

Laser Doppler를 이용한 자율신경 기능 평가 방법

남 상희⁰, 신 정욱, 조 종만
인제대학교 보건대학 의용공학과

Evaluation of the Autonomic Nervous System Using Laser Doppler

Sang Hee Nam,⁰ Jung-Woog Shin, Jong Man Cho
Department of Medical Engineering, Inje Univ.

Abstract

The purpose of this research is to investigate the relationship between the blood flow and autonomic nervous system which regulates the circulation system. After the oral glucose tolerance test(GTT) the velocity changes of the blood flow were measured from the normal, hyperglycemia and diabetic neuropathy using the laser doppler. The FFT analyses showed that the spectrums were concentrated around the particular bands(0.02-0.166Hz, 0.8-1.1Hz) for the normal, while almost uniform distribution of the spectrums was observed for the abnormal. The blood glucose affects the compliance of the blood vessels and viscosity and finally causes the resistance problem in the blood vessels. An index P_c was introduced, which was determined by the ratio of the change of the integral power spectrum in the range between 0.02 and 0.166Hz to change of the blood glucose before and after GTT. The index shows 1.0, 0.3 and 0.1 for the normal, hyperglycemia and diabetic neuropathy, respectively. As a conclusion, this spectrum analysis shows the potential of checking the progress of the diabetic, also can be used to evaluate the vasomotion which are regulated by the autonomic nervous system.

1. 서론

생체항상성의 유지를 위한 혈액 역학의 동적이며 안정된 생체반응 중 지금까지 혈액 역학의 해석과 진단에 필요한 정보를 얻기 위해 혈압이나 혈류량, 혈류 속도를 측정하는 여러 가지 도구들이 사용되었다. 그 중 Laser-Doppler System을 이용한 혈류속도의 측정 방법은 역학적 안정성과 지속성 등의 좋은 장점을 지니고 있다.[1-6] 혈중 glucose는 혈액의 당의 공급과 소비로 나타내며, 이 양 반응계는 자율 신경계와 hormone으로 조절된다.[7,8] 1950년대, 효소법(Glucose Oxidase)이 도입된 후로 glucose의 농도를 측정하는 방법들이 발견되어 왔다. 그중 특수 분석법 중에서 생물학적 측정법은 혈당 부하 시험(Oral Glucose Tolerance Test)으로 이루어지고 있다.[9] 특히 당뇨병 환자와 감당능 이상 환자인 경우 blood glucose는 plasma glucose 보다 약 15% 낮은 농도를 보이나, 모세혈관의 glucose 농도는 정맥의 glucose보다 공복시 8% 높고, Glucose부하시에서도 약 8% 높게 나타난다고 WHO보고서에서 지적하고 있다.[10] 이러한 새로운 점성 유도의 동역학적 관계와 혈류 속도의 변화를 고찰, 해석함으로써 모세혈관의 혈액 흐름을 병리학적 병변의 증상으로 나타낼 수 있다. 이러한 생체의 특정 신호는 다양한 주기성을 가지고 있으며 이 주기성은 주파수에서의 spectrum분석을 이용함으로써 분석되어질 수 있다.[11,12] 본 실험에서 Laser-Doppler 혈류계에서 얻은 파형중 미분 주기 성분을 갖고 있다. 이것은 혈류의 국소 순환에 있어서 vasomotion이나 혈액의 viscosity 또는 비

중의 변화를 반영하고 있다고 생각된다. 여기서 vasomotion의 변화를 비교하기 위해 각 구간에서 6회의 주파수 성분을 구하여 FFT를 시행하였다. 이것에 의하여 얻은 값을 Power Spectrum(P)로 하여 각군의 P치를 비교 검토하였다. 즉 P치의 변화에 따라 vasomotion과 blood glucose농도의 변화를 측정하고자 한다.[13]

2. 측정 방법과 조건

27명의 피검자 중 남자는 16명 여자는 11명이며 중지나 약지에 Laser-Doppler 혈류계(Advance사 ALF 400)를 장착, 측정한다.

