

그레인저 인과성 분석을 이용한 정상인과 수면무호흡증 환자의 수면 중 압수용기 반사 효과의 평가

정다운¹ · 김상경¹ · 김고근² · 이유진³ · 정도연³ · 박광석⁴

¹서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링전공, ²기초과학연구원 인지 및 사회성 연구단
³서울대학교병원 수면의학센터, ⁴서울대학교 의과대학 의공학교실

Evaluation of Baroreflex Effectiveness in Normal Subject and Obstructive Sleep Apnea Patient during Sleep using Granger Causality Analysis

Da Woon Jung¹, Sang Kyong Kim¹, Ko Keun Kim²,
Yu-Jin Lee³, Do-Un Jeong³ and Kwang Suk Park⁴

¹Interdisciplinary Program for Biomedical Engineering, Seoul National University Graduate School

²Center for Cognition and Sociality, Institute for Basic Science

³Department of Psychiatry and Behavioral Science, Seoul National University College of Medicine

⁴Department of Biomedical Engineering, Seoul National University College of Medicine

(Manuscript received 30 June 2014; revised 16 July 2014; accepted 30 July 2014)

Abstract: The baroreflex is one kind of homeostatic mechanisms to regulate acute blood pressure (BP) changes by controlling heartbeat interval (HBI). To quantify the effect of baroreflex, we suggested a new approach of analyzing Granger causality between systolic BP (SBP) and HBI. The index defined as baroreflex effectiveness (BRE) was generated by the hypothesis that more effectual baroreflex would be related to more effective Granger causal influence of SBP on HBI. Six obstructive sleep apnea (OSA) patients (apnea-hypopnea index, AHI ≥ 5 events/hr) and six normal subjects participated in the study. Their SBP and HBI during nocturnal sleep were obtained from a non-invasive continuous BP measurement device. While the BRE (mean \pm SD) of normal subjects was $47.0 \pm 4.0\%$, OSA patients exhibited the BRE of $34.0 \pm 3.8\%$. The impaired baroreflex function of OSA patients can be explained by the physiological mechanism associated with recurrent hypoxic episodes during sleep. Thus, the significantly lower BRE in OSA patients verified the availability of Granger causality analysis to evaluate baroreflex during sleep. Furthermore, the range of BRE obtained from normal subjects was not overlapped with that obtained from OSA patients. It suggests the potential of BRE as a new helpful tool for diagnosing OSA.

Key words: Baroreflex, Obstructive sleep apnea, Granger causality

1. 서 론

Corresponding Author : Kwang Suk Park
715, Fundamental Medical Research Building, Seoul National University College of Medicine, 103 Daehak-no, Jongno-gu, Seoul, Korea
TEL: +82-2-740-8599 / FAX: +82-2-3676-2821
E-mail: pks@bmsil.snu.ac.kr
이 논문은 2013년도 정부(미래창조과학부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No.NRF-2012R1A2A2A0201-0714).

심혈관계의 자율신경 조절기전 중 가장 중요한 역할을 담당하는 압수용기 반사(baroreceptor reflex, baroreflex)는 순간적인 혈압 변화에 대해 빠르게 심박 주기(heartbeat interval, HBI)의 변화를 유도함으로써 혈압의 항상성을 유지시키는 기전이다. 즉, 불안정적으로 증가(감소)한 혈압에 대해 압수용기가 이를 감지하고 자율신경계를 조절해 심박

주기를 늘림(줄임)으로써 다시 혈압을 낮춰(높여) 안정화 시키는 역할을 한다.

