

SENTRAALINEN UNIAPNEA JA CHEYNE-STOKES-HENGITYS

PATOFYSIOLOGIA

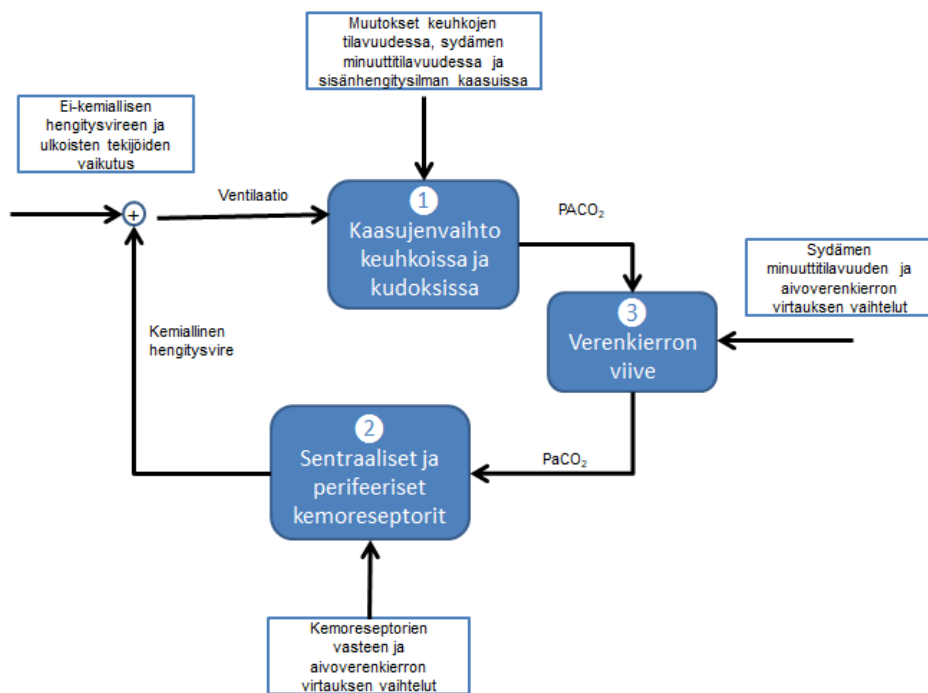
Sentraalisessa uniapneassa ei esiinny hengityslihasten liikkeitä hengityskatkojen aikana toisin kuin obstruktiivisessa uniapneassa. Perinteisesti on ajateltu hengitysteiden pysyvän auki sentraalisten apneoiden aikana toisin kuin obstruktiivisten apneoiden. Enenevästi on kuitenkin tutkimustietoa, että myös sentraalisten apneoiden aikana ylähengitysteissä tapahtuu ahtautumista. Sentraalinen uniapnea edustaa hengityksen epävakautta, mikä voi altistaa myös obstruktiivisille apneoille. Sentraalista apneointia voi esiintyä potilailla, joilla ventilaatio on joko heikentynyt tai voimistunut. Sentraalisen uniapnean syynä voi olla korkea hengityshäiriön vastekerroin (loop gain) eli hengityksen säätely on herkkä häiriötekijöille kuten havahtumiselle tai sentraalinen käskytyks on heikentynyt esimerkiksi opiaattien käytön takia.

Hengityshäiriön vastekerroin muodostuu kolmesta eri kertoimesta:

- 1) rakenteen vastekerroin (plant gain)
- 2) säätökeskuksen vastekerroin (controller gain) ja
- 3) takaisinkytkennän vastekerroin (feedback gain).

Vastekerroin on vasteen voimakkuuden suhde häiriön voimakkuuteen. Suhteen ollessa pienempi kuin 1 vaste on häiriötä pienempi, jolloin oskillaatio vähenee ja järjestelmä stabiloituu. Vastaavasti suhde yli 1 merkitsee, että järjestelmässä todettu häiriö aiheuttaa häiriötä voimakkaamman korjausvasteen, jolloin oskillaatio lisääntyy ja järjestelmä muuttuu epästabiiliksi.

