

토끼에 있어서 말초혈류운동의 비선형특성분석방법의 적합성에 관한 연구

남상희, 최준영, 이상훈
인제대학교 의공학과

초 록

인체의 생리기관의 운동은 매우 복잡하고 불규칙적인 운동을 보이고 있다. 특히 말초혈관의 운동은 매우 민감하고 복잡한 운동특성을 보이고 있다. 그중에서도 당(glucose)에 의한 운동은 매우 민감한 변화의 운동을 반응한다. 이런 운동을 분석하기에는 기존의 선형적인 분석방법으로 복잡한 혈류운동을 분석하고 예측하기에는 많은 문제점을 가지고 있다. 그래서 비선형적 운동계의 분석방법인 카오스이론의 시계열분석방법으로 분석하는 것이 적합하다. 이런 맥락으로 본 연구는 당의 주입에 의한 토끼의 말초혈류량의 스칼라적 데이터를 획득하여 시계열분석방법으로 다차원의 벡터로 재정의하여 말초혈관의 혈류운동이 카오스적 운동임을 재확인하고 비선형적분석방법의 적합성을 확인하고자 하였다. 그 결과 당 주입에 따른 혈당치의 변화에 따라 기존의 주파수분석 및 평균치분석에서 차이가 나타나지 않았지만 비선형적분석방법으로 분석한 결과 그 차이를 확인할수 있었고, 말초혈류의운동이 카오스적현상을 보임을 확인하였다.

서 론

인체의 physiological system들은 복잡하고 불규칙적인 운동을 보이고 있다.¹⁾ 특히 혈관계의 혈류운동은 아주 복잡한 운동을 보인다.²⁾⁻³⁾ 이런 혈류운동에 대하여 기존에는 선형적인 분석방법으로 혈류운동을 예측하고 기술하였다. 혈류의 운동은 혈관의 직경에 따라 크게 두가지로 나눌수 있는데 대동맥과 같은 아주 큰 혈관의 혈류운동이 있고 모세혈관과 같은 아주 미세한 혈관의 혈류운동이 있다. 대동맥과 같은 큰 혈관에서의 혈류운동에 대하여 혈류운동을 분석하고 예측하는 것은 대체적으로 적은 오차의 한도내에서 가능하였다. 그 이유는 대동맥과 같은 큰 혈관은 미세혈관처럼 아주 민감하거나 심한 연동운동을 하지 않고 혈류운동의 가장 기본이 되는 심장의 펌프압력에 의해서 운동하기 때문이다. 하지만 이런 큰 혈관의 혈류운동의 측정은 침습적인 방법을 동원하여야 하기 때문에 환자의 많은 고통을 주게 되었다. 하지만 모세혈관과 같은 미세혈관에서의 혈류운동의 측정은 비침습적인 방법으로 대부분 측정되어지기 때문에 환자의 부담을 적게 주게 되었다. 그러나 미세혈관에서의 분석은 미세혈관의 다양하고 복잡한 운동 특성을 가지고 있기 때문에 혈류운동의 분석 및 예측은 많은 오차를 가지게 되었다. 그리고 비침습적인 방법으로 data를 획득하기 때문에 획득된 data의 분석은 심장의 펌프힘에 의한 혈류운동에만 국한하여 운동하지는 않는다. 즉 혈류운동에 관련되는 말초혈관의 연동운동과 심장에서 작용하는 혈

이 연구는 1996년도 과학재단 학술진흥자유공모 연구과제지원에 의한 결과임.

압등에 의하여 변화폭이 모세혈관과 같은미세혈관의 혈류운동을 결정하게 된다. 또한 적혈구 한개정도의 크기밖에 되지 않는 모세혈관을 비침습적인 방법으로 측정하기 때문에 하나의 모세혈관혈류량을 측정할수 없으므로 변환기의 최소면적에 포함된 모세혈관다발 전체의 운동으로 간주하여 혈류운동을 측정하기 때문에 아주 변화가 심한 혈류운동의 벡터합으로 볼수 있다. 이런 이유들로 인하여 기존의 선형운동분석방법인 주파수 분석은 전체적인 주파수 차원만을 분석하는 이유로 하여 아주 낮은 저역주파수대는 거의 분석을 하지 못하고 잡음으로 처리하는 경우가 많았다. 하지만 이런 낮은 주파수대의 운동은 실제적으로 잡음이라고 보기 보다는 모세혈관자체의 연동운동과 모세혈관다발의 복잡한 혈류운동이라는 사실을 알게되면서 부터 이 저역주파수대의 분석을 시도하게 되었다.⁴⁾

