

OBESITEETTIHYPOVENTILAATIO – KATSAUS

Jari Saltiola
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Ohjaaja: Professori Olli Polo
Helmikuu 2013

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö

JARI SALTIO: OBESITEETTIHYPOVENTILAATIO – KATSAUS

Kirjallinen työ, 44 s.
Ohjaaja: professori Olli Polo

Helmikuu 2013

Avainsanat: lihavuus, alveolaarinen hypoventilaatio, hypoventilaatio, unenaikainen hengityshäiriö, obstruktiivinen uniapnea, hypoksemia, hiilidioksidiretentio, noninvasiivinen ventilaatio

Obesiteettihypoventilaatio-oireyhtymä eli OHS koostuu lihavuudesta, päiväaikaisesta hiilidioksidiretentiosta ja unenaikaisesta hengityshäiriöstä siten, että samanaikaisesti on poissuljettu mahdolliset hypoventilaation mekaaniset, aineenvaihdunnalliset ja neuromuskulaariset syyt. Oireyhtymä on alidiagnosoitu, jolloin siihen liittyy hoitamattomana merkittävä liitännäissairaus- ja kuolleisuusriski. Sairastavuus heikentää merkittävästi potilaan fyysistä ja sosiaalista toimintakykyä sekä lisää terveystaloustalouksia normokapnisiin yhtä lihaviin potilaisiin verrattuna.

Obesiteettihypoventilaation kehittymiseen vaaditaan aina lihavuus, mutta siitä huolimatta monimutkainen patogeenesi päiväaikaisen hiilidioksidiretention kehittymisen ja lihavuuden välillä on vielä epäselvä. Kompensaatiomekanismien pettäminen ja hypoventilaation syntyminen eivät ole selitettävissä suoraan alentuneilla keuhkofunktiolla tai ylenmääräisellä rasvakudoksen kertymisellä.

Diagnostiikan kulmakivinä toimivat esitietojen lisäksi yöpolygrafiatutkimus ja toistuvat valtimoverikaasuanalyysit. Toistaiseksi suositeltavin ensilinjan hoito on positiivinen sisään- ja uloshengitysilman painetukihoido tai noninvasiivinen ventilaatio, koska tieteellinen näyttö näistä on vahvin ja toteutus on sekä helppoa että turvallista.

Lisää tutkimuksia tarvitaan oireyhtymän patofysiologian ymmärtämiseksi, uusien noninvasiivisten hengitystä tukevien hoitolaitteiden testaamiseksi ja pitkäaikaistulosten saamiseksi eri hoitomuodoista. Tutkimusten tavoitteena on jatkossa luoda tutkimusnäyttöön perustuvat hoitotavoitteet ja yhtenäinen hoitokäytäntö.

SISÄLLYS

1 Johdanto.....	2
2 Kirjallisuuskatsaus.....	5
2.1 Tutkimusmetodi ja tutkimusaineisto.....	5
2.2 Obesiteettihypoventilaatio-oireyhtymän määritelmä.....	5
2.3 Epidemiologiaa, liitännäissairaudet, sairastavuus, kuolleisuus.....	6
2.4 OHS-potilaan tunnistaminen.....	7
2.5 OHS:n patogeneesi ja patofysiologiset muutokset.....	8
2.5.1 Respiratorisen järjestelmän ylikuormitus.....	8
2.5.1.1 Hengitysmekaniikka.....	8
2.5.1.2 Hengityslihasten toiminta.....	9
2.5.1.3 Unenaikaiset hengityshäiriöt OHS-potilailla.....	10
2.5.2 Hiilidioksidiretention eli hyperkapnian syntymekanismi ja ennustetekijät obesiteettihypoventilaatiopotilailla ja obstruktiivisilla uniapneapotilailla	11
2.5.3 Heikentynyt hengityskeskuksen ventilaatiota lisäävä vaste.....	13
2.5.4 Leptiiniresistenssi	14
2.5.5 MBO ja inflammaatiotila sekä hormonaaliset tekijät.....	15
2.6 Obesiteettihypoventilaation hoitomahdollisuudet.....	16
2.6.1 Unenaikaisen hengityshäiriön hoito.....	16
2.6.2 Painonpudotus luonnollisten tai kirurgisten menetelmien avulla	21
2.6.3 Muut hoitomuodot.....	23
3 Potilastapaus.....	25
4 Pohdinta.....	28
5 Liitteet.....	31
6 Lähteet.....	35

1 JOHDANTO

Amerikan yhdysvalloissa kolmasosa väestöstä on ylipainoisia (BMI eli Body Mass Index eli painoindeksi $> 25 \text{ kg/m}^2$) ja sairaalloisen lihavuuden (BMI $> 40 \text{ kg/m}^2$) esiintyvyys kasvaa nopeasti. Yhdysvalloissa sairaalloisen lihavuuden esiintyvyys on nelinkertaistunut vuodesta 1986 vuoteen 2000, ja henkilöiden, joiden BMI on yli 50 kg/m^2 , määrä on viisinkertaistunut. [1] Suomessa vähintään puolet aikuisista on ylipainoisia (BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$) ja joka viides aikuinen on ylipainoinen (BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$). [2] Lihavuusepidemia on globaali ilmiö, joka vaikuttaa kaikkiin – myös lapsiin ja nuoriin. [3] Näin ollen obesiteettihypoventilaatio-oireyhtymän (Obesity Hypoventilation Syndrome, OHS) esiintyvyys on todennäköisesti myös kasvussa. [4]

Ylimääräisen rasvan kertyessä kehoon lihavuus eli obesiteetti aiheuttaa fysiologisella tasolla häiriöitä kehon eri järjestelmiin. Hengityselimistön mekaaninen työ vaikeutuu ja hengityskeskuksen täytyy adaptoitua muuntuneisiin mekaanisiin ja hormonaalisiin vasteisiin. Valtaosa sairaalloisen lihavistakin potilaista säilyy normokapnisina eli veren hiilidioksidin osapaine pysyy fysiologisella tasolla, mutta osalle potilaista kehittyy krooninen päiväaikainen hyperkapnia eli hiilidioksidiretentio ilman samanaikaista neuromuskulaarista- tai keuhkosairautta, jolloin puhutaan obesiteettihypoventilaatio-oireyhtymästä (Obesity Hypoventilation Syndrome, OHS). [5,6,7,8]

Obesiteettihypoventilaatio on oireyhtymä, jossa yhdistyvät kolme eri tekijää – lihavuus eli obesiteetti (painoindeksi BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$), krooninen päiväaikainen hyperkapnia ($\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{ mmHg}$) hereillä ollessa ja unenaikainen hengityshäiriö – siten, että muut hyperkapniaa ja hypoventilaatiota aiheuttavat neuromuskulaariset, mekaaniset ja metaboliset syyt on poissuljettu. Obesiteettihypoventilaatioon vaaditaan aina lihavuus, mutta suhde päiväaikaisen hyperkapnian kehittymiseen on vielä epäselvä ja monimutkainen, eikä taudinkulku ole ennustettavissa vain keuhkomekaniikan häiriintymisen ja lihavuuden aiheuttaman restriktion perusteella. Tutkimusten mukaan vaikuttaisi siltä, että normaalit hengitystä ylläpitävät järjestelmät häiriintyvät, eivätkä riitä ylläpitämään lihavuuteen nähden riittävää hengitysfunktiota. [9,8]

ICF:n (Internal Classification of Functioning) määritelmän mukaisesti OHS on krooninen sairaus, johon liittyvät respiratoriset, metaboliset, hormonaaliset ja kardiovaskulaariset häiriöt sekä fyysisen että sosiaalisen toimintakyvyn lasku ja korkea riski joutua sairaalahoitoon tai kuolla. Sairaus on monimutkainen yhdistelmä obesiteettia, epänormaalia hengitysfunktiota, unenaikaista hengityshäiriötä ja heikentynyttä hengityskeskuksen ventilaatiovastetta (*engl.* ventilatory drive, vakiintunut termistö puuttuu). [4,6,7,8,9] [Kuva 1]

OHS-potilailla unenaikainen hengityshäiriö voi esiintyä kolmena eri muotona: obstruktiivisena uniapneana (Obstructive Sleep Apnea, OSA) ja hypopneana, obstruktiivisena hypoventilaationa kohonneen ylähengitystievastuksen vuoksi tai sentraalisena hypoventilaationa. [10,11] Arviolta 70 - 90 % OHS-potilaista unenaikaisessa hengityshäiriössä on pääosin kyse obstruktiivisesta uniapneasta ja hypopneasta sekä jäljelle jäävällä 10 % kyse on unenaikaisesta hypoventilaatiosta, joka aiheuttaa päiväaikaisen hiilidioksidirention. [11,12,13, 6] Obstruktiivista uniapneaa sairastavien sairaalloisen lihavien potilaiden OHS-esiintyvyys on korkeimmillaan 25 %. [13,14] Useissa tutkimuksissa on kuitenkin osoitettu OHS:n esiintyvyyden olevan obstruktiivista uniapneaa sairastavilla ylipainoisilla potilailla 10 – 20 %. [15,16,17,18,19,20,13]

ICD-10-diagnosikoodistossa obesiteettihypoventilaatio tunnetaan koodilla E66.2 ”Vaikea lihavuus ja keuhkoalveolien hypoventilaatio” eli vanhemmasta kirjallisuudesta tunnettuna niin sanottuna Pickwick-oireyhtymänä. Muita keskeisiä diagnooseja ovat G47 elimellisten unihäiriöiden luokka, jossa G47.3 eli uniapnea käsittää obstruktiivisen uniapnean, sentraalisen uniapnean sekä vastasyntyneillä esiintyvän autonomisen hermoston ja hengityskeskusten vajaatoiminnasta johtuvan sentraalisen alveolaarisen hypoventilaatio-oireyhtymän eli niin sanotun ”Ondinen kirouksen”. Kyseeseen saattaa tulla myös J96.0 akuutti hengitysvajaus tai E66.8 muu lihavuus huomioonottamatta vielä komorbiditeetteja. [21]

Obesiteettihypoventilaatio on alidiagnosoitu tila. Valtaosa OHS-potilaista jää tunnistamatta taudin alkuvaiheessa. OHS-potilaista vain 20 prosentilla sairaalahoitoon joutuneista potilaista on aiemmin diagnosoitu sairaus, mikä lisää merkittävästi morbiditeettia ja mortaliteettia. [22,23,24,25,26] OHS-potilaiden elämänlaatu on heikompi, ja heidän sairauskustannukset ovat normokapnisia yhtä lihavia obstruktiivisia uniapneapotilaita (Obstructive Sleep Apnea, OSA) suuremmat. OHS-potilaat kärsivät merkittävästä tai normokapnisia OSA-potilaita voimakkaammasta hengenahdistuksesta ja päiväaikaisesta väsymyksestä, mitkä vaikuttavat merkittävästi fyysistä, psyykkistä ja sosiaalista elämänlaatua heikentäen. [27,28,29] OHS-potilailla on kohonnut mortaliteetti ja suurentunut riski sairastua pulmonaarihypertensioon yhtä lihaviin normokapnisiin OSA-potilaisiin verrattuna. [26,30,31]

Varmuutta OHS-potilaiden optimaalisesta hoitostrategiasta ei tällä hetkellä ole, joten hoitosuosituksinkin puuttuvat. Nykytietämyksen perusteella tutkijat ovat kuitenkin yhtä mieltä siitä, että varhainen interventio ja yön aikainen CPAP- tai 2-PV-hoito (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP; kaksoispaineventilaatio, 2-PV) eli yhteisnimitykseltään PAP-hoito (Positive Airway Pressure, PAP) vähentää morbiditeettia ja mortaliteettia. [10,11,12,32,33] Yön aikaista PAP-hoitoa pidetään tärkeimpänä osana OHS:n hoidossa. Mokhlesi et al 2010 esittää tuoreessa katsausartikkelissaan yöpolygrafian avulla tapahtuvan paineiden säätämiseen soveltuvan

hoitoalgoritmin. [6, 34] Käytetyimpiä painehoitolaiteita ovat non-invasiiviset hengitystukilaitteet CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) ja 2-PV (kaksoispaineventilaatio) eli NIV (non-invasiivinen ventilaatio) eli BiPAP (Bilevel Positive Airway Pressure). Myös kehittyneempiä hengitystä tukevia hoitovaihtoehtoja on olemassa, kuten ASV (Adaptive Servo Ventilation) tai AVAPS (Average Volume-Assured Pressure-Support Ventilation). Uudemmat laitteet ovat kalliimpia, mutta ne mahdollistavat enemmän säätöjä, ja niiden käyttöön sopeutuminen on helpompaa. Unenaikainen ventilaatiotuki voidaan toteuttaa myös trakeestooman kautta. [35,36] CPAP-hoito on hyvin perusteltavissa, koska valtaosalla OHS-potilaista on samanaikaisesti OSA. Hoitomodalityettien oikea valinta on tärkeä ennustetekijä hoidon onnistumisen kannalta. Siitä huolimatta, että yön aikainen painehoito käytännössä toimii ensilinjan hoitona, myös painonpudotus, lisähappi tai kirurginen interventio toimivat luontevana osana OHS-potilaiden hoitoa ja kuntoutusta. [6] Hoitotavoitteena on ensisijaisesti ylähengitystieahtauman hoito, joka onnistuu useimmilla potilailla CPAP-laitteella. Mikäli hypoventilaatio ei palaudu riittävästi ja PaCO₂ jää merkittävästi koholle CPAP-hoidon aikana hyvästä hoitoon sitoutumisesta huolimatta ilman lisähappea, hoitoa voidaan jatkaa 2-PV:llä tai tarvittaessa ASV- tai AVAPS-hoitolaitteella. [4,7] Kattavien hoitosuosittelujen laatimiseksi vaaditaan vielä pitkäaikaisia systemaattisia monikeskustutkimuksia parhaiden hoitoyhdistelmien varmistamiseksi.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Tutkimusmetodi ja tutkimusaineisto

Tutkimus on laaja systemaattinen katsaus obesiteettihypoventilaatiosyndroomasta (Obesity Hypoventilation Syndrome eli OHS). Käsiteltävä aineisto on hankittu Medline-tietokannasta käyttäen standardoituja MeSH-hakusanoja (Medical Subject Headings) ”Obesity”, ”Hypoventilation” ja ”Syndrome”. Aineisto on rajattu siten, että mukaan on hyväksytyt seuraavat julkaisutyypit: englanninkielinen tutkimus, kliininen tutkimus, tapauselostus, vertailututkimus, kontrolloitu kliininen koe, lyhennelmä, evaluaatio-tutkimus, julkisen hallinnon tutkimus, hoitosuositus, lehden johdantoartikkeli, lehtiartikkeli, meta-analyysi, monikeskustutkimus, kliininen hoitosuositus, randomoitu kontrolloitu tutkimus, katsaus, kaksoistutkimus, validaatio-tutkimus ja tieteellinen integriteetti-katsaus. Hakuheitojen mukaisista 158 artikkelista lähteinä on käytetty myös tarvittaessa katsaus-artikkelien viitteiden alkuperäistutkimuksia. Tapauselostus on laadittu yliopistosairaalan keuhko- ja uniklinikan potilaasta.

2.2 Obesiteettihypoventilaatio-oireyhtymän määritelmä

Obesiteettihypoventilaatio-oireyhtymässä potilaalla on yhtä aikaa obesiteetti ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), päiväaikainen hyperkapnia (valtimoveren hiilidioksidiosapaine eli $\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{ mmHg}$) sekä alveolaarinen hypoventilaatio (valtimoveren happiosapaine eli $\text{PaO}_2 \leq 70 \text{ mmHg}$) ja unenaikainen hengityshäiriö siten, että muut alveolaarista hypoventilaatiota aiheuttavat syyt on poissuljettu. 70 – 90 %:lla OHS-potilaista yöllinen hengityshäiriö on obstruktiivinen uniapnea joko yksin tai yhdessä hypoventilaation kanssa, mutta 10 prosentilla potilaista kyseessä on pelkkä yöllinen hypoventilaatio ilman obstruktiota, jolloin $\text{PaCO}_2 > 10 \text{ mmHg}$ korkeampi päiväaikaiseen arvoon verrattuna. Näillä 10 % hypoventilaatiopotilaista kyse on ei-obstruktiivisesta hypoventilaatiosta, jolloin apnea-hypopneaindeksi (AHI) < 5 tapahtumaa tunnissa. AHI mittaa tunnin aikana kertyviä apnea- ja hypopneatapahtumia. Kyseessä on erotusdiagnosi komorbidityhteettimahdollisuuden vuoksi, ja on tärkeätä ymmärtää, että muutkin tilat voivat aiheuttaa hyperkapniaa. [6,7][Taulukko 1] OHS-potilaita koskevissa tutkimuksissa on yleisesti ottaen käytetty poissulkukriteereinä vaikeaa obstruktiivista keuhkosairautta, vaikeaa keuhkoparenkyymsairautta, vaikeaa luisen rintakehän sairautta (esimerkiksi kyfoskolioosi), vaikeaa hypotyreoosia, neuromuskulaarisia sairauksia (esimerkiksi ALS eli amyotrofinen lateraalinen skleroosi) sekä kongenitaalista sentraalista hypoventilaatio-oireyhtymää.

