

Elektrofiziológia a szülészetben

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Dr. Péterfi István

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Doktori Iskolavezető: Prof. Dr. Kovács L. Gábor

Program vezetője: Prof. Dr. Gócze Péter

Témavezetők:

Prof. Dr. Szilágyi András

†Dr. Kellényi Lóránd



Pécsi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

PÉCS
2018

Tartalom

Tartalom	2
Bevezetés.....	3
Célkitűzés.....	4
Magzati EKG vizsgálat jelentősége, eddigi módszerei, eredménye	5
Módszer és beteganyag.....	6
Eredmények.....	6
Noninvazív (indirekt) magzati EKG	6
Direkt magzati EKG regisztrációja.....	8
Direkt magzati elektroencefalográfia (fEEG).....	8
His- és más mikropotenciálok noninvazív mérése	8
A dohányzás magzati EKG-ra kifejtett közvetlen hatása	9
Megbeszélés	10
Új megállapítások és eredményeink	12
„Elektrofiziológia a szülészetben” témakörben elhangzott előadások	14
Publikációk.....	15
Köszönetnyilvánítás.....	16

Bevezetés

A magzat méhen belüli állapotának felmérésére kevés módszer áll rendelkezésünkre. A magzati szívfrekvencia vizsgálata: **kardiotokográfia** (CTG) nélkülözhetetlen a mindennapi szülészeti gyakorlatban, ám a módszer érzékenysége és specifikitása is javításra szorul. 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 szülész orvos számára. 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. 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.

Fentiek tükrében látható, hogy komoly igény van olyan vizsgáló módszerre (módszerekre), mely használatával többlet információhoz jutunk a méhen belüli magzat állapotát tekintve a terhesség és szülés alatt. 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:

- „alakhú” (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 formahú 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, „tiszta” 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).

Magzati EKG vizsgálat jelentősége, eddigi módszerei, eredménye

A magzat méhen belüli állapotának (hypoxiás állapotok) megítélésén túl a magzati EKG egyes szívfejlődési rendellenességek, ingerületvezetési zavarok megítélésére is alkalmas. A szív fejlődési rendellenessége (*congenital heart defects*, CHD) az egyik leggyakoribb születéskori rendellenesség, és vezető haláloknak számít a születéskori fejlődési rendellenességek okozta elhalálozások között. Minden évben 125 szülésre 1 olyan szülés jut, mely valamilyen (enyhe fokútól az igen súlyosig) szívfejlődési rendellenességgel szövődik. Mind a mai napig az anyai hasfalról elvezetett magzati elektrokardiográfia nem bizonyult elég hatékonynak ahhoz, hogy már a magzati életben felhívja a figyelmünket a hypoxiás állapotokra, illetve az esetleges defektusokra. 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 közegegen át jutnak a testfelszínre.

A direkt fECG alapján a szülés alatt végzett frekvencia monitorozáshoz viszont már az 1970-es években igen nagy reményeket fűztek. Várható volt, hogy javulni fog a perinatális kimenetel. 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. Mindezek ellenére az Egyesült Államokban a szülések alatt kb. 85%-ban alkalmazzák a direkt fECG alapú szívfrekvencia monitorozást. 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.

Jelenleg említésre méltó, a kereskedelemben kapható magzati észlelő rendszer az ST szegmentum analízist is végző **STAN készülék** (STAN monitor, Neovinta 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.

Saját fejlesztésünkkel egyidőben jelent meg a **Monica AN24** nevű készülék, mely noninvazív magzati EKG-t regisztrál, de azt csupán szívfrekvencia meghatározásra, és nem alaki eltérések vizsgálatára alkalmazzák.

Módszer és beteganyag

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. noninvazív 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 fájlástevékenységének, 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.

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: lkt.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.

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

Eredmények

Noninvazív (indirekt) magzati EKG

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 jelerőssége az elektroencephalográfiában (EEG) szokásos jelszintnek felel meg, de az EEG-ben használt 30-75 Hz-es frekvenciahatárok tartományát legalább 1000Hz-re kell bővíteni.

A magzat méhen belüli helyzetének megfelelően más és más az anyai testfelületi potenciálok eloszlása. Noninvazív magzati EKG regisztrálása esetén érdemes tájékozódó jellegű ultrahangos vizsgálatot végezni, azért, hogy az elektródáinkat a lehető legjobb helyre tegyük. Több elektróda felhelyezésével páronként több elvezetést alkalmazhatunk.

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 fECG kinyerésének első lépése a hasfali felvétel megtisztítása az anyai EKG zavaró hullámaitól. Ehhez olyan algoritmust kell készíteni, mely felismeri az anyai jeleket. (általánosan elfogadott az anyai EKG R hulláma, és a széleskörben használt algoritmus a **Pan–Tompkins QRS detektor**)

Rendszerünket úgy terveztük, hogy nem csupán EKG-ból, de egyéb típusú elektrofiziológiai jelből (EEG, EEM, BERA stb.) is képes legyen „**indító/trigger**” jelet generálni. Az elektrofiziológiai méréseknél a trigger jelnek a „hasznos események” pontos, fázisban történő átlagolásában van szerepe. Speciális csúcsetektor algoritmust terveztünk, mely a kitérés irányától függetlenül, felismeri a trigger eseményeket, jelen esetben az anyai EKG R hullámát, és ez alapján néhány ciklusból elkészíti az anyai EKG görbe átlagát. Ezt követően - valós időben - a felismert anyai szív ciklusokból az algoritmusunk kivonja a korábban elkészített átlagot, így megtisztítva az abdominális felvételt az anyai zavaró jelektől. A „megtisztított” felvételre ugyanezt a csúcsetektor algoritmust alkalmazva – immár a magzati EKG R hullámát detektáljuk, és elkészítjük a magzati szívesemény átlagát.

