

Ravimuda mõju hindamine inimese nahale elektrilise bioimpedantsi mõõtmiste abil

Lühiversioon pilootuuringu aruandest

Margus Metshein



**TERVISEDENDUSE
JA REHABILITATSIOONI
KOMPETENTSIKESKUS**



„Elektrivoolu läbimise sügavus nahas ja muudes bioloogilistes materjalides on sõltuvuses voolu sagedusega, ergutuselektroodide omavahelise kaugusega ja uuritava bioloogilise materjali füüsiliste omadustega, seda eriti erinevate elektriliste omadustega kihilise struktuuri korral“ [1].

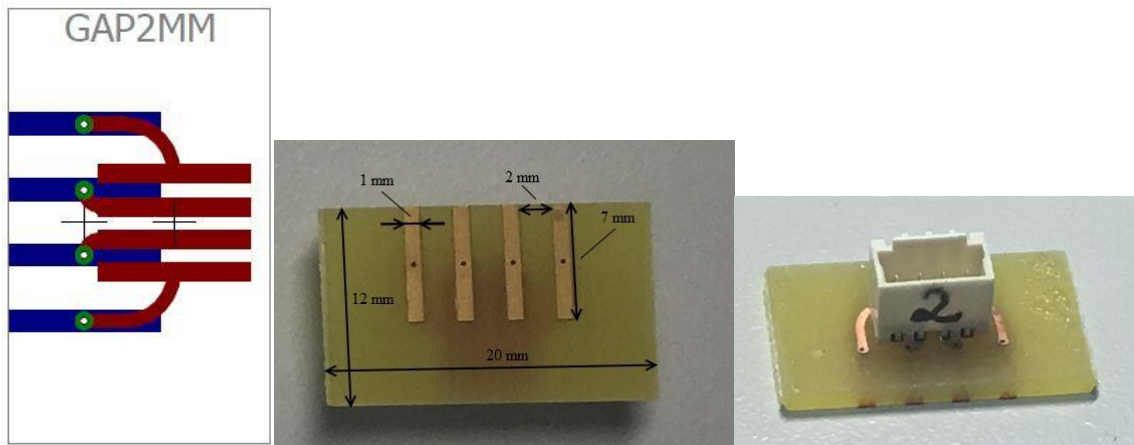
Rusikareegel elektrivoolu läbimise sügavuse kohta läheduses asuval objektis ja ergutuselektroodide omavahelise kauguse osas on: voolu läbimise sügavus on pool ergutuselektroodide omavahelisest kaugusest [1].

Esitatud väide on eriti kohane inimese naha elektrilise karakteriseerimise korral, millel teadaolevalt on selgelt eristuv kihiline struktuur (klassikaliselt jaotatav kolmeks kihiks):

- A. Marrasnahk (juhtivus sõltub õhuniiskusest, higieritumise tasemest jne.)
- B. Pärinahk (küllaltki hea elektrijuht)
- C. Alusnahk (küllaltki halb elektrijuht)

Käesolevas aruandes kirjeldatud mõõtmiste jaoks disainitud ja valmistatud elektroodide puhul sai valitud järgnevad elektroodide dimensioonid (joonis 1):

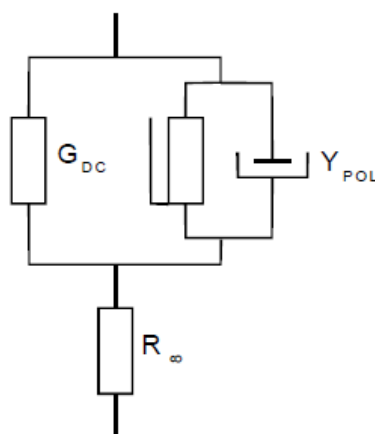
- Elektroodi laius ja pikkus: 1 mm x 7 mm
- Elektroodide vaheline distant: 2 mm (ehk elektroodide vahekaugus, mõõtes keskpunktides: 3 mm)



