

VIZSGÁLATI TECHNIKAI SZAKMAI ÖSSZEFOGLALÓ JELENTÉS

Dátum: 2021. dec. 16.

Dokumentumot készítette:

Dr. Nagy Anikó PhD
Főigazgató Főorvos
HOGYI

Dr. Fekete Ferenc PhD
Orvosigazgató
HOGYI

A feladatban résztvevők:

1. BEVEZETÉS

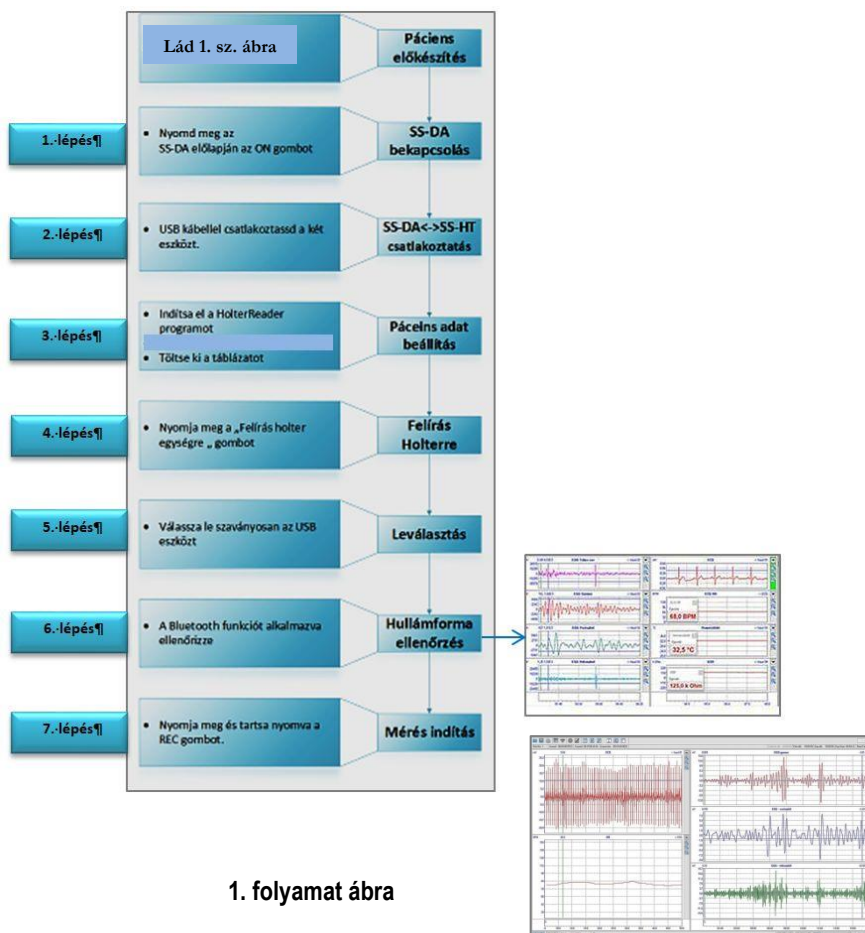
A Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet feladata, az volt, hogy a már működő gasztrointesztinális modelljével, - amely refluxos gyermek és serdülő korosztályra volt kialakítva - végezzen metodológia kísérleteket. A kísérlet célja, hogy felmérjük a rendszer alkalmazásának lehetőségeit a jelen projektben (Paralitikus Ileusz). Továbbá e rendszerrel tudjuk a projekt által fejlesztendő mérőrendszerek gasztrointesztinális hatásainak validált mérési felületét kialakítani. A további cél, a működő modell méréstechnikai felületének (EGIG) tovább bővítésével kardiális (EKG→Hrv) irányba, hogy bizonyítsuk a két régió hatás válaszainak korrelálhatóságát, a vizsgált kóros állapotban.

Az első lépcsőben az MSB-MET Kft. által kialakított online Bluetooth/Holter (továbbiakban SS-HT) alkalmazású programvezérelt mérőegységgel rögzítettünk átlag 15 órás méréseket. Amelyeket a Easy chart (továbbiakban SS-DA) szoftver egységbe megjelenítettünk és tároltunk. További alkalmazási fejlesztést igényelt a mérőszenzorok és a SS-HT egység optimális terheléssel történő felhelyezése a test felszínre. E megoldásokat az 1. ábra szemlélteti.



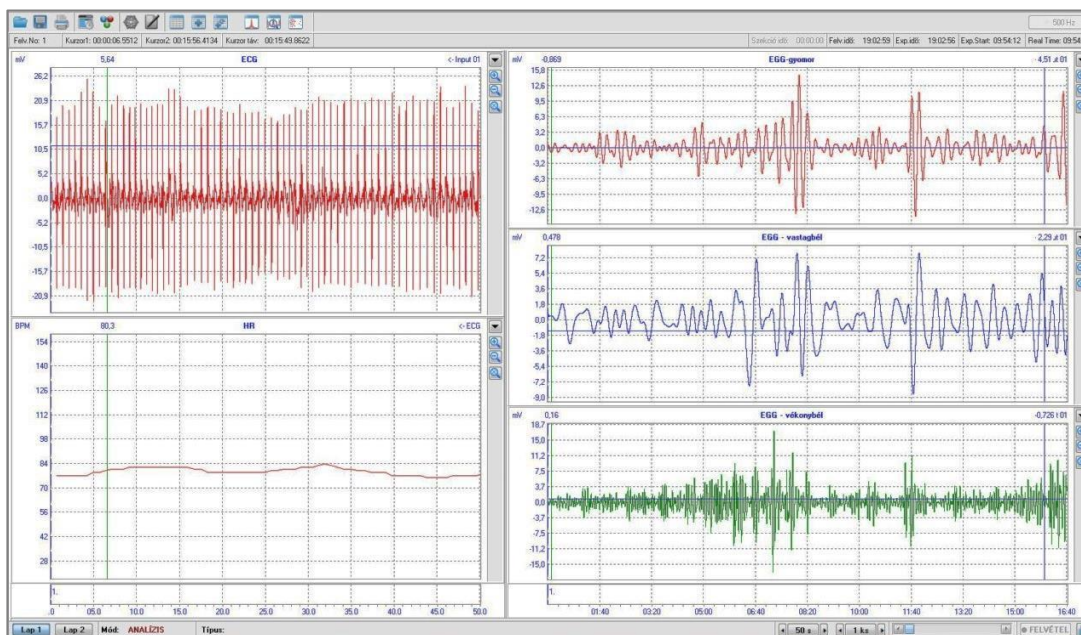
1. ábra

Az előzőekben ismertetett mérőrendszerrel 40 gyermek és serdülő refluxos beteget mértünk le, átlagosan 18 órás folyamatos Holteres mérési konfigurációval. A konfiguráció lépéseit az 1. sz. folyamat ábra szemlélteti.



