

Rabbit의 당수치에 따른 모세혈관 혈류의 카오스적 분석에 대한 연구

최준영, 조승열, *김덕훈, 임종덕, 임재중, 남상희
인제대학교 보건대학 의용공학과
*마산전문대학 안경광학과

A Study of the Chaotic Analysis of Flow of Capillary Blood Vessel by glucose index

J. Y. Choi, C. Y. Cho, D. H. Kim, J. D. Im, J. J. Im, S. H. Nam
Department of Biomedical Engineering, College of Health
*Department of Occular-Optics, College of Masan

Abstract

The physiological systems have nonlinear complex phenomena. Expecially, the flow of capillary blood vessel has a nonlinear dynamic system. Thus, this study analyzes nonlinear characteristics of the flow of capillary blood vessel in physiological systems using chaotic tools(phase space reconstruction, correlation dimension, largest lyapunov exponent). Experimental data have been acquired from examining 10 rabbits. The results of chaotic analysis showed a decreasing largest lyapunov exponent and correlation dimension accordng to increasement glucose index. And we also know the chaotic behavior.

서론

인체의 physiological system들은 복잡하고 불규칙적인 운동을 보이고 있다.¹⁾ 특히 혈관계의 혈류운동은 아주 복잡한 운동을 보이고 있다. 이런 혈류운동에 대하여 기존에는 선형적인 분석으로 혈류운동을 예측하고 기술하였다. 이런 분석 및 simulation등이 대동맥같은 아주 큰 혈관들의 혈류

운동을 작은 오차의 범위에서 결정론적으로 예측할 수 있었다. 하지만 사람의 심리상태 및 질병에 따라 아주 불규칙적이고 전혀 예측할 수 없는 운동을 보이고 있는 모세혈관에 대해서는 선형적인 분석결과가 미래의 모세혈관의 운동에 대해서는 예측할 수가 없었다. 이것은 이 모세혈관의 혈류운동이 비선형적인 운동을 보여준다는 것이다. 이런 비선형적 운동 시스템의 분석으로 최근에는 혼돈이론을 적용하여 많은 분석 및 예측을 하고 있다. 기존 연구에서는 모세혈관에서의 혈류운동이 비선형적 특성을 가지는 카오스현상을 볼 수 있음을 알 수 있다.²⁾ 이에 본 연구에서는 rabbit의 모세혈관혈류운동이 비선형적으로 카오스적 현상을 나타냄을 재확인하고 모세혈관의 혈류운동에 영향을 주는 당(glucose)를 주입하여 당치(glucose index)가 증가함에 따라 모세혈관의 혈류운동이 비선형적으로 초기상태와 어떻게 차이가 나는지에 대해서 연구하고자 하였다. 이때 rabbit는 당치에 정상적인 혈류운동을 가지도록 당뇨병이 없는 생후 1년된 뉴질랜드산 rabbit를 10마리에 대해서 모세혈관혈류량을 측정하였고, 카오스분석 tool은 독일의 Biomedical System Analysis Institute of Physiology에서 제공한 SANTIS프로그램을 사용하여 분석하였다.³⁾

실험 방법

1. 실험대상

본 연구에서 사용된 rabbit는 뉴질랜드산 생후

Rabbit의 당수치에 따른 모세혈관 혈류의 카오스적 분석에 대한 연구

1년된 당뇨병에 대해서 정상인 rabbit를 사용하여 실험하였다. 정상상태를 유지하기 위해서 마취를 하여 초기안정상태에서 data를 획득한 후, 당을 주입하고 10분간격으로 채혈을 하여 당치를 측정하고, 그리고 혈류량을 10Hz간격으로 1500개의 data를 획득하였다.

