



## INNHALDSFORTEGNELSE:

ABSTRACT.....	3
FORKORTELSER OG ORDFORKLARINGER.....	4
INNLEDNING.....	5
METODER .....	6
PREEKLAMPSI .....	6
Definisjon:.....	6
Forekomst: .....	6
Patofysiologi: .....	7
Risikofaktorer: .....	7
Komplikasjoner:.....	7
Behandling:.....	7
OSAS/UARS.....	8
Definisjon:.....	8
Symptomer:.....	8
Forekomst: .....	9
Patofysiologi: .....	9
Risikofaktorer: .....	9
Kardiovaskulære komplikasjoner: .....	10
Utredning: .....	10
Behandling:.....	11
FYSIOLOGISKE ENDRINGER UNDER GRAVIDITET- Hvordan påvirker dette respirasjon og oksygenopptak under søvn?.....	11
Oksygenbehov: .....	11
Økt sårbarhet for hypoksi: .....	11
De øvre luftveier: .....	12
RESULTATER: Søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser hos gravide.....	12
Graviditet og snorking: .....	12
OSAS og UARS ved graviditet: .....	12
Hypoksi under søvn hos gravide/preeklampatikere:.....	13
TABELL-Studier på søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser hos gravide: .....	14
RESULTATER: CPAP-behandling av søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser under graviditet og ved preeklampsi.....	15
TABELL-Studier på CPAP-behandling under graviditet: .....	15
DISKUSJON: KAN MAN BEHANDLE PREEKLAMPSI MED CPAP? .....	16
Preeklampsi og OSAS/UARS, en sammenheng? .....	16
Endotelial dysfunksjon som felles faktor?.....	16
Søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser, en årsak til abnormal placentautvikling? .....	17
Bidrar respirasjonsforstyrrelser ved preeklampsi til det økt blodtrykket?.....	17
Negative konsekvenser for foster?.....	18
Hvordan kan det tenkes at CPAP-behandling hjelper på preeklampsi? .....	18
PROBLEM.....	18
KONKLUSJON .....	19
REFERANSER.....	20

## **ABSTRACT**

### **Background:**

Pre-eclampsia is a disorder of pregnancy characterised by hypertension and proteinuria. It is one of the main reasons for foetal and maternal morbidity and mortality. A number of physiological changes occur during pregnancy which may potentially compromise the respiratory system during sleep and increase the incidence and severity of sleep disordered breathing. Since sleep apnea has been identified as an independent risk factor for the development of hypertension, it is possible that it may contribute to the elevated blood pressure in pre-eclampsia.

### **Method:**

I want to give an up-to-date review of the current incidence of sleep-disordered breathing in pregnancy and look at the relationship between sleep apnea and pre-eclampsia to see if there is a possibility to treat pre-eclampsia with Continuous Positive Airway Pressure (CPAP), which is the main treatment for sleep apnea.

### **Results:**

I found that sleep-disordered breathing is more common in pregnancy. Nearly all the pre-eclamptic females investigated in the studies showed episodes of "upper airway flow limitation" during sleep, associated with surges in blood pressure. These were successfully eliminated by the application of CPAP.

### **Conclusions:**

Recent research may indicate that evaluation for sleep-disordered breathing should be a part of the routine prenatal check up with a low threshold for obtaining a polysomnographic sleep study. If OSAS/UARS is found it should be treated with CPAP. Until proper research eventually can document that OSAS is of major importance in pre-eclampsia, one should ask the pregnant women about sleeping habits, snoring, restless sleep and related subjects, and then act according to the answers.

## **FORKORTELSER OG ORDFORKLARINGER**

OSAS- Obstruktivt søvnapnèsyndrom  
UARS- Upper airway resistance syndrom  
RERA- Respiratory effort-related arousal  
CPAP- Continious positive airway pressure  
IUGR- Intra uterine growth restriction  
HELLP- Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets  
AHI- Apnè/hypopnèindeks  
RDI- Respiratory disturbance index  
NREM- Non rapid eye movement  
PSG- Polysomnografi  
EEG- Elektroencefalogram  
EOG- Elektrooculogram  
EKG- Elektrokardiogram  
EMG- Elektromyogram  
BMI- Body mass index  
sFlt1- Soluble fms-like tyrosine kinase 1  
VEGF- Vascular endothelial growth factor  
PlGF- Placental growth factor  
ICAM- Intracellular adhesion molecule-1  
VCAM- Vascular cell adhesion molecule-1  
FVC- Funksjonelt lungevolum  
FRC- Funksjonell residual kapasitet  
Vt- Tidevolum

## INNLEDNING

Preeklampsi, svangerskapsforgiftning, er en sykdom hos gravide som kjennetegnes ved høyt blodtrykk og protein i urin som inntreffer etter 20 svangerskapsuke [1]. Preeklampsi forekommer hos ca. 5-10% av alle gravide [2]. I alvorlige tilfeller kan det føre til for tidlig forløsning og for lav fødselsvekt hos barnet. Det er også en av hovedårsakene til død hos mor og foster på verdensbasis [3]. Til tross for at sykdommen har vært gjenstand for økende forskning de siste 50 årene, vet man fortsatt ikke hvordan sykdommen oppstår. Nåværende behandling for alvorlig preeklampsi er forløsning, og man har ennå ikke funnet en behandling som forlenger fosterets tid i mors mage.