1. folyamat ábra

Az SS-HT által előtárolt 18 órás primer görbeciklusokat az USB porton keresztül áttöltöttük az SS-DA egységbe, és a kiértékelési folyamatához megjelenítettük az egység monitoring felületén (ld. 2. ábra).



2. ábra. A jobb oldali csatornáknban a GI régió mioelektrikus hullámai töltődtek be szoftveres szűréssel szétbontva az egyes szervekre. A bal oldali csatornáknba a Kardiális jelek EKG és az ebből leképzett HR trend.

2. EREDMÉNYEK ÉRTÉKELÉSE

Értékelési szempontok:

FFT analízist (RSA) végeztünk a rögzített EGIG hullámokból, és kiszámítottuk a frekvencia (CPM) és a teljesítmény spektrum (PSD_{max}) értékeket, továbbá az EKG hullámokból kiszámítottuk a frekvencia alapú HRv értékeket. Az előértékelt adatok statisztikai feldolgozásához „*Párosítatlan t-tesztet*” alkalmaztunk.

Előértékelés

Az előértékelésnél a PSD_{max} , valamint a HRv értékek meghatározásához FFT 10 perces RSA ablakot alkalmaztunk. A mérések, tárolások és a kiértékelések minden mért paraméter esetén egy ugyanazon valós időtengelyen folytak. A kiértékelt adatokat paraméterenként bontva Excel táblázati formába exportáltuk (ld. 1, 1a, 1b. táblák)

Előértékelés folyamata

A vizsgálatba bevont pácienseknél a jegyzőkönyvek alapján kiválasztottunk minden olyan időszakot, amikor a páciensnél a rögzített hullámokban egyértelmű változást észleltünk. Ez általában páciensenként 2-3 eseményt jelentett. Az esemény bekövetkeztének kezdetétől 15 percnél visszamenőleg értékeltük az EGIG és az EKG primer görbéket. Minden páciensnél meghatároztunk egy kontrol szakaszt. Ezen szakasz az volt, ahol biztosan nem volt refluxos esemény. E szakaszt visszamenőleg 120 percig értékeltük 10perces ablak idővel, és ezt tekintettük kontrolnak. A kontrol és aktív szakaszoknál értékeltük a HRv és a GI régió minden egyes szervére jellemző mioelektrikus hullámokat (ld. 1, 1a, 1b. táblázatok).

A1		f _x Adat info									
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	
1	Adat info	Felh.	HR	HR	HR	HR	HR				
2	1		01:03:00.0	11:00:32.0	01:18:00.0	11:15:32.0	77,6		pH=3,86		
3	2		01:18:00.0	11:15:32.0	01:33:00.0	11:30:32.0	80				
4	3		01:33:00.0	11:30:32.0	01:48:00.0	11:45:32.0	76				
5	4		01:48:00.0	11:45:32.0	02:03:00.0	12:00:32.0	0				
6											
7	5		20:03:00.0	06:00:32.0	20:18:00.0	06:15:32.0	75,8		pH=1,46		
8	6		20:18:00.0	06:15:32.0	20:33:00.0	06:30:32.0	86				
9	7		20:33:00.0	06:30:32.0	20:48:00.0	06:45:32.0	79				
10	8		20:48:00.0	06:45:32.0	21:03:00.0	07:00:32.0	70				
11											
12											

EGIG frekvencia
1. tábla

A20		f _x 0,1068																			
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U
1	Adat info	Felh.	EGG-	EGG-	EGG-	EGG-	EGG-	EGG-	EGG-	EGG-	EGG-	EGG-	EGG-	EGG-	EGG-	EGG-	EGG-	EGG-			
2	1		01:03:00.0	11:00:32.0	01:18:00.0	11:15:32.0	3	6,38	40,707	3	6,713	45,07	11	5,106	26,071	1	2	3		pH=3,86	
3	2		01:18:00.0	11:15:32.0	01:33:00.0	11:30:32.0	4	7,152	51,153	2	7,004	49,057	16	5,441	29,604	4	5	6			
4	3		01:33:00.0	11:30:32.0	01:48:00.0	11:45:32.0	5	7,721	59,609	2	7,692	59,16	13	8,003	64,051	7	8	9			
5	4		01:48:00.0	11:45:32.0	02:03:00.0	12:00:32.0	4	6,008	36,096	3	5,584	31,18	10	5,635	31,757	10	11	12			
6																					
7	5		20:03:00.0	06:00:32.0	20:18:00.0	06:15:32.0	4	10,818	117,034	2	9,77	95,449	13	9,487	89,999	13	14	15		pH=1,46	
8	6		20:18:00.0	06:15:32.0	20:33:00.0	06:30:32.0	4	12,726	161,95	2	13,15	172,93	13	12,176	148,255	16	17	18			
9	7		20:33:00.0	06:30:32.0	20:48:00.0	06:45:32.0	4	6,116	37,401	2	6,933	48,065	16	5,41	29,27	19	20	21			
10	8		20:48:00.0	06:45:32.0	21:03:00.0	07:00:32.0	4	8,823	77,853	2	9,871	97,432	12	9,015	81,263	22	23	24			
11																					

EGIG értékek
1a. tábla

A1		f _x EKG → HRv értékek																											
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC
1	Adat info	Felh.	ECG	ECG	ECG	ECG	ECG	ECG	ECG	ECG	ECG	ECG	ECG	ECG	ECG	ECG	ECG	ECG	ECG	ECG	ECG	ECG	ECG	ECG	ECG	ECG	ECG	ECG	ECG
2	pH=3,86	1	01:03:00.0	11:00:32.0	01:18:00.0	11:15:32.0	1062	106	41	80	1478	566	749	381	14	111	48	78	123	0,639	51	156	294	210	23	44	31	1,398	
3		2	01:18:00.0	11:15:32.0	01:33:00.0	11:30:32.0	1202	111	41	80	1450	542	746	371	13	63	54	44	104	0,424	50	155	191	68	37	45	16	2,805	
4		3	01:33:00.0	11:30:32.0	01:48:00.0	11:45:32.0	1202	108	44	83	1378	554	720	359	12	63	57	44	110	0,402	50	115	213	90	27	51	21	2,368	
5		4	01:48:00.0	11:45:32.0	02:03:00.0	12:00:32.0	1199	109	62	80	974	550	750	371	11	34	63	24	91	0,261	49	82	128	17	35	54	7	7,507	
6																													
7	pH=1,46	5	20:03:00.0	06:00:32.0	20:18:00.0	06:15:32.0	1175	123	41	80	1480	466	747	390	16	120	90	85	228	0,374	52	62	48	71	32	25	37	0,676	
8		6	20:18:00.0	06:15:32.0	20:33:00.0	06:30:32.0	1201	121	40	85	1494	494	705	359	7	152	44	108	142	0,756	51	97	104	182	25	27	47	0,57	
9		7	20:33:00.0	06:30:32.0	20:48:00.0	06:45:32.0	1158	124	51	78	1184	484	773	387	8	43	41	30	115	0,263	50	88	54	18	54	33	11	2,971	
10		8	20:48:00.0	06:45:32.0	21:03:00.0	07:00:32.0	1186	122	42	81	1428	492	743	381	11	71	69	50	192	0,26	51	63	40	19	41	26	12	2,164	
11																													
12																													