2. 측정장비

본 연구에서는 혈류량을 측정하기 위하여 비침습적으로 측정할 수 있는 LDF(Laser Doppler Flowmeter)를 사용하였다. 이 LDF는 일본 ADVANCE社의 ALF21 LDF를 사용하여 측정하였다. 본 장비의 laser는 반도체 레이저를 사용한 파장 780nm로 이루어져 있고, 혈류량의 측정범위는 0 - 100 ml/min/100g이다. 그리고 측정범위는 1mm이다. 그리고 본 장비는 인체용으로 probe의 부착부위는 손끝의 지침혈류를 측정하는것인데, rabbit의 특성상 모세혈관이 잘 발달되어 있는 귀부분의 모세혈관의 혈류를 측정하였다.

3. 카오스적 분석

비선형 운동 시스템의 카오스적 분석방법에는 일반적으로 분포형태를 파악하는 정성적인 분석과 수치의 비교로 판단하는 정량적인 분석이 있다. 본 연구에서는 정성적인 분석의 상공간재구성도(phase space reconstruction map)과 정량적인 분석인 correlation dimension, largest lyapunov exponent⁴⁾ 등을 사용하여 비선형적 운동 시스템의 카오스현상을 초기당치와 증가당치에 대해서 비교분석하였다. 이에 관련된 분석이론을 간략하게나마 표현한다.

(1) Phase Space Reconstruction

일반적으로 일정한 주기로 획득된 data들은 단지 크기만을 나타내는 스칼라이다. 이런 스칼라값을 임의의 그 계가 지배하는 n차원에 대해서 벡터로 의 좌표로 나타내주는 것이 상공간재구성도이다.

임의의 주기 t로 획득된 데이터 $x(1), x(2), x(3), \dots, x(n)$ 가 있다고 가정하자. 이때 재구성의 주기 delay time을 τ 라 하면 n차원에 대한 상공간재구성의 좌표는 [식 1]과 같이 구성할 수 있다. 이렇게 구해진 n차원에 대한 좌표를 위상공간에 표시한 것을 attractor라고 하는데 이것이 위상공간에서 발산하지 않고 어떤 유한한 형태를 유지한다면 chaos 라고 한다. 이때 특이한 형태의 sttractor를 구성한 것을 strange sttractor⁵⁾라고 한다.

$$\begin{aligned} X(1) &= [x(1), x(1+\tau), \dots, x(1+(n-1)\tau)] \\ X(2) &= [x(2), x(2+\tau), \dots, x(2+(n-1)\tau)] \\ &\vdots \\ X(t) &= [x(t), x(t+\tau), \dots, x(t+(n-1)\tau)] \end{aligned} \quad \text{[식 1]}$$

(2) Correlation dimension

Phase space에서 재구성된 공간에 위치한 좌표간의 위상공간에서 공간적인 상관관계를 계산하여 나타내는 수치이다. 여기서 구하여진 값들의 그래프를 보고 우리가 알고자 하는 계를 결정하는 embedding dimesion, delaytime등을 대략적으로 구할수 있다. 상관관계차원은 일반적으로 Grassberger-Procaccia의 방법^{6,7)}으로 구하게 되는데 원리는 다음과 같다.

Phase space reconstruction에서 구했던 좌표공간에서

$$X^n(t_i) = [X(t), \dots, X(t+(n-1)\tau)]^T \quad \text{[식 2]}$$

기준 좌표 $X(t_i)$ 까지의 모든 좌표에서 거리는

$$|X(t_i) - X(t_j)| \quad \text{[식 3]}$$

와 같이 N-1 까지를 계산할 수 있다. 여기서 위상공간상의 상관관계를 correlation integral $C(r)$ 을 구하면

$$C(r) = \frac{1}{N^2} \sum_{i,j=1, i \neq j}^N \theta(r - |X(t_i) - X(t_j)|) \quad \text{[식 4]}$$

여기서 θ 는 Heavisible function에 의해서 다음과 같이 정의된다.

$$\begin{aligned} \theta(x) &= 0, \quad \text{if } x < 0 \\ \theta(x) &= 1, \quad \text{if } x > 0 \end{aligned} \quad \text{[식 5]}$$

그리고 소위 scaling region이라 말하는 r의 어떤 영역에서 $C(r)$ 은 r^d 와 비례적이므로,

$$C(r) = r^d \quad \text{[식 6]}$$

가 되고, d가 phase 공간의 attractor의 correlation dimesion이 된다.