Obstruktivt søvnapné syndrom, OSAS, er kanskje mest kjent som en sykdom som rammer middelaldrende og overvektige menn. Det er også tilfelle at dobbelt så mange menn, 4%, har OSAS som middelaldrende kvinner, 2% [4]. Dessuten tyder epidemiologiske data på at OSAS er sjeldnere hos yngre kvinner i fertil alder enn hos menn. Men det er rapportert en økt forekomst av snoring hos gravide kvinner [5, 6], og spesielt hos kvinner med preeklampsi [6]. Disse funnene gir grunn til å tro at søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser kan være vanligere ved graviditet enn man har trodd tidligere, og da spesielt ved preeklampsi.

Siden OSAS øker risikoen for å utvikle hypertensjon [7], kunne man tenke seg at søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser kan være en risikofaktor for utvikle hypertensjon under svangerskap og da preeklampsi. I denne sammenheng er det også observert flere likheter mellom OSAS og preeklampsi; begge assosieres med overvekt, diabetes og hypertensjon [8]. Det har i tillegg vært observert karakteristisk blodtrykksøkning på natten i forhold til dagtid både ved preeklampsi og OSAS [9, 10] [11, 12]. Begge tilstandene har blitt assosiert med store hemodynamiske endringer og endotel dysfunksjon som patofysiologisk faktor [8, 13]. Man kan derfor tenke seg at det kan være en sammenheng mellom OSAS og preeklampsi, og at dette kan ha betydning for behandling av preeklampsi.

Continuous positive airway pressure (CPAP) er standardbehandling for OSAS i dag [14]. CPAP-behandling er vist å kunne normalisere forhøyet blodtrykk ved OSAS både på natt- og dagtid [7]. Dette åpner for en teoretisk mulighet for at preeklampsi kan behandles med CPAP, og at behandlingen vil kunne gi reduksjon i blodtrykk og forlenget gestasjonstid.

Egentlig skulle min oppgave være en del av ett forskningsprosjekt ved mitt tidligere arbeidssted, søvnklinikken Omnia. Der ønsket å se om man kunne behandle preeklampsi med CPAP. Vi skulle i samarbeid med gynekologisk seksjon ved Ullevål Sykehus undersøke om gravide kvinner med preeklampsi hadde mer respirasjonsforstyrrelser under søvn enn friske gravide, og eventuelt behandle halvparten av preeklamtikerne med CPAP. Da det oppstod strukturelle endringer ved søvnklinikken, falt dette prosjektet bort. Jeg ønsker likevel å skrive om dette tema da det fortsatt er svært relevant og det ennå ikke er gjort noen store studier på området. I denne litteraturstudien skal jeg derfor se nærmere på forekomsten av søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser under graviditet og behandling av dette og preeklampsi med CPAP. Jeg vil legge hovedvekten av oppgaven på likheter mellom preeklampsi og OSAS og hvorfor en kan tenke seg at CPAP skulle kunne hjelpe mot preeklampsi.

## METODER

Jeg baserte oppgaven på et litteratursøk i databasen Medline. Søkeordene jeg brukte var:

**Preeklampsi og snorking:** Antall treff : 13, av de var 2 oversiktsartikler. Benyttet 12 artikler.

**Preeklampsi og søvnapnè:** Antall treff: 13, av de var 4 oversiktsartikler. Benyttet 9 artikler.

**Preeklampsi og CPAP:** Antall treff : 5, av de ingen oversiktsartikler. Benyttet 3 artikler.

**Graviditet og snorking:** Antall treff : 37, av de var 6 oversiktsartikler. Benyttet 22 artikler.

**Graviditet og søvnapnè:** Antall treff : 7, av de var 3 oversiktsartikler. Benyttet 4 artikler.

**Graviditet og CPAP:** Antall treff : 45, av de var 3 oversiktsartikler. Benyttet 7 artikler.

**Kvinner og OSAS:** Antall treff : 130, av de var 33 oversiktsartikler. Benyttet 35 artikler.

Det var egentlig ønskelig å begrense søket til å inneholde oversiktsartikler av senere dato, men siden jeg skriver om et tema det er gjort lite forskning på, ga dette svært få resultater. Jeg måtte derfor utvide søket til å inkludere artikler som ikke var oversiktsartikler. Jeg valgte også å søke lengre tilbake i tid der søkeresultatene ga svært få treff, også helt tilbake til artikler som var publisert fra 1970 eller senere og som var skrevet på engelsk, fransk et skandinavisk språk. På bakgrunn av sammendrag valgte jeg ut en foreløpig liste over relevante artikler. I tillegg begrenset jeg stort sett søket til de artiklene som var å finne i fulltekst på internett eller i trykt utgave i arkivet på Rikshospitalet og Ullevål universitetssykehus. Jeg ekskluderte artikler som måtte bestilles. Jeg gjennomgikk og vurderte artiklene, og fant også nye relevante artikler fra referanselistene. Ettersom jeg lette etter spesifikke sammenhenger mellom to forskjellige fagområder, måtte jeg benytte nye søkeord etterhvert som jeg fant ut mer. I tillegg benyttet jeg noe bakgrunnsinformasjon fra nyere fagbøker og fra veiledning for spesialister på Den Norske Legeforenings hjemmesider. Jeg lagret og sorterte referanser i et bibliotek ved hjelp av programmet End Note.

## PREEKLAMPSI

### Definisjon:

Preeklampsi defineres som graviditetsindusert hypertensjon og proteinuri og eventuelt ødem, med BT på 140/90 mmHg eller mer som inntreffer etter 20. gestasjonsuke og med proteinuri på 0,3 g per 24 t eller 1+ eller mer på urinstix [1, 15]. De fleste tilfeller, ca. 70%, oppstår etter uke 37 [2].

### Forekomst:

Omtrentlig 8-10% av alle graviditeter kompliseres av hypertensjon. Av disse har 1-2 % kronisk hypertensjon, ca. 4-5% svangerskapsbetinget hypertensjon, og hos ca. 3% av hypertonerne utvikles preeklampsi i Norge [16]. I Norge ble det i 1994-96

registrert at ca. 5% av alle svangerskap var komplisert av hypertensjon eller preeklampsi [2].

### **Patofysiologi:**

Preeklampsi induseres trolig av abnormal placentafunksjon. En godt etablert teori er at mangelfull trophoblastinvasjon av spiralarterier fører til utilstrekkelig omdanning av disse. Dette gir dårligere blodforsyning til placenta sammenlignet med normale graviditeter [17-19]. Men slike forhold ses også ved idiopatisk intrauterin vekstretardasjon (IUGR) der mor er frisk. Dette kan tyde på at det ikke er den placentære iskemien, men mors respons på mangelfull placentautvikling som fører til preeklampsi [20, 21]. Hva som er årsaken til mangelfull trophoblastinvasjon og hvilke faktorer som gjør at iskemi i placenta fører til preeklampsi er ennå uvisst. Flere teorier er postulert som årsak, bl.a. oksidativt stress/inflammasjon, immunologiske mekanismer, hypoksi, arv og hormonelle og metabolske abnormaliteter. Faktorer fra placenta som soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1, vascular endothelial growth factor (VEGF) , placental growth factor (PlGF) og løslige endogliner er forhøyede ved preeklampsi og synes å spille en rolle i utviklingen av preeklampsi. Mye tyder på at økt inflammasjon og økt oksidativt stress hos mor og fra placenta fører til en generalisert endotelial dysfunksjon med vasospasme og kapillær lekkasje og påfølgende redusert perfusjon av nyrer, lever og hjerne og placenta [8, 21-24].

### **Risikofaktorer:**

Det er mange faktorer som øker risikoen for preeklampsi:

- førstegangsgraviditet
- flerlingesvangerskap
- preeklampsi i forutgående svangerskap
- preeklampsi i familien hos mor og far til barn
- mørkhudet person
- alder over 35 år
- høy BMI
- sykdommer som: kronisk hypertensjon, nyresykdom, diabetes mellitus, bindevevssykdom, antifosfolipidsyndrom og trombofili.

Røyking synes å minske risikoen for preeklampsi [8, 16, 25].

### **Komplikasjoner:**

Preeklampsi kan kompliseres av patologiske forandringer i ulike organer som lever, nyrer, hjerne og placenta. I værste fall kan den gravide utvikle HELLP-syndromet (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets), og generelle kramper (eklampsi), som innebærer høy risiko for alvorlige maternelle komplikasjoner. Noen ganger er også fosteret skadelidende med veksthemning , fosterhypoksi, placentaløsning, intrauterin fosterdød og prematuritet. Intrauterin fosterdød forekommer hos opptil 1 av 4 av gravide med preeklampsi. Tidlig debut med alvorlig preeklampsi før 35. uker gir mer alvorlig sydomsbilde [16, 20, 26, 27].

### **Behandling:**

Den eneste endelige behandlingen av preeklampsi er forløsning. Ved alvorlig preeklampsi før 32-34 uker må man vurdere mors risiko ved å fortsette svangerskapet opp mot barnets risiko for alvorlig prematuritet. Det kan være aktuelt å starte med blodtrykksbehandling ved BT over 160/110 mmHg og krampeprofylakse med

magnesiumsulfat ved raskt innsettende, alvorlig preeklampsi [28-30]. Lav dose aspirin er også vist å gi noe profylaktisk effekt mot preeklampsi og spebarnsdød. Effekten har vist seg å være for liten til foreløpig å anbefale behandling i Norge, men kan være aktuelt ved tidlig preeklampsi, ved gjentatt preeklampsi og ved behandlingstrengende kronisk hypertensjon [28, 31].