Rakenteen vastekerroin kuvastaa sitä, miten tehokkaasti keuhkotuuletus poistaa CO₂ elimistöä eli ventilaation lisääntyminen suurentaa kerrointa. Säätökeskuksen vastekerroin puolestaan heijastaa sitä, miten herkästi hengityksen säätely reagoi CO₂-tason muutoksiin: kerroin suurenee, kun kemosenzitiviteetti voimistuu eli hypoksinen ja hyperkapninen ventilaatiovaste herkistyvät. Takaisinkytkennän vastekerroin kuvastaa nopeutta, jolla palautejärjestelmä kertoo säätökeskukseen häiriön (hiilidioksidin nousun) korjaantumisen. Tähän vaikuttaa verenvirtauksen nopeus: miten nopeasti keuhkojen verenkierron hengityskaasujen muutokset havaitaan aivorungon kemoreseptoreissa. Verenvirtauksen nopeuteen vaikuttaa eniten sydämen iskutilavuus. Sydämen vajaatoiminnassa verenvirtaus on hidastunut.



Kuva 1. Kaavio hengityksen säätelyyn osallistuvista tekijöistä. Hengityshäiriön vastekerroin (loop gain) koostuu kolmesta eri kertoimesta: 1) rakenteen (plant gain), 2) säätökeskuksen (controller gain) ja 3) takaisinkytkennän (feedback gain) vastekertoimesta.

Nukahtamishetkellä hengityshäiriön vastekerroin (loop gain) on fysiologisesti korkea, mutta alkaa vähitellen pienentyä unen syventyessä ja saavuttaa arvon 1 hidasaaltouen (syvä uni) vakiintuessa. Korkea hengityshäiriön vastekerroin altistaa hyperventilaatiolle, minkä seurauksena PCO_2 pienenee apneakynnyksen alle ja johtaa sentraaliseen apneaan. Sentraalisia apneoita esiintyykin erityisesti kevyen NREM-unen vaiheissa (N1 ja N2), jolloin ylähengitystieahtama aiheuttaa hengityksen oskillaation ja toistuvien apneajaksojen esiintymisen, koska hengityshäiriönvastekerroin on suurempi kuin 1. Vastaava ylähengitystieahtama stabiilissa hidasaaltouudessa aiheuttaa pitkäkestoisen hengitysilman virtausrajoituksen (osittaisen ahtauman), koska vastekerroin on alle yhden. Myös potilaan liian tehokas ventilointi voi aiheuttaa sentraalisia apneoita. Sentraalisessa kongenitaalisessa hypoventilaatio-oireyhtymässä (Ondinen kirous) sentraaliset apneat puolestaan johtuvat matalasta hengityshäiriön vastekertoimesta eli ventilaation ja ventilaatiovasteiden huononemisesta. Taulukossa 1 on lueteltu hengityshäiriön vastekertoimen poikkeavuuksia erilaisissa kliinisissä tiloissa.

Taulukko 1. Hengityshäiriön vastekertoimen poikkeavuus erilaisissa kliinisissä tiloissa.

Kliininen tila	Rakenteen vastekertoimen muutos	Säätökeskuksen vastekertoimen muutos	Takaisinkytkennän vastekertoimen muutos
Lihavuuteen liittyvä hypoventilaatio-oireyhtymä	↑	↓	
Neuromuskulaarinen heikkous	↑		
Kongenitaalinen sentraalinen hypoventilaatio-oireyhtymä	↓		
Hyperkapninen COPD	↓		
Cheyne-Stokes-hengitys		↑	↑
Korkean ilmanalan periodinen hengitys		↑	
Hoidon aikana ilmenevä sentraalinen uniapnea		↑	
Idiopaattinen keuhkovaltimoverenpainetauti			↑

