhesség korábbi heteiben, mint később, pl. 35. héten, amikor a magzati máz előfordulása jelentős, annak ellenére is, hogy közben a magzat tömege jelentősen megnő. A 28. terhességi hét előtt a magzat teste elektromos szempontból homogénnek tekinthető, ezt követően viszont a magzati máz megjelenésével (az eloszlása nem egyenletes), egységes modell nem alkalmazható. [63] Tény, hogy az elektromos töltés által keltett elektromos térerő a távolsággal négyzetesen csökken. Minél vastagabb az édesanya hasfala, minél több a magzati víz (melynek egyébként jó az elektromos vezetőképessége), esetleg a méhlepény a mellő falon tapad, a magzat szíve távolabb kerül az anyai hasfelszíntől, és annál kisebb elektromos jel észlelhető az anyai hasfalon. A testfelszínen mért, jól ismert EKG-jelalak a teljes szív elektromos aktivitásának eredője.



22. ábra Az emberi szív effektív, átlagos elektromos dipólus mezője és feszültségmintázata, amely a mellkas üregének felületén (bőrén) nyilvánul meg kamrai összehúzódáskor.

<http://patentimages.storage.googleapis.com/US6686842B1/US06686842-20040203-D00002.png>



23. ábra A terhes nő testfelületi feszültségmintázata idealizált esetben. Az anya szíve és a magzat szíve által keltett elektromos térerő-vonalak (zöld), az azonos potenciálon levő területet körkörös vonalak jelzik (piros és kék). A magzati szív elektromos tengelyének megállapításával (UH vizsgálat) a vizsgáló elektródok a mérés szempontjából a legjobb helyre helyezhetők.

A magzat méhen belüli helyzetének megfelelően más és más az anyai testfelületi potenciálok eloszlása.

Amint azt már korábban is írtuk, a szívizom rostok mentén tovaterjedő depolarizációs hullám az előtte és utána található extracelluláris elektródok között potenciálkülönbséget hoz létre. Ez minden, a depolarizációban résztvevő sejtre igaz, ám a valóságban csupán ezen izomrostok által létrehozott felületi potenciálváltozások eredőjét látjuk. (dipólus modell)

Ez a modell nem alkalmazható az indirekt magzati EKG esetén, hiszen a testfelszíni elektród sokszor az anyai és a magzati szív között található.

A magzati szív által keltett felületi feszültség maximumát akkor tudjuk mérni, ha a vizsgálati elektródok a magzati szívtevékenység által generált erőter negatív és pozitív pólusában találhatók, azaz a magzati szív elektromos tengelye mentén.

Noninvazív magzati EKG regisztrálása esetén érdemes tájékozódó jellegű ultrahangos vizsgálatot végezni, azért, hogy az elektródáinkat a lehető legjobb helyre tegyük.

Tapasztalatunk szerint nem a magzati törzs tengelye mentén található a megfelelő irány (fej-far), hanem éppen arra merőlegesen. Ennek az a magyarázata, hogy a magzati szív „fekszik” a rekeszizmon, a törzsre merőleges. Ultrahanggal a szív négy ürege is a törzsre merőleges síkban, a bordák lefutásával párhuzamosan vizsgálható.

A magzati EKG transzabdominális regisztrálása során komoly nehézséget jelent, hogy a hasznos magzati jel mellett, az anyai EKG is jelen van, lényegesen nagyobb amplitúdóval. Ebben az esetben az anyai jelek zajnak minősülnek, ám a klasszikus zaj fogalmával ellentétben ezeknek a hullámformáknak a morfológiája közel állandó, és ciklikusan ismétlődnek. A magzati EKG R „tűskéi” az anyai EKG T és P hulláma közötti egyenes szakaszon (nyugalmi időszak) könnyebben felismerhetők, de a terhesség harmadik trimeszterére az anyai szívfrekvencia gyakran 100/min fölé emelkedik, az egyes anyai szívesemények csaknem összeérnek. A mérés kivitelezése során ezért arra törekszünk, hogy az anya nyugalmi állapotban legyen. Hátán fekszik, de érdemes kissé (bal) oldalra fordítani, hogy a vena cava kompressziót és a következményes tachycardiát elkerüljük. Nem ajánlott az olyan élvezeti szerek használata, melyek fokozzák a magzat méhen belüli mozgását (úgy mint: kávé, csokoládé, dohányzás).

Az első próbálkozásunk a magzati EKG izolálására az volt, hogy hardveresen felismertük az anyai EKG R hullámát, majd egy kis késleltetés után „kikapuztuk” azt (lásd 21. oldalon). A felvételünkön izoelektromos vonal maradt az anyai R hullám helyén. Az anyai és a magzati EKG nincsenek fázisban (magzati alapszívfrekvencia kb. 140/min, az anyai pedig kb. 90-100/min). A vegetatív szabályozásnak megfelelően oszcilláció és variabilitás is jellemző a szívfrekvenciákra, de a lényeg az, hogy az anyai és a magzati szívesemények gyakran egybe esnek, ill. átfedésben vannak egymással. Téves eredményt kapunk, ha átlagolás során a „kikapuzott” jel miatt lemarad pl. a magzati EKG T hulláma.

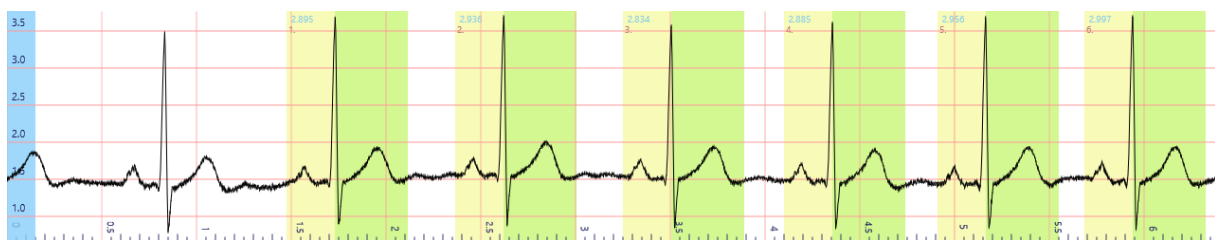
QRS hullám detektálás

A QRS-detektálásban gyakran alkalmaznak differenciálást. Ez a nagyobb meredekségű QRS-hullámot választja el a kisebb meredekségű P, T hullámoktól. Mivel a differenciálás felüláteresztő szűrésnek felel meg, ez a hálózati eredetű és az izommozgásból eredő zajokat is kiemeli. Ezért a differenciálást követően általában a jel meghatározott időablakra számított effektív értékét számítják ki (pl. négyzetre emeléssel). A QRS detektálást segíti, ha az idő ablak a QRS-hullám szokásos szélességével (60–100 ms) megegyezik. Az így előállított jelből komparálással lehet a QRS-komplexusok helyét azonosítani. A leírt módszer a **Pan–Tompkins QRS detektor**. [64, 65]

A fenti algoritmust kisebb-nagyobb módosításokkal ma is használják, mi több valamennyi EKG kiértékelő program alapját képezi. Napjainkban az EKG automatizált feldolgozásakor az első lépés az EKG R hullámának a felismerése [65].

Indirekt magzati EKG előállításának első lépése – fentiek ismeretében – az anyai EKG jelek pontos beazonosítása ill. azok „kiszűrése” az abdominális felvételtől úgy, hogy a magzati EKG morfológiája ne szenvedjen kárt.

Rendszerünket úgy terveztük, hogy nem csupán EKG-ből, de egyéb típusú elektrofiziológiai jelből (EEG, EEM, BERA stb.) is képes legyen **„indító/trigger”** jelet generálni. Az elektrofiziológiai méréseknél a trigger jelnek a jelek pontos, fázisban történő átlagolásában van szerepe. Annak ellenére, hogy a trigger jelentése magyarul „indító jel”, legtöbb esetben nem az átlagolni kívánt esemény elején helyezkedik el. Így meghatározunk **Pre- és Post Trigger** időintervallumot, melynek hosszát tetszőlegesen állíthatjuk (milliszekundumban).



24. ábra Rendszerünk által készített felnőtt EKG, ahol a program 6 szív ciklust azonosított úgy, hogy trigger jelnek az R hullám csúcsát vette. A PreTrigger időintervallum sárga színnel, a PostTrigger időintervallum zöld színnel van jelölve.

Ha a rendszer **„trigger eseményt”** talált (sárga és zöld tartomány), akkor ez idő alatt refrakter más trigger eseményekkel szemben.

Az alábbiakban saját algoritmusunkat ismertetjük.

Csúcsdetektor algoritmus

A programunk valós időben (esetleg offline jelfeldolgozás során is) szakaszokra osztja a regisztrátumot, ezek a szakaszok nem hosszabbak a trigger esemény hosszánál, majd Quick Sort algoritmust alkalmaz, mely a programozásban jól ismert (és nagyon gyors) sorba-rendezési algoritmus. A szakasz elemeit növekvő sorrendbe teszi.

A gyorsrendezés „*oszd meg és uralkodj*” elven működik: a rendezendő számok listáját két részre bontja, majd ezeket a részeket rekurzívan, gyorsrendezéssel rendezi. A felbontáshoz kiválaszt egy támpontnak nevezett elemet (más néven pivot vagy vezérellem), és particionálja a listát: a támpontnál kisebb elemeket eléje, a nagyobbakat mögé mozgatja.

A rendezési algoritmus „pseudokódja”:

```
function quicksort(array)
  var list less, equal, greater
  if length(array) ≤ 1
    return array
  select a pivot value pivot from array
  for each x in array
    if x < pivot then append x to less
    if x = pivot then append x to equal
    if x > pivot then append x to greater
  return concatenate(quicksort(less), equal, quicksort(greater))
```

A sor végére kerül a legnagyobb elem, az elejére a legkisebb. Kiszámítjuk a szakasz számtani átlagértékét is. Ezt követően megvizsgáljuk, hogy a szélső elemekhez képest „befeleg” haladva milyen gyorsan közelíti az érték (x_i) az átlagot. A csúcsetektor érzékenysége azáltal állítható, hogy pl. hány „percentilis” alatt közelíti x_i meg a szakasz átlagát. Minél hamarább, annál nagyobb/meredekebb a csúcs. Nagy előnye a módszernek, hogy nem kell külön megadnunk a pozitív és negatív irányt. Az algoritmus eldönti, hogy ha a szakasz elején nagy a meredekség, akkor negatív irányú, ha a végén, akkor pozitív irányú a csúcs. Ez az algoritmus akkor is megtalálja az R hullámot, ha a konvencionálishoz képest fordítva tettük fel az elektródokat és az R hullám „lefele néz”. Egy olyan szakaszon, amelyben nincsen R hullám, a rendezett szakasz két vége nem lesz elég meredek ahhoz, hogy trigger eseményt generáljon a szoftver. Ellenkező esetben megkeressük az eredeti (rendezés előtti) szakaszban a maximális értéket (legnagyobb vagy legkisebb) és indító jelnek jelöljük azt a pontot.

Rövid eszmefuttatás után rájövünk, hogy az algoritmus akkor hibázik, ha a kezdeti szakaszok felosztása egy R hullámot vág ketté, és így trigger jelnek jelöljük a szakasz végén levő R hullám felszálló szárának legmagasabb pontját. A valódi csúcs a következő szakaszban pedig refrakter zónába kerül. Ezt a problémát úgy oldjuk meg, hogy az egyes szakaszokat átfedéssel osztjuk fel, és a két szakasz kiértékelését összehasonlítjuk.

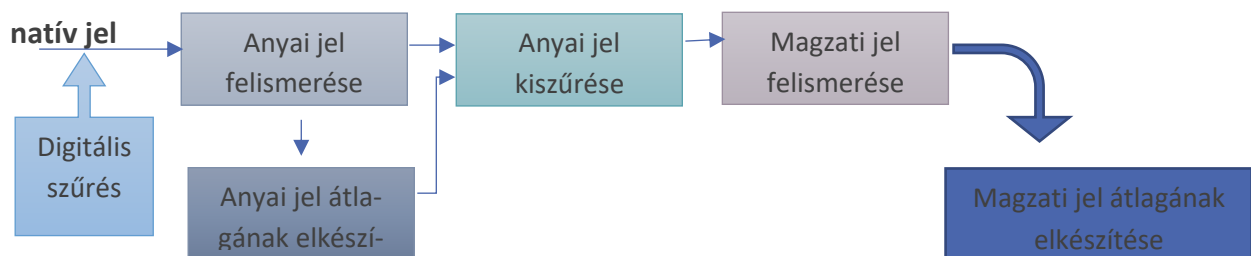
Programunkban további indítójel detektáló algoritmusokat is implementáltunk. Ilyenek:

- **„Szint felett” trigger** – a program akkor generál trigger jelet, amikor a feszültség érték egy bizonyos szint fölé emelkedik.

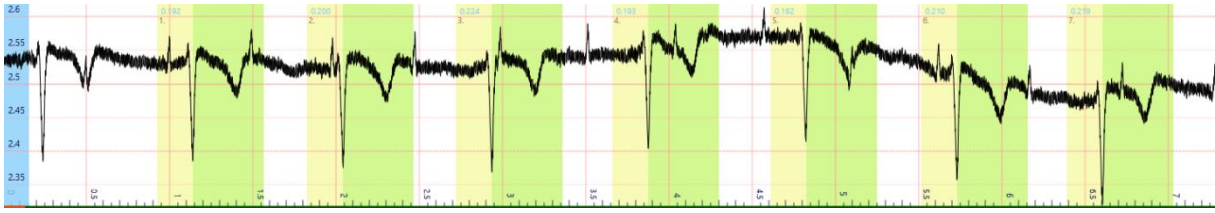
- **„Szint alatt” trigger** – a program akkor generál trigger jelet, amikor a feszültség érték egy bizonyos szint alá kerül.
- **„Szint felett” trigger hiszterézissel** – hasonló a „szint felett” triggerre, azzal a különbséggel, hogy a jeldetektor találat után csak akkor aktiválódik újra, ha a feszültségérték a „hiszterézis” paraméterben feltüntetett értékkel a trigger szint alá csökken.
- **„Szint alatt” trigger hiszterézissel** – hasonló a „szint alatt” triggerre, azzal a különbséggel, hogy a jeldetektor találat után csak akkor aktiválódik újra, ha a feszültségérték a „hiszterézis” paraméterben feltüntetett értékkel a trigger szint fölé emelkedik.

A fentebb említett algoritmusokkal rendszerünk azonosítja az anyai EKG R hullámait. Az előre meghatározott pre- és posttrigger időintervallumok (értékük tetszőlegesen állítható valós időben) alapján a program kielemezi a trigger eseményeket. Így nemcsak az indító jel időpontját tárolja el, hanem a trigger esemény számos egyéb paraméterét is: átlagos feszültségérték, ehhez képest pozitív és negatív irányban történő maximális kitéréseket, az abszolút amplitúdót, sorszámát és érvényességét (validitását).

Jelátlagolás során fontos, hogy az egyes eseményeket előbb azonos „szintre” hozzuk azáltal, hogy kivonjuk önmagukból saját átlagfeszültség értéküket. Erre azért van szükség, mert a minimális magzatmozgások is DC feszültség (alapfeszültség) ingadozást okoznak, és az azonos hullámformák nem azonos „magasságban” helyezkednek el. Miután a program felismer 30 (ez az érték is tetszőlegesen állítható) anyai szíveseményt, elkészíti azok számtani átlagát. Ezt követően valós időben a felismert anyai szívciklusokból kivonja a korábban elkészített átlag eseményt, ezáltal megtisztítva az abdominális felvételt az anyai zavaró jelektől.