## **OSAS/UARS**

Snorking og søvnapne er en hyppig forekommende sykdom og affiserer både menn og kvinner. Snorking er et tegn på øvre luftveisobstruksjon og er forbundet med økt forekomst av Obstruktivt søvnapnèsyndrom (OSAS) og Upper airway resistance syndrom (UARS) [32-35].

### **Definisjon:**

OSAS er et syndrom der man har pustepauser, apnèer/hypopnèer, under søvn og tretthet på dagtid. Samtidig forekommer ofte snorking [36].

Apnèer og hypopnèer er karakterisert ved gjentatte episoder med øvre luftveisobstruksjon med fullstendig (apnè) eller delvis (hypopnèe) reduksjon i luftstrøm av over 10 sekunders varighet under søvn. Ved apnè er det over 90% reduksjon i luftstrøm, men ved hypopnè er det synlig reduksjon i luftstrøm med påfølgende fall i oksygenmetning på over 4% [37]. Ved apnè/hypopnè klapper de bløte strukturene i svelget sammen under inspiriet, noe som gir nedsatt luftstrøm inn og ut av lungene til tross for gjentatte forsøk på inspirasjon. Dette kan medføre mangel på adekvat alveolær ventilasjon med påfølgende fall i oksygenmetning i blodet. Samtidig aktiveres sympatikus, pulsen stiger og kroppen settes i alarmberedskap. Dette medfører økt respiratorisk muskelaktivitet mot lukkede øvre luftveier, som gir økt negativt intratorakalt trykk. Det økte muskelarbeidet ender ofte med oppvåkning. Fem eller flere hypopnèer eller apnèer per time under søvn ses på som patologisk og er definert som søvnapnè, OSA.

UARS er en type respirasjonsforstyrrelse under søvn der pasienten har perioder med økt respirasjonsarbeid. Dette gir økt negativt intratorakalt trykk med påfølgende korte oppvåkninger uten at det registreres apnèer, hypopnèer eller oksygenmetningsfall. Hendelsene ved UARS defineres som respiratory effort-related arousal, (RERA). UARS-pasientene er også plaget med tretthet på dagtid [37, 38].

Man kaller antallet av apopnèer og hypopnèer per time som apopnè/hypopnèindex (AHI). Antall apopnèer/hypopnèer pluss antall RERAs kalles respiratory disturbance index (RDI) [37].

### **Symptomer:**

Ved OSAS og UARS vil man ha økt søvninghet på dagtid som ikke kan forklares av andre årsaker. Vanligste symptom i tillegg til tretthet er snorking. Man kan også oppleve gispning etter luft og gjentatte oppvåkninger under søvn og partner kan observere pustepauser under søvn. Man er plaget av slitenhet om morgenen og redusert konsentrasjonsevne på dagtid. Kvinner rapporterer sjeldnere om snorking og gispning enn menn, men rapporterer oftere om dagtretthet enn [35, 39, 40].

### **Forekomst:**

Forekomst av snorking er ca. dobbelt så vanlig hos menn som hos kvinner. I en svensk studie ble det funnet en prevalens på 14.6% hos menn og 6.7% hos kvinner, selv om prevalens på opp til 34% hos kvinner og 48% hos menn er funnet i andre studier [35]. Hos middelaldrende kvinner (30-60 år) er prevalensen for OSAS ca. 2% sammenlignet med 4 % hos menn [4]. Tidligere har man trodd at forekomsten av søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser hos premenopausale kvinner er svært liten, men epidemiologiske data baserte på studier fra søvnklinikker tyder på at prevalensen hos unge kvinner (30-49 år) kan være så høy som 4.9% [40]. Forekomsten av UARS er trolig lik for begge kjønn [41].

### **Patofysiologi:**

Normalt vil man ha en generell kardiovaskulær relaksasjon under non rapid eye movement-søvn (NREM) med senkning av blodtrykk, hjerterefrekvens, perifer karmotstand og minuttvolum. Dette trolig pga. lav sympatikusaktivitet. Ved OSA vil denne balansen være forstyrret. I perioder med gjentatte apnèer vil hypoksemi og hyperkapni kunne stimulere kjemoreseptorer slik at man får en gradvis økt sympatikusaktivering. Denne aktiveringen vil nå en topp ved oppvåkning. Sympatikusaktiveringen vil gi en økt systemisk vaskulær motstand ved å indusere perifer vasokonstriksjon. Blodtrykket vil også økes gradvis under en apnèe. Dette trolig pga. økning i perifer karmotstand samtidig med en plutselig økning i minuttvolum og hjerterefrekvens ved oppvåkning.

