

Unenaikaiset hengityshäiriöt raskauden aikana – pre-eklampsian enne?

Unihäiriöt ovat raskauden aikana yleisiä, ja niiden vaikutus odottajan hyvinvointiin vaihtelee monin eri tavoin. Erilaisilla hormonaalisilla ja fysiologisilla muutoksilla raskauden aikana näyttää olevan vaikutusta sekä unen laatuun että keston. Unihäiriöillä vaikuttaa olevan myös yhteys erilaisten raskauskomplikaatioiden, kuten pre-eklampsian, puhkeamiseen. Erityisesti uniapnean on todettu olevan yleisempää naisilla, joilla ilmenee raskauden aikaista verenpaineen nousua tai pre-eklampsia. Myös muiden unenaikaisten tapahtumien on todettu enteilevän raskauskomplikaatioita tai liittyvän niihin: esimerkiksi kuorsaimisen on havaittu olevan yleisempää naisilla, joille raskauden edetessä kehittyy pre-eklampsia. Lisätutkimukset ovat kuitenkin tarpeen, kun selvitetään, miten unihäiriöt liittyvät pre-eklampsian puhkeamiseen. CPAP-hoidon on havaittu vaikuttavan suotuisasti paitsi uniapneaan, myös verenpaineeseen, ja siitä voikin olla hyötyä myös pre-eklampsian ehkäisyssä ja hoidossa.

komplikaatioiden välillä on yhteys, jonka syy on kuitenkin vielä epäselvä (2, 3, 4). Tämän yhteyden selvittämisellä unihäiriöiden laatua ja vaikeusastetta voitaisiin käyttää raskauden ennusteen arvioimiseen, raskauskomplikaatioiden hoitamiseen ja parhaimmillaan niiden ehkäisyyn.

Raskauden vaikutus uneen ja unenaikaiseen hengitykseen

Raskaudenaikaisten hormonaalisten muutosten on ajateltu liittyvän raskaana olevien unessa tapahtuviin muutoksiin. Raskaudenaikainen estrogeenipitoisuuksien suureneminen on eläinkokeissa yhdistetty REM- eli vilkeunen (rapid eye movement) vähenemiseen ja suurentuneen progesteronipitoisuuden taas on havaittu olevan yhteydessä non-REM- eli ortounimäärän lisääntymiseen (5, 6). Estrogeenipitoisuuksien lisääntymisen aiheuttama ylähengitysteiden limakalvojen turvotus saattaa olla yhteydessä yöaikaisiin hengitysvaikeuksiin (7, 8). Toisaalta on esitetty, että progesteronipitoisuuden lisääntyminen ja sen myötä lisääntynyt kerta hengitystilavuus voisi suojata raskaudenaikaisilta unihäiriöiltä, jolloin unenaikaiset hengityshäiriöt helpottuisivat (2, 9). Monien hormonien pitoisuudet muuttuvat raskauden aikana, joten yksittäisen hormonin, esimerkiksi prolaktiinin tai kortisolin, merkitystä uneen on hankala selvittää. Näin ollen on myös haastavaa arvioida eri hormonien yhteisvaikutusta unessa tapahtuviin muutoksiin.

Kohdun suureneminen raskauden aikana kohottaa palleaa keuhkoja vasten ja aiheuttaa siten muutoksia hengitystilavuuksissa, mikä saattaa vaikeuttaa hengittämistä myös nukuttaessa (8). Raskaana olevilla esiintyy muita useammin hengästymistä ja hengitysvaikeuksia erityisesti viimeisen raskauskolmanneksen aikana. Myös selällään nukkuminen raskaana

Unihäiriöt ovat yleisiä raskauden aikana. Kyselytutkimuksessa, johon osallistui 1993 raskaana olevaa naista sekä 598 verrokkia, 56 % raskaana olevista kärsi erilaisista unihäiriöistä, kun vastaava tulos verrokeilla oli 30 %. Havaittuja unihäiriöitä olivat muun muassa kuorsaiminen (30 %), yöaikainen havahtuminen (47 %), unettomuus (35 %) ja päiväsaikaan esiintyvä väsymys (53 %) (1). On ajateltu, että raskaudessa ilmenevät hormonaaliset ja esimerkiksi hengitysteiden rakenteelliset muutokset (kuten nenänielun kapeneminen ja taipumus painua kasaan nukkuessa) vaikuttavat naisen unenaikaiseen hengitykseen. Uneen vaikuttavia mekanismeja on tutkittu, mutta niiden tapahtumaketjuja tunnetaan vielä huonosti (2). Unihäiriöiden ja raskaus-

oltaessa liittyy hengitysvaikeuksiin. Varsinkin viimeisen raskauskolmanneksen aikana ongelmatonta hengitystä suosivan nukkumisason löytäminen on koettu erittäin vaikeaksi (10).