OIREET

Sentraalista uniapneaa ei voi oireiden ja kliinisten löydösten perusteella erottaa muista hengityshäiriöistä (taulukko 2). Päiväaikainen uneliaisuus on usein lievempää kuin obstruktiivisessa unapneassa tai sitä ei esiinny lainkaan, samoin kuorsaus on vähäisempää tai olematonta. Kun kuorsaus obstruktiivisessa uniapneassa esiintyy hypopneoitien aikana, se sydämen vajaatoimintaan liittyvää Cheyne-Stokes-hengityksessä saattaa esiintyä hyperventilaatiohuipun aikana. Potilaat ovat harvemmin lihavia kuin obstruktiivista uniapneaa sairastavat. Sentraalisen uniapnean aiheuttamia oireita ja löydöksiä voivat olla uupumus, unettomuus, rasisuhengenahdistus, valtimoveren happiosapaineen vaihtelut, hyperkapnia, apnean aiheuttamat havahtumiset unesta, hengitysvireen voimakkaat vaihtelut, rintakehän sisäisen negatiivisen paineen voimistuminen, hengenahdistus, verenpaineen vaihtelut ja sympaattisen hermoston aktivoituminen. Sydämen vajaatoimintapotilailla on lisääntynyt riski rytmihäiriöihin, huonontuneeseen sydämen toimintaan ja ennenaikaiseen kuolleisuuteen. Sydämen vajaatoimintapotilailla oirekuva voi olla epätyypillinen, koska uniapnean ja sydänsairauden oireet voivat olla samankaltaisia eikä siksi osata epäillä uniapneaa.

Taulukko 2. Hyper- ja normokapnisen sentraalisen apneoinnin tyyppioireet.

Sentraalinen uniapnea	
Hyperkapninen	Normokapninen
Hengityksen vajaatoiminta	Päiväaikainen väsymys

Cor pulmonale	Unettomuus (levoton yöni)
Polysytemia	Lievä ja jaksottainen kuorsaus
Päiväaikainen väsymys	Unenaikaiset heräilyt (tukahtumisen tunne)
Kuorsaus	Normaalipainoinen

SENTRAALISEN UNIAPNEAN ERI TYYBIT

Sentraalisen apnean riskitekijöitä on lueteltu taulukossa 3. Sentraalinen uniapnea on tavallinen sydän- ja verisuonisairauksia sairastavilla, erityisesti sydämen vaajatoiminnassa, eteisvärinästä ja aivotapahtumien yhteydessä. Aivoinfarktin jälkeen sentraalinen apneointi vähenee merkittävästi puolessa vuodessa. Opiaatit ja natriumoksibaatti aiheuttavat usein sentraalista apneointia. Alle 800 m korkeudessa asuvilla nousu yli 1600 m korkeuteen aiheuttaa osalle ihmisistä sentraalista apneointia ja korkealla vuoristossa kaikille. Sentraalista apneaa esiintyy myös uremiassa, agromegaliassa ja tyypin 2 diabeetikoilla. Pitkälle edenneessä interstitiaalisessa keuhkosairaudessa ja neuromuskulaarisairauksissa esiintyy sentraalista apneointia ja hypoventilaatiota. CPAP- tai uniapneakiskohoidon tai trakeotomian aikana voi esiintyä ns. kompleksia uniapneaa. Idiopaattinen sentraalinen uniapnea, kongenitaalinen sentraalinen hypoventilaatio-oireyhtymä (Ondinen kirous) ovat harvinaisia sentraalisen apneoinnin aiheuttajia. Myös lihavuuteen liittyvää hypoventilaatiota, stabiilia vaikeaa COPD:tä ja kyfoskolioosia sairastavilla saattaa hypoventilaation lisäksi esiintyä sentraalista apneointia. Unohtaa ei tule mahdollista iatrogeenista sentraalista apneointia liittyen kaksoispaneneventilaattorin virheellisiin säätöihin ja siitä johtuvaan hyperventilaatioon ja kompensatoriseen sentraaliseen apneointiin. Seuraavassa kuvataan tarkemmin joitakin sentraalisen apnean tyyppiä.

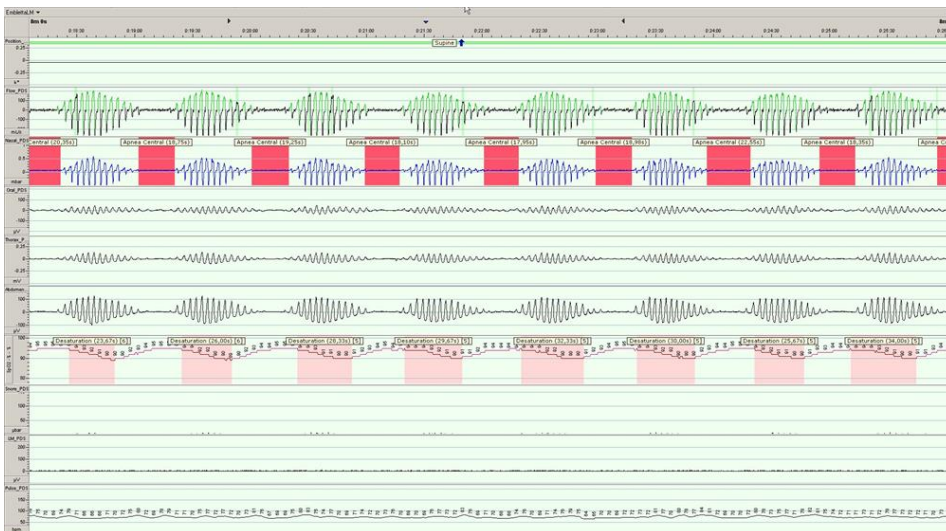
Taulukko 3. Tilanteet ja sairaudet, joissa Cheyne-Stokes hengityksen tai sentraalisen apneoinnin mahdollisuus.