압수용기 반사는 의식상태뿐 만 아니라 수면과 같은 무의식상태와도 상호 연관되어 작용하는 기전으로 알려져 있다. 이와 관련해 지속적인 호흡 노력이 있음에도 불구하고 상기도의 일부 또는 전체가 폐쇄돼 수면구간 동안 호흡이 크게 저하되거나 정지되는 현상이 반복적으로 나타나는 질환인 폐쇄성 수면무호흡증(obstructive sleep apnea, OSA)이 압수용기 반사에 미치는 영향을 분석한 연구들이 있다 [1,2]. 이러한 연구들에서는 폐쇄성 수면무호흡증에 의한 간헐적 저산소증(hypoxia)이 죽상동맥경화증(atherosclerosis)을 유도하고 이로 인해 압수용기의 기능 둔화가 야기되는 생리적 기전을 설명하고 있다[3,4]. 그리고 이러한 기전에 대한 분석적 접근으로 폐쇄성 수면무호흡증을 가진 환자들에게서 정상인에 비해 저하된 압수용기 반사 민감도(baroreceptor reflex sensitivity, BRS)가 관찰됨을 보인 연구들이 있다[5,6]. 그러나 이 때 압수용기 반사 민감도를 유도하는 과정에 사용되는 압수용기 반사 시퀀스 테크닉(baroreflex sequence technique)은 지속적으로 작용하는 압수용기 반사의 영향만을 고려한다는 한계를 가지고 있다. 즉, 압수용기 반사 민감도는 압수용기 반사의 영향을 불완전하게 반영하고 있는 지표로서 정량분석에 대한 일관성 확보가 어렵고 이로 인해 임상적 활용에도 제한을 받고 있다.

이러한 문제점을 극복하고자 본 연구에서는 크게 두 가지의 새로운 시도를 하였다. 첫 번째는 압수용기 반사에 의해 혈압과 심박 주기 사이에 형성되는 관계를 분석하는데 인과성(causality) 개념을 사용한 것이다. 두 번째는 인과성의 정량적 분석을 바탕으로 압수용기 반사 효과의 평가지표를 개발하고 이를 정상인과 폐쇄성 수면무호흡증 환자의 수면에 적용해 그 유효성을 확인한 것이다. 이러한 시도들은 최종적으로 폐쇄성 수면무호흡증의 진단을 위한 본 연구의 활용 가능성 제시를 목적으로 한다.

II. 연구 방법

1. 연구 대상

본 연구는 서울대학교병원 임상시험심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받은 후 진행되었다 (IRB 승인번호: 1205-075-410). 만 18세 이상의 성인 남녀 이자 본 연구의 목적을 이해하고 서면동의서를 제출한 12명을 대상으로 연구를 실시하였다. 이들 중 6명은 특별한 의학적 병력이 없는 정상인에 해당하였고 나머지 6명은 폐쇄성 수면무호흡증 환자에 해당하였다. 이 때 정상인과 수면무호흡증 환자의 구분은 2007년 미국수면의학회(American Association of Sleep Medicine, AASM)에서 제시한 기

표 1. 피험자들의 인체측정학적 정보 및 수면관련 변수.

Table 1. Anthropometric and sleep characteristics of study subjects.

	정상인	폐쇄성 수면무호흡증 환자
피험자 수 (남성/여성)	6 (5/1)	6 (5/1)
나이 (세)	33.0 ± 6.4	38.8 ± 6.6
체질량지수 (몸무게/키 ²)	22.4 ± 1.9	24.6 ± 1.5
심박수 (맥박수/분)	67.2 ± 4.5	66.2 ± 4.6
수축기 혈압 (mmHg)	117.5 ± 6.6	122.2 ± 7.3
이완기 혈압 (mmHg)	78.3 ± 3.8	79.8 ± 4.1
무호흡-저호흡 지수 (회/시간)	2.0 ± 1.9	14.7 ± 4.3*
총 수면시간 (분)	427.7 ± 35.7	422.0 ± 51.8
수면효율 (%)	91.5 ± 2.4	88.2 ± 3.1
입면시간 (분)	6.5 ± 2.7	6.4 ± 2.3

모든 데이터는 평균 ± 표준편차로 표시되었다.

심박수와 수축기, 이완기 혈압은 기저(baseline)값에 해당한다.