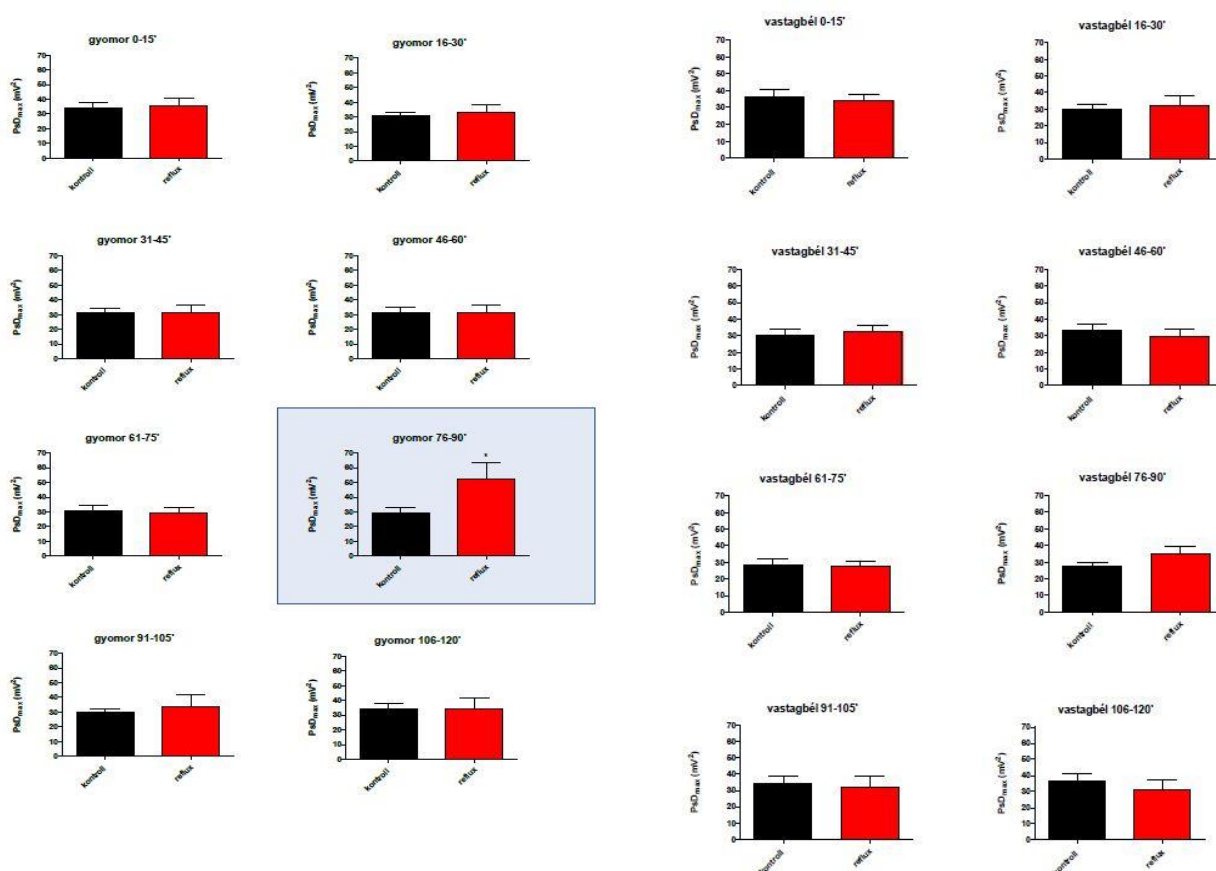
3. STATISZTIKAI VÉGÉRTÉKELES

Az előértékelt adatok alapján elvégzett „Párosítatlan t-tesztet” egyértelműen bizonyítja, hogy kizárólag a gyomorban van szignifikáns PsDmax emelkedés a reflux esemény előtt 75 – 90 perccel (ld. diagramok kékkel kiemelve) a vizsgált reflux előtti 120 perces időtartamban,

figyelembe véve pH markereket. Mindez összhangban van az előző időszakban végzett preklinikai mérések kiértékelt eredményeivel, amikor a savtermelést provokáló beavatkozást követően 60 – 90 perccel volt mérhető a pH jelentős csökkenése (ld. 2. sz. melléklet preklinikai jelentés).

A kardiális régió EKG→HRv értékek szignifikánsan korreláltak a GI régióban a gyomor PsDmax értékekkel (ld. EKG/HRv értékelést).

GI régió diagramok



HRv értékelés

A HRV jelek közül a HRmin ($p < 0.001$), és a HRközép ($p = 0.002$) esetében a reflux csoportban, míg az RRmax ($p < 0.001$), az RRmin ($p = 0.013$), az RRközép ($p < 0.001$), a pRR50% ($p = 0.007$) és az SD1/SD2 ($p = 0.009$) esetében a kontrol mérések során volt szignifikánsan magasabb a mért átlagos érték. A többi változó esetében nem volt szignifikáns különbség.

Hrmax_bpm	reflux	251	120.98	22.168	0.221
	control	236	118.39	24.555	
Hrmin_bpm	reflux	251	48.82	8.673	<0.001
	control	236	46.36	6.210	
Hrkozep_bpm	reflux	251	75.37	11.437	0.002
	control	236	72.06	12.495	

RR_max	reflux	251	1258.13	177.846	<0.001
	control	236	1312.49	146.733	
RR_min	reflux	251	514.92	106.233	0.013
	control	236	531.94	123.638	
RR_kozep	reflux	251	814.23	121.553	<0.001
	control	236	856.82	143.103	
SDRR_ms	reflux	251	342.82	89.797	0.321
	control	236	350.96	90.778	
pRR50%	reflux	251	33.04	21.042	0.007
	control	236	38.49	23.707	
rMSSD_ms	reflux	251	99.64	75.639	0.485
	control	236	103.85	56.575	
HRVi	reflux	251	52.86	19.708	0.134
	control	236	55.56	20.001	
SD1_ms	reflux	251	71.00	58.646	0.578
	control	236	73.55	40.409	
SD2_ms	reflux	251	135.29	59.369	0.990
	control	236	135.23	54.859	
SD1/SD2	reflux	251	.5141	.21845	0.009
	control	236	.5689	.23867	
CVRR_%	reflux	251	42.91	11.872	0.262
	control	236	41.75	10.983	
VLF_telj	reflux	251	118.36	59.567	0.063
	control	236	109.46	45.189	
LF_telj	reflux	251	134.24	159.111	0.756
	control	236	138.31	128.826	
HF_telj	reflux	251	170.46	217.254	0.449
	control	236	186.47	246.908	
VLF_%	reflux	251	33.84	15.497	0.114
	control	236	31.48	17.444	
LF_%	reflux	251	28.59	9.826	0.882
	control	236	28.73	10.813	
HF_%	reflux	251	33.67	16.669	0.052
	control	236	36.87	19.558	
LF/HF	reflux	251	1.1614	.90776	0.768

Kórélettani magyarázatok:

Heart rate variability (HRV)

A HRV a szív neurovegetatív aktivitásának és autonóm funkcióinak mérésére szolgál. Leírja a szív képességét arra vonatkozóan, hogy miként képes a belső és külső környezet megváltozott terheléseire a szívveréstől szívverésig eltelt időtartamot folyamatosan megváltoztatni (RR-távolságok), és ezzel megmutatja a szív alkalmazkodási képességét.