2.3 Epidemiologiaa, liitännäissairaudet, sairastavuus, kuolleisuus

OHS:n esiintyvyys ei ole tiedossa, mutta on arvioitu, että Yhdysvalloissa esiintyvyys olisi 3,7/1000 ihmistä kohti. [37] Arvio perustuu usein uniklinikoilla diagnosoituihin uniapneapotilaisiin [13,22,38,39,40,41,42], ja obeesien sairaalahoitoisten potilaiden kohorttitutkimuksiin. [26] Uniklinikoiden potilaiden OHS-esiintyvyys on arviolta 10 – 20 %, kun taas diagnosoiduilla obstruktiivista uniapneaa sairastavilla potilailla ja/tai obeeseilla sairaalahoitoon joutuneilla potilailla esiintyvyyden on arvioitu olevan 20 – 30 %. Muista syistä sairaalaan joutuessaan vain 20 prosentilla potilaista oli ennestään OHS-diagnoosi. [26] Suuri osa potilaista diagnosoidaan vasta akuutin hengitysvajauden yhteydessä. [41,43,44,45] OHS-potilaiden sairaala- ja tehohoidon tarve on suurempi kuin normokapnisten obeesien potilaiden [26,46] ja näin ollen OHS-potilaiden hoitokulut vuodessa saattavat olla kaksinkertaiset uniapneapotilaisiin [47] tai normokapnisiin obeeseihin potilaisiin verrattuna [46], ja jopa kuusinkertaiset ikä-, sukupuoli- ja sosioekonomis-vakioituihin kontrollipotilaisiin verrattuna. [47]

Valtaosa OHS-potilaista on miehiä [6], mutta kolmessa tutkimuksessa enemmistö oli naisia [26,48,49]. Arvioitujen esiintyvyyksien erot johtunevat osittain potilasmateriaalin valikoituneisuudesta, sillä osassa tutkimuksia potilailla oli vaihteleva määrä muita liitännäissairauksia tai obstruktiivinen keuhkosairaus. [26] Viimeisen vuosikymmenen aikana obesiteetin ilmaantuvuus Yhdysvalloissa on lähes vakioitunut. [50] Tällä hetkellä Yhdysvalloissa jo kolmasosa ihmisistä on sairaalloisen lihavia (BMI > 40 kg/m²), [51] ja erityisesti sairaalloisen lihaviin ihmisten määrä kasvaa yhä. [51,52] Näin ollen voidaan arvioida, että OHS:n esiintyvyys ja ilmaantuvuus kasvavat jatkossa. [Mokhlesi et al 2010] Obesiteetin ja OHS:n esiintyvyyden välillä on havaittu suora korrelaatio käyttäen mittaussparametrina painoindeksiä (Body Mass Index, BMI). [22,38,26,32] Kallon luiden anatomiasta johtuen uniapneaan assosioituva OHS esiintyy pienemmällä painoindeksillä aasialaisilla kuin kaukaasialaisilla, koska luisen nenänielun koko ja kieliluun sijainti antero-posteriorisuunnassa ovat erilaiset. [20,53,54]

OHS-potilaiden sairastuvuutta muihin sairauksiin ei tiedetä verrattuna yhtä obeeseihin normokapnisiin OSA-potilaisiin, koska asiasta ei ole julkaistu tutkimuksia [6]. Viitteitä on kuitenkin OHS-potilaiden suuremmasta sairastuvuudesta sydämen vajaatoimintaan (OR 9, 95 %; CI 2,3 - 35), angina pectorikseen (OR 9, 95 %; CI 1,4 - 57,1) sekä pulmonaalihypertensioon (OR 9, 95 %; CI 1,4 - 57,1) [6,17,39,55,56,57]. OHS-potilailla on myös enemmän diabetes mellitusta. [23,39] OHS-potilaista 70 – 90 %:lla on obstruktiivinen uniapnea, mutta vain 10 – 15 %:lla uniapneapotilaista on tutkimusten mukaan päyväaikainen hyperkapnia eli näin ollen OHS. [38] Epäkoikeellisissa kohorttitutkimuksissa kuolleisuus laski OHS-potilailla, joita hoidettiin non-

invasiivisella ventilaatiolla. [43,58,59,60] Seurantatutkimuksessa havaittiin, että 18 kuukauden kuolleisuus sairaalasta kotiutumisen jälkeen oli OHS-potilailla 23 % ja normokapnisilla obeeseilla potilailla 9 %. [26] Obeeseihin normokapnisiin verrokkeihin nähden OHS-potilaiden kuolemanriski on kasvanut, erityisesti hoitamattomina (riskisuhde, HR = 4,0), siitä huolimatta, että muut muuttujat oli vakioitu (ikä, sukupuoli, painoindeksi, elektrolyyttiarvot, munuaisten vajaatoiminta, aikaisemmat tromboemboliat ja mahdollinen hypotyreosi). [26,44]

2.4 OHS-potilaan tunnistaminen

OHS-diagnosiin vaaditaan unenaikainen hengityshäiriö, joka voi esiintyä kolmena eri muotona; tyypillisin unenaikainen hengityshäiriö OHS-potilaalla on obstruktiivinen uniapnea (OSA) ja hypopnea, mutta lisäksi potilailla voi esiintyä joko obstruktiivinen hypoventilaatio kohonneen ylähengitystievastuksen vuoksi tai sentraalinen hypoventilaatio. [10,11] Obesiteettihypoventilaatio-oireyhtymän määritelmän mukaisesti potilaalla on yhtä aikaa obesiteetti (BMI > 30 kg/m²), päiväaikainen hyperkapnia (paCO₂ ≥ 45 mmHg) sekä alveolaarinen hypoventilaatio (paO₂ ≤ 70 mmHg) ja unenaikainen hengityshäiriö siten, että muut alveolaarista hypoventilaatiota aiheuttavat syyt on poissuljettu. [48,49,61,44,62,63,64] OHS-potilaiden päiväaikainen väsymys korreloi REM-unenaikaisen hypoventilaation määrään siten, että hypoventilaation lisääntyessä päiväaikainen väsymys kasvaa. [28,38,65] Kliininen oirekuva voi olla identtinen komplisoitumattomaan obstruktiiviseen uniapneapotilaaseen verrattuna. Tästä johtuen oikeaan diagnosiin ei useinkaan päästä akuutissa pahenemisvaiheessa, eikä aina edes kroonisessa ja stabiilissa vaiheessa unilaboratoriotutkimuksissa, koska verikaasuanalyysi ei kuulu kaikkialla uniklinikoiden tutkimuksiin. [26,45] Toistaiseksi näytön aste obesiteettihypoventilaation tehokkaimmasta mahdollisesta seulonta- tai diagnosointistrategiasta puuttuu, mutta yöpolygrafian on havaittu olevan riittävä diagnostinen tutkimus unenaikaisen hengityshäiriön löytämiseksi, kun taas verikaasuanalyysin avulla voidaan osoittaa valvetilan hiilidioksidiretentio. REM-unenaikaiset happikyllästeisyyslaskut saattavat olla valvetilan hiilidioksidiretentiota herkempi mittari osoittamaan yöllisen hypoventilaation. TAYS:n uniyksikössä käytössä olevan ihohiilidioksidimittauksen avulla voidaan osoittaa OHS-potilaan hypoventilaatio sekä NREM, että REM-unen aikana. Satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia metodin käytöstä ei toistaiseksi ole julkaistu, joten epäselväksi jää, tuoko unenaikainen transkutaaninen CO₂ -pitoisuuksien mittaaminen jotain etuja tai hyötyjä verrattuna happikyllästeisyyteen ja valvetilan verikaasuanalyysiin.

Muun muassa Mokhlesi et al 2007 esittää orientoivina ja helposti saatavina tutkimuksina seerumin bikarbonaattia (S-HCO₃⁻) sekä veren happikyllästeisyyttä. Seerumin HCO₃⁻ -pitoisuuden kasvu 27 mmol/l tai korkeammaksi on sensitiivinen (92 %), mutta ei spesifinen (50 %) kohonneelle veren

hiilidioksidipitoisuudelle. [13] OHS-potilailla PaO₂-pitoisuus on matalampi kuin 70mHg, erityisesti vaikeammissa taudinkuvissa. [22,66] Tästä johtuen verikaasuanalyysin selvittäminen (arteria-astrop) on suositeltavaa pulssioksimetrin lukeman ollessa alle 94 %. [13] Osa OHS-potilaista jää mahdollisesti ilman diagnoosia, koska heidän obstruktiivinen uniapneansa hoidetaan itse säätyvillä CPAP-hoitolaitteilla, jolloin myös OHS saattaa korjaantua. [67]

2.5 OHS:n patogeneesi ja patofysiologiset muutokset

2.5.1 Respiratorisen järjestelmän ylikuormitus

OHS-potilailla sekä obeeseilla ja/tai uniapneaa sairastavilla potilailla on havaittu lukuisia fysiologisia muutoksia: kohonnut ylähengitystievastus valveilla [68], ylipainon aiheuttama lisääntynyt hengitysteiden mekaaninen työ sekä pulmonaalisen ödeeman tai matalien ventilaatiovolyymien ja/tai atelektaasien aiheuttama ventilaatio-perfuusioepäsuhta [69], hengityskeskusten humoraalisen säätelyn heikentynyt herkkyys hypoksemialle ja hyperkapnialle, unenaikainen hengityshäiriö ja heikentynyt neurohumoraalinen vaste leptiinille. Makuuasento pienentää toiminnallista jäännöskapasiteettia (Functional Residual Capacity, FRC) noin 500-700ml vatsaontelon elimien ja viskeraalirasvan painaessa pallean kohoasentoon, jolloin rintaontelon venyvyys pienenee. Mitä lihavampi potilas on, sitä pienempi FRC, koska rintakehän komplianssi on alentunut. [70]

Veren PaCO₂ muodostuu summavaikutuksena kudosten hiilidioksidin (CO₂) tuoton ja keuhkojen ventiloimalla tapahtuvan eliminaation seurauksena. OHS:ssa veren korkea PaCO₂ johtuu täysin alveolaarisesta hypoventilaatiosta, mistä johtuen lyhytaikaishoidossa PaCO₂-pitoisuuteen päästään parhaiten vaikuttamaan yöllisellä PAP-hoidolla sen kuitenkin vaikuttamatta obesiteettiin, keuhkojen kuolleen tilan (dead space) tilavuuteen tai CO₂-tuotantoon. [71]

2.5.1.1 Hengitysmekaniikka

OHS-potilailla on korkeampi ylähengitysteiden hengitysvastus sekä istuen että maaten kuin yhtä lihavilla normokapnisilla kontrollihenkilöillä, joilla on obstruktiivinen uniapnea eli OSA. [68] OHS-potilailla hengitystyö on lisääntynyt rintakehän ja vatsaontelon ylimääräisen rasvakudoksen vuoksi, minkä vuoksi he joutuvat tekemään 3-kertaisen hengitystyön [72]. Sairaalloisen lihavat (BMI > 40 kg/m²) potilaat kuluttavat 15 % hapenkulutuksestaan hengitystyöhön verrattuna 3 % kuluttaviin ei-obeeseihin henkilöihin [73]. Yhtä obeeseihin potilaisiin nähden OHS-potilaiden keuhkojen

komplianssi on kohonnut, funktionaalinen residuaalikapasiteetti (FRC) on madaltunut, rintakehän seinämän komplianssi on merkittävästi heikentynyt ja keuhkojen resistanssi on suurentunut kolminkertaiseksi (katsotaan johtuvat matalasta FRC:stä) [72, 74]. Spirometriassa voidaan nähdä edellä mainittuihin seikkoihin viitaten alentuneet sekuntikapasiteetti (Forced Expiratory Volume, FEV₁) ja nopea vitaalikapasiteetti (Forced Vital Capacity, FVC), mutta normaali FEV₁/FVC-suhde.

Lihavien potilaiden keuhkotilavuuksien (hidas vitaalikapasiteetti eli Vital Capacity, VC; keuhkojen kokonaiskapasiteetti eli Total Lung Capacity, TLC ja FRC) pienenemisen on raportoitu olevan yksi selittävästä tekijöistä päiväaikaisen hiilidioksidiretention kehittymiselle. [13,20,22,26,38,42,] Selkeämmin hyperkapnisilla kuin normokapnisilla potilailla havaittava restriktio [22,23,75,76,8] liittyy hengityselimistön kokonaiskomplianssin ja keuhkojen komplianssin heikkenemiseen. [77] Restriktion aiheuttavia mekanismeja ei vielä tunneta, mutta tiedetään, että keuhkotilavuuksien pieneneminen liittyy rasvakudoksen massaan sekä rintaontelon ja viskeraalisen rasvan jakautumiseen. [25,78] Metabolisen oireyhtymän aiheuttama matala-asteinen inflammaatioita yhdistettynä ylenmääräiseen rintakehän ja viskeraalisen rasvan kertymiseen saattaa myös olla syynä restriktion kehittymiseen. [79] Miehillä tehdyt kohorttitutkimukset osoittavat ylävartalon rasvakudoksen määrän olevan itsenäinen restriktiota lisäävä tekijä. [25,145] Puristusvoima korreloi positiivisesti nopeaan vitaalikapasiteettiin. [80] OHS-potilailla on havaittu muihin verrattuna matalammat hengitystietilavuudet, korkeammat inflammatoristen ja matalammat anti-inflammatoristen sytokiinien pitoisuudet [23], korkeampi lantio-vyötärösuhde kuin normokapnisilla lihavilla potilailla. Metabolisen oireyhtymän (MBO) aiheuttama matala-asteinen inflammaatio ja kohonnut hengitystyö saattavat johtaa hengityselimistön häiriötilaan johtaen edelleen keuhkojen heikentyneeseen toimintaan. [7,81]

2.5.1.2 Hengityselimistön toiminta

Keskivaikeaa ja vaikeaa OHS:aa sairastavien potilaiden hengitysteiden maksimaaliset inspiratoriset sekä ekspiratoriset paineet ovat madaltuneet, kun taas normokapnisilla sairaalloisen lihavilla potilailla ne ovat normaalit [82,83,84]. Palleaheikkouden osuus osana OHS:n patogeneesiä on epävarma, koska OHS-potilaat kykenevät kehittämään normokapnisiin lihaviin potilaisiin verrattuna samanlaisen transdiafragmaattisen paineen millä tahansa pallean aktivaatitasovasteella [83]. Painonpudotus parantaa hengityselimistön kestävyttä ja lihasvoimaa [82,85] sekä joissain tilanteissa myös hypoventilaatiota [86], mutta inspiratoristen lihasten heikkouden merkitys OHS:n synnyssä on vielä epäselvä. [42] Transdiafragmaattinen paine on mitatusti OHS-potilailla sama kuin normokapnisilla potilailla. [76,83]

2.5.1.3 Unenaikaiset hengityshäiriöt OHS-potilailla

Valtaosalla OHS-potilaista on myös obstruktiivinen uniapnea. [87] OHS-potilaista 90 % unenaikainen hengityshäiriö on obstruktiivinen uniapnea (Obstructive Sleep Apnea, OSA), mutta jäljelle jäävällä 10 % unenaikainen hengityshäiriö on hypoventilaatio, jossa PaCO₂-pitoisuus nousee yli 10 mmHg valvepitoisuuksiin verrattuna tai esiintyy merkittäviä happiosapaineen laskuja (PaO₂). Molemmissa jälkimmäisenä mainituista tapauksista OHS-potilailla ei esiinny obstruktiivista uniapneaa, eikä hypopneaa eli kyse on ei-obstruktiivisesta hypoventilaatiosta (AHI eli Apnea Hypopnea Index < 5 tapahtumaa tunnissa). Näin ollen häiriön tunnistamiseksi vaaditaan yöpolygrafiatutkimusta. [6] Kuorsauslöydösten rooli OHS-potilaan diagnostiikassa ja unihäiriön suhteen on vielä epäselvä, mutta on havaittu, ettei kuorsauksen vaikeusaste korreloi unenaikaisen hengityshäiriön vaikeusasteeseen. [88]

Obstruktiivisen uniapnean patofysiologia on moninainen. [89] Obeesiteetissa rasvakudoksen ylimäärä komprimoi nielun pehmytkudoserakenteita passiivisesti. [90] Ylähengitystiet ahtautuvat dynaamisesti unen aikana, kun nielua dilatoivat voimat eivät voita yhteenlaskettua inspiratorista negatiivista transmuraalista painegradienttia ja nielun kudosten painoa. [91] Normaalitilanteessa sisäänhengitys aiheuttaa vetoa aiheuttavan painevaikutuksen, joka stabiloi ylempiä hengitysteitä. Erityisesti OHS-potilailla keuhkotilavuuksien pieneneminen johtaa vetovoiman heikkenemiseen lisäten ylähengitysteiden kollapsitaipumusta. [92] Anatomisten syiden lisäksi on myös uusia havaintoja mahdollisesta ekstrasellulaaritalan nesteen kulkeutumisesta jalkaturvotuksista kaulan alueelle yön aikana lisäten pehmytkudosturvotusta entisestään nielun alueella. [93,94] Hypoteesi on toistaiseksi kyseenalaistettu [95], mutta on osoitettu, että päiväaikaisten jalkaturvotusten estäminen pienentää AHI:a. [96,97] Wilhoit et al 1987 havaitsi, että premenopausaalisilla naisilla esiintyvä uniapnea poikkesi uniapneaa sairastavien miesten ja postmenopausaalisten naisten taudinkuvasta. Premenopausaalisilla naisilla OSA on harvinainen, mutta sairastuneilla on mahdollisesti ylähengitysteiden epänormaali rakenne tai he ovat sairaalloisen obeeseja, ja he ovat usein tuntemattomasta syystä hyperkapnisia. Lisäksi OSA:aa esiintyy heillä myös itsenäisesti riippumatta ylähengitysteiden virtaustilavuuksista. [98]

OHS-potilailla on taipumus kehittää sydämen oikean puolen hypertrofiaa, mistä johtuen nesteretentio ja perifeerisen ödeeman kehittyminen ovat todennäköisiä. Näin ollen ylähengitysteiden kollapsitaipumus saattaa lisääntyä myös OHS-potilailla yön aikana tapahtuvan makuuasennon ja ekstrasellulaarinnesteen kraniaalisen kulkeutumisen vuoksi vesivaa'an tapaan. [46]

Yöpolygrafian avulla voidaan nähdä OHS:n hyperkapniaan johtava apnea-hypopneatrendi. Apnea- ja hypopneajaksojen keskimääräinen kesto lisääntyy samalla interapnea-periodien ajallisesti lyhentyessä ja amplitudien pienentyessä. [99] Riittämätön kompensatio apnea-hypopneatapahtumien jälkeen saattaa myötävaikuttaa uniapneapotilaiden päiväaikaisen hypoventilaation kehittymiseen. [100]. Uniapnean vaikeusaste AHI:n avulla mitattuna myötävaikuttaa päiväaikaisen hypoventilaation asteeseen. [75]

Erityisesti OHS-potilailla esiintyy sentraalista hypoventilaatiota, jota luonnehtii unenaikainen hidas ventilaatiotaajuus tai pitkittynyt hengityksetön jakso, mikä liittyy tasaiseen tai vähentyneeseen hengityskeskuksen ventilaatiotarpeeseen (*ventilatory drive*). [65,84] Kymmenellä prosentilla OHS-potilaista unen aikainen hengityshäiriö on sentraalinen hypoventilaatio, jolloin AHI < 5 tapahtumaa tunnissa unirekisteröintitutkimuksissa. Hypoventilaatio on korostuneinta REM-unen aikana, ja REM-unenaikainen hypoventilaatiomäärä liittyy päiväaikaiseen hiilidioksidin huonoon hengitysvasteeseen. [84] Mitä matalampi vaste potilaalla on päiväaikaiseen PaCO₂:een, sitä suurempi REM-unenaikaisen hypoventilaation määrä on ollut yöllä. [65] Tutkimusten perusteella on viitteitä siitä, että unenaikaiset hengityshäiriöt myötävaikuttavat päiväaikaisen hypoventilaation patogeneesiin hengityskeskuksen ventilaatiotarpeen (*ventilatory drive*) muutosten kautta. [101]

2.5.2 Hiilidioksidiretention eli hyperkapnian syntymekanismi ja ennustetekijät obeseettihypoventilaatiopotilailla ja obstruktiivisilla uniapneapotilailla

Karkean mallin mukaan obeseetti johtaa leptiiniresistenssiin, lisääntyneeseen hengitystyöhön ja heikkoihin hengityslihaksiin, mitkä yhdessä johtavat heikentyneeseen ventilatoriseen vasteeseen. [6] Obeseetti toisaalta aiheuttaa myös obstruktiivista uniapneaa ja ylempien hengitysteiden resistenssin kohoamista, mitkä voivat johtaa akuuttiin hyperkapniaan unen aikana aiheuttaen edelleen kompensatorisen seerumin bikarbonaattitason (HCO₃⁻) kohoamisen.

Valtaosalla uniapneapotilaista apnean jälkeinen hyperventilaatio korjaa syntyneen hyperkapnian [99], mutta jos yöllinen apneoiden välinen hyperventilaatiojakso on riittämätön tai hengityskeskuksen vaste hiilidioksidille on heikentynyt, voivat apnea-jaksot johtaa PaCO₂:n yölliseen nousuun. [146][147] Munuaiset kykenevät akuutistikin retentoimaan pienen määrän bikarbonaattia yön aikana ja näin ollen puskuroimaan kertyneestä hiilidioksidista johtuvaa pH-tason laskua, jolloin glomerulaarinen HCO₃⁻ -filtraatio laskee ja munuaiset alkavat erittää enemmän vetyioneja virtsaan fosfaattina ja ammoniakkinä. Jos yön aikana kertyneen bikarbonaatin erittymisaika on liian hidas, bikarbonaatin nettokertymä on positiivinen, jolloin potilaan on hieman retentoitava hiilidioksidia valveilla ollessaan kyetäkseen kompensoimaan yön aikana retentoitunut

bikarbonaattimäärä. Bikarbonaattimäärän kohoaminen saattaa mahdollisesti johtua myös hengityskeskusten ventilaatiovasteen (ventilatory drive) heikentymisestä hiilidioksidille yksinään tai yhdessä munuaisten bikarbonaattiretention kanssa. [101] Näin ollen valveajan heikentynyt hengityskeskusten vaste hiilidioksidille ja bikarbonaatin hidastuminen johtavat hengityskeskusten vaimentuneeseen ventilaatiovasteeseen hiilidioksidille seuraavassa unisyklissä. Norman et al 2006 luoma matemaattinen malli esittää siirtymän visuaalisena kuvaajana akuutista unenaikaisen hengityshäiriön aiheuttamasta hyperkapniasta krooniseen päivääkaiseen hiilidioksidiretention.[101]

Kaw et al 2009 osoittivat 15 tutkimuksen meta-analyysin avulla kolme merkittävää ennustetekijää hyperkapnian kehittymiselle potilailla, joilla ei ollut keuhkohtaumatautia, eikä obstruktiivista uniapneaa: obesiteetin vaikeusaste BMI:n avulla mitattuna, uniapnean vaikeusaste joko AHI:n tai unenaikaisen hypoksemian määränä mitattuna ja rintakehän fysiologisen restriktion aste [75]. Hyperkapnisen ryhmän AHI-keskiarvo oli 64 tapahtumaa tunnissa (95 % CI 52 - 76 tapahtumaa tunnissa), kun taas normokapnisessa ryhmässä 51 tapahtumaa tunnissa (95% CI 42 - 60 tapahtumaa tunnissa, ryhmien välinen ero $p < 0,001$). Vahva ennustetekijä päivääkaisen hyperkapnian kehittymiselle oli myös pitkittynyt unenaikainen hypoksemia alle 90 % happisaturaatiolla. Hypoksemian syy-seuraussuhde on vielä epäselvä, ja on mahdollista, että hypoksemia vaikuttaa hengityksen sentraaliseen säätelyyn osallistuvien neurotransmittereiden synteisiin. [75] Kahdessa tutkimuksessa havaittiin OHS:n vallitsevuudeksi AHI > 60 tapahtumaa/h potilailla 25 - 30 % [148,149]. Kaw et al [75] havaitsivat, että hyperkapnisen ryhmän BMI oli keskiarvoltaan merkittävästi korkeampi ($38,9 \text{ kg/m}^2$, 95% CI $34,2 - 43,9 \text{ kg/m}^2$) kuin eukapnisen ryhmän BMI ($35,8 \text{ kg/m}^2$, 95% CI $31,1 - 41,2 \text{ kg/m}^2$, ryhmien välinen keskipoikkeama $3,13 \text{ kg/m}^2$ välillä $1,85 - 4,42 \text{ kg/m}^2$, $p < 0,00001$) [75,13].