이런 저역주파수의 분석은 일반적인 주파수분석의 선형적인 방법으로는 대략적인 분석에만 급급하고, 그리고 획득된 혈류량의 파형은 모세혈관다발의 한 영역의 복잡한 벡터합이므로 스칼라적 해석은 불합리하다고 볼수 있다. 이런이유들로 인하여 혈류운동의 분석 및 예측등에 많은 문제점들을 가지고 있기 때문에 비선형운동계의 분석방법인 혼돈이론분석을 이용하여 분석하는 연구들이 많이 진행되어져 왔다. 이 혼돈분석은 단순한 스칼라값으로 구한 혈류값을 새로운 비선형운동계의 차원에 적당한 벡터로 재구성하여 전체적인 비선형운동의 궤도를 확인하는 상공간재구성도(Phase Space Reconstruction's Map)와 같은 정성적인(Qualitative)방법으로 구현하여 간단히 확인할 수 있다. 즉 상공간 재구성을 통하여 우선 카오스적 현상을 보이는지를 대략적인 확인을 할수있다. 즉 아주 게, 하지만 유한한 궤도(attractor)를 표현하게 되면 카오스적 운동을 보임을 알수 있다. 이런 혼돈이론중에 하나인 시계열분석은 기존의 연구에서 비선형적인 특성 및 혼돈현상을 증명하였다.⁹⁾⁻¹⁰⁾ 이런 맥락에서 본 연구는 인간의 말초혈류의 비선형운동특성을 분석하기전에 동물실험에서 말초혈류운동에 많은 영향을 미치는 당(glucose)를 주입하여 주입하기 전과 주입 후, 어떤 차이를 나타나는지를 혼돈이론를 적용하여 분석하고자 하였다. 그 내용으로 토끼에 있어서 모세혈관의 혈류운동이 카오스적 현상을 나타나는지를 간단한 정성적인 분석방법인 상공간재구성도를 통하여 재 확인하고, 말초혈류의 운동이 비선형적운동의 분석방법인 카오스적분석의 적합성을 확인하고자 하였다. 또한 이런 비선형적 분석방법으로 해석하기전에 기존의 방법인 주파수분석과 통계적분석방법을 먼저 분석하여 그 차이를 확인하였다. 본 연구에서 실험방법 및 분석방법은 당치에 정상적인 혈류운동을 가지도록 당뇨병이 없는 생후 6개월 뉴질랜드산 토끼 10마리에 대해서 모세혈관혈류량을 측정하였고, 당의 주입은 5%, 20%, 50% glucose를 각각 3마리씩 주입하여 그 결과의 혈류파형을 구하였다. 카오스분석 방법은 시계열분석방법인 상공간재구성 방법을 이용하고, 단면을 가지적으로 보기 위한 poincare's map을 이용하여 분석하였다.

실 험 방 법

1. 실험대상

본 연구에서 사용된 rabbit는 뉴질랜드산 생후 6개월된 10마리의 당뇨병에 대해서 정상 rabbit를 사용하여 실험하였다. 정상상태를 유지하기 위해서 마취를 하여 초기안정상태에서 data를 획득한 후, 당을 주입하고 10분간격으로 채혈을 하여 당치를 측정하고, 그리고 혈류량을 10Hz간격으로 각각 1500개의 data를 획득하였다.

2. 측정장비

본 연구에서는 말초혈류량을 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 지첨혈류를 측정하는것인데, rabbit의 특성상 모세혈관이 잘 발달되어 있는 귀부분의 모세혈관의 혈류를 측정하였다.

