

**KOKEELLISESTI AIKAANSAADUN OSITTAISEN
UNENAIKAISEN YLÄHENGITYSTIEAHTAUMAN VAIKUTUS
TcCO₂-ARVOIHIN TERVEELLÄ VAPAAEHTOISELLA**

Heli Inkinen
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen Yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Maaliskuu 2013

Tampereen Yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Keuhkosairausoppi

INKINEN HELI: KOKEELLISESTI AIKAANSAADUN OSITTAISEN UNENAIKAISEN
YLÄHENGITYSTIEAHTAUMAN VAIKUTUS T_cCO_2 -ARVOIHIN TERVEELLÄ
VAPAAEHTOISELLA

Kirjallinen työ, 37 s.
Ohjaaja: professori Olli Polo

Maaliskuu 2013

Avainsanat: hengityshäiriö, obstruktiivinen uniapnea, kuorsaus, ihohiilidioksidi

Unenaikaisia hengityshäiriöitä syntyy silloin, kun ylähengitystiet ahtautuvat osittain unen aikana ja kudokset alkavat värähdellä (kuorsaus), tai kun ylähengitysteiden kudokset sulkevat nielun kokonaan (obstruktiivinen uniapnea) voimakkaan ilmavirtauksen ja siitä syntyvän alipaineen vaikutuksesta. Kuorsauksen ei ole ajateltu yleisesti olevan terveydelle haitallista. Tosin obstruktiivisen uniapnean, jonka ajatellaan kehittyvän pitkän ajan kuluessa kuorsausvärähtelyn aiheuttaman ylähengitysteiden pehmytosien veltostumisen seurauksena, tiedetään altistavan sydän- ja verisuonisairauksille.

Tämän kuvailevan interventiotutkimuksen tavoitteena oli selvittää saadaanko keinotekoisesti tuotetulla negatiivisella hengitysilmanpaineella aiheutettua osittainen ylähengitystieahtama ja miten elimistö reagoi osittaiseen ahtaumaan. Seurattavia parametreja olivat muun muassa ihohiilidioksidipitoisuus, hengitysyritysten voimakkuus sekä unen laatu.

Tutkimukseen etsittiin kuusi vapaaehtoista tupakoimatonta tervettä yli 18-vuotiasta miestä, jotka nukkuivat yhden yön unilaboratoriossa. Unirekisteröinnissä käytettiin laajaa unipolygrafiaa. Unenaikaiset kokeet suoritettiin kahdessa vaiheessa. Ensimmäisessä vaiheessa tutkittiin, kuinka helposti ylähengitystiet ahtautuvat passiivisen kriittisen paineen (P_{crit}) määrittämisen aikana. Toisessa vaiheessa tuotettiin osittainen ylähengitysteiden ahtama negatiivisella maskipaineella, jolloin voitiin määrittää aktiivinen P_{crit} .

Tutkimuksen perusteella voitiin varmistaa koejärjestelyjen yleinen toimivuus sekä todeta, että kokeellisesti aiheutetun osittaisen ylähengitystieahtaman aikana $tcCO_2$ lähtee unenaikaiselta tasanteelta ensin ylöspäin, mutta ylähengitystiepainetta laskettaessa $tcCO_2$ palautuu ja päättyy tasanteen alapuolelle. Hengitysyritykset aluksi lisääntyivät, mutta sen jälkeen joko tasaantuivat hiilidioksidinousua seuraavassa vaiheessa tai koehenkilö havahtui unesta. Crescendo-tyyppinen hengitysyritysten nousu todettiin vain yhdellä koehenkilöllä, jonka passiivinen P_{crit} pystyttiin määrittämään (-3 cmH₂O).

Terveellä koehenkilöllä todettiin vahva ja tehokas kyky korjata osittaiseen ylähengitysahtamaan liittyvä ihohiilidioksidin nousu (kymmenessä interventiossa seitsemässätoista). Yhdellä koehenkilöllä korjaus ei ollut täydellinen ja välitön. Kolmessa interventiossa enenaikainen havahtuminen esti hengitysvasteiden ilmaantumisen.

SISÄLLYS

1	JOHDANTO	1
2	TUTKIMUKSEN TAUSTAA	2
	2.1 Unen säätely	2
	2.2 Unitutkimus.....	3
	2.2.1 Suppea yöpolygrafia	3
	2.2.2 Laaja unipolygrafia	6
	2.3 Unenaikainen hengitys ja ihohiilidioksidi.....	8
	2.4 Unenaikaiset obstruktiiviset hengityshäiriöt.....	10
	2.4.1 Kuorsaus.....	10
	2.4.2 Obstruktiivinen uniapnea	11
	2.4.3 Unenaikaisten hengityshäiriöiden määrittely.....	14
3	TUTKIMUS	17
	3.1 Tavoite	17
	3.2 Aineisto	17
	3.3 Menetelmät	17
	3.4 Tulokset.....	19
	3.4.1 Passiivinen Pcrit.....	20
	3.4.2 Aktiivinen Pcrit	22
	3.5 Pohdintaa.....	25
	LÄHTEET.....	28
	LIITE 1: Aktiivisen Pcrit määrittelyn kuvaajat	32

1 JOHDANTO

Jokapäiväiselle hyvinvoinnille tärkeää on uni, jonka aikana ihminen lepää sekä ruumiillisesti että henkisesti. Hyvä yöuni mahdollistaa päivävireyden, joka on ihmisen toimintakyvyn perusta. (Hyyppä & Kronholm 2005, 89.) Unen laatua arvioidaan univaiheluokituksen avulla (Rechtschaffen & Kales 1968, Iber ym. 2007, Novelli ym. 2009).

Unenaikaisia hengityshäiriöitä syntyy silloin, kun ylähengitysteitä ympäröivät kudokset alkavat värähdellä (kuorsaus), tai kun ylähengitystiet tukkivat nielun kokonaan (obstruktiivinen uniapnea). Kudosten värähtely ja ilmäteiden tukkeutuminen aiheutuvat voimakkaan ilmavirtauksen ja virtauksen synnyttämän alipaineen vaikutuksesta (Saarelma 2012). Uniapneassa hengityskatkot esiintyvät usein toistuvina sarjoina ja häiritsevät unta siinä määrin, että potilas kokee unenpuutteen oireita myös päivällä. Perinteisesti uniapneaoireyhtymän vaikeusaste määritellään apnea-hypopneaindeksin (AHI) perusteella. AHI saadaan, kun lasketaan yön aikana esiintyvien hengityskatkosten määrä nukuttua tuntia kohden (kpl/tunti). (Anttalainen 2011.) Päiväaikaisten oireiden esiintyminen ratkaisee hoitotarpeen (Maasilta & Pietinalho 2004). AHI on luotettava mittari hengityskatkosten diagnostiikassa, mutta se ei mittaa osittaista ylähengitysteiden ahtaumaa, joka ei ilmene kappalemääräisesti vaan aikamääräisesti. Unirekisteröinneissä osittainen ylähengitysteiden ahtauma havaitaan muun muassa tasanteena nenästä mitatussa sisäänhengityksen aikaisessa ilmavirtausprofiilissa. (Anttalainen 2011.)

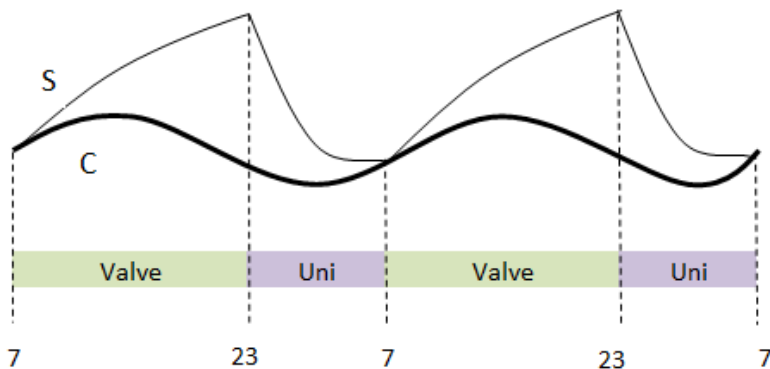
Kuorsausta ei yleisesti pidetä haitallisena terveydelle (Bäck & Mäkitie, 2011), mutta obstruktiivisen uniapnean voidaan ajatella kehittyvän pitkään jatkuneen kuorsauksen seurauksena (Polo 2005, 686). Myös uusien tutkimusten valossa kuorsauksen ajatellaan olevan yksi itsenäinen patofysiologinen mekanismi ateroskleroosin synnylle ja ateroskleroottisen plakin kehittymiselle (Lee ym. 2008, Saarelma 2012). Siksi on tärkeää tutkia niitä mahdollisia mekanismeja, joiden kautta ylähengitystieahtauma vähitellen kehittyy.

Tämän kuvailevan interventiotutkimuksen tavoitteena oli selvittää saadaanko keinotekoisesti tuotetulla negatiivisella hengitysilmanpaineella aiheutettua osittainen ylähengitystieahtauma ja miten osittainen ahtauma vaikuttaa ihohiilidioksidipitoisuuteen.

2 TUTKIMUKSEN TAUSTAA

2.1 Unen säätely

Uni-valverytmin vaihtelu kuvataan kahden järjestelmän vuorovaikutuksena. Näitä ovat unipaineeseen ja vuorokausirytmiiin perustuvat prosessit, joiden yhteisvaikutus on yksinkertaistettuna esitetty kuvassa 1. Unipainetta (sleep pressure = S) kuvaava prosessi perustuu homeostaasin säilyttämiseen. Homeostaattinen paine nukkua on sitä suurempi, mitä pidempään valvotaan ja paine laskee unen aikana ollen matalammillaan yöunen jälkeen. (de Andrés 2011.) Elintoimintojen rytmistä vaihtelua ylläpitävä (sirkadiaaninen = C) prosessi on sisäsyntyinen, ja sen jakson pituus on keskimäärin 24 tuntia ja kymmenen minuuttia (Huttunen 2010). Prosessia säätelee hypotalamuksen suprakiasmaattinen tumake, joka inhiboi vuorokausirytmiiä säätelevän neuroendokriinisen hormonin, melatoniinin, vapautumista käpyrauhasesta valoisaan aikaan (Kamdar ym. 2012). Ulkoisista aikamerkeistä yksilön tietoisuus ajasta, säännölliset ateriointirytmii sekä rutiininomaiset heräämis- ja nukkumaanmenoajat aamulla ja illalla vaikuttavat sirkadiaanisen prosessin säätelyssä. Jos ulkoiset aikamerkit poistetaan, sisäinen kuskuskello alkaa noudattaa omaa luontaista rytmiiään. (Partonen & Lauerma 2006, 689.)



Kuva 1. Unipainetta (S = sleep pressure) ja elintoimintojen rytmistä vaihtelua ylläpitävät (C = sirkadiaaninen) prosessit toimivat yhdessä siten, että ihmisen nukkumisaika osuu yöhön (mukailtu Borbély ym. 1992).

Vuorokaudessa nukutun unen pituus aikuisella on keskimäärin kahdeksan tuntia. Unen tarve kuitenkin on yksilöllistä. Suomessa yli kymmenen prosenttia aikuisista pärjää alle kuuden tunnin yönillä ja vastaavasti 10–15 prosenttia aikuisväestöstä tarvitsee yli 9,5 tuntia unta. Nykypäivänä yli 25 prosenttia suomalaisista nukkuu alle 6,5 tuntia vuorokaudessa (nukkumaanmeno aika viivästynyt aikaista aamuherätystä edeltävänä iltana) nautintoaineiden liiallisen nauttimisen,

unenaikaisten hengityshäiriöiden tai jonkin muun lääketieteellisen häiriön seurauksena, ja osa heistä kärsii kroonisesta unenpuutteesta eli unideprivaatiosta. Univaje aiheuttaa päiväväsymystä, ja pitkäaikaisella unenpuutteella on osoitettu olevan yhteyksiä muun muassa keskivartalolihavuuteen ja sen seurauksena aiheutuvaan aikuisiän diabetekseen, masennukseen, lisääntyneeseen onnettomuus- ja tapaturmariskiinkin sekä kuolleisuuteen. (Hyypä & Kronholm 2005, 89–94, Partinen 2009.) Täten unta ja uneen liittyvää tutkimusta voidaan pitää terveydenhuollon yhtenä tärkeänä haasteena.

2.2 Unitutkimus

Suurin osa Suomessa tehdyistä kliinisistä kokoyön unirekisteröinneistä tehdään unenaikaisten hengityshäiriöiden diagnosoimiseksi. Kokoyön unitutkimukset ovat joko ns. suppeita yöpolygrafioita, jotka tehdään unenaikaisten hengityshäiriöiden diagnosoimiseksi tai laajoja unipolygrafioita, joissa rekisteröidään myös aivosähkökäyrää ja määritetään perinteiset univaiheet ja aivokuorella näkyvät havahdukset. (Rauhala ym. 2006, 643.)

2.2.1 Suppea yöpolygrafia

Suppeassa yöpolygrafisessa tutkimuksessa rekisteröidään hengitysliikkeitä, hengitysil mavirran tai nenähengityksen paineprofiilia, nukkumisasentoa sekä veren happikyllästeisyyttä. Lisäksi siihen voidaan myös liittää tarpeen mukaan esimerkiksi liike- ja kuorsausanturit sekä hiilidioksidin mittaus. Suppeaa rekisteröintiä hyödynnetään unenaikaisen ylähengitystieobstruktioiden havaitsemiseen. Suomessa sitä pidetään nykyään riittävänä diagnostisena menetelmänä unenaikaisten hengityshäiriöiden toteamisessa. (Erkinjuntti ym. 2006, 653.)

Hengityksen ja ilmavirtauksen mittaaminen

Unenaikaista hengitystä tutkitaan rekisteröimällä hengityksen ilmavirtausta (ventilaatio), rintakehän ja pallean liikkeitä sekä hengitysyritysten voimakkuutta. Aikaisemmin ilmavirtausta mitattiin lämpöherkin anturein, mutta nykyään yleisesti käytetään nenäpainemittausta, joka mahdollistaa myös osittaisen ylähengitystieahtauman toteamisen. Nenäpaine mitataan noin senttimetrin syvyydeltä kummastakin sieraimesta kytkemällä happiviiksien letku herkkään paineanturiin. (Erkinjuntti ym. 2006, 656–658.) Hengitysliikkeet mitataan yleisesti vatsan ja rintakehän päältä venymäantureilla (Himanen & Hasan 2006, 632) tai potilaan alla sijaitsevalla levymäisellä

liikeanturilla, esimerkiksi unipatjan (static charge sensitive bed, SCSB, Emfit-patja) avulla (Alihanka ym. 1981, Rauhala ym. 2007).