$$d = \frac{\log c(r)}{\log(r)} \quad [\text{식 7}]$$

(4). Largest Lyapunov Exponent

일반적으로 lyapunov exponent의 정의는 초기조건 변화에 대하여 주어진 계가 시간이 지남에 따라 얼마나 민감하게 변화하는가에 대해 지수함수의 지수로 나타낸다. 여기서 이론적으로 구성된 model에서 구하는 이론과 실험적 data에서 구하는 이론은 조금은 차이가난다. 여기서는 실험적 data에서 lyapunov exponent를 구하는 가장 잘 알려진 Alan Wolf의 알고리즘⁸⁾을 설명한다. Wolf의 알고리즘에 의하면, 실험계에서 X(t)의 시계열이 주어진, M-차원 위상도표가 delay coordinates에 의해서 재구성된다. 즉, 상공간 재구성을 말한다. 여기서 최대 lyapunov지수는 고정된 evolution time간격으로 출발점들의 차이를 정규화시키며 대체된 출발점들이 그 전체 data 영역을 기준 궤적이 가로지를 때까지 이 과정은 반복되어 구해지게 되는데 그 관계식은

$$\lambda_1 = \frac{1}{t_M - t_0} \sum_{k=1}^M \log_2 \frac{L'(t_k)}{L(t_{k-1})} \quad [\text{식 8}]$$

과 같다. 여기서 M 은 출발점을 대체하는 횟수이다. 고정된 $\Delta = t_k - t_{k-1}$ 을 evolution time이라고 하는데 여기서는 일정한 값으로 선택하여 계산한다. 그리고 $L(t_{k-1})$ 는 k값에 따라 시작되는 출발점과 구성된 상공간좌표에서 가장 가까운 좌표까지의 거리이고, $L'(t_k)$ 는 설정한 Δ 일때의 출발점과 $L(t_{k-1})$ 를 구한 좌표점들이 각각 evolution time만큼 펼쳐진 나간시점에서 두 좌표의 거리를 구한값이다.

여기서 구해진 largest lyapunov exponent는 이 로적 모델에서는 "0"을 기준으로 "0"이면 noise난 준주기적 운동을 뜻하고, 양의 값이 나오면 chaos 현상이라고 하면 음의 값이 나오면 주기적인 운동이라고 한다. 하지만 실험적 data에서는 실험계에서의 noise 및 측정상의 오차가 어쩔수 없이 발생하기 때문에 준주기적인 기준점인 "0"값을 높은 값으로 선택해야한다.

결 과

1. Phase Space Reconstruction Map

[그림. 1]상공간에 재구성된 좌표들을 표시한 그림이다. 이 상공간재구성도는 4차원으로 구성된 좌표들을 4차원의 한 지점에서 바라본 3차원 투영 그림이다.

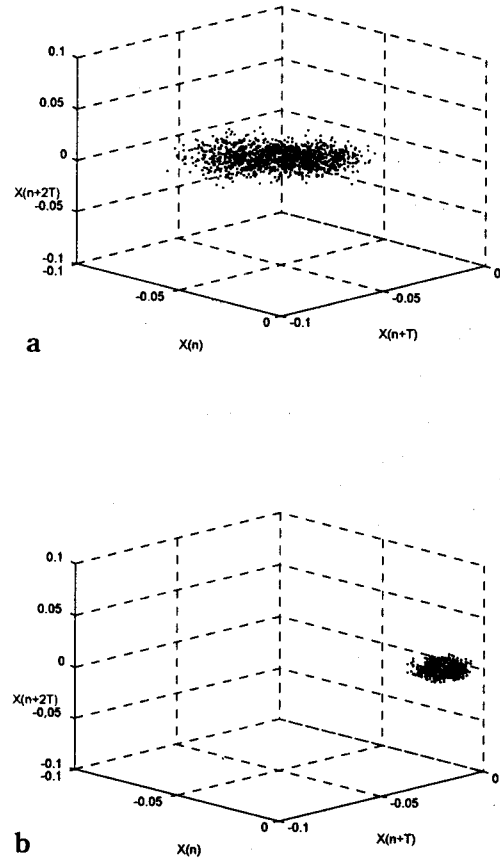


그림 1. 상공간재구성도(delay time=3)