	Cheyne-Stokes hengitys	Sentraalinen apneointi
Sydämen vajaatoiminta	X	
Eteisvärinä	X	
Aivoverenkiertohäiriöt	X	X
Vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta		X
MS-tauti		X
Aivokasvaimet	X	X
Synnynäiset lihasdystrofiat		X
Lääkkeet: opioidit natriumoksibaatti		X

metadoni			
Diabetes mellitus			X
Agromegalia			X
Korkea ilmanala			X
Miessukupuoli (korkeampi apneakynnys)		X	X

Cheyne-Stokes hengitys, CS-hengitys (Sydämen vajaatoimintaan liittyvä)

CS-hengitystä esiintyy noin kolmasosalla kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. CS- hengitys voi esiintyä niin hereillä ollessa kuin nukkuessa, mutta nukkuessa se yleensä korostuu. Hengitys on ”crescendo-decrescendo”-tyylistä eli tasaisin väliajoin toistuen vähitellen voimistuvaa ja apneaan asti vaimenevaa (kuva 2). Hengityssyklin kesto on 60 - 90 s, kun se muissa sentraalisen apnean muodoissa on lyhyempi. Tämä hengitysmuoto on seurausta hidastuneesta verenkierrosta (circulatory delay) ja herkistyneestä vasteesta CO₂:lle. CS-hengitys ilmenee, kun potilaalla sydämen pumppuvoima (cardiac output) ja systolinen funktio ovat heikentyneet, hänellä on eteisvärinä ja suurentunut ventilaatiovaste CO₂:lle. Tarkkaan ei tiedetä mikä aiheuttaa lisääntynyttä vastetta CO₂:lle. Syinä voivat olla lisääntynyt keuhkopillaaripaine, turvotusnesteiden siirtyminen ylävartalolle ja kaulan alueelle makuulla yöaikaan, jolloin keuhkongestio tai vasemman eteisen venytyminen voimistuu. Sydämen vajaatoiminnan asianmukainen hoito vähentää apneointia.



Kuva 2. Cheyne-Stokes hengitys.

Idiopaattinen sentraalinen uniapnea

Jos potilaalla ei ole todettavissa sydänperäistä tai neurologista sairautta, joka aiheuttaisi sentraalista uniapneaa, kutsutaan sentraalista apneointia silloin idiopaattiseksi sentraaliseksi uniapneaksi. Näillä potilailla hengityssykli on tavallisesti 30 - 40 sekunnin mittainen ja aiheutuu pääasiallisesti lisääntyneestä herkkyydestä CO₂:lle. Havahtumiset tulevat hyperventilaation ollessa voimakkaimmillaan, mistä seuraa hengityksen säätelyn ylilyönti ja CO₂-vasteen ylireagointi aiheuttaen apnean. Verenkierrollinen komponentti on tavallisesti normaali idiopaattisessa sentraalisessa uniapneassa.