Veren happikyllästeisyys

Valtimoveren happi- ja hiilidioksidiosapaineet riippuvat hengitettävän ilman kaasukoostumuksesta, minuuttiventilaatiosta, hapen diffuusiosta keuhkoissa sekä verenkierrosta (Hall 2011, 515). Potilaan respiratorisen statuksen selvittämisessä tarvitaan tietoa veren O₂- ja CO₂-pitoisuuksista (Eberhard 2007). Referenssimenetelmänä pidetään valtimoveren Astrup-mittausta, jossa raportoidaan pH, CO₂- ja O₂-osapaineet sekä HCO₃⁻- ja emäsyylimäärä (Base Excess) (Kinnula & Sovijärvi 2006, 242). Unen aikana tarvitaan jatkuvia noninvasiivisia mittauksia, mikä asettaa haasteen mittausmenetelmille.

Valtimoveren happiosapaineen pieneneminen (hypoksemia) voi johtaa kudosten hapen puutteeseen (hypoksia). Hypoksemaa voidaan arvioida mittaamalla kapillaariveren happikyllästeisyyttä (SaO₂) eli happisaturaatiota korvanlehdessä tai sormesta pulssioksimetrillä. Happisaturaatiosta voidaan laskea happiosapaine, mutta tavallisesti kliinisissä rekisteröinneissä käytetään suoraan happikyllästeisyyden arvoja. (Himanen & Hasan 2006, 632, Erkinjuntti 2006, 657). Normaali happisaturaation arvo on levossa yli 96 prosenttia, lievässä hypoksemiassa arvo on 89–95 prosenttia, keskivaikeassa 80–88 prosenttia ja vaikeassa alle 80 prosenttia (Kinnula & Sovijärvi 2006, 243).

Pulssioksimetrin mittaamaa pletysmografia-signaalia voidaan myös hyödyntää osana unitutkimuksia. Pletysmografia kuvastaa sormesta mitattavaa pulssiaaltoa, jonka amplitudi korreloi sormen päässä kiertävän veren määrää. Valveilla pulssiaallon amplitudi on pieni ja lisääntyy, kun mitattava vaipuu rentoon uneen. Myös yöllisen havahtumisen yhteydessä perifeeristen verisuonten sileän lihaksen reagoidessa sympatikusärsykkeeseen valtimo puristuu ja pletysmografian tulostama pulssiaalto pienenee. (Luotio 1998, 257 & 334.)

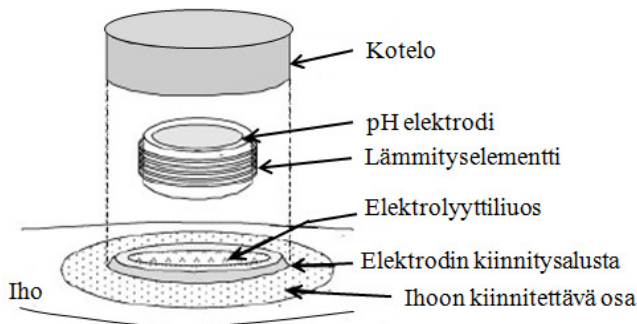
Veren ja kudoksen hiilidioksidipitoisuuden mittaaminen

Hiilidioksidin osapaineen hetkellinen mittaus voidaan tehdä valtimoverestä (PaCO₂), mutta verinen mittaus ei sovellu unitutkimuksiin. Siksi elimistön hiilidioksidipitoisuutta yleensä mitataan joko uloshengityksen ilmapirrasta (end-tidal-kapnografia, etCO₂) tai ihon kautta (transkutaaninen mittaus, tcCO₂) (Himanen & Hasan 2006, 632). EtCO₂-mittaus tarjoaa noninvasiivisen menetelmän hiilidioksidin osapaineen mittaukseen intubaatioputkeen tai henkitorviavannekanyyliin liitetyn

anturin avulla (Castren ym. 2000). EtCO₂-mittauksen avulla voidaan estimoida sentraalisen laskimoveren hiilidioksidipitoisuutta. Hengityshäiriöistä kärsivillä ja intuboitamattomilla henkilöillä EtCO₂-mittaus ei tarkasti korreloi PaCO₂-arvojen kanssa (Eberhard 2007). Lisäksi etCO₂-menelmä edellyttää, että uloshengitys on riittävän pitkä, jotta saadaan näkyviin luotettavasti alveolaarista CO₂-pitoisuutta arvioiva loppu-uloshengitysilman CO₂-tasanne (Erkinjuntti ym. 2006, 658).

Elimistön hiilidioksidipitoisuutta voidaan mitata myös ihon kautta. Transkutaaninen hiilidioksidimittaus on yksinkertainen, toistettava ja noninvasiivinen menetelmä. (Eberhard 2007.) TcCO₂-vaihtelut kuvastavat kudoksen hiilidioksidin osapaineen muutoksia, johon vaikuttaa valtimoveren hiilidioksidipitoisuuden lisäksi myös kudoksen saama verimäärä. Siksi menetelmä kuvaa myös perifeeristen verisuonien vasodynamiikkaa. Sympaattisen hermoston aktivaatio aiheuttaa perifeeristen verisuonien vasokonstriktion, joka voidaan havaita tcCO₂-arvon pienenemisenä. (Aittokallio 2009, 46.)

Kuvassa 2 esitetään ihohiilidioksidimittauksessa käytettävän anturin osat. Anturina toimii lasinen pH-elektrodi, johon on liitetty lämmityselementiksi Ag/AgCl-referenssielektrodi (Budinger 2003, Eberhard 2007). Anturi mittaa ihon ja anturin välille asetettavan elektrolyyttiliuoksen pH-muutoksia, jotka korreloivat veren hiilidioksidiosapaineen muutosten kanssa (Eberhard 2007) edellyttäen, että perfuusio on vakio.



Kuva 2. Anturi, jolla mitataan ihohiilidioksidin osapainetta (mukailtu Budinger 2003).

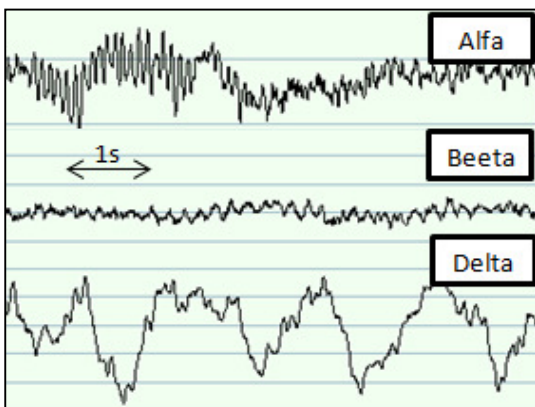
Anturi lämmitetään 43–44 asteeseen, jolloin anturin alaisen ihon perifeeriset ihovaltimot laajenevat ja hiilidioksidin diffuusio ihon läpi paranee (Erkinjuntti ym. 2006, 658). Hyperemiasta (kudoksen verekkyyden lisääntyminen) johtuen tcCO₂-arvo on noin 4,5 prosenttia / °C suurempi kuin PaCO₂ (Eberhard 2007). Ihon lämmitys lisää myös paikallisesti kudoksen aineenvaihduntaa sekä heikentää yleisesti hiilidioksidin liukoisuutta, mitkä osaltaan nostavat tcCO₂-arvoa suhteessa PaCO₂-arvoon (Budinger 2003). Tämän takia tcCO₂-arvoille käytetään korjaavia algoritmeja niin että tcCO₂-arvot saadaan korreloimaan PaCO₂-arvojen kanssa (Budinger 2003, Eberhaus 2007).

2.2.2 Laaja unipolygrafia

Laajassa unirekisteröinnissä mitataan suppean unipolygrafian parametrien lisäksi aivosähkötoimintaa (elektroenkefalografia, EEG), silmänliikkeitä (elektro-okulografia, EOG) ja lihasjännitystä (elektromyografia, EMG). Niiden avulla saadaan kuva unen rakenteesta ja univaiheista sekä havahtumisten määrästä. (Himanen & Hasan 2006, 632.)

EEG

Aivokuoren sähköpotentiaalimuutoksia mitataan päänahkaan elektrodipastan avulla kiinnitettävien hopeakloridielektrodien avulla. Elektrodien tehtävänä on muuntaa kudoksessa oleva ionivirta elektrodien johtimissa kulkevaksi elektronivirraksi. (Koivu ym. 2006, 65–66.) Aivosähkötoiminta koostuu potentiaaleista, joiden kesto, taajuus ja amplitudi vaihtelevat pään eri osissa vireystilan mukaan (Hall 2011, 723). EEG:ssä näkyvä toiminta syntyy pääosin isoaivokuorella solujen postsynaptisten potentiaalien (PSP) summana (Huttunen ym. 2006, 50). Heilahdukset sähköpotentiaalimuutoksissa jaetaan taajuuskaistoihin, joista käytetään nimiä delta (alle 4 Hz), theeta (4–8 Hz), alfa (8–13 Hz) ja beeta (yli 13 Hz). (Huttunen ym. 2006, 50.) Nopeista (30–80 Hz) heilahteluista käytetään nimitystä gammaoskillaatio (Ganong 2005, 195). Kuvassa 3 esitetään sähköpotentiaalilin alfa, beeta ja delta taajuiset kaistat.



Kuva 3. Sähköpotentiaalilin alfa, beeta ja delta taajuuskaistat.

Kun ihminen lepää valveilla rentoutuneena hiljaisessa huoneessa silmät kiinni, havaitaan alfarytmistä signaalia (Ilmoniemi 2001). Alfarytmiin liittyvien ilmiöiden oletetaan aiheutuvan verkkokalvolta ja näköhermosta aivoihin saapuvien ärsytysten vaikutuksesta. Kaikille alfajaksoisille rytmeille on yhteistä niiden vaimeneminen vireystilan noustessa ja aisti-informaation virratessa aivokuorelle (Huttunen ym. 2006, 51–52). Aistihavaintojen yhteydessä alfarytmi häviää ja esiin tulee beetarytmi, jolloin EEG:n amplitudi selvästi pienenee (Ilmoniemi 2001). Beetaoiminnasta valtaosa on 18–25 Hz:n värähtelyä, ja se korostuu kognitiivisia tehtäviä

suoritettaessa, torkkeessa, keveässä unessa sekä REM-unessa (Tolonen & Lehtinen 2006, 113). Theetatoimintaa esiintyy temporosentraalisesti erityisesti nukahtamis-vaiheessa (Huttunen ym. 2006, 56). Kolmasosalla nuorista aikuisista havaitaan vaimeaa theetatoimintaa erityisesti mentaalista aktiivisuutta vaativien tehtävien yhteydessä, ja parhaiten se tulee esiin torkkeen aikana (Tolonen & Lehtinen 2006, 114). Theetatoiminnan solutason syntymekanismeja ei tunneta. On kuitenkin todistettu, että theetan aikana hippokampuksen synaptinen tehostus on parhaimmillaan, mikä yhdistää theetatoimintaa oppimiseen ja muistiin. Syvässä unessa deltatoiminta on vallitseva aaltomuoto. (Huttunen ym. 2006, 56–57.)

EMG ja EOG

REM-unelle on tyypillistä asentoa ylläpitävien lihasten lihasjänteiden häviäminen (atonia) ja ajoittain ilmenevät silmäin liikkeet. Atoniaa mitataan yleensä leuanalus-EMG:nä. (Himanen & Hasan 2006, 631–632.) Silmänliikkeitä mitataan iholle, lähelle silmiä liimattavien elektrodien avulla (EOG). Alaraajojen liikehdintää mitataan useimmiten molempien säärtien tibialis anterior-lihasten pinta-EMG-elektrodien avulla. Erityisesti alaraajojen periodisen liikehdinnän mittaaminen on tärkeää, koska ilmiöllä on yhteys levottomat jalat-oireyhtymään. (Himanen & Hasan 2006, 632.)

Univaiheet

Univaiheet luokitellaan elektrofysiologisesti EEG-, EOG- ja EMG-mittausten perusteella. Aikuisten unesta erotetaan kaksi unityyppiä: NREM-uni (nonrapid eye movement) ja vilkeuni eli REM-uni (rapid eye movement eli nopeiden silmänliikkeiden uni), jotka vaihtelevat syklisesti noin 90–100 minuutin välein neljästä kuuteen kertaan yön aikana (Kamdar ym. 2012). NREM-uni painottuu alkuyöhön ja REM-unen osuus kasvaa aamua kohti (Hall 2011, 721).

Univaiheluokituksiin on käytössä kaksi standardoitua systeemiä. Vanhemman Rechtschaffen-Kalesin (1968) luokituksen mukaan NREM-uni jaetaan neljään vaiheeseen: S1, S2, S3 ja S4. The American Academy of Sleep Medicinen (AASM) vuonna 2007 päivittämän jaottelun mukaan NREM-unen aikaisia vaiheita on kolme: N1, N2 ja N3. S1 ja S2 vastaavat periaatteessa vaiheita N1 ja N2, ja N3-vaihe vastaa vaiheita S3 ja S4. (Novelli ym. 2009.)

S1-vaiheen unta on tavallisesti 2–5 prosenttia yöunesta (Kamdar ym. 2012) ja se on muodoltaan theetarytmistä. S1-vaiheen unella tarkoitetaan valveen ja unen välitilaa, torketta, ja sitä ilmeneekin heti uneen vaipumisen jälkeen alfatoiminnan vaimentuessa ja hitaiden silmänliikkeiden ilmaantuessa. (Himanen & Hasan 2006, 634.) S1 on luonteeltaan kevyttä unta, josta ihminen on

helposti herätettävissä. S2-vaiheessa uni on hieman syvempää, ja unesta tavallisesti noin puolet (45–55 prosenttia) määritellään olevan vaiheen S2-unta. (Kamdar ym. 2012.) S2-vaiheelle on ominaista jaksottaiset 0,5–2 sekuntia kestävät korkeataajuuksiset unisukkulat (12–14Hz) sekä korkea amplitudiset K-kompleksit. K-kompleksin minimikesto on yli 0,5 sekuntia ja se muodostuu terävästä negatiivisesta aallosta, jonka jälkeen EEG:ssä näkyy positiivinen komponentti. (Himanen & Hasan 2006, 634.) S3- ja S4-vaiheen unta on tavallisesti yhteensä 15–20 prosenttia yöunesta. Vaiheille on ominaista matalataajuiset ja suuriamplitudiset delta-aallot. (Kamdar ym. 2012.) Univaiheluokituksen mukaan S3 ja S4 erotetaan toisistaan hitaan toiminnan määrän mukaan. Kun delta-aaltoja on 20–50 prosenttia ajasta, kyseessä on S3-vaihe, ja kun niitä on yli 50 prosenttia, on kyseessä S4-uni (Himanen & Hasan 2006, 363). S3- tai S4-univaiheessa oleva ihminen on vaikeimmin herätettävissä ja sitä pidetäänkin sikeimmän unen vaiheena (de Andrés ym. 2011). Tämän takia S3- ja S4-vaiheiden uneen viitataan termeillä hidasaaltouni (SWS, slow wave sleep) ja syvä uni (Kamdar ym. 2012).