(a)초기안정상태 (b)당주입후 최대당치

Fig. 1. Phase space reconstruction(delay time=3)
(a)initial stable state (b)Maximum glucose index after injection glucose

[그림 1].a의 초기안정상태에서 유한한 attractor를 구성함을 볼수 있다. 즉 chaotic현상을 볼수 있다. 그리고 당을 주입후 그 attractor의 분포궤적이 작아짐을 볼수 있다. 이것은 당의 주입으로 모세혈관의 혈류운동이 다소 감소함을 볼수 있다.

2. Correlation dimension

상관관계차원을 계산함에 있어서 Grassberger-Procaccia의 알고리즘으로 SANTIS에서 계산한 결과치는 embedding dimension을 4-6차원 까지 하고

임의의 반경 r 의 값을 0.01 - 0.1 까지, 그리고 delay는 3으로 정의하고 구하였다. 여기서 10마리의 rabbit에서 noise가 많이 포함된 5마리를 제외한 5마리에 대해서 평균값과 표준편차를 구하여 [표 1]에 나타낸다. 그리고 초기안정상태에서와 각각의 rabbit가 최대 당치까지 올라가는 시간대가 다르게 나타나서, 최대당치까지를 전체로 보고 중간당치 1과 중간당치 2를 선택하여 분석하였다.

표 1. Embedding dimension에 따른 상관관계차원
Table 1. Correlation dimension with Embedding dimension

Emb.Dim 상태	4	5	6
초기안정상태	1.978283 ±0.547978	1.964623 ±0.549491	1.95859 ±0.550566
중간당치 1	1.952815 ±0.682019	1.920278 ±0.692435	1.888935 ±0.703496
중간당치 2	1.272524 ±0.905729	1.232439 ±0.879071	1.196462 ±0.859634
최고당치	1.120322 ±0.861611	1.102993 ±0.815359	1.086347 ±0.777802

[표 1]의 상관관계차원값이 당치가 증가함에 따라 감소함을 볼수 있다. 여기서 상관관계차원이 큰값의 비정수일수록 카오스적인 현상을 보이고 있다. 즉, 당치가 증가함에 따라 모세혈관의 혈류운동이 덜 복잡하게 운동함을 의미한다고 볼수 있다.

3. Largest lyapunov exponent

최대 lyapunov exponent는 Wolf의 실험적 data에서 계산하는 알고리즘을 SANTIS에서 처리하여 계산하였다. 그리고 각각의 5마리의 rabbit에 대해서 [표 1]에서 상관관계차원을 구한 data를 사용하여 최대 lyapunov exponent를 구하여 그 평균치와 표준오차를 함께 구하여 [표 2]에 나타낸다. 이때 [표 1]에서 embedding dimension이 4차원일 때 더 큰값의 상관관계차원을 가지는 것을 볼수 있다. 그래서 embedding dimension의 4차원으로 선택하고 evolution time은 150, delay는 3, 최소 위상공간에서의 최소 반경의 궤적의 지름을 data. range에서 2%, 그리고 최대반경은 12%로 하여 계산하였다.

[표 2]에서 최대 lyapunov지수가 초기안정상태에서 0.01을 넘는 것으로 보아 rabbit의 모세혈관운동이 정상 rabbit로 모세혈관혈류운동함을 알수 있다. 그리고 당치가 증가할수록 최대 lyapunov

exponent가 감소함을 볼수 있다. 이것은 chaotic현상의 정도가 감소됨을 볼수 있다. 즉, 복잡한 모세혈관혈류운동이 불규칙적인 운동이 감소함을 의미한다.