Joonis 1. Elektroodide disain trükkplaatide joonistamise tarkvaras (sinised ala märgivad elektroodide kullatud kontaktpindu elektroodiplaadi alumisel poolel ja punased alad vasest ühenduspingi pistikule elektroodiplaadi pealmisel poolel (vasakpoolne joonis); valmistatud elektroodiplaadi alumine pool koos elektroodide dimensioonidega (keskmine joonis); valmistatud elektroodiplaadi peamine pool koos külge joodetud pistikuga (parempoolne joonis)

Kuna marrasnaha ja pärisnaha kogupaksus inimese küünarvarre siseküljel mõõdetuna on kirjanduses avaldatuna mahtumas vahemikku $1.14 \dots 1.25 \mu\text{m}$, siis valitud elektroodide vahekaugus võimaldab eeldada kogu naha mõju mõõdetud impedantsile.

Inimese naha kujutamiseks elektrilise karakteriseerimise jaoks kasutatakse aseskeeme, mis koosnevad passiivsetest elektroonsetest komponentidest (takistid, kondensaatorid, induktiivpoolid jne) (näiteks joonis 2). Nimetatud kujutamine on suuresti sagedusest sõltuv, põhjustatud erinevate mehhanismide ilmnemisest erinevatel ergutusvõrdel sagedustel. Näiteks madalal sagedusel mõõdetud inimese naha juhtivuse imaginaarosa avaldamine, kus tuuakse sisse konstantne faasielement (CPE). CPE on bioloogilise materjali empiirilisel muudetav väärtus, mis lisatakse impedantsi arvutamisel valemisse, et kasutatav mudel vastaks mõõdetud tulemustele.



Joonis 2. Üks võimalus inimese naha esitamiseks aseskeemina, kus G_{DC} on alalisvoolu juhtivus, Y_{POL} on polariseerumise juhtivus ja R_{∞} on naha alumiste kihtide takistus, kasutatav peamiselt marrasnaha juhtivuse imaginaarosa kirjeldamiseks madalasageduslikel mõõtmistel [4]

Ergutusvoolu sagedus sai valitud võimalikult laias diapsoonis (100 Hz ... 20 MHz), et uurida erinevate sagedussõltuvate mehhanismide mõju mõõdetud impedantsile. Samas, väga madalad ja väga kõrged sagedused jäeti mõõtmistest välja.

I. Ülevaade uuringus osalenud vabatahtlikest

Uuritavate valiku kriteeriumid olid eelnevalt defineeritud ja kinnitatud eetikakomitee loaga.

Uuritavad pidid vastama järgnevatele tingimustele:

- täiskasvanud mees- ja naissoost isikud
- vanuses 20 – 40 aastat
- europiidsest rassist
- terve
- ei esine kroonilisi veresoonte ja nahahaigusi või muid ägedaid haigusseisundeid

Kokku valiti kümme tervet täiskasvanud uuritavat. Uuritavatega läbi viidud tegevused:

- Terviseküsimustiku ja naha testi täitmine.
- Uuritava koodi määramine.
- Uuritava koodiga ankeet arhiveeritakse elektroonselt
- Uuringuaja kokkuleppimine
- Nõusolekuvormi allkirjastamine
- Uuringu läbiviimine: elektrilise bioimpedantsi mõõtmine küünarvarre siseküljel

Uuritavate poolt täidetud terviseküsimustikus esitatud andmetega (vanus, kaal, pikkus ja arvutatud kehamassiindeks (KMI)) (tabel 1) viidi läbi statistiline analüüs. Arvutatud keskväärtused ja standardhälbed (σ) kogu uuritavate grupi kohta ja soopõhiselt jaotatuna on nähtavad tabelis 2.

Tabel 1. Uuritavate andmed

Uuritava nr.	Sugu	Vanus	Kaal (kg)	Pikkus (cm)	KMI
1	N	28	61	1.71	30.86
2	N	33	73	1.73	24.39
3	N	39	58	1.65	21.30
4	M	34	82	1.78	25.88
5	N	33	76	1.71	25.99
6	N	33	60	1.75	19.59
7	M	30	110	1.81	33.58
8	M	32	95	1.91	26.04
9	M	28	70	1.73	23.39
10	M	35	70	1.83	20.90

Table 2. Uuritavate gruppide andmete arvutatud keskväärtused ja standardhälbed (σ)