Hoidon aikana ilmenevä sentraalinen uniapnea (kompleksi uniapnea)

ICSD-3 määrittelee hoidon (CPAP, uniapneakosko tai trakeostomia) aikana ilmenevän sentraalisen uniapnean seuraavasti:

- 1) AHI \geq 5/h (joista pääosa obstruktiivisia tapahtumia) diagnostisessa unirekisteröinnissä
- 2) obstruktiivisten tapahtumien merkittävä lievittyminen ja sentraalisten ilmaantumien hoidon aikana (sentraalinen AHI \geq 5/h ja \geq 50 % sentraalisia tapahtumia) ja
- 3) ilmiö ei selity paremmin muulla sentraalista apneointia aiheuttavalla hengityshäiriöllä

Kompleksi uniapnea voidaan luokitella hoitovasteen perusteella eri tyypeihin (taulukko 4). Osalla potilaista sentraaliset apneat voivat korjaantua laitehoidon jatkuessa pitempään (2 - 3 kk). Todennäköinen syy tähän on, että osalla obstruktiivista uniapneaa sairastavista ylähengitystiet rakenteellisista syistä ahtautuvat ja vaikka hengitysvire (drive) on korkea kohonneen CO₂:n takia, ei lisääntynyttä ventilaatiota tapahdu. Kun tässä tilanteessa virtausrajoitus poistuu ylipainehengityslaittehoitolla, korkea CO₂-taso aikaansaa hyperventiloinnin kautta sentraalisen apneoinnin. Univaje, unettomuus ja havahtumiset voivat aiheuttaa ohimenevää sentraalista apneointia. Liian korkea hoitopaine, hyperventilaation tai havahtumisen jälkeinen apnea ja runsas ilmavuoto maskista voivat aiheuttaa sentraalista apneointia, joka voidaan virheellisesti luokitella kompleksiksi uniapneaksi.

Taulukko 4. Kompleksin uniapnean luokittelu hoitovasteen perusteella.

Tyyppi	Määritelmä
Hoidon aikana ilmenevä (Treatment-emergent)	Ilmaantuu hoidon aikana, mutta häviää hoidon jatkuessa
Hoidon aikana jatkuva (Treatment-persistent)	Ilmaantuu hoidon aikana, ei häviä
Hoitoresistentti (Treatment-resistant)	Esiintyy jo ennen hoitoa eikä häviä hoidon aikana

Hyperkapninen hengitysvaje

Unen aikana hengitys on kokonaan metabolisen kontrollin varassa. Jos ventilatorinen komponentti heikkenee, valveilla hengitystä saadaan tahdonvoimalla tehostettua, mutta

yöllä ei. Päiväaikaiseen hyperkapniaan tottuneilla potilailla CO₂-herkkyys on hyvin huono, jolloin hengityshäiriön vastekerroin on kovin matala. Tällöin syklisiä sentraalisia apneoita ei useimmiten ilmaannu, koska potilas hypoventiloituu eikä hyperventiloidu unen aikana. Kun CO₂-herkkyys on kovin huono tai sitä ei ole lainkaan, myös hengittäminen unen aikana vaimenee niin, että sentraalisia apneoita voi esiintyä (esimerkiksi lihavuuteen liittyvä hypoventilaatio-oireyhtymä tai Ondinen kirous). Lihavuuteen liittyvän hypoventilaation luokittelu on esitetty taulukossa 5.

Taulukko 5. Lihavuuteen liittyvän hypoventilaation luokittelu. Kaikissa tyypeissä BMI ≥ 30 kg/m².

Vaikeusaste	Nimi	Hengityshäiriö	Löydökset
0	Riskissä oleva	Obstruktiivinen uniapnea	Ei hyperkapniaa
I	Lihavuuteen liittyvä unenaikainen hypoventilaatio	Obstruktiivinen uniapnea ja unenaikainen hypoventilaatio	Jaksottainen hyperkapnia unen aikana, korjaantuu täysin unen aikana (PaCO ₂ tai PtCO ₂ aamulla ≈ illalla) S-HCO ₃ ⁻ < 27 mmol/l valveilla
II	Lihavuuteen liittyvä unenaikainen hypoventilaatio	Obstruktiivinen uniapnea ja unenaikainen hypoventilaatio	Jaksottainen hyperkapnia unen aikana (PaCO ₂ tai PtCO ₂ aamulla > illalla) S-HCO ₃ ⁻ ≥ 27 mmol/l valveilla
III	Lihavuushypoventilaatio	Obstruktiivinen uniapnea ja unenaikainen hypoventilaatio	Jatkuva hyperkapnia (PCO ₂ > 6 kPa) valveilla
IV	Lihavuuteen liittyvä hypoventilaatio-oireyhtymä	Obstruktiivinen uniapnea ja unenaikainen hypoventilaatio	Jatkuva hyperkapnia (PCO ₂ > 6 kPa) valveilla, kardiometaboliset liitännäissairaudet

