

## Εκτίμηση ενδοθηλιακής λειτουργικότητας με την εφαρμογή μετρήσεων ηλεκτρικής εμπέδησης

Σ. Ευγενίδης<sup>1</sup>, Κ. Ζαχαρίας<sup>1</sup>, Γ. Καραγιάννης<sup>1</sup>, Β. Παπαδοπούλου<sup>2,3</sup>, Ν. Renne<sup>4</sup>, S. Theunissen<sup>4</sup>, C. Balestra<sup>4</sup>, Θ. Καραπάντσιος<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Τομέας Χημικής Τεχνολογίας και Βιομηχανικής Χημείας, Τμήμα Χημείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα, <sup>2</sup> Department of Bioengineering, Imperial College of London, London, UK, <sup>3</sup> Joint Department of Biomedical Engineering, University of North Carolina, Chapel Hill and North Carolina State University, Raleigh, North Carolina, USA, <sup>4</sup> Environmental & Occupational Physiology Lab, Haute Ecole Paul Henri Spaak, Brussels, Belgium

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Σκοπός:** Στην παρούσα μελέτη επιχειρείται η εκτίμηση της λειτουργικότητας του ενδοθηλίου με την εφαρμογή μετρήσεων ηλεκτρικής εμπέδησης. Μέχρι τώρα, η εκτίμηση της ενδοθηλιακής λειτουργικότητας επιτυγχάνεται με τον υπερηχογραφικό έλεγχο της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής στην βραχιόνιο αρτηρία μετά την ελεγχόμενη ισχαιμο περιέδωση του αντιβραχίου, σύμφωνα με την ιατρική μέθοδο FMD (Flow-Mediated Dilation). Η μέθοδος FMD, ωστόσο, έχει τρωτά σημεία όπως: περιορισμένη επαναληψιμότητα, χαμηλή διακριτική ικανότητα και απαίτηση ακριβούς εξοπλισμού και εξειδικευμένου προσωπικού.

**Υλικό-Μέθοδος:** Εκτελούνται πειραματικές μετρήσεις σε δύτες που καταδύονται υπό ελεγχόμενες συνθήκες, με σκοπό να συσχετισθεί η παροδική, μετα-καταδυτική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με χαρακτηριστικά των ηλεκτρικών σημάτων που καταγράφονται με μια πρωτότυπη φασματοσκοπική τεχνική ηλεκτρικής εμπέδησης. Οι ηλεκτρικές μετρήσεις συγκρίνονται με μετρήσεις που διεξάγονται με τη μέθοδο FMD. Η προαναφερθείσα ηλεκτρική τεχνική διαθέτει Ευρωπαϊκό Δίπλωμα Ευρεσιτεχνίας και αναπτύχθηκε στα πλαίσια Ερευνητικού Προγράμματος του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Διαστήματος, με σκοπό την ανίχνευση φυσαλίδων στο σώμα των αστροναυτών κατά την εμφάνιση της Νόσου Αποσυμπίεσης. Εφαρμόζει καινοτόμο υλικό και λογισμικό με τη χρήση προηγμένων αλγορίθμων επεξεργασίας σήματος, με αποτέλεσμα να επιτύχει διακριτική ικανότητα που είναι δύο τάξεις μεγέθους καλύτερη από κάθε άλλη συμβατική ηλεκτρική τεχνική. Επίσης, η τεχνική είναι απλή στη χρήση και ο εξοπλισμός είναι φορητός και οικονομικός.

**Αποτελέσματα:** Μετά τις καταδύσεις, ο δείκτης FMD μειώνεται σταδιακά για 60±20 min, όπως αναμένεται εξαιτίας της προσωρινής ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, και στη συνέχεια αυξάνει προοδευτικά για να προσεγγίσει την προ-καταδυτική τιμή του. Σε συμφωνία με τις υπερηχογραφικές μετρήσεις, η παράμετρος των ηλεκτρικών μετρήσεων BPFstdev, που δείχνει τη

διακύμανση της φασματικής συνιστώσας 0.5-10 Hz των ηλεκτρικών σημάτων, μειώνεται για το ίδιο χρονικό διάστημα και ακολούθως αυξάνει προς την αρχική τιμή της.

**Συμπεράσματα:** Η ενδοθηλιακή λειτουργικότητα συσχετίζεται με τη διακύμανση συγκεκριμένης φασματικής συνιστώσας των ηλεκτρικών σημάτων που καταγράφονται με την καινοτόμα μέθοδο. Δεδομένου ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία συνδέεται με όλα τα στάδια της αθηρογένεσης, θα είχε ενδιαφέρον να γίνουν κλινικές μελέτες για να διαπιστωθεί εάν η πρωτότυπη φασματοσκοπική τεχνική ηλεκτρικής εμπέδησης μπορεί να εφαρμοσθεί ως ένα μη-επεμβατικό διαγνωστικό εργαλείο για την εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων.



**Λέξεις ευρετηρίου:** Στεφανιαία Νόσος, Ηλεκτρική Εμπέδηση, Ενδοθήλιο



Παραπομπή

**Σ. Ευγενίδης, Κ. Ζαχαρίας, Γ. Καραγιάννης, Β. Παπαδοπούλου, Ν. Renne, S. Theunissen, C. Balestra, Θ. Καραπάντσιος. Εκτίμηση ενδοθηλιακής λειτουργικότητας με την εφαρμογή μετρήσεων ηλεκτρικής εμπέδησης. Επιστημονικά Χρονικά 2019; 24(3): 396-412**

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το αγγειακό ενδοθήλιο είναι μια μονήρης στιβάδα από πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα που επενδύουν την εσωτερική επιφάνεια του αγγειακού τοιχώματος. Σήμερα γνωρίζουμε ότι το ενδοθήλιο δεν είναι απλώς ένας παθητικός φραγμός μεταξύ του αίματος και του αγγειακού τοιχώματος, αλλά ένα σημαντικό ενδοκρινές όργανο που παίζει καθοριστικό ρόλο στην ομοιοστάση του καρδιαγγειακού συστήματος. Ειδικότερα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν μια πλειάδα μορίων-διαμεσολαβητών που ρυθμίζουν την **ισορροπία** που αφορά: 1) στον αγγειακό τόνο και τη διάμετρο των αγγείων (αγγειοσυστολή /αγγειοδιαστολή), 2) στην αποφυγή θρομβογένεσης (αντιθρομβωτικές /προθρομβωτικές ουσίες) και 3) στη φλεγμονώδη αντίδραση των αγγείων.

Βρέθηκε ότι σε περίπτωση ύπαρξης παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου

(σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, κάπνισμα, παχυσαρκία, επιβαρυνμένο οικογενειακό ιστορικό), διαταράσσεται η φυσιολογική λειτουργία του ενδοθηλίου και υπερισχύει η αγγειοσυσπαστική, η προθρομβωτική και η φλεγμονώδης δράση του. Η κατάσταση αυτή ονομάζεται **ενδοθηλιακή δυσλειτουργία** και συνδράμει στην κινητοποίηση και διατήρηση των μηχανισμών της αθηρογένεσης, αυξάνοντας έτσι το μακροπρόθεσμο κίνδυνο για καρδιαγγειακά επεισόδια. Είναι γνωστό ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία παίζει σημαντικό ρόλο σε όλες τις φάσεις της αθηρογένεσης από την έναρξη της αθηρωματικής διεργασίας μέχρι και τη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας, που στην περίπτωση του στεφανιαίου δικτύου μεταφράζεται σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Δημιουργήθηκε έτσι η ανάγκη εύρεσης ενός μέσου εκτίμησης και ποσοτικοποίησης της ενδοθηλιακής λειτουργίας και βρέθηκε ότι **η ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή** που επάγεται από την έκλυση του **μονοξειδίου του αζώτου (NO)** είναι μια καλή και μετρήσιμη παράμετρος με επεμβατικές ή μη-επεμβατικές τεχνικές. Το μονοξείδιο του αζώτου παράγεται εντός του ενδοθηλιακού κυττάρου από την L-αργινίνη παρουσία του ενζύμου ενδοθηλιακή συνθετάση του NO. Ακολούθως διαχέεται στα λεία μυϊκά κύτταρα και εκεί με την αύξηση της συγκέντρωσης της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP), οδηγεί σε ελάττωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ιόντων  $Ca^{+2}$  και αγγειοδιαστολή.