Myös levottomien jalkojen oireyhtymä voi heikentää unen laatua. Kyseisessä oireyhtymässä jalkojen epämiellyttävää tunnetta esiintyy etenkin nukkumaan mentäessä ja unen alkuvaiheessa. Tunne korjaantuu jalkoja liikuttelemalla. Oireilu on yleensä voimakkaimmillaan juuri raskausaikana. Sarbergin tutkimuksessa todettiin, että ensimmäisellä tai toisella raskauskolmanneksella kuorsaavilla (mikä viittaa uniapneaan) esiintyy enemmän levottomien jalkojen oireyhtymää viimeisen kolmanneksen aikana (11).

Verenpaine ja unihäiriöt

Verenpaineen nousun ja verenpainetaudin on todettu olevan yleisiä unenaikaisista hengityshäiriöistä kärsivillä. Erityisesti uniapneapotilailla esiintyy muita useammin verenpainetautia tai systolisen verenpaineen nousua. Lähes 90 %:lla uniapneapotilaista esiintyi kohonnutta verenpainetta tai verenpainetautia ilman, että iällä tai ylipainolla oli vaikutusta (12). Uniapneaan liittyvä ylähengitysteiden ajoittainen sulkeutuminen voi pitkään jatkuaan aiheuttaa muun muassa sydämen eteisten laajenemista sekä eteisten johtumishäiriöitä. Uniapneaan liittyvän jaksoittaisen hypoksian on arveltu aiheuttavan oksidatiivista stressiä, tulehdusta sekä endoteelin toimintahäiriöitä, jotka voivat johtaa verisuonten patologiseen supistumistilaan sekä ateroskleroosin lisääntymiseen (**KUVA**) (13, 14).

CPAP ja verenpaineen hoito

CPAP (constant positive airway pressure)- eli ylipainehengityshoidolla on todettu olevan suotuisa vaikutus verenpaineeseen, sillä se laskee sekä systolista että diastolista verenpainetta. Tutkimustulokset CPAP-hoidon tehokkuudesta verenpainetaudin hoidossa muilla kuin raskaana olevilla näyttivät riippuvan siitä,

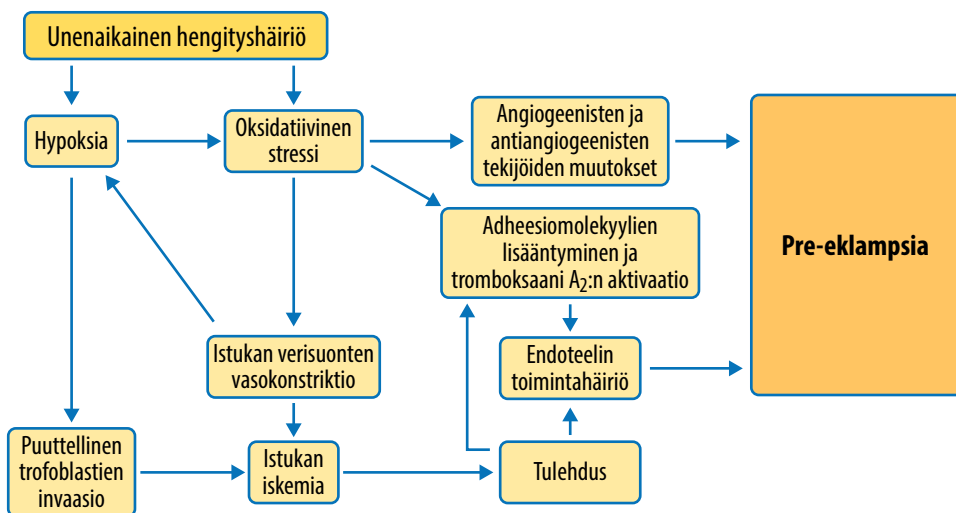
oliko potilaalla todettu myös uniapnea. Uniapneasta ja kohonneesta verenpaineesta kärsivien potilaiden CPAP-hoidolla oli parempi vaikutus verenpaineeseen kuin niiden potilaiden, joilla oli todettu ainoastaan kohonnut verenpaine (15). Uniapneaan on arveltu liittyvän endoteelin toimintahäiriö, ja myös CPAP-hoidon korjaava vaikutus voisi kohdistua ensisijaisesti siihen. CPAP-hoidon on myös havaittu parantavan verisuonten endoteelin toimintaa muilla kuin raskaana olevilla potilailla, joilla esiintyi lievää uniapneaa (16).