3. 분석

획득된 데이터의 분석은 기존의 대표적인 파형분석방법인 Power Spectrum을 처리하였고 혈류파형에서 평균혈류량을 구하였다. 그리고 비선형 운동특성을 분석하기 위하여 카오스이론인 시계열분석(Time Series Analysis)방법을 이용하여 처리하였다. 시스템의 카오스적 분석방법에는 일반적으로 분포형태를 파악하는 정성적인 분석과 수치의 비교로 판단하는 정량적인 분석이 있다. 본 연구에서는 정성적인 분석의 상공간재구성도(phase space reconstruction map)와 poincare's map으로 분석하였다. 이렇게 사용한 분석방법으로 비선형적 운동 시스템의 카오스현상을 초기혈당치와 최대혈당치에 대해서 비교분석하였다. 이에 관련된 분석이론을 간략하게나마 표현한다.

A. 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 chaos라고 한다. 이때 주기적인 궤도 또는 한정된 사이클로부터 위상적으로 구별되어지는 attractor를 strange attractor^{(11)~(14)}라고 한다.

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

[식 1]

B. Poincare's Map

이 Poincare's Map은 위에서 상공간재구성에 의해서 3차원이상으로 구성된 궤도에서 원하는 단면을 본 것이다. 3차원으로 구성된 좌표이지만 평면에 3차원적으로 나타내므로

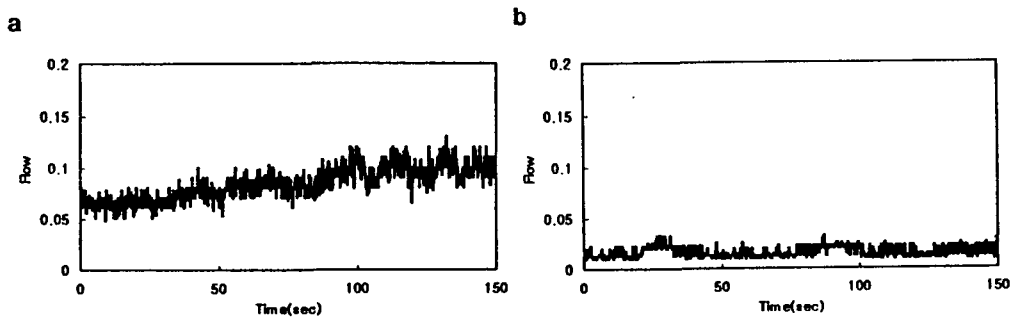
그 궤도의 내부구조를 알수가 없다. 이런 단점을 보완하기 위하여 원하는 부위를 절단면으로 나타내어서 공간적인 끝개의 구조를 평면적으로 확인하는 것이다.

결과 및 고찰

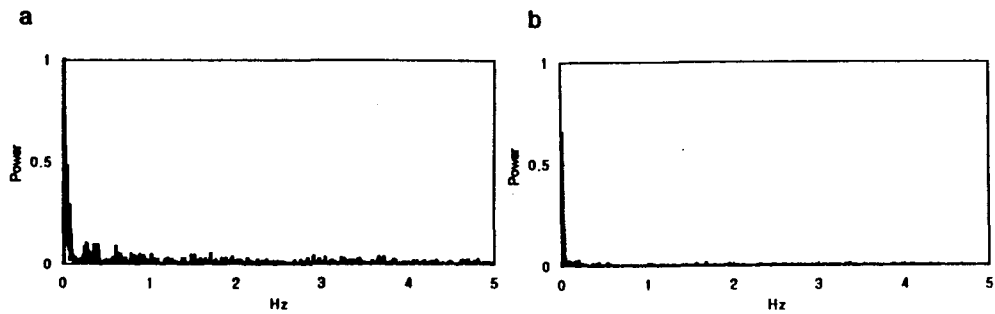
1. Time Series 와 Power Spectrum

[그림 1]는 당을 주입하기전 초기 안정상태에서와 당 주입후 최고혈당치에서의 혈류의 파형을 보여주고 있다.

[그림 2]은 [그림 1]에 해당하는 신호를 기존의 선형적분석방법인 주파수분석을 한 power spectrum이다.



