

TDK-DOLGOZAT



Készítette:
HUJTER MÓNKA

ANYAI ÉS MAGZATI SZÍVRITMUS KAPCSOLATÁNAK VIZSGÁLATA

TDK DOLGOZAT

KÉSZÍTETTE: HUJTER MÓNIKA

MOLEKULÁRIS BIONIKA BSC

IV. ÉVFOLYAM

KONZULENSEK:

DR. KOVÁCS FERENC,

Professzor emeritus

DR. BALOGH ÁDÁM TAMÁS, *PhD*



PÁZMÁNY PÉTER KATOLIKUS EGYETEM

INFORMÁCIÓS TECHNOLÓGIAI KAR

2012.

Tartalomjegyzék

1. Anyai és magzati szívműködés	8
1.1. A szívműködés anatómiai és élettani alapjai	8
1.2. Magzati szívfejlődés	11
2. A szívműködés vizsgálata	13
2.1. A magzati szív vizsgálatára leggyakrabban alkalmazott módszerek . . .	13
2.2. A legfontosabb szívműködést leíró mennyiségek és mérészámok	16
2.3. A magzati szívfrekvencia variabilitásának vizsgálata	17
2.4. TOCO görbe	18
3. Az anyai szívfrekvencia alakulása a várandósság során	20
3.1. Az anyai kardiovaszkuláris rendszer szabályozása, kapcsolódási pontjai	20
3.2. A várandósság idején lejátszódó élettani változások	21
3.2.1. A kardiovaszkuláris rendszer változásai	21
3.2.2. A respiratorikus rendszer változásai	22
4. Az anyai és magzati szívfrekvencia kapcsolata	23
4.1. Az anyai állapot hatása	23
4.2. A magzati szívfrekvencia variabilitását befolyásoló tényezők	24
4.3. A vegetatív idegrendszer és a magzati szívfrekvencia variabilitásának kapcsolata	25
4.4. Az anyai és magzati szívfrekvenciák szinkronizálódásának bizonyítékai .	27
4.5. Az anyai és magzati szívfrekvenciák fázis-szinkronizálódása	28
4.6. Az anyai légzés kapcsolata a szinkronizációs képességgel	29
4.7. Az anyai és magzati szívritmus közötti szinkronizációs jelenségek meg- határozása	29
4.8. A szinkronizáció általánosabb értelmezése és a vizsgálatára megalkotott mérési terv alapjai	30

5. Mérések a Fetaphon Home Monitor rendszer segítségével	32
5.1. A mérési protokollok	33
5.1.1. A klasszikus protokoll	33
5.1.2. Önállóan kialakított terheléses protokoll	35
5.2. A mérések helyszíne és formája	35
6. A felvételek értékelése	37
6.1. A rögzített jelek feldolgozása	37
6.1.1. Előfeldolgozás	37
6.1.2. Feldolgozás és megjelenítés	38
6.2. Az elemzésre kiválasztott felvételek	40
6.3. A felvételek statisztikai elemzése	41
6.3.1. Az ütések között eltelt idők átlagának és mediánjának vizsgálata	41
6.4. Spektrálanalízis	43
6.5. Feltételezett szinkronizációs szakaszok detektálása	45
7. Összefoglaló következtetések és továbbfejlesztési lehetőségek	47
7.1. Az eredmények kiemelt jelentősége	47
7.2. A mérési és elemzési folyamat korlátai	47
7.3. A magzati szívfrekvencia variabilitásának érzékenysége és modellalkotás- ra vonatkozó hatása	48
7.4. Kitekintés egy lehetőségekkel teli szemléletváltás felé	48
Irodalomjegyzék	51

Összefoglaló

Az idegi szabályozás alatt álló integrált élettani rendszerek kölcsönhatásának szép példái az anyai és magzati szívfrekvencia kapcsolatából fakadó jelenségek, melyekről a szakirodalom számos esetben bizonyítani tudta, hogy korántsem véletlen folyamatok eredményei. A komplex rendszerdinamika kialakításáért számos külső és belső tényező összehangolt változása felel, melyek központja az anyai környezet. A magzati szívritmus változása ugyanakkor amellett, hogy az édesanya fiziológiás állapotával való érzékeny kölcsönhatást igen jól leírja, a magzat méhen belüli idegi fejlődésének kiváló indikátora, így a prenatális diagnosztika fontos alappillére.

Az anyai és magzati szívfrekvencia kapcsolatának tanulmányozása során kapcsolódási pontokat kerestem a két közvetetten összefüggő rendszer között, olyan alapvető élettani folyamatoktól kiindulva, mint anyai és magzati szív fejlődése, működése, illetve az anyai szív- és légző rendszerrel való összehangolt változásának hatása. A témához kapcsolható felvetések igazolásának céljából klasszikus és egyénileg megtervezett protokollú méréseket végeztem egy fonokardiográfiás, non invazív eszköz felhasználásával. A káros besugárzásoktól mentes műszer segítségével a magzati szívhangok akusztikus jelként kerülnek rögzítésre, amelyek alapján a megfelelő feldolgozást követően, a magzati szív működés vizsgálhatóvá válik.

A felvett jelek analízise során elsősorban a pontos magzati és anyai szívfrekvencia értékek, illetve olyan ezekre épülő paraméterek meghatározására koncentráltam, mint a szívfrekvencia variabilitása, a variabilitás spektruma, valamint a spektrumból meghatározható hagyományosan alkalmazott mérőszámok jellemzői. Ezen eredmények különböző szempontok szerinti összevetése lehetőséget biztosít az anyai és magzati szívritmus szinkronizációs jelenségeinek felderítésére, illetve annak meghatározására, hogy az anyai szervezet élettani hatását a felvételek alapján milyen vonatkozásban volna praktikus figyelembe venni a magzati szív működés vizsgálata során.

Ezen összefüggések feltérképezése nagy jelentőséggel bír az aktív klinikumban is, hiszen ily módon újabb információkkal bővíthet a magzatok vizsgálatára alkalmas technikák napjainkban is formálódó minősítő rendszere.

Summary

The interactions of integrated physiological linkages under neural regulation are nicely represented by the maternal-fetal heart rate contacts. As we suspect from the literature, this process is not casual: many outer and inner factors are responsible together for the evolution of the complex system dynamics. In addition to describing the sensitive effect from maternal physiological state, the fetal heart rate variability is an excellent indicator of the intrauterine nervous development. Therefore it is the most important foundation stone in prenatal diagnostics.

While studying the maternal and fetal heart frequencies I looked for connection points between the two indirectly mutual linkages. I started from such basic physiological phenomena as the progression and the operation of the fetal heart and the maternal cardiovascular or respiratory changes. To verify the topic-related assumptions I recorded measurements with a non-invasive phonocardiography method following classical and special own designed protocol. The used instrument, which is wholly exempt from harmful radiation, can make acoustic sign recordings from the fetal heart rates, and creating opportunities for the subsequent analysis, providing possibility for comprehensive observation of fetal heart activity.

During the data processing, I concentrated on the accurate determination of fetal and maternal heart frequency values, and the additional parameters which can be calculated from these results above all. I focused on the examination the variability of fetal heart rate, its frequency spectrum as well as the properties of traditional spectral metrics. Comparing the results of different points of view allows detecting the maternal and fetal heart rate synchronization phenomena and specification the physiological effects of maternal body shots, what aspects have been taken into account in the research of fetal cardiac function.

Consequently, the mapping of these relationships may also be relevant to the clinical practice, since in this way new information may be added to the evolving rating system of fetal assessment techniques.

Bevezetés

A várandós édesanyák gyakran számolnak be a különleges összhangról és harmóniáról, amely magzatukhoz köti őket. Ez a meghatározó érzés bizonyára nem véletlen, hiszen az egész emberi élet során soha máskor nem találunk olyan szoros biológiai közelséget, mint amilyen kapcsolatba a születés előtti hónapokban az édesanya és gyermeke kerül. Éppen ezért a várandósság fiziológiai oldalról való megfigyelése páratlan lehetőséget jelent, két egyedi szervezet élettani együttműködésének vizsgálatára. Ugyanakkor ezen keresztül pontosabb ismereteket szerezhetünk a magzat fejlődésének állapotáról is, ami a prenatális diagnosztika számára igen fontos további információkra deríthet fényt [14].

Az idegi szabályozás alatt álló integrált élettani rendszerek - mint a szív- és légzőrendszer - igen összetett dinamikával rendelkező viselkedést mutatnak. Külső perturbáció hiányában is folyamatos a zajos fluktuáció, még azon nyugodt körülmények esetén is, melyek fizikai értelemben egyensúlyi állapotnak tekinthetők. Ez a viselkedés jelentősen eltér a feltételezett klasszikus homeosztázistól, sok szempontból inkább bizonyos fizikai rendszerek egyensúlytól távoli dinamikájához hasonlít. Szerencsére, az analitikus vizsgáló módszerek fejlődése lehetővé tette, hogy azonosítani tudjuk az említett rendszerek fiziológiai ingadozásokkal körülfont, ugyanakkor meglepően robusztus időbeli szerveződését, szélesebb skálájú idősorok esetén is [35].

Bár a szívvel kapcsolatos fiziológiai változások komplexitásának eredete még napjainkban sem teljesen tisztázott, az egyre nyilvánvalóbbnak tűnik, hogy kapcsolatban áll olyan szabályozó mechanizmusokkal, amelyek többszörös bemenetek és nemlineáris visszacsatolású kölcsönhatások hálózatát hordozzák magukban, és amelyek időbeli szerveződésének aspektusai, a különböző fiziológiai és patológiai állapotokkal összehangoltan változnak. A helyzet pedig csak tovább bonyolódik a különböző élettani rendszerek közötti nemlineáris interakciók által, mert így összekapcsolódásuk konkrét mechanizmusát a fiziológiai ingadozások elfedik, mint jelen esetben, az anyai és magzati szív összehangolódásának vonatkozásában [35].

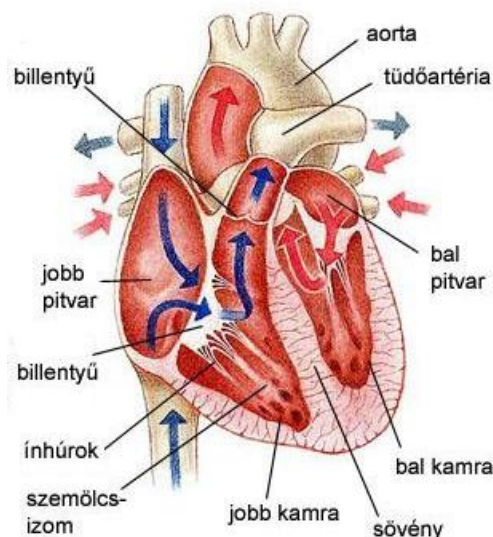
A prenatális fejlődés magában foglalja az idegi integráció kialakulását és fokozódását is a várandósság előrehaladtával. Többek között pont ezt a neurális integrációt jelzi a magzat szívritmusának és motoros aktivitásának egyre gyakoribb egybeesése a második és harmadik trimeszterben. Ugyanakkor önálló koordinációs funkciói mellett a magzat együttműködő kölcsönhatásba lép környezetével is. A magzati szívritmus amellett, hogy a prenatális fejlődés kiváló indikátora, ezt a kölcsönhatást is igen jól leírja, ezért az egyik legfontosabb jellemző a magzat fiziológiás tevékenységének szisztematikus vizsgálata során. Fontos tehát megvizsgálunk az anyai és magzati szívműködés alapvető élettani jellemzőit, különösen speciális jellemzőik és összekapcsolódási pontjaik szempontjából.

1. fejezet

Anyai és magzati szívműködés

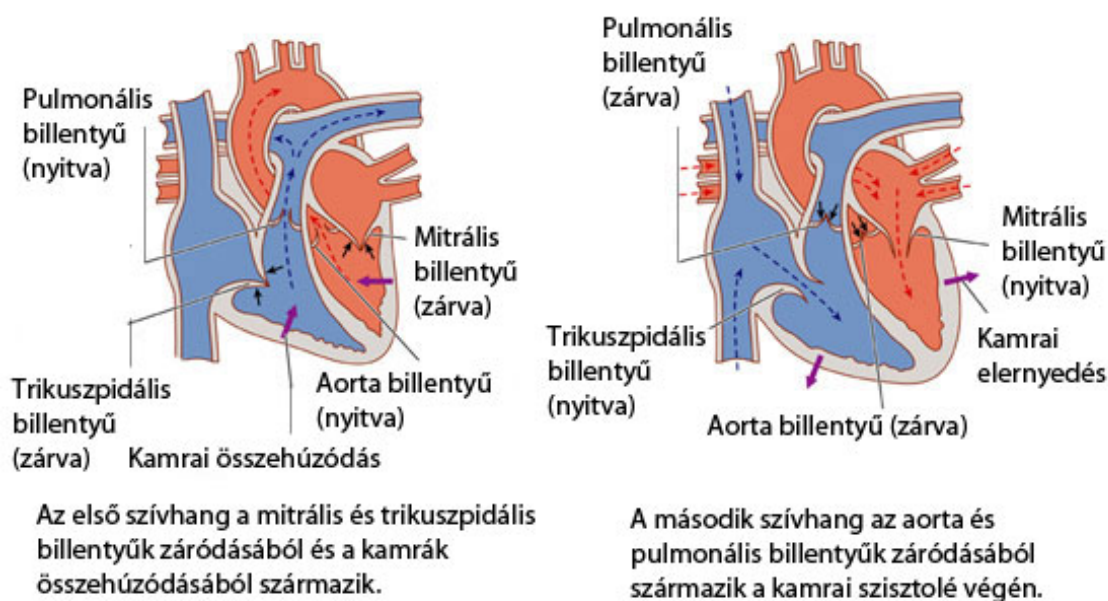
1.1. A szívműködés anatómiai és élettani alapjai

A szív kúp alakú, izmos falú üreges szerv, amely a két tüdő között, a mellüreg elülső részében fekszik. Felnőttekben a szív a szívsvény által kettéosztva, két egymással nem közlekedő jobb és bal szívfélből áll, melyeket a körbefutó barázda két-két részre, pitvarokra és kamrákra osztja. A jobb szívfél a kisvérkör, a bal pedig a nagyvérkör motorja. A kisvérkör a tüdő funkcionális keringési rendszere, amely a jobb kamrából a vénás vért a tüdőartérián (aorta pulmonaris) és ágain át a tüdőbe szállítja, ahol az oxigénnel telítődik. Az oxigén dús vér a tüdővénákon át jut vissza a szív bal pitvarába. Míg a nagyvérkör az erős izomzatú bal kamra aortájából indul ki, melynek ágain végighaladva, a vér a testben hajszálerekre oszlik, majd a visszerekbe összegyűjtve a jobb pitvarba kerül vissza. Így a nagyvérkör az egész testet friss vérrel látja el [4].



1.1. ábra. A szív felépítése és működése [47]

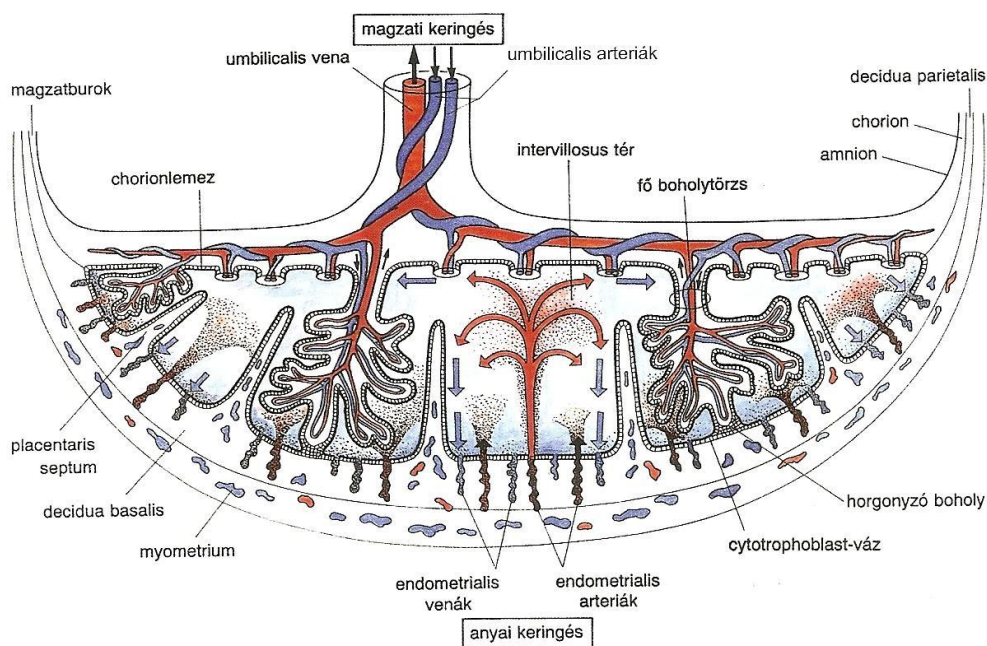
A két szívfél egy szívó-nyomó pumpához hasonlóan működik. Az izomzat összehúzódása a szisztolé, amikor a vér a szívből az artériákba áramlik. Az izomzat elernyedése pedig a diasztolé, mely során a vér visszajut a szívbe. Vér áramlásának irányát a billentyűk szabályozzák. A mitrális és a trikuszipidális billentyűk, rendre a bal és a jobb oldalon választják el a pitvarokat a kamráktól, az aorta valamint a pulmonárius billentyűk pedig a kamrák és kimenetük (aorta illetve tüdőverőaorta) között helyezkednek el. A billentyűk a szív szelepei: biztosítják, hogy a vér csak egy irányban, a pitvarokból a kamrákba, a kamrákból pedig a nagyerek felé áramolhat [2,3].