Raskaudenaikainen verenpaineen nousu ja unihäiriöt

Vertailtaessa unihäiriöiden ilmentymistä raskaana olevilla unihäiriöillä ei todettu olevan vaikutusta raskaudenaikaiseen verenpaineen nousuun. Unenaikaiset hengityshäiriöt myös helpottivat synnytyksen jälkeen riippumatta siitä, oliko raskauden aikana havaittu verenpaineen nousua vai ei, mikä viittaa siihen, että jollakin raskauteen liittyvällä tekijällä oli vaikutus unihäiriön ilmenemiseen (17). CPAP-hoidolla ei myöskään todettu olevan vaikutusta raskaudenaikaisen verenpaineen nousun hoidossa (18).

Pre-eklampsia ja unihäiriöt

Pre-eklampsia diagnosoidaan, jos raskauden aikana kehittyy tuore hypertensio ($\geq 140/90$ mmHg) sekä merkittävä proteiuria (≥ 300 mg/vrk). Pre-eklampsian patogeenesi tunnetaan kuitenkin vielä puutteellisesti. Taudin mekanismiin on yhdistetty muun muassa endoteelisolujen ja verisuonten lihasolujen toimintahäiriöitä, sFIT-1-tekijän (soluble fms-like tyrosine kinase 1) aktivaatio, proangiogeenisten tekijöiden kuten VEGF:n (vascular endothelial growth factor) suppresio, tulehdusmekanismien kuten TNF- α :n (tumor necrosis factor alpha) ja IL-6:n (interleukiini 6) aktivoituminen, oksidatiivinen stressi, adheesiomolekyylin lisääntyminen, tromboksaani A₂:n aktivaatio sekä poikkeava trofoblasti-invaasio ja iskemia istukassa (19). 2291



KUVA. Mekanismit, joiden välityksellä unenaikaiset hengityshäiriöt saattavat olla yhteydessä pre-eklampsian kehittymiseen.

Asetyylisalisyylihapon (ASA) on havaittu jossain määrin ehkäisevän pre-eklampsian puhkeamista, mutta toistaiseksi pre-eklampsian ainoa tehokas hoitokeino on raskauden päättäminen (20).

Unihäiriöiden ja erityisesti hengitykseen liittyvien unihäiriöiden on todettu olevan yhteydessä pre-eklampsiaan. Pre-eklampsian havaittiin 161 raskaana olevan naisen kohorttitutkimuksessa olevan yleisempää (43 %) uniapneoireista kärsivillä kuin oireettomilla naisilla (17 %) (21). Kun vertailtiin kahta raskaana olevien ryhmää, joista ensimmäisen jäsenillä oli todettu uniapnea ja toisen jäsenillä sekä uniapnea että pre-eklampsia, havaittiin yöaikaista hengitysvaikeuksiin liittyvää verenpaineen vaihtelua ainoastaan jälkimmäisessä ryhmässä (22).