I tillegg til økt sympatikusaktivering vil det økte negative intratorakale trykket ved en apnèe også kunne gi kardiovaskulære bieffekter. Det intratorakale trykket kan bli så lavt som  $-80$  cm H<sub>2</sub>O og dermed forstyrre hjertets fyllningstrykk og funksjon. I løpet av en apnèe vil man få en reduksjon i preload og økning i afterload som resulterer i nedsatt slagvolum og minuttvolum, men man ved oppvåkning og terminering av apnèen vil få en økning i minuttvolum med økt oksygenbehov i myokard. Det er dessuten vist at det økte intratorakale trykket i seg selv fører til oppvåkning og økt sympatikusaktivering [41].

Oksyhemoglobinmetningen vil også falle under en apnèe og stige sakte til normalt nivå etter terminering av apnèe. Man vil altså få ett økt oksygenbehov fra myokard samtidig med at oksyhemoglobinmetningen fortsatt er lav. Hypoksi, hyperkapni, økt sympatikusaktivering og dramatiske svingninger i intratorakalt trykk ved apnèe-episoder vil altså kunne ha negative konsekvenser for hjerte og kar [42].

De sammen hemodynamiske endringene som skjer ved OSA har også vært vist å være gjeldende ved UARS. Ved RERA-episoder har man økt sympatikus-tonus ved oppvåkninger selv uten oksygenmetningsfall. Men trolig styres endring i hjerterefrekvens mer pga. redusert parasympatikus-tonus enn økt sympatikusaktivering som ved apnèe/hypopnèe-episoder. Det er også vist at RERA-episoder uten oppvåkning kan gi økt blodtrykk [41, 43, 44].

### **Risikofaktorer:**

Risikofaktorer for OSAS er fedme, da spesielt sentral fedme, om man er mann mellom 40 og 65 år, røyking, alkohol og lite fysisk aktivitet [45, 46]. De samme risikofaktorene gjelder for UARS, bortsett fra at færre er overvektige, at de er yngre enn OSAS-pasientene og man ofte finner en lett abnormal øvre luftveisantatomi [41].

### **Kardiovaskulære komplikasjoner:**

Mange studier har vist at OSA er en selvstendig årsaksfaktor for hypertensjon (Harding SM 2000). Selv om dette er en omdiskutert påstand, har det vært vist at nedsatt variabilitet i hjerterefrekvens og økt variabilitet i blodtrykk øker risikoen for hjerte- og karsykdom [42]. Slike hemodynamiske endringene ser man også ved OSA og UAR. Dette skyldes trolig den forhøyede sympatikusaktivering som en finner i forbindelse med apnèer og oppvåkninger under søvn, men som også er vist å vedvare i våken tilstand med normal oksygenmetning [40, 41, 47].

Mye tyder på at oksidativt stress, inflammasjon og endotelial dysfunksjon også bidrar til den økte risikoen for hjerte- og karsykdom ved OSA. OSA er karakterisert av gjentagende episoder med hypoksi og reoksygenering. Denne hypoksi/reoksygenering kan være analog med situasjoner med reperfusjonsskade av vev som er assosiert med dannelse av reaktive oksygenradikaler og endotelskade. Men oksidativt stress som årsak til hjerte- og karsykdom ved OSA er kontroversiell, da man i enkelte studier har funnet økt forekomst av reaktive oksygenradikaler ved OSA og i andre studier ikke [42, 48].

C-reaktivt protein og serum-amyloid er uspesifikke markører på systemisk inflammasjon og finnes forhøyet ved OSA. I tillegg er det funnet økt andel av inflammatoriske cytokiner hos OSA-pasienter sammenlignet med kontroller. Dette tyder på at det ved OSA er økt systemisk inflammatorisk aktivitet [42, 49].

Endotelial dysfunksjon synes å spille en viktig rolle i utviklingen hjerte- og karsykdom og er tilstede hos pasienter med hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes og røyking. Dette er tilstander som er assosiert med OSA. Man har funnet at pasienter med OSA, uten noen av de overnevnte tilstandene, har forstyrret endotelial funksjon. Dette kan tyde på at OSA i seg selv er en risikofaktor for utviklingen av endotelial dysfunksjon [13].

Flere faktorer er vist å være forhøyet ved OSA, og har vært foreslått å bidra til den endoteliale dysfunksjonen. Dette er bl.a. annet adhesjonsreseptormolekylene ICAM, VCAM, E-selectin og vascular endothelial growth factor, VEGF. Mange av disse faktorene som er forhøyet ved OSA, har blitt redusert ved CPAP-behandling. Dette tyder på at OSA bidrar til endotelial dysfunksjon [42, 50].