1.2. ábra. Szisztolé és diasztolé – a szívhangok eredete [48]

A magzati vérkeringés sok tekintetben eltér a felnőttétől. A méhen belül élet során sem a tüdő, sem a bélrendszer nem működik, így a magzat az oxigént és a tápanyagokat a méhlepényen át az anya véreből kapja, illetve ugyanide adja le az anyagcsere bomlástermékeit. Az anya és a magzat szervezetét a méhlepény (placenta) köti össze, amely kulcsfontosságú vérkeringési rendszerekkel bír (maternalis és fetalis placentaris circulatio) [2].

A placenta anyai részét a deciduális bazális membrán (decidua basalis) jelenti, míg a leány chorion boholy hálózata a magzati részt reprezentálja. Az anyai vér az endometriális artériákon át jut a boholyrendszer közötti bonyolult üregrendszerbe, illetve térbe (intervillosus űr), majd az elhasználódott vér az anyai vénákon keresztül kerül vissza az anyai vénás hálózatba.



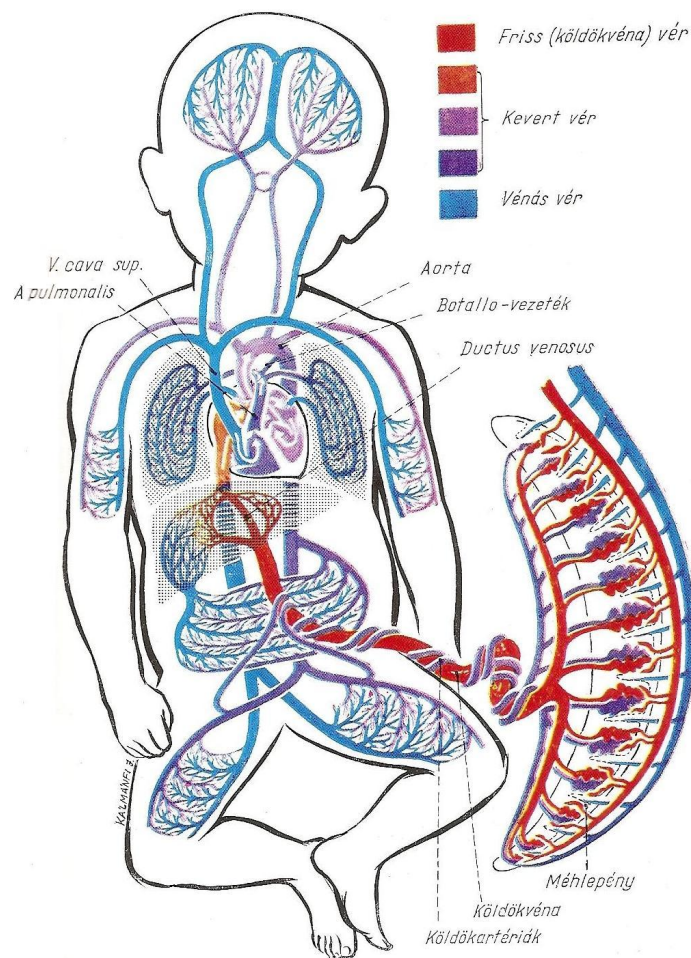
1.3. ábra. Vérkeringés a terminusban lévő méhlepényben [2]

A méhlepényben zajló keringést az artériás-vénás nyomáskülönbség, a placenta bolyhok pulzálása, valamint a méh izomzatának finom összehúzódásai tartják fenn. Az intervillózus terek vérellátása lényegében a terhesség végéig fokozatosan növekszik, és az 500-600 ml/perc értéket is elérheti.

Ugyanakkor a magzat oxigénben szegény vére a két köldökartériában érkezik a méhlepényhez, melyek az amnion alatt fő ágakra oszlanak, és a chorionlemezen áthatolva a boholytörzsekbe lépnek. Innen a bolyhok kapilláris hálózata révén a vénás rendszerbe gyűjtődnek össze, és a felfrissült vér a vena umbilicalison át jut vissza a magzatba. A magzati vérkeringési rendszer a lepényben átlagosan 100-120 ml vért tartalmaz.

Az anyai artériás vér a méhlepényből a köldökzsinórban futó köldök vénán át - részben közvetlenül, részben a májon keresztül - a magzati alsó üres visszérbe (vena cava inferior) kerül. Ezáltal az artériás vér a törzs és az alsó végtagok vénás vérével keveredve ömlik a szívbe. A kevert vér a jobb pitvarból a pitvari sövényen magzati életben jelen lévő ovális nyíláson (foramen ovale) át a bal pitvarba jut, ahonnan kiindulva az aortán keresztül az egész testet behálózza. Vagyis a magzati vérkeringés egyik legfőbb jellemzője az, hogy a vena cava inferior felől érkező, jobb pitvarba ömlő vér közvetlenül a bal pitvarba vezetődik át, míg a felső üres visszér (vena cava superior) útján beáramló vér a jobb kamrába, majd onnan az aorta pulmonarisba kerül.

Mivel azonban a magzat még nem lélegzik, a vér nem jut be a tüdőkbe, hanem a magzati korban az aorta pulmonaris és az aorta között fennálló kis összeköttetésen, az Botallo-vezetéken át az aorta kezdeti szakaszába jut [2].



1.4. ábra. A magzati vérkeringés vázlata [3]

A magzat vérkeringését, a köldökszinórban és bolyhokban való véráramlást a magzati szív munkája tartja fenn, melynek része az említett két elkerülő útvonal szabályozása is. Ezért nem véletlen, hogy a magzati szív már a korai embrionális éltben megkezd működését.

1.2. Magzati szívfejlődés

A szív a magzat első szervei között alakul ki, és jelentős fejlődésen megy keresztül már a várandósság nagyon korai szakaszában. A 21. napon már megfigyelhető a szívcső (a szív kardiogén lemezből kialakuló kezdeménye) lüktetése. A szívfejlődés legkritikusabb időszaka a megtermékenyítés utáni 3-7. hét, amikor a szív négy részre osztottsága kialakul, a magzati szív verni kezd, és megkezd a vér pumpálását a keringési rendszerében. Röviddel ezután jelennek meg a szemekkel, fülekkel és a légutakkal kapcsolatos szervi központok, ahogy azt a 1.1 táblázat is szemlélteti.

Vizsgálandó képlet	Terhességi hét
Petezsák	4-5
Szikhólyag	5-12
Embryo	6
Szívműködés	6
Együregű agy	7-8
Gerinc	7-8
Testmozgások	9
Végtagmozgások	9-10
Kézujjak	11
Állkapocs	12
Lábujjak	12-13

1.1. táblázat. A szervek és szervrendszerek megjelenési sorrendje az ultrahangvizsgálat során - fejlődési naptár [2]

A fejlettebb magzati szív ultrahang segítségével már 6. héten megfigyelhető, bár csak homályos képek rögzíthetők ebben az időszakban, és pontosabb mérésekre ekkor még nincs lehetőség [2]. A 12-14. héten (amikor a magzat súlya 30 g körüli, és megközelítőleg 7 cm hosszú), az izmok fejlődésbe kezdenek és spontán magzati mozgás figyelhető meg, amely korral előre haladva fokozódik. A 20. héttől kezdve a magzati szívverés már erősítés nélkül is hallható, de járulékos diagnosztikai információ szerezhető a szív feletti pulzusszám hallgatózás útján. [4].

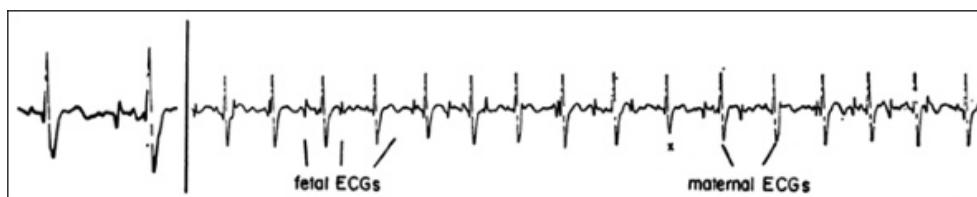
2. fejezet

A szív működés vizsgálata

2.1. A magzati szív vizsgálatára leggyakrabban alkalmazott módszerek

Magzati elektrokardiográfia

Általánosan használt vizsgálati eszköz a klinikumban a magzati elektrokardiográfia (fetal ECG), főleg a magzat szívfrekvenciájában bekövetkező változások analízise során. Az adatgyűjtés egyaránt történhet invazív és non-invazív módon. Előbbi esetében az intra-uterin elektródákat közvetlenül a magzat fejbőrére helyezik, legtöbbször közvetlenül a szülés előtt (a vajúdas alatt). Bár az invazív módszerekkel rögzített jelek jobb minőségűek a non-invazív eljárásokhoz képest, azonban az invazív vizsgálat meglehetősen kellemetlen, és csak meghatározott állapotokban használható. Ezzel szemben, a non-invazív módszerekkel való adatrögzítés során a külső elektródákat az édesanya hasára helyezik. Ezen forma előnye, hogy várandósság minden időszakában alkalmazható, ugyanakkor az elektródák felhelyezése időigényes, ráadásul alacsony az magzati EKG jel-zaj viszonya, így magzati jel a kis amplitúdó miatt sokszor értékelhetetlenné válik [7].



2.1. ábra. Anyai és magzati elektrokardiográfiás jelek. Látható, hogy jelentős különbség van az anyai és magzati jel erőssége között. Érthető, hogy utóbbi, kis amplitúdójú jelek felerősítése számos esetben komoly kihívás.

Doppler ultrahang

A hagyományos Doppler ultrahangos technikában, az ultrahang készülék magas frekvenciájú hullámokat bocsát ki, melynek egy része a szervezetben elnyelődik, másik része visszaverődik. Ennek segítségével a véredényekben történő áramlásról, keringésről is kapunk információt, így lehetőség nyílik a méhlepény vérellátásának vizsgálatára is [7].

Kardiotokográfia

A kardiotokográfia (CTG) során egyszerre rögzítik a magzati szívfrekvenciát ultrahangos jelátalakító segítségével, valamint az anyai méhösszehúzóerők erősségét és gyakoriságát egy nyomásérzékelő szenzor használatával [4]. A vizsgálat során megfigyelik, hogy ha a baba megmozdul, arra hogyan reagál az anya méhe (például összehúzódás, keményedés mértékében kifejezve), illetve ennek milyen hatása van a magzat szívfrekvenciájára [7].

Echokardiográfia

A szív ultrahang vizsgálat, vagy más néven echokardiográfia alapja a hagyományos ultrahangos technikákban rejlik. A korszerű vizsgálati módszer nagy előnye, hogy non-invazív, és minimális káros besugárzással jár. Cserébe azonban az adatrögzítés drága és sok időt vesz igénybe, ráadásul speciális, magas szintű szakismeretet igényel a pontos orvosi diagnózis [7].

Pulzus Oximetria

A pulzus oximetria elsősorban kutatási célokra kifejlesztett, új technológia, amely során a magzati vér oxigéntartalmának mérését sok esetben kiegészítik folyamatos elektromos magzati szívhang monitorozással. Az eszköz nagy pozitívuma, hogy az anya testétől függetlenül lehet a magzat artériás oxigén szaturációját monitorozni a vajúadás és szülés közben. Ugyanakkor használatának nehézsége, hogy a magzati pulzoximéter mérőfejének mindenképpen érintkeznie kell a magzati bőrfelszínnel, aminek biztosítása igen gyakran körülményes feladat [8].

Magnetokardiográfia

A magzati szív által generált rendkívül gyenge mágneses mezőt mérik a magnetokardiográfia során. Mivel ezen említett mágneses tér a magzat életkorától függően 0.3 és 3 pT között van, a vizsgálandó jeleket csak egy mágnesesen teljes mértékben leárnyékoltszobában, olyan különlegesen érzékeny vevők segítségével lehet rögzíteni, mint például a szupravezető technológiát alkalmazó SQUID (Superconducting Quantum Interference

Device). A mérés kivitelezése mellett további kihívást jelent, a magzati magnetokardiográfiás jel kiszűrése abból a közel 30 pT-s mágneses térből, amelyet az édesanya szíve hoz létre [9].

Fonokardiográfia

A fonokardiográfia lényege a szív működése által keltett szívhangok és zörejek grafikus regisztrálása. A rezgések az édesanya hasfalára rögzített érzékeny sztetoszkóppal vagy mikrofonnal vehetők fel. A módszer hatalmas előnye, hogy teljes mértékben mentes a káros sugárzástól, illetve hogy a felvett akusztikus jelből számos további fontos jellemző is kiolvasható.

A fonokardiográfiás méréseknek azonban néhány nehézsége is van [5]. Komoly kihívást jelent, hogy a fonokardiogram felvételeken sokszor jelentkeznek nem kívánt hangok is, melyek forrásai lehetnek a magzati mozgások, az édesanya szívverése, légzése, bélrendszere, vagy más külvilágból eredő zajok. Ezek korrekciója hatásosan kivitelezhető az adatfeldolgozás során, de megoldást jelenthet több mikrofonfej, vagy jól tervezett szűrők használata is. Emellett nem szabad elfeledni azt a nehezítő körülményt sem, hogy a mérés fizikai kivitelezhetősége miatt, a szívhang számos biológiai közegen (nagyívben a magzati szöveteken, magzatvízen, méhfalon, és az anya hasfalán) halad keresztül, míg eljut a mikrofonba. Ezen út alatt a jel sokszor ismeretlen paramétereknek megfelelően torzul, amit éppen ezért nagyon nehéz érdemben javítani, kompenzálni. Ugyanakkor az eszköz bizonyos betegségek, rendelleniségek, speciális diagnosztizálására egyedülállóan alkalmas, valamint mobilitása lehetővé teszi az igazán nyugodt, zavaró tényezőktől mentes felvételek készítését.

Tocometria

A tocometria elsődleges célja a méhtevékenység regisztrálása, akár külső (extrauterin), akár belső (intrauterin) módon [2]. Külső tocometria során a méhfal keménységének változását rögzítik egy ún. tocodinamóter segítségével. Egyszerűsége miatt az eljárást széles körben alkalmazzák, ugyanakkor a készülék által mért értékeket számos tényező pontatlanná teheti, melyek közül a legkritikusabb az anyai hasfal vastagsága. Belső tocometria esetén a méhüregben belül mérhető nyomásviszonyokat vizsgálják, egy erre specializált szonda segítségével. Bár az eredmény ez esetben sokkal pontosabb lehet, fellép a méhen belüli sérülés kockázata is, ezért ritkán kerül használatra.

2.2. A legfontosabb szív működést leíró mennyiségek és mérőszámok

A szívfrekvencia általános definíciója

A szívritmus sebességét leíró legfontosabb paraméter a szívfrekvencia (HR - Heart Rate). Általában a szív ütéseinek egy percre eső számát adjuk meg (BPM: beat per minute), ami az egymást követő szívutések között eltelt időből (T_{bb} : beat to beat time) könnyen számítható [5].

$$HR = \frac{60}{T_{bb}[s]} [BPM] \quad (2.1)$$

Magzati szívfrekvencia

Amennyiben az egymást követő magzati szívhangokhoz tartozó BPM értékeket egy időskála mentén ábrázoljuk, magzati szívfrekvencia (FHR - Fetal Heart Rate) görbéhez, vagy más néven tachogramhoz jutunk. Ezen görbéknek kiemelt jelentősége van az orvosi diagnosztikában, hiszen a magzat állapotának leírása során legtöbbször ezen görbe megtekintéséből indulnak ki az orvosok.

