

TEHNIKA ELU KVALITEEDI PARANDAMISEKS – BIOMEDITSIIINITEHNIKA

Hiiu Hiiarikus, Jaanus Lass, Tarmo Liipying, Kalju Meigas, Jevgeni Riipulk

Tallinna Tehnikaülikooli biomeditsiinitehnika keskus

Biomeditsiinitehnika on kiiresti arenev interdistsiplinaarne teadusharu, mis ühendab endas täppis- ja loodusteadusi ning tehnika põhimõtteid nii teadusuuringuteks bioloogias, meditsiinis ja tervise süsteemides kui ka kasutamiseks tervist ning elu kvaliteeti parandavates tehnoloogiates.

Eesti teadlased on viimase kümnekonna aasta jooksul – biomeditsiinitehnika lülitati iseseisva teadusuuna tehnicateaduste nimistusse 1993. aastal – edukalt ühendanud oma jõupingutused selles paelavas valdkonnas. Kaalukas teoreetiline baas elektrodünaamikas, mehaanikas ja infotehnoloogias ning lisaks kogemus-kompetents bioelektromagnetismis, biosignaalides, ja biooptikas loob perspektiivse tuumiku biomeditsiinitehnika-alasteks teadusuuringuteks rahvusvahelisel tasemel. Paljulubavad on ka rakenduslikud perspektiivid uute põhimõtete kasutamisel meditsiinitehnoloogias.

Anname lühikese ülevaate Tallinna Tehnikaülikooli biomeditsiinitehnika keskuse tegemistest, mis on seotud bioelektromagnetiliste signaalide interpreteerimisega. Millised on kaasaja meditsiini kõige kriitilisemad probleemid? Teatavasti on suremuses esikohal südame-veresoonkonna haigused ja teisel kohal vähk.

KARDIAALNE ÄKKSURM

on ootamatult tekkinud ja südamehaigusest tingitud surm, mille peamiseks põhjustajaks on spetsiifilised südame vatsakeste rütmihäired, näiteks vatsakeste tahhükardia või fibrillatsioon. Eestis sureb umbes 12 000 inimest aastas (60% kõikidest surmadest) kardioloogilistel põhjustel.

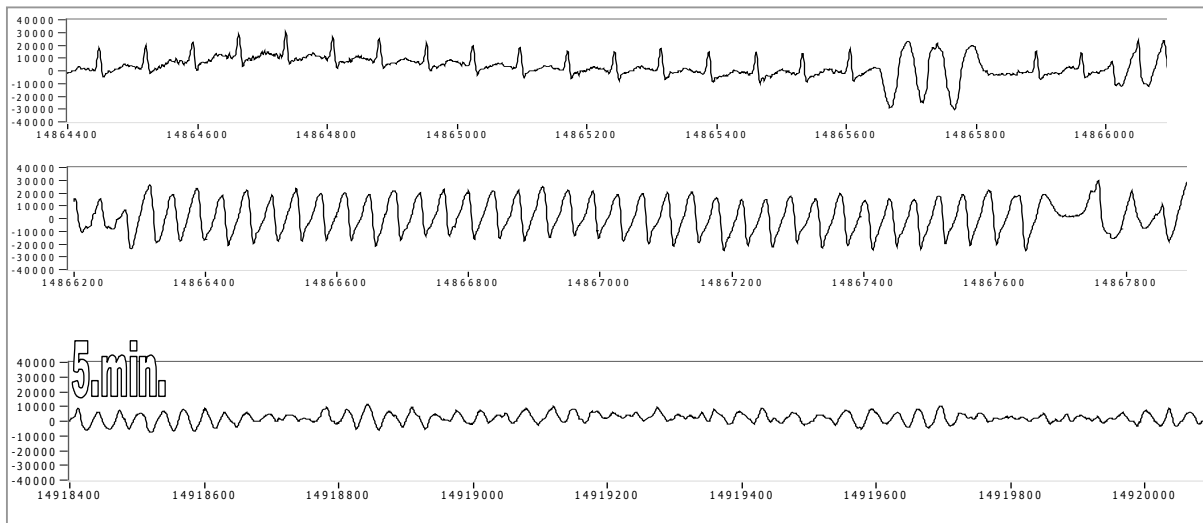
Rahulolekus süda tõmbub kokku 60–75 korral minutis ning selle kokkutõmbe juures on äärmiselt oluline, et üksikud südamelihase osad tõmbuksid kokku kindlas järjekorras ehk oleksid omavahel sünkroniseeritud – et eksisteeriks kindel rütm kindlas sageduspiiris (50–180 lööki/min). Eluohtliku rütmihäire