Toisaalta kattavat pitkittäistutkimukset obesiteettihypoventilaation patogeneesistä ja taudinkehityksestä puuttuvat, jotta näyttö olisi kiistatonta. Apnea-hypopnea-indeksin on osoitettu olevan itsenäinen päivääkaista hyperkapniaa lisäävä riskitekijä, mutta OHS:n kehittyminen ei kuitenkaan selity yksin obesiteetin ja AHI:n avulla. [13,75] Yöpolygrafiatutkimuksien avulla on saatu näyttöä siitä, että hyperkapnian kehittymiselle olennainen tekijä näyttäisi olevan AHI-jaksojen ajallinen pituus yhdistettynä palautumisjaksojen eli interapnea-periodien pituuteen. Kun AHI-jaksot ovat pitkiä lyhyiden palautumisjaksojen lisäksi ja/tai palautumisjaksojen aikainen ventilaatiovaste on huono, PaCO_2 -tasot voivat akuutisti nousta. [99,100,101][Kuva 2]

Osassa OHS-potilaiden tutkimuksia COPD on ollut poissulkukriteeri, mutta osassa tutkimuksia potilaita ei välttämättä ole tarkemmin testattu obstruktiivisten keuhkosairauksien osalta. COPD-

potilaat on klassisesti jaettu keinoitekoisesti kliinisen habituksen mukaan kahteen eri ryhmään: kakektisiin, emfysemaattisiin, "pink puffer"-potilaisiin sekä hyperkapnisiin / hypokseemisiin, kroonista bronkioliittia sairastaviin "blue bloater"-potilaisiin. Blue bloatereilla ventilaatio-perfuusio-epäsuhta on pahempi kuin pink puffereilla. Pink puffereilla terminaalisten bronkiolien tuhoutumisesta aiheutuva emfyseema johtaa diffuusiokapasiteetin heikkenemiseen kaasujenvaihtopinta-alan laskiessa, mitä kompensoidaan hyperventiloimalla, jolloin verikaasuanalyysi säilyy jokseenkin normaalilla tasolla, eikä hiilidioksidia pääse kertymään. [102] Todellinen patofysiologia on kahta klassista kliinistä jaottelua merkittävästi monimutkaisempi. Kliinisesti tärkeimmät ilmenemismuodot ovat krooninen keuhkoputkitulehdus, toistuvat pahenemisvaiheet, sekamuotoinen astma-COPD ja emfyseema. COPD:n kliinisistä alatyypeistä on olemassa tuore suomalainen katsausartikkeli. [157]

COPD:ssa hiilidioksidiretention mekanismi muistuttaa osittain myös obeseettihypoventilaation tutkimuksissa tavattua mekanismia. Pink puffers-potilailla on lisääntynyt ventilaatiovaste hypoksemialle: vaatimatonkin hypoksemia aiheuttaa heillä voimakkaan hyperventilaation ja hengenahdistuksen, ja verikaasut pysyvät kohtauksenkin aikana lähellä normaaliarvoja. Mikäli heille annetaan hengenahdistuksen ensihoitona runsaasti happea, hiilidioksidiretention voi kehittyä kolmella eri mekanismilla: Haldane-ilmiön, ventilaatio-perfuusioepäsuhtaan ja hypoksemian aiheuttaman hengityskeskusvasteen vaimentumisen vuoksi. Haldane-ilmiö tarkoittaa hemoglobiinin lisääntynyttä hiilidioksidiaffiniteettia hypokseemisessä tilanteessa, jolloin happilisa aiheuttaa veren hiilihappo-bikarbonaattipuskurin toiminnan vuoksi CO_2 -affiniteetin laskua hemoglobiinimolekyyleissä ja CO_2 :n dissosioitumista vereen. Ventilaatio-perfuusioepäsuhta kehittyä hapen aiheuttaessa keuhkoissa vasodilataatiota alueissa, joissa hypoksemia on jo ennalta aiheuttanut vasokonstriktiota. Hengityskeskuskeskuksen jäljellä oleva, hypoksemian aiheuttama, ventilaatiovaste poistuu, jos lisähapella syrjäytetään tarve ventilaation tehostamiselle. [103]

2.5.3 Heikentynyt hengityskeskuskeskuksen ventilaatiota lisäävä vaste

OHS-potilaiden sisäsyntyinen hengityskeskuskeskuksen ventilaatiota lisäävä vaste (ventilatory drive = $\Delta P / \Delta \text{PCO}_2$) on heikentynyt. [104] OHS-potilaat kykenevät tahdonalaisesti hyperventiloimaan itsensä normokapnisiksi [105]. Ventilaatiovajaudesta johtuva hiilidioksidiretention saadaan korjaantumaan PAP-hoidolla [62,106,107]. Sairaalloisen lihaviin kontrollihenkilöihin verrattuna OHS-potilaat eivät lisää samalla tavoin yhtä paljon minuuttiventilaatiotaan hengittäessään kokeellisissa olosuhteissa hypokseemista kaasuseosta [62,107,108]. Myös hengityskeskuskeskuksen heikentynyt vaste hypoksemialle saadaan korjaantumaan PAP-hoidolla [62,107]. Hengityskeskuskeskuksen sentraalisen säätelyn heikentymisen palautuvuus hoidon avulla voi

olla viite siitä, että edellä mainitut muutokset olisivat OHS:n sekundaarisia ilmiäsuja ja toisaalta myös tarvittavia syitä OHS:n olemassaololle, mutta eivät OHS:n syntymekanismeja. [6]

Mokhlesi et al 2010 esittää hypoteesinomaisesti hengityskeskukseen heikentyneelle CO₂-vasteelle selityksinä obesiteetin, geneettisen taipumuksen, unenaikaisen hengityshäiriön ja leptiiniresistenssin. Obesiteetti ei puhtaasti selitä hengityskeskukseen väsymistä CO₂-kuormaan, koska painonpudotus parantaa PaCO₂-tasoja OHS-potilailla, mutta toisaalta normokapnisilla sairaalloisen lihavilla potilailla painonpudotus heikentää hengityskeskukseen vastetta hyperkapnialle [108]. Lisäksi normaalisti sairaanloiseen lihavuuteen liittyy lisääntynyt hengityskeskukseen ventilaatiiovaste. [83,110,111]

Myös muita hypoteeseja on olemassa. Jokic et al 2000 osoitti, että kemoreseptoreiden ventilaatiiovaste oli samanlainen OHS-potilailla sekä näiden ensimmäisen asteen sukulaisilla verrattuna ikä- ja BMI-vakioituihin kontrollihenkilöihin. [112]

2.5.4 Leptiiniresistenssi

Rasvasolujen tuottama leptiini-hormoni vaikuttaa hypotalamuksen nälkäkeskukseen vähentämällä nälkää, mutta sillä on myös hengitystä stimuloiva vaikutus [113,114,115,116]. Obesiteetti lisää CO₂-tuotantoa ja –kuormaa [113] sekä leptiinituotantoa kompensatorisesti lisäämään ventilaatiotaajuutta [6]. OHS- ja OSA-potilaiden seerumin leptiini-pitoisuus on huomattavasti korkeampi kuin laihoilla tai BMI-vakioiduilla ei-uniapneaa sairastavilla henkilöillä. [117,118] Kehon rasvakudoksen ylimäärä vaikuttaisi olevan OHS:aa tai OSA:aa merkittävämpi myötävaikuttava tekijä kohonneisiin seerumin leptiiniarvoihin. [118,119,120,121]. Tutkimuksissa havaittiin, että OHS-potilaiden seerumin leptiinitasot olivat korkeammat kuin vertailuryhmän normokapnisilla OSA-potilailla, joiden kehon rasvakudoksen määrä ja AHI olivat vakioituneet OHS-potilaiden ryhmän kanssa. Tutkimuksessa seerumin leptiinitasot laskivat OHS-potilailla PAP-hoidon avulla, mutta painoindeksissä ei havaittu muutoksia [118,117,122]. Havainnot siis tukevat hypoteesia OHS-potilaiden leptiiniresistenssistä. Seerumin leptiinipitoisuuksien taas on havaittu olevan rasvakudoksen määrää merkittävämpi ennustetekijä päiväaikaisen hyperkapnian kehittymiselle. [117] Sairaanloisen lihavilla potilailla seerumin leptiinkonsentraatio assosioituu myös hengityskeskukseen vähentyneelle ventilaatio- ja hyperkapniavasteelle. [123]

Eläinkokeissa havaittujen tietojen perusteella OHS:n patogeneesiin osallistuvat neurohumoraaliset säätelytekijät, kuten adipokiineistä leptiini, joka on voimakas ventilatorinen stimulantti. [150,151] Obeeseilla potilailla seerumin leptiinipitoisuudet ovat korkeammalla tasolla normaalipainoisiin kontrollihenkilöihin nähden. [124,125 ,117,118,123] Ihmisillä tunnetaan kongenitaalinen

leptiinipuutos, mutta se on hyvin harvinainen [126]. On mahdollista, että obeeseilla ja OHS-potilailla olisi sentraalinen leptiiniresistenssi – esimerkiksi leptiinin kulkeutumishäiriö veri-aivoesteen läpi, jolloin leptiini ei pääsisi vaikuttamaan hengityskeskukseen. [127,128] Laihojen yksilöiden likvor-seerumi-suhde oli nelinkertainen obeeseihin potilaisiin verrattuna ($0,045 \pm 0,01$ vs. $0,011 \pm 0,002$, $p < 0,05$) [127].

Eläinkokeissa on havaittu, että melatoniini vähentää leptiinipitoisuuksia [129,130]. Alonso-Vale et al 2004 havaitsi myös eläinkokeissa, että melatoniini vähensi leptiinitasoa insuliinin ollessa läsnä, vähentäen näin ollen ruokahalua yön ajaksi. Hiirikokeissa on havaittu leptiinipuutetta ilmentävillä ob/ob –hiirillä OHS:n piirteitä hengitysmekaniikan, hengityskeskukseen ventilaatiovasteen ja valvetilan hyperkapnian suhteen verrattuna muihin obeeseihin tai villeihin hiirilajeihin. [130] Leptiinikorvaushoito sai kyseisillä ob/ob –genotyypin hiirillä aikaan OHS:n parantumisen, mikä lisää leptiinin uskottavuutta hengitysstimulanttina. [115] Uusien tutkimustulosten perusteella obesiteettihypoventilaatiotautiprosessin parantaminen tai muuntaminen edullisempaan suuntaan saattaa olla mahdollista leptiinin rekombinanttivalmisteiden avulla. [131]

2.5.5 MBO ja inflammaatiotila sekä hormonaaliset tekijät

Obesiteetilla eli lihavuudella tarkoitetaan tilaa, jossa kehon painoindeksi BMI (Body Mass Index) ylittää rajan 30 kg/m^2 . [2] Metabolisessa oireyhtymässä potilas on obeesi eli vyötärönypärysmitta on yli normaalirajojen sekä kolesteroliarvot ovat kohonneet, paastoverensokeri on kohonnut ja verenpainelukemat ovat yli suositusarvojen. Obesiteettiin liittyy krooninen systeeminen inflammaatio, minkä seurauksena rasvakudoksessa tapahtuu inflammatorisia muutoksia [132]. Lihavuus ei ole ainoa obesiteettihypoventilaatiota aiheuttava tekijä, sillä ainoastaan kolmasosa sairaalloisen lihavista henkilöistä kehittää hiilidioksidiretention [13,16,133]. Yksilöiden väliset erot leptiinin permeabiliteetissa veri-aivoesteen läpi saattavat selittää, miksi osa vaikeaa uniapneaa sairastavista potilaista kehittää itselleen OHS:n [6].

OHS-potilaiden inflammaatiotilasta ei ole systemaattisia tutkimuksia, mutta on havaittu, että C-reaktiivisen proteiinin (CRP) kohoaminen liittyy huonoon selviämisenusteeseen. [58] Borel et al 2009 havaitsi, että normokapnisiin BMI- ja ikävakiotuihin verrokkeihin nähden OHS-potilaiden tulehdusparametripitoisuudet hs-CRP (herkkä CRP) ja RANTES (Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted) sekä adiponektiini-pitoisuudet olivat korkeammat. [23] RANTES on kemotaktinen sytokiini eli kemokiini sekä proaterogeeninen matalan asteen inflammaatiomarkkeri. Adiponektiini (tunnetaan myös nimillä: GBP-28, apM1, AdipoQ, Acrp30) osallistuu veren glukoosipitoisuuden ja rasvahappojen pilkkomisen säätelyyn.

Tutkimuksissa OHS-potilailla esiintyi korkeampaa insuliini-resistenssiä, HbA_{1c}-arvot olivat korkeampia ja heillä oli todennäköisemmin diabetes-lääkitys. OHS-potilailla esiintyi myös useammin verisuonen endoteelin toimintahäiriötä normokapnisiin obeeseihin verrokkeihin nähden noninvasiivisesti arvioituna (RH-PAT sekä multiplex beads immunoassay). [23] Häiriötä on havaittu myös somatotropiini-akselin säätelyssä (somatoliberiinin ja somatostatiinin erityys) havaitsemalla OHS-potilailla matalia IGF-1-pitoisuuksia (Insulin-like Growth Factor 1) [134] verrokkeihin nähden, mikä saattaa myös liittyä endoteelidysfunktiioon. [135] IGF-1-hormonipitoisuuksilla on voimakas negatiivinen korrelaatio veren PaCO₂- ja HCO₃⁻pitoisuuksiin eli OHS-potilaiden IGF-1-taso on käänteisesti verrannollinen PaCO₂-konsentraatioon. [134] Somatotropiinin on havaittu herkistävän hengityskeskukseen ventilaatiovastetta. [136] Hengitysilhasten häiriötila OHS:ssa saattaa näin ollen johtua osittain yhtäaikaista inflammaatiosta sekä somatotropiini-akselin häiriötilasta. [7] Hormonaalisten ja inflammatoristen vasteiden epäsuotuisat muutokset kohottavat lisäksi erityisesti kardiovaskulaarisairauksien riskiä OHS-potilailla, ja varmistavat edeltävän tiedon perusteella aiempien kohorttitutkimusten havainnot kardiovaskulaarisairauksien esiintyvyyksien kohoamisesta OHS-potilailla. [39,46,58]

2.6 Obesiteettihypoventilaation hoitomahdollisuudet

2.6.1 Unenaikaisen hengityshäiriön hoito

OHS:n kansainvälisiä hoito-ohjeita ei ole esitetty [5,6,7]. Hoito kohdistuu oireisiin sekä mahdollisesti obesiteettihypoventilaation aiheuttaneisiin patofysiologisiin muutoksiin – käytännössä unenaikaisen hengityshäiriön hoitoon uloshengityksen positiivisella ilmatiepaineella (CPAP tai NIV), painonhallintaan ja potilaan kokonaisvaltaiseen kuntoutukseen.

Rapoport et al. kuvasi OHS:n hoidon CPAP-laitteen avulla ensimmäistä kertaa 1982. [63] Useissa tutkimuksissa on osoitettu CPAP-hoidon tehokkuus, mutta toisaalta ajoittainen hoidon epäonnistuminen on lisännyt kiistaa, pitäisikö CPAP-hoidon sijasta aloittaa suoraan 2-PV-hoidolla (NIV). [16,49,71,63,137] Mokhlesi et al 2007 tekemässä prospektiivisessä yhden yön CPAP-titraus-tutkimuksessa havaittiin, että vaikeaa obesiteettihypoventilaatiota sairastavista potilaista 57 % saatiin normo-oksisiksi pelkän CPAP-hoidon oikean säätämisen avulla (keskimääräinen CPAP 13,9 ± 3,1 cmH₂O). CPAP-hoito vähensi huomattavasti REM-unen määrää sekä vähensi havahtumisia sekä AHI:a molemmissa ryhmissä sekä OSA- että OHS-potilailla. Jäljelle jääneille 43 % potilaista jäi hypokseemisiksi happisaturaation ollessa alle 90 % yli 20 % nukutusta ajasta, mutta

toisaalta heidän AHI säilyi tasolla 25 tapahtumaa tunnissa, mikä johtaa epäilyyn, ettei terapeutista painepitoisuutta saavutettu. Molempien ryhmien potilaat olivat sairaalloisen lihavia (BMI-keskiarvo $61,6 \pm 1,7 \text{ kg/m}^2$ vs. $56,5 \pm 1,2 \text{ kg/m}^2$, $p = 0,02$). Tutkimuksen yhden yön seurannan perusteella ei kuitenkaan voida tehdä johtopäätöksiä jäännöshypoksemian korjaantumisesta pidemmän aikavälin CPAP-hoidon seurauksena. [4,66]

CPAP on tehokas hoitomuoto poistamaan hypoventilaation potilailta, joilla on obstruktiivisesta uniapneasta johtuva hypoventilaatio. [10,49,104,138] Piper et al 2008 suorittivat pitkäaikaisen prospektiivisen tutkimuksen, jossa vertailtiin CPAP- ja 2-PV-hoitoja keskenään 45 potilaalla, joista 9 poistettiin titrausyönä edelleen esiintyneen hypoksemian vuoksi ($\text{SpO}_2 < 80\%$ yli 10min ajan ilman apnea-periodeja). Onnistuneen CPAP-sisäänajon jälkeen jäljelle jääneet 36 potilasta satunnaistettiin joko CPAP- ($n = 18$) tai 2-PV-ryhmään ($n = 18$). 2-PV-ryhmään satunnaistetuille potilaille suoritettiin vielä 2-PV:n säätöjen EPAP- ja IPAP-titraukset terapeuttisille tasoille. Lisähappea tarvitsi 3 potilasta CPAP-ryhmästä ja 4 potilasta 2-PV-ryhmästä. Kolmen kuukauden kuluttua ryhmien välillä ei havaittu tilastollisesti merkittäviä eroja hoitomyöntyvyyden, päiväaikaisen väsymyksen parantumisen, hypokseemisuuden eikä hyperkapnisuuden suhteen. Tutkimuksen mukaan valtaosa potilaista (80 %) onnistutaan hoitamaan CPAP-hoidon avulla. Tutkijoiden mukaan 2-PV-hoito ei näin ollen ole automaattisesti parempi kuin CPAP-hoito, vaan tärkeintä on hoidon oikea suunnittelu potilaskohtaisesti. [138] 2-PV-hoidon etuna on toisaalta tarkka säätäminen siten, että riittävä EPAP-taso ehkäisee unenaikaiset ylähengitystieobstruktiot ja riittävä IPAP-taso takaa alveolaarisen keuhkotuuletuksen.