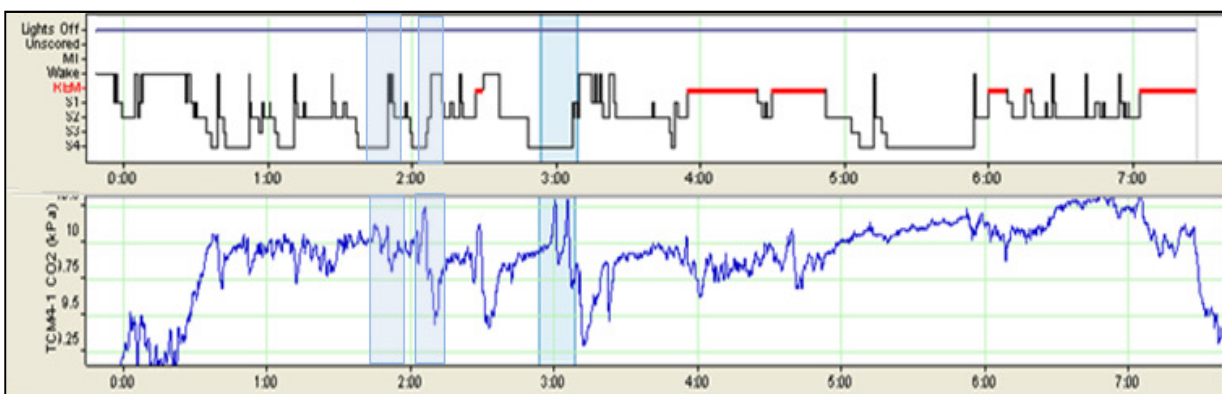
REM-unta on tavallisesti 20–25 prosenttia yöunesta (Kamdar ym. 2012). Yhden REM-univaiheen pituus normaalisti kestää viidestä minuutista puoleen tuntiin (Hall 2011, 721) ja vaiheen pituus kasvaa sykli sykliltä unen edetessä (Ganong 2005, 199). REM-unesta voidaan erottaa tooninen tila, jolloin unen aikainen lihasjänteys on poissa alfamotoneuronien hyperpolarisoitumisen johdosta (Himanen & Hasan 2006, 631, Kamdar ym. 2012). Toonisen vaiheen aikana EEG:ssä havaitaan korkea-amplitudista sekarytmistä beeta- ja theeta-aaltoilua. REM-unen toinen erotettavissa oleva tila on faasinen REM, jolle on ominaista nopeat, usein ryppäinä esiintyvät silmänliikkeet (Tolonen & Lehtinen 2006, 127, Kamdar ym. 2012) sekä hetkelliset purkauksenomaiset lihasnykäykset (Kamdar ym. 2012). Jos nukkuja herätetään REM-unen aikana, hän tavallisesti kertoo nähneensä epäloogisia ja vauhdikkaita unia (Ganong 2005, 199).

2.3 Unenaikainen hengitys ja ihohiilidioksidi

Hengityksen säätelyn tarkoituksena on ylläpitää hapen ja hiilidioksidin osapaine riittävänä elimistön aineenvaihdunnallisia tarpeita varten (Hall 2011, 505). Hengitystä säädellään muuttamalla hengitystiheyttä ja hengityksen syvyyttä. Riittävä minuuttiventilaatio edellyttää tasapainoa sentraalisen hengitystarpeen, hengitystyön ja hengityslihasten toiminnan välillä (Saaresranta & Polo 2005, 668).

Hengityksen tarpeet ja säätely riippuvat vireystilasta. Valveilla hengitystä ohjaa ensisijaisesti sympaattinen aktivaatio, joka varmistaa riittävän hapen saannin ja hiilidioksidin poiston levossa ja fyysisen rasituksen aikana (Polo, 1992). Vaivuttaessa uneen sympaattinen aktiivisuus vähenee (Saaresranta & Polo 2005, 669) ja syvimmissä NREM-unessa sympaattinen aktiivisuus on kokonaan poissa (Polo, 1992). Tällöin hengitystä stimuloivat ensisijaisesti metaboliset ärsykkeet (veren ja aivoselkäydinnesteen pH, veren CO₂-osapaine ja mahdollinen hypoksemia) (Sainio ym. 2006, 678). Nämä muutokset hengityksen säätelyssä näkyvät siinä, että unen syvetessä hengitystiheys hidastuu (Kallio & Tolonen 2006, 624), kertahengitystilavuus pienenee, ylähengitysteiden vastus lisääntyy sekä hengitysvaste hiilidioksidin nousulle vaimenee (Saaresranta & Polo 2005, 669). REM-unen aikana hengitys muuttuu epäsäännölliseksi, mikä johtuu sympaattisen aktiivisuuden ajoittaisista purkauksista. (Kallio & Tolonen 2006, 624.)

Normaalisti valtimoveren hiilidioksidiosapaine on hereillä noin 40 mmHg (5,3 kPa) (Kamdar ym. 2012). Sympaattisen aktivaation väheneminen unen aikana vähentää ylähengitysteitä laajentavien ja tukevien lihasten perusjänteyttä (tonusta) aiheuttaen ylähengitysteiden hengitysvastuksen kasvua (Polo 2005, 685). Tällöin veren hiilidioksidin osapaine lisääntyy suhteessa ylähengitysteiden vastuksen kasvuun, mikä tarkoittaa normaalisti noin 5 mmHg (0,67 kPa) nousua (Kamdar ym. 2012). Hiilidioksidipitoisuuden lisääntymisen kautta saavutetaan uusi tasapaino, jossa ventilaatio paranee ylähengitysteitä laajentavien lihasten, sekä pallea- ja kylkivälilihasten toiminnan aktivoitumisen kautta (Polo 2005, 685).



Kuva 4. Esimerkki yön yli rekisteröidystä ihohiilidioksidista suhteutettuna univaiheisiin koehenkilöllä 001. Ylhäällä EEG-tiedon perusteella muodostettu hypnogrammi univaiheista, alla ihohiilidioksin muutokset yöunen aikana. TcCO₂-arvot nousevat nukahtamisvaiheessa (noin puoli yhden aikaan) ja palaavat valvetasolle aamuerätyksen jälkeen. Tutkimuksen kolme interventiojaksoa on merkitty varjostuksin.

2.4 Unenaikaiset obstruktiiviset hengityshäiriöt

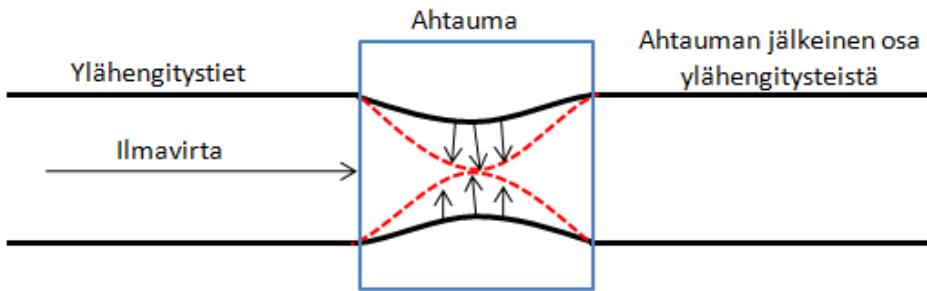
Obstruktiivinen uniapnea ja osittainen ylähengitystieahtauma ovat unenaikaisia hengityshäiriöitä, jotka johtuvat ylähengitysteiden liiallisesta ahtautumisesta unen aikana (Ylikoski & Bäck 2006). Osa kuorsaajista kehittää myöhemmin uniapnean, osalla kuorsaus jatkuu kovaäänisenä ja voi aiheuttaa uniapnean oireita ilman uniapnean kehittymistä (osittainen ylähengitystieahtauma) (Polo 2005, 686). Ajoittainen kuorsaus on yleistä, mutta jokaöistä kuorsaamista on arvioitu esiintyvän 25 prosentilla miespuolisesta ja 12 prosentilla naispuolisesta aikuisväestöstä (Ylikoski & Bäck 2006). Ikääntymisen myötä kuorsaaminen lisääntyy niin, että keski-ikäisistä miehistä kuusikymmentä prosenttia ja naisista neljäkymmentä prosenttia kuorsaa säännöllisesti (Anttalainen, 2011). Noin kymmenellä prosentilla kuorsaajista esiintyy unenaikaisia hengityskatkoksia (obstruktiivista uniapneaa) (Saarelma, 2012).

2.4.1 Kuorsaus

Kuorsaus voidaan määritellä merkiksi tilapäisesti lisääntyneestä vastuksesta ylähengitysteissä unen aikana, mihin voi johtaa osittainen ahtauma hengitysteissä (Ylikoski & Bäck 2006).

Ylähengitysteitä pitää auki tavallisesti normaalia suurempi veren hiilidioksidipitoisuus sekä tehostunut hengityslihasten toiminta. Alkoholien runsas käyttö, väsymys tai rauhoittava lääkitys luokitellaan toiminnallisiksi tekijöiksi, jotka vähentävät tonusta hengityslihaksissa. Ylähengitysteitä laajentavien lihaksien toiminnan saattaa tehdä tehottomaksi myös rakenteelliset tekijät, kuten ylähengitysteiden anatominen ahtauma, nielun pehmytosien (pehmeä suulaki, lakikaaret ja uvula) hypertrofia, lihavuuden aiheuttamat rasvakertymät sekä lisääntynyt lihasten venyvyys. (Polo 2005, 685–686.)

Kuorsausäänen aiheuttavat pehmeän suulaen, lakikaarien ja uvulan värähtelyt sisäänhengityksen, ja joskus myös uloshengityksen aikana. Kuorsausäänen syntymekanismi voidaan selittää Bernoullin ilmiöllä, jonka mekanismia on kuvattu yksinkertaistetusti kuvassa 5. Sisäänhengityksen ilmavirran aiheuttama hengitysteiden sisäinen negatiivinen paine on suurin siellä, missä hengitysteiden poikkipinta-ala on pienin. Jos ahtauma on pehmytkudosten alueella, virtauksen aiheuttama negatiivinen paine saattaa painaa ilmatiet paikallisesti hetkellisesti kasaan (kuvassa katkoviivalla) ja ilmavirtaus estyy. Ilmavirtauksen estyessä negatiivinen paine häviää ja kudokset vetäytyvät erilleen, jolloin ilmavirtaus alkaa uudelleen. Ilmavirtauksen saavuttaessa jälleen kriittisen arvonsa, tapahtuu uudestaan hengitysteiden painuminen kasaan. Toistuvat ahtauman kollapsit väristävät ilmapatsasta ja aiheuttavat siten kuorsausääntä. (Polo 2005, 686.)



Kuva 5. Sisäänhengityksen aikana ilmavirtauksen aiheuttama negatiivinen paine hengitysteiden ahtauman kohdalla (ympyröity) saattaa painaa ilmatiet hetkellisesti kokonaan kasaan (katkoviiva). Kuorsausääni syntyy toistuvista hetkellisistä pehmytkudosten kollapseista johtuvista ilmapatsaan värähdyksistä. (Schwartz ym. 1989, Polo 2005, 686.)

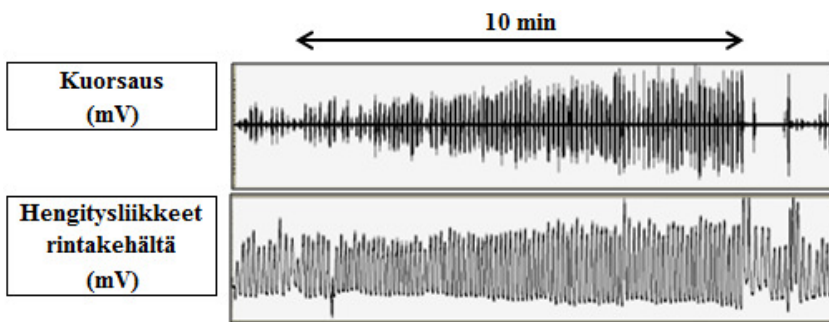
Kuorsausäänen voimakkuus on verrannollinen pallealihaksen ja rintakehän negatiivisen paineen suuruuteen. Taajuuteen puolestaan vaikuttaa ahtauman pehmytkudoksen venytyksen jälkeinen palautuvuus: mitä venyvämpi pehmytkudos, sitä pienitaajuisempi kuorsaus. (Polo 2005, 686.)

Kuorsauksen merkityksestä ihmisen terveydelle ei ole kiistatonta näyttöä. Bäckin ja Mäkitien (2011) mukaan kuorsausta ei ole tarpeellista hoitaa mikäli se ei liity muuhun sairauteen eikä se aiheuta sosiaalista haittaa. Toisaalta Cho ym. (2011) ovat todenneet kaneilla, että kuuden tunnin yhtäjaksoinen kaulavaltimoa ympäröivän kudoksen värinä johtaa endoteelin toimintahäiriöön. Myös Lee ym. (2008) ovat kohorttitutkimuksessa osoittaneet, että kuorsauksen aiheuttama värähtely ympäröivissä kudoksissa on itsenäinen riskitekijä ateroskleroosin synnylle ja ateroskleroottisen plakin kehittymiselle. Kuorsausta on pidettävä myös obstruktiivisen uniapnean riskitekijänä (Polo 2005, 686). Siksi on tärkeää tutkia niitä mahdollisia mekanismeja, joiden kautta osittainen ylähengitystieahtauma kehittyy ja aiheuttaa mahdollisia pitkäaikaissairauksia.