tekkides see sünkroonsus kaob ja lihase eri osad aktiveeruvad ja deaktiveeruvad juhuslikult ning südamelihase ei ole enam võimeline efektiivselt kokku tõmbuma. Selle tulemusena verevool kudedesse lakkab ja umbes kolme minuti möödudes hakkavad ajurakud massiliselt hävima ning saabub lõplik ja pöördumatu bioloogiline surm. Joonisel 1 on näide sellest, kuidas äkksurm paistab elektrokardiogrammit (EKG).

Ülemisel ribal on põhiosas näha südame normaalne rütm, mis lõpuosas tekkinud rütmihäire tõttu muutub fibrillatsiooniks. Keskmisel osal on näha, et süda ei ole iseseisvalt võimeline sellest seisundist enam välja tulema – on saabunud äkksurm. Alumisel joonisel on südamelihase fibrillatsioon kestnud juba viis minutit ja seda seisundit võib lugeda bioloogiliseks surmaks.

Äkksurm on ravitav ja selle vastu on efektiivne ja suhteliselt lihtne ravimeetod – defibrillatsioon, mille käigus välise elektriimpulsi abiga süda taas sünkroniseeritakse. Probleemiks on aga see, et nimetatud defibrillatsioon tuleb sooritada esimese kolme minuti jooksul alates eluohtlike rütmihäirete tekkimisest, vastasel korral võime küll südame taas normaalselt tööle saada, aga ajusurmast ehk bioloogilisest surmast inimest tagasi tuua ei ole võimalik.

Biomeditsiinitehnika keskuses uuritakse, kas on võimalik ette ennustada äkksurma ehk teisisõnu püütakse leida spetsiifilisi muutusi normaalses EKG signaalis (enne vastavate rütmihäirete tekkimist), mis võiksid viidata rütmihäirete tekkimise suurenenud tõenäosusele. Kuni käesoleva ajani oleme peamiselt tegelenud südame repolarisatsioonifaasi (ajaintervall pärast südame elektrilist aktivatsiooni, mille käigus südame lihased taastuvad järgmiseks kokkutõmbeks) uurimisega pikaajaliselt (24h) salvestatud EKG signaalide baasil. Praegused tulemused lubavad väita, et enam kardiaalsest äkksurmast ohustatud patsientidel on olemas spetsiifilised muutused ka normaalses EKG-s



Joonis 1.

EKG signaali muutused äkksurma puhul.

Üks huvitavamaid parameetreid selles osas on nn RT-segmendi kestus, mis iseloomustab südame taastusfaasi esimesi momente ja kust saavad alguse enamasti eluohtlikest rütmihäiretest. Käesolev töö toimub koos Eesti Kardioloogia Instituudi ja Tallinna Diagnostikakeskusega.