A szívfrekvencia variabilitása

A szívfrekvencia időbeli változását, vagyis az egymást követő szívutések között eltelt idők viszonyát mutatja meg a szívfrekvencia variabilitása (HRV - Heart Rate Variability). A változások mögött álló élettani jelenség általában a szív belső és külső környezetében jelentkező megváltozott terhelésekre adott alkalmazkodási válasz. A szív működés ritmusát meghatározó sinuscsomó inger diktálási ütemét több bemeneti érték egyszerre befolyásolja, melyek így közvetetten határozzák meg a szívritmust, az egyes ütések között eltelt időintervallumok hosszát, és ennek következtében a szívfrekvencia variabilitását. Az utóbbi mértéke többféleképpen is meghatározható:

- Az egymást követő szív ciklusok időviszonylatban vett hosszának páronkénti különbsége. Ezen mérőszámot általában [ms] alapú skálán adják meg.
- Az egymást követő szív ciklusok időviszonylatban vett hosszának százalékos különbségi aránya. Ebben a viszonyrendszerben az időben előbb jelentkező szív ciklushoz tartozó időintervallumhoz viszonyítunk, vagyis ezt tekintjük egész egységnek.

A magzati szívfrekvencia görbe alapján a magzati szívfrekvencia variabilitása (FHRV, azaz Fetal Heart Rate Variability) teljesen analóg módon számolható.

2.3. A magzati szívfrekvencia variabilitásának vizsgálata

A magzati szívfrekvencia különböző frekvenciaértékeken való oszcillációjának eredményeképpen a szívütések között eltelt időintervallumok nagysága folyamatosan változik, csak úgy, mint a negatív visszacsatolások reguláló hatása, vagy a kardiovaszkuláris kontroll-rendszer működésének időképletetése. A különböző frekvencia összetevők teljesítményének spektrális analízise lehetőséget biztosít a magzati szívfrekvencia értékében történő ingadozások felderítésére, valamint az idegrendszeri szabályozás különböző frekvencia mintázatokra gyakorolt hatásának közelítő becslésére. A spektrálanalízis nagy előnye, hogy magzati szívfrekvencia variabilitása és oszcillációs frekvenciája egyidejűleg számszerűsíthető. A vizsgálat során az egymást követő ütések között eltelt időintervallumok adatsorát különböző amplitudójú és frekvenciájú szinuszos függvények összegére kell bontani, segítségül hívva a gyors Fourier transzformációt. Így a magzati szívfrekvencia variabilitásában korábban láthatatlan, rövid idő alatt lezajló változások objektív módon kimutathatóvá válnak.

Miközben a spektrálanalízis révén magzati szívfrekvencia variabilitását frekvencia-tartományban dekomponáljuk, a különböző frekvencia komponensek és a specifikus szabályozó mechanizmusok közötti kapcsolatrendszer is feltérképezhető [43].

Lomb-periodogram

Esetünkben a szívritmus variabilitás mintavételezése nem egyenletes, hiszen a mintavételt maguk a szívhangok határozzák meg. A Lomb-periodogram pont ilyen nem egyenletesen mintavételezett jelek spektrálanalízisére használható módszer, melyet elsősorban olyan vizsgálatokban használnak, ahol a mintavételezés nem befolyásolható, vagy a mintavételezett értékek egy része nem használható, esetleg teljesen hiányzik [5]. A módszer nagy előnye, hogy nem igényel interpolációt és újramintavételezést, ennek köszönhetően a szívritmus variabilitás tanulmányozása során kiválóan alkalmazható, hiszen az eredeti jelet nem torzítja előfeldolgozó apparátus.

A Lomb-periodogram a diszkrét Fourier transzformáción alapszik, és annak érdekében, hogy a nem egyenletesen mintavételezett adatsor esetén is biztosítani tudja a szinusz bázis komponensek ortogonalitását, elsőként definiál egy időképletetést az $(x(t_n), n = 1, 2, \dots, N)$ bemenetekre vonatkozóan:

$$\tau(\omega) = \frac{1}{2\omega} \tan^{-1} \left(\frac{\sum_{n=1}^N \sin 2\omega t_n}{\sum_{n=1}^N \cos 2\omega t_n} \right) \quad (2.2)$$

Miután a késleltetés garantálja a periodogram idő-transzformációtól való függetlenségét, a legkisebb négyzetek módszerét alapul véve bármely tetszőleges frekvenciára kiszámítható az optimalizált becslés:

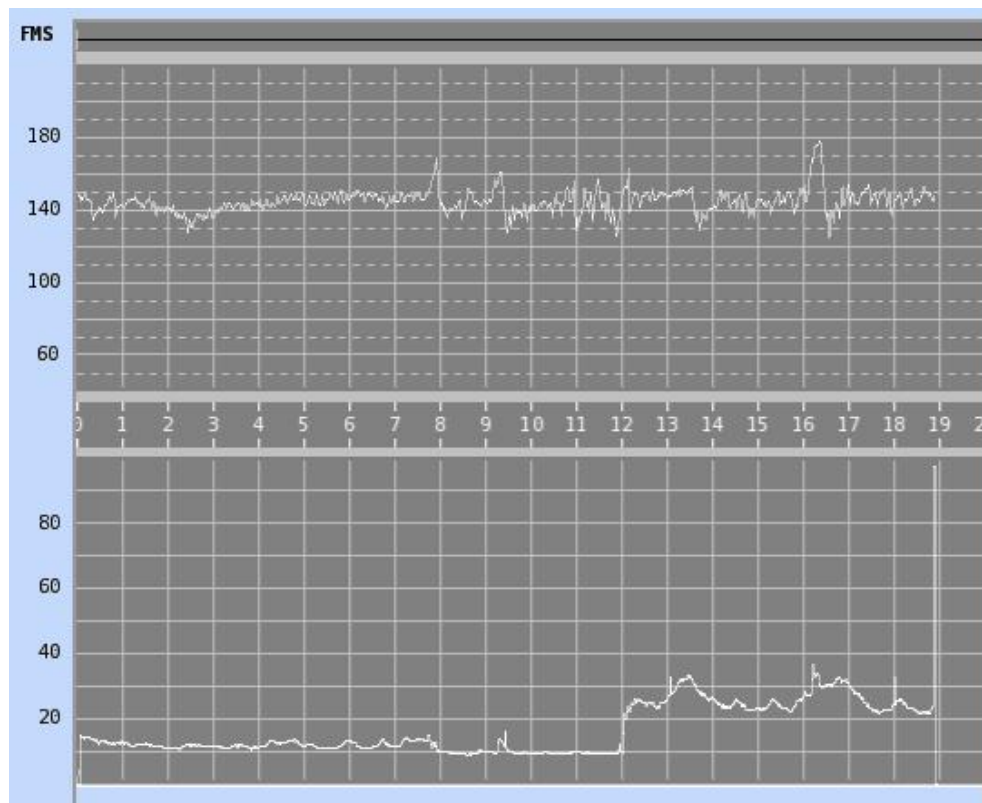
$$P_x(\omega) = \frac{1}{2} \left(\frac{[\sum_{n=1}^N x(t_n) \cos \omega(t_n - \tau(\omega))]^2}{\sum_{n=1}^N \cos^2 \omega(t_n - \tau(\omega))} + \frac{[\sum_{n=1}^N x(t_n) \sin \omega(t_n - \tau(\omega))]^2}{\sum_{n=1}^N \sin^2 \omega(t_n - \tau(\omega))} \right) \quad (2.3)$$

2.4. TOCO görbe

A méhtevékenység leírására leggyakrabban a tocometria extrauterin formájával rögzíthető TOCO görbét használják, mely a méhösszehúzóerők erősségének időbeli lefolyását mutatja. A méhkontrakciók leírására használatos legfontosabb mérőszámok [2]:

- tónus: az összehúzóerők szünetében mért alacsonyítás [Hgmm]
- intenzitás: a kontrakciók által kiváltott nyomásemelkedés [Hgmm]
- frekvencia: a jelentkező méhösszehúzóerők száma 10 perces időintervallumonként
- méhaktivitás: az összehúzóerők hatékonyságát a méhizom által kifejtett munka jól kifejezi. Mértékegysége [ME], montevidói egység, amely a méhösszehúzóerők [Hgmm]-ben mért amplitúdóinak szorzata a 10 perces időintervallumban mért összehúzóerők számával.

A TOCO görbe általában a magzati szívritmus rögzítésével párhuzamosan történik. A két görbe összevetéséből fontos járulékos információk gyűjthetők, hiszen nagy jelentőséggel bírhat, hogy a magzat szívritmusának változásával hogyan reagál az anyai méh állapotából fakadó hatásokra. Szép példa erre a 2.2 ábrán látható mérés eredménye is, melyet néhány perccel a császármetszéses szülés megkezdése előtt rögzítettem.



2.2. ábra. Párhuzamosan rögzített FHR (felső görbe) és TOCO (alsó görbe). A közvetlenül a szülés előtt készített fonokardiográfiás felvételtől leolvasható, hogy a 12. percben erős méhösszehúzóddással járó fájás kezdődött, amelyet a 16. percben a magzat szívfrekvenciájának erőteljes gyorsulása, ún. akcelerációs csúcs kísért.

3. fejezet

Az anyai szívfrekvencia alakulása a várandósság során

3.1. Az anyai kardiovaszkuláris rendszer szabályozása, kapcsolódási pontjai

Szervezetünk vérkeringési rendszere szinte állandóan változó körülményekhez alkalmazkodva teljesíti feladatát, így a kardiovaszkuláris rendszer csak igen ritkán működhet valódi nyugalmi körülmények között. Ennek közvetlen következménye, hogy a kardiovaszkuláris változók folyamatos korrekciós mechanizmusokra szorulnak [2].

A szívfrekvencia szabályozás terén a szívnek viszonylagos autonómiája van, azonban a nyugalmi szív működés frekvenciája nem felel meg a beidegzéstől befolyásolt szinuszcsomó ingerképzési frekvenciájának, sokkal inkább az autonóm idegrendszerből érkező efferens hatásokat tükrözi. A nyugalmi kardiovaszkuláris paraméterek már kisebb helyzetváltoztatásra is kifejezetten érzékenyen reagálnak. Mérhető megváltozás mutatkozik például fekvő helyzetből való felállás, kisebb mozgások, táplálkozás, és apróbb mindennapos tevékenységek végzése során is. A legnagyobb változás, mely még éppen a fiziológiás tartományokba esik, az izomműködés fokozása és a hőmérséklet ingadozásaihoz való alkalmazkodás során tapasztalható. Néhány paraméter izomtevékenységhez kapcsolódó változását a 3.1 táblázat szemlélteti [1].

A fiziológiás alkalmazkodás mellett, a szervezet bizonyos esetekben olyan súlyos, nem fiziológiás hatásoknak is ki van téve, mint a vérvesztés, erős folyadékvesztés, vagy az oxigénhiány. Ezen rendkívüli események leküzdéséhez komoly idegi és nem idegi szabályozáson alapuló rendkívüli alkalmazkodási képesség evolúciós kifejlesztésre volt szükség.

Paraméter	Nyugalom	Könnyű munka	Közepes munka	Nehéz munka	Maximális erő kifejtés
<i>Szívfrekvencia</i>	<i>60/min*</i>	<i>100/min</i>	<i>120/min</i>	<i>154/min</i>	<i>187/min</i>
Szisztolé időtartama	370 ms	286 ms	261 ms	230 ms	209 ms
Verőtérfogat	92 ml	109 ml	112 ml	125 ml	127 ml
Perctérfogat	5,52 l	10,90 l	13,74 l	19,25 l	23,74 l

3.1. táblázat. Különböző izomtevékenységeknél jelentkező szív működés fontosabb paraméterei [1]. * Meg kell jegyezni, hogy a vizsgált személy nyugalmi szívfrekvenciája az átlagosnál alacsonyabb.

A kardiovaszkuláris szabályozás alapmechanizmusa olyan meghatározott központi idegrendszeri struktúrák épségéhez és normális funkciójához köthető, melyek befolyásukat az autonóm idegrendszeri efferens idegeken (többek között a szimpatikus rostokon és a nervus vaguson) keresztül fejtik ki. Ezek a központi idegrendszeri struktúrák, mint a gerincvelő vagy a nyúltagy, az összetett szabályozáshoz szükséges információkat még magasabb központi idegrendszeri szintről: az agykéregből, limbikus rendszerből vagy a hypothalamusból kapják.

A kardiovaszkuláris rendszer funkciója ugyanakkor szorosan kapcsolódik a légzőrendszerhez is. A közvetlen mechanikai összefüggéseken túl, mind a kardiovaszkuláris, mind pedig a respiratorikus rendszer az agytörzsben koordinálódik. Ráadásul a két rendszer afferensei között közös szenzoros receptorok vannak, így az agytörzsi koordináció nem csak anatómiailag fed át, hanem neuronálisan is kapcsolt [1].

3.2. A várandósság idején lejátszódó élettani változások

3.2.1. A kardiovaszkuláris rendszer változásai

A szervezet normális működésének alapvető feltétele, hogy a szív a körülményekhez alkalmazkodva mindig megfelelő mennyiségű vért ürítsen. Nem véletlen tehát, hogy a várandósság alatt lezajló egyik legfontosabb változás a perctérfogathoz kapcsolódik. A szív perctérfogata, vagy más néven percürítése az a vérmennyiség, amelyet egy szív kamra egy perc alatt a megfelelő csatlakozó nagyérbe juttat át. Vagyis a perctérfogat a verőtérfogat (mely a végdiasztolés és a végszisztolés térfogat különbsége) és a szívfrekvencia szorzata. A perctérfogat emelkedése már a 6. terhességi héttől megfigyelhető, rendkívül gyorsan változhat, és maximumát körülbelül a 28. héten éri el, amikor akár a kiindulási értékhez képest, 30-40%-os emelkedést is tapasztalhatunk. Emellett, várandóssági időben kissé később kezdődve emelkedik a szívfrekvencia értéke

is, amely a 28-32. hét időszakára 10-15/perccel lehet szaporább, mint a terhesség előtt. A várandósság alatt a nyugalmi pulzusszám normálértékének felső határa 100/percben állapítható meg [2].

A szív munkáján kívül a vérösszetétel szempontjából is jelentős változások történnek ebben az időszakban. A plazmavolumen 40-50%-kal, míg a vörösvérsejtszám 20-30%-kal is nőhet, amely a vér jelentős felhígulásához vezet, ami nagyban (akár 20%-kal) csökkentheti a vér viszkozitását. A megnövekedett keringő vérmennyiség hatalmas jelentőséggel bír: amellett, hogy biztosítja a növekvő méretű méh és méhlepény vérszükségletét, fokozott védelmet jelent a szüléskor bekövetkező vérvesztéssel szemben.

A szív munkájának erőteljes megnövekedése tehát a várandósság természetes élet-tani velejárója, mely egészséges édesanyákban semmilyen problémát nem jelent. Ám, ha az édesanya már a várandóssága előtt szenvedett valamilyen szívbetegségben, az sokszor a terhesség alatt mutatkozik meg (az előzőekből következően általában a 24. terhességi héttől jelentkezve), vagy kóros dekompenzációt eredményez [2].

3.2.2. A respiratorikus rendszer változásai

A légzési mutatókban bekövetkező változások már a 4. várandóssági héttől kimutathatóak. A légzési perctérfogat a 40. hétre 50%-kal is megemelkedhet a kiinduláshoz képest. Fontos azonban megjegyezni, hogy a perctérfogat emelkedése főleg a légzési térfogat megnövekedése folytán jelentkezik, melyet kiegészít a gyorsuló légzési ritmus, hiszen a légzésszám csak mérsékelten emelkedik.

A várandósság végére lecsökken a funkcionális reziduális kapacitás, valamint a belégzési reverztérfogat, melyeket elsősorban a megnövekedett méretű méh rekeszre gyakorolt felfelé irányuló nyomóhatása okoz. Ezenkívül, a várandósság alatt az anya légzési mechanizmusa is folyamatosan változik, egyre jobban „pihegő” jellegű légzéstípus kezd dominálni.

Klinikai szempontból ezek a hatások kiemelten fontosak, hiszen a várandós nők fokozott oxigénellátása miatt igen rövid idő alatt kialakulhat anyai hypoxia, ami rendkívül veszélyes lehet a magzat számára is [2].

4. fejezet

Az anyai és magzati szívfrekvencia kapcsolata

4.1. Az anyai állapot hatása

Az édesanya a magzati környezet központjában áll. Éppen ezért az édesanya állapota alapvető kereteket szabhat a magzat állapotának és fejlődésének. Fiziológiai szempontból feltételezhető prenatális kapcsolat az édesanya és magzat között, hiszen különböző tanulmányok erősítik meg, hogy az édesanya és a magzat együttes állapota határozza meg a magzati szívfrekvenciát [12–16].

Ezen kutatások több esetben megmutatták, hogy a magzati szívfrekvenciában, és a szívfrekvencia variabilitásában is megfigyelhető változás az eltérő fiziológiai és pszichikai anyai állapotokhoz kapcsolódóan. Ilyen állapotot befolyásoló tényező lehet például az anyai artériás vér eltérő oxigéntartalma [20], hypotermia (alacsony testhőmérséklet) [18], ha az édesanya fizikai gyakorlatokat végez, vagy éppen alszik [19].