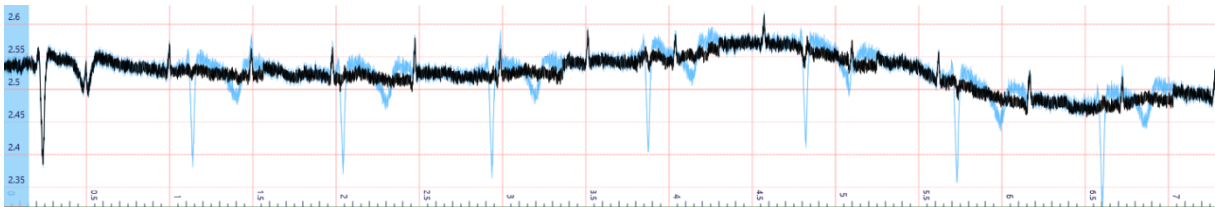
Az alábbi képek szemléltetik a korábban elmondottakat. A felvételen egy 38 hetes kismama transzabdominális regisztrátuma látható. Igen szerencsés eset, mert a magzati jelek 50-80 μ V nagyságúak.



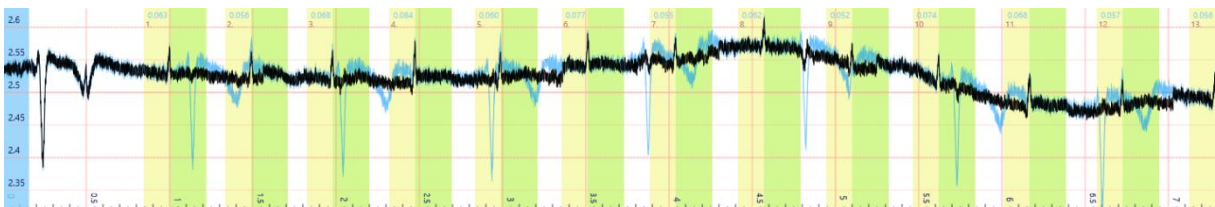
25. ábra Transzabdominális felvétel, 38 hetes gravida. Az anyai EKG fordított irányú az elektródok elhelyezése miatt. A magzat koponyavégű fekvése (fejfel lefele) miatt az anyai és a magzati szív elektromos tengelye ellentétes irányú, így a magzati EKG R hullámai pozitív irányúak. Az általunk készített csúcsdetektor automatikusan felismeri az anyai EKG R hullámait, és trigger eseményként jelöli azokat. A pretrigger időintervallum sárga, a posztrigger időintervallum zöld színnel van jelölve.



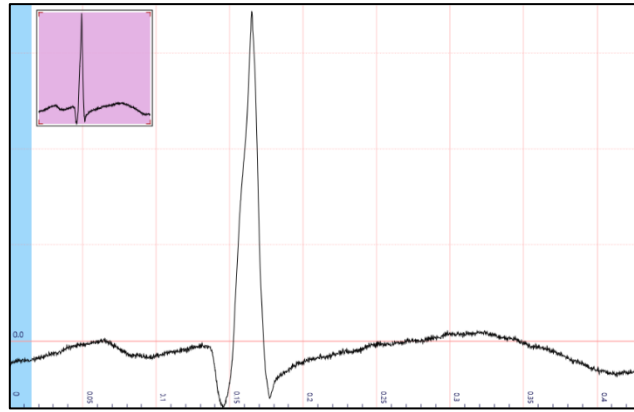
26. ábra A program által előállított anyai átlag szívesemény. Az anyai szívesemény kb. 600ms. Az esetünkben alkalmazott nagy mintavételi frekvencia miatt (5KHz), az anyai jel igen nagy felbontású. Az abszcissa mentén csak nem 3000 különböző pontból áll. Az ordinátán vastagított vonal jelzi az anyai szívesemény számtani átlagát.



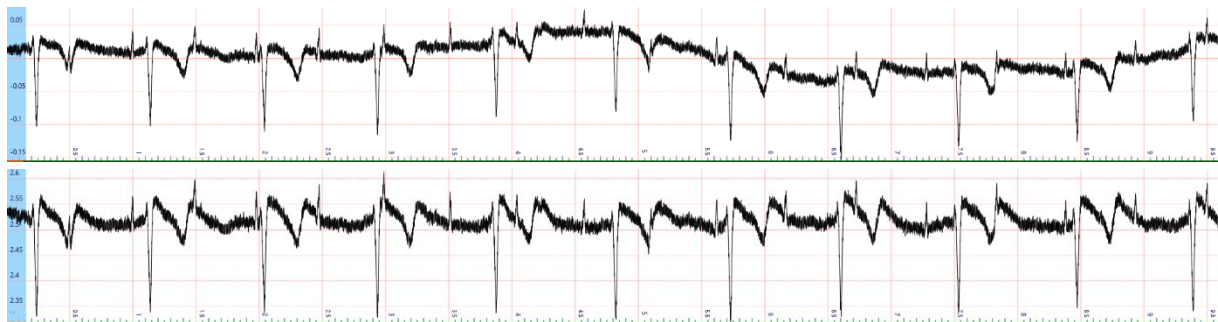
27. ábra Fekete görbe jelöli az anyai jelektől megtisztított transzabdominális felvételt. A programunk kék színnel jelöli a „nyers adat” görbéjét.



28. ábra Alkalmazva a korábban bemutatott csúcs detektort az anyai jelektől megtisztított görbére, lehetőségünk van elkészíteni a magzati szívesemények átlagát.



29. ábra Rendszerünkkel transzabdominális felvételtől noninvazív módon előállított magzati EKG. A hagyományos (felnőtt) EKG készülékekhez képest lényegesen nagyobb felbontásban (x tengely mentén 2000 pont, az R hullám amplitúdója $50 \mu\text{V}$, azaz csaknem 20-30szor kisebb, mint a normál EKG amplitúdója)

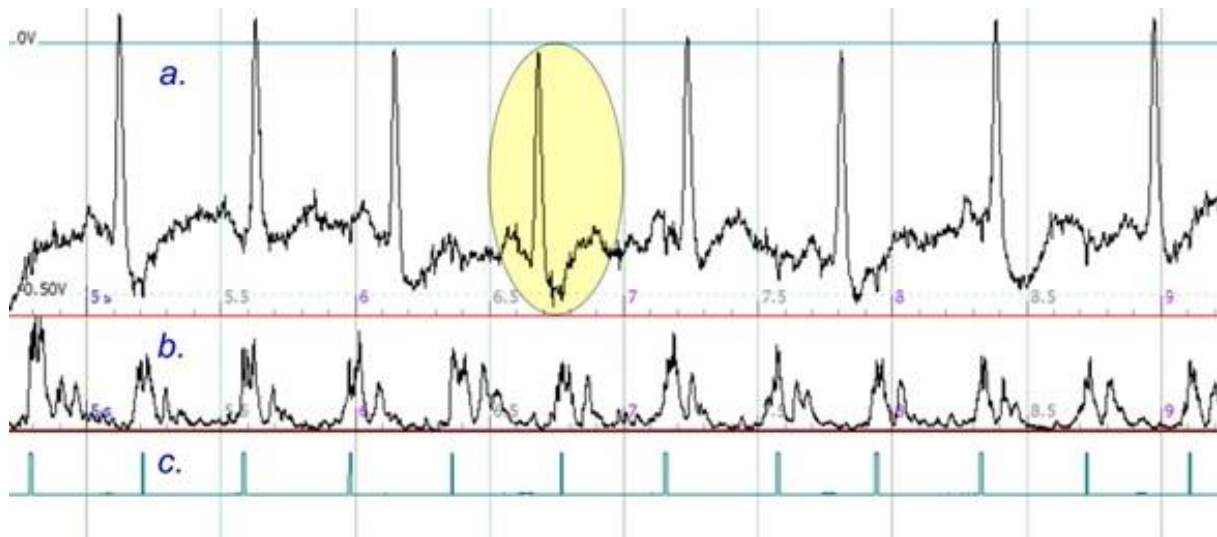


30. ábra Pontosabb eredmény elérése érdekében lehetőségünk van első lépésként digitális 1Hz-es felül áteresztő szűrőt alkalmazni (a szűrő paraméterezése tetszőlegesen állítható), mely segítségével az alapfrekvencia „hullámzásai” kiegyenesíthetők. Az anyai jel egyes hullámformái torzulnak a szűrő miatt, de a nagyobb frekvenciájú magzati jelek nem változnak.

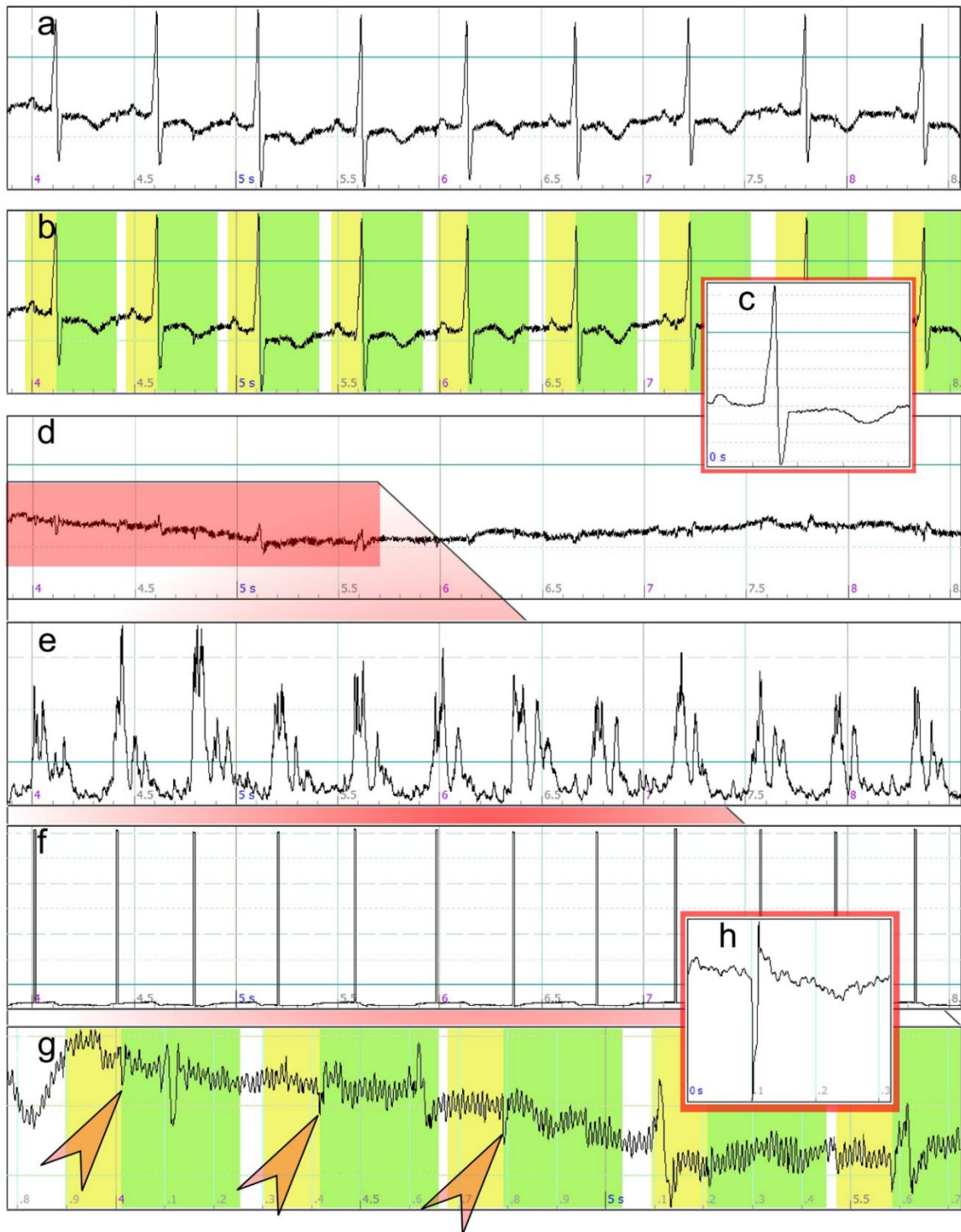
Magzati szívesemény szinkronizálása UH Doppler segítségével

Noninvazív magzati EKG regisztrálása során néha szembesülünk azzal a ténnyel, hogy az anyai testfelszínen mérhető magzati jel annyira kicsi, hogy a zajban teljesen elenyészik, még vizuális megítéléssel sem tudjuk eldönteni hollétüket. Gyakrabban előfordul az az eset, amikor a magzati jel szemmel látható, de a csúcsetektáló algoritmusunk számára még „láthatatlan”. Újszerű ötlettel álltunk elő, és sikeresen tudtunk indítójelet generálni a CTG készülék akusztikus jelzéséből. (Annak ellenére sikerült ez nekünk, hogy néhány szerző ezt lehetetlennek tartotta). Korábban már említettük, hogy telemetrikus RF vevőnk felkészítettük arra, hogy az akusztikus jelekből hardveresen trigger eseményt tudjon generálni.

Az UH készülék hangfrekvenciás jelkimenetét szintbeállítás után kettős egyenirányítás után összegezzük és integráljuk. Az integrált jel burkológörbéje felhasználható indító jel generálására.



31. ábra 37 hetes gravida transzabdominális (a.) felvétele, mellyel párhuzamosan doppler UH készülék akusztikus jeleit (b.) is rögzítjük. A hardver az akusztikus jelekből automatikusan trigger jeleket generál (c.). Körben jelölve a hasi elvezetésen megjelenő anyai EKG, mely mellett csak sejteni lehet a trigger jeleknek megfelelően a magzati EKG R hullámaint.



32. ábra Natív felvétel (a.). A szoftver által felismert anyai szívesemények (b.) és azok átlaga (c.). Az anyai zavaró jelektől megtisztított transzabdominális felvétel (d.). A CTG készülék hangjelzései alapján (e.) hardveresen generált triggerjelek (f.). Nagyított részlet (g.), a hardveres trigger segítségével jelölve a „hasznos” magzati események. Több kijelölt magzati szív ciklus átlagolásával értékelhető magzati EKG-t kapunk. Fontos megemlíteni, hogy ez esetben szabad szemmel csaknem láthatatlan magzati jeleket sikerült azonosítani és átlagolnunk. A végeredmény (f.) amplitúdója (R hullám) $8\mu\text{V}$.

Biológiai jel automatikus felbontása annak komponenseire.

Napjainkban használt orvosbiológiai mérőrendszerek egyre nagyobb segítséget nyújtanak a felhasználóknak azáltal, hogy a célfeladat elvégzésén túl a jelek automatizált kiértékelését is elvégzik.

A szakirodalomban számos algoritmus lelhető fel, amelyek pl. az EKG kiértékelését támogatják. [xxx] Ezek az algoritmusok általában egy specifikus feladatra vannak kifejlesztve, mint például a széles QRS komplex tachikardia detektálására. [66]

Rendszerünk több típusú mérés elvégzésére alkalmas, úgy, mint az indirekt magzati EKG, a direkt magzati EKG, magzati EEG, újszülöttek látás és hallás vizsgálata a kiváltott agytörzsi potenciálok mérésén keresztül (BERA: *brain evoked response audiometry*), His potenciál noninvazív mérése. Olyan algoritmus kidolgozására törekedtünk, mely a mérés típusától függetlenül elemeire képes bontani az átlagolt biológiai jelet.