PULSILAINE

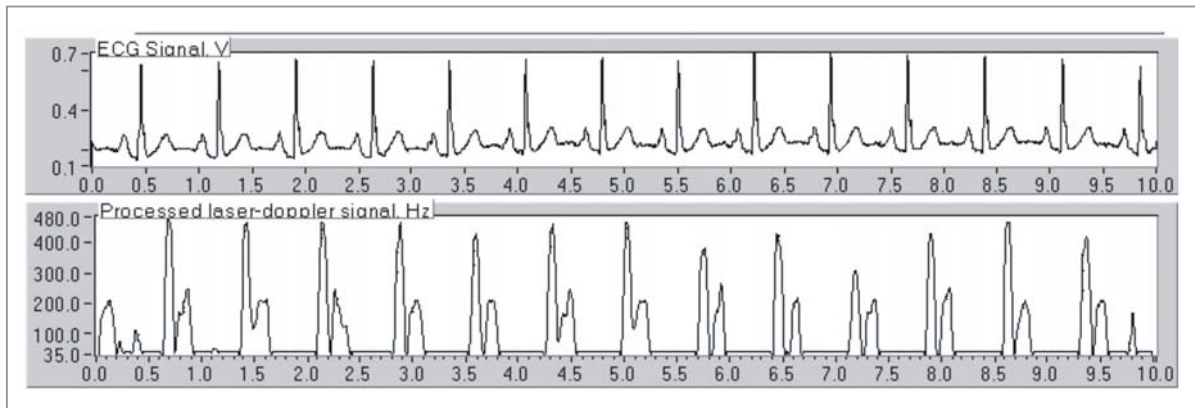
on nahapinna mehaaniline vibratsioon, mille põhjustab arteri diameetri muutumine ja mida saab mõõta mitteinvasiivselt naha pinnalt. Pulsilaine kuju ja levi kiiruse muutuste analüüs nii ühe arteri piires kui inimese keha erinevates piirkondades võimaldavad hinnata kardiovaskulaarse süsteemi seisundit ja teha järeldusi nii veresoonte seisundist kui ka südame töö jõudlusest ja vererõhust.

Biomeditsiinitehnika keskuses kasutatakse pulsilaine registreerimiseks laserit [1], mis tagab hea eraldusvõime ja tundlikkuse. Isesegustamine võimaldab kasutada sama laserit nii kiirgusallikana kui ka vastuvõtjana üheaegselt. Isesegustamine laseris toimub, kui osa laseri poolt väljakiiratud võimsusest peegeldub tagasi laserisse ja selle aktiivkeskkonnas toimub kahe kiirguse segustamine. Kui laserkiirguse tagasi-

peegeldajaks on liikuv objekt, siis tagasipeegeldunud kiirgus omab Dopplerilist sagedusnihet, mis on mõõdetav kui vahelduvkomponent laseri toitevoolust. Doppleriline sagedusnihe on proportsionaalne peegeldava objekti liikumiskiirusega. Isesegustamisega koherentne mõõtesüsteem, kus kasutatakse fiibriga sobitatud pooljuhtlaserit, ehk "pigtail" konstruktsiooni, on eriti atraktiivne, kuna on väga lihtne suunata peegeldunud kiirgust tagasi laseri keskkonda ilma mingeid lisakomponente kasutamata.

Pulsilaine parameetrite mõõtmisel on inimese nahk optilise kiirguse peegeldajaks ja sama laseri abil registreeritud Doppleriline sagedusnihe hakkab sõltuma nahapinna liikumisest. Selliselt mõõdetud nahapinna mehhaanilise liikumise dünaamika ehk pulsilaine kuju on toodud joonisel 2. Pulsilaine kiiruse hindamiseks kasutatakse ajalise viite mõõtmist tugisignaali suhtes, milleks sobib näiteks EKG signaal, mis on toodud ülemisel joonisel. Kuna pulsilaine levimise kiirus sõltub vererõhust, siis on selline meetod kasutatav vererõhku kontrollivates seadmetes.

Lasereadme prototüüpi kardiovaskulaarseks diagnostikaks demonstreeriti Hannoveri messil 2000. aastal.



Joonis 2.