CPAP-hoidosta huolimatta osa potilaista säilyttää hypoventilaatio-taipumuksensa – erityisesti REM-unen aikana [8,65] – siitä huolimatta, että unenaikainen ylähengitystieobstruktio on hoidettu adekvaatisti. Näille sentraalisesta hypoventilaatiosta kärsiville potilaille 2-PV eli NIV eli BiPAP on oikea hoitomuoto siitä huolimatta, että se on kalliimpi ja monimutkaisempi. [10,49,66,138] Borel et al 2011 havaitsi satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessaan, että OHS-potilaiden yhden kuukauden yöllisellä 2-PV-hoidolla S-HCO_3^- -tasot laskivat, $\text{SpO}_2\%$ -tasot nousivat ja päiväaikainen PaCO_2 -arvo laski, mutta ventilaatiovaste hiilidioksidille pysyi muuttumattomana. [139] Tämä tukee hypoteesia, jonka mukaan obesiteettiin liittyvän hypoksemian hoitaminen olisi vaikeampaa kuin hyperkapnian hoito. Lyhyen aikavälin tutkimuksessa ei nähty metabolisten, kardiovaskulaaristen, eikä inflammatoristen markkereiden parantumista siitä huolimatta, että keuhkofunktiot ja uniparametrit parantuivat. Tämä saattaa olla osoitus siitä, että pelkkä PAP-hoito ei ole riittävän kokonaisvaltainen hoitomuoto OHS-potilaita hoidettaessa. [139] Toisaalta stabiilien OHS-potilaiden 2-PV-hoidon keskeyttämistä tutkineessa pienessä $n = 22$ kohortissa havaittiin valtaosalla OHS-potilaista vuoden 2-PV-hoidon jälkeisen adekvaatin keskeyttämisen jälkeen kuitenkin

obstruktiivinen uniapnea, mikä voi olla osoitus OHS:n vielä tuntemattomasta taudinkulusta ja tarpeesta pitkittäistutkimuksille. [140]

Miten hoitolaitteen valinta suoritetaan? 2-PV-hoitoon siirtymistä tulisi harkita, jos potilas ei siedä hyvin korkeampaa CPAP-painetta ($> 15\text{cmH}_2\text{O}$), vaikka se olisi tarpeellinen AHI:n laskemiseksi tai hypoksemia ei helpotu. [141] 2-PV-hoidon aikana suositeltu IPAP-arvo on vähintään 8 - 10 cmH_2O korkeampi kuin käytetty EPAP-arvo, jotta ventilaatio helpottuisi riittävästi. [61,44,143] On myös näyttöä, että 6 - 7 cmH_2O ero on riittävä, [44,60,144] ja pienellä osalla OHS-potilaista voidaan tyytyä 5 cmH_2O EPAP-arvoon samalla säätäen IPAP riittäväksi tukemaan ventilaatiota, mikäli liittännäissairautena ei ole obstruktiivista uniapneaa. [142,143] 2-PV-hoitoon siirtymistä voidaan myös harkita, jos kolmen kuukauden CPAP-hoito ei ole korjannut PaCO_2 -tasoa normokapniaan (4,5 - 6,0 kPa). [Kuva 3]

Mikä sitten on ongelmana PAP-hoidoissa? PAP-hoitoon sitoutuminen on suoraan verrannollinen verikaasuanalyysissä mitattujen veriarvojen parantumiseen, kun hoitoon sitoutumisen parametrina käytetään päivässä tuntimääräisesti käytetyn PAP-hoidon määrää (CPAP tai 2-PV) viimeisen kuukauden aikana. Mokhlesi et al 2006 suorittamassa retrospektiivisessä kohortissa ($n = 75$, joista $n_{\text{CPAP}} = 48$ ja $n_{2\text{-PV}} = 27$) havaittiin, että viimeisen 30 päivän aikana PaCO_2 -arvo laski keskimäärin 1,84 mmHg ja PaO_2 -arvo kasvoi keskimäärin 3 mmHg päivittäistä käytettyä hoitotuntia kohti joko CPAP- tai 2-PV-laitteen avulla, aika-hyötyvaikutuksen tasaantuessa (plateau-vaihe) viiden ja seitsemän tunnin välille. Potilaat, jotka käyttivät PAP-hoitoa yli neljä ja puoli tuntia päivittäin, hyötyivät tilastollisesti merkittävästi enemmän PAP-hoidosta. (ΔPaCO_2 $7,7 \pm 5$ mmHg vs. $2,4 \pm 4$ mmHg, $p < 0,001$; ΔPaO_2 $9,2 \pm 11$ mmHg vs. $1,8 \pm 9$ mmHg, $p < 0,001$). Hoitoon sitoutuvien potilaiden päiväaikaisen lisähapen tarve väheni 30 prosentista 6 prosenttiyksikköön ($p < 0,02$). [49] Hyperkapnian ja hypoksemian korjaantumisessa CPAP ($n = 48$) ja 2-PV-ryhmien ($n = 27$) välillä ei havaittu eroja. Tutkimusten perusteella verikaasuanalyysissä arvojen korjaantumista voidaan nähdä jo kuukauden hoidon jälkeen. [49,62,152] Osassa tutkimuksia havaittiin naisilla huonompi PAP-hoitoon sitoutuminen miehiin verrattuna. [44,60] Banerjee et al 2007 havaitsi prospektiivisessä tutkimuksessa, että 50 % OHS-potilaista tarvitsi PAP-hoidon tukena lisähapetta, jotta yön aikainen SpO_2 olisi yli 90 %. [66]

Näyttö PAP-hoitojen vaikuttavuudesta keuhkofunktioihin on ristiriitainen. Tutkimuksissa on osoitettu sekä keuhkofunktioiden parantumista että muutoksettomuutta. Osassa OHS-potilaiden tutkimuksissa ei havaittu muutoksia passiivisissa keuhkotilavuuksissa eikä FVC:ssä (Forced Vital Capacity) onnistuneen 2-PV-hoidon jälkeen. [44,48,65] Toisaalta kahdessa tutkimuksessa on havaittu, että OHS-potilaiden onnistunut 12 kuukauden hoito 2-PV-laitteella kasvatti merkittävästi sekä FVC- että FRC-arvoja ilman muutoksia BMI:ssä tai FEV_1/FVC -arvoissa. [143,59] OHS-

potilaiden kuuden minuutin kävelytestillä mitattu toiminnallinen kapasiteetti oli säilynyt suhteessa paremmin kuin muiden hengityksen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden. [153] Lisäksi 2-PV-hoidon havaittiin parantavan rasioksen sietokykyä kahden kuukauden hoidon aikana tässä heterogeenisessä potilasjoukossa. [154] OHS-potilaiden ryhmässä PaCO₂-arvot korjaantuivat kolmen kuukauden 2-PV-hoidon aikana, mutta taipumus rasioksen aiheuttamaan hypoventilaatioon säilyi. [155]

Onko vaihtoehtoisia hengitystä avustavia hoitomuotoja olemassa? Hieman standardi-2-PV:ta kehittyneempiä laitteita ovat muiden muassa tavoitetilavuuden mukaan säätyvä 2-PV, automaattisesti säätyvä NIV eli AutoVPAP, ASV eli adaptiivinen servoventilaattori sekä AVAPS eli Average Volume-Assured Pressure-Support Ventilation. AVAPS on 2-PV-laite, joka säättää automaattisesti painetuen siten, että haluttu kertahengitystilavuus (Tidal Volume, TV) toteutuu. [36,156,158] AVAPS-laitteeseen voidaan säätää esiasetuksena kertahengitystilavuus 2-PV-S/T-moodissa, ja kone säättää painetuen automaattisesti uloshengityskertatilavuuden virtausanturin mittaamien ulos- ja sisäänhengitystilavuuksien avulla. IPAP säätyy 1 cmH₂O portaissa, kunnes toivottu kertatilavuus toteutuu. EPAP säädetään tasolle 4-8 cmH₂O ja hengityksen taustataajuus (Backup rate) tasolle 12 - 18 krt/min ehkäisemään hypoventilaatiota. Hengityksen taustataajuuden käyttämisen hyöty on toistaiseksi epäselvä, koska OHS-potilailla on useimmiten takypnea nukkuessa (15 – 30 krt/min). On kuitenkin havaittu, että on OHS-potilas saattaa kehittää sentraalisen apnean PAP-hoidon aloitusvaiheessa, jolloin hengityksen taustataajuuden käytöstä olisi ajateltu olevan hyötyä. [35] Toisaalta sentraalisten apneoiden esiintyminen PAP-hoidon aloitusvaiheessa saattaa olla suojausmekanismi hyperventilaation ja suhteellisen hypokapnian aiheuttaman aivoverisuonten vasokonstriktion estämiseksi, jolloin sentraalisia apneoita ei pitäisi erikseen ventiloida vaan hidastaa painetuen lisäämistä laitehoidon totutteluvaiheessa. AVAPS-hoidon on osoitettu olevan tehokas OHS-potilaiden hoidossa satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa ainakin lievissä hyperkapnian muodoissa, joskin hoito tulee kalliimmaksi kuin CPAP- tai 2-PV-hoito. [36]

Auttaako suunniteltu PAP-hoito potilaita? Mokhlesi et al 2010 esittää Berger et al 2001 [61] tutkimusta mukaillen tuoreimmassa katsaus-artikkelissaan terapeuttisen laboratorio-olosuhteissa tapahtuvan hoitoalgoritmin, joka perustuu potilaan monitorointiin yöpolygrafiaalla. [6][Kuva 3] Obesiteetti-hypoventilaation PAP-hoito parantaa verikaasuja vähentäen hyperkapniaa ja lisäten valtimoveren happiosapainetta, samalla vähentäen aamupäänsärkyä ja päiväaikaista väsymystä, jolloin potilaat kokevat olonsa virkeämmäksi. Lisäksi PAP-hoito vähentää hengenahdistusta, jalkaturvotuksia ja pulmonaarihypertensiota. [48,44,65] Oirekuvan ja verikaasuanalyysien paraneminen on suoraan verrannollinen PAP-hoitoon sitoutumisen kanssa, ja maksimihoitovaste voidaan saavuttaa jo 2 – 4 viikossa hoidon aloituksen jälkeen. PAP-hoitoon sitoutumista tulee

mitata objektiivisesti (laitteen käyttötuntimäärä), sillä potilaat herkästi yliarvioivat käyttötunnit. [159,160,161] Verikaasuanalyysin merkitys korostuu vasta seurantakäynneillä. Oirekuvan korjaantumisen lisäksi ei-kontrolloidut pitkittäistutkimukset osoittavat, että NIV-hoito pienentää OHS-potilaiden mortaliteettia [58,59,60] verrattuna kohortituihin hoitamattomiin potilaisiin. [26] Seerumin bikarbonaatti- ja SpO_2 -tasoja voidaan käyttää vähemmän invasiivisina seurantaparametreina potilailla, jotka eivät suostu toistuviin verikaasuanalyysimittauksiin. Lisähapen käytön lopettaminen on kustannustehokasta, jos potilas ei selkeästi hyödy siitä tai indikaatioita ei enää ole. On kuitenkin huomattava, että OHS-potilailla saattaa esiintyä basaalista ateleaktaasia tai komorbidi keuhkosairaus, joka saattaa johtaa yhdessä obesiteetin kanssa hypoksemiaan, mikä tekee lisähapen käytön tarpeelliseksi. Hypoksemian ja lisähapen tarpeen on osoitettu olevan itsenäisiä kuolleisuutta lisääviä tekijöitä. [58,59,60]

Ennuste hoitamatta jääneillä potilailla on huono. Retrospektiivisen tutkimuksen mukaan ventilaatiota tukevasta hoidosta (CPAP/NIV) kieltäytyneistä henkilöistä seitsemän 15 potilaasta (46 %) kuoli 50 kuukauden seuranta-ajan aikana [44]. Prospektiivisessä 47 vaikeasti obeesin potilaan tutkimuksessa OHS-potilaiden mortaliteetti oli korkeampi kuin $n = 103$ obeesin kontrollikohortin (mortaliteetti 23 % vs. 9 %) siitäkin huolimatta, että ryhmät oli vakioitu BMI:n, iän ja liittännäissairauksien lukumäärän suhteen [26].

Ääritapauksissa OHS:n hoidossa joudutaan käyttämään myös trakeostoomaa. Hensley et al 1976 esitti artikkelissaan ensimmäistä kertaa trakeostomian hoitona unenaikaiseen hypokseemiseen ylähengitystieobstruktioon, joten trakeostomia voidaan pitää OHS:n ensimmäisenä hoitomuotona. [162] Retrospektiivisessä 13 OHS-potilaan tutkimuksessa havaittiin, että trakeostomia paransi huomattavasti obstruktiivisen uniapnean unenaikaisia hengityshäiriöitä. Trakeostooma suljettuna unenaikaisia hengityshäiriöitä oli enemmän (AHI_{NREM} 64 tapahtumaa tunnissa ja AHI_{REM} 46 tapahtumaa tunnissa) kuin trakeostooma avattuna (AHI_{NREM} 31 tapahtumaa tunnissa ja AHI_{REM} 39 tapahtumaa tunnissa). Seitsemällä potilaalla AHI säilyi yli 20 tapahtumassa tuntia kohti avoimesta trakeostoomasta huolimatta. Valtaosalla potilaista trakeostomia johti kuitenkin normokapniaan. [163] Nykyään trakeostomia suositellaan vain, jos potilas ei joko siedä PAP-hoitoa ja hoidon aloittamatta jättäminen aiheuttaisi potilaalle hengenvaarallisen tilanteen. Trakeostomia on myös vaihtoehto OHS-potilaille, joiden päiväaikaiset HCO_3^- -, PaCO_2 - ja PaO_2 -arvot eivät parane hyvästä hoitoonsitoutumisesta huolimatta, ja etenkin jos heillä on oireita tai merkkejä cor pulmonalesta. [61,144]. Ennen hoidon aloittamista on hyvä suunnitella kokonaishoitstrategia, sillä osa potilaista säilyttää päiväaikaisen hypoventilaatiotaipumuksensa [71,163], ja osalla potilaista massiivinen obesiteetti saattaa vaikeuttaa trakeostooma-hoitoakin. [164]

2.6.2 Painonpudotus luonnollisten tai kirurgisten menetelmien avulla

Peppard et al osoitti 690 potilaan kohortilla, että 10 % painonlisäys nosti 32 % AHI:a, ja 10 % painonlasku laski 26 % AHI:a. [165] On havaittu, että painonlasku joko bariatrisen kirurgian (Roux-en-Y bypass-leikkaus tai vertical-band-gastroplastia) tai elämäntapa-intervention avulla vähentää unenaikaisia hengityshäiriöitä. [166,167,168,169,170,171] Tapausselostuksissa havaittiin merkittäviä parannuksia laihduttamisen jälkeisissä keuhkofunktioissa, sentraalisessa hengityskeskusten ventilaatiovasteessa ja päiväaikaisessa veren hiilidioksidipitoisuudessa. [172,173]

Painonhallintastrategioista bariatrisella kirurgialla eli joko mahalaukun kokoa pienentävällä tai ohutsuolen pituutta lyhentävällä leikkaushoidolla on havaittu merkittävin painoa alentava vaikutus pitkällä aikavälillä. Toisaalta bariatrisella kirurgialla on osoitettu olevan vaihteleva pitkän aikavälin vaikutus uniapneapotilaiden hoidossa. Naiset päätyvät miehiä useammin bariatriseen leikkaukseen, mutta toisaalta naisilla OHS:n esiintyvyys on miehiä pienempi. [27] Eräässä unenaikaisten hengityshäiriöiden esiintyvyyttä selvittäneessä tutkimuksessa havaittiin, että bariatrista leikkausta odottavien premenopausaalisten naisten joukossa 8 % oli OHS. [174]

Haines et al 2007 osoitti, että vaikeaa uniapneaa sairastaville potilaille tehdyn Roux-en-Y-leikkauksen avulla AHI pieneni 80 tapahtumasta 20 tapahtumaan tunnissa keskimäärin 11 kuukautta leikkauksen jälkeen. [175] Unenaikaisten hengityshäiriöiden parannuttua osittain verikaasuarterit paranivat, mutta osalle potilaista jäi silti keskivaikea obstruktiivinen uniapnea, ja he näin ollen todennäköisesti hyötyisivät yöllisestä PAP-hoidosta. Pillar G et al 1994 sen sijaan havaitsi, että seitsemän ja puoli vuotta bariatrisen leikkauksen jälkeen keskimäärin puolella lievää uniapneaa sairastaneista potilaista, obstruktiivinen uniapnea oli kehittynyt vaikeaksi ilman merkittävää painon lisäystä. [176] Greenburg et al 2009 tutkivat kirurgisten hoitojen vaikuttavuutta obstruktiivisen uniapnean hoitokeinona 12 tutkimuksen meta-analyysinä 342 potilaasta, jotka kävivät yöpolygrafiatutkimuksessa ennen bariatrista kirurgiaa. Maksimaalisen painonpudotuksen jälkeen havaittiin, että AHI pieneni 71 % lähtöarvosta 55 tapahtumaa tunnissa (95% CI 49-60 tapahtumaa tunnissa) arvoon 16 tapahtumaa tunnissa (95% CI 13-19 tapahtumaa tunnissa). Vain 38 % potilaista saatiin parannettua (AHI < 5 tapahtumaa tunnissa), jolloin 62 prosentilla potilaista AHI jäi yli 16 tapahtumaan tunnissa. Usealle potilaalle jäi keskivaikea obstruktiivinen uniapnea, jolloin AHI \geq 15 tapahtumaa tunnissa. [177] On myös osoitettu, että 6 - 8 vuotta bariatrisen kirurgian jälkeen leikattujen potilaiden paino kasvaa keskimäärin 7 %. [178]

Ainoastaan OHS-potilaiden bariatrista kirurgiaa koskevia tutkimuksia on vähän. Sugerman et al 1992 havaitsivat 31 potilaan aineistossa, että aluksi verikaasuanalyysiarvot paranivat (PaO₂ 53

mmHg vs. 73 mmHg ja PaCO₂ 53 mmHg vs. 44 mmHg), mutta 12 seuratulla potilaalla arvot huononivat 5 vuoden seurannassa uudelleen (PaO₂ 68 mmHg ja PaCO₂ 47 mmHg) ilman merkittävää painonnousua (BMI-muutos 38:sta 40:een kg/m²) [179] osoittaen mahdollisesti unenaikaisen hengityshäiriön kehittymisen uudelleen.