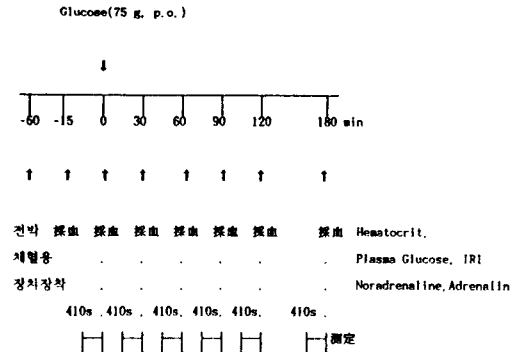


Fig. 1. Oral Glucose Tolerance Test

혈류 속도 측정전 Oral GTT(그림1)를 실시하여 피하 혈류 속도를 비침습적으로 각 시간대 별로 7분간 연속 측정한다. 이때, 환자의 임상병력은 정상인, 당뇨병 환자(DN-), 당뇨병 신경성 질환 환자(DN+)등으로 구분한다.

3. 해석 방법

피검자의 혈류 계측 데이터를 A/D converter로 보내어 0.2초 간격으로 7분 동안 표본화하여 2500개의 데이터를 수집한 후, 그 중 2048개의 데이터에 대해 FFT를 수행하였다. 혈류 속도의 시간적 변화를 측정하여 변동량의 크기를 알고 혈류 속도의 주파수 분석결과를 정상인과 당뇨병 입원 환자(DN-, DN+)와 비교, 검토하였다. 또한 본 실험에서 구한 Laser Doppler parameter (F)는

$$F = \sqrt{w^3 P(w) dw}$$

이며 $P(w)$ 는 주파수 w 에서의 power spectral density를 나타낸다.

4. 결과 및 고찰

4.1 혈류 속도의 시간적 변동

정상인과 당뇨병 입원환자(DN-, DN+)의 혈류 속도의 시간적 변화를 비교해 보면 일반적으로 정상인인 경우는 혈류 속도의 시간적 변화율이 큰폭으로 변화하는 것을 볼 수 있으나 당뇨병 입원 환자(DN-, DN+)의 경우는 변화의 폭이 작은 특징을 보이고 있다. (그림2)

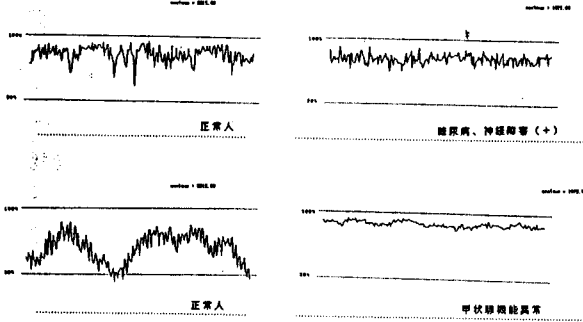


Fig. 2 The pulse wave measured from a subjects finger

4.2 혈류속도의 Spectrum 분석

(1) 속도 변화가 큰 정상인과 당뇨병 입원 환자 간의 주파수 대별 특이한 경향을 spectrum 분석결과를 통하여 볼 수 있다. 그림4에서 볼 수 있듯이 정상인의 혈류속도 spectrum은 그 energy가 (0.02-0.166Hz, 0.8-1.1Hz)의 특정 주파수에 집중되어 있으나 당뇨병 입원 환자(DN-, DN+)의 경우는 그 energy가 전 주파수 영역에 넓게 퍼져 있다.

(2) Spectrum은 0.02Hz와 0.161Hz구간에서 최대 Power Spectrum과 Integral Power Spectrum을 구하였다. (그림3)

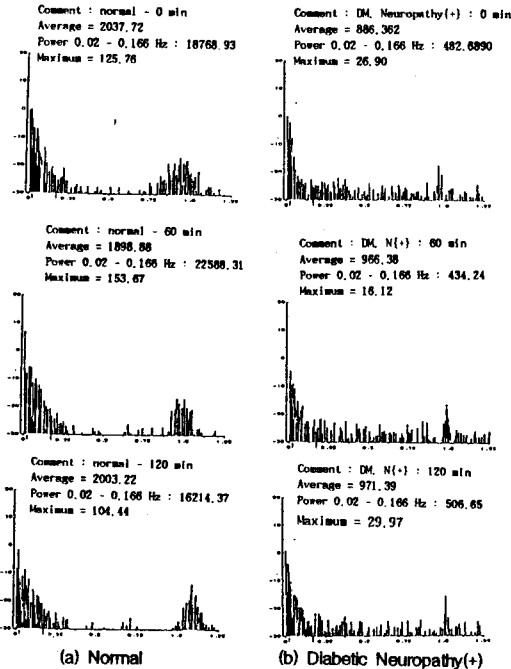


Fig. 3 Representative Power Spectrum of Blood Flow Variability by Fourier Analysis (a) Normal (b) Diabetic Neuropathy(+)