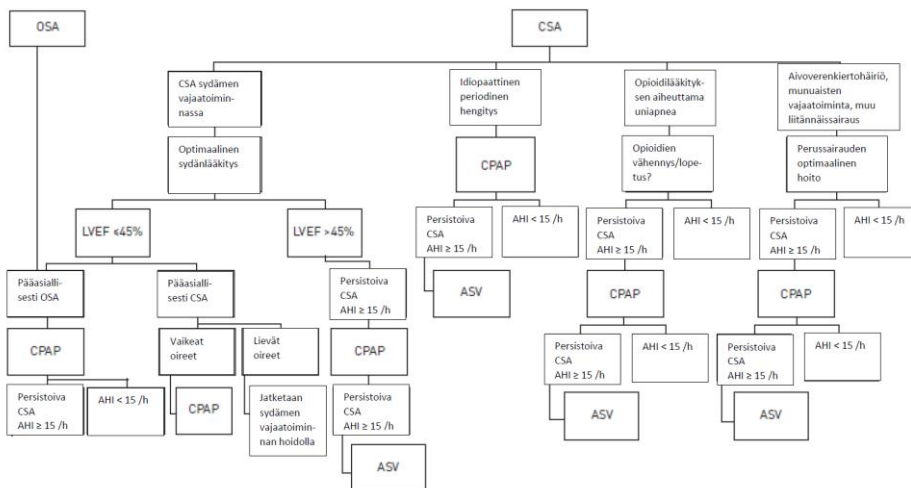
DIAGNOSOINTI

Sentraalinen uniapnea diagnosoidaan uni- tai yöpolygrafialla. American Academy of Sleep Medicinen ohjeistuksen mukaan apnea todetaan, kun hengitysvirtauksen amplitudi laskee vähintään 90% perustasostaan ja se on pituudeltaan yli 10 sekuntia ja hypopnea todetaan, kun hengitysvirtauksen amplitudi laskee vähintään 30 % perustasostaan, hypopnea kestää vähintään 10 sekunnin ajan ja siihen liittyy vähintään 3% happisaturaation lasku tai havahtuminen. Näiden kriteerien lisäksi sentraalisen apnean aikana ei näy lainkaan hengitysliikettä sitä mittaavissa kanavissa. Jotta uniapnea todetaan sentraaliseksi, pitää sentraalisten apneoiden ja hyponeoiden määrän olla yli 50 % kaikista tutkimusyön hengitystapahtumien määrästä. Polygrafialöydöksen vaikeusasteen määrittäminen perustuu AHI-lukemaan: lievä AHI 5-14/h, keskivaikea AHI 15-29/h ja vaikea AHI yli 30/h.

Yleinen yhteisymmärrys on, että sentraalista uniapneaa pitää hoitaa, jos oireisella potilaalla AHI on yli 15/h.

HOITO

Hoidon tulee olla yksilöllistä ottaen huomioon perustilanne tai -sairaus, joka altistaa sentraaliselle uniapnealle. Hoidon perusta on perustaudin kuten sydämen vajaatoiminnan asianmukainen lääke- ja muu hoito, joka sinänsä jo usein lieventää sentraalista apneointia. Algoritmista (kuva 3) ilmenee sentraalisen apnean hoito pääpiirteissään.



Kuva 3. Hoitoalgoritmi sentraaliselle uniapnealle (CSA) mukaan lukien periodinen hengitys (OSA). Kaavio mukaeltu viitteestä Randerath ym.