* $P < 0.05$ (Mann-Whitney U 검정)

준에 따라 수면다원검사(polysomnography, PSG)상 무호흡-저호흡 지수(apnea-hypopnea index, AHI)가 5(회/시간) 미만인 경우 정상인, 5 이상인 경우 수면무호흡증 환자로 판단되었다[7]. 표 1에서 피험자들의 인체측정학적 정보 및 수면관련 변수를 정상인 군과 폐쇄성 수면무호흡증 환자 군으로 나눠 요약하였다. 무호흡-저호흡 지수를 제외하고는 두 군 사이에서 유의미한 차이를 보이는 항목은 없었다.

2. 자료 수집 방법 및 절차

모든 피험자는 서울대학교병원 수면의학센터에서 검사자의 관리 하에 야간 수면다원검사를 수행하였다. 수면다원검사 중에는 무호흡, 저호흡과 같은 호흡장애의 검출을 위해서 구비강열전대(oral nasal thermistor)와 비강압력케놀라(nasal pressure cannula)를 사용한 호흡 기류의 측정 및 교류저항 체적 변동기록법(plethysmography)을 통한 흉곽과 복부에서의 호흡 노력 측정이 진행되었다. 또한 혈중산소포화 농도를 측정하기 위해서 맥박산소측정기(pulse oximeter)가 사용되었다. 이와 동시에 비침습적 방식의 연속혈압 측정장비(Finometer; Finapres Medical System 또는 NIBP100D; Biopac Systems)를 비우세손(non-dominant hand)의 검지 또는 중지(中指)에 착용하고 수면을 취함으로써 동맥혈압의 지속적 측정이 이루어졌다.

수면다원검사의 종료 후, 저호흡 및 무호흡 여부와 그 분류에 대한 판독을 통한 폐쇄성 수면무호흡증 환자의 진단은 공인된 자격을 가진 임상수면기사들에 의해 2007년 미국수면의학회에서 제시한 기준에 따라 수행되었다.

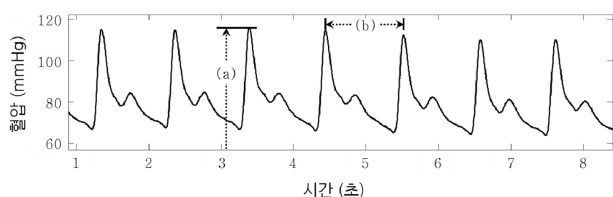


그림 1. 비침습적 방식의 연속혈압 측정장비로부터 기록된 혈압파형. (a) 수축기 혈압, (b) 심박 주기.

Fig. 1. Blood pressure (BP) waveform recorded from a non-invasive continuous BP measurement device. (a) Systolic BP, (b) Heartbeat interval.

3. 자료 분석 방법

전체 수면기간 동안 혈압 측정장비를 통해 기록된 혈압파형으로부터 매 박동마다 수축기 혈압(systolic blood pressure, SBP)과 심박 주기를 획득하였다(그림 1). 수축기 혈압과 심박 주기 데이터는 각각 혈압파형에서 검출한 피크의 크기와 이웃한 피크 간의 시간 간격으로부터 산출한 후, 95% 신뢰구간 내에서 정규화 하는 과정을 거쳤다.

압수용기 반사에 의해 수축기 혈압과 심박 주기 사이에 형성되는 관계의 분석을 위해 그레인저 인과관계(Granger-causal relation)라는 개념을 고려하였다. 그레인저 인과관계는 어떤 원인의 결과는 원인이 되는 현상보다 먼저 일어날 수 없다는 것을 기본 전제로 하고 있으며[8], 그레인저 인과성(Granger causality, G-causality)은 아래와 같은 방식으로 F 값을 얻음으로써 평가된다[9].

$$y(t) = \sum_{j=1}^m a_j y(t-j) + \varepsilon_y(t), \quad \text{Eq. (1)}$$

$$y(t) = \sum_{j=1}^m b_j x(t-j) + \sum_{j=1}^m c_j y(t-j) + \varepsilon_{y|x}(t), \quad \text{Eq. (2)}$$

$$F_{x \rightarrow y} = \ln \frac{\text{var}(\varepsilon_y(t))}{\text{var}(\varepsilon_{y|x}(t))} \quad \text{Eq. (3)}$$