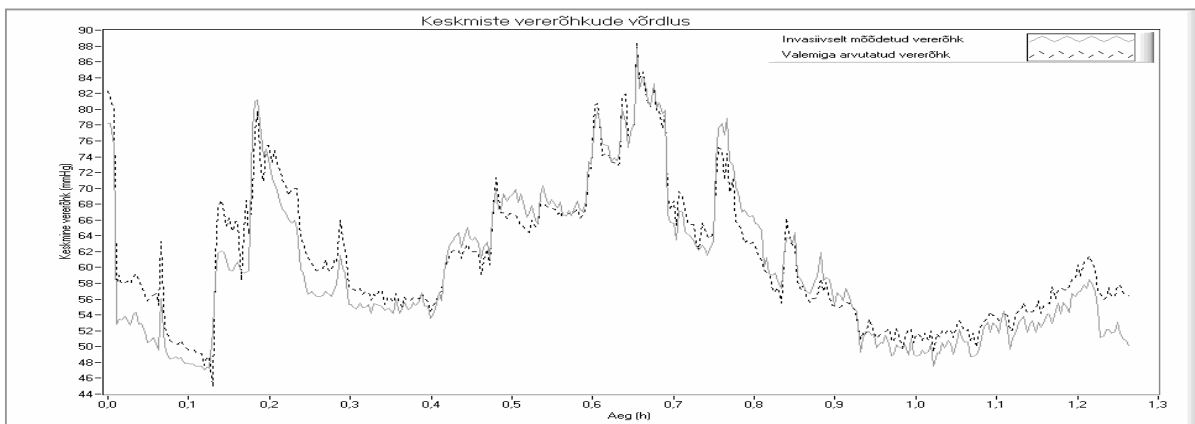
EKG signaal (ülemine) ja pulsilaine kuju (alumine).

ARTERIAALNE VERERÕHK

on esimane näitaja, mis annab informatsiooni häiretest südame-veresoonkonna süsteemis. Kõik teame, kui ebamugav on vererõhu mõõtmine – käsi tõmmatakse mansetiga kõvasti kinni, et välise rõhu abil sulgeda arter. Kas lihtsamalt ei saaks? Pealegi on paljudel juhtudel manseti kasutamine peaaegu võimatu, näiteks vererõhu kontrollimisel joostes või muus tegevuses olles.

Meie poolt pakutud meetod [2] kasutab arteriaalse vererõhu ja pulsilaine levi kiiruse vahelist seost. Re-

gistreeritakse ajainterval südame elektrilise aktiivsuse signaali (EKG) ja pulsilaine kindlasse perifeersesse punkti saabumise momendi vahel. Vererõhu saab välja arvutada kindla algoritmi järgi iga südame löögi puhul. Vaja on kaht andurit – EKG ja pulsilaine detekteerimiseks. Kalibreerimine toimub kahe mõõtmisega kahe erineva arteriaalse vererõhu väärtuse juures. Meetodi abil saadud mõõtetulemuse täpsust ja stabiilsust kontrolliti võrreldes arvatud väärtusi intensiivselt mõõdetud arteriaalse vererõhu väärtustega (vt joonis 3). Keskmise pikaajaline (kuni 62 tundi) ruutkeskmise viga jääb 10% piiridesse.



Joonis 3.

Arvatud ja intensiivselt mõõdetud vererõhkude võrdlus.

Tavaliselt kasutatakse vererõhu registreerimiseks nn vasturõhu meetodit, kus mõõtmised teostatakse arteri osalise või täieliku kokkusurumise abil. Antud meetodi eelised on mõõtmisprotseduuri lihtsus (mansett puudub), mõõtmise teostamise lühike aeg (tulemuse saab iga südamelöögi kohta) ja mõõtmisprotseduuri mõju puudumine mõõdetavale suurusele (kui pulsilaine andur on optiline, siis mehhaaniline mõju soonele puudub).

IMPLANTEERITAVAD KARDIOSTIMULAATOREID

kasutatakse, kui südame elektriline juhtsüsteem ei suuda enam iseseisvalt südant tüürida. Oluline ülesanne on kardiostimulaatori taktsageduse vastavusse viimine naturaalse aktsioonipotentsiaali (südame löögi-) sagedusega ja adapteerimine organismi füsioloogilisele seisundile. Kahjuks on tootmises olevate stimulaatorite adapteerimisvõime mitteküllaldane ja laialt on levinud arvamus, et tüürparameetrite arvu suurendamisega (mis muudaks seadme tehniliselt oluliselt keerukamaks) ja/või tüürimisalgoritmi täiustamisega on võimalik kardiostimulaatori kvaliteeti parandada.