Bariatrisen kirurgian riskejä selvittäneessä suuressa monikeskustutkimus-kohortissa havaittiin että, muun muassa obstruktiivinen uniapnea on itsenäinen riskitekijä komorbiditeetille ja mortaliteetille sekä mortaliteettia lisäävällä komorbiditeetille 30 päivän seuranta-aikana leikkauksen jälkeen. [180] Toinen tärkeä havainto oli edellisten tutkimusten tapaan, että leikatuille potilaille kehittyi uudelleen obstruktiivinen uniapnea sekä spirometriatulosten ja verikaasujen huonontumista ilman merkittävää painonlisäystä. [176]

Bariatrisen kirurgian perioperatiivinen mortaliteetti on 0,5 - 1,5 %. OSA- ja OHS-potilaiden perioperatiivinen mortaliteetti saattaa olla korkeampi. [180,181] Itsenäisiä mortaliteettia lisääviä riskitekijöitä ovat suolistovuoto, keuhkoembolia, preoperatiivinen korkea paino, hypoksemia ja hypertensio. Kirurgisesta operaatiosta riippuen suolistovuodon ilmaantuvuus on 2 - 4 % ja keuhkoembolian ilmaantuvuus 1 %. [181] Ideaalitalanteessa OHS-potilaita pitäisi hoitaa ennen kirurgista interventiota PAP-hoidolla – tai trakeostooman avulla PAP-hoidon epäonnistuessa –, perioperatiivisen kuolleisuuden ja sairastuvuuden pienentämiseksi. Lisäksi PAP-hoito pitäisi aloittaa heti ekstubaation jälkeen, jotta säästyttäisiin postoperatiiviselta hengitysvajaukselta [182,183,184], koska tällä hetkellä ei ole näyttöä, että postoperatiivinen PAP-hoito johtaisi suonianastomoosien repeämiseen tai vuotoihin. [183,185] Ongelmana on, että usein unenaikaista hengityshäiriötä ei joko osata etsiä tai sitä ei tunnisteta ennen bariatrista kirurgiaa; potilaat saattavat myös olla haluttomia unenaikaisten hengityshäiriöiden leikkauksen jälkeisiin tutkimuksiin, jos heidän oireensa ovat subjektiivisesta näkökulmasta lievittyneet. [186]

Fyysisen aktiivisuuden lisääntyminen on käänteisesti verrannollinen AHI:n suuruuteen. [165] Samalla fyysisen aktiivisuuden lisääminen korreloi viskeraalisen rasvan vähenemiseen [187] ja vähentyneeseen matalan asteen inflammaatioon. Fyysisen aktiivisuuden lisääminen korreloi myös parantuneeseen metaboliseen profiiliin, lihastoimintaan ja painonlaskuun tuoden synergististä hyötyä OHS-potilaiden sairauden ja komorbiditeettien hoidossa. Normokapnisiin verrokkeihin nähden OHS-potilaiden rasituksensieto on heikompi. [7,155] Kohorttitutkimuksessa havaittiin, että matalaenerginen ruokavalio yhdistettynä hengityselimistön lihasharjoitteluun (Respiratory Muscle Endurance Training, RMET) vähentää hengenahdistusta ja lisää kestävyyttä tehokkaammin kuin pelkkä matalaenerginen ruokavalio. [188] NIV-hoidon on myös havaittu lisäävän kestävyyttä ja vähentävän hengenahdistusta. [189]

Viimeaikaisessa tutkimuksessa havaittiin, että RMET lisäsi merkittävästi veren kasvuhormonin (Growth Hormone, GH eli somatotropiini) ja kortisolin määrää samalla vähentäen ghreliinin määrää jo 15 minuuttia harjoittelun jälkeen. Somatotropiini osallistuu muun muassa lipolyyysiin, lihasmassan kasvatukseen, proteiinisynteesiin, homeostaasin säätelyyn, maksan glukoosinottoon ja glukoneogeneesiin sekä kalsiumin takaisinottoon luun mineralisoinnissa, joten RMET-menetelmällä saattaa olla merkitystä OHS-potilaiden komorbiditeettien vähentämisessä myös hormonaalisella tasolla. [190]

2.6.3 Muut hoitomuodot

Hengitystä stimuloivasta lääkityksestä on olemassa niukasti tieteellistä tutkimustietoa, mutta yksittäistutkimuksia on julkaistu medroksiprogesteronista ja asetatsolamidista.

Medroksiprogesteroni toimii hengitystä stimuloivana tekijänä hypotalaamisella tasolla [191]. OHS-potilaiden hoitotulokset medroksiprogesteronilla ovat olleet ristiriitaisia; Sutton et al 1975 osoitti 10 OHS-potilaan tutkimuksessa oraalisen suuriannoksen medroksiprogesteroniasetaatin (60 mg päivässä) tehon OHS-potilaiden hoidossa. PaCO₂-arvot laskivat 51 mmHg:sta 38 mmHg:iin ja PaO₂-arvot nousivat 49 mmHg:sta 62 mmHg:iin. Testatessa potilaiden PaCO₂-arvot normalisoituivat 1 - 2 minuutin tahdonalaisen hyperventilaation jälkeen kertoen terveistä keuhkofunktioista. Tutkimuksen huonona puolena on, ettei yöpolygrafiatutkimuksia ollut käytössä. [192] Toisaalta medroksiprogesteroni ei parantanut minuuttiventilaatiota, respiratorisen säätelyn ventilaatiovastetta hyperkapnialle, eikä PaCO₂-arvoa kolmella OHS-potilaalla Rapoport et al 1986 tekemässä tutkimuksessa, jolloin potilaat pysyivät hyperkapnisina trakeostomiasta huolimatta. [71] Skatrud et al 1980 havaitsi 17 kroonisen ventilaatiovajauspotilaan tutkimuksessa, että tahdonalaisen hyperventilaation aiheuttama vähintään 5 mmHg lasku PaCO₂-arvossa ennusti hyvää vastetta medroksiprogesteronille. [193] Nykytiedon mukaan pelkkä progesteronihoito ei lisää laskimotukosriskiä. [194] Korkeat progesteroniannokset saattavat silti aiheuttaa naisilla väliuotoja sekä miehillä libidon ja erektion heikkoutta. Menopausin tai estrogeenipitoisuuksien vaikutuksista obesiteettihypoventilaatioon ei ole vielä olemassa tutkimusnäyttöä.

Asetatsolamidi aiheuttaa metabolisen asidoosin inhiboimalla karboanhydraasi-entsyymiä, lisäten minuuttiventilaatiota terveillä. Asetatsolamidi pienentää apnea-hypopnea-indeksiä (AHI) potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea uniapnea. Protriptyliinillä ei ollut vaikutusta tutkimuksessa mitattuihin parametreihin. [195,196]

Venesektiosta eli flebotomiasta ei ole tehty systeemisiä tutkimuksia eikä katsauksia OHS-potilailla, jotka kehittävät sekundaarisen erytrocytoosin kompensoidakseen kudoshypoksemiaa hapenkuljetuskapasiteettia lisäämällä. Sekundaarinen erytrocytoosi lisää kuitenkin veren

viskositeettia johtaen hapenkuljetuksen heikentymiseen. Venesektiosta on olemassa englanninkielisiä suosituksia aikuisille perinnöllistä syanoottista sydänvikaa sairastaville potilaille, jos hematokriitti ylittää 65 % yhtäaikaisten oireiden vallitessa. Toisaalta ohjeistusta on vaikea soveltaa OHS-potilaisiin, koska monet OHS:n oireet ovat samankaltaiset kuin erytroosin aiheuttamasta hyperviskositeetista johtuvat. [197] Hypoventilaation ja hypoksemian vähentäminen PAP-hoidolla vähentää sekundaarista erytroosia, ja näin ollen venesektion tarve on kyseenalainen. [59]

3 POTILASTAPAUS

Sairaalloisen lihava (BMI = 41) 52-vuotias aikuistyyppin diabetesta sairastava mies hakeutui kevättalvella 2012 pahentuneen hengenahdistuksen vuoksi terveyskeskuspäivystykseen. Perussairauksina hänellä oli todettu verenpainetauti, hyperlipidemia, kombinaatiohoitoinen aikuistyyppin diabetes ja sekamuotoinen persoonallisuushäiriö. Esitietojen mukaan potilaalla oli ollut myös vakava depressio ja suicedi-yrityksiä sekä ajaraajojen erysipelaksia. Hän oli tupakoinut vuosikymmeniä 2-3 askia päivässä. Potilas asui hoitoonhakeutumishetkellä palvelutalossa, jossa hoitajat olivat pistäneet insuliinit sekä jakaneet lääkkeitä dosettiin. Aiemmin potilas oli jaksanut vajaan kahden kilometrin mittaisia päivälenkkejä, joskin kertomansa mukaan hän oli joutunut pysähtelemään 100 metrin välein hengenahdistuksen vuoksi. Rintakipuja potilaalla ei ollut koskaan esiintynyt. Keuhkofunktio tutkimuksia ei oltu tehty. Jatkuvana kotilääkityksenä potilaalla olivat: enalapriilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä, ASA, essitalopraami, metformiini, sitagliptiini, rosuvastatiini, klotsapiini ja detemirinsuliini.

Potilas lähetettiin terveyskeskuksen päivystyksestä yliopistosairaalan sisätautien ensiapuun muutaman päivän aikana pahentuneiden hengenahdistuksen, limaisten yskösten, kuumeen, ja happisaturaatiolaskun vuoksi. Influenssarokotusta potilas ei ollut ottanut. Hengenahdistusta oli pahentunut niin että sitä oli ollut jo levossakin.

Tulovaiheessa sisätautien ensiavussa todettiin yleistilaltaan tyydyttävä potilas, jonka tajunta oli normaali, joskin hieman jähmeyttä ja tokkuraisuutta oli havaittavissa. Statuslöydöksiä hengitysfrekvenssi oli 24/min, SpO₂ ilman lisähapetta 72%, lämpöä 37,6 astetta lääkittynä ja RR 123/75. Sydänauskultaatiossa kuultiin säännöllinen ja sivuääneton syke luokkaa 100, ja keuhkoauskultaatiossa limarahinat molemmilta puolilta sekä lievään obstruktion sopiva löydös. Keuhkokuivassa havaittiin vähäiset tulehdussuspektit muutokset vasemmalla basaalisesti tulehdusarvojen ollessa samalla kuitenkin matalat, vain 20. Vatsastatuksessa, eikä neurologisessa statuksessa havaittu erityistä. Iholta ei löydetty petekioita, eikä infekioon viittaavia löydöksiä. Valtimoverinäytteessä todettiin hiilidioksidiretentio ja siihen liittyvä asidoosi, pCO₂ 10.1 kPa, pO₂ 5.9 kPa, pH 7.29 kPa. Laktaatti ja emäsyylimäärä olivat normaalit. Potilasta oli edeltävästi happeutettu runsaasti varaajamaskilla kuljetuksen aikana. Laboratoriotulosten valmistuttua saatiin seuraavat arvot: Na 127 mmol/l, K 5.0 mmol/l, Ca-ion 1.06 mmol/l, vs 23.1 mmol/l, Hb 152 g/l.

Ensiavussa potilaalle aloitettiin obstruktion hoidoksi systeemikortikosteroidi ja avaavat lääkkeet. Ventilaatiovajakuksen takia aloitettiin myös kaksoispaineventilaatiohoito (2-PV eli NIV). Antimikrobihoidoksi aloitettiin empiirisesti keftriaksonin, moksifloksasiinin ja oseltamiviirin

yhdistelmä. Potilas siirrettiin sisätautivalvontaosastolle jatkoseurantaan, jossa hiilidioksiditaso saatiin hiljalleen laskusuuntaan ja happeutumisen korjaantumaan 2-PV-laitehoidon avulla. Kahden päivän kuluttua hengityksen painetuki päästiin jo lopettamaan, minkä jälkeen potilas pärjäsikin 2 l/min happiviiksillä. Tulehdusparametrit pysyivät matalina seurannassa, joten keftriaksoni päädyttiin lopettamaan, mutta moksifloksasiinia jatkettiin kattamaan atyyppiset taudinaiheuttajat sekä lisäksi oseltamiviiriakin jatkettiin vielä influenssamahdollisuuden vuoksi. Influenssanäytteet jäivät kuitenkin negatiivisiksi. Veriviljelyissä ei ollut kasvua. Potilas siirrettiin seuraavaksi keuhko-osastolle, jossa hengitysvajauden selvittelyjä jatkettiin. Happeutumistilanteen yhtenä etiologisena tekijänä oli pidetty obesiteettia. Auskultoiden potilas ei ollut selvästi obstruktiivinen, ja minispirometriassa oli todettu lähinnä restriktiölöydös.

Etiologisia selvittelyitä jatkettiin tekemällä Emblettä-unirekisteröinti, jossa havaittiin lieväasteiseen, obstruktiiviseen uniapneaan sopiva löydös. Emblettassa keskimääräinen happikyllästeisyys oli 81.8 %, AHI eli Apnea-Hypopnea Index noin 5 tapahtumaa tunnissa. Ilmahengityksellä arteriaastrupissa selvä hypoksemia, happi 6.2 kPa ja hiilidioksidiretentio 7.3 kPa. Astrup tarkastettiin myös istuma-asennossa, sen ollessa selkeästi hypoksemiaan viittaava vain 6.9 kPa. Havaintojen perusteella ensisijaiseksi diagnoosiepäilyksi muotoutui obesiteettihypoventilaatiosyndrooma, minkä lisäksi syntyi myös vaikutelma vain lieväasteisesta uniapneasta. Anamnestisesti potilaalla oli uniapneaoireina kuorsaus, vuosia kestänyt väsymys sekä yölliset WC-käynnit.

Kroonisen hiilidioksidiretention vuoksi päädyttiin aloittamaan hoitokokeilu 2-PV-laitteella painein 14 H₂Ocm (IPAP) / 8 H₂Ocm (EPAP), nousuaika 500 ms. Osastolla toteutettiin yööksimetriaseuranta 2-PV:ssä edellä mainituin säädöin ja havaittiin happeutumistilanteen selvä korjaantuminen, keskisaturaatio 90 % ja alle 89 %:n saturaatioita 2 tuntia 13 minuuttia tutkimusajasta. Aamulla 2-PV:ssä kontrolloituna arteriaastrupissa ilman lisähappea havaittiin parantunut kaasujenvaihto ja ventiloituminen: pO₂ 8.3 kPa ja pCO₂ 6.2 kPa. Keuhko-osaston seurannan aikana potilaan vointi alkoi hiljalleen kohentua ja hän sopeutui hyvin 2-PV-laitteeseen. Potilas pärjäsikin ilman happilisiä saturaation vaihdelleessa levossa välillä 80 - 92 % huoneilmalla. Matalista happisaturaatiolukemista huolimatta hengenahdistusoireet väistyivät kertoen mahdollisesti kroonisemmasta tilanteesta. Kuumeilua ei seurannassa havaittu. Potilas jaksoi olla jonkin verran liikkeellä, vaikka nukkuikin pääosan ajasta. Lopulta potilas siirrettiin jatkohoitoon terveyskeskuksen vuodeosastolle 2-PV-laitehoidon riittäväksi oppimiseksi ja insuliinihoidon annostelun säätämiseksi.

Kontrollikäynti 2-PV-jatkohoidon arvioon sovittiin keuhko-osastolle neljän kuukauden päähän. 2-PV:n yöaikainen käyttö sovittiin kontrolliin saakka, mutta tauotus viikkoa ennen kontrollia, jolloin tavoitteena oli yööksimetria ilmahengityksellä sekä arteriaastrup. Lisäksi tavoitteena oli kontrolloida myös spirometria, diffuusiokapasiteettimittaus ja keuhkokuvan kontrollointi. Tupakasta

vieroitus aloitettiin nikotiinikorvaustuotteella. Lääkityksen toteutumiseen pyydettiin kiinnittämään huomiota erityisesti insuliinien suhteen.

Kontrollikäynnin tapahtuessa potilas oli käyttänyt neljän kuukauden ajan laitehoitoa 10 tunnin jaksoissa öisin pärjäten hyvin. Päiväväsyyksen jatkuessa potilas ei kuitenkaan kokenut hoidosta selvää hyötyä, vaikka päänsärky oli lakannut. Statuksessa ei havaittu erityistä, hengitysäänit olivat auskultoiden vesikulaariset, perifeeristä turvotusta ei ollut. Vitaalitoiminnot olivat rauhalliset, RR 136/83, syke 70, SpO₂ 89 % hi. Yöoksimetriassa ilmahengityksellä keskimääräinen happisaturaatio oli 91 %, matalimmillaan ad 80 %. Aamulla ilmahengityksellä arteria-astrupissa hiilidioksidin havaittiin olevan ylärajoilla pCO₂ 6.1 kPa, pO₂ 8.4 kPa, pH 7.40. Potilaan toiveesta päädyttiin lopettamaan 2-PV-hoito seuraavaan kontrolliin saakka.

Keuhkofunktio tutkimusten avulla samalla diagnosoitiin keskivaikea keuhkohtaumatauti. Spirometriassa irreversiibeli obstruktio FEV₁ 3.12 l / 58 %, FEV₁ / FVC 68 %, bronkodilataatiotesti jäi negatiiviseksi FEV₁ + 9 %. COPD-lääkitykseksi aloitettiin salmeterolin ja flutikasonin yhdistelmä, tarvittaessa salbutamoli avaavana lääkkeenä. Thorax-rtg:ssä ei havaittu tulehduksellista, eikä muutakaan ajankohtaista eikä poikkeavaa. Potilas kotiutettiin takaisin palvelukotiin suositellen painonpudotusta. Seuraava kontrolli sovittiin tapahtuvaksi 6kk kuluttua keuhkopkl:lla, jolloin myös kontrolloitaisiin jälleen spirometria, thx-rtg sekä arteria-astrup huoneilmalla.

4 POHDINTA

OHS on alidiagnosoitu sairaudentila, johon liittyvät unenaikainen hengityshäiriö, hengityselimistön toimintahäiriö sekä metabolisia ja kardiovaskulaarisia ongelmia, jotka kaikki yhdessä laskevat toimintakykyä sekä vähentävät potilaan kykyä osallistua yhteiskunnan velvoitteisiin ja toimintoihin. WHO:n (World Health Organization) ICF-luokituksen (International Classification of Functioning) mukaisesti obesiteettihypoventilaatio-oireyhtymää voidaankin tarkastella kolmena eri osa-alueena, joihin kuuluvat: elinjärjestelmähäiriöt (impairments), toiminnalliset haitat (disabilities) ja rajoitteet (handicaps). [7][Kuva 1]

OHS:n vaikeusasteita ei ole toistaiseksi luokiteltu näytönasteen puuttuessa. Mahdollisia gradeeraustapoja ovat kuitenkin olemassa olevien tutkimusten valossa painoindeksi (BMI), OHS:n komorbiditeetit, PAP-hoidon vaste ja valvetilan ventilaatiovajaus tai -häiriö. [7][198] Hoidon suhteen epäselvyyksiä on myös mahdollisista hypoventilaation ja unenaikaisen hypoksemian turvarajoista. [7] Tulevaisuuden haasteita onkin useita mukaan lukien diagnostiikan kehittäminen ja uusien tutkimusten näkökulma sekä laaja-alaisuus. Obesiteetti on hypoteesien mukaan lisäämässä globaalina epidemiana OHS:n esiintyvyyttä tulevaisuudessa sen lisäksi, että hoito päästään usein aloittamaan vasta myöhäisessä vaiheessa. Varhainen tunnistaminen nouseekin yhdeksi merkittäväksi haasteeksi ja uusien tutkimusten motivaatiotekijäksi. Diagnostiikan kulmakiviä toistaiseksi ovat anamnestisten tietojen lisäksi yöpolygrafia ja verikaasuanalyysi. Unipolygrafia, univiivetestit eli MSLT (Multiple Sleep Latency Test) ja valveillapysymistesti eli MWT (Maintenance of Wakefulness Test) lienevät yksin riittämättömiä uniklinikan tutkimuksina.

Etiologian suhteen läpimurtoa ei ole vielä tapahtunut, mistä johtuen sekä diagnostiikka että hoito eivät ole vielä saavuttaneet huippuaan. Tutkimuksissa on kuitenkin havaittu lukuisia fysiologisia muutoksia OHS-potilaiden elimistössä; OHS-potilaiden ylähengitysteiden resistenssi on kohonnut [69], ylipaino lisää hengitykseen vaadittavaa mekaanista työtä, pulmonaaliödeema yhdessä matalien ventilaatiovolyymien ja mahdollisesti atelektaasien kanssa aiheuttaa ventilaatio-perfuurioepäsuhdan [69], hengityskeskuksen humoraalisen säätelyn herkkyys hypoksemialle ja hyperkapnialle on häiriintynyt, unenaikainen hengityshäiriö tyypistä riippuen komplisoi sairaustilaa ja neurohumoraalinen vaste leptoninille on heikentynyt.