Sugu	Vanus (keskväärtus \pm σ)	Kaal (keskväärtus \pm σ) (kg)	Pikkus (keskväärtus \pm σ) (cm)	KMI (keskväärtus \pm σ)
N+M	32.5 \pm 3.1	75.5 \pm 15.6	1.76 \pm 0.07	24.19 \pm 3.87
N	33.2 \pm 3.6	65.6 \pm 12.3	1.71 \pm 0.06	22.43 \pm 2.96

M	31.8 ± 2.7	85.4 ± 18.3	1.81 ± 0.08	25.96 ± 4.60
---	------------	-------------	-------------	--------------

II. Läbiviidud uuringuprotseduuride nimekiri ja detailne kirjeldus

Ühtekokku viidi iga uuritava korral läbi neli mõõtmist:

- Parema küünarvarre sisekülje naha impedantsi mõõtmine enne veekompressi asetamist
- Vasaku küünarvarre sisekülje naha impedantsi mõõtmine enne mudakompressi asetamist
- Parema küünarvarre sisekülje naha impedantsi mõõtmine peale 30 minuti jooksul rakendatud ja seejärel eemaldatud veekompressi
- Vasaku küünarvarre sisekülje naha impedantsi mõõtmine peale 30 minuti jooksul rakendatud ja seejärel eemaldatud mudakompressi

Mõõtmisprotseduuri kirjeldus mõõtmiste A and B korral:

- Uuritav istus toolile, täisnurga all kõverdatud käsi asetatuna käetoole umbes alumise ribi kõrgusel (küünarvarre sisekülg kergelt pööratuna ülespoole).
- Elektroodi asetamise koht nahal niisutati kergelt niiske pabersalvrätiga (toasoe kraanivesi).
- Elektrood asetati umbes küünarvarre sisekülje keskjoonele ja kinnitati nahale õrna liimiga meditsiiniteibiga (joonis 3).
- 3 minutit peale elektroodide asetamist nahale viidi läbi impedantsi mõõtmine.
- Elektroodid koos teibiga eemaldati nahalt.



Joonis 3. Elektroodide asetamine nahale ja kinnitamine teibiga enne vee- ja mudakompressi rakendamist vasakule küünarvarrele eesmärgiga mõõta impedantsi

Mõõtmisprotseduuri kirjeldus mõõtmise C korral:

- 10 x 10 cm suurusega tükk katteloori niisutati toasoojas vees (veekompress), asetati parema küünarvarre siseküljele ning kaeti toidukilega vee aurustumise aeglustamiseks.
- Toidukile ja veekompress eemaldati peale 30 minuti möödumist.
- Lahtine vesi eemaldati naha pinnalt pabersalvrätiga.
- Uuritav istus toolile, täisnurga all kõverdatud käsi asetatuna käetoole umbes alumise ribi kõrgusel (küünarvarre sisekülg kergelt pööratuna ülespoole).
- Elektrood asetati umbes küünarvarre sisekülje keskjoonele ja kinnitati nahale õrna liimiga meditsiiniteibiga (joonis 4).
- 3 minutit peale elektroodide asetamist nahale viidi läbi impedantsi mõõtmine.

7. Elektroodid koos teibiga eemaldati nahalt.



Joonis 4. Veekompressi rakendamine ja elektroodide paigutus paremale küünarvarrele peale veekompressi eemaldamist eesmärgiga mõõte impedantsi

Mõõtmisprotseduuri kirjeldus mõõtmise C korral:

1. 5 x 10 cm suurusega kattelooriga kotike täideti märja soojendamata desintegreeritud haapsalu ravimudaga (1 supilusikatäis) (mudakompress), asetati vasaku küünarvarre siseküljele ning kaeti toidukilega vee aurustumise aeglustamiseks.
2. Toidukile ja mudakompress eemaldati peale 30 minuti möödumist.
3. Lahtine vesi ja muda eemaldati naha pinnalt pabersalvrätiga.
4. Uuritav istus toolile, täisnurga all kõverdunud käsi asetatuna käetoole umbes alumise ribi kõrgusel (küünarvarre sisekülg kergelt pööratuna ülespoole).
5. Elektrood asetati umbes küünarvarre sisekülje keskjoonele ja kinnitati nahale õrna liimiga meditsiiniteibiga (joonis 5).
6. 3 minutit peale elektroodide asetamist nahale viidi läbi impedantsi mõõtmine.
7. Elektroodid koos teibiga eemaldati nahalt.