Bedekam és munkatársai, normális ütemű fejlődésben lemaradt magzatokat vizsgáltak, és azt találták, hogy fokozott magzati szívfrekvencia változás kíséri a nagyobb testi és légző mozgásokat amennyiben az édesanya által belélegzett levegő magas koncentrációban tartalmaz oxigént [17]. Az anyai hypothermia sok esetben magzati bradycardiahoz (normálisnál lassabb ütemű szívverés) vezethet. Továbbá azt is megmutatták, hogy a magzat szívfrekvenciájának mérséklésével reagál a tartós, hosszabb ideig végzett anyai gyakorlatokra.

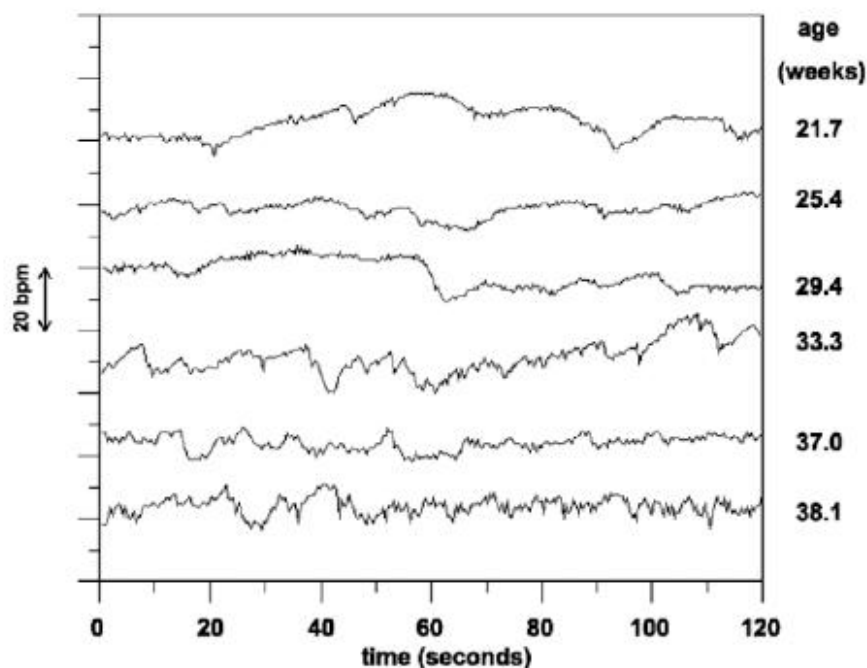
4.2. A magzati szívfrekvencia variabilitását befolyásoló tényezők

A magzati szívfrekvenciában történő változások, s így a magzati szívfrekvencia variabilitása napjainkig sem teljesen tisztázott [24]. Ennek elsődleges oka, hogy a magzati központi idegrendszer nincs teljesen kialakulva a születés időpontjában. Bár nincs közvetlen idegi kapcsolat a magzat az anya között, ismeretes, hogy az anya és a magzat külön vegetatív idegrendszere közvetetten kapcsolódik [21], így az édesanya idegi vagy fizikai állapota, valóban hatással lehet a magzatra a vérnyomás és bizonyos hormonok (például kortizol vagy katekolaminok) szintjének változtatásával [22].

Számos tanulmány bizonyítja, hogy a magzati szívfrekvencia értéke nagyban függ a magzat aktuális életciklusától [11], detection.biorhythm. Amikor a magzati szív működésbe kezd az 5-6. hét környékén, még nagyjából az anyai szívfrekvenciával megegyezően 80-85 BPM gyorsasággal ver. Az ezt követő 1 hónap alatt jelentős növekedés következik be a szívfrekvencia átlagértékében, mely naponta 3 BPM-es emelkedést jelent. Amennyiben a magzat szíve megfelelően fejlődik, az átlagos szívritmusa a 9. héten elérheti a 180-190 BPM-es értéket is. Ezt az időszakot egy kisebb lassulási periódus követi, míg végül beáll a 120-180 BPM között normálisnak minősített tartományba [2].

Ugyanakkor rövidebb távon is folyamatos változásokat észlelhetünk a magzat szívverésének ritmusa terén. Ismeretes, hogy a magzati szívfrekvenciában a cirkadián ritmushoz igazodó variációk alakulnak ki a várandósság során [23,25]. Általánosságban elmondható, hogy a magzati szívfrekvencia variabilitása még nagyban különbözik egy gyermek vagy felnőtt szívfrekvenciájának variabilitásától. Azonban a magzati vegetatív idegrendszer fejlődésével a magzati HRV-mintázatok egyre összetettebbé válnak [29,30].

Muro és munkatársai a 21, 24, 27, 30, 33, és 36 héten készítettek felvételeket egy normális fejlődésű várandósság alatt, és szignifikáns naponkénti eltéréseket tapasztaltak a rögzített felvételeken a várandósság előrehaladtával [26]. Azt is megfigyelték, hogy a napi változás amplitúdója szintén nő a folyamat során, reflektálva a magzati idegrendszeri fejlődésére.



4.1. ábra. Látható, ahogy a magzati szívfrekvencia variabilitása egyre komplexebbé válik a gesztációs időszakban előre haladva [7]

Lunshof munkacsoportja igazolta az alap szívfrekvencia napi ritmusának szignifikáns jelenlétét a megvizsgált magzati populáció 73%-ánál, valamint azt is, hogy ez a ritmus szorosan kapcsolódik az anyai szív ritmusához [28]. Utóbbiban is megfigyelték a napi ritmust, valamint a többiek között aktivitásból fakadó gyorsulásokat, melyek azonban csak az esetek 30-50%-ában jelentek meg a magzatnál. Arra a következtetésre jutottak, hogy a magzati szívfrekvencia variabilitása változik a várandósság idejével és az átlag frekvenciával, ugyanakkor független a nemtől és napszaktól.

Megfigyelt jelenség továbbá az is, hogy a pulzusszám óránkénti gyorsulása vagy lassulása a magzat egészségi állapotának alkalmas markere, például magzati tachycardia (a normálisnál szaporább szívverés) esetén [31].

4.3. A vegetatív idegrendszer és a magzati szívfrekvencia variabilitásának kapcsolata

A szinuszcsomó tüzelését az akarattól független szerveket behálózó vegetatív idegrendszer nagyban befolyásolja. Amennyiben szükség van rá, a vegetatív idegrendszer szimpatikus része, akár 3-5 másodperc alatt képes eljuttatni a szívritmus megkésztését kódoló parancsot a szinuszcsomóhoz [5]. Ennek nagy jelentősége lehet terhelés esetén, hogy a testben megnövekedett oxigénszinthez a szívritmus gyorsan adaptálódni tudjon. A szimpatikus rendszer elsősorban az erő kifejtésben, az energia

felhasználásában, a potenciális veszélyhelyzetek elhárítását végző életfolyamatokban (menekülés), illetve az éber állapot fenntartásában játszik kiemelt szerepet. A szívritmust, a szinuszcsoport befolyásolása révén azonban nem csak a szimpatikus, hanem a vegetatív idegrendszer paraszimpatikus egysége is kontrollálni tudja. Utóbbi nyugalmi állapotban biztosítja a felfrissüléshez, regenerálódáshoz szükséges, nagy energiatartalmú anyagok képzésében és raktározásában részt vevő zsigerik működését. A vegetatív idegrendszer a többi szervhez hasonlóan a szív esetében is a fejlődéssel összehangolt szabályozási egyensúly kialakítására törekszik.

Amennyiben a magzati szívfrekvencia variabilitását frekvenciatartományban dekomponáljuk spektrálanalízis útján, a különböző frekvencia komponensek és a specifikus szabályozó mechanizmusok közötti kapcsolatrendszer is feltérképezhető [43]. Míg az alacsony frekvenciájú (LF - low-frequency) spektrális tartomány a szimpatikus és paraszimpatikus idegrendszeri kontrollal is összefüggésben van, addig a magas frekvenciájú (HF - high-frequency) spektrális tartomány elsősorban a paraszimpatikus szabályozásért felel. A magas és alacsony frekvenciás spektrális tartományok aránya (LF/HF), feltehetően a már említett szimpatovagális egyensúlyt tükrözi.

A közepes frekvenciájú (MF - mid-frequency) spektrális tartomány, ami az alacsony és a magas frekvenciás tartomány között húzódik, valószínűleg a baroreceptorális reflexekkel áll kapcsolatban. Megkülönböztethető továbbá egy nagyon alacsony frekvenciájú (VLF - very low-frequency) spektrális tartomány is, melyet nem minden esetben használnak rövid idejű felvételek tanulmányozása esetén. Éppen ezért a fiziológiai vonatkozása még napjainkban sem jól ismert, mitöbb erősen kérdéses, ugyanakkor bizonyos kutatások szerint a már említett cirkadián ritmussal állhat kapcsolatban [44].

A magzat saját szívfrekvenciájára gyakorolt autonóm szabályozása folyamatosan fejlődik gesztációs életkorának előrehaladtával. Ferrazzi és munkacsoportja megállapította, hogy a HF spektrális teljesítmény (összefüggésben a vagális kontrollal) a várandósság 26. hetében ugyan még nem mérhető, azonban 36. héten már egyértelműen jelentkezik [42].

Összességében mind a LF, mind pedig a HF tartomány teljesítmény spektruma növekszik, a kettő aránya LF/HF pedig csökken a gesztációs életkorral. Ezen jelenség a paraszimpatikus hatáskör kiszélesedésének és a magzat viselkedés-mintázati fejlődésének nagy jelentőségű indikátora [45].

A tapasztalatok szerint a magzati szívfrekvencia variabilitása az idegrendszer globális állapotával kapcsolatos információkat is adhat. Sok esetben a variabilitás csillapodása az idegrendszeri aktivitás csökkenésére utalhat.

4.4. Az anyai és magzati szívfrekvenciák szinkronizálódásának bizonyítékai

Hildebrandt és Klein 1979-ben még közvetlen szív interakciót feltételezett az anyai és magzati szívritmus koordinációjának vizsgálata alapján [33]. Kutatócsoportjuk négy, 8-9. hónapban járó várandós édesanyán végezett éjszakai, anyai és magzati EKG vizsgálatot. Száz egymást követő anyai ütés alapján 85 esetben párosítani tudták a két adatsort, és annak eloszlását vizsgálták meg, hogy a magzati R időknek milyen az aránya a megfelelő RR intervallumokhoz viszonyítva. Azt tapasztalták, hogy ezen eloszlások 25%-os eltérést mutattak az egyenletes eloszlástól, kapcsolódva az ismert 2:1-es magzati/anyai szívfrekvencia arányhoz. Emellett, a magzati R csúcs időzítése körülbelül az anyai szívverés időtartamának negyedével csúszott el az anyai csúcshoz képest.

A két szívfrekvencia koordinációjának bizonyítékát publikálta Cerutti és munkacsoportja is 1986-ban. [32]. Ők 39. hétben levő várandós édesanyákon és magzatukon rögzített EKG alapján, az RR intervallumok idősorának spektrálanalízisét végezték el. Magas korrelációt találtak a két jel között a 0.1 Hz-es valamint a 0.33 Hz -es ritmusra vonatkozó frekvenciatartomány körül. Később ezt megerősítették négy 36. hétben járó édesanya esetén a 0.3-0.4 Hz-es sávban. A jelenséget gyorsított anyai lélegeztetési kísérletekkel ismerték fel, miközben a kontroll mechanizmusokat detektálták, és a fiziológiai jelekhez való alkalmazkodást minimálisnak feltételezték [36].

2003-ban Leeuwen és munkatársai, nyugalomban levő magzatokon és édesanyákon, magnetokardiográfia segítségével párhuzamosan rögzített RR intervallumok idősorait tanulmányozták, viszonylag nagy mintaszám mellett a második és harmadik trimeszter időszakából [34]. Az ő fő céljuk az volt, hogy úgy keressenek bizonyítékokat a koordináció jelenlétére, hogy olyan fizikai ihletettségi módszereket fejlesztenek ki, amelyek a speciális nemlineáris dinamikából kiindulva segítik a koordináció azonosítását és osztályozását. Idősoraikban az egymást követő szívverések között eltelt idők vizsgálatával olyan szinkronizációs szakaszokat ismertek fel, ahol magzati szívdobbanás ugyanabban a pillanatnyi fázisban jelentkezett az egymást követő anyai szív ciklusok során. Később megfigyeléseiket tisztán matematikai jellegű modellalkotás útján végrehajtott analízis segítségével, statisztikusan is igazolni tudták [39].

4.5. Az anyai és magzati szívfrekvenciák fázis-szinkronizálódása

A szinkronitásra utaló szakaszok detektálása tulajdonképpen azelső igazán komoly feltevés arra vonatkozóan, hogy az anyai szívtevékenység közvetlen kapcsolat által közvetítődik a magzat felé. Az anyai és magzati szívverés szinkronizálódásának megjelenése ugyanis különösen meglepő ütésenkénti időskála esetén, figyelembe véve a két önálló a központi idegrendszer és a külön vérkeringés (melyek között a placenta az egyetlen barrier) jelenlétét [35]. Ismerünk különböző, sokszor pszichésen befolyásoló tényezőket, mint az anyai stressz és a szorongás szintjéhez kapcsoló a glükokortikoid és kortikoszteroid hormonok kibocsátása (amelyek egyszerűen áthaladnak a méhlepény membránján), vagy az anya autonóm idegrendszerének aktiválódása folytán megnövekedett acetilkolin szint, sőt a katekolamin koncentrációjának alakulását is (mely az anyai ér beszűkülésének következtében változhat). Ezen tényezőfaktorok magzati szívfrekvenciára gyakorolt hatása azonban sokkal hosszabb idő alatt tud csak érvényesülni, mint az ütésről-ütésre figyelt időlépték. Ráadásul, a legtöbb kereszt-korrelációs elemzéssel nem azonosítható a szinkronizálódás az egymás utáni ütések között eltelt idő szintjén.

Az anyai és magzati szívverés ilyen formájú koordinációja egy érdekes nemlineáris szinkronizációs jelenséggel azonosítható, melyet csillapítatlan rezgésű oszcillátorok közötti kapcsolatok idéznek elő. Nevezetesen, egy nagyon gyenge, gyakran észrevehetetlen kapcsolat a két oszcillátor rendszer között, lényegi változást okozhat, és az egyik a másikhoz illeszkedően állíthatja be a ritmusát [35]. A nem-keresztkorrelált, de szinkronba került oszcillátorok azonosításához és a párba állás mértékének meghatározásához zajos, rendszertelen vagy kaotikus dinamika esetén, új fázis-szinkronizációs kutatásokra jelenleg is szükség van.

A különleges mechanizmus, mely a magzati szívverés fázis-szinkronizálódásához vezet, továbbra is tisztázatlan maradt, de felmerült az interakció két kézenfekvő magyarázata. Az első lehetséges magyarázat, hogy az anyai légzés ritmusa közös hajtóerőként egyszerre befolyásolja mind az anyai, mind a magzati szívfrekvenciát, ami látszólagosan az anyai és magzati szívverés szinkronizálását okozza. A második feltételezés szerint pedig az anyai szív közvetlen hatással van a magzat szívverésére.

4.6. Az anyai légzés kapcsolata a szinkronizációs képességgel

Van Leeuwen és munkatársai azt is megmutatták, hogy szignifikánsan magasabb az anyai és magzati szívverés szinkronizálásának aránya szaporább anyai légzés mellett, jelezve, hogy az anyai és magzati szív kapcsolata nem az anyai légzés által közvetítődik, hiszen ha így lenne, nyugodtabb légzés esetén tapasztalnánk magasabb arányú (hosszabb szakaszokkal rendelkező) fázis-szinkronizációt [15].

Egy érdekes alternatív hipotézis is felvetésre került a munkacsoport által, miszerint az anyai és magzati szív összehangolása, az anyai szívverés által keltett akusztikus ingerek, valamint a véredények pulzálása folytán valósul meg, melyek a magzat hallórendszerére hatva fejtik ki hatásukat [38]. Ezek az ingerek tekinthetőek egy erős külső, stimulusszerű ritmusnak, melyek szinte kikényszerítik, hogy a magzati szív igazodjon az anyai ritmussal. Ezt megerősíti az a kísérletes bizonyíték is, mely szerint egészséges alanyok nyugalmi szívverése, periodikus sorozatokban szinkronizált gyenge külső akusztikus impulzusokra [37]. Azonban, ez a modell sem magyarázza meg teljesen a magasabb fokú szinkronizáció megjelenését az édesanya szaporább légzése esetén.