2.4.2 Obstruktiivinen uniapnea

Keski-ikässä uniapneaa sairastaa noin neljä prosenttia miehistä ja kaksi prosenttia naisista (Bäck 2009). Uniapneasairaudella tarkoitetaan oireyhtymää, jossa hengityskatkoja on runsaasti tai ne ovat pitkäkestoisia ja niihin liittyy päiväväsymystä ja jossa esiintyy sekä apneaa (täydellisiä yli kymmenen sekuntia kestäviä katkoksia hengitysilma virtauksessa) sekä hypopneaa (yli kymmenen sekunnin kestoinen vähentynyt hengitysilman virtaus, johon yhdistyy hengitysliikkeiden vaimeneminen sekä selvä lasku happisaturaatiossa). (Miettinen 2000, Maasilta & Pietinalho 2004.)

Uniapneaa on kahdenlaista: obstruktiivista ja sentraalista. Obstruktiivisessa uniapneassa ei voida hengitysteiden ahtauman takia todeta ilmavirtausta ylähengitysteissä hengitysyrytyksistä huolimatta. Sentraalisessa apneassa hengityskatkoksiin ei liity hengitysyrytyksiä. (Maasilta & Pietinalho 2004.) Jatkossa tässä työssä viitataan aina obstruktiiviseen uniapneaan pelkästä uniapneasta puhuttaessa. Hypopnean suhteen on joskus vaikea määrittää, milloin se on obstruktiivista tai sentraalista. Osittainen ylähengitystieahtaus on kyseessä, kun rekisteröinnissä todetaan joko progressiivinen ylähengitysteiden virtausrajoitus hengityksen ilmavirtauksessa tai voimistuva eli crescendo-tyyppinen kuorsaus tai näitä molempia (Polo 1992, Goldman ym. 2007). Crescendo-tyyppinen kuorsaus ja siihen liittyvät kasvaneet hengitysliikkeet esitetään kuvassa 6.

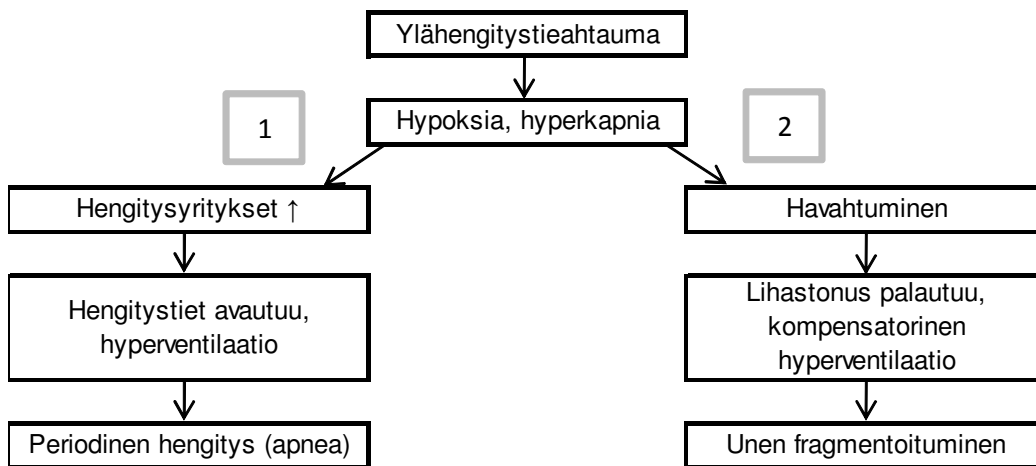


Kuva 6. Ilmavirtauksen rajoituksen kasvaessa saattaa esiintyä voimistuvaa eli crescendo-tyyppistä kuorsausa. Ilmiö voi olla pitkäkestoinen (kuvan tapauksessa 10 min).

Uniapnean ajatellaan kehittyvän pitkän ajan kuluessa ylähengitysteiden kuorsausvärähtelyn aiheuttaman pehmytosien veltostumisen seurauksena. (Polo 2005, 686). Kyseessä on apnea, kun pehmytkudoksen jänteiden heiketyksessä hengitystiet eivät avaudukaan enää tukoksen kohdalta ja ilmatiet pysyvät kiinni koko sisäänhengityksen ajan. Hengityskatkokset aiheuttavat hypoksiaa ja hyperkapniaa, joiden seurauksena hengitysyrytykset voimistuvat ja lopulta seuraa ylähengitysteiden yhtäkkinen avautuminen, hyperventilaatio, mahdollinen havahtuminen ja sympatikusaktivaatio sekä hypokapnia (Polo 2005, 686, Polo ym. 2005, 709.) Ylähengitystiet ahtautuvat uudelleen kun lihasjänteys unen syvenemisen myötä taas vähenee. Edellisen apnean aiheuttaman hypokapnian vuoksi hengitysyrytykset eivät voimistu, joten uusi obstruktiivinen uniapnea on todennäköinen. (Polo ym. 2005, 709.)

Kuvassa 7 esitetään mahdollisia vasteita ylähengitystieahtaumalle. Havahtumiskynnykseen vaikuttavat perinnölliset ja ulkoiset tekijät (univelka, alkoholi ja unilääkkeet). Herkkäuniset pyrkivät ylläpitämään veren happi- ja hiilidioksidipitoisuuksia normaaleina havahtuen jo ylähengitysteissä tapahtuvaan kuorsausvärinä ennen hengityskatkoksen ilmaantumista (vaste 2 kuvassa 7). Havahtumisen seurauksena lihasjänteys palautuu ylähengitysteiden alueelle, jolloin

ilmatiet avautuvat ja tapahtuu kompensatorinen hyperventilaatio. Toistuvat apnea-hypopneajaksot sekä niihin liittyvät havahtumiset johtavat unen fragmentoitumiseen, minkä ajatellaan olevan syynä uniapneasta kärsivän potilaan päiväsäsymykseen sekä sen myötä tapaturma-alttiuden lisääntymiseen. (Miettinen 2000, Polo 2005, 686.) Vastaavasti taas henkilöt, jotka sietävät paremmin hyperkapniaa ja hypoksiaa, eivät havahtu hengitysteiden ahtautumisen aiheuttamaan ylähengitysteiden värinänsä (vaste 1 kuvassa 7). Tällöin happikyllästeisyys vaihtelee yön aikana jaksoittain, minkä muun muassa arvellaan altistavan verenpaineen kohoamiselle sekä aivo- ja sydäninfarkteille. (Polo 2005, 687, Kato ym. 2009.)



Kuva 7. Kaksi mahdollista vastetta unenaikaiselle ylähengitystieahtaumalle (Polo 2005, 686).

Taulukossa 1 on listattuna uniapnealle altistavia tekijöitä, joista tärkeimpänä tekijänä voidaan pitää ylipainoa. Arviolta seitsemänkymmentä prosenttia uniapneapotilaista on ylipainoisia ja vastaavasti neljäkymmentä prosenttia ylipainoisista kärsii uniapnean oireista. Myös suuri niskan ympärysmitta (miehillä yli 43,2 cm ja naisilla yli 40,6 cm) lisää uniapnean riskiä. (Ho & Brass 2011.) Kallon- ja kasvojen alueen sekä ylähengitysteiden anatomialla on suuri merkitys uniapnean syntyyn. Ahdas nenäontelo venyttää ylähengitysteiden pehmytkudoksia sisäänhengitysilmavirran aiheuttaman lisääntyneen negatiivisen paineen ansiosta ja siten ahdas nenä luokitellaan unenaikaisen ylähengitystieahtaus riskitekijäksi (Polo 2005, 688). Myös kapea nielu, suuret nielurisat sekä pieni ja taaksepäin suuntautuva alaleuka ahtauttavat ylähengitysteitä ja siten altistavat osaltaan uniapnealle (Young ym. 2004, Ho & Brass 2011).

Toiminnallisista tekijöistä iällä on suuri merkitys uniapnean kehittymiseen: yli 65-vuotiailla on 2–3 kertaa suurempi todennäköisyys sairastua uniapneaan verrattuna 30–64-vuotiaiden ikäluokkaan (Young ym. 2004, Ho & Brass 2011). Ennen nukahtamista nautittu alkoholi lisää ylähengitysteiden rentoutumista sekä nostaa havahtumiskynnystä hengityspärisiin ärsykkeisiin, mikä lisää apneoiden

määrää ja kestoa (Polo 2005, 689). Alkoholin pitkäaikaisen käytön vaikutus uniapnean synnylle tosin on vielä tuntematon. Tupakointi oletettavasti lisää uniapnean riskiä veren nikotiinitason yöllisen alenemisen sekä ilmateihin aiheuttaman tulehdusreaktion seurauksena. (Young ym. 2004.)

Taulukko 1. Uniapnealle altistavia tekijöitä (mukailtu Young ym. 2004, Ho & Brass 2011).

Rakenteelliset tekijät	Ylipaino (erityisesti, jos BMI > 30 kg/m ²)
	Niska ympärysmitta miehillä yli 43,2 cm tai naisilla yli 40,6 cm
	Ahdas nenäontelo
	Kapea nielu
	Pieni tai taaksepäin suuntautuva alaleuka
Toiminnalliset tekijät	Keski-ikä
	Tupakointi, alkoholi ja unilääkkeet
Hormonaaliset ja perimään liittyvät tekijät	Miessukupuoli: rasvan kertymisessä ylähengitysteihin, erot ylähengitysteiden lihasten toiminnassa sukupuolten välillä
	Etnisyys
	Suvussa uniapneaa

Hormonaalisista ja perimään liittyvistä tekijöistä sukupuoli, etnisyys sekä perintötekijät ovat osaltaan uniapnealle altistavia tekijöitä. Miesten taipumus sairastua uniapneaan on 3:1 verrattuna premenopausaaliin naisiin (Ho & Brass 2011), mikä saattaa johtua testosteronin vaikutuksesta kurkunpään rakenteisiin murrosiässä miehillä sekä progesteronin hengitystä tehostavasta vaikutuksesta naisilla (Polo 2005, 689). Vaihdevuosien jälkeen uniapnean esiintyvyys on yhtä suuri miehillä ja naisilla (Polo 2005, 689, Ho & Brass 2011). Unipneaa esiintyy suvuittain, mikä osaltaan saattaa johtua suvun sisällä jaetusta elämäntyylistä sekä etnisestä taustasta, joka vaikuttaa lähinnä kallon alueen ja ylähengitysteiden anatomiseen muotoon. Aasialaisilla, erityisesti kiinalaisilla, ilmatiehyet ovat ahtaat sekä heidän alaleukansa sijaitsee tavallista taaempana, ja siten aasialaisilla on kaukasialaisia suurempi riski sairastua uniapneaan pienemmästä BMI-arvosta ja niskan ympäryksestä huolimatta. (Young ym. 2004, Ho & Brass 2011.)

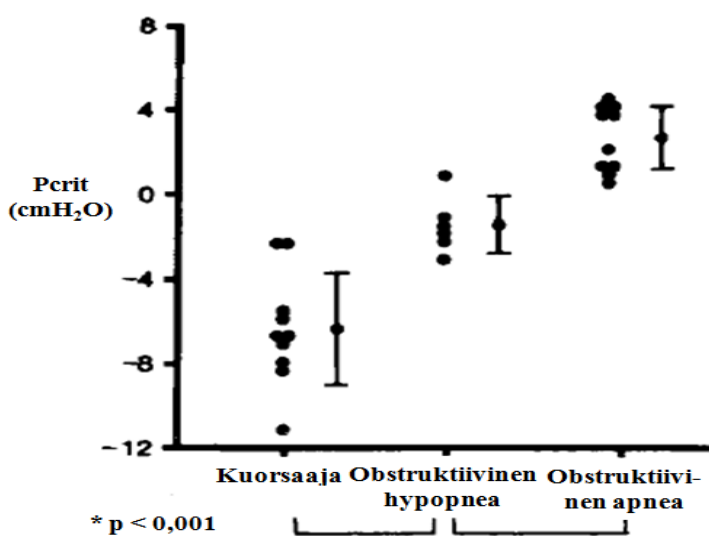
2.4.3 Unenaikaisten hengityshäiriöiden määrittely

Apnea-hypopneaindeksi (AHI) kertoo täydellisten ja osittaisten hengityskatkosten lukumäärän nukuttua tuntia kohti. Apnea-hypopneaindeksin perusteella apnea voidaan jakaa lievään (AHI välillä 5–15), keskivaikeaan (AHI välillä 15–30) ja vaikeaan (AHI yli 30). (Anttalainen 2011.) Apneaa ja hypopneaa voidaan arvioida myös oksitometrillä mitattavalla desaturaatioindeksillä (ODI4, optical oxyhemoglobin desaturation index). ODI4 ilmoittaa vähintään neljän prosentin suuruisten happisaturaatiolaskujen määrän tunnissa. Vastaavasti lasketaan vähintään kymmenen

prosentin desaturaatioindeksi (ODI10). (Erkinjuntti ym. 2006, 657.) AHI ja ODI4 (sekä ODI10) ovat luotettavia mittareita hengityskatkosten määrittelyssä, mutta ne eivät sovellu osittaisten ylähengitystieahtaumien indekseiksi, sillä osittaisen ylähengitysteiden ahtauman määrittelyssä tärkeämpää on ahtauman kesto eikä niiden lukumäärä (Polo 2005, 696, Anttalainen 2011).

Ylähengitystiet täydellisesti sulkevaa painetta (Pcrit, critical closing pressure) pidetään luotettavana parametrina kuvaamaan ylähengitysteiden kokoonpainumistaipumusta (Montemurro ym. 2010). Nykytiedon mukaan ylähengitysteiden taipumukseen painua kasaan vaikuttaa sekä mekaaniset eli passiiviset (kapea nielu, sukupuoli ja rasvakudoksen kerrostuminen) että neuromuskulaariset eli aktiiviset (keuhkotilavuuden muutokset, kaasunvaihto sekä onteloiden sisäiset ilmanpaineet) ominaisuudet (Dempsey ym. 2010) siten, että ylähengitysteiden kasaanpainumistaipumuksesta mekaaniset ominaisuudet selittävät noin kolmasosan ja aktiiviset ominaisuudet loput (Younes 2003).