A szív ezen alkalmazkodóképessége a szimpatikus és paraszimpatikus idegrendszer optimális összjátékán, együttműködésén nyugszik.

A paraszimpatikus hatás nagyfrekvenciájú elektromos impulzusai a szív pulzusának gyors csökkenéséhez vezet; az acetilkolin kiválasztása gyors értágulatot okoz. A szimpatikus hatás alacsony frekvenciájú impulzusai ezzel szemben a szívritmus emelkedéséhez vezet; az adrenalin és noradrenalin felszabadulása következtében.

Növekvő testi aktivitásnál lecsökken a paraszimpatikus hatás; ilyenkor a szimpatikus ingerület a testi aktivitásnak megfelelően emelkedik. A szívfrekvencia variabilitás tehát nyugalomban mindig nagyobb, mint testi aktivitásnál.

Megfelelő a szívfrekvencia-variabilitás akkor, ha egyensúly áll fenn a szimpatikus és paraszimpatikus rendszer között

Az általunk alkalmazott rendszerrel végzett szívfrekvencia-variabilitás mérés és kiértékelés segítségével a szimpatikus és paraszimpatikus idegrendszer együttműködése könnyen áttekinthetővé válik, illetve kimutathatók az összjáték tartós hiánya következtében kialakuló egészségkárosodások, mint pl.: kardiális betegségek, cukorbetegség, pszichés betegségek, bélrendszeri zavarok, stb.

FFT analízis

A Fourier-transzformáció egy függvényen elvégzett integráltranszformáció.

A Fourier-transzformáció a jelfeldolgozás hasznos eszköze. Alkalmazásával a vizsgált jel különböző tulajdonságainak elemzésére van lehetőség, ezért rendkívül sok területen alkalmazzák. Többek között a tudományos kutatásokban, a fizikában az idő-térbeli jelek frekvenciaanalízisében, a spektroszkópiákban, a mérnöki alkalmazásokban az irányítás-, szabályozástechnikában.

A gyakorlatban a sok lépést igénylő számítási feladatokban a gyors Fourier-transzformációt (Fast Fourier Transform, FFT) alkalmazzák.

Minden jel különböző frekvenciák összegéből áll elő. Ezek a frekvenciák különböző teljesítményt képviselnek a frekvenciaspektrumban, ezt mutatja a teljesítménysűrűség-spektrum.

Az időablak és az FFT alkalmazásával jól mérhető elektrofiziológiai jeleket alakítottunk át matematikailag értékelhető és statisztikailag feldolgozható adatokká, melyek a későbbiekben diagnosztikai algoritmusokká transzlálhatók.

Klinikai értékelés

Mindezek alapján megállapítottuk, hogy az MSB-MET Kft. által kialakított online Bluetooth/Holter (továbbiakban SS-HT) alkalmazású programvezérelt mérőegység jól alkalmazható gyermekkorban a gastrális és kardiális elektromos aktivitás szimultán megjelenítésére az alkalmazott mérőfelületen.

A gyermekek a vizsgálati elrendezésben jól tolerálták az elektródákat és viselték a Holter monitort. Miközben viszonylag szabadon mozogtak és táplálkoztak. A rendszer non-invazív jellege és veszélytelensége sokat segített a vizsgálat elfogadásában mind a gyermekek, mind pedig a szülők vonatkozásában.

A mérések során nyert görbék alkalmasak voltak a szoftveres feldolgozásra és statisztikai analízisekre.

Az eredmények jól korreláltak a preklinikai vizsgálati eredményekkel, azt megerősítik.

A protokollban szigorúan rögzítettek szerint dokumentáltuk a nem kívánatos eseményeket, de ilyen egyet sem észleltünk.

A metodológiai vizsgálatok alapján az MSB-MET által kialakított gastrointestinális vizsgáló eszköz alkalmas a bélműködés paralyticus és nem paralyticus állapotának valós idejű kimutatására.

A továbbiakban az on-line monitorozás, ill. off-line értékelés valamint a távdiagnosztika webes felületének és applikációjának kidolgozására, szoftveres értékelésére a vizsgált klinikai mérőeszköz alkalmas.

Klinikai vizsgálat tervezése

A vizsgálat kidolgozásának elsődleges célja, egy olyan komplex mérőeszköz és ahhoz szervesen kapcsolódó diagnosztikai értékelő algoritmus kifejlesztése, mely postoperatív körülmények között érzékeln tudja az álló és mozgó bél közötti különbséget.

Másodlagos cél a myoelektromos és kardiális jelek együttes értékelése, riasztási jelek meghatározása, a műtéthez – bél leállításhoz szükséges mechanikus (pl. laparoszkóp) vagy farmakológiai behatások motilitásra kifejtett hatásának vizsgálata, a biztonságosság és tolerálhatóság értékelése valamint az orvostechikai eszközzel kapcsolatos nemkívánatos események adatgyűjtése.

A műtétek során az altatás és relaxálás miatt a bélműködés leáll. Ez kórélettanilag megfelel a paralyticus ileus (hűdéses bél) klinikai képének. A gyógyszerek kiürülésével a bélműködés (bélmozgás) megindul. Az enterális működés beindulása előfeltétele a beteg műtét utáni gyógyulásának. Jelen pillanatban nincs megfelelő objektív, parametrizálható információk a mesterségesen létrehozott bélhűdés megszűnéséről. És vice-versa nem ismerjük a valamilyen okból kialakult paralyticus ileus (hűdéses bélelzáródás) elektromyografikus jellemzőit. A has