Myös kuorsaaminen saattaa liittyä pre-eklampsiaan. Kohorttitutkimuksessa, jossa oli mukana 502 raskaana olevaa naista, kuorsauksella naisilla esiintyi kuorsaamattomiin verrattuna enemmän verenpaineen nousua (14 % vs 6 %) ja pre-eklampsiaa (10 % vs 4 %). Päiväaikaisesta väsymyksestä kärsiviä naisia oli noin 65 % riippumatta siitä, esiintyikö myös kuorsaamista (23). Toisaalta tutkimuksessa, joka käsitti 350 raskaana olevaa ja 110 ikävakioitua

verrokkia, kuorsaaminen oli yleisempää ras-

kaana olevilla, mutta sillä ei todettu olevan vaikutusta pre-eklampsian tai muiden raskauskomplikaatioiden puhkeamiseen (24).

Unihäiriöistä aiheutuvan hypoksian yhteys pre-eklampsiaan

Hengitykseen liittyvien unihäiriöiden kuten uniapnean on arveltu liittyvän pre-eklampsian puhkeamiseen. Hengityshäiriöstä johtuva hypoksia aiheuttaa oksidatiivista stressiä, jonka arvellaan myötävaikuttavan endoteelisolujen toimintahäiriön syntyyn ensisijaisesti istukassa ja koko verisuonistossa (25, 26). Uniapnean on kuvattu aiheuttavan suoraan hypoksian kautta perifeerisen verisuoniston endoteelin toimintahäiriötä ja verenpaineen kohoamista (14). Uniapneasta aiheutuva sympaattisen hermoston aktivoituminen saattaa myös liittyä verisuonten vasokonstriktioon ja verenpaineen kohoamiseen (13). Vaikka pre-eklampsiaan liittyvä trofoblastisolujen puutteellinen invaasio olisikin riippumaton äidin hengityksen ongelmista, hypoksia niin istukassa kuin perifeerisessä verisuonistossakin voisi toimia merkittävänä tekijänä pre-eklampsian puhkeamisessa sekä sen etenemisessä, jolloin unenai-kaisilla hengityshäiriöillä saattaisi olla vaikutusta taudinkuvaan (KUVA) (2).

Koska normaaliin raskauteen liittyvät muun muassa lisääntynyt hiilidioksidin tuotto sekä lisääntynyt hapen tarve, on mahdollista, että unenaikaisista hengityshäiriöistä aiheutuva hapenpuute johtaa poikkeuksellisen suureen hypoksiseen tilaan, joka lisää kliinisen pre-eklampsian ilmenemisen tai vaikeutumisen todennäköisyyttä (27). Uniapnealla tai uniapneaa lievemmillä hengityskatkoksilla voisi olla vaikutusta raskaana olevan happitasapainoon, ja hypoksinen tila solutasolla syntyisi raskaana oleville herkemmin (10). Terveiden raskaana olevien yöllisessä happikyllästeisyydessä ei valtaosin ole kuitenkaan havaittu olevan eroa verrattuna naisiin, jotka eivät ole raskaana (28). Toisaalta on havaittu yöllisen happikyllästeisyyden olevan pienempi niillä raskaana olevilla, joilla on esiintynyt korkeaa verenpainetta, mikä puoltaa pre-eklampsian ja hypoksian yhteyttä (29). Hypoksia ja oksidatiivinen stressi saattavat siis osaltaan selittää unihäiriöiden ja pre-eklampsian yhteyttä sekä toimia merkittävänä tekijöinä taudin puhkeamisessa (19).

Lopuksi

Pre-eklamsiasta kärsivien naisten unihäiriöistä tiedetään vielä varsin vähän. Pre-eklamsiasta sairastavilla on todettu olevan kapeammat ylähengitystiet verrattuna terveisiin raskaana oleviin, mikä voi osaltaan selittää hengitykseen liittyvien vaikeuksien tai unihäiriöiden yhteyttä pre-eklampsiaan (30). Kapeat hengitystiet voivatkin ainakin osittain taustoittaa edellä kuvaamiamme asioita hypoksian roolista pre-eklamsiassa. Myös tutkimustulokset kuorsaamisen yleisyydestä pre-eklamsiasta kärsivillä puoltavat hengityksen vaikeutumisen ja pre-eklampsian puhkeamismekanismien yhteyttä. Pre-eklampsioille tehdyissä unitutkimuksissa havaittiin enemmän yönäikaisia hengitysvaikeuksia, ja näillä potilailla CPAP-hoito lievensi ylähengitysteiden ahtaamaa ja verenpainekin aleni merkittävästi (31). On mahdollista, että CPAP-hoito on tehokas kohonneen verenpaineen hoidossa, mikäli kohonneeseen verenpaineeseen liittyy verisuonten endoteelin toimintahäiriö, kuten uniapneassa ja pre-eklamsiassa. Toisaalta