신호 y 의 현재 값을 1차 벡터자기회귀(vector auto regression, VAR)모형을 통해 예측 시 자신의 과거 값만을 이용하는 경우(Eq. [1]) 발생하는 예측오차(ε_y)보다 다른 한 신호 x 의 과거 값을 함께 이용하는 경우(Eq. [2]) 발생하는 예측오차($\varepsilon_{y|x}$)가 더 작을 때, 신호 x 에서 y 로 그레인저 인과관계가 성립한다고 한다. 이에 대한 그레인저 인과성의 평가($F_{x \rightarrow y}$)는 예측오차의 분산을 포함하고 있는 수식의 계산을 통해 이루어 진다(Eq. [3]).

수축기 혈압 신호가 심박 주기 신호에 갖는 인과성은 압수용기 반사로부터 야기되는 것이므로 압수용기 반사가 효과적일수록 수축기 혈압 신호가 심박 주기 신호에 갖는 인과성이 유효할 것임을 유추할 수 있다. 이를 바탕으로 아래와 같은 수식으로 정의되는 압수용기 반사 효과(baroreflex effectiveness, BRE)라는 지표를 개발하였다.

$$BRE(\%) = \frac{F_{SBP \rightarrow HBI}}{F_{HBI \rightarrow SBP}} \times 100 \quad \text{Eq. (4)}$$

Eq. [4]에서 $F_{SBP \rightarrow HBI}$ 는 수축기 혈압 신호가 심박 주기 신호에 갖는 그레인저 인과성의 평가에 해당하는 것으로, 압수용기 반사 효과를 반영하기 위해 유도되었다. 이와 대비하여 $F_{HBI \rightarrow SBP}$ 는 역방향 압수용기 반사 효과를 반영하기 위해 유도된 것으로, 심박 주기 신호가 물리적 인자로서 수축기 혈압 신호에 갖는 그레인저 인과성의 평가에 해당한다. 이 때 반사작용의 속도를 고려하기 위해 두 신호를 획득하는 시점에 두 비트(beat)의 차이를 두었다. 최종적으로 압수용기 반사 효과를 평가하는 BRE는 $F_{SBP \rightarrow HBI}$ 의 $F_{HBI \rightarrow SBP}$ 에 대한 비율로 계산되었다.

표 2. 수축기 혈압 신호와 심박 주기 신호 사이의 그레인저 인과성 평가. Table 2. Evaluation of Granger causality between systolic blood pressure and heartbeat interval.

	정상인	폐쇄성 수면무호흡증 환자	유의수준 (P 값)
$F_{SBP \rightarrow HBI}$	0.09 ± 0.03	0.07 ± 0.02	0.24
$F_{HBI \rightarrow SBP}$	0.19 ± 0.07	0.20 ± 0.05	0.82
BRE(%)	47.0 ± 4.0	34.0 ± 3.8	< 0.01

일부 데이터는 평균 \pm 표준편차로 표시되었다. $F_{SBP \rightarrow HBI}$: 수축기 혈압 신호가 심박 주기 신호에 갖는 그레인저 인과성의 평가
 $F_{HBI \rightarrow SBP}$: 심박 주기 신호가 수축기 혈압 신호에 갖는 그레인저 인과성의 평가
 BRE: 압수용기 반사 효과