feletti hallgatódzással észlelhető bélhangok csak erősen szubjektív megítélésre adnak lehetőséget és semmiképpen sem teszik lehetővé a folyamatos észlelést. A széklet megjelenése, mint a paralyticus állapot oldódásának kemény végpontja túl késői jele a bélműködés helyreállításának. A köztes időszakról nincs jól parametrizálható, esetleges riasztásra alkalmazható objektív adatunk. Eközben nem hagyható figyelmen kívül a beteg kardiális állapotának esetleges változása sem, melyet akár a betegség maga vagy az alkalmazott gyógyszerek is befolyásolhatnak. A klinikumban évtizedek óta igény mutatkozik a bélműködés non-invazív monitorozására, amellet, hogy a kardiális folyamatokat is követni tudjuk. A bélmozgások ismételt elindulásának korai észlelése fontos jelentőséggel bír a beteg postoperatív táplálásának időbeli megkezdése szempontjából, mert ezáltal elkerülhetővé válnak az idő előtti táplálásból adódó intolerancia tünetek (pl.hányás, hasi fájdalmak) és a túl későn megkezdett táplálásból adódó postoperatív éhezés. Az éhezés elkerülése jelentősen segítheti a postoperatív gyógyulási folyamatokat, javíthatja a sejtek oxigén ellátását, az izomerő megtartását, a keringés stabilitását, csökkentheti a sérülések és csonttörések gyógyulási idejét, javíthatja a varratokkal egyesített sebek szakító szilárdságát, csökkentheti a postoperatív időszakban kezdődő varratelégtelenségek kialakulásának kockázatát, a decubitusok kifejlődésének esélyét. A korai táplálás javíthatja a bél mucosa újjáépítési folyamatait, csökkentheti a táplálkozási elégtelenségből adódó hiánytünetek, a testtömeg vesztes és a az infekciók kialakulásának lehetőségét. A beteg táplálásának időben történő megkezdése rövidítheti a gyógyulási folyamatot, csökkentheti a kórházi kezelés időtartamát, humán erőforrás igényét és annak költségeit. A kórházi kezelések idejének rövidülése javíthatja a gyógyítás eredményességét és csökkentheti a munkából való kiesés idejét, ezért társadalmi hasznossága is mérhető eredményeket hozhat.

A bél simaizomzatának működése során ugyanolyan elektromos jeleket bocsájt ki, mint a szívizomzat, csak ezek sokkal kisebb feszültségváltozással járnak és alacsonyabb frekvenciájúak, mint a myocardium-ból származó EKG jelek. Vagyis olyan eszközre van szükség, mely e két egymás mellett jelentkező, de jelerősségben drasztikusan különböző paramétert egymás mellett megjeleníteni képes, úgy, hogy nem zavarják egymást.

Korábbi vizsgálatainkkal igazoltuk a műszer alkalmazhatóságát gyermekkori gastrooesophagealis reflux betegség non-invazív diagnosztikájában.

A műszerrel lefolytatott számos preklinikai-állatkísérletes vizsgálat is rendelkezésre áll.

A jelenlegi klinikai vizsgálati protokoll tárgya, hogy az ellátás helyén a vizsgált műszer alkalmas e két különböző jelintenzitású izomfajta aktivitásának egyidejű, együttes detektálására és szétválasztására a szoftveres kiértékelő rendszer segítségével. Megfelelő algoritmus kidolgozásával a későbbiekben a mérőműszer alkalmassá tehető a gastrointestinalis jelek értékelésére, a kóros és normális működés elkülönítésére, veszélyállapotok jelzésére. Mindez non-invazív technikával, mely különösen alkalmas gyermekek és idős betegek posztoperatív őrzésére.

A vizsgálat felépítése, vizsgálati módszer

A vizsgálat nyílt, egy karú, prospektív, önkontrollos vizsgálat, a műtét előtti és a műtét utáni még altatott állapot myoelektomos és EKG jelfeldolgozás által kapott eredmények

összehasonlításával. Detektálásra kerül a műtét utáni állapot bélmotilitás és EKG görbéje egymástól elválasztva, de egyidejűleg.

A vizsgálati populáció

A vizsgálatba 1 év feletti altatással járó nyílt vagy laparoscopos hasi műtétre szoruló betegek kerülnek bevonásra.

A vizsgálatban résztvevő személyek bevonására meghatároztuk a **beválasztási kritériumokat**, melyek a felnőtt populáció esetében a következők:

- 18 év feletti női és férfi önkéntes
- orvosilag indikált altatással járó hasi műtét
- Az önkéntes tudata tiszta, tisztában van a tervezett beavatkozás mibenlétével.
- Az önkéntes a vizsgálóval jól kommunikál és képes a vizsgálati terv előírásainak megértésére és betartására.
- Tájékoztatás után írásos beleegyező nyilatkozat.

Gyermek és fiatal felnőtt populáció esetében a következők:

- Kiskorú 18 év alatti és 1 év feletti életkor
- orvosilag indikált altatással járó hasi műtét
- A műtét előtt és tájékoztatás után aláírt beleegyező nyilatkozat a szülő/gondviselő és a beteg részéről, ha alkalmas rá
- A vizsgálati alany illetve a törvényes képviselője a vizsgálóval jól kommunikál és képes a vizsgálati terv előírásainak megértésére és betartásának segítésére.
- Tájékoztatás után írásos beleegyező nyilatkozat.

A továbbiakban a **kizárási kritériumok** kerültek meghatározásra

Felnőtt populáció esetén:

- A felvilágosítás és az aláírt beleegyező nyilatkozat után bármikor visszavont beleegyezés az önkéntes részéről
- Kontakt allergia az elektródákra
- Bármely betegség, mely a vizsgáló véleménye szerint veszélyezteteti beteg egészségét és/vagy kontraindikálja a vizsgálat elvégzését
- rövid bél szindróma
- total kolektómia
- a műtéti indikáción kívüli egyéb súlyos állapot (pl. akut gastrointestinalis vérzés, Shock)

- Bőrön kiütés (hasfal bőrének elváltozása-sérülés, gyulladás-kiütés)

A gyermek és fiatal felnőtt populáció esetében a kizárási kritériumok:

- A felvilágosítás és az aláírt beleegyező nyilatkozat után bármikor visszavont beleegyezés a gyermek vagy törvényes képviselője részéről
- rövid bél szindróma
- total kolektómia
- a műtéti indikáción kívüli egyéb súlyos állapot (pl. akut gastrointestinalis vérzés, Shock)
- Bőrön kiütés (hasfal bőrének elváltozása-sérülés, gyulladás-kiütés)
- Kontakt allergia az elektródákra
- Bármely betegség, mely a vizsgáló véleménye szerint veszélyezteti a gyermek egészségét és/vagy kontraindikálja a vizsgálat elvégzését.

Megállapításra kerültek azok a szempontok, amikor a betegek részvételét fel kell függeszteni a vizsgálatban:

a vizsgáló úgy találja, hogy a további részvétel bármilyen okból hátrányt jelent a vizsgálati alany számára;

a vizsgálati alany vagy a szülő/gondviselő szóban vagy írásban kéri a saját vagy gyermeke részvételének felfüggesztését;

Kidolgoztuk a vizsgálat lefolytatásának és az adatgyűjtésnek a menetét.

Vizsgálati eljárás, a vizsgálat menete

Beválasztás a kritériumoknak megfelelően – műtét előtt, betegtájékoztató, beleegyező nyilatkozat aláírása. Ezt követi a demográfiai adatok (kor, nem, rassz (kaukázusi/egyéb), testtömeg (kg), magasság (m), BMI), a kórtörténet és az együtt adott gyógyszerek feltüntetése az adatlapon. A kórelőzmény releváns részei, így a korábbi endoszkópia eredménye (opcionális), a szövettan (opcionális), az eddigi kezelések (Medical History), az UH vizsgálat eredménye és egyéb képalkotók (opcionális), valamint bármi, ami fontos lehet (opcionális) feltüntetése az adatlapon.