Passiivisten ja aktiivisten ominaisuuksien määrittelemiseen on käytössä standardoidut mittaamenetelmät. Aktiivinen Pcrit-määrittys toteutetaan laskemalla hengitysilman painetta progressiivisesti tietyn aikavälein, kunnes saavutetaan painetaso, jolloin ilmavirtaus ylähengitysteissä estyy (Schwartz ym. 1988). Gleadhillin ym. (1991) tutkimuksessa todistettiin, että NREM-unen aikana aktiivinen Pcrit on obstruktiivisesta apneasta kärsivillä positiivinen. Kuorsaajilla ja obstruktiivisesta hypopneasta kärsivillä Pcrit-arvot ovat vastaavasti matalampia (kyseisessä tutkimuksessa havaitut Pcrit-arvot on esitetty kuvassa 8).



Kuva 8. Aktiivisen Pcrit-arvon määrittys: Arvot (keskiarvo ± keskihajonta) oireettomille kuorsaajille $-6,5 \pm 2,7$ cmH₂O, obstruktiivisesta hypopneasta kärsiville $-1,6 \pm 1,4$ cmH₂O ja obstruktiivisesta apneasta kärsiville $2,5 \pm 1,5$ cmH₂O (mukailtu Gleadhill ym. 1991).

Passiivinen Pcrit-määrittäminen toteutetaan laskemalla hengitysilman painetta progressiivisesti lähtötasolta (holding pressure) muutaman hengityssyklin ajaksi kerrallaan palauttaen hengitysilmanpaine välillä takaisin lähtötasolle (Patil ym. 2004). Aikaisemmissa tutkimuksissa on kokeellisesti aiheutettu koehenkilöille negatiivisen hengitystiepaineen avulla hetkellinen ylähengitysteiden täydellinen ahtauma, jolloin passiiviseksi Pcrit-arvoksi terveille koehenkilöille on määritelty alle $-10 \text{ cmH}_2\text{O}$, kuorsaaville $-10 \text{ cmH}_2\text{O}$ — $-5 \text{ cmH}_2\text{O}$, hetkellisistä hypopnea jaksoista kärsiville $-5 \text{ cmH}_2\text{O}$ — $0 \text{ cmH}_2\text{O}$ ja apneapotilaille yli $0 \text{ cmH}_2\text{O}$ (Dempsey ym. 2010). Arvon $-5 \text{ cmH}_2\text{O}$ ajatellaan vastaavan apnea-hypopnea kynnyksarvoa, jonka alapuolella esiintyy hypopneaa ja apneaa (Patil ym. 2004).

Pcrit-määrittäminen avulla on mahdollista diagnosoida ylähengitysteiden poikkeava ahtaumistaipumus (Gleadhill ym. 1991), mutta diagnostisena menetelmänä se ei ole yleistynyt kliiniseen käyttöön. Menetelmän avulla on kuitenkin mahdollista saada hyödyllistä tutkimustietoa ylähengitystieahtauman vaikeusasteesta ja mekanismeista.

3 TUTKIMUS

3.1 Tavoite

Tämä tutkimus koostuu kahdesta osiosta. Ensimmäisen vaiheen tarkoituksena oli selvittää terveen koehenkilön ylähengitysteiden (negatiivisen) paineen suuruus, joka tarvitaan aiheuttamaan ylähengitysteiden sulkeutuminen kontrolloidusti (standardi passiivinen Pcrit-määritys). Toisen vaiheen tavoitteena oli selvittää onko alipainelaitteella kokeellisesti mahdollista aiheuttaa osittainen ylähengitystieahtauma unen aikana ja miten ahtauma vaikuttaa $t\text{cCO}_2$ -arvoon terveellä henkilöllä.

Tutkimuksen hypoteesin mukaan negatiivinen hengitystiepainne saa aikaan ensin kuorsauksen (osittainen ylähengitystieahtauma) ja sen jälkeen obstruktiivisen uniapnean (hengitysiljavirran estyminen kokonaan). Oletuksena oli, että intervention aikana $t\text{cCO}_2$ lähtee unitasanteelta ensin ylöspäin, mutta uniapnean kehittyessä laskee tasanteen alapuolelle.

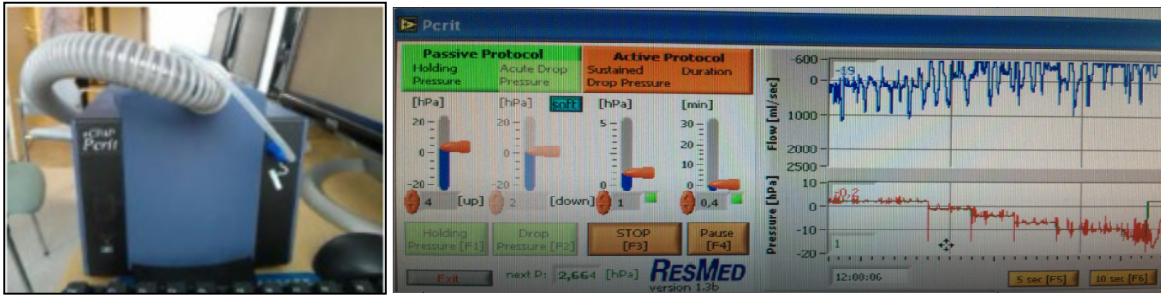
3.2 Aineisto

Tutkimukseen rekrytoitiin kuusi vapaaehtoista tupakoimatonta tervettä yli 18-vuotiasta miestä. Luettuaan Pirkanmaan sairaanhoitopiirin eettisen toimikunnan hyväksymän tutkittaville tarkoitettun tiedotteen ja saatuaan vastaukset haluamiinsa kysymyksiin, kukin osallistujista allekirjoitti vapaaehtoisen suostumuksensa tutkimukseen osallistumisesta.

3.3 Menetelmät

Unirekisteröinnissä käytettiin laajaa unipolygrafiaa, jossa rekisteröitiin aivosähkötoimintaa (EEG), silmänliikkeitä (kaksi EOG-kanavaa), lihasjännitystä (EMG-anturit leuan alla sekä molemmissa jaloissa tibialis anterior-lihasten päällä) sekä sydämen sähkökäyrää (EKG-anturit oikean ja vasemman solisluun alapuolella). Hengityksen ilmavirtausta rekisteröitiin pneumotakografisesti letkustosta, joka oli kiinnitetty koehenkilön kokokasvomaskiin. Hengitysliikkeiden mittaus tehtiin venymäantureilla rintakehäältä ja vatsalta. Lisäksi mitattiin sormioksimetrillä valtimoveren hemoglobiinin happikylläisyyttä ja pulssiaaltoa sekä kahden rintakehän iholle asetettavan anturin avulla ihohiilidioksidia. Unirekisteröinnistä saadut tiedot rekisteröitiin Embla-laitteistolla ja Somnologica-

ohjelmistolla. Pcrit-tason määrittämisessä käytettiin apuna ResMedin prototyypisarjan laitteistoa (kuva 9).



Kuva 9. Pcrit-tason määrittämisessä käytetty ResMedin prototyypisarjan laite ja ohjelmisto.

Unirekisteröintiä edeltävänä yönä koehenkilöitä pyydettiin nukkumaan normaalia lyhyemmät yöunet homeostaattisen unipaineen kasvattamiseksi. Samaten koehenkilöitä neuvottiin välttämään alkoholin nauttimista sekä noudattamaan normaalia päivärytmiä, jotta nukahtaminen unirekisteröintiä varten olisi helpompaa. Unilaboratoriossa koehenkilöltä varmistettiin haastatellen, että hän on noudattanut annettua ohjeistusta unitutkimusta edeltävästä päivärytmistä. Samalla hänen yhteystietonsa sekä syntymäaika, pituus ja paino kirjattiin ylös.

Valot sammutettiin illalla aiemmin sovittuun aikaan, mikä vastasi koehenkilön normaalia nukkumaanmenoaikaa. Nukahtamisvaiheessa koehenkilön maskissa pidettiin pientä positiivista painetta (2 cmH₂O yhdellä koehenkilöllä, 3 cmH₂O viidellä koehenkilöllä), jolloin koehenkilön oli helpompi nukahtaa. Kokeen ensimmäisessä vaiheessa tutkittiin, kuinka helposti ylähengitystiet ahtautuvat normaaliolosuhteissa. Koe aloitettiin unisyklin ensimmäisen hidasaaltouksen aikaan, jolloin hengitysilman painetta laskettiin progressiivisesti 2 cmH₂O portain 3–5 hengityssyklin ajaksi kerrallaan palauttaen maskin paine välillä takaisin lähtötasolle. Progressiivista paineen alennusta jatkettiin, kunnes lopulta saavutettiin ilmäteiden täydellinen sulkeutuminen tai kunnes koehenkilö heräsi. Koehenkilön herätessä kesken kokeen maskin paine nostettiin takaisin lähtötasolle, ja koejärjestely aloitettiin uudelleen. Kun Pcrit-taso oli selvitetty, palautettiin maskin paine takaisin lähtötasolle.

Kokeen toinen vaihe toteutettiin kahden ensimmäisen hidasaaltousvaiheen aikana yhteensä yhdestä viiteen kertaan riippuen kunkin koehenkilön unen laadusta sekä yleisesti koejärjestelyn onnistumisesta. Koejärjestelyllä pyrittiin tuottamaan osittainen ylähengitysteiden ahtauma laskemalla maskin painetta 1–3 minuutin välein 0,5–2 cmH₂O kerrallaan, kunnes saavutettiin painetaso, jolla esiintyi kuorsausta (modifioitu aktiivinen Pcrit määrittäminen, jossa ei tuotettu täydellistä ahtaumaa). Maskin alipainetta pyrittiin pitämään tällä tasolla hetken aikaa, minkä jälkeen paine palautettiin takaisin lähtötasolle.

Maski poistettiin koehenkilön kasvoilta, kun tarvittavat testit oli saatu tehtyä, viimeistään kahden unisyklin jälkeen. Koehenkilö herätettiin aamulla sytyttämällä valot ja puhuttelemalla aiemmin sovittuun aikaan, joka oli noin kahdeksan tuntia valojen sammuttamisen jälkeen.

Ihohiilidioksidimittausta jatkettiin vielä noin kymmenen minuuttia herättämisajankohdan jälkeen.

Tutkimuksen unirekisteröinnit luokiteltiin univaiheisiin vanhemman, Rechtschaffen-Kales (1968) -uniluokituksen mukaisesti. Koska unenaikaiset interventiot aiheuttivat häiriötä unen laatuun tutkimusyönä, niin uniluokittelun tulokset eivät tämän työn kannalta ole oleellisen tärkeitä. Tämän jälkeen tarkasteltiin jokaisen intervention ajalta hengitysilma- ja veren profiilia, hengitysliikkeitä (vatsalta ja rintakehästä), $t\text{CO}_2$, sydämen syketaajuutta, valtimoveren happikylläisyyden muutoksia sekä perifeeristä verenkiertoa (pletysmografia). Tutkimuksen ensimmäisen vaiheen osalta kerättiin tieto saavutetusta painetasosta standardissa passiivisessa Pcrit-määrityksessä. Tutkimuksen toisen vaiheen interventioiden osalta taulukoitiin hengityspaineen lähtötaso ennen interventiota sekä intervention aikana toteutetut hengityspaineen minimi ja maksimi arvot. Vastaavasti samaan taulukkoon kirjattiin myös $t\text{CO}_2$ -tason arvot intervention lähtötalanteessa, maksimissa ja minimissa sekä näiden tietojen prosentuaaliset muutokset lähtötasoon nähden sekä kuinka pian intervention alusta maksimi- ja minimitaso saavutettiin (latenssit). Työkaluna taulukoinnissa käytettiin Microsoft Office Excel-ohjelmaa. Tavoitteena oli selvittää, miten keinotekoisesti aiheutettu ahtauma vaikuttaa $t\text{CO}_2$ -arvoon terveellä henkilöllä.

3.4 Tulokset

Tutkimukseen osallistui yhteensä kuusi vapaaehtoista miestä, joiden ikä (keski-ikä \pm keskihajonta) oli $24 \pm 3,6$ vuotta, ja joiden painoindeksi ($\text{BMI} = \text{paino (kg)} / \text{pituus (m)}^2$, tulos muodossa keskiarvo \pm keskihajonta) oli $23 \pm 1,3 \text{ kg/m}^2$. Taulukossa 2 esitetään koehenkilöiden tiedot.

Taulukko 2. Koehenkilöiden tiedot.

ID	Ikä (v)	Pituus (m)	Paino (kg)	BMI (kg/m^2)
001	27	1,76	69	22
002	21	1,80	80	25
003	29	1,88	85	24
004	20	1,92	84	23
005	23	1,79	69	22
006	22	1,80	70	22
Keskiarvo	24	1,83	76	23
Keskihajonta	3,6	0,0612	7,7	1,3

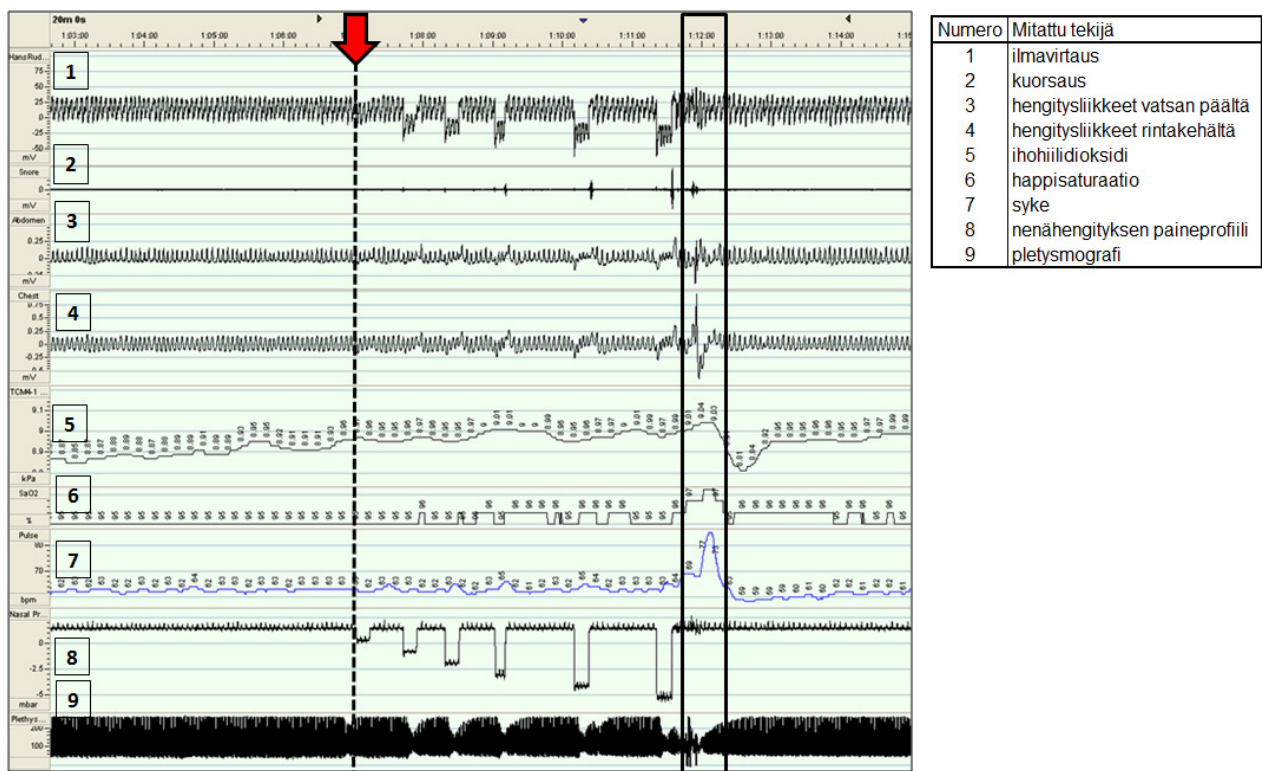
3.4.1 Passiivinen Pcrit

Passiivisen Pcrit-määrityksen aikana varmistettiin koejärjestelyn toimivuus. Taulukossa 3 on listattu tutkimuksen ensimmäisen osuuden aikana saavutetut negatiiviset painetasot. Koehenkilön 005 osalta passiivinen Pcrit-määritys jätettiin kokonaan tekemättä matalan havahtumiskynnyksen johdosta.