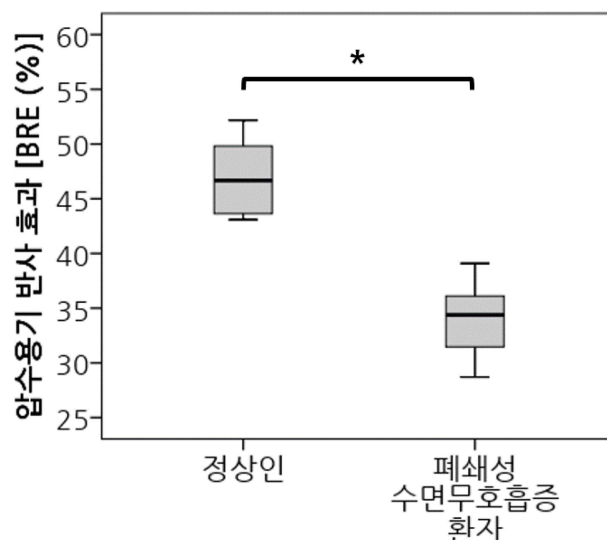


그림 2. 상자도표(box-plot)를 이용한 정상인 군과 폐쇄성 수면무호흡증 환자군 사이의 압수용기 반사 효과(BRE) 비교(Mann-Whitney U 검정, $*P < 0.01$).

Fig. 2. Box-plot for comparing the baroreflex effectiveness (BRE) of normal subjects and obstructive sleep apnea patients (Mann-Whitney U-test, $*P < 0.01$).

III. 연구 결과

정상인 군에서의 $F_{SBP \rightarrow HBI}$ 와 $F_{HBI \rightarrow SBP}$ 의 평균(\pm 표준편차)은 각각 $0.09(\pm 0.03)$, $0.19(\pm 0.07)$ 의 값으로 조사되었다. 폐쇄성 수면무호흡증 환자 군에서의 $F_{SBP \rightarrow HBI}$ 와 $F_{HBI \rightarrow SBP}$ 의 평균(\pm 표준편차)은 각각 $0.07(\pm 0.02)$, $0.20(\pm 0.05)$ 의 값으로 조사되었다(표 2).

정상인 군과 폐쇄성 수면무호흡증 환자 군에서 조사된 *BRE*의 범위(최소값 - 최대값)는 각각 43.1 - 52.2%와 28.7 - 39.1% 였다. 또한 정상인 군과 폐쇄성 수면무호흡증 환자 군에서 *BRE*의 평균(\pm 표준편차)을 구해 본 결과, 각각 $47.0(\pm 4.0)\%$ 와 $34.0(\pm 3.8)\%$ 의 값을 가지는 것을 확인할 수 있었다(표 2).

통계 분석 결과, $F_{SBP \rightarrow HBI}$ 와 $F_{HBI \rightarrow SBP}$ 에 대해서는 두 군 간 유의미한 차이가 존재하지 않았다(Mann-Whitney U 검정, $F_{SBP \rightarrow HBI}$: $P = 0.24$, $F_{HBI \rightarrow SBP}$: $P = 0.82$). 반면에 *BRE*에 대해서는 두 군 간에 유의미한 차이가 존재하는 것이 검증되었다(Mann-Whitney U 검정, $P < 0.01$) (표 2와 그림 2).

IV. 논 의

본 연구에서는 기존에 사용되던 압수용기 반사 평가수단의 한계를 인지하고 이를 극복하고자 하는 시도로서 압수용기 반사에 의해 수축기 혈압과 심박 주기 사이에서 형성되는 인과관계에 주목하였다. 인과관계의 정량화를 위해서 탐색된 그레인저 인과성 분석 방법은 전통적으로 경제학에 널리 사용되지만 최근에 신경공학 분야로 활용범위를 넓혀가고 있다는 점에서 본 연구에의 적용 가능성을 찾을 수 있었다.

압수용기 반사가 효과적 일수록 수축기 혈압이 심박 주기에 갖는 인과성이 유효할 것으로 유추 가능한 관계를 바탕으로 압수용기 반사 효과의 평가지표, *BRE*를 개발하였다. 이 지표를 통해 살펴본 결과, 폐쇄성 수면무호흡증 환자는 정상인에 비해 수면 중 압수용기 반사 효과가 유의미하게 낮은 수준으로 나타남을 알 수 있었다. 이는 이전 연구들에서 설명된 생리적 기전, 즉, 무호흡으로부터 저산소증, 즉상동맥경화증, 압수용기 기능 둔화가 순차적으로 유도된 효과를 반영하고 있는 결과이다. 따라서 수면 중 압수용기 반사 효과의 평가를 위한 수단으로서 그레인저 인과성 분석이 유용하게 사용될 수 있음을 확인할 수 있었다. 또한 본 연구에서 조사된 압수용기 반사 효과(*BRE*)에 해당하는 수치들을 보면, 정상인 군이 갖는 값의 범위와 폐쇄성 수면무호흡증 환자 군이 갖는 값의 범위에 중첩(overlap)되는 구간이 없다는 점이 흥미롭다. 특히 평균적으로 정도의 폐쇄성 수면무호흡증(무호흡-저호흡 지수가 5(회/시간)이상 15 미만)을 가진 환자 군에 대해 분석이 이루어졌음에도 불구하고