Αρχικά χρησιμοποιήθηκαν **επεμβατικές τεχνικές** (κατά τη διενέργεια στεφανιογραφίας) με τη μέτρηση της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής στο στεφανιαίο δίκτυο πριν και μετά την έγχυση ουσιών (π.χ. ακετυλοχολίνη) που προκαλούν έκλυση NO από το ενδοθήλιο των στεφανιαίων αγγείων. Αποδείχθηκε ότι τα στεφανιαία αγγεία που φέρουν αθηρωματικές αλλοιώσεις παρουσιάζουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (μειωμένη αγγειοδιαστολή ή και παράδοση αγγειοσύσπαση). Το ίδιο βρέθηκε και στο στεφανιαίο δίκτυο ατόμων χωρίς γνωστή στεφανιαία νόσο αλλά με σοβαρούς παράγοντες κινδύνου. Εξακριβώθηκε επίσης ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία δεν περιορίζεται μόνο στο στεφανιαίο δίκτυο αλλά αφορά όλο το αγγειακό δίκτυο και βρέθηκε επιπλέον ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση της ενδοθηλιακής λειτουργίας των στεφανιαίων αρτηριών με αυτή των

*TOMOΣ 24<sup>ος</sup> - ΤΕΥΧΟΣ 3 - 2019*

περιφερικών αρτηριών (π.χ. βραχιόνιος και κερκιδική αρτηρία) [1-3].

Έτσι, οι μελέτες στράφηκαν στο περιφερικό αρτηριακό δίκτυο με έλεγχο της βραχιόνιου αρτηρίας με επεμβατικές μεθόδους (έγχυση ενδοθηλιοδραστικών ουσιών) αρχικά, και αργότερα με μη-επεμβατικές μεθόδους όπως είναι **η μέθοδος FMD (Flow Mediated Dilation)**. Πρόκειται για τη μέτρηση της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής μετά από αύξηση της ροής μέσω αντιδραστικής υπεραιμίας, η οποία ακολουθεί την ισχαιμο περίδεση του αντιβραχίου για λίγα λεπτά. Η τιμή της FMD αντικατοπτρίζει την παραγωγή NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και κατ' επέκταση το επίπεδο της ενδοθηλιακής λειτουργικότητας. Ωστόσο, η υπάρχουσα ως τώρα ιατρική τεχνική που βασίζεται στον υπερηχογραφικό έλεγχο της αγγειοδιαστολής στην βραχιόνιο αρτηρία έχει κάποια τρωτά σημεία. Ειδικότερα, η υπερηχογραφική τεχνική: 1) απαιτεί συσκευή υπερήχου με υψηλό κόστος και εξειδικευμένο προσωπικό για τις μετρήσεις, 2) έχει χαμηλή διακριτική ικανότητα σε σχέση με το μέγεθος του αγγείου, 3) έχει περιορισμένη επαναληψιμότητα και 4) παρουσιάζει ανεπαρκή απεικόνιση σε παχύσαρκα άτομα [4-6].

Τα προαναφερθέντα μειονεκτήματα της υπερηχογραφικής εκτίμησης της ενδοθηλιακής λειτουργικότητας με τη μέθοδο FMD, εγείρουν το ακόλουθο ερώτημα: Θα μπορούσε να αποτιμηθεί η ενδοθηλιακή λειτουργικότητα (μη-επεμβατικά) με πιο αποτελεσματικό τρόπο που να εξαλείφει τις αδυναμίες της χρήσης υπερηχογραφικών συσκευών; Μια καλή λύση μπορεί να είναι η

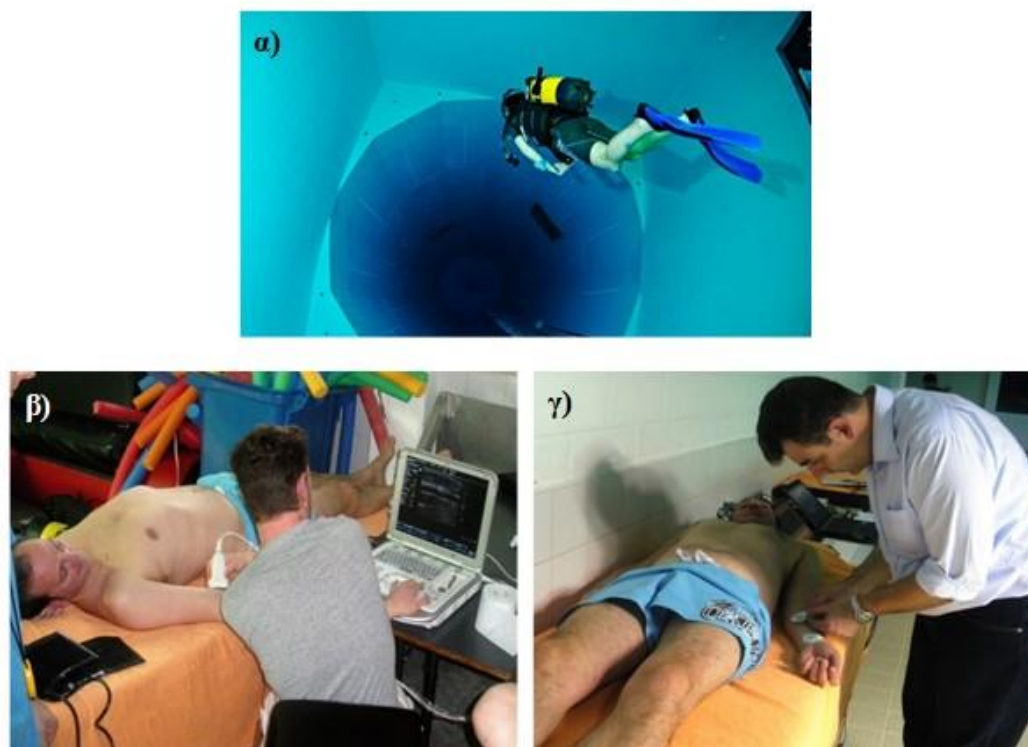
εφαρμογή μετρήσεων βιο-ηλεκτρικής εμπέδησης. Οι μέθοδοι βιο-ηλεκτρικής εμπέδησης για την παρακολούθηση αιμοδυναμικών φαινομένων, αποτελούν μοντέρνα, μη-επεμβατικά ιατρικά διαγνωστικά εργαλεία. Στηρίζονται στη διέγερση ενός ιστού με ένα ασθενές, ημιτονοειδές ρεύμα και στη μέτρηση της διαφοράς δυναμικού κατά μήκος του ιστού εξαιτίας της ηλεκτρικής του αντίστασης. Η βιο-ηλεκτρική εμπέδηση του ιστού που μελετάται, μεταβάλλεται με τη συχνότητα του εφαρμοζόμενου ημιτονοειδούς ρεύματος. Η μετρούμενη εμπέδηση ενός ιστού και κυρίως οι μεταβολές που καταγράφονται σε συνάρτηση με το χρόνο, συσχετίζονται άμεσα με την ποσότητα του αίματος και την ροή του μέσα στο συγκεκριμένο ιστό [7-9].

Στην παρούσα μελέτη επιχειρείται η εκτίμηση της λειτουργικότητας του ενδοθηλίου με την εφαρμογή μιας **πρωτότυπης φασματοσκοπικής τεχνικής ηλεκτρικής εμπέδησης** με Ευρωπαϊκό Δίπλωμα Ευρεσιτεχνίας [10]. Πιο συγκεκριμένα, γίνεται προσπάθεια να συσχετισθεί η παροδική, μετα-καταδυτική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με χαρακτηριστικά του ηλεκτρικού σήματος που καταγράφεται σε δύτες που καταδύονται σε ελεγχόμενες συνθήκες. Οι ηλεκτρικές μετρήσεις συγκρίνονται με μετρήσεις που διεξάγονται με τη μέθοδο FMD. Η προαναφερθείσα ηλεκτρική τεχνική αναπτύχθηκε στα πλαίσια Ερευνητικού Προγράμματος του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Διαστήματος (ESA GSTP Project: In-Vivo Embolic Detector/I-VED - Contract No.: 4000101764, 2005-2015), με σκοπό την ανίχνευση φουσαλίδων στο σώμα των αστροναυτών κατά την εμφάνιση της Νόσου **ΤΟΜΟΣ 24<sup>ος</sup> - ΤΕΥΧΟΣ 3 - 2019**

Αποσυμπίεσης. Εφαρμόζει καινοτόμο υλικό και λογισμικό με τη χρήση προηγμένων αλγορίθμων επεξεργασίας σήματος, με αποτέλεσμα να επιτύχει διακριτική ικανότητα που είναι δύο τάξεις μεγέθους καλύτερη από κάθε άλλη συμβατική ηλεκτρική τεχνική. Επίσης, η τεχνική είναι απλή στη χρήση και ο εξοπλισμός είναι φορητός και οικονομικός [11-14].