Joonis 5. Mudakompressi rakendamine ja elektroodide paigutus vasemale küünarvarrele peale mudakompressi eemaldamist eesmärgiga mõõte impedantsi

III. Mõõtetulemuste ülevaade ja analüüs

Tulemuste analüüs arvatud keskväärtuste põhjal

Eesmärgiga leida erinevusi mõõdetud naha impedantsi väärtustes, mille põhjus on eeldatavalt kompressis sisalduva aine mõju erinevuses (vesi vs. muda), arvatati 10 uuritava mõõdetud impedantsi väärtuste keskväärtus kogu valitud ergutussignaali sagedusvahemikus. Kuna mõõdetud impedantsi ja juhtivuse pöördvõrdelisus mittehomoogeense ja kihilise naha struktuuri juures vasta

tõele, võib otsitav erinevate kompresside mõju ilmned a mõlemas domeenis. Seega, järgnevalt on ära toodud nii impedantsi kui juhtivuse mõõtetulemused läbi valitud ergutussignaali sagedusvahemiku.

Impedantsi (Z) ja faasinihke (θ) arvatud keskvaärtused on nähtaval joonisel 6a ja 6b.

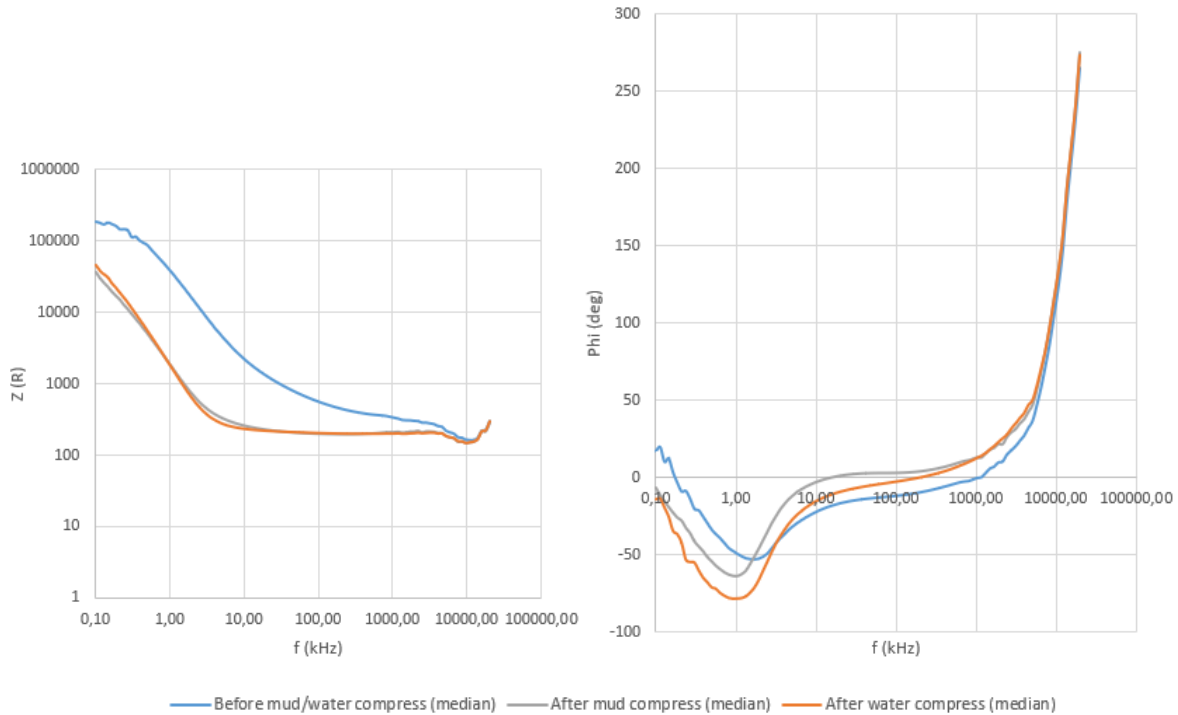


Figure 12. Arvatud Z ja θ keskvaärtused valitud sagedusvahemikus