Taulukko 3. Passiivinen Pcrit-arvon määrittäminen.

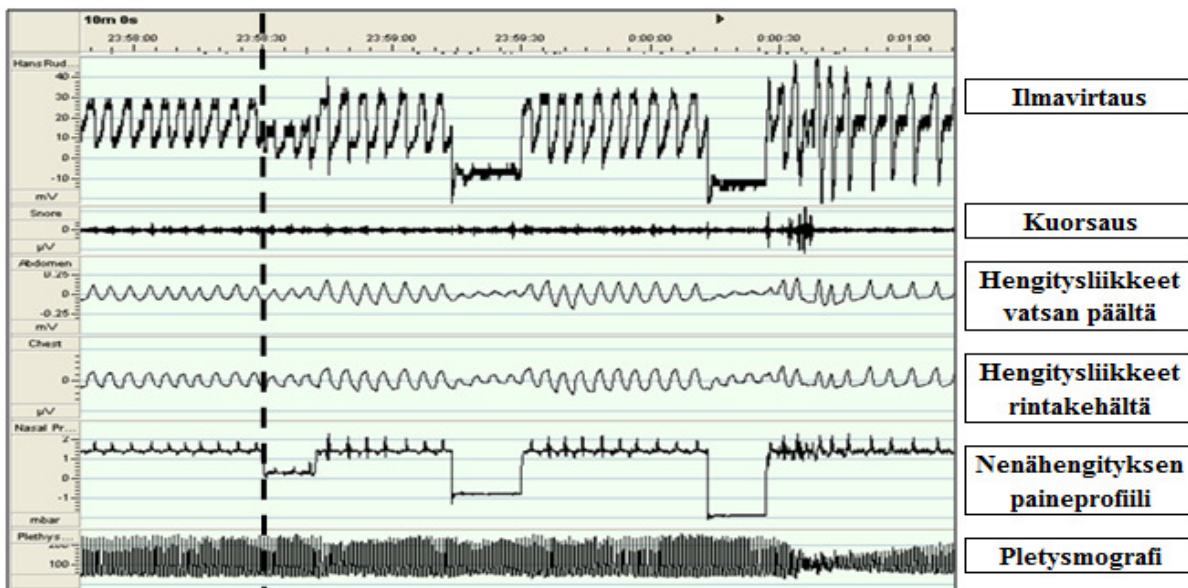
ID	Interventio	Lähtötaso (cmH ₂ O)	Saavutettu painetaso (cmH ₂ O)
001	1	3,0	-1,0
001	2	3,0	-3,0
002	1	3,0	-1,0
003	1	3,0	-3,0
003	2	3,0	-2,0
003	3	3,0	-2,5
003	4	3,0	-3,0
004	1	3,0	-9,0
004	2	3,0	-9,0
006	1	3,0	-1,0

Kuvassa 10 esitetään passiivisen Pcrit-määrityksen aikaisen intervention kuvaajia (koehenkilön 004 osalta). Paineen portaittaiset alennukset aloitettiin ajanhetkellä, joka on merkitty kuvaan 10 katkoviivalla. Jokainen painetaso alennus havaitaan muun muassa hengityksen ilmavirtauksen että nenähengityksen paineprofiileissa laskuina. Paineen alennus on lyhytkestoinen tapahtuma ja oleellisia muutoksia koehenkilön sykkeessä, happisaturaatiossa, venymäliikkeissä vatsan päältä tai rintakehäältä tai ihohiilidioksidin arvoissa ei tapahdu. Pletysmografian tulostamassa pulssiaallossa paineenlaskut näkyvät perifeerisen pulssiaallon pienenemisenä. Myös havahduksen aikana pulssiaallon amplitudi pienenee. Intervention päätyttyä verisuonien tonus palautuu lähtötilanteeseen nopeasti paineen palautuessa lähtötasolle. Kuvassa 10 rajattu alue kuvastaa havahtumista, jolloin venymäantureiden rekisteröimät liikkeet kasvavat, ihohiilidioksiditaso laskee, syketaajuus kasvaa sekä tonus kasvaa perifeerisissä verisuonissa (pletysmografia).



Kuva 10. Passiivisen kriittisen paineen (Pcrit)-määritys (koehenkilö 004): Maskin peruspaine on +3 cmH₂O. Progressiiviset paineenalennukset 2 cmH₂O välein aloitettu nuolen kohdalla. -9 cmH₂O aiheutti havahtumisen (rajattu alue), jolloin interventioita ei enää jatkettu.

Passiivinen Pcrit-arvon määritys onnistui vain yhden koehenkilön (003) osalta, jolloin arvoksi saatiin -3 cmH₂O (kuva 11). Muut koehenkilöt joko havahtuivat hetkellisesti tai heräsivät ennen kuin paine saatiin alennettu kriittiselle tasolle.



Kuva 11. Onnistunut passiivisen kriittisen paineen (Pcrit)-määritys (koehenkilö 003): Maskin peruspaine on +3 cmH₂O. Progressiiviset paineenalennukset 2 cmH₂O välein aloitettu katkoviivan kohdalla. Saavutettu painetaso -3 cmH₂O, joka aiheutti ylähengitysteiden täydellisen sulkeutumisen.

3.4.2 Aktiivinen Pcrit

Toisen osuuden aikaisia koejärjestelyjä toteutettiin yhteensä seitsemäntoista kertaa (kunkin intervention kuvaajat esitetty liitteessä 1). Taulukossa 4 on listattu koehenkilön ID sekä kunkin intervention järjestysnumero (interventio), hengityspaineen lähtötaso (cmH₂O), painetason laskujen välinen aika (minuutteina), kunkin paineen alennuksen suuruus eli portaat (cmH₂O), saavutettu minimitaso (cmH₂O), johon painetta alennettiin intervention aikana sekä ihohiilidioksidin arvo (kPa) intervention alussa (kuvastaa syvän unen aikaista ihohiilidioksiditasoa). Jokaisen intervention minimipaine määräytyi koehenkilön vasteen mukaisesti. Paine palautettiin lähtötasoon koehenkilön havahtumisen takia tai kunnes saavutettiin painetaso, jolla esiintyi kuorsausta. Koehenkilön 004 interventiossa 5 toteutettiin täydellinen aktiivinen Pcrit määrittäminen, jolloin arvoksi saatiin -10 cmH₂O.

Taulukko 4. Modifioitu aktiivinen Pcrit-arvon määrittäminen.

ID	Interventio	Lähtötaso (cmH ₂ O)	Väli (min)	Portaat (cmH ₂ O)	Minimitaso (cmH ₂ O)	TcCO ₂ intervention alussa (kPa) *
001	1	3	3	2	-3,0	10,00
001	2	3	1	0,5	-1,5	9,93
001	3	3	1	0,5	-3,5	9,93
002	1	3	1	0,5	-3,5	8,64
002	2	3	1	0,5	0,5	8,60
002	3	3	1	0,5	-2,0	8,51
002	4	3	1	0,5	-7,0	8,55
003	1	3	1	0,5	-1,5	10,73
003	2	3	1-3	0,5	0,5	10,75
004	1	3	1	0,5	2,0	n/a **
004	2	3	1	0,5	-0,5	9,23
004	3	3	1	0,5	-1,0	9,21
004	4	3	1	1	-5,0	9,27
004	5	3	1	2	-10	9,36
005	1	2	1	0,5	-2,0	8,45
005	2	2	1	1	-1,0	8,49
006	1	3	1	0,5	1,5	n/a **

* tcCO₂ syvän unen aikana

** Suunniteltu interventio epäonnistui

Tutkimuksen toisen osuuden aikaiset tarkasteltavat ihohiilidioksidin muutokset löytyvät taulukosta 5. Ensimmäisissä sarakkeissa ilmoitetaan koehenkilön ID sekä intervention järjestysluku (interventio), minkä jälkeen sarakkeisiin on kerätty tiedot tcCO₂ -arvoista (minimit ja maksimit) sekä latenssit (lat.) intervention aloituskohdasta laskettuna. Nousulatenssi (s) kuvaa aikaa intervention alusta, jolloin ihohiilidioksidi lähti nousemaan lähtötason yläpuolelle. Vertailu (%) kuvastaa tcCO₂-arvon muutosta prosentteina suhteutettuna lähtöarvoon (ilmoitettu taulukossa 4

sarakkeessa tcCO₂ intervention alussa (kPa)) siten, että lähtöarvo kuvastaa sataa prosenttia.

Koehenkilöllä 006 oli vaikeuksia nukkua kasvaneesta unipaineesta huolimatta oudossa nukkumisympäristössä kokomaski kasvoilla, ja siten tutkimuksen toisen osuuden koejärjestelyjä kyseisen koehenkilön osalta ei pystytty onnistuneesti toteuttamaan.

Taulukko 5. Kokeen toisen osuuden tuloksia. Latenssit (s) kuvastavat aikaa intervention alusta, jolloin ihohiilidioksidin arvot on kirjattu ylös. Vertailu (%) kuvastaa tcCO₂-arvon muutosta prosentteina suhteutettuna lähtöarvoon (lähtöarvo sata prosenttia).

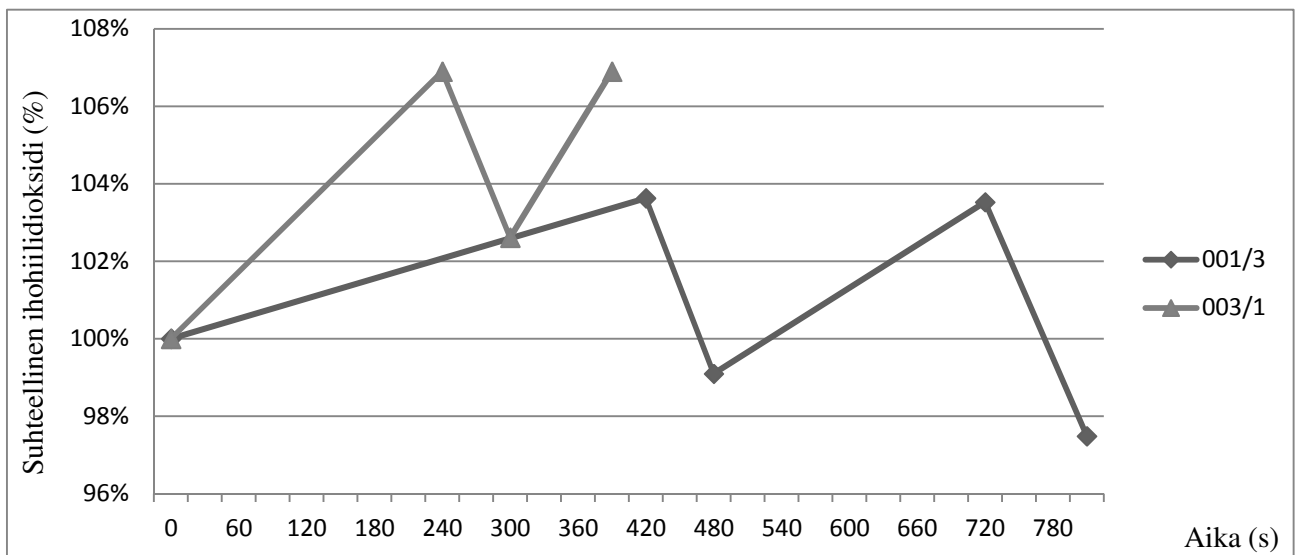
Inter-ID	ventio	1. TcCO ₂ kuvaajan nousu				1. TcCO ₂ kuvaajan lasku			2. TcCO ₂ kuvaajan nousu				2. TcCO ₂ kuvaajan lasku		
		Nousu lat. (s)	Lat. (s)	Max tcCO ₂ (kPa)	Vertailu (%)	Lat. (s)	Min tcCO ₂ (kPa)	Vertailu (%)	Nousu lat. 2 (s)	Lat. (s)	Max 2 tcCO ₂ (kPa)	Vertailu (%)	Lat. (s)	Min 2 tcCO ₂ (kPa)	Vertailu (%)
001	1	20	80	10,12	101,2 %	230	9,92	99,2 %	350	392	10,09	100,9 %	480	9,79	97,9 %
	2	10	165	10,07	101,4 %	205	9,84	99,1 %	280	380	10,24	103,1 %	605	9,72	95,0 %
	3	300	393	10,29	103,6 %	465	9,84	99,1 %	595	710	10,28	103,5 %	810	9,68	97,5 %
002	1	365	460	9,00	104,2 %	535	8,61	99,7 %	**						
	2	**													
	3	315	450	8,76	102,9 %	530	8,43	99,1 %	**						
	4	370	415	8,76	102,5 %	490	8,49	99,3 %	**						
003	1	150	220	11,47	106,9 %	290	11,01	102,6 %	n/a	390	11,47	106,9 %	**		
	2	80	180	11,19	104,1 %	270	10,99	102,2 %	n/a	560	11,49	106,9 %	**		
004	1	**													
	2	260	342	9,75	105,6 %	**									
	3	307	420	9,87	107,2 %	**									
	4	155	205	9,83	106,0 %	285	9,19	99,1 %	**						
	5	100	145	9,95	106,3 %	210	9,37	100,1 %	**						
005	1	145	270	8,87	105,0 %	350	8,33	98,58 %	**						
	2	80	145	8,84	104,1 %	**									
006	1	**													