[그림 1]. a. 당 주입전 초기안정상태의 시계열 혈류파형, b. 당 주입후 불안정상태(최대혈당치)에서의 시계열 혈류파형



[그림 2]. a. 당 주입전 초기안정상태의 power spectrum, b. 당 주입후 불안정상태(최대혈당치)에서의 power spectrum

[그림 1]과 [그림 2]에서 시계열 및 주파수 계열에서는 어떠한 주관적인 판단 및 분석으로는 초기안정상태와 혈당치가 증가한 불안정상태에서의 차이를 나타낼수 있다. 이것은 어떤 정확한 근거나 정확한 수치를 표현해주는것은 아니다. 즉 [그림 2]에서 볼수 있듯이 저주파대의 주파수가 가장 크게 포함되어져 있음을 알수 있을 뿐이다. 그리고 이 저주파대의 운동은 혈관자체의 운동을 의미하는 것은 예상된다. 그 이유는 말초혈관의 혈류운동은

심장에 의한 펌프력보다는 혈관자체의 연동운동에 의한 흐름이 대부분이기 때문이다. 그리고 이 혈관운동은 혈액이나 자유신경계의 변화에 따라 예측할 수 없는 연동운동을 하기 때문에 카오스적분석이 이 혈관의 운동에는 아주 타당할것으로 예상된다. 그 이유는 여기서 카오스적분석이라는 개념자체가 비선형적운동의 특성을 분석하고자 하는 목적이기 때문에 예측하기 할수 없는 미세혈관의 연동운동의 분석에는 카오스적 이론이 “결정론적 불예측성”에 적합하다고 할수있다.

주파수 차원의 power spectrum은 통계적인 개념일 뿐이지 시간에 따라 어떤 움직임을 나타내는지에 대해서는 분석할 수 없다. 다만 일정한 시간동안 획득된 전체적인 혈류파형에서 단지 몇 Hz대의 주파수 성분이 많다는 의미만 부여 할 수 있다. 즉, 다시말해서 말초혈관의 운동에 대해 판단 할 근거로는 부족한 것이다. 그리고 생체신호의 카오스적 분석은 주로 저주파대의 신호가 크게 분포된 신호에서 대부분 분석을 하고 있다. 이런점에서 볼 때 말초혈관과 같은 심리적인 상태나 질병등에 의한 혈류운동의 변화에 대해서는 기존의 주파수분석뿐 아니라 카오스적분석으로 분석을 하여야 할것으로 사료된다.

[표 1]. 당 주입전 초기안정상태와 당 주입후 불안정상태(최대혈당치)에서의 투입된 glucose 농도에 따른 평균혈류량(각 농도에 따른 3마리의 토끼의 혈류량 평균)

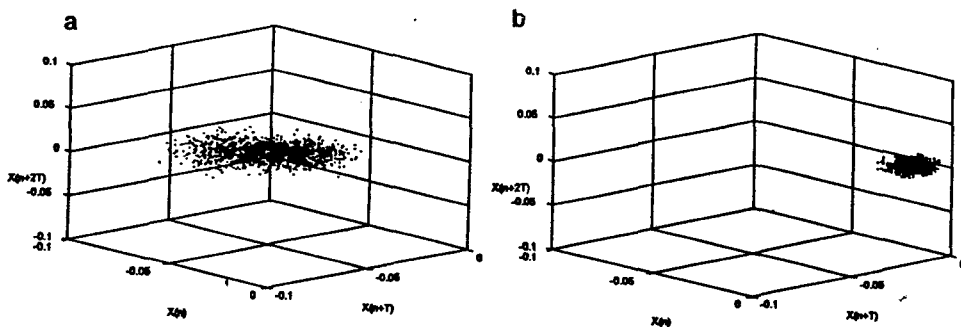
[단위 : ml/min/100g]

구분	5% glucose injection	20% glucose injection	50% glucose injection
안정상태(최저혈당치)	0.084071	0.110471	0.075547
불안정상태(최대혈당치)	0.015558	0.107711	0.067749

혈류량의 평균값의 분석에서는 [표. 1]에서 주입된 당에 의해서 혈류량의 변화는 발견 할 수 없었다. 즉 전체적인 혈류량의 대표값으로는 당주입에 의한 혈당치의 증가에 다른 비정상상태, 즉 불안정상태를 혈류량의 비교로는 판단할수가 없다. 그리고 일반적으로 신체의 체중, 혈관의 크기에 따라 혈류량은 다르게 나타난다. 그러므로 이런 혈류량의 평균값으로 전체적의 혈류운동의 특성을 분석하기에는 적합하지 않다.