Arvatud Z keskvaärtus peale vee- ja mudakompressi rakendamist langeb läbi kogu ergutussignaali sagedusvahemiku küllaltki ühtlaselt kokku – märgatavat erinevust ei esine. Samas kui arvatud Z keskvaärtus enne vee- ja mudakompressi saavutab märgatavalt suuremaid väärtusi kuni väga kõrgete sagedusteni, kus ühtlustub eelnevatega. Kirjeldata on põhjendatav marrasnaha olekuga, mille omadused tavalistes toasoojades tingimustes meenutavad dielektriku omadusi (kõrge impedants – madal juhtivus). Samas kui peale 30 minutit kestnud niisket kompressi marrasnahk niiskub, mille tõttu selle juhtivus kasvab ja mõõdetud impedantsi väärtus langeb märkimisväärselt. Seega, arvatud θ keskvaärtusest ei saa teha järeldusi dünaamilise muutuse kohta mõõdetud impedantsis peale mudakompressi rakendamist

Arvatud θ keskvaärtuse korral ei ole tulemus nii üheselt interpreteeritav. Märgatav on kolme sagedusintervalli ilmumine θ väärtuses läbi valitud sagedusvahemiku:

1. 100 Hz ... 10 kHz
2. 10 kHz ... 1 MHz
3. 1 MHz ... 20 MHz

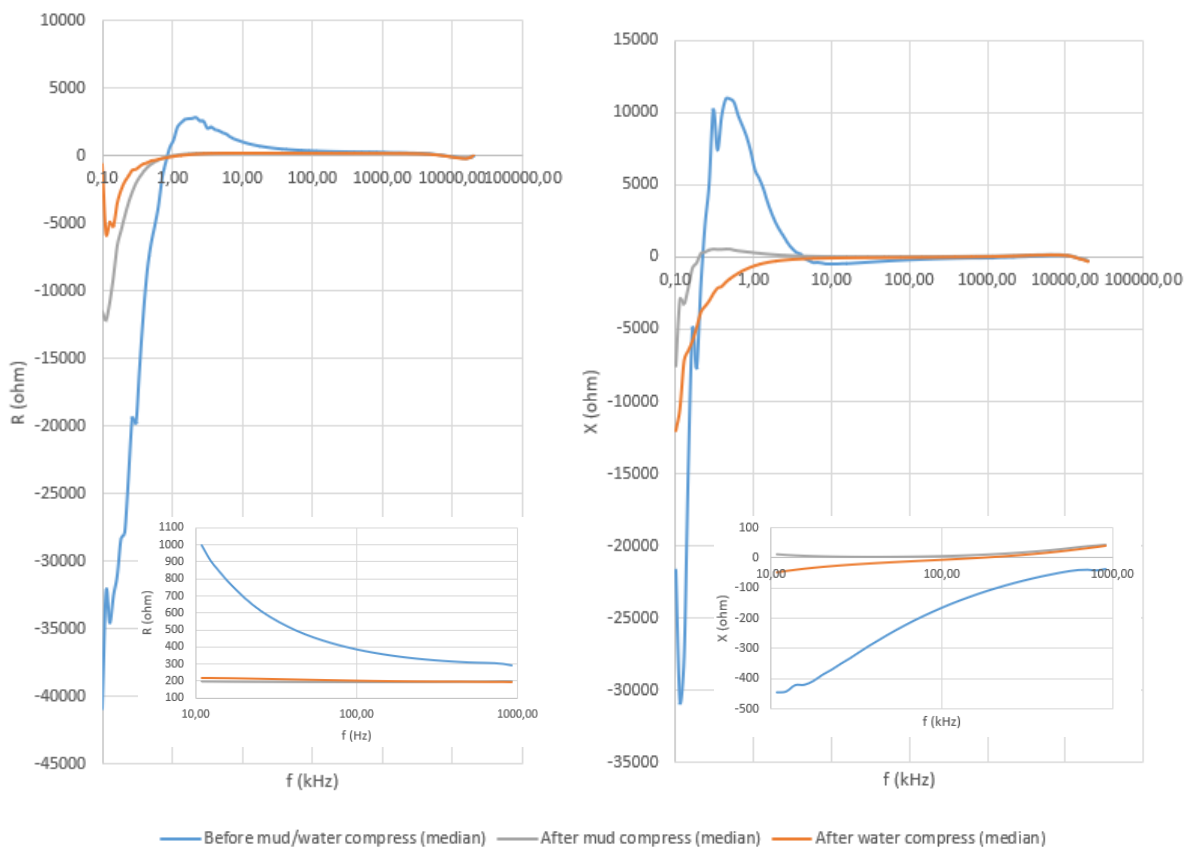
Sagedusintervallis nr. 1 domineerivad mõõdetud impedantsis naha induktiivsed omadused ($\theta < 0^\circ$) – pinge läbib induktiivlemendi enne kui vastav vool. Kõige induktiivsema faasinihke annab mõõtetulemus peale veekompressi rakendamist ja kõige vähem induktiivsema faasinihke enne vee-