Rahvusvahelise Euroopa Komisjoni poolt toetatud projekti käigus uuriti koos Prantsuse ja Poola teadlastega uusi meetodeid kardiostimulaatorite täiustamiseks. Rea füsioloogiliste signaalide (südame kontraktsiooni tekitava impulsi pikkus, füüsiline liigutuste aktiivsus, hingamise sagedus ja sügavus) üheaegsete mitteinvasiivsete mõõtmiste tulemusena grupil tervetel inimestel koostati nn terve inimese mudel, mis sai aluseks uute tüürimisalgoritmide loomisel [3]. Töötati välja paralleelselt kaks tüürimismudelit: hägusloogikal baseeruv mudel Pariisis ja matemaatiline mudel Tallinnas. Nende kvaliteeti hinnati katseliselt grupil inimestel nii Tallinnas kui Pariisis, kui ka Euroopa juhtiva kardiostimulaatoreid tootva firma ELA testsignaale kasutades.

Mõlemad uued mudelid tagasid parema tulemuse südame naturaalse rütmi taastamisel kui ELA toodetaval stimulaatoritel kasutatavad. Erinevate matemaatiliste algoritmide võrdluse alusel tehti järeldus, et optimaalne adaptiivse südamestimulaatori tüürparameetrite arv on kaks, kolmanda lisamine mudelile ei tõsta märkimisväärselt selle kvaliteeti. Optimaalsete parameetrite kombinatsioonid erinevad patsientidel individuaalselt. Perspektiivne võimalus adapteeruvuse parandamiseks on tüürimisalgoritmi individualiseerimine, antud kindlale patsiendile iseloo-

mulike tüürparameetri(te) väärtuste sissetoomine. Tulemuste põhjal on esitatud patenditaotlus [4].

VÄHI VARANE AVASTAMINE

on äärmiselt oluline ravi heade tulemuste tagamiseks. Lõpptulemusel kasvajani viivate raku anomaaliade kasvamiseks avastamist tagavate mõõtmeteri (ligikaudu 2mm) kulub umbes kaheksa aastat. Kuni morfoloogilised muutused pole märgatavad, on röntgen- või muud kiirgust kasutavad uuringud kasutatud. Enamgi – kiiritus võib stimuleerida protsessi. Mikrolaine radiomeetria on ainus passiivne meetod vähi varaseks avastamiseks. Meetod baseerub vähirakkude temperatuuri erinevusel normaalsete rakkude omast 1–2 K võrra. Registreerides mikrolaine radiomeetriga inimkudede raadiokiirgust saab avastada temperatuurianomaaliaid, mis on vähi või vähielse seisundi signaaliks.

Vaatamata idee geniaalsele lihtsusele tekivad selle rakendamisel mitmed probleemid. Kiirguse intensiivsus sõltub mitte ainult kiirgava objekti temperatuurist, vaid ka kiirgustegurist, st selle elektrilistest parameetritest, samuti ümbritseva keha elektrilistest parameetritest, mis samuti kiirgavad ning milles kasulik signaal neeldub. Kuna inimkeha on mittehomoogenne, tekkivad peegeldused nii radiomeetri sisendist kui ka erinevate kudede kihtidelt kehas. Signaali on raske identifitseerida.

Biomeditsiinitehnika keskuses modelleeriti radiomeetrist signaali arvestades radiomeetri sisendit ja mitmekihilist keha struktuuri kasutades numbrilist FDTD meetodit. Tehtud arvutused olid aluseks mõõtemetodi valikule [5]. Diferentsiaalse sisendiga Dicke radiomeetril on sümmeetriline sisend, mis arvestab automaatselt keha elektrilisi omadusi ja kindlustab peegeldunud müra kompensatsiooni. Koostöös firmaga MITEQ-Eesti on valmistatud 4,5 GHz diapasooni Dicke'i radiomeeter tundlikkusega 0,1 K, mis on praktiliselt küllaldane 2 mm mõõtmega temperatuurianomaalia registreerimiseks umbes 4 cm sügavusel.

Radiomeetriselise signaali visualiseerimiseks temperatuurijaotuse kujutisena arvuti ekraanil (mõõdetud signaali nivoo värvide punane-valge intensiivsuse abil) on koostatud originaalne programm. Selline mõõtetulemuste graafiline kujutamine muudab radiomeetri kasutamise oluliselt mugavamaks ja arstile vastuvõetavaks. Seadme prototüüpi demonstreeriti Hannoveri messil 1998. aastal. Radiomeetri mikrolaine osa on paigutatud liigutatavasse karp. Ma-

dalsageduslik osa on lisatud personaalarvuti korpusesse.