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Οι πειραματικές μετρήσεις διεξάγονται σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι του Παγκόσμιου Ιατρικού Συλλόγου (2013), μετά την αδειοδότηση από την Ακαδημαϊκή Επιτροπή Ηθικής των Βρυξελλών και τη συγκατάθεση των εθελοντών δυτών. Επιλέχθησαν 10 υγιείς δύτες αρσενικού γένους, μη-καπνιστές, με ηλικία  $42 \pm 7$  έτη και Δείκτη Μάζας Σώματος  $25.2 \pm 1.9$  kg.m<sup>-2</sup>. Οι δύτες επιχειρούν καταδύσεις σε ζεύγη για δύο διαδοχικές ημέρες, στο ελεγχόμενο περιβάλλον της πισίνας NEMO 33 των Βρυξελλών στο Βέλγιο (Σχήμα 1α). Το προφίλ κατάδυσης έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως σε προηγούμενες μελέτες: 20 min σε βάθος 33 m (400 kPa) [15-16]. Σε κάθε δύτη γίνονται πέντε μετρήσεις με την πρωτότυπη φασματοσκοπική τεχνική ηλεκτρικής εμπέδησης [10] και πέντε μετρήσεις με την υπερηχογραφική μέθοδο FMD, ώστε να συγκριθούν οι μετρήσεις μεταξύ τους και να συσχετισθούν με την ενδοθηλιακή λειτουργικότητα της βραχιόνιου αρτηρίας και κατ'επέκταση του στεφανιαίου δικτύου. Η πρώτη μέτρηση με την κάθε μέθοδο γίνεται ακριβώς πριν την κατάδυση και οι άλλες τέσσερις μετρήσεις μετά την



**Σχήμα 1.** α) Κατάδυση στην πισίνα NEMO 33 (Βρυξέλλες, Βέλγιο), β) Υπερηχογραφική εκτίμηση του δείκτη FMD, γ) Τοποθέτηση ηλεκτροδίων για την εκτέλεση ηλεκτρικών μετρήσεων.

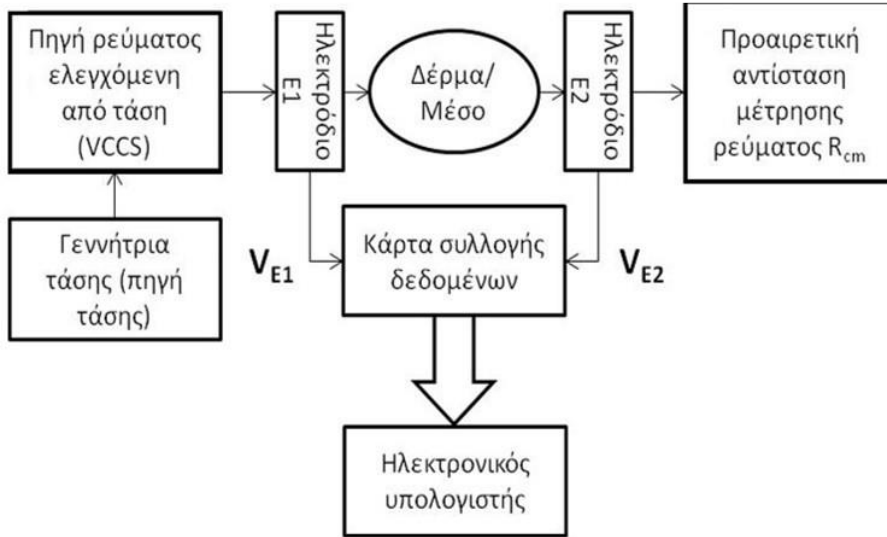
κατάδυση. Η πρώτη μετα-καταδυτική μέτρηση γίνεται αμέσως μετά την έξοδο του δύτη από το νερό και οι επόμενες μετά από 40 min η καθεμία.

Η υπερηχογραφική εκτίμηση του δείκτη FMD για την αξιολόγηση της ενδοθηλιακής λειτουργικότητας πραγματοποιείται με τη χρήση απεικόνισης B-mode μέσω ενός γραμμικού αισθητήρα σε μια φορητή συσκευή υπερήχου (M7, Mindray Bio-Medical Electronics Co, Shenzhen, China). Καταγράφονται διαμήκεις τομές της βραχιόνιου αρτηρίας ώστε να μετρηθεί η διάμετρος της (Σχήμα 1β). Η διαδικασία αυτή γίνεται πριν και αμέσως μετά την ισχαιμο περίδεση του αντιβραχίου για 5 min εφαρμόζοντας μια υπερ-πίεση 50 mm Hg

πάνω από τη συστολική πίεση. Η % ποσοστιαία μεταβολή της διαμέτρου πριν και μετά την περίδεση αντιστοιχεί στο δείκτη FMD σύμφωνα με την ακόλουθη σχέση [4-6]:

$$FMD = \frac{\text{Διάμετρος βραχιόνιου αρτηρίας μετά την περίδεση του αντιβραχίου}}{\text{Διάμετρος βραχιόνιου αρτηρίας πριν την περίδεση του αντιβραχίου}} \cdot 100\% \quad (1)$$

Η ηλεκτρική μέθοδος βασίζεται στη μη-επεμβατική μέτρηση της μεταβολής της ηλεκτρικής σύνθετης αντίστασης (εμπέδησης) ενός μέσου, εν προκειμένω των αρτηριών που περιβάλλονται από τους ανθρώπινους ιστούς και το δέρμα, εφαρμόζοντας ένα εναλλασσόμενο υψίσουχο ρεύμα κατάλληλης



**Σχήμα 2.** Διάγραμμα βαθμίδων φασματοσκοπικής μεθόδου ηλεκτρικής εμπέδησης.

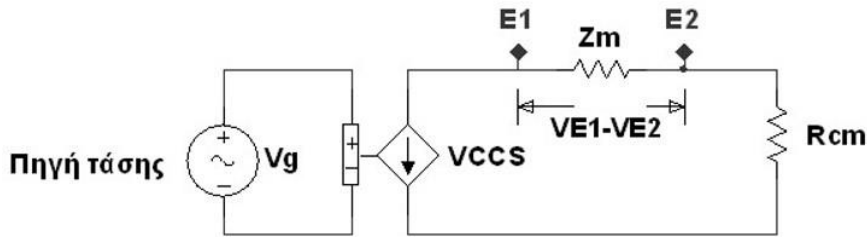
συχνότητας που καθορίζεται μετά από σάρωση συχνοτήτων (φασματοσκοπική τεχνική). Η ροή αίματος σε μια αρτηρία ισοδυναμεί με τη ροή ενός ηλεκτρικά αγωγίμου υγρού σε ένα κυλινδρικό σωλήνα και οποιαδήποτε μεταβολή στη ροή του υγρού ή τη διάμετρο του αγωγού επηρεάζει τη μετρούμενη ηλεκτρική εμπέδηση.

Οι ηλεκτρικές μετρήσεις εκτελούνται τοποθετώντας δύο ηλεκτρόδια καρδιογραφήματος στο αντιβράχιο του αριστερού χεριού και καταγράφοντας το ηλεκτρικό σήμα για χρονική διάρκεια 30 s (Σχήμα 1γ). Μέσω των ηλεκτροδίων παρέχεται το υψίσυχο ρεύμα διέγερσης. Στην παρούσα μελέτη, επιλέγεται η εφαρμογή ενός ημιτονοειδούς ηλεκτρικού ρεύματος διέγερσης με συχνότητα 70 kHz (E-MU 1616m, CREATIVE Professional). Η διέγερση με χρήση πηγής ρεύματος επιτυγχάνεται με την εφαρμογή μιας εναλλασσόμενης πηγής τάσης η οποία ελέγχει μια πηγή ρεύματος (Voltage Controlled Current Source - VCCS).