YDINASIAT

- ▶ Raskaana olevat kärsivät muita useammin unenaikaisista hengityshäiriöistä.
- ▶ Unihäiriöiden on havaittu liittyvän erilaisiin raskauskomplikaatioihin, erityisesti pre-eklampsiaan.
- ▶ Unenaikaisten hengityshäiriöiden on ajateltu aiheuttavan endoteelin hypoksiaa, joka voisi yhtenä tekijänä lisätä pre-eklampsian puhkeamisen todennäköisyyttä.
- ▶ CPAP-hoidolla on suotuisa vaikutus endoteelin toimintaan ja verenpaineen laskuun.
- ▶ CPAP-hoidosta saattaa olla hyötyä pre-eklampsian ehkäisyssä ja hoidossa.

uniapnea tai muu unenaikainen hengityshäiriö voisi kiihdyttää endoteelin toimintahäiriön kehittymistä ja lisätä erilaisten mekanismien kautta todennäköisyyttä pre-eklampsian puhkeamiseen. Raskaudenaikaisten uni- ja hengityshäiriöiden yhteyttä pre-eklampsiaan sekä näihin käytettävän CPAP-hoidon vaikutusta tutkimalla saattaa tarjoutua uusia näkökulmia pre-eklampsian hoitoon ja ehkäisyyn. ■

KATARIINA LASSILA, LK

**RIINA JERNMAN, LT, synnytys- ja naistentautiopin
kliininen opettaja, erikoislääkäri**
Tampereen yliopisto

JUKKA UOTILA, dosentti, osastonylilääkäri
TAYS, naistentautien ja synnytysten vastuualue

**JOHANNA MÄENPÄÄ, synnytys- ja
naistentautiopin professori**
Tampereen yliopisto ja TAYS, naistentautien ja synnytysten vastuualue

OLLI POLO, dosentti, lääketieteellinen johtaja
Uni- ja hengitysklinikka Unesta

SIDONNAISUUDET

Katariina Lassila: Ei sidonnaisuuksia

Jukka Uotila: Ei sidonnaisuuksia

Riina Jernman: Ei sidonnaisuuksia

Johanna Mäenpää: Apuraha (Roche), asiantuntijapalkkio (Amgen, AstraZeneca, Janssen-Cilag, MSD, Roche, SOBI), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Amgen, Roche, LeoPharma, Sandoz)

