

말초혈관 혈류에서 진폭-스펙트럼-밀도 분석에 의한 당뇨병에서의 신경병증 및 갑상선 기능 유무 분류

남상희, 최준영

인제대학교 보건대학 의용공학과

최근에 당뇨병이 말초혈관 혈류흐름에 치명적인 영향을 준다는 의학보고에 따라 기존의 혈액체취를 통한 혈액 속의 당치를 측정하는 방식 대신에 고분해능을 가진 LDF(Laser Doppler Flowmeter)를 이용하여 말초혈관 혈류를 측정하여 정상인과 당뇨병환자와의 차이점에 대하여 연구하였다. 여러 가지 분석 방법중, 본 연구에서는 주파수영역에서의 ASD방법을 통하여 그 차이를 분석하였다. 실험대상은 음성 신경병증, 양성 신경병증, 갑상선 기능 항진증, 갑상선 기능 저하증 등 4개의 당뇨병환자군과 당뇨병에 대한 정상군에 대하여 LDF를 측정하였다. 그 결과 모든 당뇨병환자군은 정상인에 대하여 모든 진동수영역에서 낮은 ASD를 가져 당뇨병이 말초혈관 혈류운동에 손실을 가져옴을 확인하였고, 신경병증을 가진 환자와 갑상선기능저항증 당뇨병환자군은 거의 모든 진동수 영역에서 낮은 ASD를 가졌다.

서 론

당뇨 발생원인에 대한 생리적인 현상은 많이 연구되어 왔으며, 당뇨 유무에 대한 진단은 침습적인 방법으로 혈액 속의 당치를 측정함으로써 판단되어 왔다. 말초혈관 혈류운동에 대한 연구로, 비침습적인 방법인 ultrasonic echo-tracking 기기를 이용한 말초혈관 지름 측정[1]과 LDF(Laser Doppler Flowmeter)를 이용한 혈류흐름 측정[2]이 있다.

최근에, 당뇨병이 말초혈관 혈류흐름에 치명적인 영향을 준다는 연구 논문이 발표되었다[3][4]. 이 논문은 정상인에 비하여 당뇨병환자가 말초혈관 혈류운동의 0.017~0.033Hz인 영역에서 진폭-스펙트럼-밀도(Amplitude Spectral Densities, ASD) 방법을 통해서 말초혈관 혈류흐름에 손상이 있음을 보였으며, 당뇨병환자를 인슐린의존(IDDM)과 인슐린비의존(NIDDM)으로 구분하여 분석한 결과, 이들 두 당뇨병환자 그룹에 대해서는 거의 차이가 없음이 보고되었다. 한편, 말초혈관의 혈류는 실제로 아주 비선형적인 동력학적 관계를 통해서 복잡한 운동을 가진다. 이러한 비선형적인 연구접근으로 혼돈이론을 도입하고 있다[5][6]. 이 논문은 말초혈관 혈류흐름이 비선

형적인 행동을 가지는 요인을 혈관의 자체 연동운동, 호흡운동, 심장운동으로 제시하고 있으며, 정상인의 말초혈관 혈류흐름이 당뇨병환자의 그것보다 혼돈적인 행동을 가짐을 끌개, 최대 리야프노프 지수, 국소적 리야프노프 지수를 통해서 보이고 있다.

본 논문에서는 말초혈관 혈류운동이 비선형적인 동력학을 주는 요인과 정상인이 당뇨병환자보다 혼돈적인 행동을 가지는 이유, 즉 당뇨가 혈류운동에 손상을 주는 이유를 밝히기 위해 혈류흐름에 관여하는 진동수 영역의 ASD분석 방법을 적용한다.

말초혈관의 혈류는 전역적으로 신경계(nervous)에 의해서, 지역적으로는 혈관의 아주 가까운 부근의 환경조건(environmental conditions)에 의해서 제어된다. 말초 혈관운동은 소동맥들(arterioles)과 소정맥들(venules)의 혈관-지름(vessel diameter)의 자발적으로 발생하는 울동적인 진동으로 정의된다 [7]. 이러한 혈관지름의 울동적인 운동은 혈관의 혈류흐름에 대한 저항을 줄이는 효과를 준다. 정상인보다 당뇨병환자는 혈액 속에 당을 많이 포함하고 있기 때문에, 이러한 당은 혈관 벽에 접촉되어 혈류흐름에 대한 점성적인 효과와 혈관의 비탈력성을 제공하게 된다. 이러한 결과로 혈류흐름에 변화가 발생하며, 혈관병과 같은 합병증을 유발시킨다.