Integral Power Spectrum은 정상인의 경우는 30분과 90분에서 최대 peak를 당뇨병환자(DN-)는 90분에서 최대 peak를 신경성질환 환자(DN+)는 큰 변화가 없는 것으로 나타나고 있다. (그림3.a) 최대 Power Spectrum은 정상인과 당뇨병 환자(DN-) 경우 90분에서 서로 상반되어 나고 있으며 신경성질환 환자(DN+)는 30분에서 최대 peak를 보이고 있다. 모든 Power Spectrum에서 당부하(Oral GTT)후 30분까지는 Power Spectrum이 지속적으로 증가되는 것을 볼 수 있다.

4.3 혈당 부하 시험 동안 Spectrum과 혈류량과 체온의 변화.

그림4의 blood flow는 당부하 시험(Oral GTT)후 30분이 경과 될 때까지 정상인과 당뇨병 환자(DN-)의 경우는 감소되나, 신경성 질환 환자(DN+)는 거의 변화가 없는 것으로 나타나고 있다.

또한 정상인의 경우 곧바로 회복되나, 당뇨병 환자(DN-)인 경우 혈당이 당부하시험전과 같은 수준으로 90분 후 회복되나 신경성 질환 환자(DN+)은 당부여 전후의 변화가 없는 것으로 나타난다.

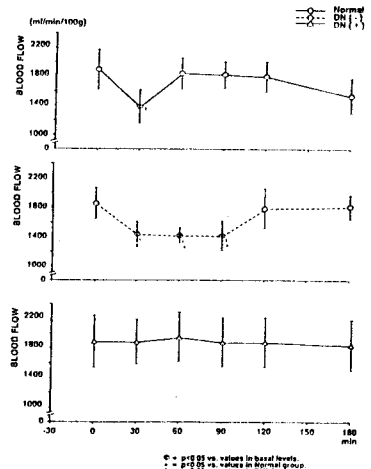


Fig. 4 Changes of Blood Flow during oral GTT in Normal, DN(-), and DN(+) group

그림5의 체온의 변화는 정상인의 경우 지속적인 증가를 볼 수 있으며 신경성 질환 환자는 체온이 도리어 감소됨을 볼 수 있다. 당뇨병 환자(DN-)인 경우 체온이 감소후 약간의 증가치를 볼 수 있었다. [14]

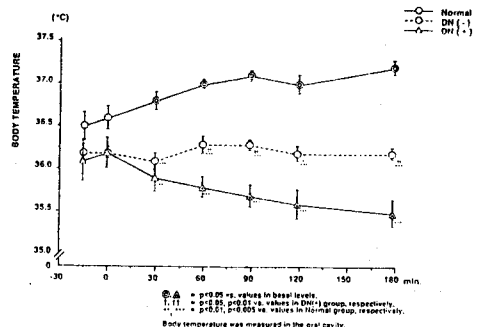


Fig.5 Changes of Blood Temperature during oral GTT in Normal, DN(-), and DN(+) group

정상인이나 당뇨병 입원 환자(DN-, DN+)의 경우 Power spectrum과 혈류량의 상관관계는 관계가 없는 것으로 생각되어진다. 신경성 질환을 볼 수 있는 당뇨병 환자(DN+)는 혈류량이나 Power Spectrum의 변화를 거의 볼 수 없다.