Lat. = latenssi

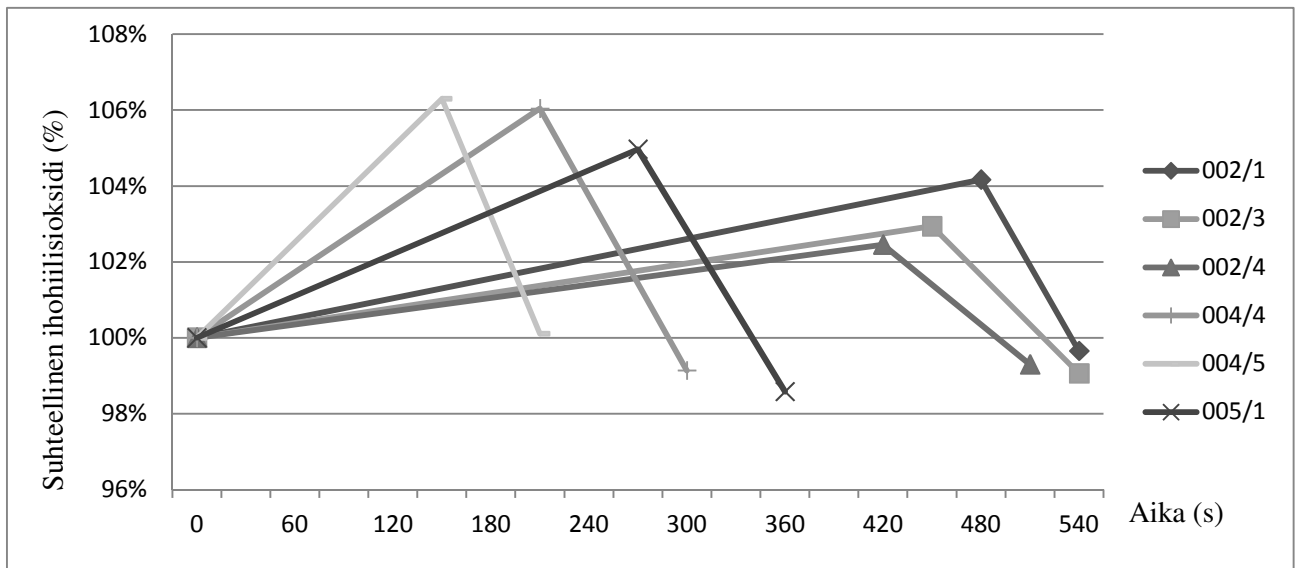
** Suunniteltu interventio epäonnistui tai päättyi edelliseen vaiheeseen

n/a TcCO₂ ei laske lähtötason alapuolelle

Taulukon 5 pohjalta voidaan piirtää viivakaavio, jossa kuvataan ihohiilidioksidin prosentuaalista muutosta lähtötilanteeseen nähden suhteutettuna latenssiin. Esimerkit koehenkilöiden 001 ja 003 osalta on esitetty kuvassa 12. Koehenkilöiden 002, 004 ja 005 ihohiilidioksidimuutokset havainnollistetaan kuvassa 13.



Kuva 12. Esimerkit koehenkilöiden 001 ja 003 ihoihiilidioksidiarvoista interventioiden aikana suhteutettuna lähtötasoon. Näiden koehenkilöiden ihoihiilidioksidivastekäyrät noudattivat U-muotoa.

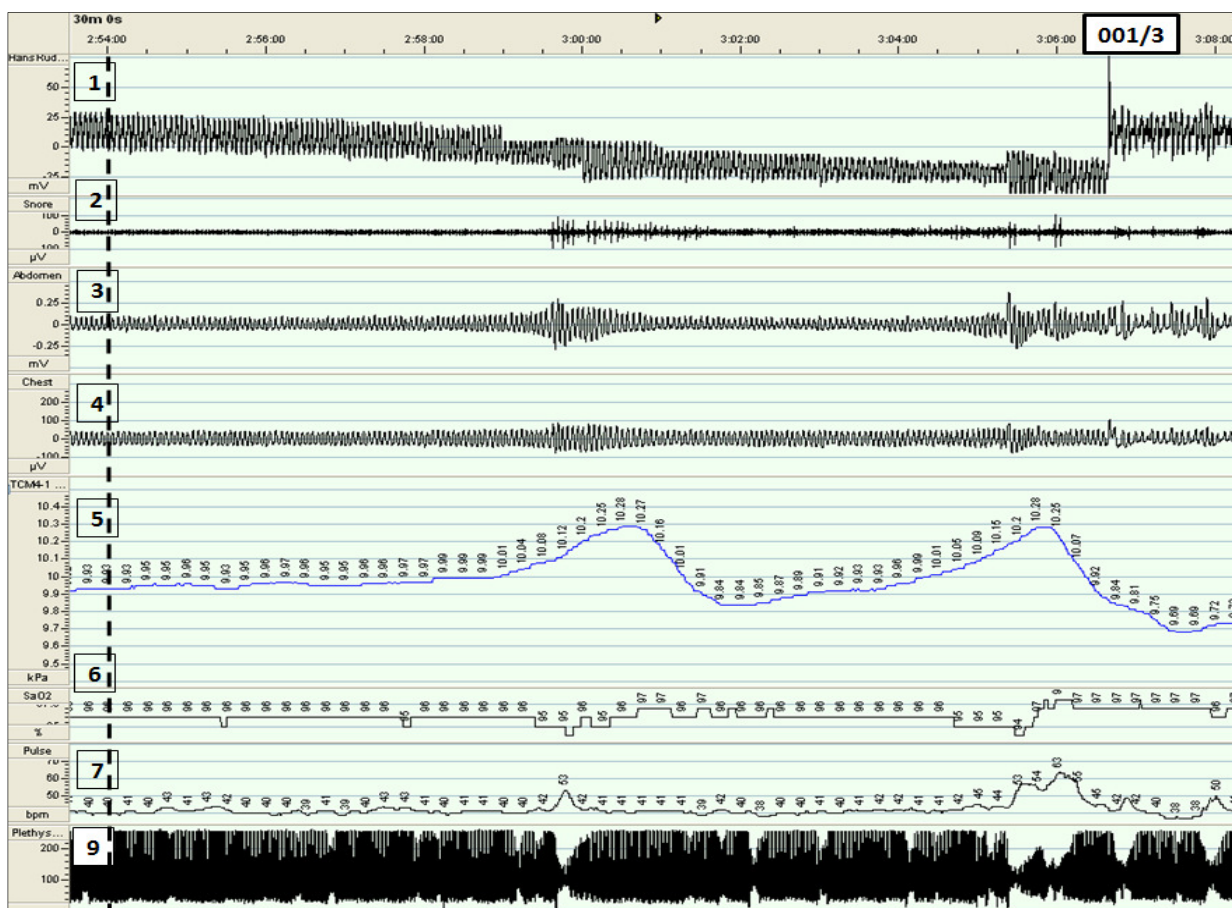


Kuva 13. Koehenkilöiden 002, 004 ja 005 tcCO_2 interventioiden aikana suhteutettuna lähtötasoon.

Kuvaajista kuvissa 12 ja 13 nähdään, että koejärjestelyin aiheutettu osittainen ylähengitystieahtauma aiheuttaa ensin ihoihiilidioksidin nousun lähtötason yläpuolelle. Intervention edetessä ihoihiilidioksidi laskee alle lähtötason (koehenkilöllä 003 ihoihiilidioksidi alenee, mutta ei laske lähtötason alapuolelle). Kuvassa 12 havaitaan koehenkilöiden 001 ja 003 osalta toinen ihoihiilidioksidin nousu, jolloin tcCO_2 -arvoista muodostuu U:n mallinen kuvaaja.

Kuvassa 14 esitetään tarkemmin koehenkilön 001 intervention 3 kuvaajat (liitteen 1 kuva 001/3). Ilmavirtauksen rajoituksen kasvaessa ihoihiilidioksidi nousee, koehenkilö alkaa kuorsata ja venymäantureilla mitatut hengitysliikkeet kasvavat. Koejärjestelyiden edetessä ihoihiilidioksidin arvo putoaa alle lähtötason, jonka jälkeen hengitysliikkeet palautuvat normaaleiksi. Ilmavirtauksen

rajoituksen yhä kasvaessa ihohiilidioksidin arvo nousee uudestaan (ihohiilidioksidin kuvaaja U:n mallinen). Syketaso ei juuri muutu intervention alussa, mutta lopussa havaitaan selvä syketason nousu sekä perifeerinen vasokonstriktio, jotka EEG-kuvaajan mukaan (ei kuvassa) edeltävät siirtymistä S4-unesta S1-uneen. Kymmenessä interventiossa seitsemästätoista todettiin vastaavat vasteet korjata osittaiseen ylähengitysahtamaan liittyvä ihohiilidioksidin nousu. Kolmessa interventiossa ennenaikainen havahtuminen esti hengitysvasteiden ilmaantumisen.



Kuva 14. Koehenkilön 001 intervention 3 kuvaajat.

Koehenkilön 003 osalta (kahdessa interventiossa) havaittiin crescendo-tyyppinen hengitysyritysten jatkuva voimistuminen interventioiden aikana (liitteen 1 kuvat 003/1 ja 003/2). Hengitysyrietykset palautuivat normaaleiksi vasta intervention päättymisen jälkeen.

3.5 Pohdintaa

Tutkimuksessa kävi ilmi, että terveille vapaaehtoisille henkilöille on mahdollista saada aikaan osittainen ylähengitystieahtama, joka muistuttaa unenaikaisista hengityshäiriöistä kärsivien potilaiden spontaanin osittaisen ylähengitystieahtaman kuvaa. Tutkimuksessa voitiin vahvistaa,

että kokeellisesti aiheutetun osittaisen ylähengitystieahtautaman aikana $t\text{CO}_2$ lähtee unitasanteelta ensin ylöspäin, mutta ylähengitystiepainetta laskiessa yhä alemmaksi arvo laskee tasanteen alapuolelle. Syynä ihohiilidioksidin laskuun ei kuitenkaan ollut uniapnean kehittyminen, vaan pikemminkin hengitysyritysten kasvaminen hiilidioksidinousun kompensoimiseksi. Elimistön reagoidessa hiilidioksidipitoisuuden nousuun ei syketaajuudessa eikä pletysmografiassa todettu viitteitä sympaattisen aktiivisuuden lisääntymisestä. Sympaattinen aktivaatio voitiin todeta vasta myöhemmin, kun koehenkilö havahtui vaikeutuvaan ylähengitystieahtautamaan.

Alkuoletuksena oli, että osittainen ylähengitystieahtautama kehittyy obstruktiiviseksi apneaksi, kun ahtautama vaikeutuu. Näin ei kuitenkaan käynyt yhdenkään koehenkilön kohdalla. Yksi syy tälle voisi olla se, että havahduksen jälkeen negatiivista painetta ei haluttu jatkaa, vaan maskipaine palautettiin perustasolle ($2-3 \text{ cmH}_2\text{O}$). On todennäköistä, että koehenkilön havahduttua negatiivinen hengitystiepainetta olisi vain estänyt koehenkilön uudelleen nukahtamisen, jolloin apneoita ei olisi kehittynyt.

Osittaisen ylähengitystieahtautaman indusoimat kompensatoriset toiminnot olivat kymmenessä interventiossa seitsemästätoista sen verran voimakkaat, että ihohiilidioksidin arvo putosi alle lähtötason. Ilmavirtauksen rajoitusta yhä kasvatettaessa ihohiilidioksidin arvo nousi kahdella koehenkilöllä uudestaan (ihohiilidioksidin kuvaaja U-muotoinen), mikä kompensatorisesti nosti syketasoa ja lisäsi hengitysliikkeitä (sympatikotooninen vaste). Muiden koehenkilöiden osalta interventiot keskeytettiin joko koehenkilön havahtumisen tai pitkään jatkuneen ahtautaman takia. Näissä tapauksissa ei havaittu ihohiilidioksidissa uutta nousua U-muotoisesti.

Crescendo-tyyppinen hengitysyritysten nousu todettiin yhdellä koehenkilöllä, jonka passiivinen Pcrit pystyttiin määrittämään ($-3 \text{ cmH}_2\text{O}$). Koska samalla koehenkilöllä aktiivisessa Pcrit-määrittämisessä hengitysyritysten kyky korjata osittaiseen ylähengitysahtautamaan liittyvä ihohiilidioksidin nousu ei ollut välitön ja täydellinen, ja koska saatu passiivinen Pcrit-arvo jää apnea-hypopnea kynnyksarvon yläpuolelle, voidaan olettaa kyseisellä koehenkilöllä olevan kasvanut riski sairastua obstruktiiviseen uniapneaan. Riski todennäköisesti kasvaa edelleen koehenkilön vanhetessa, sillä ikääntyminen aiheuttaa Pcrit-arvoa nostavia vaikutuksia kuten kallon ja kasvonalueen muutoksia, lihomista sekä nielun myötäävyyden lisääntymistä (Singh & Chandrasekhar 2010, 117).

Koehenkilöiksi valittiin tarkoituksellisesti terveitä nuoria mieshenkilöitä, joilla pitkään jatkunut kuorsaus ei olisi vielä modifioinut hengitysvasteita, kuten periodista hengitystä ja hyperkapniaan sopeutumista (Gifford ym. 2010). Näin ollen voitaisiin olettaa, että koejärjestelyjen toimesta todennettavat ilmiöt johtuvat suoraan osittaisesta ylähengitystieahtaumasta.