A biológiai jeleknek általában sajátos alakjuk van, melyben hullámok, áthajlások, szakaszok és intervallumok különböztethetők meg.

Az algoritmusunk lényege:

Az átlagolt jelünk kezdetétől indulva felvesszünk négy, egymástól jól meghatározott távolságra (időre) levő pontot a görbe függvényén: $P_1(x_1, y_1), P_2(x_2, y_2), P_3(x_3, y_3), P_4(x_4, y_4)$.

x képezi az időpontot, y pedig a hozzá rendelt feszültségértéket.

Az egyes időpontokhoz (x_i) tartozó feszültségértéket (y_i) a környezetében (néhány milliszekundumos idő intervallumban) uralkodó feszültségek számtani átlagából generáljuk.

$$y_i = \frac{y_{i-n} + y_{i-n+1} + \dots + y_i + \dots + y_{i+n}}{2n + 1}$$

Erre azért van szükség, hogy a háttérzaj által keltett oszcillációt „kisimítsuk”.

Az első két pontból felírjuk a rajtuk áthaladó egyenes egyenletét L_1 , a harmadik és a negyedik pontból pedig az L_2 -t.

$$L_1(y - y_1) = \frac{y_2 - y_1}{x_2 - x_1}(x - x_1)$$

Megkeressük a két egyenes metszéspontját: $P(x, y)$.

$$P_x = \frac{\begin{vmatrix} x_1 & y_1 & x_1 & 1 \\ x_2 & y_2 & x_2 & 1 \\ x_3 & y_3 & x_3 & 1 \\ x_4 & y_4 & x_4 & 1 \end{vmatrix}}{\begin{vmatrix} x_1 & 1 & y_1 & 1 \\ x_2 & 1 & y_2 & 1 \\ x_3 & 1 & y_3 & 1 \\ x_4 & 1 & y_4 & 1 \end{vmatrix}}, P_y = \frac{\begin{vmatrix} x_1 & y_1 & y_1 & 1 \\ x_2 & y_2 & y_2 & 1 \\ x_3 & y_3 & y_3 & 1 \\ x_4 & y_4 & y_4 & 1 \end{vmatrix}}{\begin{vmatrix} x_1 & 1 & y_1 & 1 \\ x_2 & 1 & y_2 & 1 \\ x_3 & 1 & y_3 & 1 \\ x_4 & 1 & y_4 & 1 \end{vmatrix}}$$

A determinánst átírva:

$$(P_x, P_y) = \left(\frac{(x_1 y_2 - y_1 x_2)(x_3 - x_4) - (x_1 - x_2)(x_3 y_4 - y_3 x_4)}{(x_1 - x_2)(y_3 - y_4) - (y_1 - y_2)(x_3 - x_4)}, \frac{(x_1 y_2 - y_1 x_2)(y_3 - y_4) - (y_1 - y_2)(x_3 y_4 - y_3 x_4)}{(x_1 - x_2)(y_3 - y_4) - (y_1 - y_2)(x_3 - x_4)} \right)$$

megkapjuk a metszéspontot.

Kiszámítjuk a két egyenes (L_1, L_2) által bezárt szöget is $(\vec{v}_1$ és \vec{v}_2 az egyenesek irányvektorai):

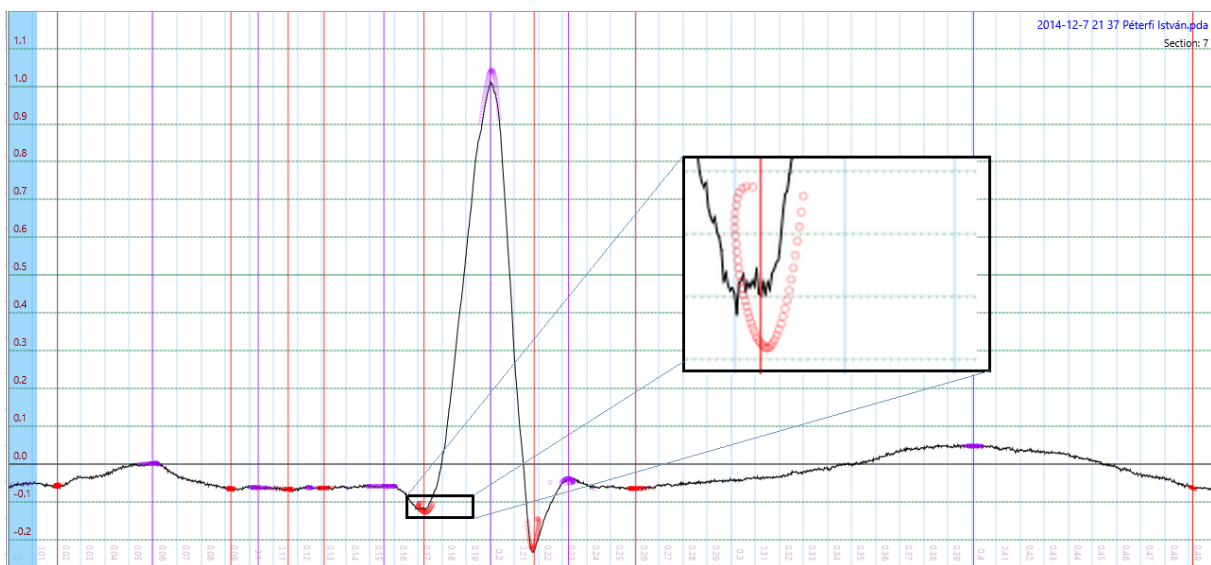
$$\varphi = \arccos\left(\frac{\vec{v}_1 \vec{v}_2}{|\vec{v}_1| |\vec{v}_2|}\right)$$

azaz:

$$\varphi = \arccos\left(\frac{(x_2 - x_1)(x_4 - x_3) + (y_2 - y_1)(y_4 - y_3)}{\sqrt{((x_2 - x_1)^2 + (y_2 - y_1)^2)} * \sqrt{((x_4 - x_3)^2 + (y_4 - y_3)^2)}\right)$$

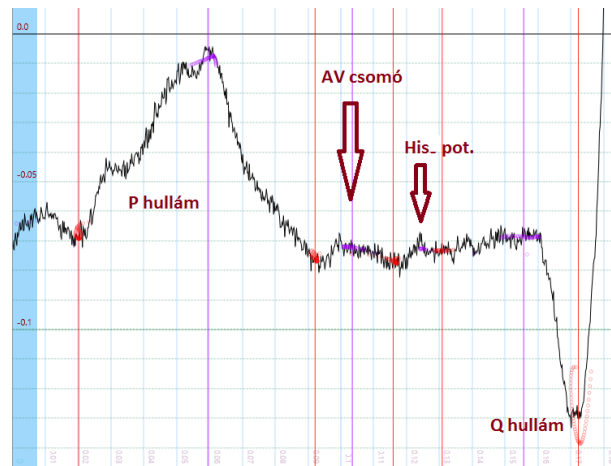
Fenti egyenlet a két egyenes hajlásszögét adja meg.

Amennyiben a két egyenes közötti szög elkezd csökkenni, az azt jelenti, hogy a 2. és a 3. pont között „elhajlás” van. A szög pozitív, illetve negatív értéke alapján azt is tudjuk, hogy az elhajlás „felfelé” vagy „lefelé” történik.



33. ábra Programunk által – a fent említett algoritmussal – komponenseire bontott EKG. Piros vonal jelzi az áthajlást pozitív irányba (felfelé), lila pedig negatív irányba (lefelé). Kinagyítva látható a Q hullám csúcsa, ahol az apró piros karikák a léptetett egyenesek metszéspontjait jelzi. A függőleges vonal ezen pontok „súlypontjába” kerül. Szembetűnő, hogy a PR szakasz látszólag egyenes (izoelektromos) vonalában az algoritmus számos „töréspontot” jelez. A következő ábra kinagyítva mutatja ezt a területet.

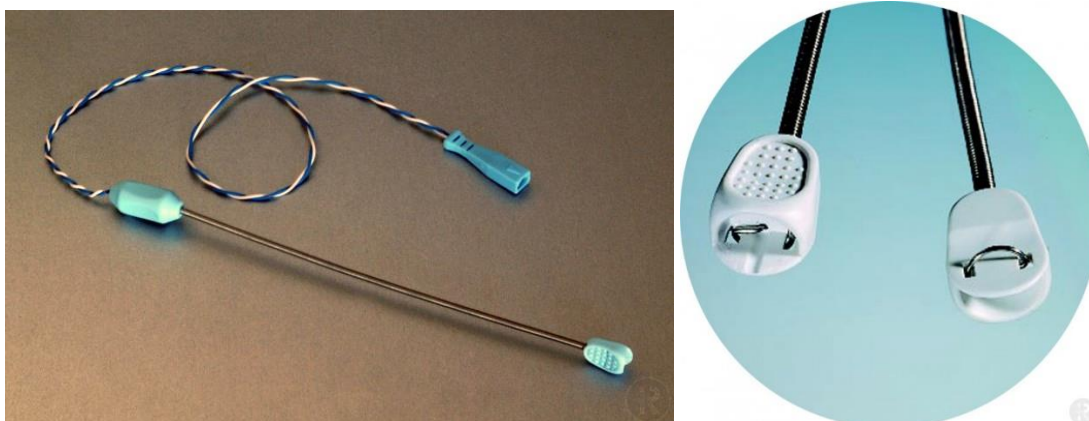
Ahhoz, hogy a görbe áthajlási pontját pontosan megtaláljuk, további ötlettel bővítettük az algoritmust. A négy pontot vándoroltatjuk a görbén, és folyamatosan számítjuk a metszéspontot és az egyenesek által bezárt szöget. Ha a φ szög egy adott értéket meghalad, akkor a metszéspontot jelezzük az ábrán. A metszéspontok térbeni „besűrűsödése” jelzi a biológiai jelen a morfológiai változást. Fentiekben bemutatott algoritmust az alábbi ábrákkal szemléltetjük:



34. ábra Biológiai mérő rendszerünk igen nagy felbontásban képes előállítani a hasznos jelet. Köszönhető ez a hardver magas mintavételi és jelátviteli frekvenciájának, illetve jeltisztítási és zaj szint csökkentési eljárásoknak. A fenti képen az EKG PR szakasza látható, ahol a szoftver automatikusan beazonosítja az AV csomó által keltett és a His kötegi potenciált.

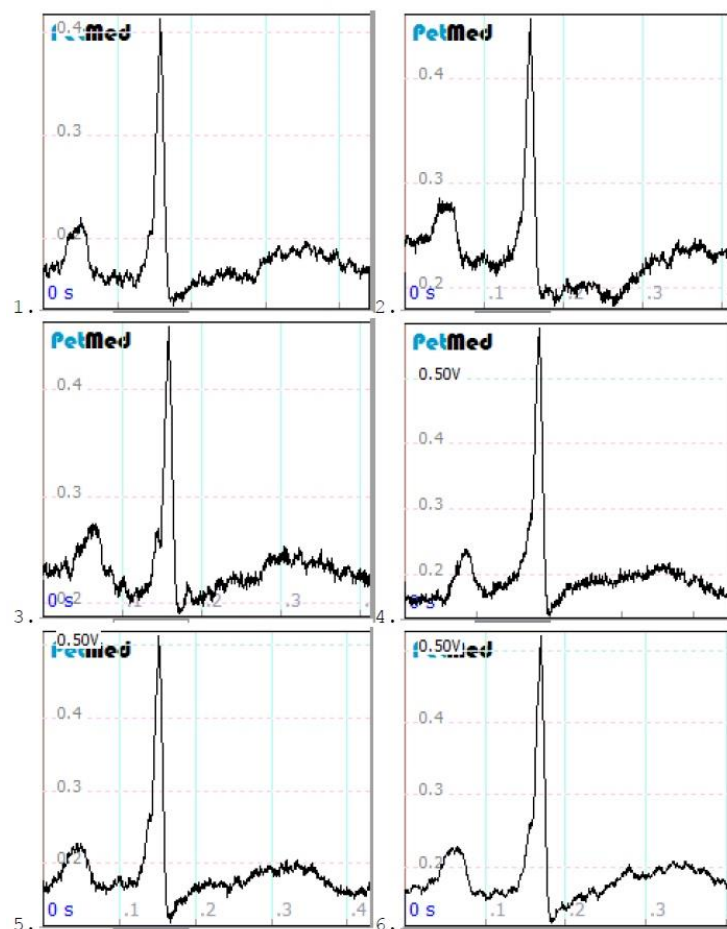
Direkt magzati EKG regisztrációja

A mintavételezéshez speciálisan erre a célra kifejlesztett, kereskedelmi forgalomban kapható magzati fejszalp elektródát használunk. (<http://sales.rocketmedical.com/products/perinatal/fetal-heart-rate-monitoring>). Vajúdás beindulása során, amikor már a méhszáj státusz lehetővé teszi (legalább egy ujjnyira nyitott méhszáj), illetve a művi vagy spontán burokpedés már megtörtént, felhelyezhető a magzati fejbőr elektróda.



35. ábra A kereskedelmi forgalomban kapható magzati fejbőr elektróda látképe.

Magyarországon is alkalmazott, de a nyugati szülészeten a mindennapi szülészeti rutin részét képezi a fejskalp elektróda használata. [28] Igaz, azt elsősorban a magzati szívfrekvencia és nem a magzati EKG alaki eltéréseinek vizsgálatára használják. A módszer „semi-invazív”, azaz vékony acél tűskét akasztunk a magzat fejbőrébe. Az így felhelyezett aktív elektróda, valamint az anya hasfalára helyezett másik elektróda között mérhetjük a potenciálkülönbséget, melyben már csak kis mértékben van jelen az anyai szív működés által generált – esetünkben zavaró – jel. A programunk az indirekt módszerhez hasonlóan – de most csak egy csatornán – végzi a mintavételezést 5KHz-es mintavételi frekvencián. Az automatikusan beazonosított magzati EKG R hullámok után elkészíti a szívesemények átlagát, az alakhú magzati EKG-t, melyet az átlagoló panelon jelenít meg. (lásd korábban a szoftver részletes használati útmutatójában). Az alakhú EKG tetszés szerint nagyítható, illetve különböző szűréseket alkalmazhatunk rajta, ill. méréseket végezhetünk.



36. ábra Rendszerünk által rögzített direkt magzati EKG. Egyetlen „beütés” is alakhú, értékelhető magzati EKG görbét eredményez. (korábbi szoftver verzió)

További segítség, hogy a program a már jól megszokott CTG görbét is elkészíti a CTG panelon, mi több, külön vizsgálható az egyes szívfrekvencia tartományokhoz tartozó alkhú magzati EKG.



37. ábra Saját szoftverünk által készített magzati szívfrekvenciagörbe, és az egyes intervallumokhoz tartozó átlagolt magzati EKG görbe. Az első körben jelölt magzati szívfrekvencia lassulása során az EKG T hulláma láthatóan megváltozik. (korábbi szoftver verzió)

Igény esetén a CTG panelon megjeleníthető a párhuzamosan regisztrált anyai EKG frekvencia görbéje is.