Obesiteettihypoventilaatio-oireyhtymän vaikean tunnistettavuuden ja heterogeenisyyden huomioiden tarvitaan vielä lisätutkimustietoa ja kattavia pitkäaikaisia monikeskustutkimuksia tulosten ja parhaiden hoitomodalityettien valinnan varmistamiseksi. [7][199] Obstruktivisen uniapnean vaikeusastetta ja sentraalisten sekä obstruktivisten apnea-hypopneatapahtumien

keskinäistä suhdetta akuutista eksaserbaatiotilanteesta krooniseen stabiiliin tilaan tulisi tutkia lisää. [6] On hyvä myös muistaa, että nykyisissä tutkimuksissa esimerkiksi arvioitujen esiintyvyyksien erot johtunevat osittain potilasväestön valikoituneisuudesta, sillä osassa tutkimuksia potilailla oli vaihteleva määrä muita liitännäissairauksia tai obstruktiivinen keuhkosairaus. Kiinnostavia mahdollisten tulevien pitkittäistutkimusten tutkittavia parametreja ovat hoitoon sopeutuminen, elämänlaatu, relapsit, patofysiologian genetiikka, farmakologiset hoitointerventiot ja mortaliteetti päätetapahtumana. Lisäksi pitkän aikavälin tutkimuksia painonpudotuksen ja PAP-hoidon välisestä tehosta tarvitaan. [7] Tällä hetkellä myös käytäntö hoidon selkeistä keskeyttämispisteistä puuttuu, mikä saattaa ääritapauksissa johtaa terveystaloustieteellisesti kestävämpiin pitkän aikavälin ratkaisuihin. Toisaalta on tutkimusnäyttöä siitä, että erityisesti bariatrisesti kirurgian läpikäyneitä potilaita tulisi kontrolloida mahdollisen relapsoivan unenaikaisen hengityshäiriön vuoksi.

Toistaiseksi suositeltavin ensilinjan hoito on PAP-laitehoito, koska sen tieteellinen näyttö on selkein ja se on sekä helppo että turvallinen toteuttaa. Kaksoispaineventilaatio-laitteen käytöstä on olemassa myös hyvä suomalainen katsaus. [200] CPAP- tai NIV-laitehoito palauttaa unenaikaisen hengityshäiriön normaaliksi, mutta tutkimusten valossa erityisesti hoitoon sitoutumisen vaikutus huomioiden kokonaisvaltaista hoitoa ei pidä unohtaa. Potilasryhmiä hoitaessa ongelmaksi muodostuukin se, että PAP-hoitoja lukuunottamatta muita OHS:n hoitomuotoja on tutkittu verrattain vähän. Potilaille, joiden PAP-hoito epäonnistuu, tai joita hoito ei hyödytä, ei tiedetä toistaiseksi tehokkaita toisen linjan hoitomuotoja. Mahdollisesti PAP-hoidon ja hengityskeskusta stimuloivan lääkityksen kombinaatio tai trakeostooma olisivat tutkimusten valossa hyvä toisen linjan hoitomuoto. Bariatrinen kirurgia on myös vaihtoehto valikoiduille potilasryhmille. [6] Uniapnea-potilaille voidaan käyttää automaattisesti säätyviä PAP-laitteita, mutta tekniikan käyttämistä OHS-potilaille ei suositella laboratorio-olosuhteissa tapahtuvan PAP-hoidon säätämisen sijaan, koska automaattisäädöt eivät tunnista OHS-potilaisiin liittyviä hypoventilaatio- ja hypoksemia-jaksoja. [6]

Miksi hyperkapnia parantuu heikosti PAP-hoidosta huolimatta osalla potilaista?

Tutkijat arvioivat, että valtaosa OHS-potilaiden hoitoresistenteistä hyperkapnioista johtuisikin huonosta hoitoon sitoutumisesta. Muita syitä saattavat olla PAP-hoidon epäoptimaaliset painesäädöt, CPAP-/2-PV-laitteen käyttövika tai osaamattomuus käyttää laitetta, muut hyperkapnian syyt, kuten COPD tai metabolinen alkaloosi pitkäaikaisen ja runsaan loop-diureettiannoksen vuoksi. [6] Osalla NIV:lla hoidetuista OHS-potilaista hoidon tuloksettomuuden teknisiä syitä saattavat olla maskivuoto, ylähengitysteiden obstruktio naso-, oro- tai laryngofarynxin tasolla mahdollisen samanaikaisen hengityksen asynkronian ja heikentyneen hengityskeskusten vasteen (ventilatory drive) kanssa. [201,202] Neljässä tutkimuksessa osoitettiin, ettei neljäsosalla potilaista tapahtunut parantumista PaCO₂-arvoissa siitä huolimatta, että hoitoon sitoutuminen oli riittävä (4,5-6 tuntia PAP-hoitoa vuorokaudessa joko CPAP- tai 2-PV-laitteella). Hoitoresistenteillä

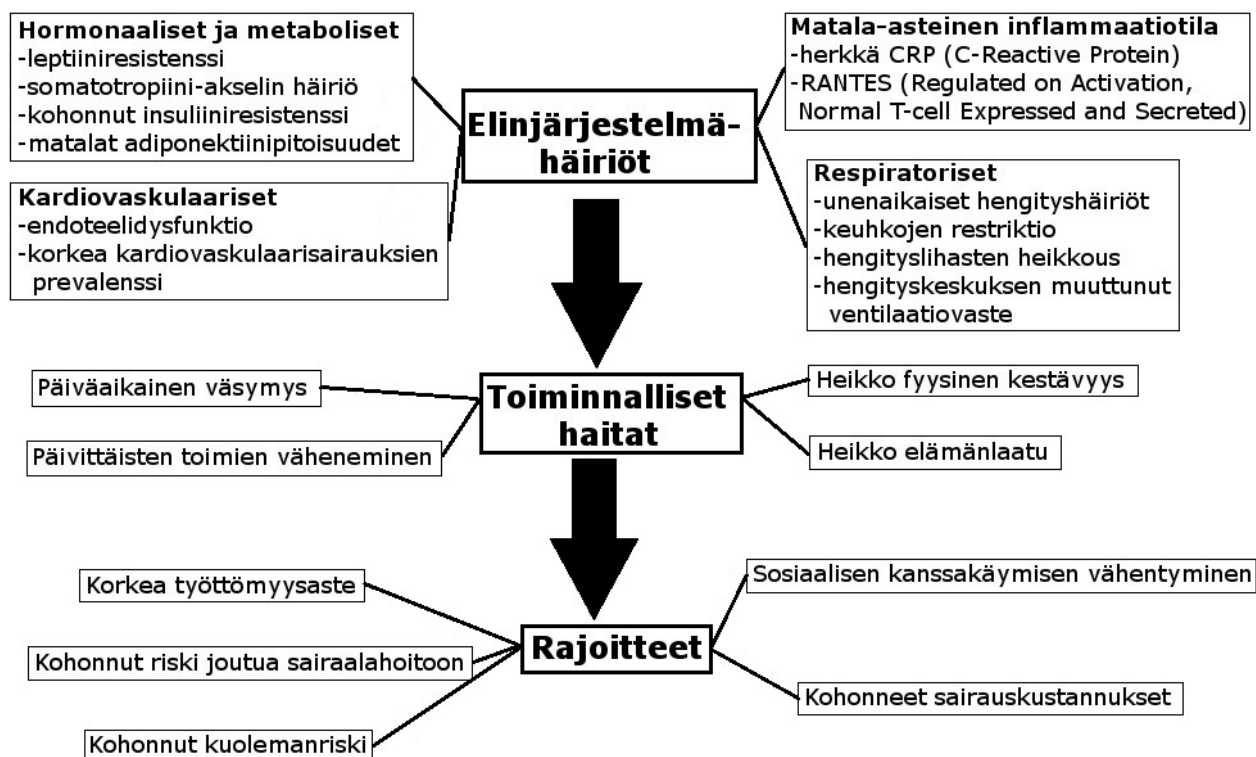
potilailla oli matalampi AHI kuin hoitoon hyvin reagoineilla (44 ± 45 tapahtumaa/h vs. 86 ± 47 tapahtumaa/h, $p = 0,03$). [49] Mokhlesi et al 2010 arvioi, että PAP-hoidon huono vaste tällä rajatulla potilasryhmällä yhdistettynä krooniseen hypoventilaatioon, joka ei korjaannu edes trakeostooman avulla [61], voi olla merkki hypoventilaation muista patogeneettisistä tekijöistä kuin unenaikaisesta hengityshäiriöstä. Tämä kyseinen potilasryhmä saattaa tarvita aggressiivisempaa unenaikaista mekaanista ventilaatiotukea ja/tai hengitystä stimuloivia lääkkeitä. [6] Toisaalta on myös näyttöä siitä, että unenaikaisen hengityshäiriön hoitaminen PAP-hoidolla saattaa parantaa hengityskeskusten vastetta hyperkapnialle. [62, 106, 107]

Nykyisen näytön perusteella vaikuttaisi siltä, että on perusteltua aloittaa yhdessä CPAP-/NIV-hoidon aloittamishetkenä myös fysikaaliset harjoitteet esimerkiksi RMET-muotoisina. Fyysisen harjoittelun parhaasta sisällöstä ei toistaiseksi ole riittävästi näyttöä. Joka tapauksessa potilaan kokonaisvaltaisen humaani ja lääketieteellinen kohtaaminen on suositeltavaa, samalla painonhallinta ja sosiaaliset olot huomioiden, jotta mahdollisimman hyvä hoitoon sitoutuminen ja kokonaihoitotulos saavutettaisiin. Kliinikkojen tulisi pyrkiä aktiivisesti vaikuttamaan potilaiden sopeutumiseen PAP-hoitojen osalta, jotta morbiditeetilta ja mortaliteetilta säästyttäisiin. Lisää tutkimuksia tarvitaan OHS:n patofysiologian ymmärtämiseksi, uusien PAP-hoitomodaliteettien testaamiseksi ja eri hoitomuotojen pitkäaikaistulosten saamiseksi. Olisi tärkeitä luoda tutkimusnäyttöön perustuvat hoitotavoitteet ja yhtenäinen hoitokäytäntö. [6]

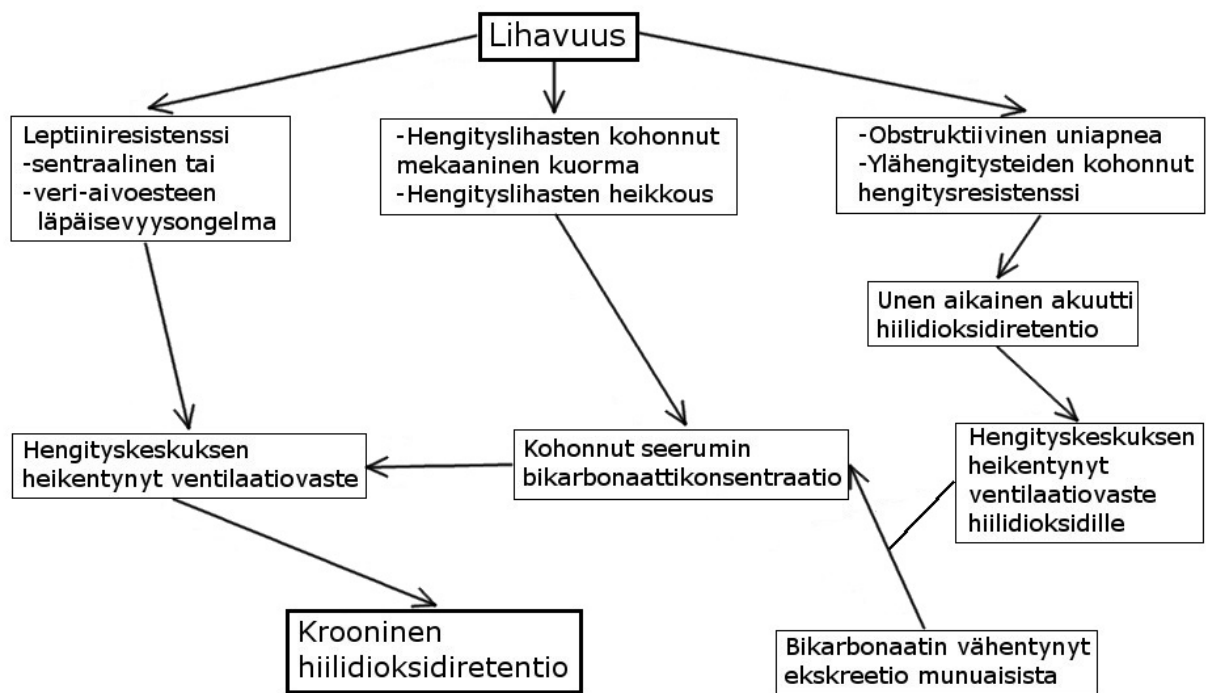
5 LIITTEET

Taulukko 1. Obesiteettihypoventilaation määritelmä ja diagnostiset kriteerit. Komorbiditeetista ja patofysiologiasta johtuen taudinmääritys on usein erotusdiagnostiikkaa. Taulukko mukailtu ja käännetty suomeksi Mohklesi et al 2010 katsausartikkelin kuvasta ja Borel et al 2012 katsausartikkelin tiedoista. [6]

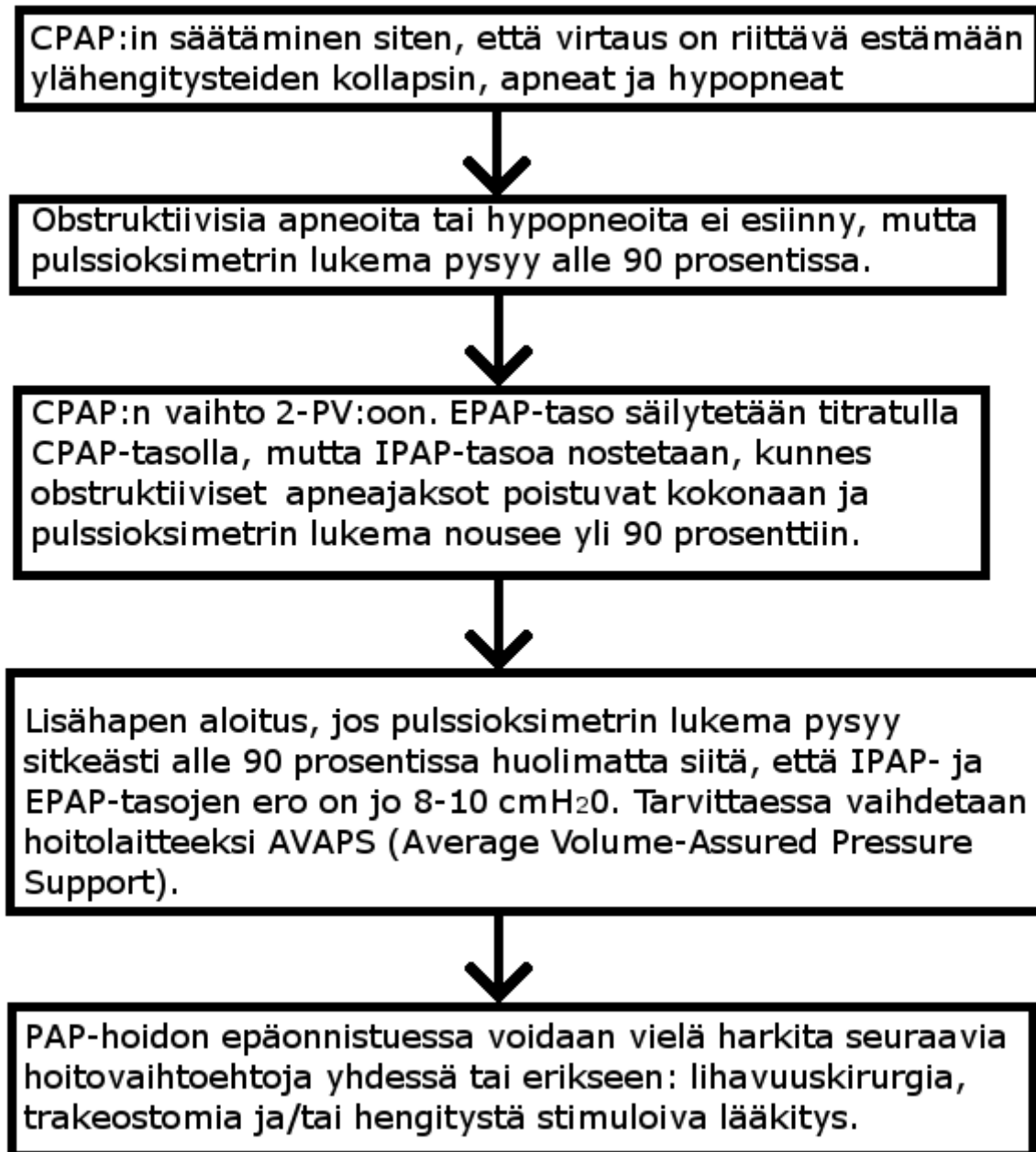
Obesiteettihypoventilaation määritelmä	
Diagnostiset kriteerit	Määritelmä
Obesiteetti	<ul style="list-style-type: none">• Kehon painoindeksi $\geq 30 \text{ kg/m}^2$
Krooninen hypoventilaatio	<ul style="list-style-type: none">• Päiväaikainen hyperkapnia ($\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{ mmHg}$ ja $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$)
Unenaikainen hengityshäiriö	<ul style="list-style-type: none">• 90 prosentissa tapauksia obstruktiivinen uniapnea (apnea-hypopnea indeksi eli $\text{AHI} \geq 5$ tapahtumaa tunnissa ilman tai yhdessä unenaikaisen hypoventilaation kanssa)• 10 prosentissa tapauksia non-obstruktiivinen unenaikainen hypoventilaatio ($\text{AHI} < 5$ tapahtumaa tunnissa)
Muiden hyperkapniaa aiheuttavien sairauksien poissulkeminen	<ul style="list-style-type: none">• Vaikea obstruktiivinen keuhkosairaus• Vaikea parenkymaalinen keuhkosairaus• Vaikea rintakehän seinämän sairaus (esim. kyfoskolioosi)• Vaikea hypotyroidismi• Neuromuskulaarinen sairaus (esim. ALS)• Kongenitaalinen sentraalinen hypoventilaatio -syndrooma



Kuva 1. Obesiteettihypoventilaatio-oireyhtymän kokonaisuus määriteltynä toimintakyvyn, toimintarajoitteiden ja terveyden näkökulmasta ICF:n (International Classification of Functioning, Disability and Health) mukaan. Taulukko käännetty suomeksi Borel et al 2012 katsausartikkelin esittämän kuvan pohjalta. [7]



Kuva 2. Kroonisen hiilidioksidirentention mahdollisia syntymekanismeja. Suomeksi käännetty ja mukailtu kuva Mokhlesi et al 2010 katsausartikkelin kuvan pohjalta. [6]



Kuva 3. Mokhlesi et al 2010 katsauksen suositama hoitoalgoritmi OHS-potilaille. Suomeksi käännetty versio. [6]

6 LÄHTEET

- [1] Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, et al. Trends and correlates of class 3 obesity in the United States from 1990 through 2000. *JAMA* 2002; 288:1758–1761
- [2] http://www.thl.fi/fi_FI/web/fi/tutkimus/ohjelmat/kansallinen_lihavuusohjelma_2012_2015/luvut/yleisyys_suomessa (luettu 11.11.2012)
- [3] Spritzer DA. Obesity epidemic migrates east [letter]. *Can Med Assoc J* 2004; 171:1159
- [4] Mokhlesi B. Positive airway pressure titration in obesity hypoventilation syndrome: continuous positive airway pressure or bilevel positive airway pressure. *Chest*. 2007;131(6):1624-6.
- [5] Piper AJ. Grunstein RR. Obesity hypoventilation syndrome: mechanisms and management. *Am J of Respir Crit Care Med*. 2011;183(3):292-8.
- [6] Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review. *Respiratory Care*. 55(10):1347-62; discussion 1363-5, 2010.
- [7] Borel JC. Borel AL. Monneret D. Tamisier R. Levy P. Pepin JL. Obesity hypoventilation syndrome: from sleep-disordered breathing to systemic comorbidities and the need to offer combined treatment strategies. *Respirology*. 2012;17(4):601-10.
- [8] Piper, Amanda J. Grunstein, Ronald R. Big breathing: the complex interaction of obesity, hypoventilation, weight loss, and respiratory function. *J Appl Physiol*. 2010;108(1):199-205.
- [9] Piper AJ Obesity hypoventilation syndrome--the big and the breathless. *Sleep Medicine Reviews*. 15(2):79-89, 2011
- [10] Berger KI, Ayappa I, Chatr-Amontri B, et al. Obesity hypoventilation syndrome as a spectrum of respiratory disturbances during sleep. *Chest* 2001; 120:1231–1238
- [11] Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P, et al. The obesityhypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases. *Chest* 2001; 120:369–376
- [12] Perez de Llano LA, Golpe R, Ortiz Piquer M, et al. Shortterm and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Chest* 2005; 128:587–594
- [13] Mokhlesi B. Tulaimat A. Faibussowitsch I. Wang Y. Evans AT. Obesity hypoventilation syndrome: prevalence and predictors in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep & Breathing*. 2007;11(2):117-24.
- [14] Laaban JP, Chailleux E. Daytime hypercapnia in adult patients with obstructive sleep apnea syndrome in France, before initiating nocturnal nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2005; 127:710–715
- [15] Verin E. Tardif C. Pasquis P. Prevalence of daytime hypercapnia or hypoxia in patients with OSAS and normal lung function. *Respiratory Medicine*. 2001;95(8):693-6.
- [16] Laaban JP. Chailleux E. Daytime hypercapnia in adult patients with obstructive sleep apnea syndrome in France, before initiating nocturnal nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest*. 2005;127(3):710-5.
- [17] Kessler R. Chaouat A. Schinkewitch P. Faller M. Casel S. Krieger J. Weitzenblum E. The obesity-hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases. *Chest*. 2001;120(2):369-76.
- [18] Resta O. Foschino Barbaro MP. Bonfitto P. Talamo S. Mastro Simone V. Stefano A. Giliberti T. Hypercapnia in obstructive sleep apnoea syndrome. *Netherlands Journal of Medicine*. 2000;56(6):215-22.
- [19] Golpe R. Jimenez A. Carpizo R. Diurnal hypercapnia in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2002;122(3):1100-1; author reply 1101.
- [20] Akashiba T. Akahoshi T. Kawahara S. Uematsu A. Katsura K. Sakurai S. Murata A. Sakakibara H. Chin K. Hida W. Nakamura H. Clinical characteristics of obesity-hypoventilation syndrome in Japan: a multi-center study. *Internal Medicine*. 2006;45(20):1121-5.
- [21] www.terveysportti.fi Ondinen syndrooma (Orphanet), Orphanet ORPHA661 (luettu 10.11.2012)
- [22] Resta O. Foschino-Barbaro MP. Bonfitto P. Talamo S. Legari G. De Pergola G. Minenna A. Giorgino R. Prevalence and mechanisms of diurnal hypercapnia in a sample of morbidly obese subjects with obstructive sleep apnoea. *Respiratory Medicine*. 2000;94(3):240-6.