Az anyai légzés gyorsaságával fokozódó szinkronizációs arány növekedésének egy lehetséges magyarázata inkább az, hogy szaporább anyai légzés esetén az anyai szívverés ütemének standard szórása alacsonyabb, ami szabályosabb anyai szívverést jelent. Így a magzat a rendszeresebb akusztikus ingerekhez jobban tud szinkronizálni. Ezt az állítást az megfigyelés is alátámasztja, hogy a magzati szívverés ütemének szórása is jelentősen lecsökken olyan magas anyai légzésszámmra váltva, ahol a legjellemzőbb az anyai és magzati a fázis-szinkronizálás.

Azonban további vizsgálatot igényel még az a kérdés, hogy egy ilyen akusztikus mechanizmus felelős-e valójában az anyai és magzati szívfrekvencia koordinálásáért, tekintettel arra, hogy a szinkronizálás fokozatos növekedése nem párhuzamosan történik sem az emelkedő anyai légzésszámmal, sem a magzati szívverés szórásának csökkenésével [37].

4.7. Az anyai és magzati szívritmus közötti szinkronizációs jelenségek meghatározása

Az anyai és magzati szívritmus közötti rövid ideig tartó interakciókra utaló periodusok felderítésére komoly lehetőség nyílik, stroboszkópikus technikával megalkotott szinkro-

gramok segítségével [39, 40].

Ennek keretében az anyai szívütések fázisát a 2π többszöröseinek megfelelően kell hal-mazokba osztani. A magzati szívütésekhez tartozó pillanatnyi anyai fázis lineárisan interpolálható az alábbi kalkulációt követve:

$$\phi(t_i) = 2\pi \frac{(t_i - t_k)}{(t_{k+1} - t_k)} + 2\pi k, \quad (t_k \leq t_i \leq t_{k+1}) \quad (4.1)$$

ahol t_k a k -adik anyai ciklus kezdete (amely a k -adik anyai szívütést jelenti), t_i pedig az i -edik magzati szívütés jelentkezési idejének felel meg. A szinkrogram megal-kotásához ez alapján már ki tudjuk számolni a magzati ütések relatív fázisát:

$$\psi_m(t_i) = \frac{\phi(t_i) \bmod(2\pi m)}{2\pi}, \quad (4.2)$$

amit már csak ábrázolni kell a t_i idők ellenében, figyelembe véve m anyai ciklust.

Ebben a megjelenítésben a horizontális jellegű párhuzamos vonalak utalnak az anyai és magzati szívritmusok közötti fázis-szinkronizáció megmutatkozására. Ha az m anyai ciklusba beágyazódó párhuzamos vonalak számát n -nel jelöljük, akkor egy adott $n : m$ -es szinkronizációs arányról beszélhetünk. Mindenképpen meg kell azonban jegyezni, n értéke nagyban függ m értékének megválasztásától.

A szinkronizációs szakaszok detektálására az úgynevezett **Toledo-módszer** nyújt hathatós segítséget [41]. Ezen eljárás szerint konkrét n , m kombinációk esetén elsőként abszolút eltérést kell kiszámítani:

$$\delta_i = |\psi_{m,i} - \psi_{m,i+n}| \quad (4.3)$$

majd egy $l = 2m$ szélességű mozgó ablakkal végighaladni a meghatározott δ_i értékeken. Ha az ablakon belüli összes δ_i érték egy fix α küszöbérték alatt marad, akkor az adott periódus $n : m$ arányú szinkronizációs szakasznak minősül.

4.8. A szinkronizáció általánosabb értelmezése és a vizsgálatára megalkotott mérési terv alapjai

Annak ellenére, hogy jelentős előrelépések történetek anyai és magzati szív bonyolult kölcsönhatásának megértésére az integrált rendszerek szintjén, a felvázolt lehetséges mechanizmusok mögött meghúzódó kapcsolatok pontos feltárása továbbra is komoly kihívásokat jelent. Számos nyitott kérdés áll még előttünk, hiszen megannyi fiziológiai tényező finoman hangolhatja az említett lehetséges mechanizmusokat az egész rendszer szintjén. Ilyenek lehetnek a háttérben lezajló biokémiai folyamatok, a különféle módon

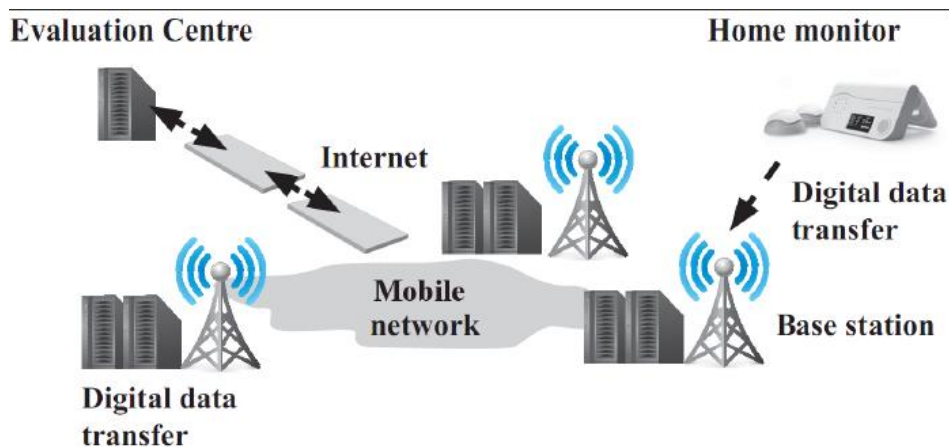
működő visszacsatolási rendszerek vagy a különböző időskálákon lezajló változások összegződése. Mindenképpen további tanulmányozásra van tehát szükség, kiegészítve a jelenség pontos élettani jelentőségének vizsgálatával, minél reprezentatívabb módon összeállított mérési eredmények alapján.

Önálló vizsgálatom során a szinkronizációs jelenségek kérdéskörét elsőként egy általánosabb formában értelmeztem. Ennek keretében az anyai és magzati szívritmus kölcsönhatásának átfogó jellegű vizsgálatát tűztem ki fő célul, olyan mesterségesen előidézett változások vizsgálata által, melyek egyúttal nagyban segíthetnek a spontán változásokkor lezajló szinkronizációs folyamatok megértésében is. Kialakítottam tehát egy olyan klasszikus alapokon nyugvó mérési protokollt, amelyben nyomon követhető az édesanya fiziológiai állapotában való rövid idejű, ugyanakkor egyértelműen jelentkező szándékos változtatásának a magzatra gyakorolt feltételezett hatása. Ezen metodika lehetővé teszi az anyai és magzati szívfrekvenciának és szívfrekvencia variabilitásának párhuzamos tanulmányozását jól dokumentálható anyai terhelés esetén, globálisan jellemelve a két rendszer közötti összetett kapcsolat releváns pontjait. Végül ezt követte egy lokálisabb jellegű tanulmányozás, központi fókuszba helyezve a klasszikusan értelmezett szinkronizációs szakaszok felderítése iránti törekvést.

5. fejezet

Mérések a Fetaphon Home Monitor rendszer segítségével

Vizsgálatom kiindulópontjaként méréseket végeztem az egyetem által biztosított Fetaphon Home Monitor nevű eszköz felhasználásával. A fonokardiografia non-invazív módszerén alapuló műszer segítségével a magzati szívhangok az anya hasfalán keresztül hallhatók és rögzíthetők. Az adatgyűjtés az anya hasára felhelyezett, pántokkal rögzített mikrofon és szenzor segítségével történik. Az eszköz egyik fejében elhelyezett mikron segítségével akusztikus jelet mérünk, mely megfelelő feldolgozás után láthatóvá tehető, és így magzati szív működés vizsgálatára alkalmazható. A másik fejbe épített nyomásérzékelő szenzor pedig az anyai méhösszehúzóerőket mérő TOCO görbe regisztrálását segíti [5].



5.1. ábra. A készülékhez tartozó telemetriás rendszer

A magzati szívhangok esetén a megfelelő hangok frekvencia összetevői az 1-1000 Hz-es tartományba esnek. Ezért a Fetaphon készülék felvételei 8 biten kvantálva, 333 Hz mintavételi frekvenciával készülnek, így a szívhangok domináns komponenseinek frekvenciatartománya éppen felismerhető. A rögzített adatok mobil GPRS hálózaton

keresztül egy központi szerverre kerülnek (ennek folyamatát a 5.1 ábra mutatja be), ahonnan letöltve elérhetővé válnak a mérési eredmények.

Figyelembe véve az eszköz mobilitásából fakadó előnyöket, a kényelmes otthoni, ugyanakkor mégis pontos mérések lehetőségét, az eszköz relatíve alacsony árkategóriáját, és a kapcsolódó kórházi kondíciókat, a Fetaphon egy széles körben alkalmazható, praktikus és jól használható eszköznek bizonyult.



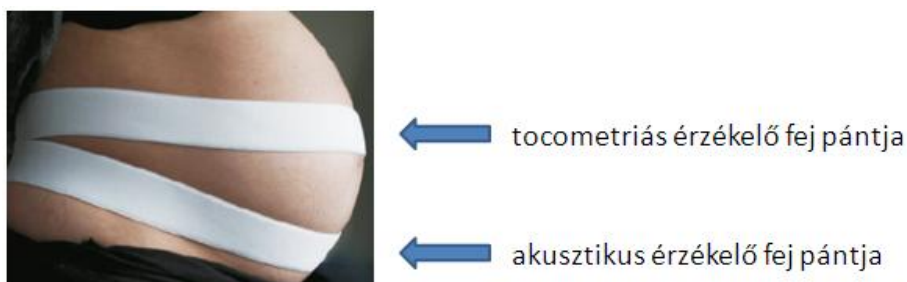
5.2. ábra. A Pentavox Kft. által kifejlesztett eszköz tervezésében magyar tudósok és mérnökök vettek részt, hogy a készülék könnyen kezelhető, praktikus, kisméretű, hordozható és esztétikus is legyen [46]

5.1. A mérési protokollok

A mérések lebonyolításában többféle, előírt és általam megalkotott munkamenetet követtem.

5.1.1. A klasszikus protokoll

1. A Fetaphon központi adatrögzítő egységének stabil, a pácienshez közeli elhelyezése, tartozékainak (biztonsági pántok, érzékelő fejek) előkészítése, illetve az anyai hasfal szabaddá tétele.
2. Biztonsági pántok hasfalra helyezése, figyelve, hogy az egyrészt kényelmes legyen az édesanyának, másrészt alkalmas legyen a méréshez. Fontos tehát, hogy a pántok feszesen, de ne túl szorosan illeszkedjenek. A helyes felhelyezést az 5.3 alábbi ábra mutatja.



5.3. ábra. A Fetaphon eszközhöz tartozó pántok precíz felhelyezése. A felső pántot a köldök magasságába, az alsót pedig körülbelül 10 cm-rel lejjebb, a köldök alatti területre felezőpontjába kell feltenni, minden esetben száraz, tiszta bőrfelületre. [46]

3. Először a nyomásérzékelő TOCO-t rögzítő tocometriás fejet kell felhelyezni. Ehhez ellenőrizni kell, hogy az édesanya alkatának, hasfala keménységének megfelelő érzékelő talp van-e kiválasztva.
4. Ezt követi az akusztikus fej rögzítése, mellyel ténylegesen a magzati szívhangok vizsgálhatók. A fej végleges rögzítése előtt érdemes egy kicsit hallgatózni, és megkeresni azt a helyet, ahol a legtisztábban hallható a magzati szívhang. A hallgatózásra egyszerűen lehetőséget biztosít az eszköz, anélkül, hogy meg kellene kezdeni a mérést.
5. Ha megtaláltuk a legoptimálisabb felhelyezési összeállítást, mindkét szenzor körkörösön tökéletesen illeszkedik az anyai hasfalhoz, valamint az édesanya is kényelmesen elhelyezkedett, csatlakoztathatjuk az érzékelő fejeket, és megkezdhetjük a 20 perces mérést. Amennyiben a mérés közben megmozdul a magzat, és ezt az édesanya érzékeli, rögzíteni tudja az eszközön levő megfelelő „mozgás” gomb megnyomásával. Indokolt esetben a mérés a 20 perc letelte előtt is megszakítható, az így készült rövidebb felvétel is értékelhető.
6. Alapesetben a mérés időtartama alatt az édesanya teljes nyugalomban van (NST: non-stress test), egyenletes légzésre törekedve, minimális mozgással pihen. Ennek ellenére a magzat sok esetben elfordul, jelentősen elmozdul, ami a jel halkulásához vagy eltűnéséhez vezethet. Ilyenkor a mérés rövid időre megállítható, és a fej odébb helyezhető, vagyis magzat mozgásának megfelelően lekövethető.
7. A mérés végén az érzékelőket le kell választani a központi műszerről, amit ugyanazon csatlakozón a töltő adapterre kell illeszteni, mely hálózati feszültségre kapcsolva azonnal tölni kezdi az eszközt. Ezzel párhuzamosan az adatok szerverre juttatása is megkezdődik.

5.1.2. Önállóan kialakított terhelési protokoll

Méréseim egy részében a klasszikus protokoll egy alaposan kidolgozott továbbfejlesztését alkalmaztam. Ezeknél az ún. „terhelési” felvételeknél a mérési időtartamot különböző mérési szakaszokra bontottam. A klasszikus „nyugalomban levő” szakaszok közé rövidebb, szapora lélegeztetési és fizikai terhelési szakaszokat iktattam be, természetes fiziológiás változást előidézve az anyai szívfrekvencia értékében. Ezek keretében egyrészt gyorsabb, koncentráltabban szaporított, pihegőbb jellegű levegővételre kértem az édesanyákat, melyet néhány percre kellett fenntartaniuk. Másrészt olyan speciálisan kiválasztott könnyedebb fizikai (torna)gyakorlatok elvégzésére kértem őket, melyek kimondottan pulzusszám emelő hatással rendelkeznek. Itt különösen figyeltem arra, hogy a magzatot az anya mozgásából fakadó külső mechanikai hatás (mint a túl erőteljes mozgás, vagy rázkódás) semmiképpen ne érje. A terhelési szakaszok jellegét és hosszát minden esetben igyekeztem testre szabni: a szakorvossal, szakápolókkal konzultálva, az egyes édesanyák fizikai állapotához, korához, testalkatához igazítva állapítottam meg a lélegeztetés tempóját, hosszát, valamint az elvégzendő fizikai gyakorlatok nehézségét.

Utóbbi mérési protokoll alkalmazásánál nagyban koncentrálnom kellett a lehető legügyesebb megvalósítására, mert a beiktatott szakaszokról készült felvételszakaszokon a műszer kifejezett érzékenysége miatt minden esetben romlott a mérési jel-zaj viszony, ami sokszor lényegesen megnehezítette a felvétel későbbi kiértékelését.

5.2. A mérések helyszíne és formája

Az ország különböző helyein rögzíthettem felvételeket a Fetaphon készülék segítségével:

- a budapesti Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézetben, Dr. Kádár Krisztina gyermekkardiológus Professzor Asszony felügyeletével
- az egri Markhot Ferenc Kórház Szülészeti-Nőgyászati osztályán Dr. Varga Zsolt szülész-nőgyógyász vezetése alatt
- vizsgálatra felkért édesanyák otthonaiban.

Az édesanyák minden esetben önként vállalkoztak a vizsgálatra, melyet a Kardiológiai Intézet etikai engedélyének megfelelő, az aláírásukkal hitelesített beleegyező nyilatkozat is igazol.

A vizsgálatom szempontjából legfontosabb felvételeket a Markhot Ferenc Kórház Szülészeti-Nőgyógyászati osztályán töltött hetek alatt rögzítettem. Az osztály a várandósság 24. hetétől fogadja folyamatos munkarendben az édesanyákat, akutan

fellépő tünetek vagy szülemegindulás jelei esetén egyaránt, így közel 1500 magzat jön itt világra. Minden olyan eszközzel fel van szerelve az Osztály, amely a biztonságos szülés-születéshez és ezek észleléséhez szükséges, és igen nagy hangsúlyt helyeznek az élettani folyamatok támogatására. Így egészen egyedülálló lehetőségem nyílt az előre kidolgozott mérésorozatom kivitelezésének széleskörű teljesítésére.

Mivel az eszköz leginkább a terhesség 28-30. hetétől alkalmazható (a magzati szív ekkora mutatkozik elég fejlettnak ahhoz, hogy a szívhang vizsgálhatóvá váljon), elsősorban a második trimeszter végén, illetve a harmadik trimeszterben járó édesanyákon kerültek rögzítésére 10-20 perces vizsgálatok. Az 5.1 táblázatban az elkészült méréseket összegeztem:

A mérés helye	Várandósság ideje (hét)				Összesen
	17-23	24-28	29-34	35-40	
Kardiológiai Intézet	12	5	-	-	17
Markhot Ferenc Kórház	1	1	14	9	25
Édesanyák otthona	-	-	1	6	7
Összesen	13	6	15	15	49

5.1. táblázat. Az önállóan rögzített felvételek mérési helyszín szerinti összesítése. A Markhot Ferenc Kórházban rögzített mérések közül 13 klasszikus, 12 pedig terheléses protokoll szerint készült.