본 연구는 비침습적인 방법인 LDF를 이용한 말

초혈관 혈류흐름을 측정하여, ASD분석 방법으로 당뇨가 말초혈관의 혈류흐름에 미치는 영향과, 당뇨병환자를 신경장애 음성반응 환자와 양성반응 환자, 갑상선기능항진 환자, 갑상선저하 환자로 구분하여, 이들이 말초혈관 혈류흐름에 관여하는 효과를 조사하여, 정상인과 당뇨병환자의 각각의 그룹들에서 말초혈관 혈류흐름에 관여하는 진동수 영역의 진폭에 분명한 차이가 있음을 밝힌다.

실험 및 이론

실험 대상 그룹은 건강한 정상인(Normal, 17명), 신경장애 음성반응 당뇨병환자(DM Neuropath negative, DM_Nn, 8명), 신경장애 양성반응 당뇨병환자(DM Neuropath positive, DM_Np 7명), 갑상선기능항진 당뇨병환자(DM Hyperthyroid, DM_Hyper, 9명), 갑상선기능저하 당뇨병환자(DM Hypothyroid, DM_Hypo, 6명)으로부터 안정한 상태에서, 수지배면부에서 비침습적인 LDF를 이용하여 혈류흐름을 측정하였다. 실험장비의 제원은 아래 표1과 같다.

표 1. 실험장비(LDF) 제원.

Laser	반도체 레이저, 파장 780nm
정격용량	2mW
측정범위	1mm
혈류량	0-100ml/min/100g
Sampling frequency	5Hz

말초혈관 혈류에 관여하는 진동자들의 진동수 영역에 대한 ASD를 조사하기 위해 보편화된 Discrete Fouier Transform 분석을 적용한다[8]. 이 분석의 기본 이론은 다음과 같다. 실험계로부터 sampling interval(Δ)로 측정된 N 개의 불연속 데이터, 식(1)과 같이 함수 h_k 로 정의된다.

$$h_k \equiv h(t_k), \quad t_k \equiv k\Delta, \quad k = 0, 1, 2, \dots, N \quad (1)$$

Special frequency f_c 는 $f_c \equiv \frac{1}{2\Delta}$ 로 정의된다. 본 실험에서는 Special frequency는 $f_c = 2.5 \text{ Hz}$ 이다. 진동수영역은 $-f_c \leq f_n \leq f_c$ 가 된다. f_n 은 식(2)과 같이 정의된다.

$$f_n \equiv \frac{n}{N\Delta}, \quad n = -\frac{N}{2}, \dots, \frac{N}{2} \quad (2)$$

따라서, N 개의 불연속적인 함수 h_k 의 Discrete Fourier transform은 식(3)의 마지막 형태로 주어진다.

$$H(f_n) = \int_{-\infty}^{\infty} h(t) e^{-2\pi i f_n t} dt \approx \sum_{k=0}^{N-1} h_k e^{-2\pi i f_n t_k} \Delta \\ = \Delta \sum_{k=0}^{N-1} h_k e^{-\frac{2\pi i k n}{N}} \quad (3)$$

ASD, $A(f_n)$ 는 $H(f_n)$ 에 의해서 식(4)과 같이 정의된다.

$$A(f_n) \equiv \sqrt{H(f_n)H^*(f_n)} \quad (4)$$

결 과

비침습적인 방법인 LDF를 이용하여 수지배면부의 말초혈관으로부터 그림1과 같이 시간에 따른 혈류흐름을 측정하였다. 측정된 혈류흐름은 비주기적이며 복잡한 양상을 보인다.