- [23] Borel JC. Roux-Lombard P. Tamisier R. Arnaud C. Monneret D. Arnol N. Baguet JP. Levy P. Pepin JL. Endothelial dysfunction and specific inflammation in obesity hypoventilation syndrome. *PLoS ONE [Electronic Resource]*. 2009;4(8):e6733.
- [24] Sharp JT. Druz WS. Kondragunta VR. Diaphragmatic responses to body position changes in obese patients with obstructive sleep apnea. *American Review of Respiratory Disease*. 1986;133(1):32-7.
- [25] Lazarus R. Sparrow D. Weiss ST. Effects of obesity and fat distribution on ventilatory function: the normative aging study. *Chest*. 1997;111(4):891-8.
- [26] 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. *American Journal of Medicine*. 2004;116(1):1-7.
- [27] Mokhlesi B. Kryger MH. Grunstein RR. Assessment and management of patients with obesity hypoventilation syndrome. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008;5(2):218-25.
- [28] Hida W. Okabe S. Tatsumi K. Kimura H. Akasiba T. Chin K. Ohi M. Nakayama H. Satoh M. Kuriyama T. Nasal continuous positive airway pressure improves quality of life in obesity hypoventilation syndrome. *Sleep & Breathing*. 2003;7(1):3-12.
- [29] Windisch W. Quality of life in home mechanical ventilation study group. Impact of home mechanical ventilation on health-related quality of life. *European Respiratory Journal*. 2008;32(5):1328-36.
- [30] Hida W. Quality of life in obesity hypoventilation syndrome. *Sleep Breath* 2003; 7:1–2
- [31] Berg G, Delaive K, Manfreda J, et al. The use of health-care resources in obesity hypoventilation syndrome. *Chest* 2001;120:377–383.
- [32] Mokhlesi B, Kryger MH, Grunstein RR. Assessment and management of patients with obesity hypoventilation syndrome. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(2):218-225.
- [33] Budweiser S, Riedl SG, Jorres RA, Heinemann F, Pfeifer M. Mortality and prognostic factors in patients with obesity-hypoventilation syndrome undergoing noninvasive ventilation. *J Intern Med* 2007; 261(4):375-383.
- [34] Stepanski EJ. The need for a standardized CPAP titration protocol and follow-up procedures [letter]. *J Clin Sleep Med* 2005; 1:311
- [35] Ambrogio C, Lowman X, Kuo M, Malo J, Prasad AR, Parthasarathy S. Sleep and non-invasive ventilation in patients with chronic respiratory insufficiency. *Intensive Care Medicine*. 2009;35(2):306-13.
- [36] Storre JH, Seuthe B, Fiechter R, Milioglou S, Dreher M, Soricther S, Windisch W. Average volume-assured pressure support in obesity hypoventilation: A randomized crossover trial. *Chest*. 2006; 130(3):815-21.
- [37] Mokhlesi B, Saager L, Kaw R. Q: Should we routinely screen for hypercapnia in sleep apnea patients before elective noncardiac surgery?. *Cleve Clin J Med*. 2010;77(1):60-1.
- [38] Laaban JP, Chailleux E. Daytime hypercapnia in adult patients with obstructive sleep apnea syndrome in France, before initiating nocturnal nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest*. 2005;127(3):710-5.
- [39] Trakada GP, Steiropoulos P, Nena E, Constandinidis TC, Bouros D. Prevalence and clinical characteristics of obesity hypoventilation syndrome among individuals reporting sleep-related breathing symptoms in northern Greece. *Sleep & Breathing*. 2010;14(4):381-6.
- [40] Akashiba T, Kawahara S, Kosaka N, Ito D, Saito O, Majima T, Horie T. Determinants of chronic hypercapnia in Japanese men with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2002;121(2):415-21.
- [41] Golpe R, Jimenez A, Carpizo R. Diurnal hypercapnia in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002; 122:1100-1.
- [42] Leech JA, Onal E, Baer P, Lopata M. Determinants of hypercapnia in occlusive sleep apnea syndrome. 1987; *Chest*. 92(5):807-13.
- [43] Laub M, Midgren B. Survival of patients on home mechanical ventilation: a nationwide prospective study. *Respiratory Medicine*. 2007;101(6):1074-8.
- [44] Perez de Llano LA, Golpe R, Ortiz Piquer M, Veres Racamonde A, Vazquez Caruncho M, Caballero Muinelos O, Alvarez Carro C. Short-term and long-term effects of nasal intermittent

- positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Chest*. 2005;128(2):587-94.
- [45] Quint JK. Ward L. Davison AG. Previously undiagnosed obesity hypoventilation syndrome. *Thorax*. 2007;62(5):462-3.
- [46] Berg G, Delaive K, Manfreda J et al. The use of health-care resources in obesity-hypoventilation syndrome. *Chest* 2001;120:377-83.
- [47] Jennum P. Kjellberg J. Health, social and economical consequences of sleep-disordered breathing: a controlled national study. *Thorax*. 2011;66(7):560-6.
- [48] Masa JF. Celli BR. Riesco JA. Hernandez M. Sanchez De Cos J. Disdier C. The obesity hypoventilation syndrome can be treated with noninvasive mechanical ventilation. *Chest*. 2001;119(4):1102-7.
- [49] Mokhlesi B. Tulaimat A. Evans AT. Wang Y. Itani AA. Hassaballa HA. Herdegen JJ. Stepanski EJ. Impact of adherence with positive airway pressure therapy on hypercapnia in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2006;2(1):57-62.
- [50] Flegal KM. Carroll MD. Ogden CL. Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA*. 2010;303(3):235-41.
- [51] Sturm R. Increases in morbid obesity in the USA: 2000-2005. *Public Health*. 2007;121(7):492-6.
- [52] Yanovski SZ. Yanovski JA. Obesity prevalence in the United States--up, down, or sideways?. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(11):987-9.
- [53] Sakakibara H. Tong M. Matsushita K. Hirata M. Konishi Y. Suetsugu S. Cephalometric abnormalities in non-obese and obese patients with obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Journal*. 1999;13(2):403-10.
- [54] Yu X. Fujimoto K. Urushibata K. Matsuzawa Y. Kubo K. Cephalometric analysis in obese and nonobese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2003;124(1):212-8.
- [55] Atwood CW Jr. McCrory D. Garcia JG. Abman SH. Ahearn GS. American College of Chest Physicians. Pulmonary artery hypertension and sleep-disordered breathing: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. 2004;*Chest*. 126(1 Suppl):72S-77S.
- [56] Kessler R. Chaouat A. Weitzenblum E. Oswald M. Ehrhart M. Apprill M. Krieger J. Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnoea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. *Eur Respir J*. 1996;9(4):787-94.
- [57] Sugerman HJ. Baron PL. Fairman RP. Evans CR. Vetrovec GW. Hemodynamic dysfunction in obesity hypoventilation syndrome and the effects of treatment with surgically induced weight loss. *Ann Surg*. 1988;207(5):604-13.
- [58] Budweiser S. Riedl SG. Jorres RA. Heinemann F. Pfeifer M. Mortality and prognostic factors in patients with obesity-hypoventilation syndrome undergoing noninvasive ventilation. *J Int Med*. 2007;261(4):375-83.
- [59] Heinemann F. Budweiser S. Dobroschke J. Pfeifer M. Non-invasive positive pressure ventilation improves lung volumes in the obesity hypoventilation syndrome. *Respir Med*. 2007;101(6):1229-35.
- [60] Priou P. Hamel JF. Person C. Meslier N. Racineux JL. Urban T. Gagnadoux F. Long-term outcome of noninvasive positive pressure ventilation for obesity hypoventilation syndrome. *Chest*. 2010;138(1):84-90.
- [61] Berger KI. Ayappa I. Chatr-Amontri B. Marfatia A. Sorkin IB. Rapoport DM. Goldring RM. Obesity hypoventilation syndrome as a spectrum of respiratory disturbances during sleep. *Chest*. 2001;120(4):1231-8.
- [62] Han F. Chen E. Wei H. He Q. Ding D. Strohl KP. Treatment effects on carbon dioxide retention in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest*. 2001;119(6):1814-9.
- [63] Rapoport DM, Sorkin B, Garay SM, Goldring RM. Reversal of the Pickwickian syndrome by long-term use of nocturnal nasal-airway pressure. *N Engl J Med*. 1982;307(15):931-3.
- [64] Leech JA. Onal E. Lopata M. Nasal CPAP continues to improve sleep-disordered breathing and daytime oxygenation over long-term follow-up of occlusive sleep apnea syndrome. *Chest*. 1992;102(6):1651-5.
- [65] Chouri-Pontarollo N. Borel JC. Tamisier R. Wuyam B. Levy P. Pepin JL. Impaired objective daytime vigilance in obesity-hypoventilation syndrome: impact of noninvasive ventilation.

Chest. 2007;131(1):148-55.

[66] Banerjee D, Yee BJ, Piper AJ, Zwillich CW, Grunstein RR. Obesity hypoventilation syndrome: hypoxemia during continuous positive airway pressure. *Chest*. 2007;131(6):1678-84.

[67] Morgenthaler TI, Aurora N, Brown T, Zak R, Alessi C, Boehlecke B, Chesson AL, Friedman L, Kapur V, Maganti R, et al. Practice parameters for the use of autotitrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome: an update for 2007. *Sleep*. 2008;31:141-7.

[68] Lin CC, Wu KM, Chou CS, Liaw SF. Oral airway resistance during wakefulness in eucapnic and hypercapnic sleep apnea syndrome. *Respir Physiol Neurobiol*. 2004;139(2):215-24.

[69] Kaltman AJ, Goldring RM. Role of circulatory congestion in the cardiorespiratory failure of obesity. *Am J Med*. 1976;60(5):645-53.

[70] Aittomäki J, Valta P, Salorinne Y. Keuhkofysiologiaa anestesian kannalta. Kirjassa: Rosenberg P, Alahuhta S, Lindgren L, Olkkola K, Takkunen O, toim. Anestesiologia ja tehohoito. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2006 2. painos, s. 172-89.

[71] Rapoport DM, Garay SM, Epstein H, Goldring RM. Hypercapnia in the obstructive sleep apnea syndrome. A reevaluation of the "Pickwickian syndrome". *Chest*. 1986;89(5):627-35.

[72] Sharp JT, Henry JP, Sweany SK, Meadows WR, Pietras RJ. The total work of breathing in normal and obese men. *J Clin Invest*. 1964;43:728-39.

[73] Kress JP, Pohlman AS, Alverdy J, Hall JB. The impact of morbid obesity on oxygen cost of breathing (VO₂RESP) at rest. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(3):883-6.

[74] Rubinstein I, Zamel N, DuBarry L, Hoffstein V. Airflow limitation in morbidly obese, nonsmoking men. *Ann Intern Med*. 1990;112(11):828-32.

[75] Kaw R, Hernandez AV, Walker E, Aboussouan L, Mokhlesi B. Determinants of hypercapnia in obese patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and metaanalysis of cohort studies. *Chest*. 2009;136(3):787-96.

[76] Pankow W, Hijeh N, Schuttler F, Penzel T, Becker HF, Peter JH, von Wichert P. Influence of noninvasive positive pressure ventilation on inspiratory muscle activity in obese subjects. *Eur Respir J*. 1997;10(12):2847-52.

[77] Behazin N, Jones SB, Cohen RI, Loring SH. Respiratory restriction and elevated pleural and esophageal pressures in morbid obesity. *J Appl Physiol*. 2010;108(1):212-8.

[78] Babb TG, Wyrick BL, DeLorey DS, Chase PJ, Feng MY. Fat distribution and end-expiratory lung volume in lean and obese men and women. *Chest*. 2008;134(4):704-11.

[79] Lin WY, Yao CA, Wang HC, Huang KC. Impaired lung function is associated with obesity and metabolic syndrome in adults. *Obesity*. 2006;14(9):1654-61.

[80] Lazarus R, Gore CJ, Booth M, Owen N. Effects of body composition and fat distribution on ventilatory function in adults. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(1):35-41.

[81] Vassilakopoulos T, Hussain SN. Ventilatory muscle activation and inflammation: cytokines, reactive oxygen species, and nitric oxide. *J Appl Physiol*. 2007;102(4):1687-95.

[82] Kelly TM, Jensen RL, Elliott CG, Crapo RO. Maximum respiratory pressures in morbidly obese subjects. *Respiration*. 1988;54(2):73-7.

[83] Sampson MG, Grassino K. Neuromechanical properties in obese patients during carbon dioxide rebreathing. *Am J Med*. 1983;75(1):81-90.

[84] Becker HF, Piper AJ, Flynn WE, McNamara SG, Grunstein RR, Peter JH, Sullivan CE. Breathing during sleep in patients with nocturnal desaturation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(1):112-8.

[85] Weiner P, Waizman J, Weiner M, Rabner M, Magadle R, Zamir D. Influence of excessive weight loss after gastroplasty for morbid obesity on respiratory muscle performance. *Thorax*. 1998;53(1):39-42.

[86] Marti-Valeri C, Sabate A, Masdevall C, Dalmau A. Improvement of associated respiratory problems in morbidly obese patients after open Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2007;17(8):1102-10.

[87] Rapoport DM. Obesity hypoventilation syndrome: more than just severe sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2011;15(2):77-8.

[88] Georgalas C. The role of the nose in snoring and obstructive sleep apnoea: an update. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2011;268(9):1365-73.

- [89] Isono S. Obesity and obstructive sleep apnoea: mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway. [Review] *Respirology*. 2012;17(1):32-42.
- [90] Schwab RJ. Gupta KB. Geffer WB. Metzger LJ. Hoffman EA. Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(5 Pt 1):1673-89.
- [91] Dempsey JA. Veasey SC. Morgan BJ. O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010;90(1):47-112.
- [92] Thut DC. Schwartz AR. Roach D. Wise RA. Permutt S. Smith PL. Tracheal and neck position influence upper airway airflow dynamics by altering airway length. *J Appl Physiol*. 1993;75(5):2084-90.
- [93] Redolfi S. Yumino D. Ruttanaumpawan P. Yau B. Su MC. Lam J. Bradley TD. Relationship between overnight rostral fluid shift and Obstructive Sleep Apnea in nonobese men. *Ame J Respir Crit Care Med*. 2009;179(3):241-6.
- [94] Yumino D. Redolfi S. Ruttanaumpawan P. Su MC. Smith S. Newton GE. Mak S. Bradley TD. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation*. 2010;121(14):1598-605.
- [95] Jafari B. Mohsenin V. Overnight rostral fluid shift in obstructive sleep apnea: does it affect the severity of sleep-disordered breathing? *Chest*. 2011;140(4):991-7.
- [96] Redolfi S. Arnulf I. Pottier M. Bradley TD. Similowski T. Effects of venous compression of the legs on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol*. 2011;175(3):390-3.
- [97] Redolfi S. Arnulf I. Pottier M. Lajou J. Koskas I. Bradley TD. Similowski T. Attenuation of obstructive sleep apnea by compression stockings in subjects with venous insufficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(9):1062-6.
- [98] Wilhoit SC. Suratt PM. Obstructive sleep apnea in premenopausal women. A comparison with men and with postmenopausal women. *Chest*. 1987;91(5):654-8.
- [99] Ayappa I. Berger KI. Norman RG. Oppenheimer BW. Rapoport DM. Goldring RM. Hypercapnia and ventilatory periodicity in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(8):1112-5.
- [100] Berger KI. Ayappa I. Sorkin IB. Norman RG. Rapoport DM. Goldring RM. Postevent ventilation as a function of CO₂ load during respiratory events in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. 2002;93(3):917-24.
- [101] Norman RG. Goldring RM. Clain JM. Oppenheimer BW. Charney AN. Rapoport DM. Berger KI. Transition from acute to chronic hypercapnia in patients with periodic breathing: predictions from a computer model. *J Appl Physiol*. 2006;100(5):1733-41.
- [102] Zakynthinos E. Daniil Z. Papanikolaou J. Makris D. Pulmonary hypertension in COPD: pathophysiology and therapeutic targets. *Current Drug Targets*. 2011;12(4):501-13.
- [103] Kim V, Benditt JO, Wise RA, Sharafkhaneh A. Oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2008;5(4):513-8
- [104] Perez de Llano LA. Golpe R. Piquer MO. Racamonde AV. Caruncho MV. Lopez MJ. Farinas MC. Clinical heterogeneity among patients with obesity hypoventilation syndrome: therapeutic implications. *Respiration*. 2008;75(1):34-9.
- [105] Leech J. Onal E. Aronson R. Lopata M. Voluntary hyperventilation in obesity hypoventilation. *Chest*. 1991;100(5):1334-8.
- [106] Berthon-Jones M. Sullivan CE. Time course of change in ventilatory response to CO₂ with long-term CPAP therapy for obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135(1):144-7.
- [107] Lin CC. Effect of nasal CPAP on ventilatory drive in normocapnic and hypercapnic patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 1994;7(11):2005-10.
- [108] Zwillich CW. Sutton FD. Pierson DJ. Greagh EM. Weil JV. Decreased hypoxic ventilatory drive in the obesity-hypoventilation syndrome. *Am J Med*. 1975;59(3):343-8.
- [109] Emirgil C. Sobol BJ. The effects of weight reduction on pulmonary function and the sensitivity of the respiratory center in obesity. *Am Rev Respir Dis*. 1973;108(4):831-42.
- [110] Steier J. Jolley CJ. Seymour J. Roughton M. Polkey MI. Moxham J. Neural respiratory drive in obesity. *Thorax*. 2009;64(8):719-25.