Το VCCS βρίσκεται μεταξύ της γεννήτριας τάσης (πηγής τάσης) και του ηλεκτροδίου E1, όπως παρουσιάζεται στο διάγραμμα βαθμίδων του Σχήματος 2. Στο Σχήμα 3 παρουσιάζεται το αντίστοιχο ηλεκτρικό ισοδύναμο.  $V_g$  είναι η τάση εξόδου της γεννήτριας σήματος,  $V_m = V_{E1} - V_{E2}$  είναι η διαφορική τάση (πτώση τάσης) που μετράται μεταξύ των ηλεκτροδίων E1 και E2 και προκαλείται από το ρεύμα διέγερσης του VCCS,  $Z_m$  είναι η μετρούμενη ηλεκτρική σύνθετη αντίσταση μεταξύ των δύο ηλεκτροδίων και  $R_{cm}$  είναι μια προαιρετική αντίσταση για την μέτρηση του ρεύματος διέγερσης.

Για λόγους ασφαλείας κατά την εκτέλεση μετρήσεων σε ανθρώπους, το ρεύμα εξόδου ( $I_{out}$ ) του VCCS δεν ξεπερνάει τα 2 mA RMS. Έτσι, η τιμή του μέτρου της συνάρτησης μεταφοράς για  $I_{out} = 1$  mA επιλέγεται να είναι:

$$|H_{VCCS}| = \frac{1mA}{1V} = 0,001 \quad (2)$$



**Σχήμα 3.** Ηλεκτρικό ισοδύναμο φασματοσκοπικής μεθόδου ηλεκτρικής εμπέδησης.

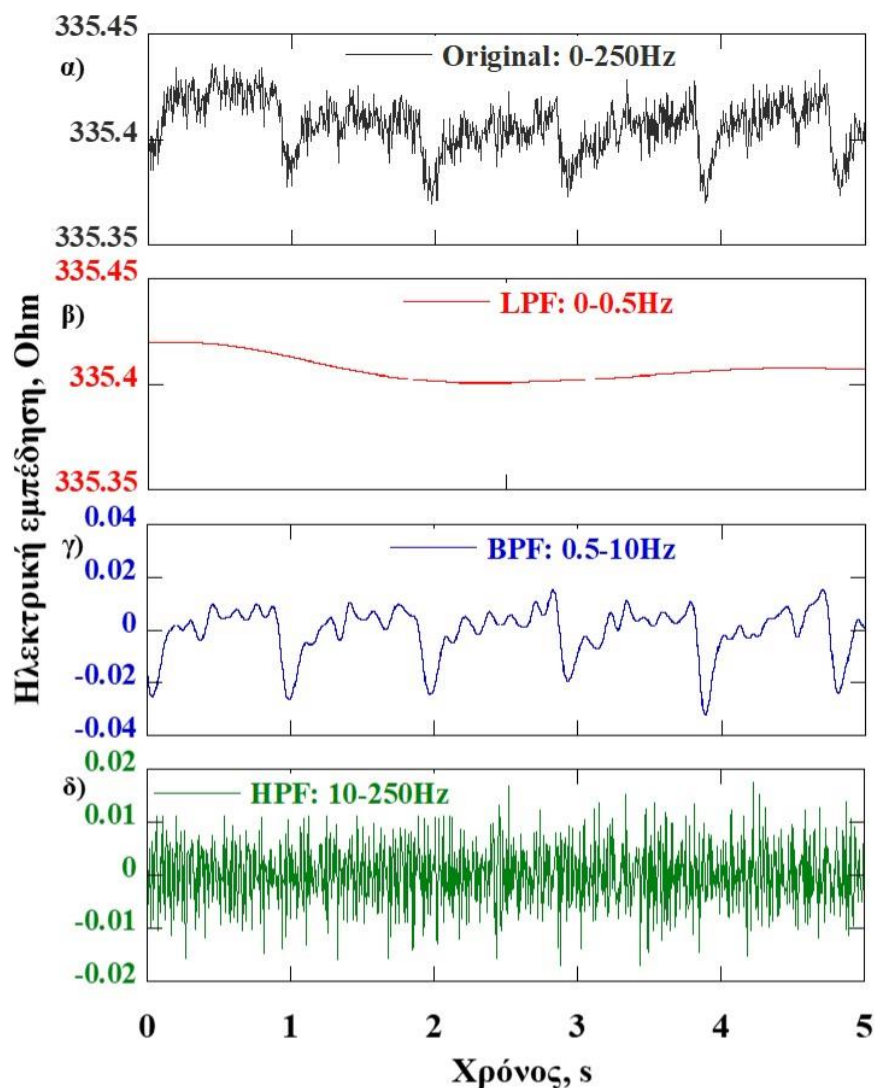
Επομένως, το 1 V της πηγής τάσης μετασχηματίζεται σε 1 mA ρεύματος που παρέχεται μέσω του ηλεκτροδίου E1.

Η μετρούμενη ηλεκτρική σύνθετη αντίσταση, όπως μετράται από τα ηλεκτρόδια E1 και E2 (Σχήμα 3), είναι το μέτρο της  $Z_m$  και μπορεί απλά να υπολογιστεί ως ο λόγος της διαφορικής τάσης (πτώση τάσης) μεταξύ των ηλεκτροδίων E1-E2 από το ρεύμα εξόδου:

$$Z_m = \frac{V_{E1} - V_{E2}}{I_{out}} = \frac{V_m}{I_{out}} \quad (3)$$

Η μετρούμενη διαφορική τάση  $V_m = V_{E1} - V_{E2}$  αποτελεί την κρίσιμη παράμετρο (το ρεύμα εξόδου  $I_{out}$  είναι σταθερό), η οποία επηρεάζεται από τη μεταβολή της σύνθετης αντίστασης της ροής του αίματος. Η  $V_m$  καταγράφεται με υψηλή συχνότητα δειγματοληψίας 192 kS/s και ανάλυση 24 bit από την κάρτα συλλογής δεδομένων (E-MU 1616m, CREATIVE Professional) και το εμπορικό λογισμικό SpectraLab v.4.32.17, παρέχοντας δύο σημαντικά πλεονεκτήματα: α) τη μέτρηση ηλεκτρικών σημάτων με μέγιστη συχνότητα αρκετών δεκάδων kHz (τυπική περιοχή συχνοτήτων: 1 - 96 kHz) εξαιτίας της υψηλής συχνότητας δειγματοληψίας και β) τη μέτρηση εξαιρετικά μικρών ηλεκτρικών

τάσεων της τάξης των μερικών  $\mu V$ , λόγω της διακριτικής ικανότητας των 24 bit. Καμία από τις συμβατικές ηλεκτρικές μεθόδους δεν συνδυάζει τα δύο παραπάνω πλεονεκτήματα. Η ευαισθησία μέτρησης είναι βελτιωμένη αρκετές τάξεις μεγέθους, με ικανότητα ανίχνευσης ακόμα και πολύ μικρών διακυμάνσεων αντίστασης της τάξης του 0.01%. Έτσι, είναι δυνατή η ανίχνευση εξαιρετικά μικρών διακυμάνσεων λόγω της ροής του αίματος με πρωτόγνωρη ευαισθησία. Όλα τα παραπάνω πλεονεκτήματα επιτυγχάνονται με τη χρήση του ειδικού αντίστοιχου λογισμικού, το οποίο αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα της μεθόδου. Το σημαντικότερο πλεονέκτημα του λογισμικού είναι η ψηφιακή επεξεργασία των μετρούμενων σημάτων. Εφαρμόζοντας ένα ζωνοδιαβατό φίλτρο υψηλής τάξης (τυπικό εύρος διέλευσης συχνοτήτων 3kHz), η μετρούμενη πτώση τάσης φιλτράρεται ψηφιακά από το λογισμικό. Έτσι, επιτυγχάνεται η απόρριψη κάθε είδους ηλεκτρικής παρεμβολής, με αποτέλεσμα υψηλής ποιότητας ηλεκτρικά σήματα για ένα μεγάλο εύρος τιμών σύνθετης αντίστασης του μέσου και ταχυτήτων του αίματος. Επισημαίνεται ότι οι συμβατικές ηλεκτρικές μέθοδοι δεν διαθέτουν φίλτρο απόρριψης παρεμβολών ή αυτό δεν είναι



**Σχήμα 4.** α) Αρχική (ενδεικτική) χρονοσειρά της ηλεκτρικής σύνθετης αντίστασης (0-250 Hz), β) Χρονοσειρά φασματικής συνιστώσας LPF (0-0.5 Hz) → ηλεκτρική εμπέδηση του αίματος, γ) Χρονοσειρά φασματικής συνιστώσας BPF (0.5-10 Hz) → καρδιακοί παλμοί και δ) Χρονοσειρά φασματικής συνιστώσας HPF (10-250 Hz) → «ηλεκτρικός θόρυβος».