A felvételek fő regisztrálási helye a Gottsegen György Kardiológiai Intézetből elsősorban a Markhot Ferenc Kórházra tevődött át, mely különböző okokra vezethető vissza. A legfontosabb, hogy az egri intézményben nyílt lehetőségem hosszabb gyakorlati idő eltöltésére, és megfelelő mérési alanyok keresésére, többszöri felvételek készítésére. Ugyanakkor, ahogy az a táblázatból szemléletesen is kitűnik, a Kardiológiai Intézetben a gesztációs időszak korai szakaszában járó édesanyákat volt csak lehetőségem bevonni a vizsgálatba, azonban az ekkor rögzített felvételek minősége, és jel-zaj viszonya sok esetben nem volt alkalmas a további adatfeldolgozás folytatására. Ebből azonban az is következik, hogy legtöbb esetben egészséges édesanyákon készült felvételek adták elemzésem alapját.

6. fejezet

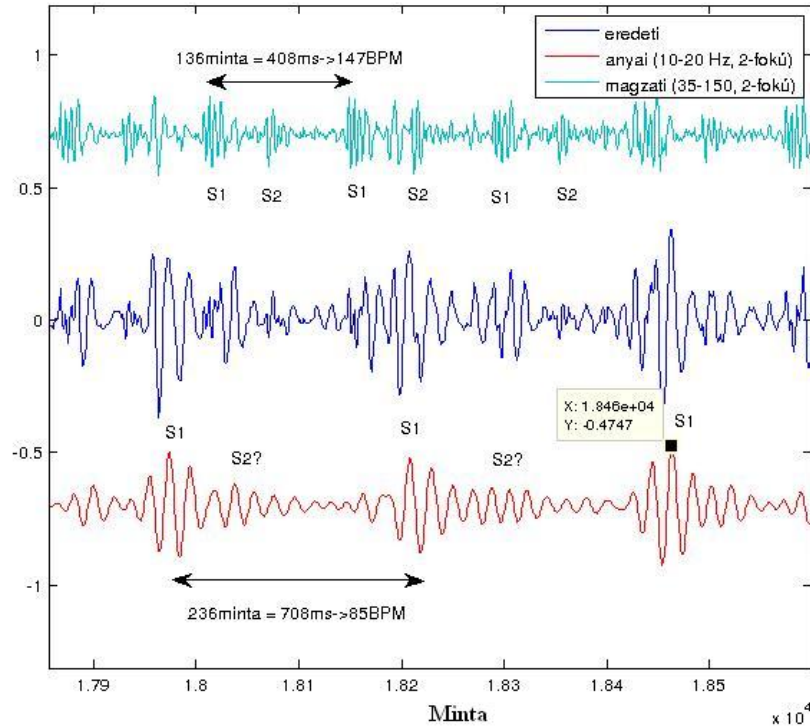
A felvételek értékelése

6.1. A rögzített jelek feldolgozása

6.1.1. Előfeldolgozás

Az elkészült 30 perces fonokardiográfiás felvételek a központi szerverről való letöltés után feldolgozás céljából a rendelkezésemre álltak. Az adatok kiértékelése összetett és időigényes feladatnak bizonyult, amely különböző paraméterek együttes vizsgálatával lehet igazán célravezető. A magzati szívhangok vizsgálatával foglalkozó munkacsoport tagjai a rendelkezésemre bocsátottak több olyan informatikai apparátust, ami segíti az adatok feldolgozását. Ilyenek a Matlab scriptként futó speciálisan tervezett szívhang szűrők, valamint a szintén Matlab kompatibilis magzati szívhangkereső program, így saját adatfeldolgozásom alapjául is a Matlab környezet választottam. Ez alapján az elvégzett előfeldolgozásom legfontosabb lépései:

1. Megfelelő minőségű szakaszok keresése a 20-30 perces felvételekben, tekintettel mind a magzati, mind pedig az anyai szívhangok potenciális detektálhatóságára.
2. A felvételszakaszok szűrése az anyai és magzati szívhangoknak megfelelő frekvenciatartományok figyelembevételével. A szűrést minden esetben optimalizálni igyekeztem, megfelelően tervezett Butterworth típusú sávátérsztő szűrők használatával. A 6.1 ábrán egyszerre látható az alacsonyabb anyai és magasabb magzati frekvenciatartományra fókuszáló szűrések után megjelenített anyai és magzati szívhang, melyek az eltelt idők vizsgálata alapján egyértelműen azonosíthatók.
3. Az anyai és magzati szívhangok meghatározása keresőprogrammal illetve manuálisan. Mivel a keresőprogram a felvételek jel-zaj viszonyától függően változó pontossággal és hibaszázalékkal teljesített, a magzati szívhangok meghatározásánál a legtöbb esetben, míg az anyai szívhangok tekintetében kivétel nélkül manuálisan is ellenőriznem kellett az eredményeket.

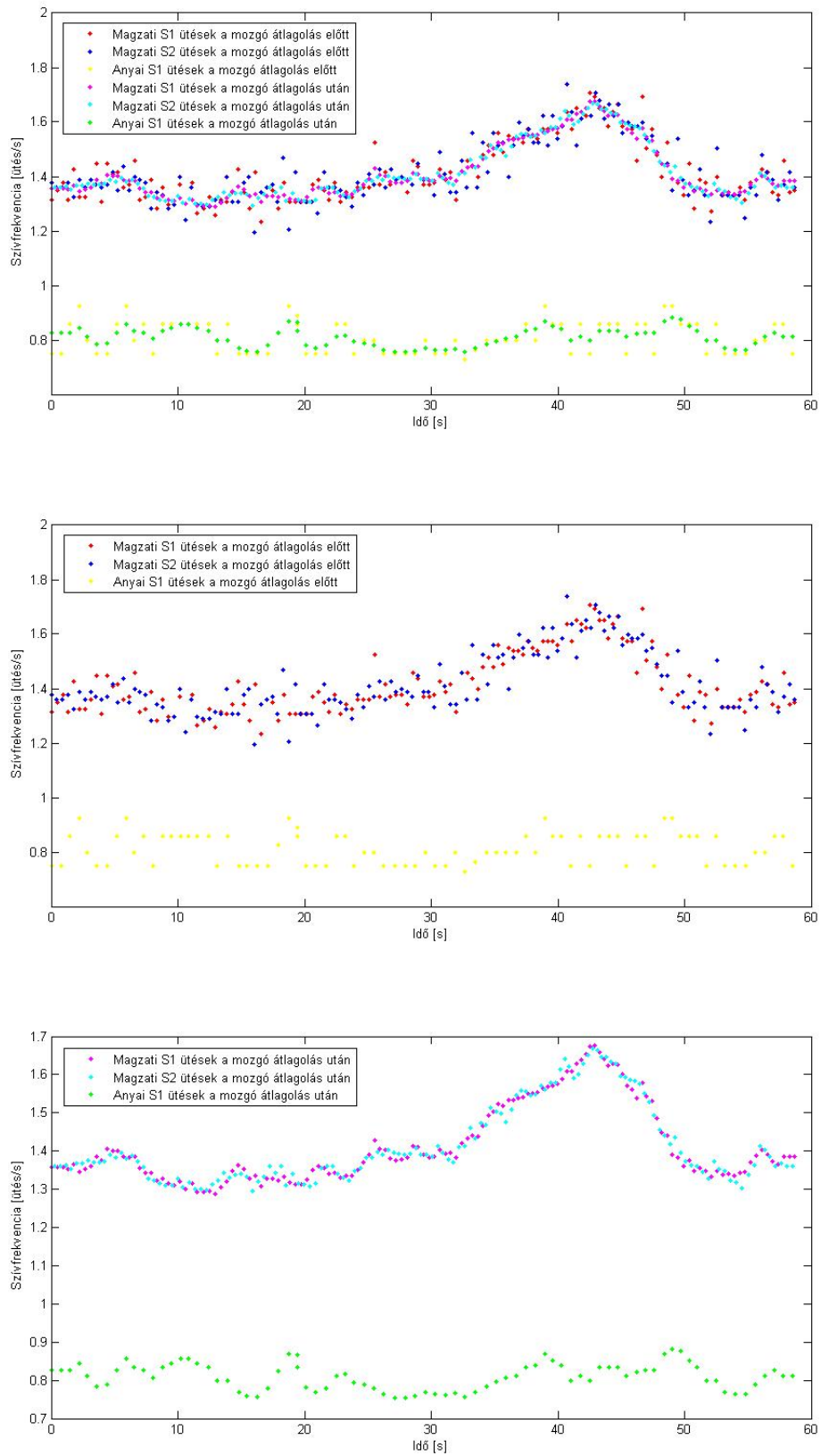


6.1. ábra. Anyai és magzati szívhang azonosítása. Szépen látszik, hogy míg egy anyai szív ciklus 236 db mintányi időt, vagyis 333 Hz-es mintavételi frekvenciával számolva 708 ms-ot fed le, addig a magzat szívfrekvenciája csak 136 mintát, vagyis 408 ms-ot. Ez az anya esetében 85 a magzatéban pedig 147 ütést jelent percenként, mely mindkét esetben a megfelelő fiziológiai tartományba esik.

6.1.2. Feldolgozás és megjelenítés

Az előkészített adatsorokat ezután a következőkben tárgyalt alapos jelfeldolgozási folyamatnak vettem alá.

1. A detektált szívhangok között eltelt idők kigyűjtése, számítógépes automatizálással.
2. A feltételezhető műhibákból származó eltérések kompenzálása optimalizált outlier szűréssel. Az optimalizálás során az elkészült felvételek statisztikus tulajdonságait, és lehetséges fiziológiai korlátokat is figyelembe vettem.
3. Az adatsorok egységesebb görbévé transzformálása. Ezt kivitelezendő az ideális paraméter összeállítás megtalálása után mozgó átlagolást alkalmaztam (lásd 6.2 ábraszorozatot)
4. A későbbi összehasonlító elemzések számára alkalmas megjelenítés, különböző konstrukciókban.



6.2. ábra. A magzati és anyai szívhangok között eltelt idők mozgó átlagolás előtt és után: együtt illetve szemléltetően szétbontva. Az átlagolást követő állapot szolgált a későbbi jelanalízis kiindulópontjaként.

Látható, hogy a mozgó átlagolás sokkal egyenletesebbé, könnyebben tanulmányozhatóvá teszi az adatsort. Ez különösen is jelentős a fonokardiográfiás felvételek esetén, hiszen a magzati szívhangok detektálása során nincs olyan egyértelmű referenciapont, mint az elektrokardiogram vizsgálatokban megfigyelhető QRS komplex csúcsa.

Az egyértelmű viszonyítási pont hiányából fakadó pontatlanságokat megfelelő mértékben tudtam korrigálni az öt ütésnyi ablakszélességű mozgó átlagolóval, amellyel $y(n)$ kimenő jel az $x(n)$ bemenő jelből az alábbiak szerint számolható, öt szélességű ablakhasználat esetén:

$$y(n) = \frac{2}{5} \cdot \sum_{i=-2}^2 \frac{x(n+i)}{2^{|i|}} \quad (6.1)$$

6.2. Az elemzésre kiválasztott felvételek

Az elemzés alapjául szolgáló felvételek kiválasztásánál különböző szempontokat kellett figyelembe vennem. Ezen feltételek közé tartozott a felvételek relatíve jó minősége, elfogadható jel-zaj viszony szint, terheletlen és terheléses szakaszok egymást követő jelenléte, vagy a különböző gesztációs időszakok, illetve anyai életkorok reprezentálása. Ezen feltételek eredményeképpen végül nyolc felvételt választottam ki az egri kórházban készített mérések közül, amelyekből minden esetben két-két egyperces szakaszt jelöltem ki.

Minden esetben az első egy perces szakasz terhelésmentes körülmények között, míg a második egy perces szakasz terhelés alatt került rögzítésre. A szakaszok kiválasztása során igyekeztem minimalizálni a két felvételrészlet között eltelt időt. A kiválasztott felvételekhez kötődő édesanyákra és magzataikra vonatkozó legfontosabb információkat átfogó módon a 6.1 táblázat tartalmazza.

Várandósság ideje (hét)		Édesanya életkora (év)			Korábbi várandósságok		
33-36	37-40	16-25	26-32	33-42	0	1-9	10
4	4	3	2	3	3	4	1

6.1. táblázat. A kiválasztott felvételekhez tartozó édesanyák és magzatok legfontosabb adatai

Az imént összesített adatsorok részletes felbontásban a társítható diagnosztizált betegséggel együtt az alábbi 6.2 számú táblázatban találhatók meg.

Azonosító	Édesanya életkora (év)	Várandóság ideje (év)	Korábbi terhességek száma	Megjegyzés
1	26	33	0	-
2	42	39	11	-
3	26	33	1	-
4	35	33	2	Az édesapánál és az első gyermekénél ártalmatlan szívzörejrt diagnosztizáltak
5	16	38	0	Terhességi toxémiát diagnosztizáltak az édesanyánál
6	21	40	2	-
7	35	33	1	-
8	17	38	1	-

6.2. táblázat. A kiválasztott felvételekhez tartozó édesanyák és magzatok részletezett adatai, feltüntetve az kapcsolódó diagnosztizált betegségeket

Jól látható, hogy az édesanyák kiválasztása során igyekeztem átfogó jellegű képet kialakítani, ezért különböző anyai életkorokhoz tartozó eltérő gesztációs korú várandóságokban készült felvételeket jelöltem ki. Ugyan az édesanyák korábbi terhességeinek száma közvetlenül nem befolyásolja a magzati szívritmust, azonban az édesanyák alapvető pszichológiai állapotára komoly hatással lehet, hiszen az első gyermeküket váró édesanyáknál (elmondásuk szerint is) gyakrabban jelentkezik szorongó, aggódó közérzet.

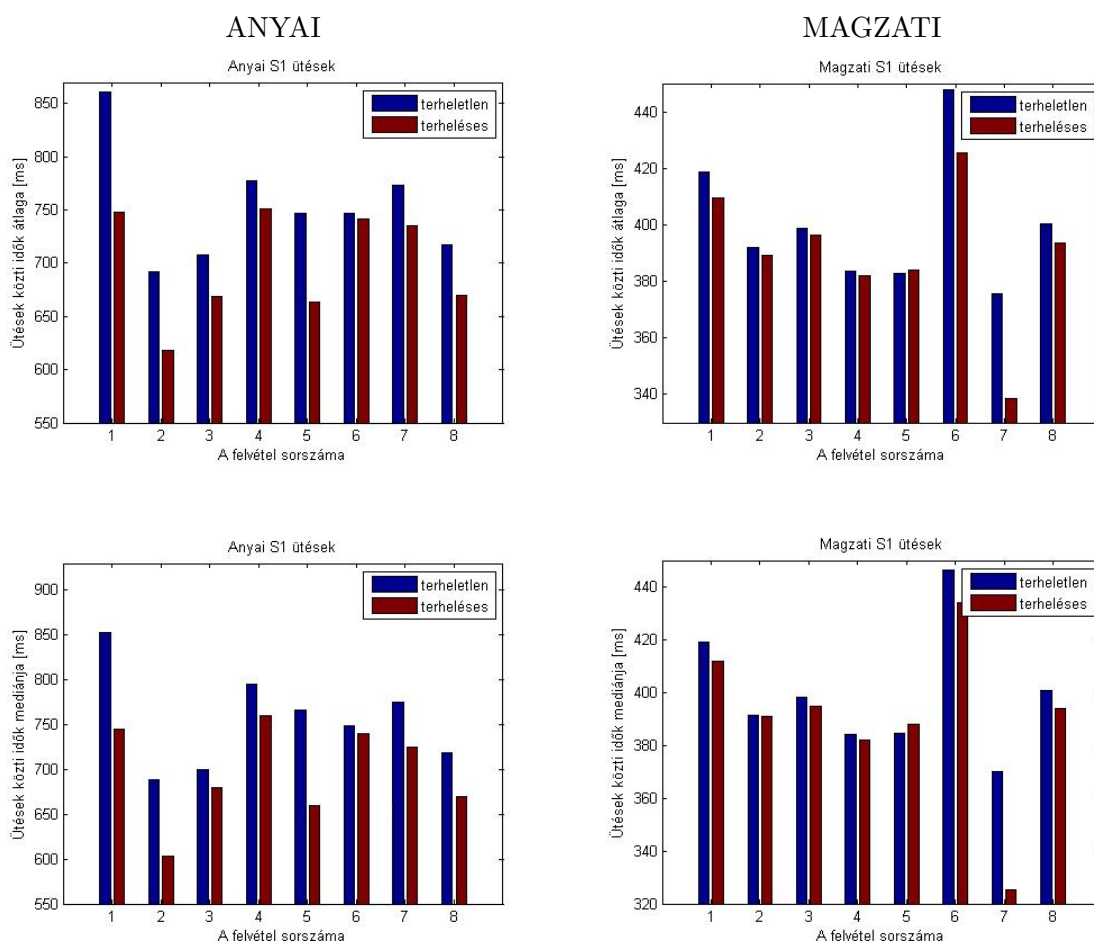
6.3. A felvételek statisztikai elemzése

Fő célkitűzésként az adatsorok globális jellegű statisztikai elemzését végeztem el, a terheléstől mentes és terheléses állapotokból vett minták közötti kapcsolatok megfigyelésével.