Seadme katsetuste tulemused näitavad, et arenenud vähivormide puhul registreeritakse anomaalia alati. Vähi varase staadiumi puhul (kaasates ka kirjanduse andmeid lähedaste seadmete katsetamisest) on oodata kokkulangevust mammograafiliste uuringutega umbes 75% ulatuses. Erinevused võivad olla tingitud ka mammograafia mittetundlikkusest temperatuurianomaaliatele millega ei kaasne veel morfoloogilised muutused. Meetod on perspektiivne elanikkonna läbivaatusel. Anomaalia avastamisel tuleb selle põhjuse selgitamiseks kasutada teisi meetodeid.

ELEKTROMAGNETKIIRGUSE MÕJU

elavatele organismidele on olnud diskussiooni objektiks pikki aastaid. Olemasolevad ohutusnormid arvestavad ainult suure intensiivsusega kiirgust, mis kutsub esile soojusliku efekti. Kas leiab aset ka otsene elektromagnetiline mõju? Kas mobiiltelefon mõjutab tervist? Veelgi intrigeerivam – kas elektromagnetkiirgusega on võimalik mõjutada aju tegevust?

Viimastel aastatel on eksperimentaalselt tõestatud, et madala intensiivsusega elektromagnetkiirgus tõesti mõjutab füsioloogilisi protsesse: on registreeritud kaltsiumi ioonide voo muutus läbi üheraksete membraani, on kindlaks tehtud aju hematoloogilise barjääri nõrgenemine rottidel ja sel aastal avaldatud töös näidati, et mikrolaine kiirgus mõjub bioloogiliselt närvi tegevusele kui stressor.

Meil tehtud aju elektrilise aktiivsuse uuringud ja psühholoogiliste testide tulemused on näidanud, et kiirgus mõjub ajutegevusele tõesti kui nõrk stressor [6]. Moduleeritud mikrolaine mõju uurimisel aju elektrilisele aktiivsusele kasutati võrdlust neurofüsioloogias tuntud mõjuri – valgusstimulatsiooniga. Eksperimentaalsed uuringud noortest tervetest inimesest koosnevatel gruppidel andsid tulemuse, et tugeva mõjurina tuntud 16 Hz sagedusega valgusstimulatsioon ja 7 Hz sagedusega moduleeritud mikrolainekiirgus kutsuvad esile ühesuunalised muutused, peamiselt aju elektrilise aktiivsuse vähenemise, mis taastub paarikümne sekundi jooksul pärast kiirituse lakkamist. Psühholoogiliste testide tulemused näitasid, et keerulisemate testide puhul ilmneb tendents vigade arvu suurenemise suunas [6]. Kas saab kindlaid sagedusi kasutada inimese psühholoogiliseks mõjutamiseks? See küsimus on tõstatatud ja ootab vastust.



Joonis 4.

Töökeskond intensiivravi palates.

Kõige kriitilisem on olukord, kui inimese elu on otseselt ohus. Selleks, et teha võibolla ainuvõimalikku õiget otsust, vajab arst palju ja mitmesugust informatsiooni.

PATSIENDI MONITOORING OPERATSIOONI AJAL JA INTENSIIVRAVI PALATIS

peab seda tagama.

Intensiivravi palat ja operatsioonisaal on tehniliselt komplekssemaid ruume kogu haiglas. Seda põhjustab mitte niivõrd üksikute seadmete keerukus kui võrd vajalike seadmete ja aparatuuride hulk ja nende koosmõju (näiteks mürad). Keerukamate operatsioonide puhul (näiteks aju- ja südamekirurgia) on pidevat tähelepanu nõudva informatsiooni hulk suur ning otsuseid tuleb langetada kiiresti. See seab monitooringus kasutatavale aparatuurile ja algoritmidele olulisi nõudeid:

- analüüsimeetodid peavad olema usaldusväärsed, ja põhjalikult testitud;
- monitori kasutajaliides peab olema selge ja kergesti loetav;
- monitoril esitatavad parameetrid peavad olema üheselt ja selgelt interpreteeritavad.