ja mudakompressi rakendamist. Olulist dünaamilist muutust mõõdetud väärtustes Z ja θ käesolevas sagedusintervallis siiski täheldada ei saa. Samas kui staatiline muutus on ilmne.

Sagedusintervallis nr. 2 lähenevad mõõdetud impedantsis naha omadused takistuslikele ($\theta \approx 0^\circ$) ja käesoleval juhul on kõige induktiivsematele omadustele ($\theta < 0^\circ$) viitav mõõtetulemus nähtav enne vee- ja mudakompressi rakendamist. Samal ajal saavutab mõõdetud θ juba mahtuvusliku elemendi domineerivad omadused peale mudakompressi rakendamist. Tulemustest on nähtav et sagedusintervallis 2 osa voolust läbib veel induktiivseid elemente samas kui sagedusintervalli lõpuosas suureneb mahtuvuslike elementide osakaal, läbides hetkeks ka takistuslike elementide faasi. Olulist dünaamilist muutust mõõdetud väärtustes Z ja θ käesolevas sagedusintervallis siiski täheldada ei saa. Samas kui staatiline muutus on ilmne.

Sagedusintervallis nr. 3 muutuvad naha omadused kiiresti mahtuvuslikeks ehk kõrge sagedusega vool läbib peaaegu takistamatult naha kihilise struktuuri, milles sellisel sagedusel domineerivad mahtuvuslikud elemendid.

Impedantsi reaalosa (takistus R) ja imaginaarosa (reaktiivsus X) arvatud keskväärtused on nähtavad joonisel 7a ja 7b.



Joonis 7. Arvatud R ja X keskväärtused valitud sagedusvahemikus koos suurendatud väljavõttega sagedusintervallist nr. 2 (10 kHz ... 1 MHz)

Mõõtetulemused R ja X puhul on võrreldavad juba näidatud mõõtetulemustega X ja θ . Kuigi R ja X peaksid sisaldama sama infot kui Z ja θ siis naha mittehomogeensest ja kihilisest ehitusest tulenevate mittelineaarsuste tõttu ei ole nad siiski üks-ühele võrreldavad.

Joonis 7 näitab, et väga madalatel sagedustel arvatud R keskväärtuse korral meenutab mõõtetulemus peale mudakompressi rakendamist enam mõõtetulemust enne vee- ja mudakompressi rakendamist. Takistuse reaalosa (R) negatiivne märk väga madalatel sagedustel tuleneb polariseerumise põhjustatavast impedantsist elektrood-nahk kokkupuutepinnal (mahtuvuslik kaksikkiht).