6.3.1. Az ütések között eltelt idők átlagának és mediánjának vizsgálata

Az összes felvétel esetén megfigyelhető, és statisztikai t-próbával szignifikánsan megerősíthető, hogy az édesanyát érő fizikai terhelés hatására, az anyai szívütések között eltelt idők átlaga csökken, vagyis az anyai szívfrekvencia átlagértéke növekszik. Ezen eredmény teljes mértékben összhangban van a korábban említett kardiovaszkuláris és respiratorikus szabályozással. Ugyanakkor az anyai terhelés hatására a magzati szív-ütések között eltelt idők átlagértéke is csökken, ami megfigyelhető mind a magzati S1,

mind pedig az S2 ütések vonatkozásában. Az átlag értékek mellett a medián értékeket is megvizsgáltam, ahol a megfigyelhető tendencia teljes egyezést mutat az átlagértékek esetén tapasztalt jelenséggel.



6.3. táblázat. Az anyai (bal) és magzati (jobb) S1 ütések között eltelt idők átlaga (fent) és mediánja (lent) egyaránt csökken az anyai terhelés hatására

A t-próba tárgya	Anyai szívütések	Magzati szívütések
Az ütések között eltelt idők átlagértékeinek különbsége	$p < 0.003$	$p < 0.07$
Az ütések között eltelt idők mediánjainak különbsége	$p < 0.003$	$p < 0.08$
Az ütések között eltelt idők átlagértékeinek hányadosa	$p < 0.004$	$p < 0.15$
Az ütések között eltelt idők mediánjainak hányadosa	$p < 0.004$	$p < 0.15$

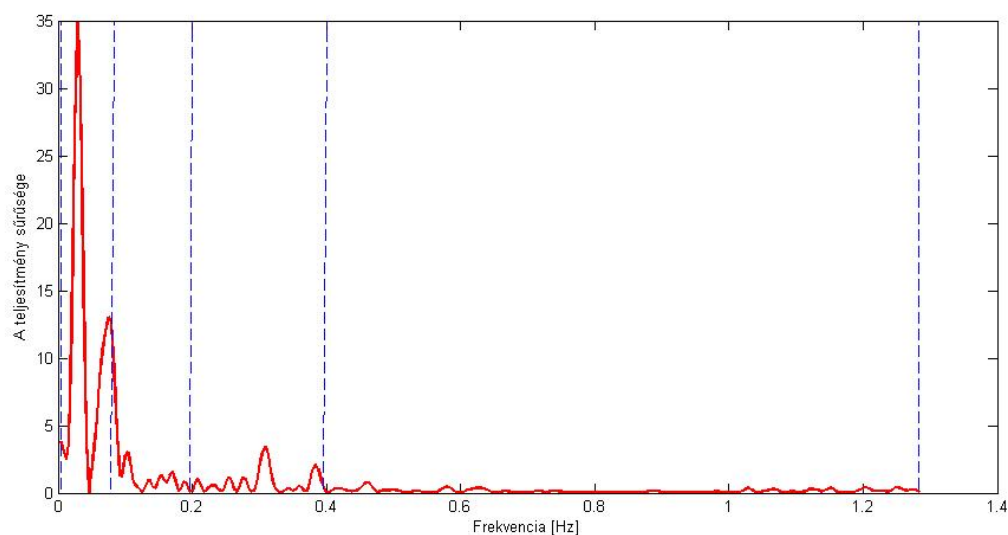
6.4. táblázat. Anyai terhelés esetén mért szívütések között eltelt idők átlagértékeinek és mediánjainak csökkenését igazoló t-próbákhoz tartozó P szignifikanciaszintek

A 6.3 számú diagramsorozat a megfelelő ütések között eltelt idők átlagának és mediánjának alakulását szemlélteti a terhelésmentes, és terheléses körülmények között

rögzített szakaszok esetén. Ehhez kapcsolódik a 6.4 táblázat, amelyben a szignifikáns csökkenéseket megerősítő statisztikai t-próbák teljesülésének P szignifikancia szintjei találhatók meg.

6.4. Spektrálanalízis

Megvizsgáltam az adatsorokat a Lomb-féle periodogram spektrálanalízise segítségével is, a szakirodalomban leggyakrabban használt frekvenciatartomány határok megszabásával (6.5 ábra). Elsőként a spektrálanalízis alapvető paramétereinek – VLF, LF, MF és HF – alakulását tanulmányoztam az anyai terhelés hatására a magzati S1 hangok esetén. Ezt illusztrálja a 6.3 ábra is, melyre a legtöbb felvétel spektruma nagyban hasonlít.



6.3. ábra. A 2. felvétel Lomb-periodogram módszer segítségével kalkulált spektruma. A kék szaggatott vonalak a frekvenciatartományok határait jelzik.

Frekvenciatartomány	Határai
VLF	0.02-0.08 Hz
LF	0.08-0.2 Hz
MF	0.2- 0.4 Hz
HF	0.4 -1.7 Hz

6.5. táblázat. A Lomb-periodogram segítségével végzett spektrálanalízis során alkalmazott frekvenciatartományok határai [21]

Az egyes spektrumok frekvencia tartományainak variabilitásban kialakított szerepét a megfelelő spektrális teljesítmény kiszámolásával számszerűsítettem. Ez a spektrum

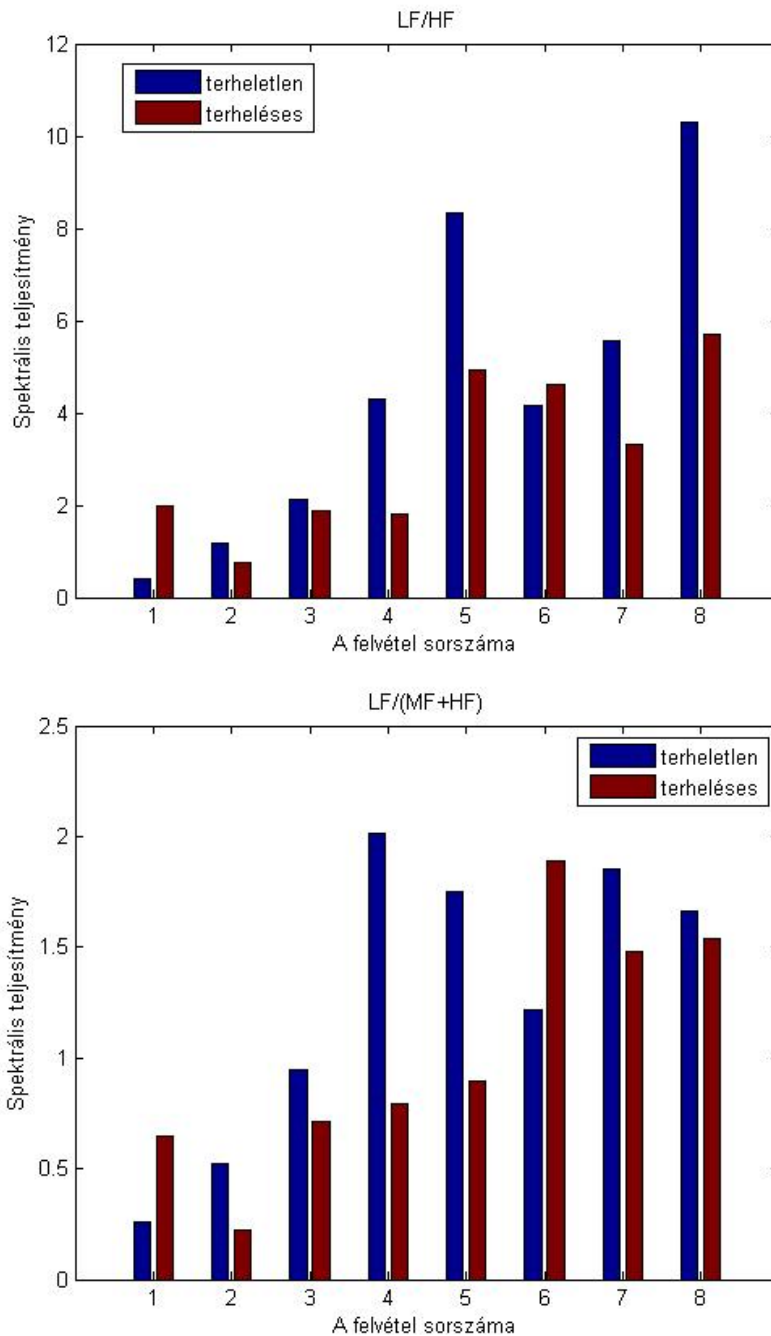
görbe alatti terület meghatározását jelentette, az egyes frekvenciatartományokon végrehajtott integrálás segítségével.

Átlagosan mindegyik tartományban növekedést tapasztaltam, amely különösen az MF tartományban volt szembetűnő. Mivel az értékek változásai a várt hatásnak ez esetben is megfeleltek, további járulékos paramétereket is meghatároztam.

A vegetatív idegrendszeri szabályozás fejlettségét jellemző paraméterek

Fő szempontként az LF/HF és az LF/(MF+HF) arányok alakulására koncentráltam, hiszen - ahogy azt már említettem - ezen két hányados a vegetatív idegrendszer szimpatikus-paraszimpatikus szabályozási rendszerének általánosan elfogadott leírója. Emellett kiemelten meghatároztam a VLF/LF, illetve a LF/MF hányadosokat is minden felvétel esetén.

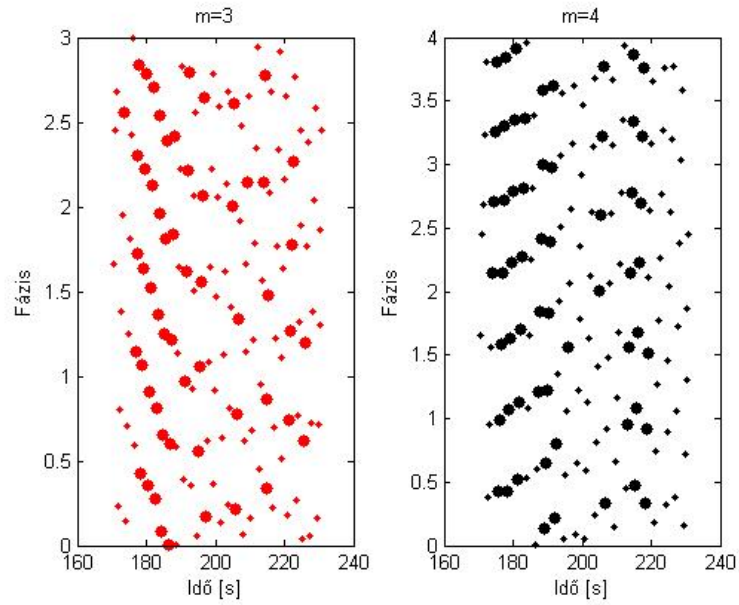
Alapvetően megfigyelhető az LF/HF, LF/(MF+HF), és LF/MF értékek tendenciális csökkenése, valamint VLF/LF hányados növekedése az anya terhelése esetén. Az 1-es és a 6-os számú felvétel eredményét illetően a jelentősebb pozitív eltolódást egy erőteljes akcelerációs hullám okozza, ami a magzati szívfrekvencia variabilitásának nagyfokú érzékenységből fakadóan nagyban megváltoztatja a várt eredményt. Ezt leszámítva jól érvényesül a vegetatív idegrendszer összetettségére utaló LF/HF, valamint LF/(MF+HF) arány csökkenése (lásd 6.4), amelyek az anyai terhelésre való válasz reaktivitás kiváló markerei lehetnek ilyen formában is az orvosi diagnosztikumban.



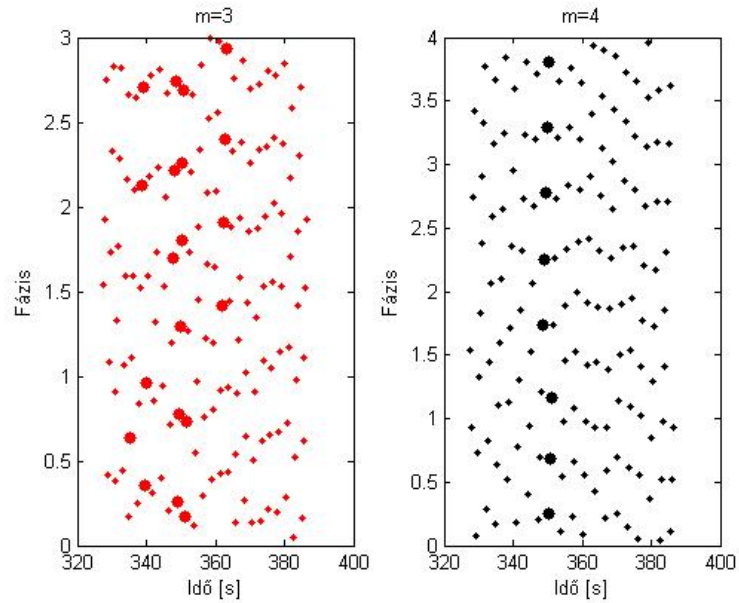
6.4. ábra. A spektrálanalízis során számolt LF/HF illetve LF/(MF+HF) hányados paraméterek anyai terhelés hatására bekövetkező változásai

6.5. Feltételezett szinkronizációs szakaszok detektálása

Az említett stroboszkópikus technikával számos esetben sikerült olyan szakaszokat azonosítani, melyeknél a fázisszinkronizálódás megmutatkozása nagy valószínűséggel tettenérhető. Különböző küszöbértékek rögzítése mellett, elsősorban a 2:1, 5:3 és 7:4 magzati-anyai szinkronizációs arányok megjelenése volt jellemző. Ezen esetek tipikus példái láthatók a 6.5 és 6.6 ábrán.



6.5. ábra. Az 5:3-as illetve 7:4-es szinkronizálódási arányhoz kapcsolódóan detektált szakaszok. A szinkrogramok hibavizsgáló ablakolása során szinkronizálációs jelnek valószínűsített minősített intervallumok középső eleme került vastagításra



6.6. ábra. Az 2:1 aránnyal ekvivalens 6:3-as és 8:4-es szinkronizálódási arányhoz kapcsolódóan azonosítható szakaszok. Itt is a szinkrogramok hibavizsgáló ablakolása során szinkronizálációs jelnek valószínűsített minősített intervallumok középső eleme került vastagításra

A további vizsgálatok során, a detektálható szinkronizációs szakaszok számának és hosszának különböző terhelések szerinti klaszterezése az egyik fő célnak tekinthető.

7. fejezet

Összefoglaló következtetések és továbbfejlesztési lehetőségek

7.1. Az eredmények kiemelt jelentősége

Látható, hogy a terheléses mérési protokoll megalkotásával és a neki megfelelő rögzítési metodikával készített felvételek szisztematikus kiértékelésével, közelebb kerülhetünk a fiziológiás ingadozásokhoz kapcsolódó magzati szívfrekvencia variabilitás megfigyeléséhez. Ennek akár az általam kialakított metodikához hasonló egyszerűsített, finomított formában is kulcsfontosságú szerepe lehet a magzati szívfrekvencia görbék orvosi értékelése során, hiszen újabb és újabb arra irányuló bizonyítékok felderítésére teremthet lehetőséget, miszerint az anyai szívfrekvencia alakulását igenis figyelembe kell venni a magzati szívfrekvencia variabilitásának vizsgálata során.

Saját eredményeimből is egyértelműen kitűnik, hogy a rövid időtartamú, kis energia-befektetéssel járó anyai terhelések is milyen rövid időkésleltetéssel, és szignifikáns jelleggel hatnak a magzati szívfrekvencia változására. Ennek következményeként, különböző időskálákon vizsgálódva, az anyai fiziológiás állapot hatása alapvetően befolyásolhatja a magzati szívfrekvencia görbét és annak variabilitását.

7.2. A mérési és elemzési folyamat korlátai

A statisztikai elemzések legfontosabb pontosító tényezője további mérések készítése, vagy a már meglévő felvételek széleskörűbb elemzése lehet. A felvételek értékelésének kiemelt nehezítő faktorának azonban az bizonyult, hogy az adatsorok rögzítésekor nagyon sok (kívülről legtöbbször nem befolyásolható) tényezőnek kell egyszerre közel ideális állapotban lennie. Ilyen a Szülészeti Osztályon zajló napi rutin, melynek kórházi munkám során minden esetben kötelezően alá kellett vetnem magam. Egy-egy jó mérés elvégzésének potenciális lehetőségére a különböző vizsgálatok időbeosztása,

összetettsége miatt sokszor órákat, napokat kellett várnom.