### **Utredning:**

I utredning undersøker man flere parametre under søvn der de viktigste er pulsoksymetri, luftflow og pustebevegelser. En full søvnundersøkelse, polysomnografi (PSG), består av: elektroencefalogram (EEG) og elektrookulogram (EOG) med registrering av søvnfaser, pulsoksymetri med registrering av oksygenmetningfall, abdomen og toraksbelte med registrering av pustebevegelser, nasalkanula med registrering av luftstrøm, elektrokardiogram (EKG) med registrering av hjerteaktivitet og elektromyogram (EMG) med registrering av muskelaktivitet i ansiktsmuskulatur og leggmuskulatur. I noen tilfeller kan registrering av inspiratorisk trykk i øsofagus være aktuelt med tanke på å oppdage RERAs, men dette er lite tolerert av pasienter da de må ha en trykkregistreringssonde ned gjennom nesen til øsofagus. Tidligere var dette eneste måten å oppdage RERAs på, men studier fra 2000/2001 viser at man ved et nasalkanulasystem kan oppdage avflatning av nasal luftstrømkurve. Denne avflatningen av luftstrømkurven tyder på økt motstand i de øvre luftveier og økt respirasjonsarbeid [51, 52]. Trykkregistrering sammenlignet med nasalkanula registrering viser ingen statistisk forskjell når det gjelder å oppdage RERAs [37].

### **Behandling:**

Gullstandard for behandling av OSAS er CPAP-behandling og livsstilsendring. CPAP er vist å kunne reversere økning i blodtrykk under søvn på kort sikt ved OSA, og normaliserer også forhøyet blodtrykk på dagtid ved OSA [7]. Andre behandlingsalternativer er bittskinne og kirurgisk behandling, men mange færre pasienter vil ha fullt utbytte av denne behandlingen [14, 53]. Tidligere undersøkelser har vist at UARS kan behandles med CPAP og at behandlingen reduserer forhøyet blodtrykk [44, 54].

### **FYSIOLOGISKE ENDRINGER UNDER GRAVIDITET- Hvordan påvirker dette respirasjon og oksygenopptak under søvn?**

Graviditet medfører forandringer i de fleste organsystemer pga. endring i hormonbalansen i kroppen. Nivået av kvinnelige sexhormoner, progesteron og østrogen øker betraktelig. Blodvolumet øker med ca. 40%, hjertets minuttvolum øker og blodtrykket synker. Størrelsen på uterus fører til at diafragmakuppelen heves. Dette fører til noe reduksjon i volumet i thorax, men minsker ikke det funksjonelle lungevolum (FVC) Derimot reduseres residualvolumet (FRC) med 15-25% [55, 56].

Tidevolumet øker jevnt gjennom svangerskapet på bekostning av det ekspiratoriske reservevolumet, mens respirasjonsfrekvensen er uendret. Alveolær ventilasjonen øker samtidig med økning av tidevolum pga. økning i metabolsk karbondioksidproduksjon [57].

### **Oksygenbehov:**

Foster, placenta, uterus og økt hjerte og respirasjonsarbeid gjør at oksygenbehovet øker utover i svangerskapet, med ca. 15%. Men pga. økte progesteronnivåer øker sensitiviteten i det respiratoriske senter for CO<sub>2</sub>, og man får økt respiratorisk drive [56]. Dermed er den gravide heller preget av hypokapni og kronisk respiratorisk alkalose [57, 58]. I tillegg til dette har de en kompensatorisk høyreskift av oksyhemoglobindissosiasjonskurven som gjør at endringer i PaO<sub>2</sub> i mindre grad påvirker metning av hemoglobin med O<sub>2</sub> og dermed SaO<sub>2</sub> [59].

### **Økt sårbarhet for hypoksi:**

Man skulle tro at økt respiratorisk drive, økt minuttvolum og høyreskift i oksyhemoglobindissosiasjonskurven i teorien skulle kunne beskytte mot fall i oksygenmetning under søvn og da også mot OSAS/UARS, men mange av kompensasjonsmekanismene kan i seg selv føre til at de blir mer sårbare for hypoksi. Når man har en høyreskift av oksyhemoglobinkurven, får hemoglobin lavere affinitet for oksygen. Dette muligens for at oksygen lettere skal diffundere over placenta til foster [59]. Dette kan føre til en økt sårbarhet hos mor ved situasjoner som senker oksygenmetning i blodet. Økt respiratorisk drive med påfølgende hypokapni og respiratorisk alkalose kan gi respiratorisk instabilitet og episoder med sentrale apnøer under NREM søvn [60]. Selv om minuttvolumet er økt hos gravide kvinner, vil de i ryggleie få lavere minuttvolum pga. kompresjon av vena cava inferior. Lavere FRC kan også tenkes å føre til mindre lager av oksygen i lungene.

I tredje trimester har man også sett at luftveiskollaps kan forekomme over FRC. Dette resulterer i lavere ventilasjon/perfusjonsratio i områder i lungene [61]. I

ryggleie blir dette forverret med økt intraabdominalt trykk, som gir økt forskjell i alveolær mot arteriell oksygentensjon [55, 61, 62]. Man kan derfor tenke seg at apnèr og hypopnèer under søvn lettere kan tømme oksygenlagrene hos gravide [63].