Samas võib iga mõõdetevatest signaalidest ammen-datav lisainformatsioon päästa elusid.

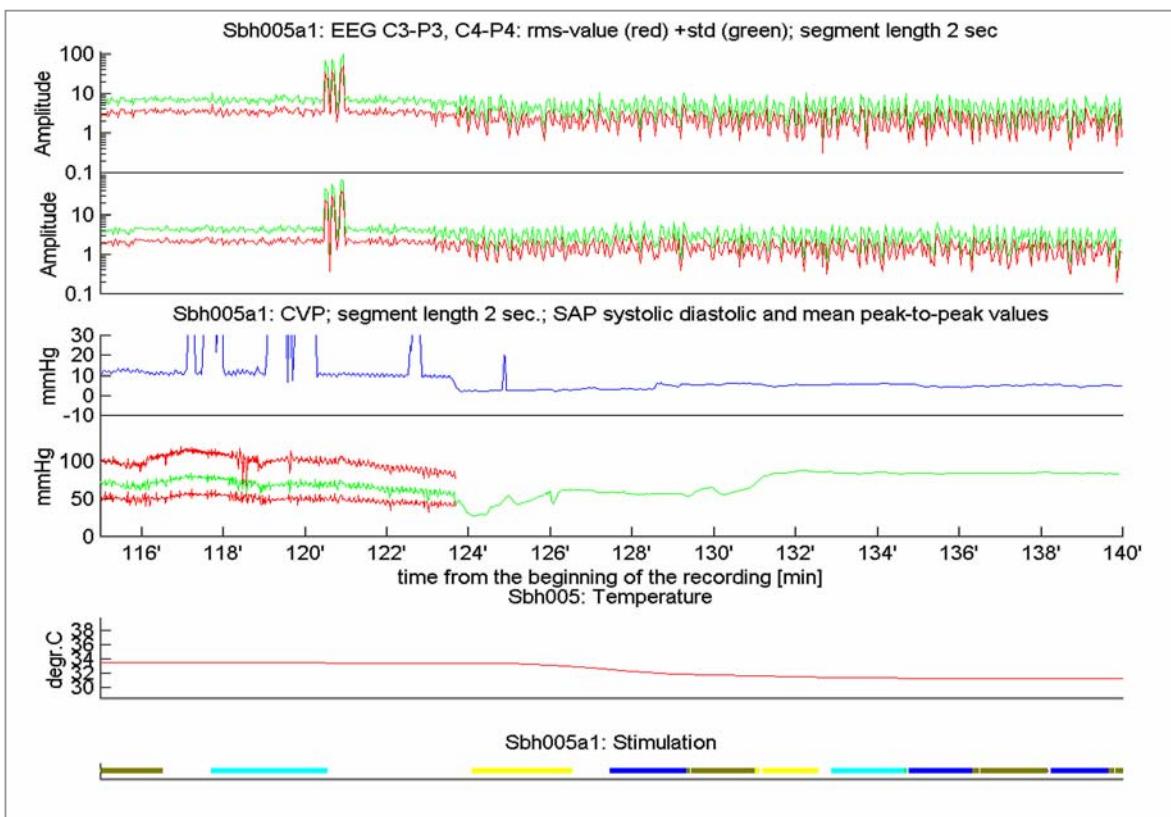
Konkreetseks uurimisobjektiks on viimastel aastatel olnud elektroentsefalogrammi (EEG) kasutamise võimalused patsientide monitooringul avatud südameoperatsiooni puhul. Statistiline analüüs osutab, et

1–3 protsendil patsientidest tekib sellise operatsiooni tagajärjel ajukahjustus. Põhjuseks on aju verevarustuse häired operatsiooni ajal. Analüüsidest tavapärast taoliste operatsioonide käigus mõõdetavate füsioloogiliste signaalide salvestisi ei ole võimalik kindlaks teha, millisel hetkel aju verevarustus on ohtlikult häiritud. EEG signaalis toimuvad muutused võiksid olla kasulikuks indikaatoriks aju verevarustuse hindamisel. Paraku on EEG interpreteerimine keeruline, eriti kui arvestada, et operatsiooni ajal mõjutavad seda veel mitmed muud tegurid, näiteks anesteesia.