이러한 spectrum변화는 피부 혈류량이 일정하게 변화하는데도 주기성을 가지는 spectrum을 구성하는 요인을 찾아보면 모세혈관은 안정시보다 외부 자극에 의해 혈관이 20배 정도 증가된다. 혈류의 속도는 변화가 없으나 혈류량은 크게 증가될 것이다. 이러한 혈류량의 변화는 혈액의 비중이나 viscosity의 변화에 따라 영향을 받을 것이다. 그러므로 Laser Doppler에 의해 측정된 생체 신호는 단순한 혈류의 속도에 대한 신호가 아니라 모세혈관에서의 혈액의 비중이나 viscosity의 변화에 따른 혈관의 compliance나 혈관 저항의 변화를 의미하며 이러한 현상이 power spectral density의 변화로 나타내어지는 것으로 생각된다. 이것은 Basic Wave(BW)가 고감 신경을 차단하면 Basic Wave(BW)가 약해지거나 없어지며 말초 혈관을 조절하는 고감 신경의 지속적 활동에 의한 용적 맥파의 중요에 영향을 받는다는 Junichi 등의 발표와도 일치하는 것이다. [15]

그러나 Serum IRI검사에서 insuline의 농도는 insuline의 존형 당뇨병에서는 정상인과 거의 차이가 없는 것으로 나타난다. 그러나 정상인과 당뇨병 환자(DN-, DN+)의 뚜렷한 차이는 IRI절대치보다 당부하시험(Oral GTT)후 IRI치의 peak가 당뇨병 입원 환자(DN-, DN+)에서는 느리게 나타난다. 즉 정상인은 30분에서 1시간후 peak가 나타나는데 반해 당뇨병 입원 환자는 1시간 또는 1시간 30분후 peak가 나타난다. (그림 6)이 혈중 IRI peak가 늦게 나타나는 것은 당뇨병 입원 환자의 Insuline분비에 장애가 있음을 알 수 있다. IRI/Glucose가 현저하게 낮게 나타나는 저반응, 지연형을 보인다. [16-18]

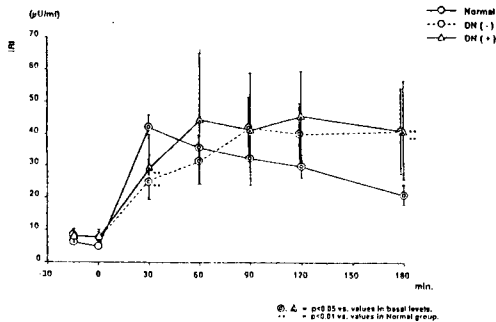


Fig. 6 Changes Of Serum IRI Concentrations during oral GTT in Normal, DN(-), and DN(+), group

Serum IRI농도의 변화는 FFT spectrum분석값에는 별 영향을 미치지 못하는 것으로 판단된다.

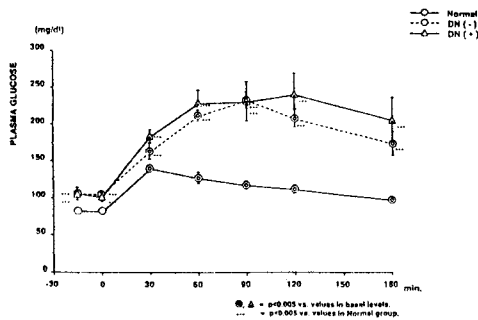


Fig. 7 Changes of Plasma Glucose Concentrations in Normal, DN(-), and DN(+), group

당부하시험 후 혈당치의 변화와 Power Spectrum의 관계를 나타내어보면 당부하시험(Oral GTT)후 혈당치의 변화는 30분에서 60분 사이에서 급격하게 변화함으로써 모세혈관의 혈당의 농도 변화를 FFT에서 Spectrum 분석치의 관계를 Spectrum/Glucose(P_G)로써 나타낼 수 있을 것이다. Power Spectrum의 변화가 가장 큰 0.02 - 0.166 Hz에서 Integral Power Spectrum과 Max Power Spectrum을 얻을 수 있었다. 당부하 시험(Oral GTT)후 Glucose의 시간대 변화량(그림7)은 경구 부여하는 포도당의 양에 따라 peak치만 다를 뿐 전체적인 분포곡선은 일정하게 변화한다. Glucose농도의 시간별 변화량은 정상인과 당뇨병 입원 환자(DN-, DN+)에서 얻을 수 있었으며, 그림8, a의 FFT에서 얻은 Power Spectrum의 변화량과 비교해보면 다음의 index로 표현할 수 있다.

$$P_G = \frac{\Delta \text{Power Spectrum}}{\Delta \text{Glucose}}$$

를 나타낼 수 있다.

P_G 의 index를 임상병력에 따라 정상인은 $P_G \cdot 1.0 \pm 0.2$.

$$P_G(DN-) = 0.3 \pm 0.1, \quad P_G(DN+) = 0.1 \pm 0.08$$

을 나타내고 있다.