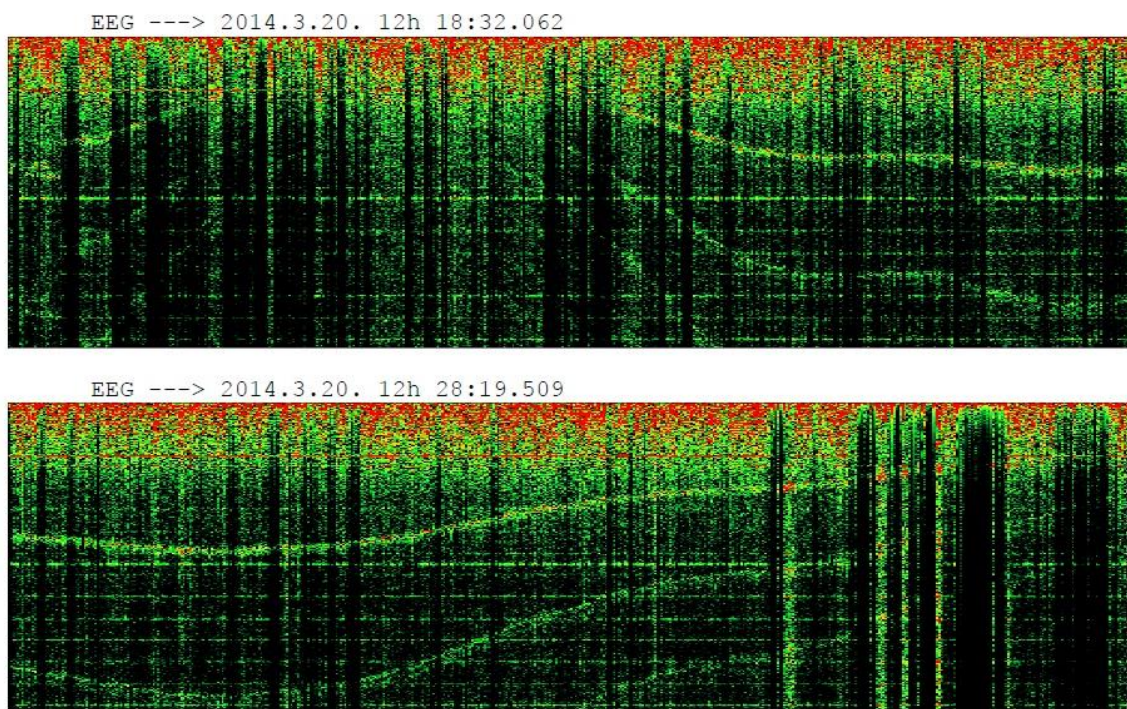
Direkt magzati elektroencefalográfia (fEEG)

Több tanulmány is beszámol arról, hogy hypoxia hatására megváltozik az EEG (elektroencefalográfia) mintázata. [67] A hypoxia csökkentette az alacsonyabb EEG-frekvenciákat, miközben a reoxygenizáció növelte a magasabb EEG frekvenciákat. [68] Korábban már végeztek állatkísérleteket, mely során szülés alatt magzati EEG spektrum analízist végeztek. [69, 70] A szerzők szerint a szülés alatti EEG monitorozás alkalmas a magzati „jollét” megítélésére.

Véleményünk szerint a megszületendő gyermek várható életminősége elsősorban az agyának, vagyis a központi idegrendszerének a sértetlenségén múlik, ezért amennyiben valós időben tudjuk vizsgálni a magzat agyi tevékenységét, úgy időben felismerhető a fenyegető méhen belüli oxigénhiányos állapot.

A magzati EEG regisztrálásához az előző fejezetben említett fejskalp elektróda speciálisan módosított változatát használjuk. Nem egy, hanem két „tüskére” van szükségünk, melyek egymástól standardizált 2cm-es távolságra vannak. A két elektróda közötti feszültséget rögzítjük (EEG). Mivel nem standardizálható mindig a magzati fej adott területe, ahova az elektróda felhelyezhető (hiszen mindig az előlfekvő részre tudjuk azt felhelyezni), nem az EEG görbe alakj változását nézzük, hanem néhány másodperces szakaszok frekvencia spektrumát, melyet saját programunk automatikusan elkészít, és az EEG panelon szintérikép formájában megjelenít.

Ordináta (Y tengely): 1-300Hz (fent 1Hz, lent 300Hz)
Abszcissa (X tengely): idő, (Pixelenként 1sec., a panel kb. 10 perc).



38. ábra A magzati agyi tevékenységből programunk által készített szintérikép.

Fourier analízis

A módszert, hogy hogyan bontható fel egy összetett jel annak komponenseire, megalkotójáról **Fourier analízisnek** nevezzük. **Jean Baptiste Joseph de Fourier** francia matematikus már 1822-ben többek között bebizonyította, hogy minden periodikus függvényt különböző amplitúdó- és fázis-súlyozású harmonikus rezgésre lehet felbontani. Egy függvény egyik leírási tartományból egy másik leírási tartományba való átalakítását transzformációnak nevezzük. Az időfüggvény menete, és a Fourier szerinti sorfejtés tagjainak súlytényezői (a_n , b_n amelyeket felfedezőjük tiszteletére Fourier-együtthatóknak neveznek) között, szoros kapcsolat van.

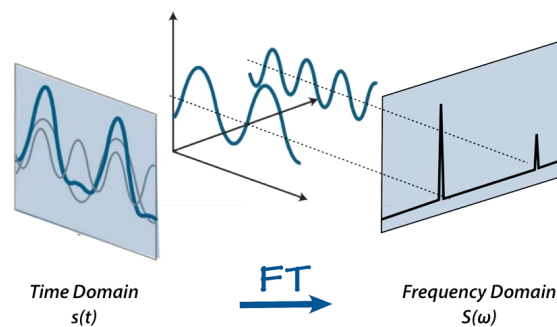
$$f(x) = C_0 + \sum_{n=1}^{\infty} \left[a_n \cos(2\pi n \frac{x}{T}) + b_n \sin(2\pi n \frac{x}{T}) \right]$$

$$a_n = \frac{2}{T_0} \int_{-T_0/2}^{T_0/2} f(x) \cos(k \omega_0 x) dt$$

$$b_n = \frac{2}{T_0} \int_{-T_0/2}^{T_0/2} f(x) \sin(k \omega_0 x) dt$$

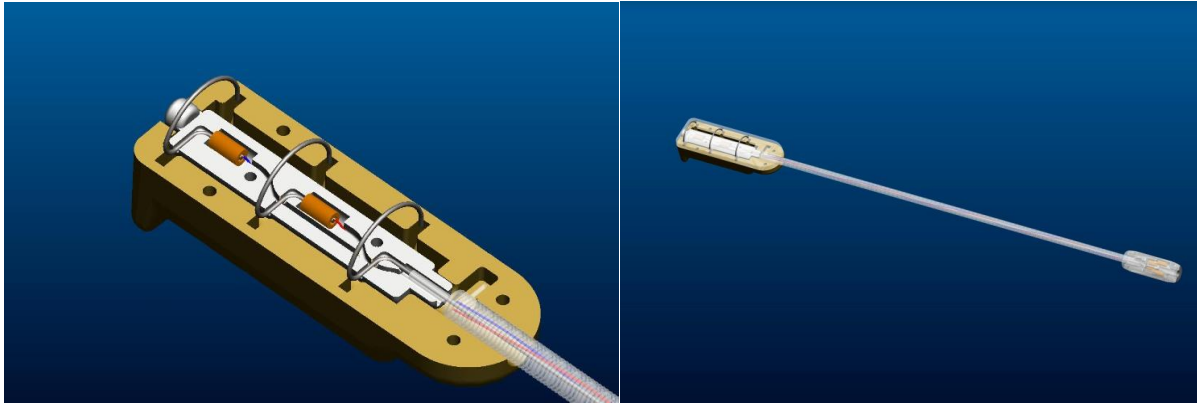
$$C_n = \frac{2}{T_0} \int_{-T_0/2}^{T_0/2} f(x) dt$$

A fenti összefüggésből a_n és b_n súlytényezők az un. Fourier-együtthatók meghatározhatók. Az $n=0$ értékre vonatkozó C_0 együttható a jelben esetleg jelenlévő egyenáramú hányadot adja meg.



39. ábra Bal oldalon látható eredeti jel két periodikus hullám összegére bontható, a bal ábra azt szemlélteti, hogy az eredeti görbét milyen frekvenciájú periodikus hullámok összetevői képviselik (FFT spektrum analízis).

A humán magzati EEG szülés alatti monitorozása annyira újszerű vizsgálati módszer, hogy még sehol máshol nem végezték. A rendszerünk nyújtotta információ kiértékelésének kidolgozása még várat magára. Tervezünk egy speciális fejszalp elektródát, mely 3 „tüskével” rendelkezik, melyből a két szélső között EEG regisztrációja folya, a középső és az anyai hasfalra helyezett standard Ag-AgCl elektróda között pedig a magzati EKG felvétele történne.

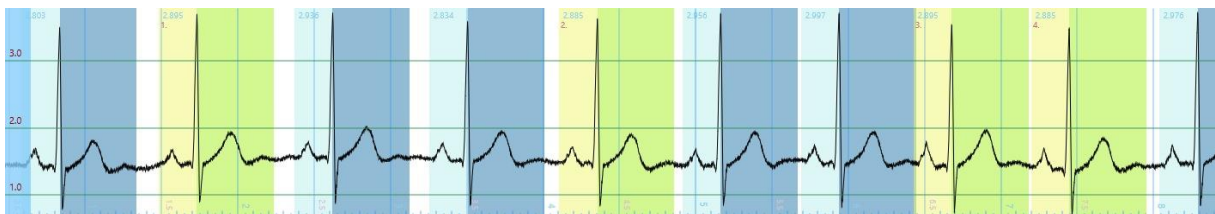


40. ábra Terveink szerint elkészítendő magzati fejbőr elektróda, mely egyidőben EKG és EEG regisztrálását is lehetővé teszi.

His- és más mikropotenciálok noninvazív mérése

Biológiai mérőrendszerünk nagy érzékenysége, az analóg 0,1Hz-től 3000Hz-ig terjedő mintavételi frekvencia, a hardveresen előállított nagyszerű jel/zaj arány, valamint a telemetriás jelátvitel lehetősége készítetett bennünket arra, hogy rendszerünket más diszciplínán belül is kipróbáljuk. A hagyományos EKG berendezésekkel ellentétben olyan nagy felbontású EKG felvételt szeretnénk volna készíteni a felnőttek szív működéséről, – noninvazív módon, hagyományos elvezetések keresztül – melyen a mikropotenciálok is vizualizálhatók. [71-73] Ilyen mikropotenciál például a His kötegi aktivitás, vagy a késői „late” potenciálok, melyeket összefüggésbe hoznak a hirtelen szívhalállal [74-76].

Légzés során a rekeszizmon nyugvó szív követi a rekesz mozgását, ezért a szív elektromos tengelye „billeg”. Az igen kis potenciálú His kötegi depolarizáció elektromos tengelye szintén változik a szív mozgásával. Statikus elvezetésről vizsgálva azt látjuk, hogy az azonos fázisban levő szívesemények átlagoláskor az elektromos tengely billegése miatt tompítják egymást. Adódik az ötlet, hogy légzésfázisnak megfelelően válogassuk szét az egyes szíveseményeket.

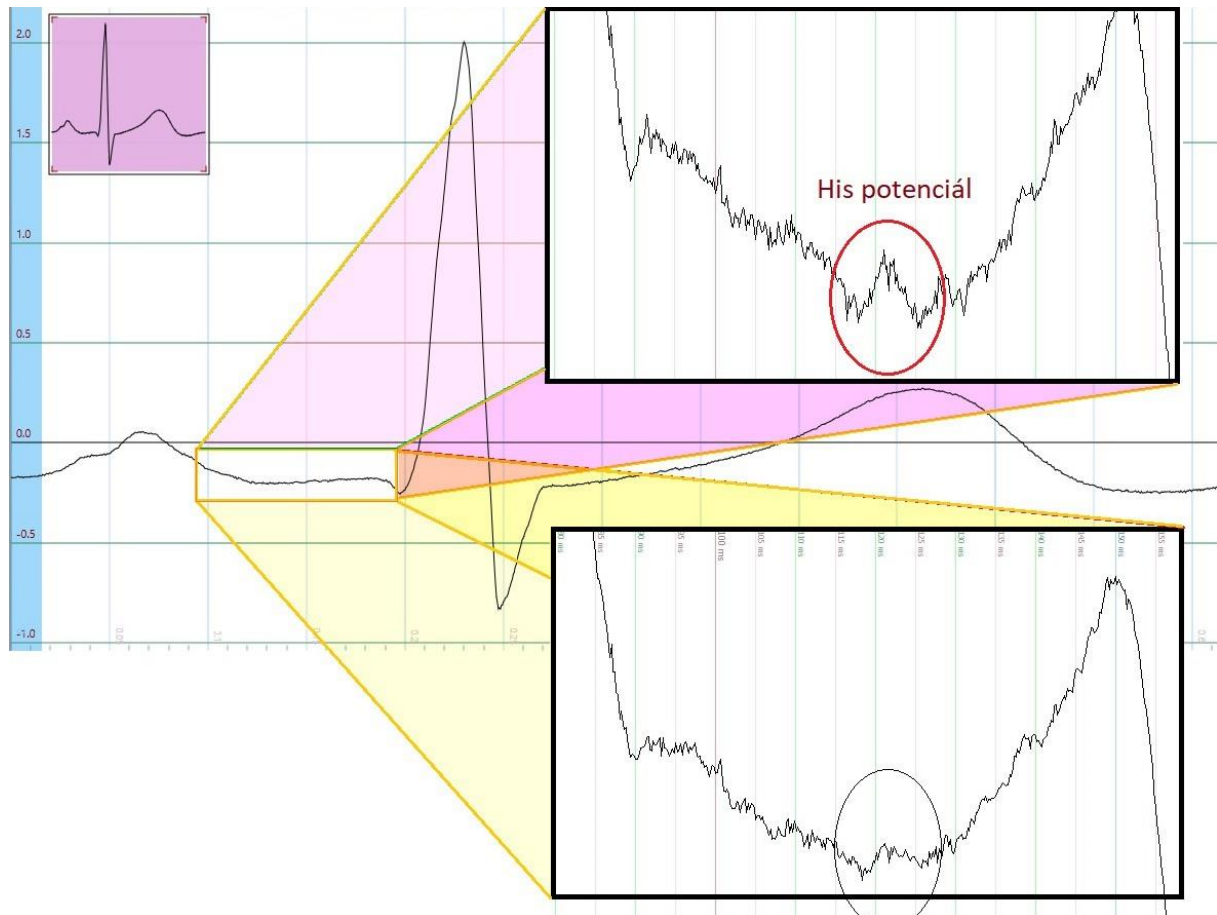


41. ábra A szoftver gombnyomásra csoportosítja azon szíveseményeket, melyek azonos légzésfázisban történtek. A többi beazonosított szíveseményt inaktíválja.

Szerencsésen felhasználható erre a célra az a tény is, hogy légzés során az EKG amplitúdója változik. Belégzéskor csökken, kilégzéskor megnő. Az EKG R hullámának amplitúdóváltozása alapján a programunk automatikusan kiválaszthatja az azonos légzésfázisban levő szíveseményeket.

Ezeknek a szívesemények a mikropotenciáljai nem csupán azonos fázisban vannak, hanem integrálvektoruk is azonos irányban mutat.