A vizsgálat megkezdése előtt a műtétéhez szükséges laboratóriumi paraméterek ellenőrzése és dokumentációja történik (vércé, CRP, K, Na, Cl, KN, Kreatinin, SGOT, SGPT, vércukor) + vizelet INR, APTI, CRP, We Astrup egyéb a betegség szerint.

A betegvizsgálat során rögzítik a fizikális statuszt és a vitális paramétereket (pulzus, vérnyomás O₂Sat)

Ezt követi az EG/HR mérőrendszer felhelyezése – időpontja és a regisztrátum kezdésének időpontja – műtét előtt és a felhelyezett mérőeszköz utáni nyugalmi fázis dokumentálása – javasolt idő 30 perc.

Feljegyzésre kerülnek az események, ha vannak ezen időszak alatt.

Műtét: altatás (tól-ig), műtét: (tól-ig). Ezen időszak alatt nincs regisztrátum, mivel az elektródák elhelyezésére a hasi műtét miatt a hason nincs lehetőség, viszont megtörténik a műtét alatti gyógyszerelés dokumentálása, hiszen ennek jelentősége van a későbbi regisztrátum értékelésével kapcsolatban.

Ezután még altatott relaxált állapotban EG/HR mérőrendszert felhelyezik a betegre, melynek időpontja és a regisztrátum kezdésének időpontja és az ébressztési időpont is.

Műtétet utáni mérési napok 1- 24 órás

Szükség szerint (elemcsere, beavatkozások miatti szünetek) az EG/HR mérőrendszer ismételt felhelyezésének – időpontja és a regisztrátum kezdésének időpontja

Összeállítottuk az eseményeket gyűjtő adatlapot a vizsgálati alany / szülő, vagy fiatal felnőtt gyermek számára.

A betegdokumentációban az élettani paraméterek rögzítése (szívfrekvencia, vérnyomás, testhőmérséklet), a nővér/betegnapló adatainak gyűjtése (mozgással kapcsolatos események, ébren lévő pihenő, orvosi vizsgálatok, a méréssel kapcsolatos érzések, nemkívánatos események, infúziók, beavatkozások, gyógyszerek rögzítése. Ezen felül dokumentáljuk az állapotfüggő vérkémiiai paramétereket (pl.vércukor, elektrolitok stb.). Feljegyezzük a betegek elégedettségét az eszközzel kapcsolatban valamint az esetleges nemkívánatos eseményeket.

A záró vizit - a mérés befejezésének napja, amikor megtörténik a mérőeszközök levétele, a vizsgálati események egyeztetése. A vitális paraméterek meghatározása, a nem kívánatos események összegyűjtése valamint a mérőeszközök által gyűjtött adatok, görbék feltöltése a dedikált pendrive-ra jelenti a vizsgálat zárását.

Nemkívánatos események (AE)

Nemkívánatos eseménynek számít bármely kellemetlen orvosi esemény, amelyet a vizsgálati alany érzékel, mely nem feltétlenül van összefüggésben a vizsgálati eszközzel. A vizsgálóknak fel kell mérniük a nemkívánatos események súlyossági fokát az alábbi meghatározások alapján:

- *Enyhe:* Enyhe eseményeknek számítanak azon AEk, melyeket könnyű elviselni a mindennapi élet megzavarása nélkül.
- *Közepes:* A közepes események olyan súlyosságú kellemetlenségekkel járnak, melyek a mindennapi életre is hatással vannak, és/vagy könnyebb gyógyszeres kezelést igényelnek (pl. gyengébb fájdalomcsillapítók).
- *Súlyos:* Súlyos eseménynek számítanak azok, amelyek cselekvőképtelenné teszik az egyént, és meggátolják a megszokott tevékenységeiben; vagy komplex gyógyszeres kezelést /kórházi beutalást igényelnek.

Minden nemkívánatos esemény az eCRF-ben is rögzítésre kerül.

Orvostechnikai eszközzel kapcsolatos nemkívánatos események (ADE)

A vizsgáló minden egyes beteget felügyelni fog az esetleges orvostechnikai eszközzel (vagy eszköz bármely részével) kapcsolatos nemkívánatos események tanújelét keresve. Az eszközzel kapcsolatos nemkívánatos eseménynek számít bármely kellemetlenség, vagy nem szándékos reakció. Ebbe a meghatározásba beletartozik minden esemény, mely a hiányos vagy nem megfelelő használati utasítás következtében alakul ki, és minden olyan esemény, ami valamilyen hiba következménye.

A nemkívánatos események között vannak várható és előrelátható ADEk, melyekre az alábbi kritériumok jellemzőek

- A gyártó címkéjén egyértelműen meg van határozva
- Orvosilag köztudottan előrelátható és megfelelő használatkor egy bizonyos mennyiségű és minőségű előreláthatósági fokkal rendelkezik
- Az esemény megtörténését megelőzően már az eszköz törzsrekordjában dokumentálva van, megfelelő rizikóelemzéssel
- Orvosilag elfogadható a betegekre való előnyei függvényében.

Súlyos nemkívánatos események (SAE) kritériumai a következők:

- Elhaláláshoz vezet,
- Komoly egészségi hanyatláshoz vezet, melynek következménye lehet:
- egy életveszélyes betegség vagy sérülés; vagy
- végleges károsodás a testfelépítésben, vagy a test működésében; vagy
- állandó vagy hosszas kórházi ellátásra szorul; vagy
- orvosi vagy műtéti beavatkozást igényel az életveszélyes betegség vagy sérülés elkerülése érdekében, vagy állandó károsodás a testfelépítésben, vagy a test működésében,

Kivétel a már meglévő betegségek vagy beavatkozások miatt előre betervezett kórházi ellátás szüksége, mely nem számít súlyos nemkívánatos eseménynek amennyiben nincs komoly hatása az egészségre.

Meg kellett szervezni az eszközzel kapcsolatos **súlyos nemkívánatos események jelentését** (SADE).

A SADE jelentés kezdete és vége: Csak azon SADE-k kerülnek jelentésre és vizsgálatra, melyek a beleegyező nyilatkozat aláírása után jelentkeztek.

A SADE beálltának dátuma az a nap, amikor az ADE súlyossá válik.

A vizsgálónak minden SADE-t egy munkanapon belül jelenteni kell a szponzornak (miután tudomást szerez az eseményről) emailen valamint az eCRF-n keresztül is.

Meghatározásra került az **AE értékelő bizottság**: Intézeti Kutatás Etikai Bizottság (IKEB)

A bizottság minden bejelentett AE-t 72 órán belül megvizsgál és annak a vizsgálati eszköz használatával való összefüggéséről jelentést készít. A jelentést a RKEB és a szponzor is megkapja. A mellékhatás események kapcsán az értékelő bizottság minden esetben dönthet a vizsgálat azonnali felfüggesztéséről.