### **De øvre luftveier:**

Gravide kvinner kan også være disponerte for trange forhold i de øvre luftveier. Økte østrogennivåer og påfølgende hyperemi, mukosaødem og hypersekresjon spesielt i tredje trimester kan føre til pharynxødem og disponere for snoring og OSAS/UARS [64, 65]. Nesetthet ble rapportert hos 42% av gravide kvinner i siste trimester. Dette har vært forklart med økte østrogennivåer og økt sirkulerende blodvolum [60, 66]. Den økte respiratoriske driven beskytter noe mot øvre luftveiskollaps under søvn ved å øke øvre luftveis dilatormuskulatur reaktivitet for kjemisk stimuli. Progesteron i seg selv er også vist og kunne fremme aktiviteten i dilatormuskulaturen. Men den økte respiratoriske driven vil også kunne indusere øvre luftveiskollaps under søvn ved å øke bruken av diafragma, som igjen fører til større negativ inspiratorisk trykk i de øvre luftveier [60, 67].

Det er derfor flere fysiologiske endringer under graviditet som kan gjøre den gravide mer utsatt for søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser, med forverring av eksisterende OSAS/UARS eller med utvikling av OSAS/UARS.

## **RESULTATER: Søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser hos gravide**

### **Graviditet og snoring:**

Over 50 % av gravide kvinner klager over tretthet på dagtid mot slutten av graviditeten. Denne trettheten kan ha mange årsaker, men mye tyder på at kvinner under graviditet er lettere utsatt for søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser under søvn og at dette kan være en viktig bidragsyter til trettheten. Mange gravide kvinner er plaget av nesetthet under svangerskap [66, 68] og man ser at snoring forekommer i større grad hos gravide enn kvinner ellers [5, 6]. Det er også påvist trangere forhold i luftveiene hos gravide i siste trimester sammenlignet med postpartum både i sittende og liggende stilling, men da spesielt i liggende stilling [69]. Dette er enda mer uttalt hos gravide med preeklampsi, muligens fordi kvinnene med preeklampsi har mer ødem og større omkrets rundt nakken enn friske gravide og ikke-gravide. Dette kan tenkes å gi dårlig luftpassasje og bidra til episoder med økt motstand i de øvre luftveier under søvn [64]. Det kan også tenkes å føre til negative konsekvenser for mor å foster.

I noen studier har man ikke funnet økt risiko for IUGR ved snoring, men i en stort studie fra Skandinavia ble det konkludert med at jevnlig snoring under graviditet hadde sammenheng med hypertensjon, preeklampsi, økt vekt, vekstratardasjon hos barnet og lav apgarskår hos barnet [6].

### **OSAS og UARS ved graviditet:**

Prevalensen for OSAS hos gravide kvinner er ennå ikke funnet, selv om flere studier de siste årene har vist høyere andel av søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser hos gravide enn hos ikke gravide. Joel-Cohen og Schoenfeld var de første som rapporterte om OSAS hos tre gravide pasienter, der det hos alle ved apnèepisoder ble påvist abnormale hjerterytmeforstyrrelser hos foster. Hos to av fostrene ble det også målt pH

i fosterskalpblod og funnet patologisk pH-verdier som tydet på hypoksi hos foster [70]. Andre studier har ikke vist påvirkning av fosters hjertrytme eller patologisk pH i fosterskalpeblod ved apnè hos mor [71, 72]. Derimot har det vært vist utvikling av IUGR i tre tilfeller [72-74], mens foster i andre tilfeller har vokst normalt [71, 75-77].

I seks andre, mindre studier er det ikke funnet økt forekomst av apnè/hypopnè under graviditet [62, 78-81], og bare påvist en marginal økning av RDI for overvektige gravide [78]. Men i nesten alle disse studiene ble det ikke undersøkt for RERAs.

Data fra flere studier har vist at siste del av svangerskap kan være forbundet med økt grad av søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser og medfølgende blodtrykkøkning [71, 73, 75, 82, 83], og i fire rapporterte tilfeller [71, 73, 75, 82] og en større studie ble OSAS under graviditet komplisert med preeklampsi [84]. Det er senere også funnet en sammenheng mellom økt respiratorisk arbeid under søvn og økt blodtrykk ved 6 måneders graviditet [85].

En studie med 11 preeklampsipasienter viste en 100% insidens av UARS og påfølgende økning i blodtrykk under NREM-søvn [86]. Det samme ble vist i en større studie av DG Connolly *et al.* Man så også at preeklampstikerne og de friske gravide i siste trimeser tilbrakte mer tid med redusert oksygenmetning [87].

Det er også i en studie funnet endotelial dysfunksjon i forbindelse med søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser ved preeklampsi [88].

### **Hypoksi under søvn hos gravide/preeklampstikere:**

Det er større usikkerhet knyttet til om søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser hos gravide og hos gravide med preeklampsi gir lik grad av hypoxia som ved UARS og OSAS. Arteriell oksygenmetning ved termin er vanligvis normal i sittende posisjon, mens moderat hypoksemi er funnet hos ca. 25% av gravide kvinner ved termin når de ligger på rygg [89].