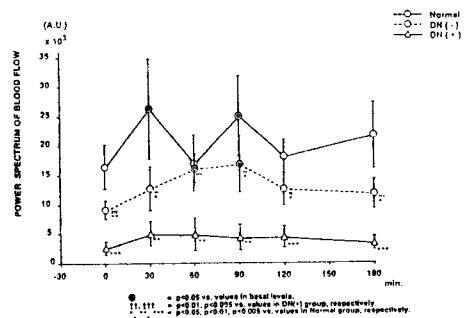


Fig. 8 (a) Changes of Power Spectrum during oral GTT in Normal, DN(-), and DN(+), group

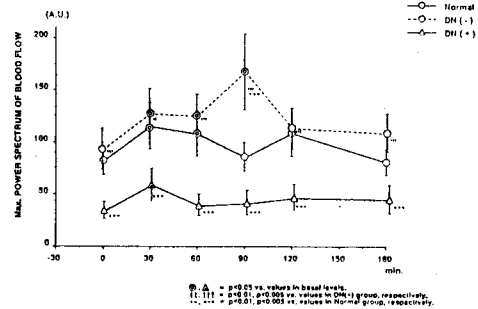


Fig. 8 (b) Changes of Max. Power Spectrum during oral GTT in Normal, DN(-), and DN(+), group

이러한 P_G index의 변화는 당뇨병의 초기, 이차성 당뇨병등 당뇨병 질환의 진행 정도의 척도를 나타낼 수 있으며 P_G index의 신뢰성이 높아 이용 가치가 있다고 생각되어진다. 이러한 사실은 혈류량의 계속, 혈류속도의 변화 등을 Spectrum분석에 의하여 순환계를 제어하는 자율 신경계 기능을 평가할 수 있는 가능성을 볼 수 있다.

5. 결론

- 1) 혈중 glucose의 증가에 따라 혈류량의 감소를 볼 수 있는 것은 혈류의 속도가 일정하다면 혈중 glucose은 vasomotion의 저항성 문제를 야기시키는 것으로 생각되어진다. 이러한 vasomotion은 혈액의 viscosity나 비중 혹은 compliance에 의한 혈관 저항 변화를 포함하는 것이다. 이것은 vasomotion을 제어하는 자율신경계의 문제를 가진 신경계질환 환자(DN+)의 경우에서 혈당변화에 전혀 혈류량이 변하지 않게 나타나는 것에서 설명될 수 있을 것이다. 혈류량의 회복곡선은 정상인의 경우 30분 후 insuline의 회복곡선과 일치하며 당뇨병환자(DN-)의 경우 insuline분비의 저반응, 지연성의 결과로 설명되어질 수 있다. [17,19]
- 2) vasomotion을 정상인의 경우 0.02에서 0.161Hz나 0.8-1.1Hz 사이의 특정주파수를 갖는다. 그러나 당뇨병 입원 환자(DN-, DN+)의 경우 전 주파수에 걸쳐 spectrum이 나타나고 있다. 이것은 vasomotion을 억제시키는 결과를 갖는 것이다.
- 3) 당의 분해는 신진대사 작용을 증가시켜 체온을 증가시키므로 혈당증가에 따라 정상인의 경우 체온이 서서히 증가되나 당뇨병 입원 환자(DN-, DN+) 경우 당부여후 높은 혈당치로 당분해 작용을 도리어 방해하는 것으로 생각되어진다.
- 4) Spectrum분석결과 그 에너지의 변화폭과 혈당치의 비인 P_G index는 정상인 $P_G=1.0 \pm 0.2$, $P_G(DN-)=0.3 \pm 0.1$, $P_G(DN+)=0.1 \pm 0.08$ 로서 비교적 큰 폭의 변화폭 볼 수 있으며 이러한 P_G index는 당뇨병 질환의 진행정도의 측도로 이용될 수 있을 것이다.
- 5) Laser Doppler에서 얻는 spectrum분석방법은 생리학적인 관점에서 혈행순환계를 조절하는 자율 신경계의 관계해석과 당뇨병 질환의 진행정도의 측도, 혈당의 비침습적 측정방법의 개발에 이용 가능하리라 생각된다. [20]