Rendszerünket a Pécsi Szívklinikán invazív szívkatéteres beavatkozás során is sikerült tesztelnünk. A noninvazív, telemetriás mérésünk tökéletesen korrelált az invazív mérési eredményekkel. Ez irányú eredményeink tudományos közlemény formájában is megjelent. [77]

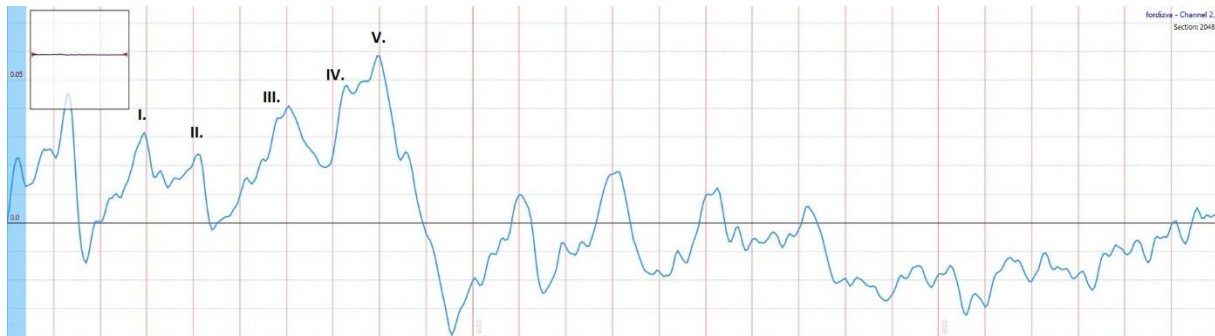


42. ábra A kép jól szemlélteti, hogy amennyiben az azonos légzésfázisban levő szíveseményeket átlagoljuk, úgy látványosabban „kiemelkedik” a His potenciál a PR szakaszban (fenti nagyított rész, bekarikázva), ellentétben azzal, ha ezt az előválogatást nem végezzük el (alsó nagyított rész).

Újszülött látás és hallás vizsgálata kiváltott agytörzsi potenciálok mérésén keresztül.

2016-tól hazánkban törvény írja elő, hogy a csecsemők objektív látás és hallás vizsgálatát újszülöttkorban, még a szülészetén kötelező elvégezni. Kisebb módosításokkal rendszerünkkel is tudunk BERA (*brain evoked response audiometry*) vizsgálatot végezni. Ehhez hang impulzus generátort készítettünk, mely állítható frekvencián képes kattanás szerű hangot előállítani. A hang generálásakor az eszköz indító jelet küld a számítógéphez, ahol két csatornás, nagy mintavételi frekvenciás regisztrációt végzünk. Jelen esetünkben 15Hz-es 90dB-es hangstimulációt alkalmaz-

tunk. Az első csatorna a processus mastoideusra és a halántékra helyezett elektródákon keresztül EEG-t mért, a másik csatornán az indítójelek érkeztek. 2000-4000 trigger esemény átlagolásával az egyes idegi szinapszisokra lebontható, értékelhető elektrofiziológiai jelet kapunk.



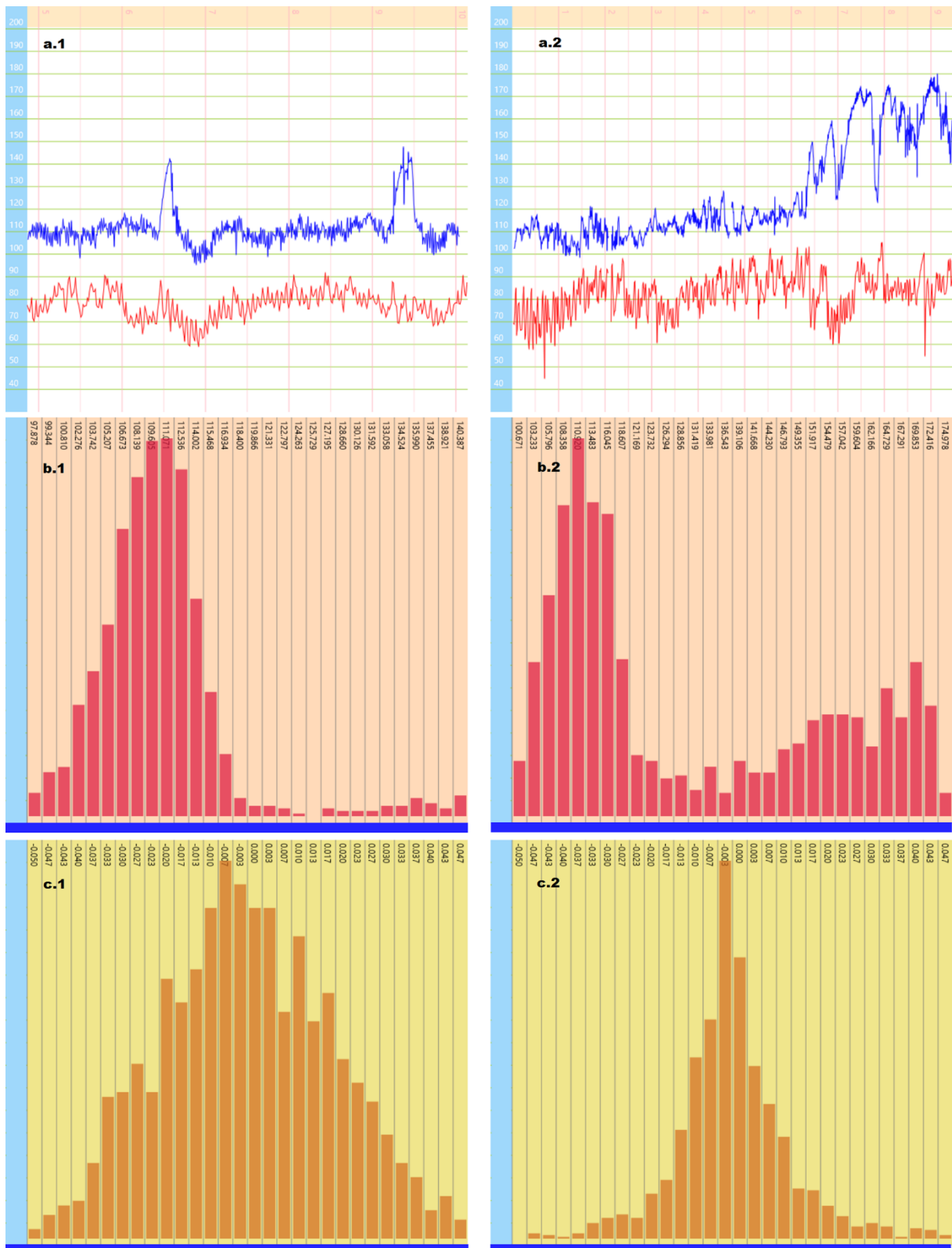
43. ábra Rendszerünkkel készített BERA vizsgálat eredménye.

Eredményeink a dohányzás magzati EKG-ra kifejtett közvetlen hatásának vizsgálatából

Az anya hasfalán keresztül, testfelszínről mérhető magzati jel amplitúdója igen kicsi. Az fECG R hulláma ritkán éri el az $50\mu\text{V}$ -ot. Az értékelésre szánt fECG egyes elemeinek nagysága jóval a zaj mértéke alatt található (pl. a P hullám amplitúdója $1\mu\text{V}$ alatt van). Nagyszámú magzati szívesemény átlagolásával lehetőség van a zaj további csökkentésére, hiszen a statisztikus zajjal terhelt hasznos jel átlagolása során a hasznos jel lineárisan, a zaj csupán annak négyzetgyökével növekszik.

Vizsgálataink során „*bit to bit*” analízist végeztünk. Az egymást követő magzati R hullámokból kiszámítottuk a percre vetített magzati szívfrekvenciát, és azokat gyakorisági hisztogramon ábráztuk. Jól látható, hogy dohányzás alatt a domináns frekvencia megemelkedik a korábbi állapothoz képest (emelkedik az alapfrekvencia). Fontos hangsúlyozni, hogy ez az emelkedés minimális az intenzív dohányosoknál és jelentős az alkalmi dohányosoknál. A dohányzás elkezdése után nem azonnal, hanem néhány perccel később kezdődik a magzati szívfrekvencia emelkedés. A dohányzás abbahagyása után 10 percre folytattuk a mintavételezést. Ezalatt a magzati alapfrekvencia csökkent, de nem érte el a kiindulási alapfrekvenciát. A dohányzás intenzitása és a detektálható magzati EKG eltérések közötti összefüggés vizsgálata további kutatásunk tárgyát képezi.

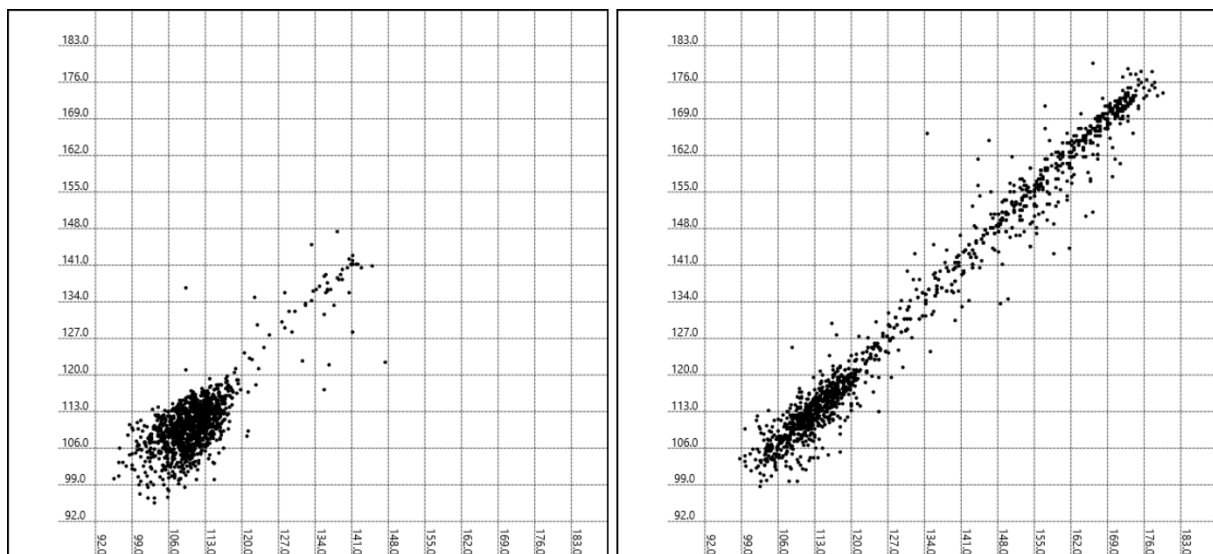
Vizsgálatunk egyik legfontosabb eredménye a magzati szívesemények (*R-R' analízis*) másodrendű deriváltjából származik, ami nem más, mint az egymást követő magzati szívfrekvenciák változása (rövid távú variabilitás, *short-term variability*). Dohányzás alatt a magzati rövid távú variabilitás jelentősen beszűkül, ami egyértelműen magzati stresszállapotot jelez. [16] Érdekes módon a magzati stresszállapot mellett több alkalommal is az anyai szívfrekvencia rövid távú variabilitásának kiszélesedését találtuk, ami az anya ellazulását, nyugalomát és „jóllétét” tükrözi.



44. ábra Kardiogram a dohányzás előtt (a.1) és alatt (a.2). Az anyai (piros) és a magzati (kék) szívfrekvencia is fel van tüntetve. Első rendű deriváltja a szívfrekvenciának dohányzás előtt (b.1) és alatt (b.2).

A magzati szívfrekvencia megemelkedik dohányzás alatt. Másodrendű deriváltja a magzati szívfrekvenciának dohányzás előtt (c.1) és alatt (c.2). Dohányzás alatt a rövid távú variabilitás jelentősen beszűkül.

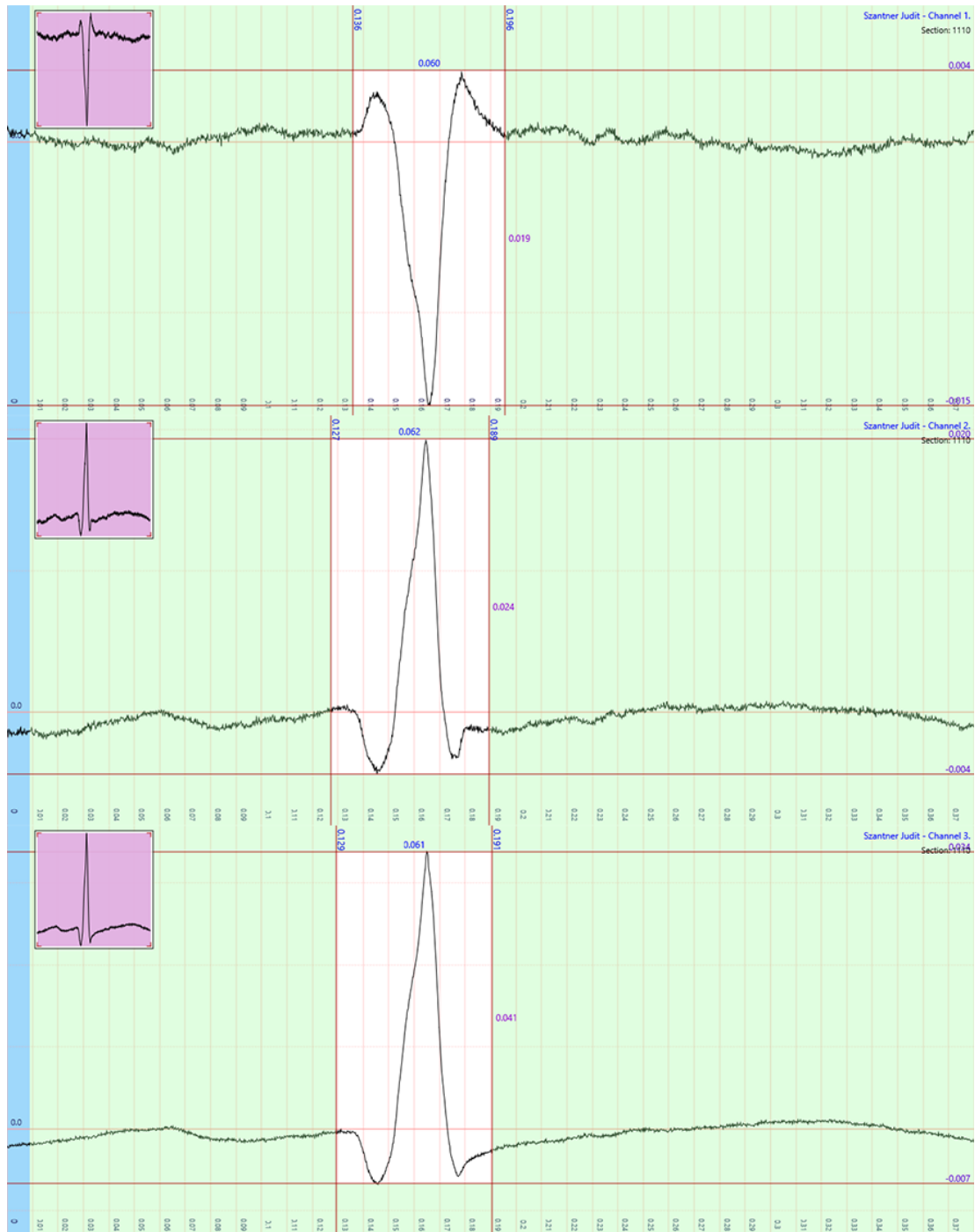
„PoinCare ábrázolás: A HRV jellemzésére jól használható a Poincaré-diagram. $tRR(i)$ függvényében ábrázolva a $tRR(i+1)$ értékeket, pontthalmazt kapunk. A pontthalmaz szélessége a rövid idejű variabilitást (*short-term variability*), a pontthalmaz hossza a teljes variabilitást (*total variability*) jellemzi. A Poincaré-diagram paraméterei nem feleltethetők meg egyértelműen a frekvencia-tartomány béli jellemzőknek, de bizonyos feltételek mellett hasonló az indikációjuk. A pillanatnyi stresszállapot a szélességgel vagy a pontok 45° -os egyenestől mért távolságának szórásával (transzverzális szórás) jellemezhető. Kisebb érték magasabb stresszállapotot jelez.” [16]



45. ábra Magzati Poincare dohányzás előtt és alatt.