αποτελεσματικό για αξιόπιστες μετρήσεις ακριβείας. Στη συνέχεια επειδή η ψηφιακή ανάκτηση της περιβάλλουσας της πτώσης τάσης είναι μια μη γραμμική διαδικασία, το σήμα φιλτράρεται ψηφιακά από ένα χαμηλοπερατό φίλτρο (τυπική συχνότητα αποκοπής 100 Hz) χωρίς απώλειες. Το μειονέκτημα των συμβατικών ηλεκτρικών

μεθόδων είναι ότι για τον ίδιο σκοπό χρησιμοποιούν αναλογικά ηλεκτρονικά τα οποία είναι επιρρεπή στις ηλεκτρικές παρεμβολές. Η περιβάλλουσα των σημάτων VE1 και VE2 η οποία έχει υποστεί το χαμηλοπερατό φίλτρο, χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του μέτρου της ηλεκτρικής σύνθετης αντίστασης  $Z_m$ . Αφού κάθε



ηλεκτρικό σήμα καταγράφεται για 30 s, προκύπτει τελικά μια χρονοσειρά της Zm. Η χρονοσειρά της ηλεκτρικής σύνθετης αντίστασης περιέχει σημαντικές πληροφορίες τόσο στο πεδίο του χρόνου, όσο και στο πεδίο της συχνότητας. Στην επόμενη ενότητα, περιγράφεται ο τρόπος με τον οποίο στατιστικές παράμετροι και φασματικά χαρακτηριστικά των ηλεκτρικών σημάτων αξιοποιούνται για τη μελέτη των χαρακτηριστικών της ροής του αίματος και της ενδοθηλιακής λειτουργικότητας, ενώ γίνεται και σύγκριση με τις υπερηχογραφικές μετρήσεις της μεθόδου FMD.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στο Σχήμα 4α φαίνεται μια ενδεικτική χρονοσειρά ηλεκτρικής εμπέδησης, η οποία προκύπτει από μέτρηση με δύο ηλεκτρόδια που τοποθετούνται στο αντιβράχιο του αριστερού χεριού και την επακόλουθη επεξεργασία σήματος. Αν και κάθε σήμα καταγράφεται για 30 s, το Σχήμα 4α παρουσιάζει την ηλεκτρική εμπέδηση συναρτήσει του χρόνου για 5 s, ώστε να διακρίνονται καλύτερα τα χαρακτηριστικά του σήματος. Αναλύοντας τη χρονοσειρά ηλεκτρικής εμπέδησης στο πεδίο των συχνοτήτων, φαίνεται πως το φάσμα της κυμαίνεται από τα 0 Hz μέχρι τα 250 Hz. Σε αυτό το εύρος συχνοτήτων, υπάρχουν φασματικές περιοχές που συνδέονται με την ηλεκτρική εμπέδηση του αίματος, τον καρδιακό παλμό, τις ηλεκτρικές παρεμβολές, κ.α. Ακολουθώντας τις σύγχρονες τάσεις επεξεργασίας σήματος, απομονώνονται συνιστώσες των οποίων το φασματικό αποτύπωμα φέρει χρήσιμη πληροφορία.

Αρχικά, επιλέγεται η απομόνωση και εξαγωγή της φασματικής συνιστώσας του ηλεκτρικού σήματος που σχετίζεται με την τιμή ηλεκτρικής εμπέδησης του αίματος. Η μέση τιμή ηλεκτρικής εμπέδησης του αίματος αντιστοιχεί στη συχνότητα 0 Hz. Η τιμή αυτή επηρεάζεται από την ταχύτητα του αίματος και τον προσανατολισμό των αιμοσφαιρίων. Το πλάτος των διακυμάνσεων της ηλεκτρικής εμπέδησης γύρω από τη μέση τιμή καθορίζεται κυρίως από τη μέγιστη συστολική ταχύτητα, όμως στο πεδίο των συχνοτήτων κυριαρχεί η επίδραση των καρδιακού παλμού. Στον άνθρωπο, οι καρδιακοί παλμοί κυμαίνονται σε κανονικές συνθήκες από 60 BPM μέχρι 100 BPM και σε κάθε περίπτωση δεν αναμένονται τιμές χαμηλότερες από 30 BPM ή υψηλότερες από 150 BPM. Στο πεδίο των συχνοτήτων, οι 30 καρδιακοί παλμοί αντιστοιχούν σε ένα σήμα με κυρίαρχη συχνότητα στα 0.5 Hz, ενώ οι 150 παλμοί σε ένα σήμα με κυρίαρχη συχνότητα στα 2.5 Hz. Κατά συνέπεια, μπορούμε να θέσουμε το σημείο διαχωρισμού της φασματικής συνιστώσας της ηλεκτρικής εμπέδησης του αίματος από τη συνιστώσα των καρδιακών παλμών στα 0.5 Hz. Επομένως, η φασματική συνιστώσα της ηλεκτρικής εμπέδησης του αίματος κυμαίνεται από τα 0 Hz μέχρι τα 0.5 Hz.

Για τον προσδιορισμό του ανώτατου ορίου της φασματικής συνιστώσας των καρδιακών παλμών, πρέπει να ληφθεί υπόψη πως οι διακυμάνσεις της ηλεκτρικής εμπέδησης εξαιτίας των καρδιακών παλμών δεν είναι ημιτονοειδείς. Για να ανασχηματισθεί αποτελεσματικά μια συνιστώσα μη-ημιτονοειδούς χρονοσειράς από το πεδίο των συχνοτήτων στο πεδίο του χρόνου, απαιτείται να συμπεριληφθεί

τουλάχιστον η τρίτη αρμονική της συχνότητας αναφοράς του σήματος. Εκτιμάται πως η μέγιστη συχνότητα αναφοράς δεν θα υπερβαίνει τα 2.5 Hz και κατά συνέπεια το ανώτατο όριο καθορίζεται στα 10 Hz. Επομένως η φασματική συνιστώσα των καρδιακών παλμών κυμαίνεται από τα 0.5 Hz μέχρι τα 10 Hz. Έχει παρατηρηθεί, εξάλλου, ότι συχνότητες μεγαλύτερες από τα 10 Hz δε συνδέονται με φυσιολογικές λειτουργίες και θεωρούνται ως «ηλεκτρικός θόρυβος».

Η απομόνωση και εξαγωγή των φασματικών συνιστωσών από το αρχικό ηλεκτρικό σήμα (Σχήμα 4α) υλοποιείται με την εφαρμογή κατάλληλων ψηφιακών φίλτρων: α) Χαμηλοπερατό φίλτρο 8ης τάξης (Low-Pass Filter, LPF) με συχνότητα αποκοπής στα 0.5 Hz, β) Ζωνοδιαβατό φίλτρο 8ης τάξης (Band-Pass Filter, BPF) με χαμηλή συχνότητα αποκοπής στα 0.5 Hz και υψηλή συχνότητα αποκοπής στα 10 Hz, γ) Υψηλοπερατό φίλτρο 8ης τάξης (High-Pass Filter, HPF) με συχνότητα αποκοπής στα 10 Hz. Σημειώνεται πως με τη χρήση της συχνότητας αποκοπής στα 0.5 Hz, εξασφαλίζεται πως η φασματική συνιστώσα των καρδιακών παλμών δεν παρεμβάλλεται σε αυτή της ηλεκτρικής εμπέδησης του αίματος.