정상인 군과 명확하게 구분되는 수치가 관찰되었다는 점에 주목할 만하다. 이는 본 연구에서 제시한 압수용기 반사 효과의 평가지표가 폐쇄성 수면무호흡증의 진단에 활용될 수 있는 새로운 도구로서 잠재적 가치가 있음을 보여준다.

한편, 본 연구의 한계점으로 지적될 수 있는 사항은 적은 표본 수이다. 이를 보완하기 위해 더욱 많은 인원의 데이터를 획득하고 분석하는 과정을 수행할 예정이다. 또한 향후 본 연구를 좀 더 발전시키기 위한 계획으로 혈압 측정장비의 사용에 의한 신체구속을 해결함으로써 실용성을 확대하는 방안을 구상하고 있다. 현재 개발된 기술들을 바탕으로 용량성 전극을 이용한 심전도 획득과 로드셀(load cell)이나 PVDF(polyvinylidene fluoride)필름센서, EMFi (electromechanical film)센서 등을 이용한 심탄도(ballistocardiogram) 획득이 가능하며 이로부터 수축기 혈압 신호와 심박 주기 신호를 추정해 낼 수 있다. 이러한 방법을 본 연구에 적용 시 폐쇄성 수면무호흡증의 무자각, 무구속적 진단 가능성을 기대할 수 있다.

References

- [1] K. Narkiewicz, C. A. Pesek, M. Kato, B. G. Phillips, D. E. Davison, and V. K. Somers, "Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea," *Hypertension*, vol. 32, no. 6, pp. 1039-1043, 1998.
- [2] V. Cooper, C. Bowker, S. Pearson, M. Elliott, and R. Hainsworth, "Effects of simulated obstructive sleep apnoea on the human carotid baroreceptor-vascular resistance reflex," *J. Physiol.*, vol. 557, no. 3, pp. 1055-1065, 2004.
- [3] L. F. Drager, V. Y. Polotsky, and G. Lorenzi-Filho, "Obstructive sleep apnea and atherosclerosis: an emerging risk factor for atherosclerosis," *Chest*, vol. 140, no. 2, pp. 534-542, 2011.
- [4] Y. Ouchi, E. Ohga, T. Tomita, H. Wada, H. Yamamoto, and T. Nagase, "Effects of obstructive sleep apnea on circulating," *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 97, no. 2, pp. 206-209, 2013.
- [5] G. Parati, M. Di Rienzo, M. R. Bonsignore, G. Insalaco, O. Marrone, P. Castiglioni, G. Bonsignore, and G. Mancina, "Autonomic cardiac regulation in obstructive sleep apnea syndrome: evidence from spontaneous baroreflex analysis during sleep," *J. Hypertens.*, vol. 15, no. 12, pp. 1621-1626, 1997.
- [6] J. T. Carlson, J. A. Hedner, J. Sellgren, M. Elam, and B. G. Wallin, "Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 154, no. 5, pp. 1490-1496, 1996.
- [7] C. Iber, *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications*: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
- [8] C. W. Granger, "Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods," *Econometrica*, vol. 37, no. 3, pp. 424-438, 1969.
- [9] A. K. Seth, "A MATLAB toolbox for Granger causal connectivity analysis," *J. Neurosci. Meth.*, vol. 186, no. 2, pp. 262-273, 2010.