2. 상공간재구성도 및 Poincare's Section

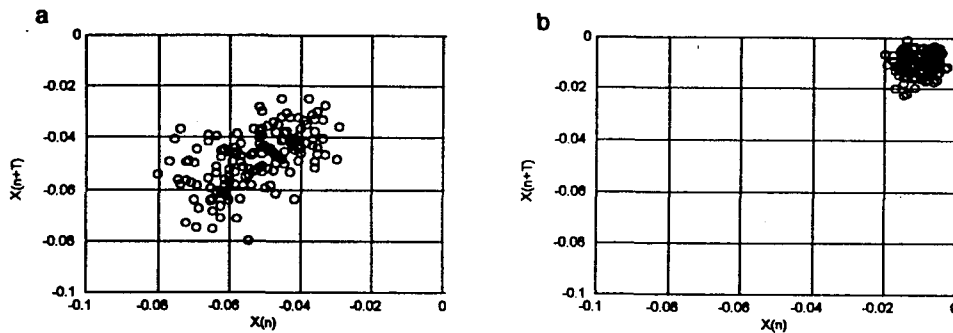
[그림 3]는 상공간재구성(Phase space reconstruction)에 의한 구성된 좌표를 표시한 것이다.



[그림 3]. 상공간재구성도(delay time=3), a. 초기안정상태, b.당주입후 불안정상태

[그림 4]는 [그림 3]에서 재구성된 attractor에서 가시적으로 쉽게 보기위한 방법인 Poincare's section이다. 이때 $t(n+2T)$ 가 "0"인 단면을 표시한다.

상공간재구성도에서 표시된 궤적은 초기안정상태에서는 상공간에서 넓게 분포됨을 볼수 있다. 그리고 상공간에서 attractor를 구성하였고, 카오스적인 현상으로 복잡하고 불규칙적인 운동을 함을 볼수 있었다. 하지만 당치가 증가함에따라 혈류파형에 영향을 주게 되어서 상공간재구성에서는 초기 안정상태보다 당의 주입에 의하여 혈당치의 증가로 인하여 궤적의 분포가 감소함을 볼수가 있다. 이것은 일반적으로 알고 있는 상식으로 정상상태일 때 어떤 규칙적인 운동을 할것이고, 비정상적일때는 예측할 수 없는 운동을 할것으로 예상되는것과는 반대의 현상을 나타내게 된다. 즉 정상상태에서는 말초혈류에 작용하는 많은 인자들이 혈당치 증가에 의해 작용인자들이 감소하던지 아니면 혈당치의 증가가 다른 말초혈류에 관여된 인자들 보다 더 큰 작용에 의해서 운동함을 의미한다. 즉 정상상태일때는 카오스적정도가 크고 비정상상태일때는 카오스적인 정도가 적어서 주기적인 운동이나 아니면 간단한 몇 개의 인자들에 의해서 운동함을 말하는 것이다. 이것이 생체카오스의 특징으로 말할 수 있다.



[그림 4]. Poincare's Map(delay time=3), a. 초기안정상태, b. 당주입후 불안정상태

결 론

본 연구에서는 다음과 같은 결론을 내릴수 있다.

1. 토끼에 있어서 말초혈류의 운동의 분석을 기존의 주파수 분석 및 혈류량의 평균값의 분석의 결과에서는 당의 주입전의 초기안정상태와 당주입에 의한 혈당치증가의 불안정상태와의 차이를 볼수 없었다.
2. 상공간재구성도에서 당 주입전의 초기안정상태에서는 카오스적인 운동을 나타내는 attractor를 확인 할 수 있었다. 그리고 최고혈당치의 불안정상태에서의 상공간재구성도의 궤도가 정상초기상태보다 더 좁게 분포되어 카오스적 현상이 적게 나타났다. 즉, 다시말해서 말초혈류운동은 비선형적인 카오스적현상을 나타냈다.
3. 말초혈류의 운동은 아주미세하고 시시각각 복잡한 운동의 형태를 나타내고 있다. 이런 복잡한운동의 분석은 스칼라값으로 획득된 혈류량의 파형을 기존의 선형적인 주파수분석 또는 평균값등으로는 분석하는 것 보다 비선형적인 카오스분석방법인 시계열분석방법이 적합하다.