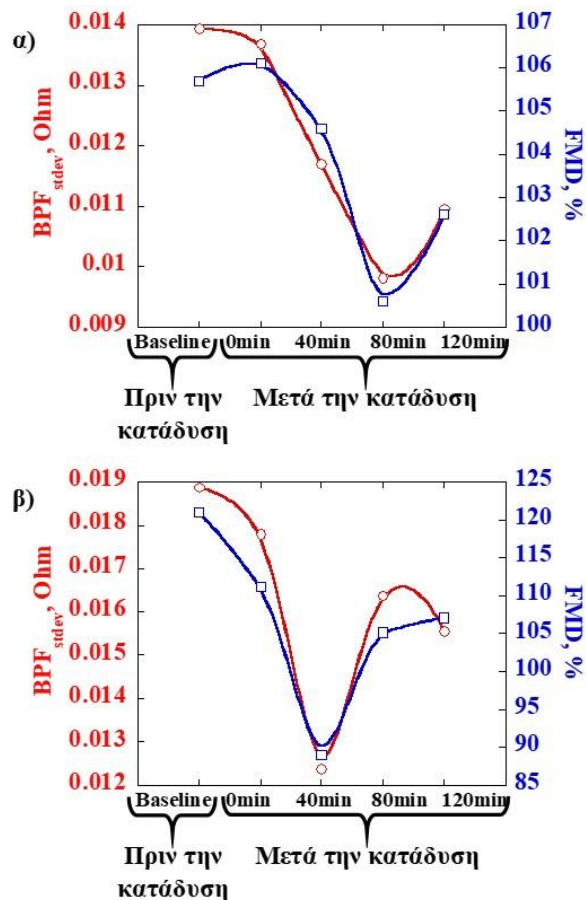
Συνοψίζοντας, από την αρχική χρονοσειρά της ηλεκτρικής σύνθετης αντίστασης (0-250 Hz, Σχήμα 4α) προκύπτουν 3 ανεξάρτητες χρονοσειρές που αντιστοιχούν σε 3 διακριτές φασματικές συνιστώσες: α) Τη φασματική συνιστώσα LPF (0-0.5 Hz) που σχετίζεται με την ηλεκτρική εμπέδηση του αίματος (Σχήμα 4β), β) Τη φασματική συνιστώσα BPF (0.5-10 Hz) που

σχετίζεται με τους καρδιακούς παλμούς (Σχήμα 4γ) και γ) Τη φασματική συνιστώσα HPF (10-250 Hz) που θεωρείται ως «ηλεκτρικός θόρυβος» (Σχήμα 4δ).

Μετά την απομόνωση διακριτών φασματικών συνιστωσών, επιχειρείται να ταυτοποιηθεί η κατάλληλη συνιστώσα που μπορεί να συσχετισθεί με την ενδοθηλιακή λειτουργικότητα. Αυτή είναι η συνιστώσα των καρδιακών παλμών (BPF, 0.5-10 Hz) που εκφράζει αυτούσια τη διακύμανση της ηλεκτρικής εμπέδησης κατά τη ροή του αίματος μέσα στη βραχιόνιο αρτηρία, αφού η ηλεκτρική εμπέδηση του αίματος έχει απομονωθεί στη φασματική συνιστώσα LPF (0-0.5 Hz). Γίνεται, λοιπόν, η υπόθεση πως κατά την παροδική μετα-καταδυτική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία όπου η αγγειοδιαστολή και η ελαστικότητα των αρτηριών μειώνεται [17], η διακύμανση της ηλεκτρικής εμπέδησης, θα είναι εξασθενημένη.

Αρχικά, εξετάζεται το κατά πόσο αυτή η υπόθεση ευσταθεί. Για το λόγο αυτό, συγκρίνονται οι μετρήσεις ηλεκτρικής εμπέδησης με τις υπερηχογραφικές μετρήσεις της μεθόδου FMD για δύο δύτες (ενδεικτικά), σχετικά με τη διάγνωση της παροδικής μετα-καταδυτικής ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Στο Σχήμα 5, παρουσιάζονται πέντε ηλεκτρικές μετρήσεις (κόκκινο χρώμα) και πέντε υπερηχογραφικές μετρήσεις (μπλε χρώμα) για κάθε δύτε (5α και 5β). Η πρώτη μέτρηση (ηλεκτρική ή υπερηχογραφική) γίνεται πριν την κατάδυση, ενώ οι επόμενες τέσσερις μετρήσεις (ηλεκτρικές ή υπερηχογραφικές) γίνονται μετά την κατάδυση στα χρονικά σημεία: 0,40, 80 και 120 min.

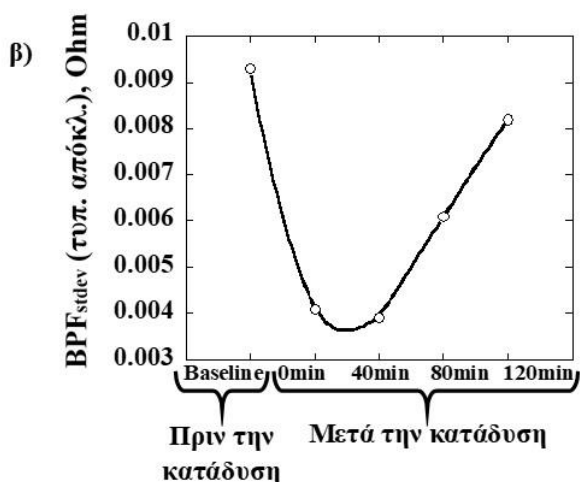
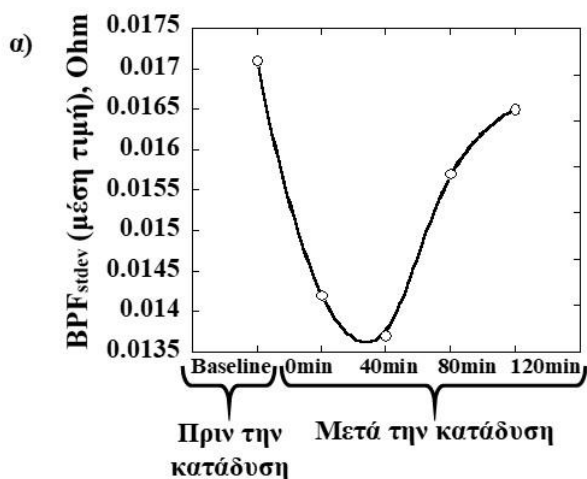
Οι υπερηχογραφικές μετρήσεις παρέχουν κάθε φορά μια τιμή του δείκτη FMD (%), ο οποίος αναμένεται να είναι μεγαλύτερος του 100% για ένα λειτουργικό ενδοθήλιο όπου η ολοκλήρωση της ισχαιμίου περιόδου συνοδεύεται από αγγειοδιαστολή για την αντιμετώπιση της ξαφνικής υπεραιμίας. Αντίθετα, όταν παρατηρείται δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου, ο δείκτης FMD λαμβάνει μικρότερες τιμές αφού η ακαμψία της βραχιόνιου αρτηρίας δεν καθιστά εφικτή την αγγειοδιαστολή [17]. Οι ηλεκτρικές μετρήσεις παρέχουν κάθε φορά την τιμή  $BPF_{stdev}$  (Ohm), που αντιστοιχεί στην τυπική απόκλιση της τιμής της φασματικής συνιστώσας BPF για τα 30 s καταγραφής ηλεκτρικού σήματος (Σχήμα 4γ) και εκφράζει τη διακύμανση της ηλεκτρικής εμπέδησης κατά τη ροή του αίματος μέσα στη βραχιόνιο αρτηρία. Τόσο στο Σχήμα 5α, όσο και στο Σχήμα 5β, παρατηρείται μια σταδιακή μείωση του δείκτη FMD μετά την κατάδυση, όπως αναμένεται εξαιτίας της προσωρινής μετα-καταδυτικής ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας [17]. Προοδευτικά, ο δείκτης FMD αρχίζει να αυξάνει μετά τα 80 min για τον πρώτο δύτη (Σχήμα 5α) και μετά τα 40 min για τον δεύτερο δύτη (Σχήμα 5β). Στα 120 min οπότε και γίνονται οι τελευταίες μετρήσεις μετά την κατάδυση, ο δείκτης FMD έχει αυξηθεί αρκετά χωρίς όμως να φτάσει ακόμη την προ-καταδυτική τιμή του. Οι ηλεκτρικές μετρήσεις, εξάλλου, βρίσκονται σε πολύ ικανοποιητική συμφωνία με τις μετρήσεις του δείκτη FMD. Συγκεκριμένα, η τιμή  $BPF_{stdev}$  ελαττώνεται και για τους δύο δύτες μετά την κατάδυση και ξεκινά να επανέρχεται μετά τα 80 min για τον πρώτο δύτη (Σχήμα 5α) και μετά τα 40 min για τον δεύτερο δύτη (Σχήμα 5β).