Umbes alates sagedusest 1 kHz, naha põhjustatavad takistuslikud ja mahtuvuslikud elemendid hakkavad mõõtetulemuses domineerima. See tähendab, et kõrgema sagedusega ergutussignaali suudab läbida nimetatud elemente, ületades induktiivlemendid. Selgelt on eristuv mõõtetulemus enne vee- ja mudakompressi rakendamist nii R kui ka X korral (nii esimeses kui teises sagedusintervallis), olles selgelt põhjustatud naha niiskuseastmest. Siiski, erinevus on nähtav ka mõõtmiste korral peale veekompressi ja mudakompressi rakendamist, kus näiteks X korral meenutab mõõtetulemus peale mudakompressi rakendamist pigem mõõtetulemust enne vee- ja mudakompressi rakendamist.

Sagedusintervallis nr. 2 hakkab mõõtetulemus R ja X korral enne vee- ja mudakompressi rakendamist meenutama mõõtetulemust peale veekompressi rakendamist. See avalduv erinevus kahe sagedusintervalli korral näitab erinevate mehhanismide rakendumist erinevatel sagedustel ja vihjab vajadusele sobiva sageduse valikuks.

Samuti võib siinkohal püstitada sagedusintervalli nr. 2 suhtes järgneva hüpoteesi: nimetatud sagedusvahemikus hakkab vool läbima marrasnaha domineerivaid dielektrilisi omadusi ja pärisnaha juhtivuse osakaal mõõdetud impedantsi hakkab kasvama. Mõõtmisel peale mudakompressi rakendamist võib pärisnaha juhtivuse kasv tulla just mudas sisalduvate mineraalide ja soolade toimest nahale (naha barjääri ületamine).

Olulist infot võib eeldada ka mõõdetud juhtivuse väärtustes - need annavad samuti aluse väitmaks staatiliste muutuste ilmnemisest (käesolevas lühiaruandes neid välja ei tooda).

Mõõtetulemuste analüüsi kokkuvõte

Mõõtetulemuste analüüsi korral arvatud keskväärtuste põhjal võib välja tuua järgnevad tähelepanekud:

1. Kolme sagedusintervalli ilmnemine valitud sagedusvahemikus 100 Hz ... 20 MHz (eriti selgelt just θ puhul): 100 Hz ... 10 kHz (1), 10 kHz ... 1 MHz (2) ja 1 MHz ... 20 MHz (3). Nendes sagedusintervallides ilmnevad impedantsi ja selle komponentide spetsiifilised mustrid.
2. Sagedusintervallis nr. 1 ei ilmne olulist dünaamilist muutust mõõdetud impedantsi väärtustes peale mudakompressi rakendamist. Samas kui staatiline muudatus on eristatav.
3. Sagedusintervallis nr. 2 ei ilmne olulist dünaamilist muutust mõõdetud impedantsi väärtustes peale mudakompressi rakendamist. Samas kui staatiline muudatus on eristatav.
4. Punktide number 2 ... 3 kehtivad ka faasinihke, impedantsi reaalosa ja imaginaarosa kohta.

IV. Kokkuvõte

Läbiviidud uuring, mille käigus hinnati Haapsalu ravimuda mõju täiskasvanud inimese nahale, kasutades mitteinvasiivset elektrilise bioimpedantsi mõõtmist lõppes positiivsete ja paljulubavate tulemustega. Põhinedes mõõdetud impedantsi ja selle komponentide (faasinihe; impedantsi ja juhtivuse reaali- ja imaginaariosad) arvatud keskväärtustele valitud sagedusvahemikus, huvitavad sõltuvused tulemuste vahel ilmsid enne ja peale vee- ja mudakompresside rakendamist.

Ergutussignaali sagedusvahemik sai valitud küllaltki lai (100 Hz ... 20 MHz) seoses planeeritava uuringu iseloomuga – pilootuuring. Seejuures, mõõtetulemuste põhjal avaldusid kolm sagedusintervalli, millist ergutussignaali kasutades saavutasid mõõdetud impedantsi ja juhtivuse väärtused selgelt visuaalselt ja numbriliselt eristuvad karakteristikud. Kuna eeldatavalt võiks mudaravi mõju avalduda pärisnahas (küllaltki hästi juhtivas nahakihis mille juhtivust seda läbivad mineraalid ja soolad veelgi parandavad), siis järgmisteks bioimpedantsi mõõtmisega uuringuks võib ergutussignaali sageduse vahemiku ülemist sagedust vähendada.