Olli Polo: Ei sidonnaisuuksia

2293

KIRJALLISUUTTA

1. Cai XH, Xie YP, Li XC, ym. The prevalence and associated risk factors of sleep disorder-related symptoms in pregnant women in China. *Sleep Breath* 2013; 17:951–6.
2. Santiago JR, Nolleto MS, Kinzler W, Santiago TV. Sleep and sleep disorders in pregnancy. *Ann Intern Med* 2001;134:396–408.
3. Edwards N, Middleton PG, Blyton DM, Sullivan CE. Sleep disordered breathing and pregnancy. *Thorax* 2002;57:555–8.
4. Mindell JA, Jacobson BJ. Sleep disturbances during pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2000;29:590–7.
5. Brancheu M, Brancheu L. Sleep and wakefulness in female rats during pregnancy. *Physiol Behav* 1970;5:365–8.
6. Nishina H, Honda K, Okai T, Kozuma S, Inoué S, Taketani Y. Characteristic changes in sleep patterns during pregnancy in rats. *Neurosci Lett* 1996;203:5–8.
7. Dzieciolowska-Baran E, Teul-Swiniarska I, Gawlikowska-Sroka A, Poziomkowska-Gesicka I, Zietek Z. Rhinitis as a cause of respiratory disorders during pregnancy. *Adv Exp Med Biol* 2013;755:213–20.
8. Elkus R, Popovich J Jr. Respiratory physiology in pregnancy. *Clin Chest Med* 1992;13:555–65.
9. Popovic RM, White DP. Upper airway muscle activity in normal women: influence of hormonal status. *J Appl Physiol* 1998;84:1055–62.
10. Sahota PK, Jain SS, Dhand R. Sleep disorders in pregnancy. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:477–83.
11. Sarberg M, Josefsson A, Wiréhn AB, Svanborg E. Restless legs syndrome during and after pregnancy and its relation to snoring. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:850–5.
12. Fletcher EC, Bao G. Influence of hypoxia, chemoreceptors, and sympathetic activity in chronic hypertension in the rat. *Kirjassa: Bradley TD, Floras IS. Sleep Apnea: Implications in Cardiovascular and Cerebrovascular Disease. Kirjassa: Lung Biology in Health and Disease* 2000;146:181–212.
13. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009;373:82–93.
14. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:677–85.
15. Fava C, Dorigoni S, Dalle Vedove F, ym. Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2014; 145:762–71.
16. Kohler M, Craig S, Pepperell JC, ym. CPAP improves endothelial function in patients with minimally symptomatic OSA: results from a subset study of the MOSAIC trial. *Chest* 2013;144:896–902.
17. Reid J, Glew RA, Skomro R, ym. Sleep disordered breathing and gestational hypertension: postpartum follow-up study. *Sleep* 2013;36:717–21.
18. Reid J, Taylor-Gjevre R, Gjevre J, ym. Can gestational hypertension be modified by treating nocturnal airflow limitation? *J Clin Sleep Med* 2013;9:311–7.
19. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol* 2010;5:173–92.
20. Roberge S, Villa P, Nicolaidis K, ym. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2012; 31:141–6.
21. Louis J, Auckley D, Miladinovic B, ym. Perinatal outcomes associated with obstructive sleep apnea in obese pregnant women. *Obstet Gynecol* 2012; 120:1085–92.
22. Edwards N, Blyton DM, Kirjavainen TT, Sullivan CE. Hemodynamic responses to obstructive respiratory events during sleep are augmented in women with preeclampsia. *Am J Hypertens* 2001; 14:1090–5.
23. Franklin KA, Holmgren PA, Jönsson F, Poromaa N, Stenlund H, Svanborg E. Snoring, pregnancy-induced hypertension, and growth retardation of the fetus. *Chest* 2000;117:137–41.
24. Loube DI, Poceta JS, Morales MC, Peacock MD, Mitler MM. Self-reported snoring in pregnancy. Association with fetal outcome. *Chest* 1996;109:885–9.
25. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1200–4.
26. Zhang Y, Fei M, Xue G, ym. Elevated levels of hypoxia-inducible microRNA-210 in pre-eclampsia: new insights into molecular mechanisms for the disease. *J Cell Mol Med* 2012;16:249–59.
27. Artal R, Wiswell R, Romem Y, Dorey F. Pulmonary responses to exercise in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:378–83.
28. Nikkola E, Ekblad U, Ekholm E, Mikola H, Polo O. Sleep in multiple pregnancy: breathing patterns, oxygenation, and periodic leg movements. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1622–5.
29. Bourne T, Ogilvy AJ, Vickers R, Williamson K. Nocturnal hypoxaemia in late pregnancy. *Br J Anaesth* 1995;75:678–82.
30. Izci B, Riha RL, Martin SE, ym. The upper airway in pregnancy and preeclampsia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:137–40.
31. Edwards N, Blyton DM, Kirjavainen T, Kesby GJ, Sullivan CE. Nasal continuous positive airway pressure reduces sleep-induced blood pressure increments in preeclampsia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:252–7.

Summary**Sleep-related breathing disorders in pregnancy – a predictor of pre-eclampsia?**

Sleep disorders are common in pregnancy. Several hormonal and physiological changes have been shown to affect the quality of sleep. Sleep disorders have been related to various pregnancy complications, e.g. pre-eclampsia. In particular, sleep apnea is more common among women who develop hypertension in pregnancy or pre-eclampsia. Compared with control patients, snoring is similarly more often apparent in women who will have pre-eclampsia manifested. Hence, the relationship between sleep disorders and pre-eclampsia warrants investigation. CPAP treatment has been proven to be effective in sleep apnea, but also in lowering blood pressure. CPAP may be useful also in the prevention and treatment of pre-eclampsia.