**Σχήμα 5.** Σύγκριση μετρήσεων ηλεκτρικής εμπέδησης ( $BPF_{stdev}$ ) και υπερηχογραφικών μετρήσεων (FMD) για τη διάγνωση της παροδικής μετα-καταδυτικής ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε δύο δύτες, **α)** και **β)**.

Επομένως, η αρχική υπόθεση επιβεβαιώνεται: Η περιορισμένη αγγειοδιαστολή και αρτηριακή ελαστικότητα λόγω της παροδικής μετα-καταδυτικής ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, συσχετίζεται με την εξασθένηση των διακυμάνσεων της ηλεκτρικής εμπέδησης του αίματος που ρέει στη βραχιόνιο αρτηρία.

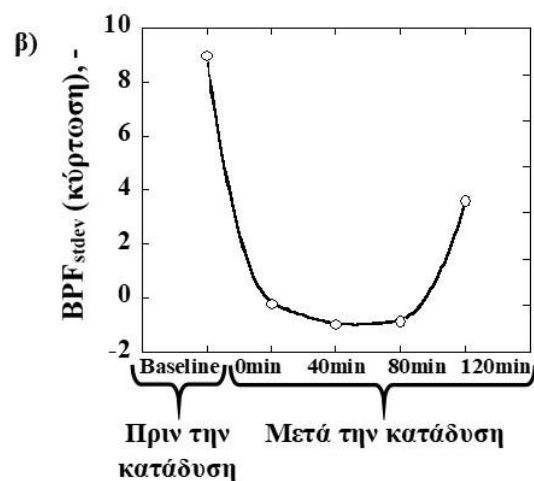
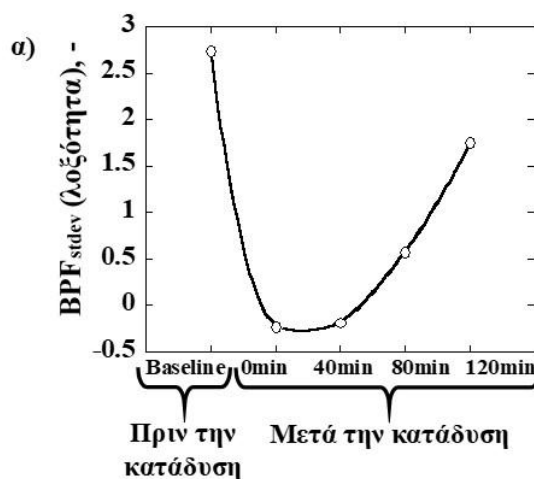
Ακολούθως, μελετώνται στατιστικά μεγέθη για το σύνολο των ηλεκτρικών σημάτων που καταγράφησαν. Στο Σχήμα 6α



**Σχήμα 6.** Χρονική εξέλιξη της μέσης τιμής (α) και της τοπικής απόκλισης (β) της παραμέτρου BPF<sub>stddev</sub>, για τις 20 καταδύσεις που εκτελέστηκαν.

και 6β φαίνεται η χρονική εξέλιξη της μέσης τιμής και της τοπικής απόκλισης της παραμέτρου BPF<sub>stddev</sub>, αντίστοιχα, για τις 20 καταδύσεις που εκτελέστηκαν (10 δύτες x 2 ημέρες). Το Σχήμα 6α επιβεβαιώνει τις παρατηρήσεις για τους μεμονωμένους δύτες. Η τιμή BPF<sub>stddev</sub> ελαττώνεται μετά την κατάδυση και προοδευτικά επανέρχεται στην αρχική τιμή (πριν την κατάδυση). Φαίνεται, μάλιστα, πως η τιμή της παραμέτρου BPF<sub>stddev</sub> φτάνει στην ελάχιστη τιμή της στα

40 min μετά την έξοδο των δυτών από το νερό, ενώ στα 120 min έχει επανέλθει στο 95% της αρχικής της τιμής. Επιπλέον, παρατηρείται στο Σχήμα 6β πως μετά την κατάδυση ελαττώνεται όχι μόνο η μέση τιμή της παραμέτρου BPF<sub>stddev</sub>, αλλά και η μεταβλητότητα της.



**Σχήμα 7.** Χρονική εξέλιξη της λοξότητας (α) και της κύρτωσης (β) της παραμέτρου BPF<sub>stddev</sub>, για τις 20 καταδύσεις που εκτελέστηκαν.

Στο Σχήμα 7α και 7β παρουσιάζεται η χρονική εξέλιξη της λοξότητας και της κύρτωσης της παραμέτρου BPFstdev, για τις 20 καταδύσεις που έγιναν. Η λοξότητα χαρακτηρίζει το βαθμό ασυμμετρίας μιας κατανομής γύρω από τη μέση τιμή, ενώ η κύρτωση χαρακτηρίζει τη σχετική οξότητα ή ομαλότητα μιας κατανομής, σε σύγκριση με την κανονική κατανομή. Παρατηρείται πως πριν την κατάδυση η κατανομή των τιμών της παραμέτρου BPFstdev είναι ασύμμετρη με ουρά που εκτείνεται προς περισσότερο θετικές τιμές (θετική λοξότητα, Σχήμα 7α) και παρουσιάζει σημαντική όξυνση (θετική κύρτωση, Σχήμα 7β). Μετά την κατάδυση, η κατανομή χάνει πρόσκαιρα την ασυμμετρία και την όξυνση της, όμως μετά τη μία ώρα περίπου οι θετικές τιμές λοξότητας και κύρτωσης επανέρχονται.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το ενδοθήλιο δεν είναι απλώς ένας παθητικός φραγμός μεταξύ του αίματος και του αγγειακού τοιχώματος, αλλά ένα σημαντικό ενδοκρινές όργανο που παίζει καθοριστικό ρόλο στην ομοίωση του καρδιαγγειακού συστήματος. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία παίζει ουσιώδη ρόλο σε όλες τις φάσεις της αθηρογένεσης από την έναρξη της αθηρωματικής διεργασίας μέχρι και τη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας, που στην περίπτωση του στεφανιαίου δικτύου μεταφράζεται σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Μέχρι τώρα, η εκτίμηση της ενδοθηλιακής λειτουργικότητας επιτυγχάνεται με τον υπερηχογραφικό έλεγχο της ενδοθηλιοεξαρτώμενης

αγγειοδιαστολής στην βραχιόνιο αρτηρία μετά την ελεγχόμενη ίσχαιμο περιίδεση του αντιβραχίου, σύμφωνα με την ιατρική μέθοδο FMD (Flow-Mediated Dilation). Η μέθοδος FMD, ωστόσο, έχει τρωτά σημεία όπως: περιορισμένη επαναληψιμότητα, χαμηλή διακριτική ικανότητα και απαίτηση ακριβού εξοπλισμού και εξειδικευμένου προσωπικού.

Στη συγκεκριμένη εργασία, γίνεται προσπάθεια να εκτιμηθεί η λειτουργικότητα του αγγειακού ενδοθηλίου με μετρήσεις ηλεκτρικής εμπέδησης που εκτελούνται με μια πρωτότυπη μέθοδο που αναπτύχθηκε για τη διάγνωση της Νόσου Αποσυμπίεσης στους αστροναύτες. Από μετρήσεις που έγιναν σε δύτες που εκτέλεσαν κατάδυση στην πισίνα NEMO 33 (Βρυξέλλες, Βέλγιο), συμπεραίνεται πως η μετα-καταδυτική παροδική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία συσχετίζεται με τη μείωση της διακύμανσης συγκεκριμένης φασματικής συνιστώσας του ηλεκτρικού σήματος που καταγράφεται.