말초혈관의 혈류흐름에 영향을 주는 주된 요인은 신경계, 심장계, 호흡계 그리고 말초혈관의 연동운동으로 설명되어 왔다. 말초혈관 혈류흐름에 나타난 진동수 영역을 아래의 네 영역으로 나눈다. 그림2에 이들 진동수 영역에 대해서 자세하게 설명되어있다. 제1영역은 신경계의 영향에 대한 효과로 가정되는 매우 낮은 진동수(Very Low Frequency, VLF, 0.0073-0.0513Hz) 영역이며, 제2영역은 말초혈관 연동운동의 영향에 대한 효과로 기인된 낮은 진동수(Low Frequency, LF, 0.0537-0.1489Hz) 영역이며, 제3영역은 호흡계의 영향에 대한 효과로 알려진 높은 진동수(High Frequency, HF, 0.1514-0.3003Hz) 영역이며, 제4영역은 심장의 관련된 매우 높은 진동수(Very High Frequency, VHF, 0.7495-1.25Hz) 영역이다.

실험 대상의 각 그룹에 대해서 FFT분석 방법으로 ASD를 구하여 각 그룹에 대한 ASDM (Amplitude Spectral Densities Mean)을 계산하였다. 각각의 진동수영역에 대한 각 그룹의 ASDM은 그림 3과 같다.

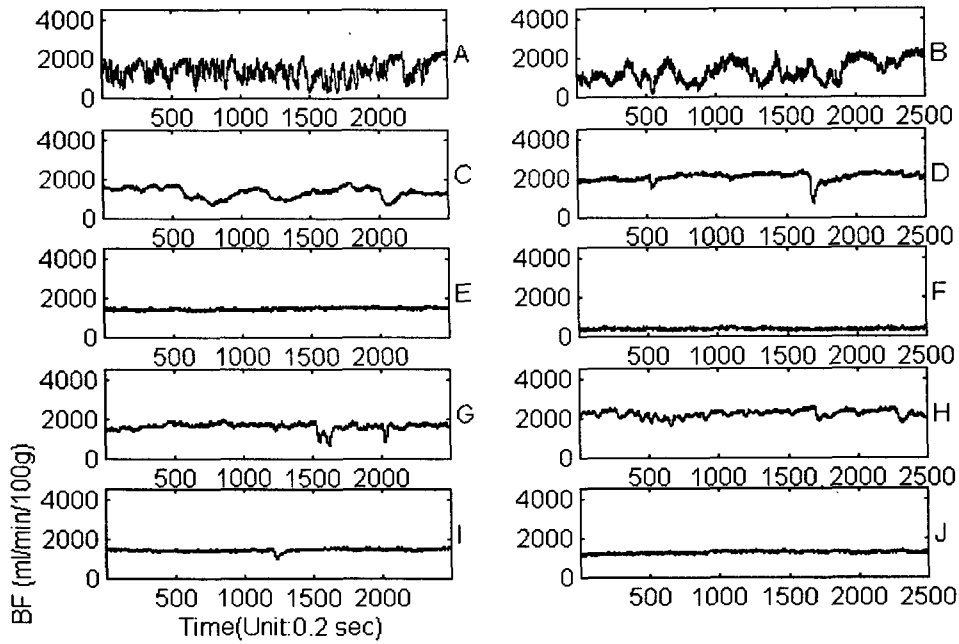


그림 1. 말초혈관(수지배면부)에서의 시간에 따른 Blood Flow(BF): Normal(A, B), DM_Nn(C, D), DM_Np(E, F), DM_Hyper(G, H), DM_Hypo(I, J). 단위 [0.2sec].