AHI=apneahypopnea indeksi

ASV=adaptiivinen servoventilaattori

CPAP=continuous positive airway pressure, jatkuva positiivinen hengitystiepain

LVEF=left ventricular ejection fraction, vasemman kammion ejektiofraktio

Hoitojen fysiologisista mekanismeista

- **CPAP-hoito** suurentaa keuhkojen tilavuutta ja sen seurauksena vähentää CO₂ (rakenteen vastekerroin eli plant gain pienenee). Sydämen toiminta paranee, mutta tietoa verenkierron mahdollisesta nopeutumisesta ei juurikaan ole.
- **Happilisa** vaikuttaa suotuisasti vastasyntyneillä ja korkeassa ilmanalassa sekä joillakin sydämen vajaatoimintaa sairastavilla. Suurentunut PaO₂ madaltaa hankakeräsen herkkyttä.
- **Hengitysstimulantit** (esim. inhaloitu CO₂, kuolleen tilan hengittäminen, asetatsoliamidi, teofyllamiini) vähentävät CO₂ (rakenteen vastekerroin pienenee). Alveolaarisen ja sisäänhengityksen pCO₂:n ero pienenee. Niillä potilailla, joilla sentraalinen apnea johtuu ventilaation vaimenemisesta pikemminkin kuin hengityshäiriön korekasta vastekertoimesta, hengitysstimulantit estävät apneita parantamalla hengitysvirettä.
- **Nukkumisasento** voi vaikuttaa sentraaliseen apneointiin jopa yhtä paljon kuin CPAP. Kyljellään tai pääpuoli kohotettuna nukkumisen vaikutus johtunee keuhkotilavuuksien suurenemisesta.
- **Kaksoispaineventilaatio taustataajuuden kanssa ja palleahermon stimulaatio** pienetää hengityshäiriön vastekerrointa sekä alveolaarisen ja sisäänhengitetyn PCO₂:n eroa. Niillä potilailla, joilla sentraalinen apnea johtuu ventilaation vaimenemisesta, apneat estyvät lisätuen ansiosta.
- **Dynaamiset interventiot**, mukaan lukien ASV-hoito ja CO₂:n hengittäminen, pyrkivät tasoittamaan ventilaatiota tai pCO₂, jolloin sentraalinen apneointi vähenee. Jos hoito on täysin tehokasta, hengityshäiriön vastekerroin on 0.

ENNUSTE

Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla sentraalinen uniapnea ja Cheyne-Stokes-hengitys ovat huonon ennusteen merkkejä. AHI ei korreloi kovin hyvin ennusteeseen. Sen sijaan yöllisen alle 90 % happikyllästeisyyden osuus on yhteydessä lisääntyneeseen kuolleisuuteen: kuolleisuus näyttää nousevan 16 % jokaista tuntia kohti, jolloin SaO₂ < 90 % riippumatta muista tekijöistä. Lihavuuteen liittyvää hypoventilaatio-oireyhtymää sairastavilla suuremmat terveydenhuoltokustannukset, huonompi ennuste ja korkeampi riski sairaalahoitoon joutumiseen ja kuolemaan kuin obstruktiivista uniapneaa sairastavilla potilailla.

Lähteet

Berg G, Delaive K, Manfreda J, Walld R, Kryger MH. The use of health-care resources in obesity-hypoventilation syndrome. *Chest* 2001;120:377-83.

Berry RB, Budhijara R, Gottlieb DJ ym. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. *J Clin Sleep Med* 2012; 8:597-619.

Macrea M, Katz ES, Malhotra A. Central sleep apnea: definitions, pathophysiology, genetics, and epidemiology. S. 1049-58. Kappale kirjassa Kryger MH, Roth T, Dement WC (toim.). Principles and practice of sleep medicine. 6. painos, Elsevier 2017. ISBN 978-0-323-24288-2.

Naughton MT, Kee K. Sleep apnoea in heart failure: To treat or not to treat? *Respirology* 2017; 22:217-229.

Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, Fedorowicz A, Gozansky WS, Gaudio JC, Taylor MR, Zwillich CW. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. *Am J Med* 2004;116:1-7.

Oldenburg O, Wellmann B, Buchholz A, Bitter T, Fox H, Thiem U, Horstkotte D, Wegscheider K. Nocturnal hypoxaemia is associated with increased mortality in stable heart failure patients. *Eur Heart J* 2016; 37:1695-703.

Orr JE, Malhotra A, Sands SA. Pathogenesis of Central and Complex Sleep Apnoea. *Respirology* 2017; 22:43-52.

Randerath W, Verbraecken J, Andreas S ym. Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep. *Eur Respir J* 2017; 49: 1600959. doi: 10.1183/13993003.00959-2016

Zinchuk AV, Thomas RJ. Central sleep apnea: diagnosis and management. S. 1059-75. Kappale kirjassa Kryger MH, Roth T, Dement WC (toim.). Principles and practice of sleep medicine. 6. painos, Elsevier 2017. ISBN 978-0-323-24288-2.