A Minimálisan szükséges információ mely meghatároz egy SADEt a következőkből áll:

- 1) Beteg azonosítása
- 2) Esemény leírása
- 3) A vizsgálati Protokoll száma
- 4) A problémás készülék

A jelzés után három munkanapon belül egy írott SADE jelentés kerül elküldésre a szponzornak. Emellett, a vizsgálónak rögtön (a tudomására jutása utáni 24 órán belül) jeleznie kell a megfelelő Etikai Bizottságnak a váratlan SADEt.

A vizsgálónak elemeznie kell az ADE okát, és az esetleges összefüggését az eszközzel és a vizsgálat eredményét le kell jegyeznie az eCRF-ben. Az összefüggéshez az alábbi opciók közül kell kiválasztania egyet: 'nincs összefüggés', 'lehetséges összefüggés' vagy 'valószínűleg összefüggésben van' - vagy 'indokolt az összefüggés' vagy 'nem indokolt az összefüggés'.

Az eszközzel kapcsolatos nemkívánatos események nyomon követése:

A páciensek által észlelt összes ADE, a vizsgálati eszközzel való összefüggéstől függetlenül nyomon kell követni, míg a probléma megoldódik, amíg elfogadható magyarázat születik az észlelt változásokra, vagy amíg a páciens nyomon követése meg nem szakad.

A Szponzor évente biztonsági jelentéseket fog készíteni a vizsgálatot engedélyező hatóság és az etikai bizottság részére. Ezen jelentések a váratlan SADE és más, fontos biztonsági értékeléssel kapcsolatos információkat fogja tartalmazni.

Az előkészítés során kidolgoztuk a nemkívánatos események adattervét is. (Nemkívánatos események_adatterv)

Vizsgálati adatok gyűjtésére az AdWare Research Kft. által fejlesztett és fenntartott validált elektronikus, internet alapú adatlapot használjuk (eCRF). A felhasználók a rendszert SSL titkosítást alkalmazó kommunikációs vonalon (https) érik el, ami biztosítja a kommunikáció biztonságát. Az elektronikus adatlaphoz minden felhasználó külön felhasználói azonosítóval és saját titkos jelszóval fér hozzá az adatok titkos és bizalmas kezelése céljából. A szerveret magas biztonsági szintű tűzfal védi a külső támadások ellen. Help desk nincs, de nem is szükséges a közvetlen elérhetőség miatt.

Az AdWare Research Kft. által kezelt adatok logikai és fizikai védelmét az AdWare Research Kft. belső minőségirányítási rendszerének szabványműveleti előírásai (SZME) alapján biztosítja. Az SZME-k meghatározzák azokat az irányelveket, amiket követve biztosítható a fizikai eszközök, adatok és információ biztonsága (bizalmasság, sértetlenség, hitelesség) abból a célból, hogy eleget tegyenek a hatályos hatósági előírások követelményeinek.

A vizsgálat lezárásakor az elektronikus adatbázis is lezárásra kerül.

Az elemzési fázis lezárása és a végleges jelentések elkészítése után az elektronikus adatbázis archiválásra kerül.

Az eCRF a vizsgálati adatlapterv tartalma szerint készült el. (Vizsgálati adatlapterv)

A vizsgálat befejezése az eszköz műtét utáni levételével zárul.

A vizsgálat tervezett időtartama egy beteg esetében maximum 5 nap. A betegeket a vizsgálat végéig követni kell, kivéve, ha a vizsgálat korai befejezését szükségessé tevő bármely alábbi körülmény fennáll:

- A beteg és/vagy szülő/gondviselő kéri a vizsgálatból való kilépést (visszavonja az adatgyűjtéshez vagy - felhasználáshoz adott beleegyezését)
- Az orvos szakmai megítélése szerint a beteg nem alkalmas a további adatgyűjtésre.
- Nemkívánatos esemény, ami a beteg további vizsgálatból való kizárását indokolja.

A vizsgálatvezetőnek az eCRF-en keresztül és e-mailen is értesítenie kell a szponzort és az IKEB-et, amennyiben egy beteg AE miatt kilépett vagy kizárásra került a vizsgálatból.

A vizsgálat során rögzítésre kerül minden adat, amely a beteg vizsgálatból való kilépéséig (beleegyezésének visszavonásáig) keletkezett, valamint a kilépés okát/okait is. A vizsgálatból kilépett betegekkel további adatgyűjtés céljából kapcsolatfelvétel nem történik. Kivéve, ha súlyos nemkívánatos esemény miatt esett ki a beteg a vizsgálatból. Ebben az esetben a kezelőorvosnak a beteg után követését meg kell kísérelnie és ezt dokumentálja az eCRF-ben is.

Azoknál a betegeknél, akikkel megszakadt a kapcsolat (pl. nem jelennek meg a záró viziten anélkül, hogy a vizsgálatból való kilépési szándékukat közölnék, ami a mérés vége. A kezelőorvosnak minden tőle telhető módon meg kell kísérelnie, hogy a beteggel kapcsolatba lépjen és egy záró vizitre visszahívja. A kezelőorvosnak a tőle elvárható módon meg kell kísérelnie, hogy a beteg vizsgálatból való kilépésének okát feltárja. A kezelőorvosnak a forrásdokumentumban rögzítenie kell a beteggel való kapcsolatfelvétel érdekében tett lépéseket (pl. telefonhívások, levelek stb. dátuma).

Minden betegnek joga van arra, hogy bármikor kilépjen a vizsgálatból, és bármely betegnél meg lehet szakítani a beavatkozással járó vizsgálatot és befejezni a megfigyelési időszakot, ha az a beteg szempontjából előnyösebb vagy a beteg úgy kívánja. A kilépés időpontja előtt összegyűlt biztonságossági adatokat ki fogjuk értékelni, és a vizsgálat megszakításának okát fel fogjuk jegyezni.

Statisztikai megfontolások alapján 15 felnőtt és 15 gyermek, fiatal felnőtt bevonását terveztük meg.

Statisztikai adatfeldolgozás és elemzés

Tervezett adatelemzés:

A tervezett adatelemzés célja egy olyan modellalkotás és paraméterek meghatározása, amely segítségével a bél mozgása és teljes leállása értékelhető.

Elsődleges analízis

Az értékelő algoritmus kidolgozása során a klinikai vizsgálatban mért és rögzített adatok közül statisztikai módszerekkel megállapítjuk, hogy a vizsgálati paraméterek közül melyek azok, amik hozzájárulnak a műtét után meginduló bélműködés előre jelzéséhez.

Másodlagos analízis

Statisztikai módszerekkel megkeressük a myoelektromos és kardiális jelek együttes értékelésével azokat a paramétereket, amelyek szakmailag riasztási jelzés értékűek.

A mechanikus és laparoszkópos beavatkozás motilitásra és kardiális jelekre kifejtett hatását leíró statisztikai módszerekkel értékeljük.

Nemkívánatos események

A vizsgálat során rögzítjük az előforduló nemkívánatos eseményeket. Megadjuk a nemkívánatos események számát és gyakoriságát, valamint a nemkívánatos eseményt elszenvedő önkéntesek arányát. A nemkívánatos eseményekről egyedi lista is készül.