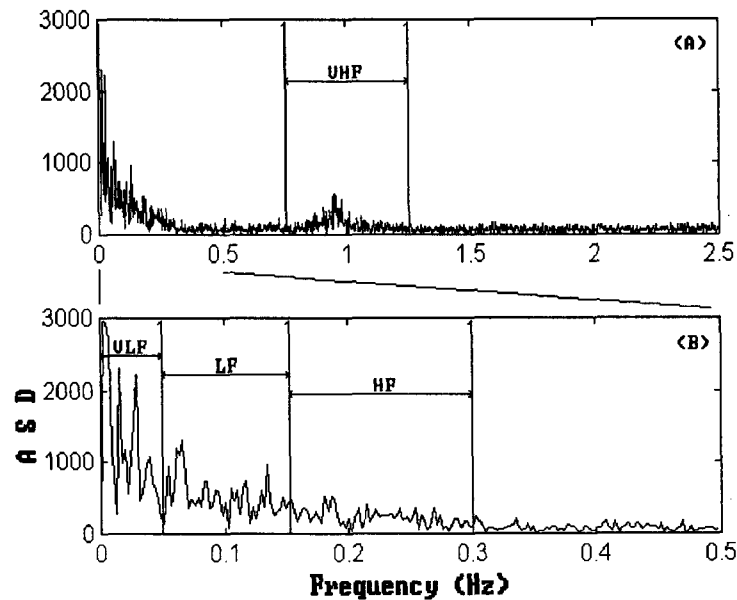


그림 2. 말초혈관으로부터 측정된 혈류흐름(blood flow)을 FFT분석 방법을 적용하여 진동수에 따른 진폭-스펙트럼-밀도(Amplitude Spectral Densities, ASD). (A)전체 진동수영역(0~2.5Hz)에서, VHF(Very High Frequency, 0.75~1.25Hz). (B) 진동수영역(0~0.5Hz)에서, VLF(Very Low Frequency, 0.0073~0.0513Hz), LF(Low Frequency, 0.0537~0.1489Hz). HF(High Frequency, 0.1514~0.3003Hz).

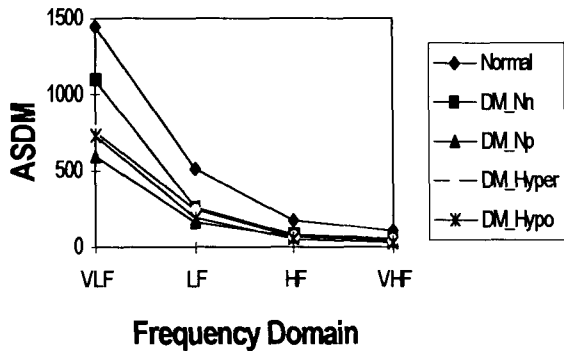


그림 3. 실험 대상의 각 그룹에 대해서 각각의 진동수 영역의 진폭-스펙트럼-밀도-평균(ASDM). 진동수 영역의 설명은 그림2와 같다.

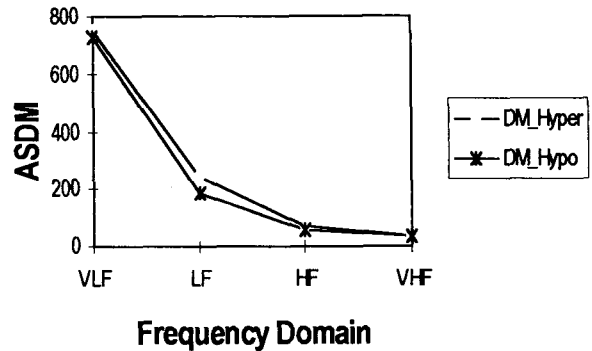


그림 5. DM_Hyper와 DM_Hypo에 대해서 각각의 진동수 영역의 진폭-스펙트럼-밀도-평균(ASDM). 진동수 영역의 설명은 그림2와 같다.

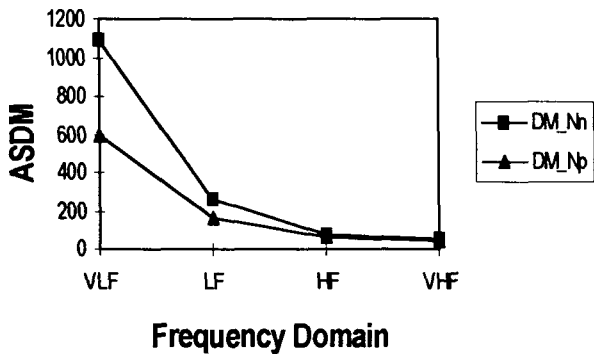


그림 4. DM_Nn와 DM_Np에 대해서 각각의 진동수 영역의 진폭-스펙트럼-밀도-평균(ASDM). 진동수 영역의 설명은 그림2와 같다.