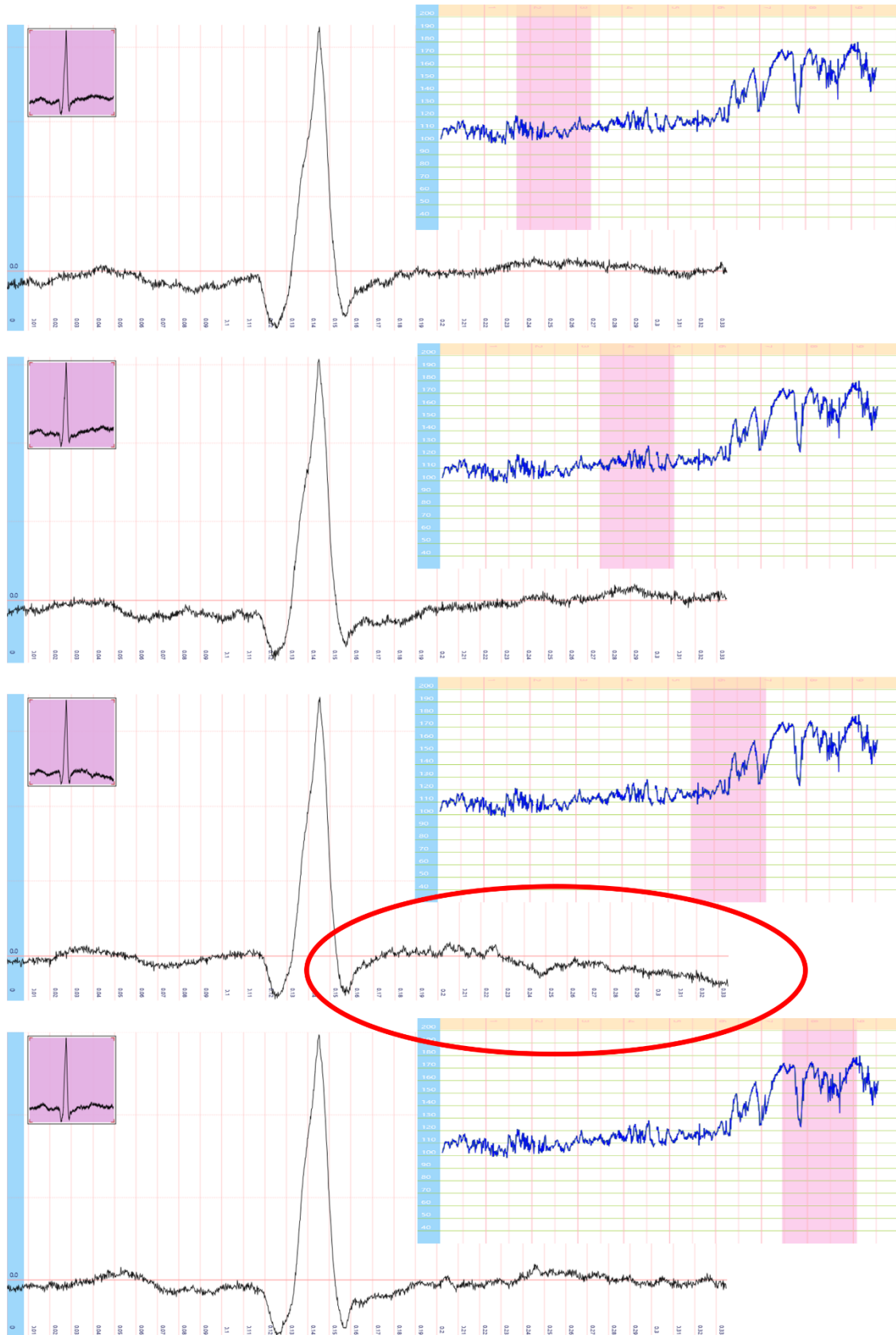
Rendszerünk lehetőséget biztosít a fECG komponensek (hullámok és intervallumok) időtartamának pontos lemérésére. A szakirodalomban már foglalkoztak az egyes magzati szívesemények normál időintervallumainak meghatározásával. Ezek a mérések a 20. terhességi héten történtek. (P wave length 43.9 ms, PR interval 102.1/91.7 ms, QRS duration 47.2/40.7 ms, QT interval 224.0/242.3 ms and T wave duration 123.8 ms) [78, 79] A mi méréseink a terhesség 36-40. hetében történtek. Az általunk kapott értékek: P hullám 47-52ms, PR intervallum: 95-103ms, QRS intervallum 48-60ms, QT intervallum: 200-235ms, T hullám: 133-145ms. Irodalmi adatok szerint a szív különböző szöveteinek eltérő az ingervezetési képessége: lásd korábban [21]. Ischaemiás állapotban a szívizom vezetési sebessége lelassul. [80] A szív depolarizációjának és repolarizációjának az ideje a szív növekedésével arányosan megnyúlik, és ez jól kitűnik a fenti adatokból is. Rendszerünk három csatornás biológiai erősítőt tartalmaz, ezért párhuzamosan három elvezetésen keresztül vizsgáljuk a magzati szívet, három különböző irányból figyeljük azt.

A magzat mozgása során látható, amint a magzati szív elektromos tengelye „átvándorol” az egyik elvezetésből a másikba. Elegendő egy – a legalkalmasabb – csatornán beazonosítani a magzati jeleket, hiszen a többi elvezetésben teljesen szinkronban vannak a magzati jelek.



46. ábra Rendszerünk által a három elvezetésben kikalkulált alakhú magzati EKG. Az első csatornán látható magzati EKG amplitúdója $20\mu\text{V}$ alatt van, de a legjobb esetben (3-as csatorna) sem haladja meg a $41\mu\text{V}$ -ot.

A szoftvert úgy fejlesztettük, hogy lehetőség legyen a CTG görbe adott szakaszában szereplő magzati szív ciklusok átlagolására. Ahhoz, hogy a hasznos-jel/zaj arány még elfogadható legyen, ezt az időintervallumot úgy állítottuk be, hogy körülbelül 200-300 magzati ciklust átlagoljunk (1.5-2 perc). Az egér mutatót (*mouse cursor*) folyamatosan végig vezetve a CTG görbén a számítógép valós időben elkészíti az adott szakaszhoz tartozó alakhú magzati EKG-t.



47. ábra A szoftvert úgy fejlesztettük, hogy lehetőség legyen az egérmutató mozgásával adott szakaszt kijelölni, és csak azt a részt átlagolni. Megfigyelhető, hogy dohányzás elkezdése után 5-6 perccel a magzati szívfrekvencia

jelentősen megugrik, és a szívfrekvencia gyorsulás alatt a magzati EKG T hulláma megváltozik, majd visszaáll az eredeti formára.

Nem meglepő módon - nem találtunk kifejezett ischaemiás eltérésre utaló jelet a magzati EKG-ban. A magzat jóval nagyobb terhelésre is „fel van készítve”, mintsem egy-két szál cigaretta maradandó károsodást okozzon benne. Több kísérlet során is megfigyeltük azonban, hogy a dohányzás elkezdése után néhány perccel, amikor a magzati szívfrekvencia megemelkedik, a T hullám morfológiájában megváltozik, majd a már emelkedett „plató” szakaszon a kiindulási alakhoz válik hasonlónak. Ennek oka valószínűleg egy magzati kompenzációs folyamat, mely további vizsgálatokat igényel.

Megbeszélés

A kidolgozott elektrofiziológiai rendszerünk (hardware és software) számos olyan fiziológiai területen alkalmazható, ahol az elvezethető elektromos jel olyan kicsi, hogy a hagyományos eddig használt, vagy a forgalomban lévő készülékekkel nem detektálható. Ide tartozik többek között a magzati EKG, magzati EEG, a felnőttkori EKG-ban a HIS kötegi potenciál és mikropotenciálok elvezetése, de az újszülöttkori hallás és látásvizsgálat területei is. A PhD értekezésben a fejlesztés alatt lévő technológiánk segítségével elsősorban a magzati EKG regisztrálás során nyert eredményeket, perspektívákat foglaltuk össze. A szülés alatti, fejbőr elektróddal elvezetett direkt magzati EKG már forgalomban lévő eszközzel (STAN módszer [4]) – korlátokkal ugyan - de lehetséges. Ebben a témában hazai közlemény is megjelent.[30] Ugyanakkor a terhesség alatti, az anya hasfaláról történő magzati EKG regisztrálás (indirekt magzati EKG) nemzetközi szinten sem megoldott [20, 44, 57]. A saját fejlesztésünkkel csaknem egyidőben jelent meg a Monica AN24 nevű készülék, mely a magzati EKG noninvazív vizsgálatára készült, de ellentétben a mi rendszerünkkel, elsősorban a magzati szívfrekvencia meghatározására és nem az alakhú magzati EKG készítésére alkalmas.

Rendszerünkkel képesek vagyunk a terhesség harmadik trimeszterében, az anyai hasfalról elvezetve az esetek közel 80%-ban alakhú magzati EKG-t előállítani. Az eszköz használata nem igényel magasan képzett személyzetet. Viszonylag alacsony bekerülési költsége széles körű használatát tenné lehetővé. Rutin szűrővizsgálatként alkalmazva a noninvazív modult, a szívfejlődési rendellenességek nagyobb százalékát ismerhetnénk fel, hiszen amint korábban is írtuk, a szívfejlődési rendellenességek nagy része okoz EKG eltérést. [29] Napjainkban rutin UH szűrővizsgálatok során a szívfejlődési rendellenességeknek csupán felét sikerül felismerni. [81-83] Amennyiben UH vizsgálat előtt lehetőség lenne noninvazív magzati EKG-t készíteni, fokozott figyelemmel lehetne ultrahang vizsgálatot végezni – esetleg centrumban – a „suspect” esetekben. A szívfejlődési rendellenességek felismerése mellett a terhesség alatti indirekt magzati EKG talán még nagyobb jelentőségű a méhen belüli oxigénhiányos állapotok, a lepényi elégtelenség időben történő kiszűrésében elsősorban patológiás terhességek esetén (hypertonia, praeclampsia, diabetés, intrauterin magzati retardatio).

Irodalmi adatok alapján az intrauterin hypoxia okozta központi idegrendszeri károsodások az esetek 10-15%-ban már a szülést megelőzően kialakulnak. [84, 85]. A terhesség második-harmadik trimeszterében éppen ezért nagy jelentősége van a magzat méhen belüli állapotának megítélésére. A szülészeti gyakorlatban jelenleg használt módszerek (non-stressz teszt, oxytocin terheléses teszt, ultrahang doppler flowmetria) nem kellően prediktívek [1], falls pozitív és falls negatív eredmények is gyakoriak. Az indirekt magzati EKG, elsősorban az ST szegmentum objektív vizsgálatával korábban felfigyelnénk az esetleges vészhelyzetekre. [86]

Ahhoz, hogy értékelhető magzati EKG-t állítsunk elő, mindenképpen szükséges az abdominális felvétel „megtisztítása” az anyai jelektől. [87, 88] Terhesség alatt az anyai szívfrekvencia megemelkedik [89], így az anyai EKG TP intervalluma annyira lerövidül, hogy egy teljes magzati szív ciklus nem fér el azon (ezen a szakaszon alig lenne jelen az anyai zavaró jel). A magzati és anyai jelek elkerülhetetlenül egymásra tevődnek. Ebből adódóan rendszerünknek korlátai is vannak. Rendszerünk egyelőre figyelmen kívül hagyja azt a tényt, hogy a szívfrekvenciától függően a QT intervallum hossza megváltozik [90], így az anyai jel kiszűrése során célszerű lenne több átlaggal dolgozni, melyeket frekvencia függően alkalmaznánk dinamikusan. Ez a változás az abszcissa mentén történik, ám a légzés hatására az EKG görbék amplitúdója is megváltozik, tehát az ordináta irányában is megkülönböztetett átlag használata jön szóba. Nagyszámú magzati szívesemény átlagolásával a fent említett hibaforrások csökkenthetők. A vizsgálat kivitelezéséhez fontos, hogy a vizsgált magzat nyugalomban legyen, hiszen a mozgási műtermékek ellehetetlenítik a kiértékelést. Az anyai szíveseményekkel ellentétben, melyek periodikusan ismétlődnek és morfológiailag is hasonlóak, az EMG (elektromiográfia) műtermékek egyszerre több forrásból is származhatnak. Az EMG-nek nincsen „Gauss eloszlása” [91], valamennyi izom elektromos aktivitása külön forrásként szerepel az EMG-ben, és így annak morfológiája is változó. Jelenleg kutatások folynak a méhen belüli magzat mozgásának objektív elemzésére, melyből a magzat állapotára próbálnak következtetni. A vizsgálatok alapjául a vektorkardiográfiát veszik. [92]

A magzat elmozdulása során a statikus helyzetben levő elektródákhoz képest megváltozik a magzati szív elektromos tengelye, így az átlagolás során (amikor több irányú elvezetést egybe átlagolunk) szintén fals eredményt kaphatunk. A magzati szív elektromos tengelyét korábban már kimérték, és $+100^\circ$ és $+160^\circ$ között állapították meg medián értéként $+134^\circ$ -ot találtak terminusban lévő magzatoknál, szülés alatt [78]. A fentiek alapján és az irodalomban is jelzett nehézségek ellenére eddigi eredményeinket, az indirekt magzati EKG alkalmazását már a gyakorlatban is sikerült bevezetnünk a dohányzó terhesek magzatainak EKG vizsgálata során. Méréseink során megfigyeltük, hogy különbséget kell tenni erős dohányosok (napi több, mint 10 szál cigaretta) és alkalmi dohányosok között. Ez utóbbiaknál a mérhető eltérés nagyobb, mint az erős dohányosoknál. Ennek okát a kompenzációs mechanizmusokban látjuk, melynek mechanizmusos további vizsgálatokat igényel.

Korábban már vizsgálták a nikotin hatását felnőtt EKG-re [93]. A tanulmány szerint nem változtatja a szívfrekvenciát, és nem okoz ischaemiás eltéréseket sem. A dohányzás alatt a magzati szívfrekvencia alapfrekvenciájának megemelkedése valószínűleg hypoxiával hozható összefüggésbe. Korábban már vizsgálták elektrofiziológiai módszerekkel a dohányzás magzati szívre kifejtett közvetlen hatását [55]. A vizsgálat elsősorban HRV (*heart rate variability*) analízisen alapult. Eredményeik alátámasztják a mi eredményeinket: dohányzás alatt mind a rövid, mind pedig a hosszú távú variabilitás megváltozik. A változás reverzibilis, és olyan eltéréseket mutat, amely gyakrabban fordul elő kóros kardiovaszkuláris állapotokban felnőtteknél. Nem találtunk az irodalomban adatot arra, hogy a magzati EKG alaki változását vizsgálata volna dohányzás alatt.