참고문헌

1. A. L. Goldberger. "Application of chaos to physiology and medicine", *Applied chaos*, John Wiley & Sons Inc. ed(1992), pp.321-331.
2. J. Sturis, C. Knudsen, N. M. O'Meara, J. S. Thomsen, "Phase-locking regions in a forced of slow insulin and glucose oscillations", *American Institute of Physics-CHAOS*, 5(1), 193-197 (1995)
3. G. Sparacino, C. Cobelli, "A stochastic deconvolution method to reconstruct insulin secretion rate after a glucose stimulus", *IEEE Trans. BioMedical Engineering*, 43(5), 512-529(1996)
4. Kevin. B. Shane A., Michael. A., Patricia M., Martin D., Aaron I., "Impaired peripheral vasomotion in diabetes", *Diabeties Care*, 19(7), 715-721(1996)
5. A. Babloyantz and A. Destexhe, "Is the normal heart a periodic oscillator ? ", *Biological Cybernetics* 58, 203-211(1988)
6. Goldberger, "Is normal heartbeat chaotic or homostatic ? ", *New Physiol. Sci.* 6, 87-91(1991)
7. I. Tsuda et al. "Chaotic pulsation in human capillary vessels and its dependence on mental and physical conditions", *Int'l jour. of Bifucation and Chaos*, 2(2), 313-324(1992)
8. M. Merri. et. al., "Dynamic analysis of ventricular repolarization duration from 24-hour Holter recording", *IEEE BME*, 40(12), 1219-1225(1993)
9. 최준영, 조승열, 김덕훈, 임종덕, 임재중, 남상희, "Rabbit의 당수치에 따른 모세혈관 혈류의 카오스적 분석에 대한 연구", *대한의용생체공학회 추계학술대회 논문집*, 258-262(1996)
10. 김덕훈, 최준영, 이상훈, 고한우, 남상희, "당뇨병환자와 정상인의 말초혈관혈류의 비선형적 운동계 분석에 대한 연구", *대한의용생체공학회 추계학술대회 논문집*, 363-367(1996)
11. J. M. Lee, K. S. Park, "A study on the Analysis of Nonlinear Characteristics of ECG", *J. of KOSOMBE*, 15(2), 151-157(1994)
12. Peter Grassberger and Itamar Procaccia, "Measuring the Strangeness of Strange Attractors", *Physoca* 9D, 189-208(1983)
13. B. C. Lee, M. H. Lee, "Nonlinear Time Series Analysis of Biological Chaos", *J. of KOSOMBE*, 15(3), 347-354(1994)
14. Ralf Vandenhousten, "SANTIS-a tool for Signal ANalysis and TIme Series processing", *Biomedical Systems Analysis Institute of Physiology*. 1996 (<ftp:physiology.rwth-aachen.de>)

The Study of Compatibility for Method of Analysis of Nonlinear Characteristics of Blood Flow of Peripheral in Rabbit

Sang Hee Nam, J. Y. Choi, S. H. Yi
Department of Biomedical, University of Inje

Abstract

The human physiological systems are so complex and irregular dynamics. Dynamics of peripheral blood vessel, in particular, have quite sensitive and complex. Before, the linear analytic method have been used to analyze the system. But, the method have many problems to predict the following results. In the other hand, the nonlinear analytic method, chaotic time series analysis method, is suitable for measuring complex, vary system. In this study, the scalar data of the blood flow of peripheral blood vessel of rabbits, in accordance with injection of glucose, was obtained and redefined as multi-dimensional vectors, with time-series analytic methods. This study also intended to confirm that the peripheral blood flow is chaotic dynamics and evaluate the availability of non-linear analytic method. As a result, the existing FFT, and mean could show the difference of blood flow of peripheral blood vessel by injection of glucose, but the nonlinear analytic method could show the definite difference. The hemodynamics is a chaotic phenomenon.

Key words : Nonlinear dynamics, Chaos, Phase Space Reconstruction Map, Poincare's Map