Analüüsi aluseks olid kahes Londoni haiglas tehtud salvestised kokku rohkem kui 50lt patsiendilt. EEG signaali mõõdeti kahest lülitusest: C3-P3 ja C4-P4. Suhteliselt lihtsaid ja töökindlaid signaalitöötamise algoritme kasutades töötati välja monitooringusüsteem,

mis võimaldab ülevaatliselt jälgida operatsiooni käiku eri füsioloogiliste parameetrite kombineerimise teel.

Joonisel 5 on esitatud lõik salvestisest, kus vereringe lülitatakse ümber pumbale ja süda peatatakse. On näha, et arteriaalse vererõhu pulseerimine lakkab ja EEG signaalist arvatud ruutkeskmise väärtuse variantsus kasvab. Viimane on tingitud nn “burst-suppression” signaalijoonise ilmumisest EEG-s. Tihti taoliste operatsioonide puhul patsiendi keha jahutatakse, et vähendada tundlikkust verevarustuse häirete suhtes. See ilmneb joonisel kehatemperatuuri kõvera languse näol. Kuna samal ajal mõõdeti ka eri stimulatsiooni allikate poolt esilekutsutud potentsiaale, mis võib samuti esile kutsuda muutusi EEG signaalis, on stimulatsiooni liigid ja kestvus ära näidatud värvikoodidega.



Joonis 5.

Näide väljatöötatud monitooringusüsteemist. Joonisel on esitatud signaalid (ülalt alla): EEG signaali ruutkeskmine väärtus kahesekundilistest lõikudest (kaks kanalit), venoosne vererõhk, arteriaalne vererõhk (süstoolne, diastoolne ja keskmine väärtus), kehatemperatuur, stimulatsioon (originaalis monitoril värvikoodidega).

Väljatöötatud monitooringusüsteem on hinnatud füsioloogide poolt informatiivseks ja ülevaatlikuks. See on aidanud leida kasutatud salvestistes mitmeid huvitavaid nähtusi. Süsteemist on huvitunud ka anesteesiamonitore tootev firma.

Uurimustööd jätkuvad väljapakutud ideede arendamisel ja uute avastamisel selliste nähtuste ja parameetrite leidmise suunas, mis aitaksid detekteerida eelkõige südamele ja ajule ohtlikke häireid.

KASUTATUD KIRJANDUS

1. Meigas, K., Hinrikus, H., Kattai, R., Lass, J. Coherent photodetection for pulse profile registration. Proc. of Coherence Domain Optical Methods in Biomedical Science and Clinical Applications III 27-29 January, 1999, San Jose, California, 195-202.
2. Hinrikus, H., Lass, J., Meigas, K., Tepner, I. Meetod arteriaalse vererõhu pidevaks mitteinvasiivseks jälgimiseks. Kasuliku mudeli tunnistus EE 00287 U1, 15.04.2002.
3. Lass, J., Kaik, J., Meigas, K., Hinrikus, H., Blinowska, A. Evaluation of the quality of rate adaptation algorithms for cardiac pacing. Europace, 2001, 3, 221-228.
4. Blinowska, A., Pencionelli, A., Bardossy, A., Ollitreault, J., Walkanis, A., Wojtasik, A., Jaworski, Z., Wielgus, A., Sadowski, M., Hinrikus, H., Meigas, K., Lass, J., Kaik, J. Dispositif électronique no-tamment programmable a caractéristique de transfert non lineaire, et application a un dispositif de controle, et notamment a un stimulateur cardiaque. France patent FR 2 790 620, International patent publication number WO 00/52630, publ. 08.09.00.
5. Riipulk, J., Hinrikus, H. Microwave radiometry for medical applications. Medical & Biological Engineering & Computing, 1999, 37, Suppl. 1, 99-102.
6. Lass, J., Tuulik, V., Ferenets, R., Riisalo, R., Hinrikus, H. Effects of 7 Hz modulated 450 MHz electromagnetic radiation on human performance in visual memory tasks. Int. J. Radiat. Biol., 2002, 78, 10, 937-944.