Összességében elmondhatjuk, hogy a dohányzás elektrofiziológiai módszerekkel kimutatható változást okoz a magzatban, a magzati szívműködésben. A változás elsősorban a magzati szívfrekvencia variabilitásban mutatkozik meg, és a felnőttekre stressz állapotban jellemző mintát mutat. Ezáltal bizonyítottuk, hogy dohányzás alatt a magzat stressz hatásnak van kitéve. Az ismert hosszútávú hatások mellett igazolható a rövid távú káros hatás is. A magzati EKG morfológiai változásainak vizsgálata és a működésbe lépő kompenzációs mechanizmusok vizsgálata további kutatások tárgyát képezheti.

Szülés alatt, burokrepedést követően magzati fejbőr elektróddal végzett direkt elvezetésből rögzített magzati EKG egységünk a forgalomban lévő STAN készülék [94-96] tudását nem csak eléri, de a rendszer továbbfejlesztésével, a telemetria alkalmazásával meg is haladhatná azt. A STAN készülék a kiindulási ST szakasz szintjéhez viszonyítva figyeli az eltéréseket és generál figyelmeztető STAN eseményt. Így, ha már eleve hypoxiás a magzat, akkor a kóros ST szakaszt tekinti normálnak, és a kóros jelzés elmarad. Rendszerünk képes az átlagolt magzati EKG-t elemeire bontani, így az ST szakaszt az izoelektromosnak számító PR szegmentum szintjéhez viszonyíthatná [97].

Vizsgálták a direkt és az indirekt magzati EKG, valamint a hagyományos CTG készülékek által kalkulált frekvenciagörbék korrelációját is (**Bland-Altman plot**). Addig, amíg az EKG alapú frekvencia meghatározások csaknem tökéletesen egybevágnak, a CTG által készített frekvenciagörbék szignifikáns eltérést mutatnak a direkt magzati EKG-hoz képest [98]. A CTG készülékek az esetleges rövid regisztrációs hiba során kieső szívfrekvenciát a korábbiak alapján kalkulálják.

Elektrofiziológiai rendszerünk további alkalmazása során talán a legnagyobb, eddig még alapjaiban is alig vizsgált terület a szülés alatt, fejbőr elektróddal elvezetett magzati EEG lehet. A direkt magzati EEG vizsgálata szülés alatt óriási perspektívával kecsegtet, hiszen közvetlenül és folyamatosan figyelhetnénk azt a szervet (agy), melytől az egész várható életminőség a leginkább függ. [69] A módszert, az EEG elvezetést már sikerrel alkalmaztuk, de az EEG görbe kiértékelésének kidolgozása további munkát igényel. Az EEG során nyert eredményeket érdemes lenne összevetni a direkt magzati EKG-val, a magzati fejbőrből vett vér pH vizsgálatával és a CTG görbe, valamint az UH flowmetriás vizsgálatokból származó eredményekkel.

A cél végső soron az, hogy valamilyen módon javítsuk a perinatális (szülés körüli) mortalitási és

morbidity mutatókat, hiszen egy „rosszul” sikerült terhességi kimenetel nemcsak egy család életét nehezíti meg, de az egész társadalomra komoly terhet ró. A kidolgozott elektrofiziológiai módszerünk működik, jelentőségét a patológiás terhességek során végzett nagyszámú vizsgálat, más magzati intrauterin állapotot megítélő módszerekkel történő összehasonlítással lehet majd pontosabban megítélni. Mindenesetre a magzati EKG terhesség alatti regisztrálása terén vizsgálataink a világ élvonalába tartoznak.

Új megállapítások és eredményeink

Az alapoktól építkezve – felhasználva a technológia nyújtotta lehetőségeket, és a bioinformatika nyújtotta hatalmas erőforrásokat – sikerült olyan hardvert és szoftvert alkotnunk, mely lehetővé teszi az alakhú magzati EKG regisztrálását – a terhesség harmadik trimeszterében – az anya hasfalán keresztül az esetek közel 80%-ban.

Az általunk fejlesztett biológiai erősítő nagyfrekvenciás mintavételezést tesz lehetővé a környezeti zaj szintjének minimálisra csökkentése mellett. Telemetriás és opto-csatolt jelátvitelt is alkalmazunk.

Szoftverünkben új jelfeldolgozási algoritmusokat fejlesztettünk ki. Új módszert dolgoztunk ki az esetünkben zavaró anyai jelek kiszűrésére, új csúcsetektor algoritmust alkottunk. Ötletes megoldással sikerült a biológiai jeleket automatikusan összetevő elemeire bontani.

Sikerült felhasználnunk a cardiotocograph (CTG) doppler jelzéseit magzati szívesemények szinkronizálásához.

Dohányzó kismamákat vizsgáltunk rendszerünkkel, és igazoltuk, hogy a dohányzásnak közvetlen hatása van a magzati EKG-ra, elsősorban a magzati szívfrekvencia variabilitás változik meg, és olyan mintát mutat, mint stresszhelyzetben a felnőttek szíve. Dohányzás alatt megváltozik a magzati EKG T hullámának morfológiája is.

Rendszerünkkel sikerült indirekt módon is vizsgálni a szív mikropotenciáljait, úgymint a His potenciál, illetve utópotenciálok. Az utópotenciáloknak közvetlen szerepe van a hirtelen szívhalál kialakulásában, ezért nagyon nagy jelentőségű, hogy már ambuláns vizsgálattal is hozzáférhünk ezen információkhoz.

Direkt elvezetésből (magzati fejbőr elektródán keresztül) igen jó felbontásban vagyunk képesek magzati EKG-t előállítani valós időben. Rendszerünk a STAN készülékek támogatását képes nyújtani.

Új módszert dolgoztunk ki a magzati EEG valós idejű regisztrálásához szülés alatt, mely módszer még teljesen egyedülálló a világon és a magzati fejbőr vérvétel igen potens alternatívája lehet, hiszen a magzat központi idegrendszerének épségét valós időben vizsgálhatjuk.

Végezetül pedig rendszerünk alkalmas az újszülöttek látás és hallás vizsgálatára a kiváltott agytörzsi potenciálok mérésén keresztül.

Köszönetnyilvánítás

Mindenek előtt Dr. Kellényi Lórándnak szeretnék köszönetet mondani, aki önzetlen munkájával, fáradságot, időt és pénzt nem sajnálva támogatta munkámat. Sok évtizedes szakmai tapasztalata nem csupán a kitűzött célunk megvalósításában segített, de igen érdekes gondolati eszmefuttatásokra is hívott. Fiatalokat megszegyenítő lelkesedésével mindig további munkára ösztönzött. Megtiszteltetés számomra, hogy a tanár úr tanítványai között tudhatom magam.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Szilágyi Andrásnak is, egykori főnökömnek, aki meglátta érdeklődési területemben a fantáziát, és lehetőséget adott arra, hogy munkánkat végezhessük. A tudományos életben szerzett jártassága, rutinja nagy segítséget nyújtott az elvégzett kísérletek, eredményeink közzétételében, leközlésében. Külön köszönöm neki a lehetőséget, hogy nemzetközi konferenciákon mutathattam be munkásságunkat.

Szeretnék köszönetet mondani a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház vezetőségének is. Az elmúlt években több alkalommal is a kórház által szervezett tudományos üléseken a legjobb előadás címét ítelték meg számomra, illetve az Arató Miklós pályázat díjazottjainak megtisztelő, és igen szűk körébe is érdemesnek tartottak. Bátorításukkal és elismerésükkel további kitartásra ösztönöztek.

Végezetül pedig köszönöm a családomnak, hogy mindenben támogattak.

Kaposvár, 2017. november 01.

Dr. Péterfi István

Irodalomjegyzék

1. Sultana, J., et al., *Comparison of normal and abnormal cardiotocography with pregnancy outcomes and early neonatal outcomes*. Mymensingh Med J, 2009. **18**(1 Suppl): p. S103-107.
2. Clark, S.L. and R.H. Paul, *Intrapartum fetal surveillance: the role of fetal scalp blood sampling*. Am J Obstet Gynecol, 1985. **153**(7): p. 717-20.
3. Butterwegge, M., *[Continuous monitoring of fetal well being during birth--the end of fetal pulseoximetry?]*. Z Geburtshilfe Neonatol, 2006. **210**(4): p. 119-20.
4. Chandrharan, E., *Foetal electrocardiograph (ST-analyser or STAN) for intrapartum foetal heart rate monitoring: a friend or a foe?* J Matern Fetal Neonatal Med, 2017: p. 1-8.
5. Kimura, Y., et al., *Measurement method for the fetal electrocardiogram*. Minim Invasive Ther Allied Technol, 2006. **15**(4): p. 214-7.
6. Smyth, C.N., *Experimental electrocardiography of the foetus*. Lancet, 1953. **1**(6771): p. 1124-6.
7. Chavinie, J., M. Cannon, and C. Sureau, *[Fetal electrocardiography]*. Presse Med, 1966. **74**(36): p. 1855-8.
8. Sureau, C., et al., *[Problems of fetal cardiac rhythm. Difficulties of interpretation. Technical solutions]*. Gynecol Obstet (Paris), 1970. **69**(3): p. 259-86.
9. Rostas, L., J. Tarjan, and L. Kellenyi, *[His-bundle electrogram recorded by body-surface lead]*. Orv Hetil, 1983. **124**(32): p. 1927-30.
10. Andreotti, F., et al., *Robust fetal ECG extraction and detection from abdominal leads*. Physiol Meas, 2014. **35**(8): p. 1551-67.
11. Neilson, J.P., *Fetal electrocardiogram (ECG) for fetal monitoring during labour*. Cochrane Database Syst Rev, 2015(12): p. CD000116.
12. Julianna, C., *Élettani alapismeretek*, in *Nyugalmi potenciál*. 2011.
13. Johnstone, B.M., F.H. Shaw, and S.E. Simon, *The non-correlation of bioelectric potentials with ionic gradients*. J Gen Physiol, 1956. **40**(1): p. 1-17.
14. Tamagawa, H. and K. Ikeda, *Generation of membrane potential beyond the conceptual range of Donnan theory and Goldman-Hodgkin-Katz equation*. J Biol Phys, 2017.
15. Gunn, R.B. and P.F. Curran, *Membrane potentials and ion permeability in a cation exchange membrane*. Biophys J, 1971. **11**(7): p. 559-71.
16. Jobbágy Ákos, V.S., *Orvosbiológiai mérés-technika*. 2013. p. 205.
17. Antalóczy, Z., *Gyakorlati elektrokardiográfia*. 1979, Budapest: Medicina Könyvkiadó.
18. Rubel, P. and P. Arnaud, *Display of the vectorcardiograms with a new complementary loop of formula $Z = f(\text{square root } X^2 + Y^2)$* . Med Prog Technol, 1976. **3**(4): p. 175-9.
19. Péterfi István, S.T., *A vektorkardiográfia számítógépes modellezése és tanulmányozása*. Orvostudományi értesítő, 2003. **76**(4).
20. Sameni, R. and G.D. Clifford, *A Review of Fetal ECG Signal Processing; Issues and Promising Directions*. Open Pacing Electrophysiol Ther J, 2010. **3**: p. 4-20.
21. Fonyó, A., *Az orvosi élettan tankönyve*. 1999, Budapest: Medicina Könyvkiadó.
22. Minino, A.M., et al., *Deaths: final data for 2004*. Natl Vital Stat Rep, 2007. **55**(19): p. 1-119.
23. Pajkrt, E., et al., *Fetal cardiac anomalies and genetic syndromes*. Prenat Diagn, 2004. **24**(13): p. 1104-15.
24. Carvalho, J.S., et al., *Improving the effectiveness of routine prenatal screening for major congenital heart defects*. Heart, 2002. **88**(4): p. 387-91.

25. Vintzileos, A.M., et al., *Intrapartum electronic fetal heart rate monitoring versus intermittent auscultation: a meta-analysis*. *Obstet Gynecol*, 1995. **85**(1): p. 149-55.
26. Goodlin, R.C., *Intrapartum electronic fetal heart rate monitoring versus intermittent auscultation: a meta-analysis*. *Obstet Gynecol*, 1995. **85**(4): p. 643; author reply 643-4.
27. Bader, T.J. and M.A. Morgan, *Intrapartum electronic fetal heart rate monitoring versus intermittent auscultation: a meta-analysis*. *Obstet Gynecol*, 1995. **85**(4): p. 643; author reply 643-4.
28. American College of, O. and Gynecologists, *ACOG Practice Bulletin No. 106: Intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles*. *Obstet Gynecol*, 2009. **114**(1): p. 192-202.
29. Peters, M., et al., *Monitoring the fetal heart non-invasively: a review of methods*. *J Perinat Med*, 2001. **29**(5): p. 408-16.
30. Farkas B, H.L., Rác S, Hatzipetros I, Drozgyik I, Bódis J, *A direkt magzati elektrokardiogram STAN® módszerrel való elemzésének áttekintése*. *Magyar Nőorvosok Lapja*, 2013. **76**(3): p. 5-9.
31. Greene, K.R. and K.G. Rosen, *Long-term ST waveform changes in the ovine fetal electrocardiogram: the relationship to spontaneous labour and intrauterine death*. *Clin Phys Physiol Meas*, 1989. **10 Suppl B**: p. 33-40.
32. Westgate, J., et al., *Randomised trial of cardiotocography alone or with ST waveform analysis for intrapartum monitoring*. *Lancet*, 1992. **340**(8813): p. 194-8.
33. Amer-Wahlin, I., et al., *Cardiotocography only versus cardiotocography plus ST analysis of fetal electrocardiogram for intrapartum fetal monitoring: a Swedish randomised controlled trial*. *Lancet*, 2001. **358**(9281): p. 534-8.
34. Goldberger, A.L., et al., *PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: components of a new research resource for complex physiologic signals*. *Circulation*, 2000. **101**(23): p. E215-20.
35. Martens, S.M., et al., *A robust fetal ECG detection method for abdominal recordings*. *Physiol Meas*, 2007. **28**(4): p. 373-88.
36. Khamene, A. and S. Negahdaripour, *A new method for the extraction of fetal ECG from the composite abdominal signal*. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2000. **47**(4): p. 507-16.
37. Akay M., M.E., *Examining fetal heart-rate variability using matching pursuits*. *IEEE Eng Med Biol Mag.*, 1996(15): p. 64-67.
38. Vanderschoot, J., et al., *Two methods for optimal MEEG elimination and FECG detection from skin electrode signals*. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1987. **34**(3): p. 233-43.
39. Kanjilal, P.P., S. Palit, and G. Saha, *Fetal ECG extraction from single-channel maternal ECG using singular value decomposition*. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1997. **44**(1): p. 51-9.
40. Lee, K.J. and B. Lee, *Sequential Total Variation Denoising for the Extraction of Fetal ECG from Single-Channel Maternal Abdominal ECG*. *Sensors (Basel)*, 2016. **16**(7).
41. Zarzoso, V., A.K. Nandi, and E. Bacharakis, *Maternal and foetal ECG separation using blind source separation methods*. *IMA J Math Appl Med Biol*, 1997. **14**(3): p. 207-25.
42. Zarzoso, V. and A.K. Nandi, *Noninvasive fetal electrocardiogram extraction: blind separation versus adaptive noise cancellation*. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2001. **48**(1): p. 12-8.
43. He, P. and X. Chen, *A method for extracting fetal ECG based on EMD-NMF single channel blind source separation algorithm*. *Technol Health Care*, 2015. **24 Suppl 1**: p. S17-26.