Tämän tutkimuksen yhtenä tavoitteena oli testata esitetyn koejärjestelyn yleinen toimivuus. Siksi interventioiden aikana muutettiin paineenalennusten suuruuksia ja portaiden kestoja, jotta löydettäisiin sopivat asetukset ylähengitystieahtaman kokeelliselle toteutukselle. Jatkossa interventiot tulisi suorittaa standardoiduin paineen alennuksin, jotta interventioiden tulokset olisivat vertailtavissa keskenään. Olisi myös mielenkiintoista selvittää, millainen vaste koehenkilöillä aikaansaadaan, mikäli ylähengitysteiden ilmanpainetta ei lasketa portaittain jatkuvasti, vaan tietyn painetason saavutettua tätä painetta ylläpidettäisiin tietyn ajanjakson verran ennen palauttamista lähtötasoon. Koska pitkään jatkuneen kuorsauksen on osoitettu altistavan uniapnean synnylle, olisi tärkeää tutkia niitä mahdollisia mekanismeja, joiden kautta osittainen ylähengitystieahtama kehittyy.

Aikaisemmin Rauhala ym. (2007) ovat osoittaneet, että osittaisen ylähengitystieahtaman aikana ihohiilidioksidi kohoaa. Löydös on sittemmin vahvistunut myös Rimpilän ym. (2013) tutkimuksessa. Tässä tutkimuksessa varmistui, että myös keinotekoisien ylähengitystieahtaman aikana ihohiilidioksidi lähtee nousuun. Uusi havainto oli, että tämän tutkimuksen terveillä koehenkilöillä (kymmenessä interventiossa seitsemässätoista) ilmeni vahva ja tehokas kyky korjata osittaiseen ylähengitysahtamaan liittyvä ihohiilidioksidin nousu. Ainoastaan yhdellä koehenkilöllä korjaus ei ollut välitön ja täydellinen. Tämä havainto viittaa siihen, että unenaikaisista hengityshäiriöistä kärsivillä potilailla keskeinen poikkeavuus on juuri kyvyttömyys kompensoida osittaista ylähengitystieahtamaa. Puutteellinen kompensatio voisi johtaa pitkäkestoiseen hiilidioksiditason nousuun tai toistuviin obstruktiivisiin uniapneajaksoihin havahtumisineen.

LÄHTEET

- Aittokallio J. Nocturnal transcutaneous carbon dioxide and early changes in atherosclerosis in pre- and postmenopausal women. Väitöskirja. Turun Yliopiston Julkaisuja D 877. Turun Yliopisto, 2009.
- Alihanka J, Vaahtoranta K, Saarikivi I. A new method for long-term monitoring of the ballistocardiogram, heart rate, and respiration. *Am J Physiol.* 1981;240(5): R384-92
- Anttalainen U. Naisten uniapnea – tunnistammeko sen erityispiirteet? *Suomen Lääkärilehti.* 2011;66(10):819-825.
- Borbély A, Achermann P. Concepts and models of sleep regulation: an overview. *J Sleep Res.* 1992;1(2):63-79.
- Budinger T. Biomonitoring with Wireless Communications. *Annu Rev Biomed Eng.* 2003;5:384-412.
- Bäck L, Mäkitie A. Pitääkö kuorsausta hoitaa? *Duodecim.* 2011;127(4):311-312.
- Bäck L. Obstruktiivinen uniapneaoireyhtymä. 2009. Lääkärin tietokannat/Lääkärin käsikirja [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.
- Castren M, Frantsi M, Kaila M, Kuisma M, Kurolo J, Lund V, Luurila H, Mildh L, Silfast T, Suominen P, Toivonen L. Uloshengityksen hiilidioksidimittaus. 2000. Viitattu 19.06.2012. Saatavilla verkossa os. http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=nix00099.
- Cho J, Witting P, Verma M, Wu B, Shanu A, Kairaitis K, Amis T, Wheatley J. Tissue Vibration Induces Carotid Artery Endothelial Dysfunction: A Mechanism Linking Snoring and Carotid Atherosclerosis? *Sleep.* 2011;34(6):751-757.
- de Andrés I, Garzón M, Reinoso-Suárez F. Functional anatomy of non-REM sleep. *Frontiers of Neurology.* 2011;2:70.
- Dempsey J, Veasey S, Morgan B, O'Donnell C. Pathology of Sleep Apnea. *Physiol Rev* 2010;90:47-112.
- Eberhard P. The Design, Use, and Results of Transcutaneous Carbon Dioxide Analysis: Current and Future Directions. *International Anesthesia Research Society.* 2007;105(6):S48-S52.
- Erkinjuntti M, Salmi T, Polo O, Kirjavainen J. Suppea yöpolygrafia unenaikaisten hengityshäiriöiden diagnostiikassa. Teoksessa Partanen J, Falck B, Hasan J, Jäntti V, Salmi T, Tolonen U (toim.). *Kliininen neurofysiologia.* 1. painos. Helsinki: Gummerus Kirjapaino Oy, 2006, 653-664.
- Ganong W. *Review of Medical Physiology.* 22. painos. San Francisco: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2005.
- Gifford A, Leiter J, Manning H. Respiratory Function in an Obese Patient With Sleep-Disordered Breathing. *Chest.* 2010;138(3):704-715.

- Gleadhill I, Schwartz A, Schubert N, Wise R, Permutt S, Smith P. Upper Airway Collapsibility in Snorers and in Patients with Obstructive Hypopnea and Apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143(6):1300-3.
- Goldman L, Ausiello D, Arend W, Armitage J, Clemmons D, Drazen J, Griggs R, LaRusso N, Newman J, Foster E. *Cecil Medicine.* 23. painos. Saunders, 2007. Viitattu 25.1.2013. Saatavilla verkossa os. <http://www.cixip.com/index.php/page/content/id/337>.
- Hall J. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology.* 12. painos. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011.
- Himanen S-L, Hasan J. Unenaikainen EEG, polygrafia, unianalyysi. Teoksessa Partanen J, Falck B, Hasan J, Jäntti V, Salmi T, Tolonen U (toim.). *Kliininen neurofysiologia.* 1. painos. Helsinki: Gummerus Kirjapaino Oy, 2006, 630-642.
- Ho M, Brass S. Obstructive sleep apnea. *Neurology International.* 2011;3(15):60-67.
- Huttunen J, Tolonen U, Partanen J. EEG:n fysiologiaa ja patologiaa. Teoksessa Partanen J, Falck B, Hasan J, Jäntti V, Salmi T, Tolonen U (toim.). *Kliininen neurofysiologia.* 1. painos. Helsinki: Gummerus Kirjapaino Oy, 2006, 50-64.
- Huttunen M. *Univalverytmin (unirytmien) häiriöt.* Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2010.
- Hyypä M, Kronholm E. Uni ja lepo. Teoksessa Aromaa A, Huttunen J, Koskinen S, Teperi J (toim.). *Suomalaisten terveys.* 1. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2005, 89-94.
- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan, S. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events; Rules, Terminology and Technical Specifications* 1 ed. American Academy of Sleep Medicine. Westchester, Illinois, 2007.
- Ilmoniemi R. Aivojen rakenne ja toiminta. BioMag-laboratorio, Lääkintätekniikan keskus, Hyks. 2001. Viitattu 12.4.2012. Saatavilla verkossa os. <http://www.biomag.hus.fi/braincourse/L3.html#RTFTtoC10>
- Kallio M, Tolonen U. Autonomisen hermoston mittaukset. Teoksessa Partanen J, Falck B, Hasan J, Jäntti V, Salmi T, Tolonen U (toim.). *Kliininen neurofysiologia.* 1. painos. Helsinki: Gummerus Kirjapaino Oy, 2006, 617-628.
- Kamdar B, Needham D, Collop N. Sleep Deprivation in Critical Illness: Its Role in Physical and Psychological Recovery. *J Intensive Care Med.* 2012;27(2):97-111.
- Kato M, Adachi T, Koshino Y, Somers V. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *Circ J.* 2009;73:1363-1370.
- Kinnula V, Sovijärvi A. Keuhkojen toiminnan tutkiminen. Teoksessa Kinnula V (toim.), Brander P, Tukiainen P. *Keuhkosairaudet.* 3. painos. Hämeenlinna: Karisto Oy:n kirjapaino, 2005, 231-243.
- Koivu M, Eskola H, Tolonen U. EEG:n rekisteröinti, aktivaatiot ja lausunto. Teoksessa Partanen J, Falck B, Hasan J, Jäntti V, Salmi T, Tolonen U (toim.). *Kliininen neurofysiologia.* 1. painos. Helsinki: Gummerus Kirjapaino Oy, 2006,65-83.

- Lee S, Amis T, Byth K, Larcos G, Kairaitis K, Robinson T, Wheatley J. Heavy snoring as a cause of carotid artery atherosclerosis. *Sleep*. 2008;31(9):1207-1213.
- Luotio, K. Monitored intravenous sedation with local anaesthesia for dental outpatients. *Clinical Observations, Oral Surgery Oral Diagnosis*, 1998;11:1-368.
- Maasilta P, Pietinalho A. Uniapnea – haaste terveydenhuollolle. *Suomen Lääkärilehti*. 2004;59(48):4701-4705.
- Miettinen M. Uniapnean diagnostiikka ja hoitolinjat. 2000. Viitattu 14.4.2012. Saatavilla verkossa os. <http://cc.oulu.fi/~sisawww/esit/000914.htm>.
- Montemurro L, Betinzoli M, Corda L, Braghini A, Tantucci C. Relationship Between Critical Pressure and Volume Exhaled During Negative Pressure in Awake Subjects With Sleep-Disordered Breathing. *Chest*. 2010;137:1304-1309.
- Novelli L, Ferri R, Bruni O. Sleep classification according to AASM and Rechtschaffen and Kales: effects on sleep scoring parameters of children and adolescents. *J Sleep Res*. 2010;19:238-47.
- Partinen M. Unihäiriöt. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2009.
- Partonen T, Lauerma H. Aktigrafia unihäiriöiden diagnostiikassa. Teoksessa Partanen J, Falck B, Hasan J, Jäntti V, Salmi T, Tolonen U (toim.). *Kliininen neurofysiologia*. 1. painos. Helsinki: Gummerus Kirjapaino Oy, 2006, 689-696.
- Patil S, Punjabi N, Schneider H, O'Donnell C, Smith P, Schwartz A. A Simplified Method for Measuring Critical Pressures during Sleep in the Clinical Setting. *Am J Respir Care Med*. 2004;170:86-93.
- Polo O. Partial upper airway obstruction during sleep. Studies With the Static Charge-Sensitive Bed (SCSB). *Acta Physiol Scand Suppl*. 1992;606:1-118.
- Polo O. Kuorsaus ja uniapnea. Teoksessa Kinnula V (toim.), Brander P, Tukiainen P. *Keuhkosairaudet*. 3. painos. Hämeenlinna: Karisto Oy:n kirjapaino, 2005, 684-704.
- Polo O, Kirjavainen T, Saaresranta T. Cheyne-Stokesin hengitys ja sentraaliset hengityshäiriöt. Teoksessa Kinnula V (toim.), Brander P, Tukiainen P. *Keuhkosairaudet*. 3. painos. Hämeenlinna: Karisto Oy:n kirjapaino, 2005, 705-711.
- Rauhala E, Himanen S-L, Saastamoinen A, Polo O. Prolonged spiking in the Emfit sensor in patients with sleep-disordered breathing is characterized by increase in transcutaneous carbon dioxide. *Physiol Meas*. 2007;28(10):1163-1173.
- Rauhala E, Himanen S-L, Sjöholm T. Laajan polygrafian käyttö unihäiriöiden diagnostiikassa. Teoksessa Partanen J, Falck B, Hasan J, Jäntti V, Salmi T, Tolonen U (toim.). *Kliininen neurofysiologia*. 1. painos. Helsinki: Gummerus Kirjapaino Oy, 2006, 643-652.
- Rechtschaffen A, Kales A (eds). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington, US: Public Health Service, US Government Printing Office, 1968.

Rimpilä V, Saaresranta T, Huhtala H, Virkki A, Salminen A, Polo O. Transcutaneous CO₂ Plateau as Set-Point for Respiratory Drive during Upper Airway Flow-Limitation. (Submitted 2013).

Saarelma O. Tietoa potilaalle: Uniapnea, unenaikaiset hengityskatkot. 2012. Lääkärin tietokannat/Tietoa potilaalle [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Saaresranta T, Polo O. Krooninen hengitysvajaus. Teoksessa Kinnula V (toim.), Brander P, Tukiainen P. Keuhkosairaudet. 3. painos. Hämeenlinna: Karisto Oy:n kirjapaino, 2005, 664-683.

Sainio K, Saarenpää-Heikkilä O, Kirjavainen T. Lasten unihäiriöiden kliinis-neurologinen diagnostiikka. Teoksessa Partanen J, Falck B, Hasan J, Jäntti V, Salmi T, Tolonen U (toim.). Kliininen neurofysiologia. 1. painos. Helsinki: Gummerus Kirjapaino Oy, 2006, 674-688.

Singh G, Chandrasekhar R. Breath of life: Complexity and heterogeneity in the integration of etiologic components associated with sleep disordered breathing. Teoksessa Lefebvre E, Moreau R. Snoring: Causes, Diagnosis and Treatment. New York: Nova Science Publishers Inc, 2010, 109-126.

Schwartz A, Smith P, Wise R, Gold A, Permutt S. Induction of upper airway conclusion in sleeping individuals with subatmospheric nasal pressure. *J Appl Physiol*. 1988;64(2):535-542.

Schwartz A, Smith P, Wise R, Bankman I, Permutt S. Effect of positive nasal pressure on upper airway pressure-flow relationships. *J Appl Physiol*. 1989;66(4):1626-34.

Tolonen U, Lehtinen I. Aikuisen normaali EEG. Teoksessa Partanen J, Falck B, Hasan J, Jäntti V, Salmi T, Tolonen U (toim.). Kliininen neurofysiologia. 1. painos. Helsinki: Gummerus Kirjapaino Oy, 2006, 109-128.

Ylikoski J, Back L. Kuorsaus ja sen hoito. *Suomen Lääkärilehti*. 2006;61(7):691-696.

Younes M. Contributions of Upper Airway Mechanics and Control Mechanism to Severity of Obstructive Apnea. *Am J Respir Care Med*. 2003;168:645-658.

Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnoea in adults. *JAMA*. 2004;291:2013-2016.

LIITE 1: Aktiivisen Pcrit määrittämisen kuvaajat

Merkintä	Tarkoitus
1	Ilmavirtaus
2	Kuorsaus
3	Hengitysliikkeet vatsan päältä
4	Hengitysliikkeet rintakehästä
5	Ihohiilidioksidi
6	Happisaturaatio
7	Syke
8	Nenähengityksen paineprofiili
9	Pletysmografi
- - -	Intervention aloitus
00X/Y	Koehenkilön ID / Intervention järjestysnumero