Demográfiai és Alapadatok

A demográfiai adatok, fizikális vizsgálatok eredményei és a vitális paraméterek a teljes vizsgálati populációra leíró módon kerülnek elemzésre. A leíró statisztika az esetszám, szórás, medián, minimum és maximum megadásával történik folytonos változók esetén; valamint esetszám és az előfordulási gyakoriság megadásával kategorikus változók esetén.

A demográfiai adatoknál a betegek korát és nemét rögzítik; melyekre a következő leíró statisztikákat végezzük:

- Nem (Férfi / Nő): Esetszám (N) and gyakoriság (%) lesz kiszámolva.
- Kor a vizsgálatba való beválasztáskor: Esetszám, átlag, szórás, medián, minimum és maximum értékek lesznek számolva.

A záró viziten mért vitális paraméterek adataira (beteg pulzusát, valamint szisztolés és diasztolés vérnyomását) esetszám, átlag, szórás, medián, minimum és maximum értékek lesznek megadva.

A vizsgálatok során a beteg súlya, magassága, BMI paraméterekre az esetszám, átlag, szórás, medián, minimum és maximum értékek lesznek megadva.

A beteg tájékoztatásának főbb szempontjai, melyeket figyelembe vettünk a vizsgálat tervezésekor

A vizsgálatba történő bevonás előtt a betegeket/törvényes képviselőjüket részletesen tájékoztatni kell a vizsgálat természetéről, céljáról és a betegeknek/ törvényes képviselőjüknek alá kell írniuk a beleegyező nyilatkozatot. Az aláírt beleegyező nyilatkozat egyik példányát át kell adni a betegnek/ törvényes képviselőjüknek.

A beteg/ törvényes képviselő aláírásával hitelesíti a betegtájékoztatót és a beleegyezési nyilatkozatot, melyeknek egy-egy példányát a vizsgálóhelyen kell megőrizni. Ennek hiányában a beteg nem vonható be a vizsgálatba. A beleegyező nyilatkozat aláírására adatvédelmi okok miatt van szükség. A beteg a beleegyezését bármikor visszavonhatja.

A beteg személyes adatai közül az elektronikus adatlapon kizárólag az életkora található meg. A fenti személyes adatok kizárólag a betegtájékoztatóban meghatározott céllal, és személyek által, a beteg beleegyező nyilatkozatban megadott hozzájárulás alapján kerülnek kezelésre. A beteg adatlapok, adatait a szponzor ismerheti, és felelősséget vállal az azokban szereplő információk titkos kezeléséért, azok statisztikai feldolgozásáért, az eredmények közléséért. A betegtájékoztatás és beleegyező nyilatkozatok megfogalmazásánál figyelembe vettük a korosztályi sajátosságokat.

Hatósági engedélyeztetés

Az AdWare Research Kft. garantálja, hogy a beavatkozással járó vizsgálatban részt vevő betegek jogai, biztonsága és jólléte a Helsinki Nyilatkozattal összhangban biztosítva legyen.

A vizsgálati terv összeállítása a 235/2009. (X.20.) Korm. és a 33/2009. (X.20) EÜM rendeletnek, a rendeletnek és az MSZ EN ISO 14155:2011. irányelvnek és az Orvosok Világszövetsége Helsinki Nyilatkozatában foglaltaknak megfelelően történt. A vizsgálat az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) engedélyével kezdhető meg.

Az engedély beszerzéséhez a kockázatoknak megfelelő felelősségbiztosítást kötöttünk.

Az engedélyező hatóság az engedélyt az eljárási díj befizetését követően adta meg.

A vizsgálatvezető a vizsgálat megkezdése előtt az összes dokumentációt, minden mellékletével együtt benyújtotta a vizsgálóhelyeken működő IKEB-hez. Az IKEB feladata a beválasztott betegek jólétének és biztonságának felügyelete és biztosítása.

A vizsgálatvezetők és az MSB-MET Kft. munkatársai, valamint az AdWare Research Kft. a vizsgálat megkezdése előtt kiosztotta a résztvevők feladatait és oktatásban részesítette a vizsgálatban résztvevő munkatársakat több ütemben.

A vizsgálat módosítására csak az engedélyező hatóság jóváhagyásával kerülhet sor. A vizsgálati tervet és valamennyi módosítást az illetékes személyeknek, vizsgálóknak alaposan végig kell olvasnia és a benne található információkat pontosan követnie kell.

A vizsgálat engedélyének jogerőre emelkedését követően a vizsgálati terv módosulhat, de csak a 235/2009. Korm.rendelet 35.§ betartásával.

Dokumentálás és a vizsgálati eredmények felhasználása

Az elektronikus adatbázis minta-adatokkal történő validációját a vizsgálat megkezdése előtt az AdWare Research Kft. végezte el.

A vizsgáló orvosnak minden körülmények között meg kell őriznie a vizsgálatba bevont összes beteg forrásdokumentumait 15 éven át, beleértve a viziteken és egyéb rendelői vagy kórházi megjelenéskor készített feljegyzéseket a beteg demográfiai és egészségügyi adataival és az elvégzett egyéb vizsgálatok és értékelések eredményeivel együtt. Az eCRF-be bevitt minden adatnak visszakövethetőnek és ellenőrizhetőnek kell lennie, és a beteg dossziéjában található megfelelő forrásdokumentumon kell alapulnia. A vizsgáló orvosnak meg kell őriznie a beteg által aláírt betegtájékoztató és beleegyező nyilatkozat egyik eredeti példányát is (a másik aláírt példányt át kell adnia a betegnek). A vizsgáló orvosnak a szponzor (vagy megbízottja) számára hozzáférést kell biztosítania a forrásdokumentációhoz, hogy az abban rögzített és az eCRF-be bevitt adatok egyezőségéről meggyőződhesen.

A beteg személyazonosságára vonatkozó adatokat, amelyek a forrásdokumentációban találhatóak, nem hozzáférhetőek.

Az adatok tulajdonosa az eszköz gyártója MSB-MET Kft. aki a modellalkotásban vesz részt.

Az adatok védelméről a vizsgálóhelyek nyilatkozatot töltöttek ki.

Összegzés

Mindezek alapján megállapítható, hogy az MSB-MET Kft. által készített EGIG/EKG műszer alkalmas a bél mozgásával és leállásával kapcsolatos elektrofiziológiai jelek klinikai körülmények között történő detektálására. A klinikai vizsgálatokat a nemzetközi és hazai szabályozásnak megfelelően, körültekintően, a betegbiztonság szempontjait messzemenően figyelembe véve előkészítettük. A szükséges engedélyeket beszereztük. A munkatársak oktatását elvégeztük. Az MSB-MET Kft. a szükséges műszereket a rendelkezésünkre bocsájtotta és a vizsgálatokat a rendkívül nehéz pandémiás körülmények ellenére megkezdtük.