A másik komoly akadály, hogy a Fetaphon fonokardiográfiás mérő rendszer elsősorban a magzati szívhangok felvételére érzékenyített, nem fókuszál az anyai szívhangok rögzítésére. Éppen ezért az anyai szívhangok kiszűrése sok esetben egyáltalán nem történhet meg kielégítő módon. Hasonló vizsgálatok szempontjából praktikus lehet a fonokardiográfiás metodikát erre irányulóan is bővíteni, vagy más, a szívfrekvenciát még pontosabban mérni tudó módszerekkel összekapcsolni. Az anyai szívfrekvencia rögzítésére különösen elektrokardiográfiás metodika lenne kiváló, melyet ügyes mérnöki konstrukcióval, könnyen és olcsón a már meglévő akusztikus szenzor fejhez lehetne kapcsolni.

7.3. A magzati szívfrekvencia variabilitásának érzékenysége és modellalkotásra vonatkozó hatása

Meg kell említenünk, hogy a szívhang variabilitás nem egy tökéletesen meghatározható függvény, hiszen az egyes szív ciklusok hosszának meghatározása egyrészt a lokalizációs módszer definíciójától, másrészt a mérés pontosságától függ. A variabilitás ilyen szempontból tehát érzékeny a hibára, ezért kiemelten kell törekedni annak minimalizálására. Emellett a pontossága függ a mintavételezési frekvenciától is, azonban az ebből következő mérési hiba esetünkben 1.5 ms-ban maximalizálható, megerősítve a módszer ilyen formában való alkalmazhatóságának lehetőségét.

Ugyanakkor egy átfogó, teljesebb modell felállítása a jelenlegi pontossági viszonyok mellett rendkívül nehéz. A szakirodalomban leggyakrabban használt modellek nem-lineáris, additív jellegű autoregresszív folyamatok mintájára próbálják összhangba hozni az anyai és magzati szívritmus alakulását. Ezekben az anyai szívfrekvenciát külső hatásként igyekeznek figyelembe vételről-vételre vett időskálán dolgozva. Ráadásul ezen modellekben lineáris és nem-lineáris interakciók lehetséges következményével is számolni kell, hiszen az anyai és magzati szívfrekvenciák feltételezett párosodásának pontos formája napjainkban sem ismert. Amellett, hogy ezen modellek jelentős részben tartalmaznak kiemelt fontosságú interpolációs lépéseket, a számítások során rengeteg ismeretlen paraméter iteratív regressziós becslésére is szükség van, azonban bemenő adatsorok pontatlansága végeredményben elfogadhatatlan mértékű hibákat eredményezhet.

7.4. Kitekintés egy lehetőségekkel teli szemléletváltás felé

Eddigi munkám során főként olyan globális paraméterek meghatározásán dolgoztam, amelyek átfogó módon közelítik meg az anyai-magzati kardio-vaszkuláris kapcsolatrendszert. Következő lépésként szeretném az ide kapcsolódó jelenségeket sokkal

lokálisabban, még rövidebb időskálán is megvizsgálni, elsődleges fókuszba helyezve a szinkronizációs folyamatok tulajdonságait.

Az anyai terhelésekhez kapcsolódó mérési protokoll is tovább bővíthető, a különböző anyai légzési ritmusokhoz társuló magzati reakció felkutatása mindenképpen árnyalná a következtetési lehetőségeket. Ugyanakkor szeretném kiterjeszteni a megvizsgált édesanyák körét is, minél szélesebb skálára a várandósság idejét illetően, hogy a különböző időszakok még egyenletesebben reprezentálódjanak az összesített mintaszámban. Ennek eredményeként a statisztikai elemzés eszköztára is sokkal szélesebbé válhat.

Ezen úton haladva, a megmutatkozó összefüggések pontosabb feltérképezése tehát valóban komoly jelentőséggel bírhat a jelenlegi aktív klinikumban is. Hiszen ily módon a magzati reaktivitás mértéke, a párhuzamosan vizsgált tocometria és magzati szívritmus variabilitás mellett, az anyai szívritmus megfigyelésével kombináltan értékelhető. Végeredményben tehát további információkkal és újabb megközelítési aspektusokkal bővíülhet a magzatok vizsgálatára alkalmas technikák még napjainkban is folyamatosan formálódó minősítő rendszere.

Köszönetnyilvánítás

Elsőként szeretném megköszönni Dr. Kovács Ferenc Professzor Úrnak, hogy kitartóan vezette, inspirálta, segítette, ellenőrizte munkámat. Külön köszönettel tartozom Dr. Balogh Ádámnak, a rengeteg segítségért, bizalomért, támogatásért, és hogy mindig fordulhattam Hozzá. Nagy köszönetet mondok az egeri Markhot Ferenc Kórház vezetésének és minden munkatársának, hogy olyan nagy szeretettel befogadtak, és mindenben támogattak. Közöttük is külön hálás vagyok Dr. Varga Zsoltnak, hogy igazi pártfogómként mindezt lehetővé tette számomra. Köszönetet mondok Dr. Kádár Krisztina kardiológus Professzor Asszony és munkatársai támogatásáért, akik a Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézetben biztosítottak lehetőséget a mérések elvégzéséhez, és figyelemmel kísérték munkámat. Nagyon köszönöm továbbá Nagy Andreának, hogy korábban készített programjait rendelkezésemre bocsátotta, és hogy kéréseimre aktívan fejlesztette tovább őket. Valamint a kutatócsoport minden tagjának köszönettel tartozom átadott programokért, hasznos ötleteikért, tanácsaikért, segítő munkájukért. Végül kiemelten hálás vagyok a vizsgálatban résztvevő összes Édesanyának: töretlen bizalmukért, bátorságukért, lelkesedésükért, türelmükért és kitartásukért.

Irodalomjegyzék

- [1] Fonyó Attila: *Az orvosi élettan tankönyve, 176-242.*,
Medicina Kiadó, Budapest, 2011.
- [2] Papp Zoltán: *A szülészeti-nőgyógyászat tankönyve, 127-166.*,
Semmelweis Kiadó, Budapest, 2009.
- [3] Dr. Donáth Tibor: *Anatómia - Élettan, 86-108.*,
Medicina Kiadó, Budapest, 1970.
- [4] Nagy Andrea: *Magzati szívhangokban jelentkező, veleszületett szívbetegségekre utaló zörejek felderítése és jellemzése*,
OTDK dolgozat, 2010.
- [5] Matis Klaudia: *Magzati szívritmus periodikus változásának elemzése a magzati légzési szakaszok detektálása céljából adott felvételek alapján*,
Diplomaterv, PPKE-ITK, 2011.
- [6] Barkai Katalin: *Magzati légzőmozgások jelzése a szívritmus változása alapján*,
Szakdolgozat, PPKE-ITK, 2012.
- [7] Reza Sameni, Gari D. Clifford: *A Review of Fetal ECG Signal Processing; Issues and Promising Directions*,
Open Pacing Electrophysiol Ther J., 3:4-20., 2010.
- [8] Stubán Norbert: *Vezeték nélküli magzati pulzoriméter megvalósítása*,
Ph.D. értekezés, BME-VIK, Elektronikai Technológia tanszék, 5-6., 2009.
- [9] Várady Péter: *Új eljárások vitálparaméterek számítógépes analízisére és egységes diagnosztikai rendszerbe való integrálására*,
Ph.D. értekezés, BME-VIK, 89., 2002.
- [10] Jana, L.: *Early Fetal Heart Development: 0-9 Weeks.*,
The Dr. Spock Company, 2004.
- [11] Terry J. DuBose, James A. Cunyus, Laurence F. Johnson: *Embryonic Heart rate and Age*,
Journal of Diagnostic Medical Sonography, 6. 151-157.

- [12] Janet A. DiPietro: *Maternal Influences on the Developing Fetus*,
A. W. Zimmerman, S. L. Connors: *Maternal Influences of Fetal Neurodevelopment: Clinical and Research aspects* Springer Science+Business Media LCC, 2010.
- [13] Kathleen M. Gustafson, Linda E. May, Hung-wen Yeh, Stephanie K. Million, John J.B. Allen: *Fetal cardiac autonomic control during breathing and non-breathing epochs: the effect of maternal exercise*,
Early Human Development, 12.017, 2011.
- [14] Van Leeuwen P, et al.: *Influence of paced maternal breathing on fetal-maternal heart rate coordination*,
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 106, 2009.
- [15] Van Leeuwen P, Geue D, Thiel M, Lange S, Cysarz D, Romano M.C., Kurths J., Grönemeyer D.H.: *Fetal Maternal Heart Rate Entrainment under Controlled Maternal Breathing*,
Advances in Biomagnetism - BIOMAG2010, IFMBE Proceedings 28, 262-265., 2010.
- [16] Peter Van Leeuwen, Daniel Geue, Silke Lange, Dietrich H.W. Grönemeyer: *Modelling Fetal-Maternal Heart-Rate Interaction*,
IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine, Nov/Dec, 2009.
- [17] D. J. Bekedam, E. J. Mulder, R. J. Snijders, and G. H. Visser: *The effects of maternal hyperoxia on fetal breathing movements, body movements and heart rate variation in growth retarded fetuses*,
Early Hum. Develop., vol. 27, pp. 223332, 1991.
- [18] G. D. Hankins, T. Leicht, and J. W. Van Hook: *Prolonged fetal bradycardia secondary to maternal hypothermia in response to urosepsis*,
Amer. J. Perinatol., vol. 14, pp. 217219, 1997.
- [19] K. A. Webb, L. A. Wolfe, and M. J. Mcgrath: *Effects of acute and chronic maternal exercise on fetal heart rate*,
J. Appl. Physiol., vol. 77, pp. 22072213, 1994.
- [20] A. Jensen: *Cardiovascular and respiratory systems of the fetus*,
Comprehensive Human Physiology, R. Greger und Windhost, Eds. Berlin: Springer, 2307-2337., 1996.
- [21] Maya David, Michael Hirsch, Jacob Karin, Eran Toledo and Solange Akselrod: *An estimate of fetal autonomic state by time-frequency analysis of fetal heart rate variability*,
Jour. Appl. Physiol 102:1057-1064, 2007.

- [22] Horimoto N, Morokuma S, Nakano H.: *Does maternal blood Cortisol entrain fetal diurnal rhythm?*,
Early Human Development, 76., 2004.
- [23] Maggioni C, Cornelissen G, Otsuka K, Halberg F, Consonni D, Nicolini U.: *Circadian rhythm of maternal blood pressure and fetal growth.*,
Biomed Pharmacother. October, 59:1:S86 S91., 2005.
- [24] Murphy, VE.; Smith, R.; Giles, WB.; Clifton, VL.: *Endocrine Regulation of Human Fetal Growth: The Role of the Mother, Placenta, and Fetus*,
Endocr Rev., 141-169., 2006. [Online]. Available:
<http://edrv.endojournals.org/cgi/content/abstract/27/2/141>
- [25] Hornberger, LK.; Sahn, DJ.: *Rhythm abnormalities of the fetus*,
Heart. Oct., 1294-1300., 2007.
- [26] Muro M, Shono H, Shono M, Uchiyama A, Iwasaka T.: *Changes in diurnal variations in the fetal heart rate baseline with advancing gestational age*,
Sleep and Biological Rhythms, 2:1., 2004.
- [27] Toshiaki Suzuki, MD, Yoshitaka Kimura, MD, Jun Murotsuki, MD, Takashi Murakami, MD, Shigeki Uehara, MD, Kunihiro Okamura, MD: *Detection of biorhythm of human fetal autonomic nervous activity by a power spectral analysis*,
Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1 Seiryomachi, Aobaku, 1-2 Sendai 980-8574, Japan, 2001.
- [28] Lunshof S, Boer K, Wolf H, van Hoffen G, Bayram N, Mirmiran M.: *Fetal and maternal diurnal rhythms during the third trimester of normal pregnancy: Outcomes of computerized analysis of continuous twenty-four-hour fetal heart rate recordings*,
American Journal of Obstetrics and Gynecology, 178., 1998.
- [29] Van Leeuwen P, Lange S, Bettermann H, Grönemeyer D, Hatzmann W.: *Fetal heart rate variability and complexity in the course of pregnancy.*,
Early Hum Dev., 54(no. 3): 259-269, 1999.
- [30] Wakai, RT.: *Assessment of fetal neurodevelopment via fetal magnetocardiography*,
Exp. Neurol. Nov., S65-S71., 2004.
- [31] Shono H, Muro M, Kohara M, Ito Y, Nagasawa T, Sugimori H: *Fetal heart rate recorder for longduration use in active full-term pregnant women.*,
Obstetrics Gynecology., 83:3016., 1994.
- [32] Cerutti SS, Baselli G, Civardi S, Ferrazzi E, Marconi AM, Pagani M and Pardi G: *Variability analysis of fetal heart rate signals as obtained from abdominal ECG recordings*,
Jour. Perinat. Med., 14:445-452, 1986.

- [33] Hildebrandt G and Klein HR: *Phase coordination between maternal and fetal heart rhythm during pregnancy*,
Klin. Wochenschr., 57:87-91, 1979.
- [34] Van Leeuwen P, Geue D, Lange S, Cysarz D, Bettermann H, Grönemeyer DH: *Is there evidence of fetal-maternal heart rate synchronization?*,
BMC Physiol.,3:2, 2003.
- [35] Ivanov PCh, Ma QD, Bartsch RP: *Maternal-fetal heartbeat phase synchronization*,
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 106, 33, 2009.
- [36] Ferrazzi E, Pardi G, Setti PL, Rodolfi M, Civardi S and Cerutti S: *Power spectra analysis of the heart rate of the human fetus at 26 and 36 weeks of gestation*,
Clin Phys Physiol Meas, 10B: 57-60, 1989.
- [37] Anishchenko VS, Balanov AG, Janson NB, Igosheva NB and Bordyugov GV: *Entrainment between heart rate and weak noninvasive forcing*,
Int J Bifurcation Chaos, 10: 2339-2348, 2000.
- [38] Arabin B, van Straaten HL and van Eyck J: *Fetal hearing In: Textbook of Perinatal Medicine: a comprehensive guide to modern clinical perinatology*,
Edited by: Kurjak A, London, Parthenon Publishing Group, 2:756-775, 1998.
- [39] Grönemeyer, Jürgen Kurths and Niels Wessel Maik Riedl, Peter van Leeuwen, Alexander Suhrbier, Hagen Malberg, Dietrich: *Testing foetal-maternal heart rate synchronization via model-based analyses*,
Phil. Trans. R. Soc. A. 367, 1407-1421, 2009.
- [40] Schafer, C., Rosenblum, M. G., Kurths, J., Abel, H. H.: *Heartbeat synchronized with ventilation*,
Nature 392, 239-240, 1998.
- [41] Toledo, E., Rosenblum, M. G., Schafer, C., Kurths, J., Akselrod, S.: *Quantification of cardiorespiratory synchronization in normal and heart transplant subjects*,
Proc. Int. Symp. on Nonlinear Theory and Applications, vol. 1, 171-174, 1998.
Lausanne, Switzerland: Presses Polytechnique et Universitaire Romandes
- [42] Ferrazzi, E., Pardi, G., Setti, P.L., Rodolfi, M., Civardi, S., Cerutti, S.: *Power spectral analysis of the heart rate of the human fetus at 26 and 36 weeks of gestation*,
Clin Phys Physiol Meas, vol. 10, pp. 57-60., 1989.
- [43] Groome, L.J., Mooney, D.M., Bentz, L.S., Singh, K.P.: *Spectral analysis of heart rate variability during quiet sleep in normal human fetuses between 36 and 40 weeks of gestation*,
Early Hum Dev, vol. 38, no. 195073404, pp. 1-9., 1994.

- [44] Berntson GG, Bigger JT Jr, Eckberg DL, Grossmann P, Kaufmann PG, Malik M, Nagaraja HN, Perges SW, Saul JP, Stone PH, van der Molen MW: *Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats*, Psychophysiology, Nov 34 (6): 623-648, 1997.
- [45] Siira, Salla: *Intrapartum hypoxia and power spectral analysis of fetal heart rate variability*,
Doctoral thesis, (article-based), Institute of Clinical Medicine, Annales Universitatis Turkuensis, 2012.
- [46] *Fetaphon tájékoztatói oldal*, [online] <http://www.kardiola.hu/>,
letöltés időpontja: 2012-06-05
- [47] *Elsősegélynyújtási alapismeretek képtár*, [online] http://www.elsosegely.hu/data/-upfiles/sziv_felep/,
letöltés időpontja: 2012-09-10
- [48] *Webbeteg médiatár*, [online] http://www.webbeteg.hu/mediatar/sziv_es_errendszer/,
letöltés időpontja: 2012-05-03