표 2. 당치에 따른 최대 lyapunov exponent의 평균값과 표준편차

Table 2. Average & standard deviation of largest lyapunov exponent with glucose index

상태	largest lyapunov exponent
초기안정상태	0.016033 ± 0.000238
중간당치 1	0.013521 ± 0.001099
중간당치 2	0.008663 ± 0.001677
최고당치	0.005124 ± 0.003964

고찰

본 연구에서는 세가지의 chaos적 분석을 하였다. 상공간재구성도에서 유한한 attractor를 구성함으로써 모세혈관의 혈류운동이 카오스적인 현상을 나타냄을 알수 있었고, 그리고 당치가 증가함에 따라 정상적인 모세혈관의 혈류운동이 당에 의해서 정상적으로 운동하지 않는이유로 하여 attractor의 분포가 작아짐을 볼수 있었다.

상관관계차원분석에서 정수가 아닌 비정수로 당치가 증가할때보다는 초기안정상태의 상관관계차원이 큰 값으로 계산되어지므로 상관관계분석으로 카오스적 현상을 확인할 수 있었다. 역시 상관관계차원이 당치가 증가함에 따라 감소함을 볼수있었다.

카오스적 운동의 정도를 나타내는 최대 lyapunov exponent의 값도 역시 카오스현상을 확인 할 수 있었고, 당치가 증가함에 따라 상관관계차원처럼 감소함을 볼수 있었다.

하지만 이 실험에서는 10마리의 토끼중, 노이즈로 인하여 5마리밖에 처리하지 못한 것이 실험당시의 노이즈의 최소화해야함을 확인하였다. 그래서 여기서는 카오스적인 노이즈제거처리를 하지 않았지만 앞으로의 연구에서 노이즈제거를 하는 연구가 필요되어진다. 그리고 rabbit의 모세혈관운동은 정상적인 분석이나 정량적인 분석들이 카오스적인 운동을 함을 재확인하였다.

결론

카오스적으로 처리된 rabbit의 모세혈관혈류운동에 대해서 당치에 따라 다음과 같은 결론을 내릴수 있다.

1. Rabbit의 모세혈관혈류운동은 비선형적특성과 카오스적현상을 볼수 있었다.
2. 상공간재구성도에서 초기안정상태보다 최고당치일 때 attractor가 분포되어 있는 궤적의 넓이 감소함을 볼수 있었다.
3. 상관관계차원에서는 초기안정상태보다 당치가 증가함에 따라 상관관계차원이 감소함을 볼수 있었다.
4. 최대 lyapunov exponent가 상관관계차원과 마찬가지로 당치가 증가함에 따라 감소함을 볼수 있고, 초기안정상태에서 최대 lyapunov지수가 양의 값보다 아주 큰 값을 가지는 것으로 이 말초혈관운동계가 chaos적인 운동을 함을 볼수 있었다.

Physics Review Letters, 50, p346, 1983

7. Peter Grassberger and Itamar Procaccia, "Measuring the Strangeness of Strange Attractors", Physica 9D, pp.189-208, 1983
8. Alan Wolf, J.B.Swift, H.L.Swinney and J.A.Vastano, "Determining Lyapunov Exponent from a Time Series", Physica, Vol. 16D, pp.285-317, 1985

참고 문헌

1. A. L. Goldgerger. "Application of chaos to physiology and medicine", Applied chaos, pp. 321-331, Jhon Wiley & Sons Inc. ed, 1992
2. I. Tsuda et al. "Chaotic pulsation in human capillary vessels and its dependence on mental and physical condition", Int'l jour. of Bifucation and Chaos, Vol. 2, No. 2, pp. 313-324, 1992
3. J. M. Lee, K. S. Park, "A study on the Analysis of Nonlinear Characteristics of ECG", J. of KOSOMBE, Vol. 15, No. 2, pp.151-157, 1994
4. Ralf Vandenhouten, "SANTIS - a tool for Signal ANalysis and TIme Series processing", Biomedical Systems Analysis Institute of Physiology. 1996
(ftp.physiology.rwth-aachen.de)
5. Edward N. Lorentz, "Deteministic Nonperiodic Flow", Journal of the Atmospheric Science, Vol. 20, No. 2, pp.130 - 41, 1963
6. Peter Grassberger and Itamar Procaccia,