Reference

- [1]Cote, G.L. Fox, M.D., and Northrup, R.B., "laser Polarimetry for Glucose Monitoring," Ann. Inter. Conf. of the IEEE Eng. in Med. and Biol. Soc. Vol. 12, No. 2, pp476-477, Nov. 1990.
- [2]Cote, G.L. Fox, M.D., and Northrup, R.B., "Optical Polarimetric Sensor for Blood Glucose Measurement," Proc. of 16th Ann. NE IEEE Bioeng. Conf., pp 101-102: Mar. 26-27, 1990.
- [3]Shepherd, A.P.: History of Laser Doppler Blood Flowmetry. In Laser Doppler Blood Flowmetry. (ed. by Shepherd, A.P., & Oberg, P.A.), p. 1-16, Kluwer Academic, Boston, 1990.
- [4]Bonner, R.F. & Nossal, R.: Principles of laser Doppler flowmetry. In: Laser Doppler Blood Flowmetry. (ed. by Shepherd, A.P., & Oberg, P.A.), p. 17-45, Kluwer Academic Boston, 1990.
- [5]Nilsson, G.E., : Signal processor for laser Doppler tissue Flowmeters. Med. Biol. Comput. 22:343-348, 1984.
- [6]Johnson, J.M., et al.: Laser-Doppler Measurement of Skin Blood Flow : Comparison with Plethysmography. J. Appl. Physiol.:Respirat. Environ.Exercise Physiol. 56:798-803, 1984.
- [7]Laboratory standardization Panel. Current Status of Blood Cholesterol Measurement in Clinical Laboratories in the United States: A Report from the Laboratory Standardization Panel of National Cholesterol Education Program. Clinical Chemistry. 34:1:193-201(1988).
- [8]Koch, David D. et al. Testing Cholesterol Accuracy, Performance of Several Common Laboratory Instruments, JAMA 260:17:2552-2557(1990).

- [9]Stein, J. H., S. Boonjarern, C.B. Wilson, and T.F. Ferris. Alterations in intrarenal blood flow distribution. Methods of measurement and relationship to Sodium balance. circulation Res. 32: Suppl. 1: 61-72, 1973.
- [10]Diabetes Mellitus, Report of a WHO Study group. technical report series727. WHO Geneva, 1985.
- [11]Griffiths, Peter.r.: DeHaseth, James A., Fourier Transform Infrared Spectrometry. Wiley, New York, 1986.
- [12]Gerald L. Cote, Martin D.Fox, and Robert B. Northrop. "Noninvasive optical Polarimetric Glucose sensing using a True Phase Measurement Technique" IEEE Transaction ON Biomedical Engineering. Vol. 39, No. 7, July 1992.
- [13]Muller, A., "In vivo Measurement of Glucose Concentration with Lasers", Feedback-Controlled and Preprogrammed Insulin Infusion in Diabetes Mellitus, Workshop Scholars Reisenburg 1978, Georg Thieme Verlag Thieme-Stratton Inc., Stuttgart, New York 1979.
- [14]Browne, C.A., and Zerban, F.W., Physical and Chemical Methods Of Sugar Analysis, John Wiley & Sons Inc. New York, London: Chapman & Hall, Limited 1941.
- [15]Junichi Suganya, Satoshi iwase "Laser Doppler flowmetry" 일본 임상 50권 4호 55(723-728) 1992.
- [16]Yalow et al : Natural, 184 : 1648, 1959 : Akamura et al. : Bioch, Biophys. Res. Com 38 : 947, 970)
- [17]Serjrsen, P. Cutaneous blood flow in man Studied by freely diffusible radioactive indicators ,scand. J,clin,Lab,Invesf.,Suppl 93: 52-59,1967
- [18]G. Janatsch, J.D. Kruse-Jarres, R. Marbach and H.M. Jeise, "Multivariate Calibration for assays in clinical chemistry using attenuated totalreflection infrared spectra of human blood plasma". Anal. Chem. Vol. 61, pp 2016-2023(1989).
- [19]Turner, A.P.F., and Pickup, J.C., "Diabetes Mellitus: Biosensors for Research and Management", Biosensors(1): pp 85-115: 1985.
- [20]Peterson, C.M. Diabetes Management in the 80's. The role of Home Blood Glucose Monitor and New insulin Delivery Systems, Praeger Special Studies Praeger Scientific:1982.