- [111] Burki NK. Baker RW. Ventilatory regulation in eucapnic morbid obesity. *Am Rev Respir Dis.* 1984;129(4):538-43.
- [112] Jokic R. Zintel T. Sridhar G. Gallagher CG. Fitzpatrick MF. Ventilatory responses to hypercapnia and hypoxia in relatives of patients with the obesity hypoventilation syndrome. *Thorax.* 2000;55(11):940-5.
- [113] Kalra SP. Central leptin insufficiency syndrome: an interactive etiology for obesity, metabolic and neural diseases and for designing new therapeutic interventions. *Peptides.* 2008;29(1):127-38.
- [114] Tankersley C. Kleeberger S. Russ B. Schwartz A. Smith P. Modified control of breathing in genetically obese (ob/ob) mice. *J Appl Physiol.* 1996;81(2):716-23.
- [115] Tankersley CG. O'Donnell C. Daood MJ. Watchko JF. Mitzner W. Schwartz A. Smith P. Leptin attenuates respiratory complications associated with the obese phenotype. *J Appl Physiol.* 1998;85(6):2261-9.
- [116] Considine RV. Sinha MK. Heiman ML. Kriauciunas A. Stephens TW. Nyce MR. Ohannesian JP. Marco CC. McKee LJ. Bauer TL. et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Eng J Med.* 1996;334(5):292-5.
- [117] Phipps PR. Starritt E. Caterson I. Grunstein RR. Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity. *Thorax.* 2002;57(1):75-6.
- [118] Shimura R. Tatsumi K. Nakamura A. Kasahara Y. Tanabe N. Takiguchi Y. Kuriyama T. Fat accumulation, leptin, and hypercapnia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest.* 2005;127(2):543-9.
- [119] Ip MS. Lam KS. Ho C. Tsang KW. Lam W. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest.* 2000;118(3):580-6.
- [120] Barcelo A. Barbe F. Llompert E. de la Pena M. Duran-Cantolla J. Lalaria A. Bosch M. Guerra L. Agusti AG. Neuropeptide Y and leptin in patients with obstructive sleep apnea syndrome: role of obesity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(2):183-7.
- [121] Makinodan K. Yoshikawa M. Fukuoka A. Tamaki S. Koyama N. Yamauchi M. Tomoda K. Hamada K. Kimura H. Effect of serum leptin levels on hypercapnic ventilatory response in obstructive sleep apnea. *Respiration.* 2008;75(3):257-64.
- [122] Yee BJ. Cheung J. Phipps P. Banerjee D. Piper AJ. Grunstein RR. Treatment of obesity hypoventilation syndrome and serum leptin. *Respiration.* 2006;73(2):209-12.
- [123] Campo A, Fruhbeck G, Zulueta JJ, Iriate J, Seijo LM, Alcaide AB, Galdiz JB, Salvador J. Hyperleptinemia, respiratory drive and hypercapnic response in obese patients. *Eur Respir J.* 2007;30:223-231.
- [124] Dagogo-Jack S. Fanelli C. Paramore D. Brothers J. Landt M. Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans. *Diabetes.* 1996;45(5):695-8.
- [125] Maffei M. Halaas J. Ravussin E. Pratley RE. Lee GH. Zhang Y. Fei H. Kim S. Lallone R. Ranganathan S. et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med.* 1995;1(11):1155-61.
- [126] Montague CT. Farooqi IS. Whitehead JP. Soos MA. Rau H. Wareham NJ. Sewter CP. Digby JE. Mohammed SN. Hurst JA. Cheetham CH. Earley AR. Barnett AH. Prins JB. O'Rahilly S. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature.* 1997;387(6636):903-8.
- [127] Caro JF. Kolaczynski JW. Nyce MR. Ohannesian JP. Opentanova I. Goldman WH. Lynn RB. Zhang PL. Sinha MK. Considine RV. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet.* 1996;348(9021):159-61.
- [128] Schwartz MW. Peskind E. Raskind M. Boyko EJ. Porte D Jr. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat Med.* 1996;2(5):589-93.
- [129] Kus I, Sarsilmaz M, Colakoglu N et al. Pinealectomy increases and exogenous melatonin decreases leptin production in rat anterior pituitary cells: an immunohistochemical study. *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca* 2004;53(4):403–8.
- [130] Alonso-Vale MI, Andreotti S, Peres SB, Anhe GF, das Neves Borges-Silva C, Neto JC, Lima FB (April 2005). "Melatonin enhances leptin expression by rat adipocytes in the presence of insulin". *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 288 (4): E805–E812.
- [131] Trevaskis JL. Parkes DG. Roth JD. Insights into amylin-leptin synergy. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(8):473-9.

- [132] Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860-7.
- [133] Javaheri S. Colangelo G. Lacey W. Gartside PS. Chronic hypercapnia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Sleep*. 1994;17(5):416-23.
- [134] Monneret D. Borel JC. Pepin JL. Tamisier R. Arnol N. Levy P. Faure P. Pleiotropic role of IGF-I in obesity hypoventilation syndrome. *Growth Horm IGF Res*. 2010;20(2):127-33.
- [135] Conti E. Carrozza C. Capoluongo E. Volpe M. Crea F. Zuppi C. Andreotti F. Insulin-like growth factor-1 as a vascular protective factor. *Circulation*. 2004;110(15):2260-5.
- [136] Grunstein RR. Ho KY. Berthon-Jones M. Stewart D. Sullivan CE. Central sleep apnea is associated with increased ventilatory response to carbon dioxide and hypersecretion of growth hormone in patients with acromegaly. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(2):496-502.
- [137] Schafer H. Ewig S. Hasper E. Luderitz B. Failure of CPAP therapy in obstructive sleep apnoea syndrome: predictive factors and treatment with bilevel-positive airway pressure. *Respir Med*. 1998;92(2):208-15.
- [138] Piper AJ. Wang D. Yee BJ. Barnes DJ. Grunstein RR. Randomised trial of CPAP vs bilevel support in the treatment of obesity hypoventilation syndrome without severe nocturnal desaturation. *Thorax*. 2008;63(5):395-401.
- [139] Borel JC. Tamisier R. Gonzalez-Bermejo J. Baguet JP. Monneret D. Arnol N. Roux-Lombard P. Wuyam B. Levy P. Pepin JL. Noninvasive ventilation in mild obesity hypoventilation syndrome: a randomized controlled trial. *Chest*. 2012;141(3):692-702.
- [140] De Miguel Diez J. De Lucas Ramos P. Perez Parra JJ. Buendia Garcia MJ. Cubillo Marcos JM. Gonzalez-Moro JM. Analysis of withdrawal from noninvasive mechanical ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. Medium term results. *Archivos de Bronconeumologia*. 2003;39(7):292-7.
- [141] Kushida CA. Chediak A. Berry RB. Brown LK. Gozal D. Iber C. Parthasarathy S. Quan SF. Rowley JA. Positive Airway Pressure Titration Task Force. American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(2):157-71.
- [142] Redolfi S. Corda L. La Piana G. Spandrio S. Prometti P. Tantucci C. Long-term non-invasive ventilation increases chemosensitivity and leptin in obesity-hypoventilation syndrome. *Respir Med*. 2007;101(6):1191-5.
- [143] de Lucas-Ramos P. de Miguel-Diez J. Santacruz-Siminiani A. Gonzalez-Moro JM. Buendia-Garcia MJ. Izquierdo-Alonso JL. Benefits at 1 year of nocturnal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Respir Med*. 2004;98(10):961-7.
- [144] Mokhlesi B. Tulaimat A. Recent advances in obesity hypoventilation syndrome. *Chest*. 2007;132(4):1322-36.
- [145] Collins LC. Hoberty PD. Walker JF. Fletcher EC. Peiris AN. The effect of body fat distribution on pulmonary function tests. *Chest*. 1995;107(5):1298-302.
- [146] Rapoport DM. Norman RG. Goldring RM. CO₂ homeostasis during periodic breathing: predictions from a computer model. *J Appl Physiol*. 1993;75(5):2302-9.
- [147] Berger KI. Goldring RM. Rapoport DM. Obesity hypoventilation syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30(3):253-61.
- [148] Littleton SW. Mokhlesi B. The pickwickian syndrome-obesity hypoventilation syndrome. *Clin Chest Med*. 2009;30(3):467-78, vii-viii.
- [149] Kawata N. Tatsumi K. Terada J. Tada Y. Tanabe N. Takiguchi Y. Kuriyama T. Daytime hypercapnia in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2007;132(6):1832-8.
- [150] O'donnell CP. Schaub CD. Haines AS. Berkowitz DE. Tankersley CG. Schwartz AR. Smith PL. Leptin prevents respiratory depression in obesity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(5 Pt 1):1477-84.
- [151] O'Donnell CP. Tankersley CG. Polotsky VP. Schwartz AR. Smith PL. Leptin, obesity, and respiratory function. *Respir Physiol*. 2000;119(2-3):163-70.
- [152] Piper AJ. Sullivan CE. Effects of short-term NIPPV in the treatment of patients with severe obstructive sleep apnea and hypercapnia. *Chest*. 1994;105(2):434-40.
- [153] Budweiser S. Heidtkamp F. Jorres RA. Heinemann F. Arzt M. Schroll S. Schmidbauer K. Hitzl AP. Pfeifer M. Predictive significance of the six-minute walk distance for long-term survival in chronic hypercapnic respiratory failure. *Respiration* 2008;75(4):418-26.

- [154] Schonhofer B. Zimmermann C. Abramek P. Suchi S. Kohler D. Polkey MI. Non-invasive mechanical ventilation improves walking distance but not quadriceps strength in chronic respiratory failure. *Respir Med.* 2003;97(7):818-24.
- [155] Schonhofer B. Rosenbluh J. Voshaar T. Kohler D. [Ergometry separates sleep apnea syndrome from obesity-hypoventilation after therapy positive pressure ventilation therapy]. *Pneumologie.* 1997;51(12):1115-9.
- [156] Janssens JP. Metzger M. Sforza E. Impact of volume targeting on efficacy of bi-level non-invasive ventilation and sleep in obesity-hypoventilation. *Respir Med.* 2009;103(2):165-72.
- [157] Mazur W, Laitinen T, Kinnula V. Keuhkohtaumataudin kliiniset alatyytit. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim.* 2013;129:127-36.
- [158] Jaye J. Chatwin M. Dayer M. Morrell MJ. Simonds AK. Autotitrating versus standard noninvasive ventilation: a randomised crossover trial. *Eur Respir J.* 2009;33(3):566-71.
- [159] Nasal CPAP: an objective evaluation of patient compliance. Reeves-Hoche MK. Meck R. Zwillich CW. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(1):149-54.
- [160] Rauscher H. Formanek D. Popp W. Zwick H. Self-reported vs measured compliance with nasal CPAP for obstructive sleep apnea. *Chest.* 1993;103(6):1675-80.
- [161] Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Smith PL, Schwartz AR, Schubert NM, et al. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147(4):887-895.
- [162] Hensley MJ. Read DJ. Intermittent obstruction of the upper airway during sleep causing profound hypoxaemia. A neglected mechanism exacerbating chronic respiratory failure. *Aust N Z J Med.* 1976;6(5):481-6.
- [163] Kim SH. Eisele DW. Smith PL. Schneider H. Schwartz AR. Evaluation of patients with sleep apnea after tracheotomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124(9):996-1000.
- [164] El Solh AA. Jaafar W. A comparative study of the complications of surgical tracheostomy in morbidly obese critically ill patients. *Crit Care.* 2007;11(1):R3.
- [165] Peppard PE. Young T. Palta M. Dempsey J. Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA.* 2000;284(23):3015-21.
- [166] Fritscher LG. Canani S. Mottin CC. Fritscher CC. Berleze D. Chapman K. Chatkin JM. Bariatric surgery in the treatment of obstructive sleep apnea in morbidly obese patients. *Respiration.* 2007;74(6):647-52.
- [167] Valencia-Flores M. Orea A. Herrera M. Santiago V. Rebollar V. Castano VA. Oseguera J. Pedroza J. Sumano J. Resendiz M. Garcia-Ramos G. Effect of bariatric surgery on obstructive sleep apnea and hypopnea syndrome, electrocardiogram, and pulmonary arterial pressure. *Obes Surg.* 2004;14(6):755-62.
- [168] Foster GD. Borradaile KE. Sanders MH. Millman R. Zammit G. Newman AB. Wadden TA. Kelley D. Wing RR. Pi-Sunyer FX. Reboussin D. Kuna ST. Sleep AHEAD Research Group of Look AHEAD Research Group. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD study. *Arch Intern Med.* 2009;169(17):1619-26.
- [169] Johansson K. Neovius M. Lagerros YT. Harlid R. Rossner S. Granath F. Hemmingsson E. Effect of a very low energy diet on moderate and severe obstructive sleep apnoea in obese men: a randomised controlled trial. *BMJ.* 2009;339:b4609.
- [170] Tuomilehto H. Gylling H. Peltonen M. Martikainen T. Sahlman J. Kokkarinen J. Randell J. Tukiainen H. Vanninen E. Partinen M. Tuomilehto J. Uusitupa M. Seppa J. Kuopio Sleep Apnea Group. Sustained improvement in mild obstructive sleep apnea after a diet- and physical activity-based lifestyle intervention: postinterventional follow-up. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(4):688-96.
- [171] Tuomilehto HP. Seppa JM. Partinen MM. Peltonen M. Gylling H. Tuomilehto JO. Vanninen EJ. Kokkarinen J. Sahlman JK. Martikainen T. Soini EJ. Randell J. Tukiainen H. Uusitupa M. Kuopio Sleep Apnea Group. Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(4):320-7.
- [172] Burwell CS. Robin ED. Whaley RD. Bickelmann AG. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation; a Pickwickian Syndrome. *Am J Med.* 1956;21:811-818.
- [173] Rochester DF. Enson Y. Current concepts in the pathogenesis of the obesity-hypoventilation syndrome. Mechanical and circulatory factors. *Am J Med.* 1974;57(3):402-20.

- [174] Lecube A. Sampol G. Lloberes P. Romero O. Mesa J. Morell F. Simo R. Asymptomatic sleep-disordered breathing in premenopausal women awaiting bariatric surgery. *Obes Surg*. 2010;20(4):454-61.
- [175] Haines KL. Nelson LG. Gonzalez R. Torrella T. Martin T. Kandil A. Dragotti R. Anderson WM. Gallagher SF. Murr MM. Objective evidence that bariatric surgery improves obesity-related obstructive sleep apnea. *Surgery*. 2007;141(3):354-8.
- [176] Pillar G. Peled R. Lavie P. Recurrence of sleep apnea without concomitant weight increase 7.5 years after weight reduction surgery. *Chest*. 1994;106(6):1702-4.
- [177] Greenburg DL. Lettieri CJ. Eliasson AH. Effects of surgical weight loss on measures of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Am J Med*. 2009;122(6):535-42.
- [178] Sjostrom L. Lindroos AK. Peltonen M. Torgerson J. Bouchard C. Carlsson B. Dahlgren S. Larsson B. Narbro K. Sjostrom CD. Sullivan M. Wedel H. Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2683-93.
- [179] Sugerman HJ. Fairman RP. Sood RK. Engle K. Wolfe L. Kellum JM. Long-term effects of gastric surgery for treating respiratory insufficiency of obesity. *Am J Clin Nutr*. 1992;55(2 Suppl):597S-601S.
- [180] Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium. Flum DR. Belle SH. King WC. Wahed AS. Berk P. Chapman W. Pories W. Courcoulas A. McCloskey C. Mitchell J. Patterson E. Pomp A. Staten MA. Yanovski SZ. Thirlby R. Wolfe B. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *New Engl J Med*. 2009;361(5):445-54.
- [181] Fernandez AZ Jr. Demaria EJ. Tichansky DS. Kellum JM. Wolfe LG. Meador J. Sugerman HJ. Multivariate analysis of risk factors for death following gastric bypass for treatment of morbid obesity. *Ann Surg*. 2004;239(5):698-702.
- [182] Squadrone V. Cocha M. Cerutti E. Schellino MM. Biolino P. Occella P. Belloni G. Vilianis G. Fiore G. Cavallo F. Ranieri VM. Piedmont Intensive Care Units Network (PICUN). Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293(5):589-95.
- [183] Ebeo CT. Benotti PN. Byrd RP Jr. Elmaghraby Z. Lui J. The effect of bi-level positive airway pressure on postoperative pulmonary function following gastric surgery for obesity. *Respir Med*. 2002;96(9):672-6.
- [184] El-Solh AA. Aquilina A. Pineda L. Dhanvantri V. Grant B. Bouquin P. Noninvasive ventilation for prevention of post-extubation respiratory failure in obese patients. *Eur Respir J*. 2006;28(3):588-95.
- [185] Huerta S. DeShields S. Shpiner R. Li Z. Liu C. Sawicki M. Arteaga J. Livingston EH. Safety and efficacy of postoperative continuous positive airway pressure to prevent pulmonary complications after Roux-en-Y gastric bypass. *J Gastrointest Surg*. 2002;6(3):354-8.
- [186] Dixon JB. Schachter LM. O'Brien PE. Polysomnography before and after weight loss in obese patients with severe sleep apnea. *Int J Obes*. 2005;29(9):1048-54.
- [187] Ross R. Dagnone D. Jones PJ. Smith H. Paddags A. Hudson R. Janssen I. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000;133(2):92-103.
- [188] Villiot-Danger JC. Villiot-Danger E. Borel JC. Pepin JL. Wuyam B. Verges S. Respiratory muscle endurance training in obese patients. *Int J Obes*. 2011;35(5):692-9.
- [189] Dreher M. Kabitz HJ. Burgardt V. Walterspercher S. Windisch W. Proportional assist ventilation improves exercise capacity in patients with obesity. *Respiration*. 2010;80(2):106-11.
- [190] Sartorio A. Agosti F. Patrizi A. Compri E. Muller EE. Cella SG. Rigamonti AE. Growth hormone response induced by a respiratory muscle endurance training in healthy subjects. *Hormone & Metabolic Research*. 2012;44(4):319-24.
- [191] Bayliss DA. Millhorn DE. Central neural mechanisms of progesterone action: application to the respiratory system. *J Appl Physiol*. 1992;73(2):393-404.
- [192] Sutton FD Jr. Zwillich CW. Creagh CE. Pierson DJ. Weil JV. Progesterone for outpatient treatment of Pickwickian syndrome. *Ann Intern Med*. 1975;83(4):476-9.
- [193] Skatrud JB. Dempsey JA. Bhansali P. Irvin C. Determinants of chronic carbon dioxide retention and its correction in humans. *J Clin Invest*. 1980;65(4):813-21.

- [194] Hormonaalinen ehkäisy ja tromboosi – mitä uutta? *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2008;124(4):451-8 Risto Kaaja ja Oskari Heikinheimo Raskauden ehkäisy
- [195] Tojima H. Kunitomo F. Kimura H. Tatsumi K. Kuriyama T. Honda Y. Effects of acetazolamide in patients with the sleep apnoea syndrome. *Thorax*. 1988;43(2):113-9.
- [196] Whyte KF. Gould GA. Airlie MA. Shapiro CM. Douglas NJ. Role of protriptyline and acetazolamide in the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep*. 1988;11(5):463-72.
- [197] Thorne SA. Management of polycythaemia in adults with cyanotic congenital heart disease. *Heart*. 1998;79(4):315-6.
- [198] Cabrera Lacalzada C. Diaz-Lobato S. Grading obesity hypoventilation syndrome severity. *Eur Respir J*. 2008;32(3):817-8.
- [199] Piper A. Obesity hypoventilation syndrome: therapeutic implications for treatment. *Expert Rev Respir Med*. 2010;4(1):57-70.
- [200] Saaresranta T, Anttalainen U, Polo O. Kaksoispaineventilaatio kroonisessa ventilaatiovajauksessa. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*. 2011;127(17):1797-807
- [201] Gonzalez-Bermejo J. Perrin C. Janssens JP. Pepin JL. Mroue G. Leger P. Langevin B. Rouault S. Rabec C. Rodenstein D. SomnoNIV Group. Proposal for a systematic analysis of polygraphy or polysomnography for identifying and scoring abnormal events occurring during non-invasive ventilation. *Thorax*. 2012;67(6):546-52.
- [202] Janssens J, Pépin J, Guo Y. Non invasive ventilation and chronic respiratory failure secondary to obesity. *Eur Respir Mon*. 2008;41:251-64.