DM_Hyper와 DM_Hypo으로(그림5) 분류하여 각각의 진동수 영역에 대해서 분석하였다. 그림4는 VLF 진동수 영역이 분명하게 신경계와 관련 있음을 보여주고 있다. 즉, 당뇨병환자이면서 신경장애에 음성 반응을 보인 DM_Nn환자들이 당뇨병환자이면서 신경장애에 양성 반응을 보인 DM_Np환자들보다 VLF 진동수 영역에서 2배정도의 진폭 차이가 발생하였다. 그림5에서 DM_Hyper는 DM_Hypo 보다 각각의 진동수 영역에서 높은 진폭값을 가짐을 알 수 있다. 이것은 갑상선기능항진이 혈관 내의 혈류를 향상시키는 원인을 제공함을 의미한다. 그림6은 정상인 그룹과 당뇨병환자 그룹에 대한 ASDM을 보여주고 있다. 정상인 그룹이 모든 진동수 영역에서 큰 값의 ASDM을 가지며, 0.5Hz이하의 진동수 영역에서는 그것의 차이가 분명하게 나타난다(삽입그림).

표 3은 정상인의 ASDM이 모든 당뇨병환자의 그룹보다 모든 진동수 영역에서 높은 값을 가짐을 보여준다. 이것의 의미는 당뇨병환자가 정상인에 비하여 말초혈관 혈류흐름에 손상이 있음을 나타낸다. 특히 하게, VLF 진동수 영역에서, 당뇨병환자 그룹 중에서 DM_Nn는 다른 당뇨병환자 그룹들과 차이가 있다. 오히려 DM_Nn는 정상인의 그 값에 근접하다. 이 결과로 VLF 진동수 영역은 신경계와 관련되어 있다. 또한 LF, HF, VHF 진동수영역에서 당뇨병환자의 그룹들은 정상인 비하여 많은 손상을 가지며, 이것은 당노가 호흡계와 심장계에 영향을 줄을 의미한다. 그림3과 당뇨병환자의 각각의 그룹에 대해서 자세한 차이점을 얻기 위해 DM_Nn과 DM_Np으로(그림4),

결론 및 고찰

정상인과 당뇨병환자(DM_Nn, DM_Np, DM_Hyper, DM_Hypo)의 손가락 말초혈관으로부터 비침습적인 LDF 방법으로 혈류흐름을 측정하였다. 측정된 혈류흐름을 FFT분석을 적용하여 각각의 진동수 영역에 대한 ASDM를 계산하여 아래와 같은 결론을 얻었다.

1. 모든 당뇨병환자 그룹들은 정상인에 비하여 모든 진동수영역에서 낮은 진폭-스펙트럼-밀도를 가져 분명하게 당뇨로 인한 말초혈관의 혈류운동에 손실이 있다.

표 2. 실험 대상의 각 그룹에 대해서 각각의 진동수영역의 진폭-스펙트럼-밀도-평균(ASDM) 값. 진동수영역의 설명은 그림 2와 같다.

	Normal	DM_Nn	DM_Np	DM_Hyper	DM_Hypo
VLF	1451.18	1092.66	598.16	752.64	727.91
LF	511.78	262.67	159.31	247.65	185.04
HF	174.7	79.69	65.04	68.91	55.71
VHF	102.79	48.92	43.4	38.12	33.65