Δεδομένου ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία συνδέεται με όλα τα στάδια της αθηρογένεσης, θα είχε ενδιαφέρον να γίνουν κλινικές μελέτες για να διαπιστωθεί εάν η πρωτότυπη φασματοσκοπική τεχνικής ηλεκτρικής εμπέδησης μπορεί να εφαρμοσθεί ως ένα μη-επεμβατικό διαγνωστικό εργαλείο για την εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων. Σε σύγκριση με την υπερηχογραφική μέθοδο εκτίμησης του δείκτη FMD, η πρωτότυπη ηλεκτρική μέθοδος πλεονεκτεί αισθητά. Διακρίνεται από υψηλότερη διακριτική ικανότητα και καλύτερη επαναληψιμότητα. Δεν απαιτούνται ειδικές γνώσεις για την εφαρμογή της, ενώ ο εξοπλισμός είναι

φορητός και οικονομικός. Επιπλέον, η συγκεκριμένη μέθοδος μπορεί να συνδυασθεί με εφαρμογές τηλε-ιατρικής για την εκτέλεση μετρήσεων σε απομακρυσμένες περιοχές, όπως μικρά νησιά και ορεινά χωριά.

### Ευχαριστίες

Ο Δρ. Σ. Ευγενίδης ευχαριστεί το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (ΙΚΥ) για την χρηματοδότηση της μεταδιδακτορικής του

έρευνας. Το έργο συγχρηματοδοτείται από την Ελλάδα και την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού, Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση», στο πλαίσιο της Πράξης «Ενίσχυση Μεταδιδακτόρων ερευνητών/ερευνητριών» (MIS-5001552), που υλοποιεί το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (ΙΚΥ).



Επιχειρησιακό Πρόγραμμα  
Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού,  
Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση  
Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Κρεμαστινός ΔΘ. Καρδιολογία. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης; 2008.
2. Λευκός Ν. Ενδοθήλιο και Καρδιαγγειακές Παθήσεις. University Studio Press; 2000.
3. Braunwald E, Bonow RO, Libby P, Zipes DP. Καρδιολογία-Εγχειρίδιο της Καρδιαγγειακής Νόσου. Mendor Editions S.A.; 2005.
4. Peretz A, Leotta DF, Sullivan JH, Trenga CA, Sands FN, Aulet MR, et al. Flow mediated dilation of the brachial artery: an investigation of methods requiring further standardization. BMC Cardiovasc. Disord. 2007;21: 7-11.
5. Thijssen DHJ, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2011;300: 2-11.
6. Thijssen DHJ, Bruno RM, van Mil ACCM, Holder SM, Faita F, Greyling A, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. Eur Heart J. 2019;40: 2534-2547.
7. Ching CTS, Chen JH. A non-invasive, bioimpedance-based 2-dimensional system for detection and localization of pathological epithelial tissues. Sensors and Actuators B: Chemical. 2015;206: 319-326.
8. Papezova S. Signal Processing of bioimpedance equipment. Sensor Actuat B-Chem. 2003; 95: 328-335.

9. Pitella E, Piuizzi E, Rizzuto E, Pisa S, Del Prete Z. Metrological characterization of a combined bio-impedance plethysmograph and spectrometer. *Measurement*. 2018; 120: 221-229.
10. Karapantsios TD, Evgenidis SP, Zacharias K, Mesimeris T. Method for the detection and characterization of bubbles in liquids and device therefor, resp. system. European Patent Office. 2016;EP 3005942 A1.
11. Evgenidis SP, Karapantsios TD. Effect of bubble size on void fraction fluctuations in dispersed bubble flows. *Int J Multiphas Flow*. 2015;75: 163-173.
12. Gkotsis P, Evgenidis SP, Karapantsios TD. Influence of Newtonian and non-Newtonian fluid behaviour on void fraction and bubble size for a gas-liquid flow of sub-millimeter bubbles at low void fractions. *Exp Therm Fluid Sci*. 2019;109.
13. Oikonomidou O, Evgenidis SP, Kostoglou M, Karapantsios TD. Degassing of a pressurized liquid saturated with dissolved gas when injected to a low pressure liquid pool. *Exp Therm Fluid Sci*. 2018;96: 347-357.
14. Oikonomidou O, Evgenidis SP, Schwarz CJ, van Loon JJWA, Kostoglou M, Karapantsios TD. Degassing of a decompressed flowing liquid under hypergravity conditions. *Int J Multiphas Flow*. 2019;115: 126-136.
15. Balestra C, Theunissen S, Papadopoulou V, Le Mener C, Germonpré P, Guerrero F, et al. Pre-dive Whole-Body Vibration Better Reduces Decompression-Induced Vascular Gas Emboli than Oxygenation or a Combination of Both. *Front Physiol*. 2016;7: 586.
16. Germonpré P, Balestra C. Preconditioning to Reduce Decompression Stress in Scuba Divers. *Aerosp Med Hum Perf*. 2017;88(2):114-120.
17. Theunissen S, Guerrero F, Sponsiello N, Cialoni D, Pieri M, Germonpré P, et al. Nitric oxide-related endothelial changes in breath-hold and scuba divers. *Undersea Hyperb. Med*. 2013;40(2): 135-144.

## *Assessment of endothelial functionality by means of electrical impedance measurements*

**Dr. S. Evgenidis (Chemist, MSc, PhD)<sup>1\*</sup>, Dr. K. Zacharias (Electrical Engineer, MSc, PhD)<sup>1</sup>, Dr. G. Karagiannis (Cardiologist)<sup>1</sup>, Prof. V. Papadopoulou (Physicist, MSc, PhD)<sup>2,3</sup>, Mr. N. Renne (Physician, MSc)<sup>4</sup>, Dr. S. Theunissen (Physicist, PhD)<sup>4</sup>, Prof. C. Balestra (Physician, PhD)<sup>4</sup>, Prof. T. Karapantsios (Chemical Engineer, MSc, PhD)<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Department of Chemical Technology and Industrial Chemistry, Faculty of Chemistry, Aristotle University, Thessaloniki, Greece, <sup>2</sup> Department of Bioengineering, Imperial College of London, London, UK, <sup>3</sup> Joint Department of Biomedical Engineering, University of North Carolina, Chapel Hill and North Carolina State University, Raleigh, North Carolina, USA, and <sup>4</sup> Environmental & Occupational Physiology Lab, Haute Ecole Paul Henri Spaak, Brussels, Belgium

### ABSTRACT

**Aim-Background:** This work aims to assess endothelial functionality employing electrical impedance measurements. Until now, endothelial functionality is investigated through ultrasound assessment of FMD (Flow-Mediated Dilation). This method, however, has several disadvantages such as: poor repeatability, low spatial resolution, necessity of expensive equipment and well-trained personnel.

**Material-Method:** We execute experiments with volunteer divers that perform well-controlled dives, in an effort to correlate temporary, post-dive endothelial dysfunction with specific features of electrical signals obtained with a novel, EU patented, electrical impedance spectroscopy technique. Electrical measurements are validated against ultrasound ones for FMD estimation. The aforementioned electrical technique has been developed in the framework of a European Space Agency' Research Project, for the detection of bubbles in the body of astronauts during Decompression Sickness. It employs innovative hardware and software (using advanced signal processing algorithms) that improve the spatial resolution about two orders of magnitude comparing to conventional electrical methods. Furthermore, the technique is simple to apply and the equipment is portable and cost-effective.

**Results:** FMD decreases post-dive for  $60 \pm 20$  min, as expected due to the temporary endothelial dysfunction, and then increases progressively to reach the pre-dive value. In agreement with the ultrasound measurements, BPFstdev estimated parameter of electrical signals, indicating signal fluctuations for the frequency component 0.5-10 Hz, diminishes for  $60 \pm 20$  min and then is augmented to reach the initial value.



**Conclusions:** Endothelial functionality is correlated with the fluctuations of acquired electrical signals for a given frequency component. Since endothelial dysfunction is associated with atherogenesis, it would be interesting to perform clinical trials to investigate whether the novel electrical technique can be effectively employed as a non-invasive diagnostic tool for the assessment of cardiovascular diseases' risk.



**Keywords:** Coronary Artery Disease, Electrical Impedance, Endothelium



Citation

S. Evgenidis, K. Zacharias, G. Karagiannis, V. Papadopoulou, N. Renne, S. Theunissen, C. Balestra, T. Karapantsios. Assessment of endothelial functionality by means of electrical impedance measurements. *Scientific Chronicles* 2019; 24(3): 396-412