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 egy CTG készülék akusztikus jelzéséből.

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

Direkt magzati EKG regisztrációja

A mintavételezéshez speciálisan erre a célra kifejlesztett, kereskedelmi forgalomban kapható magzati fejskalp elektródát használunk. Vajúdás beindulása során, amikor már a méhszáj státusz lehetővé teszi (legalább egy ujjnyira nyitott), illetve a művi vagy spontán burokrepedés már megtörtént, felhelyezhető a magzati fejbőr elektróda. 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. Az alakhú EKG tetszés szerint nagyítható, illetve különböző szűréseket és méréseket alkalmazhatunk rajta. 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 alakhú magzati EKG. 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 és frekvencia spektruma. A hypoxia csökkentette az alacsonyabb EEG-frekvenciákat, miközben a reoxygenizáció növelte a magasabb EEG frekvenciákat.

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 elől fekvő részre tudjuk azt felhelyezni), nem az EEG görbe alaki változását nézzük, hanem néhány másodperces szakaszok frekvencia spektrumát, melyet saját programunk automatikusan elkészít, és az EEG panelon szintérikép formájában megjelenít.

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 szerettünk volna készíteni a felnőttek szív működéséről, – noninvazív módon, hagyományos elvezetések keresztül – melyen a mikropotenciálok is vizualizálhatók. Ilyen mikropotenciál például a His

kötegi aktivitás, vagy a késői „late” potenciálok, melyeket összefüggésbe hoznak a hirtelen szívhalállal. 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. A szíveseményeket a légzés szerint szinkronizáljuk, így azonos térirányú eseményeket tudunk átlagolni.

Rendszerünket a Pécsi Tudományegyetem Szívgyógyászati Klinikáján invazív szívkatéteres beavatkozás során is sikerült tesztelnünk. A noninvazív, telemetriás méréseink tökéletesen korreláltak az invazív mérési eredményekkel.

A dohányzás magzati EKG-ra kifejtett közvetlen hatása

Vizsgáltuk dohányzó várandósoknál, a dohányzási szokásaikhoz alkalmazkodva a dohányzás közvetlen hatását a magzati szív működésre a terhesség harmadik trimeszterében. Regisztráltuk a magzati EKG-t dohányzás előtt, alatt és után. Vizsgálataink során „bit to bit” analízist végeztünk. Az egymást követő magzati R hullámokból kiszámítottuk a percre vetített magzati szívfrekvenciát, és azokat gyakorisági hisztogramon ábrázoltuk. Dohányzás alatt a domináns frekvencia megemelkedik a korábbi állapothoz képest (emelkedik az alapfrekvencia). Ez az emelkedés minimális az intenzív dohányosoknál és jelentős az alkalmi dohányosoknál.

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. Érdekes módon a magzati stresszállapot mellett több alkalommal is az anyai szívfrekvencia rövid távú variabilitásának kiszélesedését találtuk, ami az anya ellazulását, nyugalmát és „jóllétét” tükrözi.

Nem meglepő módon - nem találtunk kifejezett ischaemiás eltérésre utaló jelet a magzati EKG-ban dohányzás alatt. 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) – korlátokkal ugyan - de lehetséges. Ugyanakkor a terhesség alatti, az anya hasfaláról történő magzati EKG regisztrálás (indirekt magzati EKG) nemzetközi szinten sem megoldott. 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. Napjainkban rutin UH szűrővizsgálatok során a szívfejlődési rendellenességeknek csupán felét sikerül felismerni. 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, diabetes, intrauterin magzati retardatio).

Irodalmi adatok alapján az intrauterin hypoxia okozta központi idegrendszeri károsodások az esetek 10-15%-ban már a szülést megelőzően kialakulnak. A terhesség második-harmadik trimeszterében éppen ezért nagy jelentősége van a magzat méhen belüli állapotának megítélésére. A szülészeti gyakorlatban jelenleg használt

módszerek (non-stress teszt, oxytocin terheléses teszt, ultrahang doppler flowmetria) nem kellően prediktívek, falls pozitív és falls negatív eredmények is gyakoriak. Az indirekt magzati EKG, elsősorban az ST szegmentum objektív vizsgálatával korábban felfigyelnék az esetleges vészhelyzetekre.

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 mechanizmusa további vizsgálatokat igényel.

Korábban már vizsgálták a nikotin hatását felnőtt EKG-re. 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. 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.

Szülés alatt, burokpedést követően magzati fejbőr elektróddal végzett direkt elvezetésből rögzített magzati EKG egységünk a forgalomban lévő STAN készülék 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.

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. 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 mortalitási és morbiditási mutatókat. A kidolgozott elektrofiziológiai módszerünk működik, jelentőségét a patológiás terhességek során végzett nagyszámú vizsgálattal, 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 szívésémények 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 utópotenciálok közvetlen szerepe van a hirtelen szívhalál kialakulásában, ezért nagyon nagy jelentőségű, hogy már ambuláns vizsgálatokkal is hozzáférhetünk 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. A magzat központi idegrendszerének épségét valós időben vizsgálhatjuk.

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

„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 (Sommogyi 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 (Sommogyi 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”** – Diczfalussy 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 2011.09.10
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

Az értekezés alapját képező közlemények összesített impakt faktora: 2,779.

Köszönetnyilvánítás

Mindenek előtt Dr. Kellényi Lórándnak szeretnék köszönetet mondani, aki sajnos már nem lehet közöttünk. 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 eszmefuttatósokra 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 vezetésének 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.