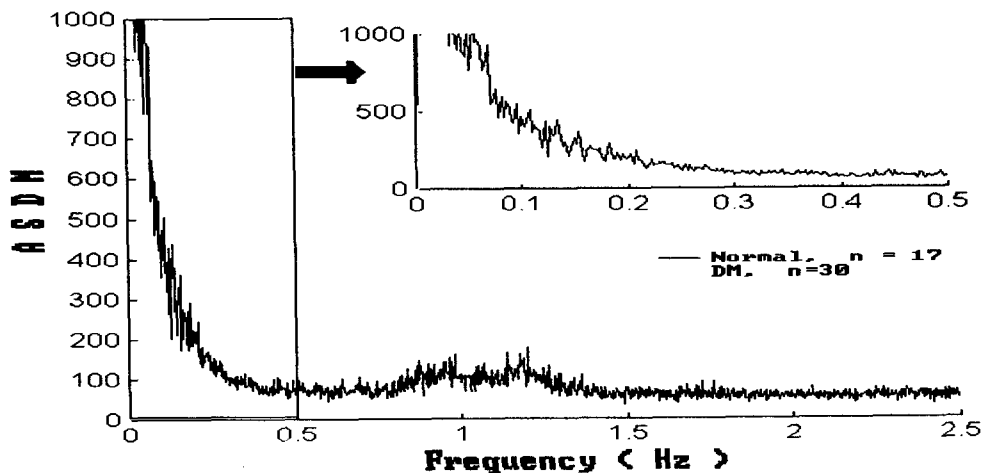


그림 6. 정상인(Normal, n=17)과 당뇨병자(DM, n=30)에 대한 진동수의 진폭-스펙트럼-밀도-평균(ASDM)을 보여주고 있으며, 정상인들이 당뇨병자들 보다 모든 진동수 영역에서 큰 값의 ASDM을 가지며, 특히 0.5Hz이하의 진동수 영역에서는 뚜렷하게 그 차이를 확인할 수 있다(삽입그림).

2. 당뇨병자 그룹 중에서 DM_Np 환자가 M_Nn환자 보다 거의 모든 진동수 영역에서 낮은 ASDM를 가지면, 특히 제1영역인 VLF 진동수 영역에서 뚜렷한 차를 확인하였다. 따라서 제1영역의 진동수 영역이 신경계와 관련된다.

3. DM_Hyper가 DM_Hypo 보다 진동수 전영역에서 높은 진폭을 가졌으며, 이것으로 갑상선기능항진이 혈관내의 혈류흐름을 촉진시키는 역할을 하며, 정상인과 비교할 때 갑상선 기능이상이 말초혈관 혈류흐름의 조절요소가 되었다.

참고 문헌

1. Porret, Stergiopoulos CAN, Hayoz D, Brunner HR and Meister JJ Simultaneous noninvasive ipsilateral and contralateral measurements of spontaneous vasomotion in large conduit arteries of the human upper limbs

<http://www.uth.tn.edu/apstracts/1995/heart/July/300h.html>.

2. Rendell Ms, Bergman T, O'Donnel G, Drobny E, Borgos J, Bonner RF(1991) Microvascular blood flow, volume and velocity measured by laser Doppler techniques in IDDM. Diabetes 38:819-824.

3. Kevin B Stansberry, Shane A Shapiro, Michael A Hill, Patricia M Mcnitt, Martin D Meyer and Aaron I Vinik (1996) Impaired Peripheral Vasomotion in Diabetes. Diabetes Care 19(7): 715-721

4. Sang Hee Nam, Jeong Hyun Park, Distrubance of Cutaneous Microcirculation assessed by Laser Doppler Flowmetry in Non-insulin Dependent Diabetic Patients. Diabetic 21(1):56-64

5. Chee Yong Kim, Young Joung Yoo, Sang Hoon Yi, Sang Hee Nam and Jun Young Choi (1997)

- A Laser Doppler Flowmeter Study of the Nonlinear Characteristics of the Time Series for the Blood Flow in the Peripheral Blood Vessel Ungyong Mulli 10(3):276-285
6. Nam SH, Kim DH, Choi JY, Yi SH A(1996) Study of the Analysis of Characteristics of Nonlinear Dynamic System on Blood-Flow of Pheripheral Blood-Vessel between Diabetic Patients and Control Subjects KOSOMBE Proc 18(2):363-367
7. Robert M, Berne and Mattbew N Levy(1997) Cardiovascular Physiology 171-194
8. William H. Press, Saul A. Teukolsky, William T. Vetterling, Brian P. Fannery (1992) Numerical Recipes in C Second Editon 496-536

The classification of neuropathic and thyroid function of the diabetic using amplitude-spectrum-density analysis in peripheral blood vessels

Sang-Hee Nam, Jun-Young Choi

Dept. of Biomedical Engineering, College of Health, Univ. of Inje

We measured the flow at peripheral blood vessel of finger dorsum surface using noninvasive LDF(Laser Doppler Flowmeter). We investigated the flow properties between the normal and the diabetic with the Amplitude Spectral Densities of FFT analysis. We classified the diabetic as four groups of negative neuropathy, positive neuropathy, hyperthyroid and hypothyroid. And tested the neuropathic and thyroid effects of peripheral blood flow. As the results, the diabetic, the positive neuropathic and the hypothyroid respectively showed the abnormal blood flow properties on the contrary of the normal flow of negative neuropathic and hyperthyroid.