44. Ghazdali, A., et al., *A new method for the extraction of fetal ECG from the dependent abdominal signals using blind source separation and adaptive noise cancellation techniques*. Theor Biol Med Model, 2015. **12**: p. 25.
45. De Lathauwer, L., B. De Moor, and J. Vandewalle, *Fetal electrocardiogram extraction by blind source subspace separation*. IEEE Trans Biomed Eng, 2000. **47**(5): p. 567-72.
46. Schreiber, T. and D.T. Kaplan, *Nonlinear noise reduction for electrocardiograms*. Chaos, 1996. **6**(1): p. 87-92.
47. Richter, M., T. Schreiber, and D.T. Kaplan, *Fetal ECG extraction with nonlinear state-space projections*. IEEE Trans Biomed Eng, 1998. **45**(1): p. 133-7.
48. KSH, *Európai Lakossági Egészségfelmérés, 2014*, in *Statisztikai Tükör*. 2015.
49. *Dohányzási szokások. "Népegészségügyi elemzések és adatbázis" portál*; Available from: <http://www.publichealth.hu/nepc.php?mt=1&tmid=1&mmid=2&smid=16&mlink=47>.
50. Shiverick, K.T. and C. Salafia, *Cigarette smoking and pregnancy I: ovarian, uterine and placental effects*. Placenta, 1999. **20**(4): p. 265-72.
51. Cnattingius, S., *The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes*. Nicotine Tob Res, 2004. **6 Suppl 2**: p. S125-40.
52. Gilliland, F.D., Y.F. Li, and J.M. Peters, *Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **163**(2): p. 429-36.
53. Makin, J., P.A. Fried, and B. Watkinson, *A comparison of active and passive smoking during pregnancy: long-term effects*. Neurotoxicol Teratol, 1991. **13**(1): p. 5-12.
54. Rumrich, I.K., et al., *Maternal Smoking and the Risk of Cancer in Early Life - A Meta-Analysis*. PLoS One, 2016. **11**(11): p. e0165040.
55. Kapaya, H., et al., *Smoking in pregnancy affects the fetal heart: possible links to future cardiovascular disease*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2015. **28**(14): p. 1664-8.
56. Rostas, L., et al., *[ECG - telemetric registration of the bundle of His]*. Orv Hetil, 1979. **120**(37): p. 2224-4.
57. Peterfi, I., L. Kellenyi, and A. Szilagyi, *Noninvasive Recording of True-to-Form Fetal ECG during the Third Trimester of Pregnancy*. Obstet Gynecol Int, 2014. **2014**: p. 285636.
58. Devedeux, D., et al., *Uterine electromyography: a critical review*. Am J Obstet Gynecol, 1993. **169**(6): p. 1636-53.
59. Snowden, S., N.A. Simpson, and J.J. Walker, *A digital system for recording the electrical activity of the uterus*. Physiol Meas, 2001. **22**(4): p. 673-9.
60. Enrique Company-Bosch, E.H., *ECG Front-End Design is Simplified with MicroConverter*. Analog Dialogue, 2003. **4**: p. 5.
61. Rijnbeek, P.R., J.A. Kors, and M. Witsenburg, *Minimum bandwidth requirements for recording of pediatric electrocardiograms*. Circulation, 2001. **104**(25): p. 3087-90.
62. Stinstra, J.G. and M.J. Peters, *The influence of fetoabdominal tissues on fetal ECGs and MCGs*. Arch Physiol Biochem, 2002. **110**(3): p. 165-76.
63. Oostendorp, T.F., A. van Oosterom, and H.W. Jongsma, *The effect of changes in the conductive medium on the fetal ECG throughout gestation*. Clin Phys Physiol Meas, 1989. **10 Suppl B**: p. 11-20.
64. Pan, J. and W.J. Tompkins, *A real-time QRS detection algorithm*. IEEE Trans Biomed Eng, 1985. **32**(3): p. 230-6.

65. Meyer, C., J. Fernandez Gavela, and M. Harris, *Combining algorithms in automatic detection of QRS complexes in ECG signals*. IEEE Trans Inf Technol Biomed, 2006. **10**(3): p. 468-75.
66. Vereckei, A., *Current algorithms for the diagnosis of wide QRS complex tachycardias*. Curr Cardiol Rev, 2014. **10**(3): p. 262-76.
67. Puskas, S., et al., *Quantitative EEG in obstructive sleep apnea syndrome: a review of the literature*. Rev Neurosci, 2017. **28**(3): p. 265-270.
68. Zhao, J.P., et al., *Characteristics of EEG activity during high altitude hypoxia and lowland reoxygenation*. Brain Res, 2016. **1648**(Pt A): p. 243-249.
69. Thaler, I., R. Boldes, and I. Timor-Tritsch, *Real-time spectral analysis of the fetal EEG: a new approach to monitoring sleep states and fetal condition during labor*. Pediatr Res, 2000. **48**(3): p. 340-5.
70. Quint, S.R., et al., *A real-time system for the spectral analysis of the EEG*. Comput Methods Programs Biomed, 1989. **28**(1): p. 11-22.
71. Wang, G., et al., *Electrocardiogram: his bundle potentials can be recorded noninvasively beat by beat on surface electrocardiogram*. BMC Cardiovasc Disord, 2017. **17**(1): p. 82.
72. vanden Akker, T.J., et al., *Real-time method for noninvasive recording of His bundle activity of the electrocardiogram*. Comput Biomed Res, 1976. **9**(6): p. 559-69.
73. Hirao, K. and K. Hiejima, *[His bundle electrocardiogram]*. Kango Gijutsu, 1987. **33**(2): p. 232-6.
74. Rostas, L., et al., *[Late potentials in myocardial infarct registered by body surface leads]*. Orv Hetil, 1988. **129**(21): p. 1097-101.
75. Santangeli, P., et al., *Ventricular late potentials: a critical overview and current applications*. J Electrocardiol, 2008. **41**(4): p. 318-24.
76. Breithardt, G., et al., *Standards for analysis of ventricular late potentials using high-resolution or signal-averaged electrocardiography: a statement by a task force committee of the European Society of Cardiology, the American Heart Association, and the American College of Cardiology*. J Am Coll Cardiol, 1991. **17**(5): p. 999-1006.
77. Nemeth, B., et al., *New Validated Signal-averaging-based Electrocardiography Method to Determine His-ventricle Interval*. In Vivo, 2016. **30**(6): p. 899-903.
78. Verdurmen, K.M., et al., *Normal ranges for fetal electrocardiogram values for the healthy fetus of 18-24 weeks of gestation: a prospective cohort study*. BMC Pregnancy Childbirth, 2016. **16**: p. 227.
79. Chia, E.L., et al., *Cardiac time intervals of normal fetuses using noninvasive fetal electrocardiography*. Prenat Diagn, 2005. **25**(7): p. 546-52.
80. Kleber, A.G., et al., *Changes in conduction velocity during acute ischemia in ventricular myocardium of the isolated porcine heart*. Circulation, 1986. **73**(1): p. 189-98.
81. Simpson, L.L., *Screening for congenital heart disease*. Obstet Gynecol Clin North Am, 2004. **31**(1): p. 51-9.
82. Johnson, B. and L.L. Simpson, *Screening for congenital heart disease: a move toward earlier echocardiography*. Am J Perinatol, 2007. **24**(8): p. 449-56.
83. Hunter, L.E. and J.M. Simpson, *Prenatal screening for structural congenital heart disease*. Nat Rev Cardiol, 2014. **11**(6): p. 323-34.
84. Cowan, F., et al., *Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy*. Lancet, 2003. **361**(9359): p. 736-42.

85. Adamson, S.J., et al., *Predictors of neonatal encephalopathy in full-term infants*. BMJ, 1995. **311**(7005): p. 598-602.
86. Adalina Sacco, J.M., Ramesan Navaratnarajah, Matthew Hogg, *ST analysis for intrapartum fetal monitoring*. The Obstetrician & Gynaecologist, 2015. **17**(1): p. 5-12.
87. Vullings, R., et al., *Dynamic segmentation and linear prediction for maternal ECG removal in antenatal abdominal recordings*. Physiol Meas, 2009. **30**(3): p. 291-307.
88. Vullings, R., et al., *Maternal ECG removal from non-invasive fetal ECG recordings*. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2006. **1**: p. 1394-7.
89. Sohnchen, N., et al., *Maternal heart rate changes during labour*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011. **158**(2): p. 173-8.
90. Clifford, G.D., et al., *Advanced methods and tools for ECG data analysis*, in *Artech House engineering in medicine & biology series*. 2006, Artech House,: Boston. p. xv, 384 p.
91. Kaplanis P A, P.C.S., Hadjileontiadis L J, Panas S M, *Bispectral analysis of surface EMG*. IEEE Melecon, 2000. **2**: p. 770-3.
92. Vullings, R. and M. Mischi, *Vectorcardiographic loop alignment for fetal movement detection using the expectation-maximization algorithm and support vector machines*. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2013. **2013**: p. 2915-8.
93. Khoury, Z., et al., *Effects of transdermal nicotine patches on ambulatory ECG monitoring findings: a double-blind study in healthy smokers*. Cardiovasc Drugs Ther, 1996. **10**(2): p. 179-84.
94. Stout, M.J. and A.G. Cahill, *Electronic fetal monitoring: past, present, and future*. Clin Perinatol, 2011. **38**(1): p. 127-42, vii.
95. J, A., *The future of fetal monitoring*. Rev Obstet Gynecol, 2012. **5**(3-4): p. e132-6.
96. Belfort, M.A. and G.R. Saade, *ST segment analysis (STAN) as an adjunct to electronic fetal monitoring, Part II: clinical studies and future directions*. Clin Perinatol, 2011. **38**(1): p. 159-67, vii.
97. Zarafshar, S., et al., *Resting ST amplitude: prognosis and normal values in an ambulatory clinical population*. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2013. **18**(6): p. 519-29.
98. Yoshitaka Kimura, N.S., Junichi Sugawara, Clarissa Velayo, Teturo Hoshiai, Satoru Nagase, Takuya Ito, Yukari Onuma, Asami Katsumata, Kunihiro Okamura, Nobuo Yaegashi, *Recent Advances in Fetal Electrocardiography*. The Open Medical Devices Journal, 2012.

„Elektrofiziológia a szülészetben” témakörben elhangzott előadások

- 2017 Péterfi I, Kellényi L, Szilágyi A. **Effect of smoking on fetal ECG during pregnancy** – angol nyelvű előadás
- Német-Magyar Nőorvos Társasági Találkozó, Deutsch-Ungarisches Forschungstreffen (MNT VI. Szakmai Továbbképző Program) – 2017.05.26-27
- 2016 Péterfi I, Kellényi L, Szilágyi A. **“Elektrofiziológia (nemcsak) a szülészetben”** – SEN 2016 (Somogyi Egészségügyi Napok) – 2014. szeptember 8-9, Kaposvár, **I. díj.**
- Péterfi I, Kellényi L., Szilágyi A. **Electrophysiology in Obstetrics - The 24th EBCOG European Congress of Obstetrics and Gynaecology, Torino, Italy, 19th – 21st May 2016**
- 2014 Péterfi I, Kellényi L, Szilágyi A. **“Új diagnosztikai módszerek a szülészetben”** – SEN 2014 (Somogyi Egészségügyi Napok) – 2014. szeptember 4-5, Kaposvár, **I. díj.**
- „Legjobb szakmai előadásért” – SEN 2014**
„Legjobb előadói díj” – SEN 2014
- 2013 Péterfi I, Kellényi L, Szilágyi A. **„Electrophysiology in Obstetrics”**. Deutsch-Ungarisches Forschungstreffen Balatonfüred, 4-6. Okt., 2013.
- Péterfi I, Kellényi L, Szilágyi A. **„Electrophysiology in Obstetrics”** - “Arató Miklós” Scientific Application, 2013. március 21, Kaposvár, **I. díj**
- 2012 Szilágyi A, Kellényi L, Péterfi I. **„Fetales noninvasives (indirekt) EKG in der Geburtsmedizin”**. Jahrestagung der Deutsch-Ungarischen Gesellschaft (DUGGG) und 59. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynakologie und Geburtshilfe. München, 9-12. Okt., 2012.

2011 Péterfi I, Kellényi L, Szilágyi A. „**Electrophysiology in Obstetrics – Noninvasive fetal ECG**” – Diczfalusy Symposium on Reproductive health – Poster – Szeged, Hungary 2011.11.14

Péterfi I, Kellényi L. „**Alakhú magzati EKG regisztrálása non-invazív módon**” – PTE ÁOK Szívgyógyászati Klinika – Scientific abstracting – Pécs, Hungary 2011.11.04

Péterfi I., Kellényi L, Szilágyi A. „**Magzati EKG a terhesség harmadik trimeszterében**” – A Magyar Nőorvos Társaság Dél-nyugat Dunántúli Szekciójának XIII. Kongresszusa – Prezentáció – Kaposvár, Hungary 2011.09.1

Péterfi I., Kellényi L, Szilágyi A. „**Alakhú magzati EKG regisztrálása non-invazív módon**” – A Pannon Egészségügyi Napok – Poster – Siófok, Hungary 2011.09.02

Publikációk

1. **Peterfi I** , Kellenyi L , Peterfi L , Szilágyi A

The short-term effect of smoking on fetal ECG.

JOURNAL OF MATERNAL-FETAL & NEONATAL MEDICINE &: pp. 1-111. (2017)

IF: 1,826

2. Nemeth B , Kellenyi L , **Peterfi I** , Simor T , Ruzsa D , Lorinc H , Kiss I , Peter I , Ajtay Z
New Validated Signal-averaging-based Electrocardiography Method to Determine His-ventricle Interval.

IN VIVO 30:(6) pp. 899-903. (2016)

IF: 0,953

3. **Péterfi I** , Kellényi L , Szilágyi A

Noninvasive recording of true-to-form fetal ECG during the third trimester of pregnancy.

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY INTERNATIONAL 2014: Paper 285636. 5 p. (2014)

4. **Péterfi I** , Kellényi L , Szilágyi A

Alakhú magzati EKG regisztrálása noninvazív módon

MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 76:(1) pp. 20-25. (2013)

5. **Péterfi I**, Szilágyi T

Development of a low cost data acquisition and processing software

2nd International Conference of the National Neuroscience Society of ROMANIA , Neuronal excitability: from molecular level to system. Romanian academy Library , Bucharest, sept. 1-3, 2006. , Abstract book , ISBN[10]: 973-708-153-6; ISBN[13]: 978-973-708-153-7 (2006)

6. **Péterfi I**, Szilágyi T.

A vektorkardiográfia számítógépes modellezése és tanulmányozása

BULLETIN OF MEDICAL SCIENCES / ORVOSTUDOMÁNYI ÉRTESÍTŐ 76:(4) pp. 631-636. (2003)

Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

Össz IF: 2,779.