Enamgi veel, temaatilises kirjanduses on väidetud et kõrgetel sagedustel (alates sagedusest 3 MHz) ei tungigi voolud enam inimkehasse vaid rändavad naha pealmises kihis (mahtuvuslikus elemendis), kuna see on kõrge sagedusega signaali jaoks vähimat takistust pakkuv kiht. Käesolevas kokkuvõttes kirjeldatud mõõtmiste tulemused näitavad samuti, et kõrgetel sagedustel mõõdetud impedantsi ja selle komponentide väärtused ühtlustuvad (lähenevad üksteisele).

Siiski, vaatamata temaatilises kirjanduses leiduvatele väidetele, et madalamal ergutussignaali sagedusel kui 10 kHz peegeldab mitteinvasiivselt mõõdetud naha impedants üksnes marrasnaha omadusi, avaldus läbiviidud pilootuuringus huvitav seos KMI ja mõõdetud impedantsi reaaloosa ning juhtivuse imaginaarosa vahel. See iseloomustab ka sissejuhatavas osas toodud kirjeldust mittehomoogeenste kihiliste biomaterjalist struktuuride (nahk) ja selle mõju mõõdetud impedantsile ja juhtivusele, mis sellistes mittelineaarsetes ringimustes sisaldavad erinevat infot. Eriti avaldub see sagedusintervallis nr. 2, kus, esimesel juhul mõõdetud impedantsi reaali- ja imaginaarosa arvatud keskväärtuse korral meenutab mõõtetulemus peale veekompressi rakendamist pigem mõõtetulemust enne vee- ja mudakompressi rakendamist. Samas kui mõõdetud juhtivuse reaali- ja imaginaarosa arvatud keskväärtuse korral meenutab mõõtetulemus peale mudakompressi rakendamist pigem mõõtetulemust enne vee- ja mudakompressi rakendamist. Mõõdetava impedantsi komponendi olulisus avaldub siin selgelt, rõhutades vajadust valida lähedasem aseseem, mille alusel mõõtetulemust põhjendada.

Käesoleva kokkuvõtte autor jätkab mõõtetulemuste edasist analüüsi eesmärgiga leida edasisi tunnuseid ravimuda mõju osas inimese nahale kasutades elektrilise bioimpedantsi mõõtmisi.

Allikad

1. Åberg, P. „Skin Cancer as Seen by Electrical Bioimpedance“, PhD Thesis, Karolinska Institutet, Stockholm 2004.
2. Metshein, M. „Wearable Solutions for Monitoring Cardiorespiratory Activity“, PhD Thesis, Tallinn University of Technology, Tallinn 2018.
3. Ivanic, R., Novotny, I., Rehacek, V., Tvorazek, V., Weis, M.: “Thin Film Non-symmetric Microelectrode Array for Impedance Monitoring of Human Skin,” In. Thin Solid Films. Vol. 433, Iss. 1-2., pp 332-6, June 2003.
4. Martinsen, Ø.G., Grimnes, S. “On Using Single Frequency Electrical Measurements for Skin Hydration Assessment,” In Innov. Techn. Biol. Med., Vol. 19, No. 5, pp. 395-9, 1998.
5. Grimnes, S., Martinsen, Ø.G.: Bioimpedance & Bioelectricity Basics. 3rd ed. Great Britain Academy, London (2008), p. 62.
6. Fioravanti, A., Cantarini, L., Guidelli, G.M., Galeazzi, M. “Mechanisms of Action of Spa Therapies in Rheumatic Diseases: What Scientific Evidence is There,” In Rheumatol. Int., Vol. 31, pp. 1-8, 2011.

7. "HF2 User Manual – ziControl Edition". Zurich Instruments (2017).
8. Ackmann, J.J., Seitz, M.A. "Methods of Complex Impedance Measurements in Biological Tissue," In CRC Critical Review in Biomedical Engineering, Vol. 11, pp. 281-311, 1984.
9. Kun, S., Ristic, B., Peura, R.A., Dunn, R.M. "Real-time Extraction of Tissue Impedance Model Parameters for Electrical Impedance Spectrometer," In Med. Biol. Eng. Comput., Vol. 37, pp. 428-432, 1999.