I flere studier har det blitt utført PSG med respiratorisk monitorering av små grupper av pasienter med normal eller komplisert graviditet for å se på oksygenmetning. I to studier ble det ikke funnet noen endring i oksygenmetning hos gravide, og da heller ikke ved multiple graviditeter, og det ble ikke observert apnèer/hypopnèer [80]. Tre andre studier viste det motsatte, og det ble funnet at hypoksemien var mer uttalt hos preeklampsipasienter [79, 81, 87]. I en av disse 3 studiene ble oksygenmetningsfallet hos preeklampstikerne funnet i sammenheng med episoder med økt motstand i de øvre luftveier [87]. Det ble ikke funnet forskjell i fødselsvekt og apgarskår mellom hypoksemi og ikke-hypoksemi pasientene [81].

Det er også vist at oksygenmetningen hos gravide faller raskere ved en apnè enn hos ikkegravide. Det ble konkludert med at det lave toraksvolumet hos de gravide førte til lavere alveolære oksygenlagre og dermed raskere uttømming av disse. De gravide hadde mindre sikkerhetsmargin når det gjaldt oksygenreserver enn ikkegravide [90].

## TABELL-Studier på søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser hos gravide:

Hoved-forfatter	År	Studiedetaljer	Resultater
Bourne T	1995	Nattlig oksygenmetningsmåling av 41 kvinner, hvorav 15 hadde garviditetsindusert hypertensjon, 12 var normotensive gravide og 12 var ikke-gravide kvinner.	Et signifikant antall gravide lider av langvarig nattlig hypoksemi sammenlignet med ikkegravide. Denne hypoksemien var enda mer uttalt hos de gravide med preeklampsi. Bourne fant likevel ingen OSAS eller UARS hos disse kvinnene. Heller ingen forskjell i fødselsvekt og apgarskår mellom hypoksemi og ikke-hypoksemi pasientene.
Loube D	1996	Spørsmålsbasert undersøkelse for å evaluere selvrapporert snorking. 350 gravide og 110 ikkegravide kontroller.	Loube fant økt insidens av snorking hos de gravide, men ingen økt risiko for materielle komplikasjoner eller IUGR ved snorking.
Nikkola E	1996	PSG-undersøkelse ble utført på 10 kvinner gravide med flerlinger.	Ved graviditet med flerlinger ble søvnkvaliteten forverret i siste trimester, men det ble målt få apnèer og lite oksygenesaturasjoner.
Franklin K	2000	Spørsmålsbasert undersøkelse av 502 gravide i tredje trimester for å evaluere selvrapporert snorking observerte apnèer	Franklin konkluderte med at jevnlig snorking under graviditet hadde sammenheng med hypertensjon, preeklampsi, økt vekt, vekstratardasjon hos barnet og lav apgarskår hos barnet. Han fant at 10% av kroniske snorkere utviklet preeklampsi sammenlignet med 4 % av de ikke-snorkende. IUGR ble funnet hos 7,1% av snorkerne som er en signifikant forskjell fra ikke snorkerne.
Edwards N	2000	11 preeklampsi pasienter gjennomgikk full PSG-undersøkelse og kontinuerlig blodtrykkmonitorering. Deretter ble de behandlet med CPAP.	Det ble observert episoder med økt motstand i de øvre luftveier under søvn hos alle kvinnene med påfølgende økning i blodtrykk under NREM søvn som ble eliminert med CPAP-behandling.
Guillminault C	2000	Spørreundersøkelse av 267 gravide kvinner, hvorav det ble utført PSG-undersøkelse på 26 med tanke på forekomst av tretthet på dagtid, snorking, søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser og forhøyet blodtrykk under graviditet.	Det ble funnet en sammenheng mellom økt respiratorisk arbeid under søvn og økt blodtrykk ved 6 mnd graviditet. Disse respirasjonsforstyrrelsene ble oftest sett i sammenheng med kronisk, høyløyt snorking og forhøyet blodtrykk.
Connolly G	2001	75 kvinner, hvorav det var 15 gravide fra hvert trimester, 15 preeklampstikere og 15 ikke gravide kontroller, ble undersøkt for å se på forekomsten av søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser under graviditet og ved preeklampsi.	Det ble funnet økt prevalens av episoder med økt motstand i de øvre luftveier hos preeklampsi pasienter sammenlignet med friske gravide og ikkegravide kvinner. Preeklampstikerne tilbrakte nesten en tredjedel av søvnperioden med tegn til UARS. I tillegg tilbrakte preeklampstikerne og de friske gravide i siste trimester mer tid med SaO <sub>2</sub> på under 95%.
Maasilta P	2001	22 gravide, hvorav 11 var overvektig og 11 var normalvektig ble undersøkt med PSG for å se på søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser hos overvektige gravide.	Det ble vist at normal graviditet ikke er assosiert med søvnapnè hos kvinner med lav BMI. Men studiet viste en marginal økning av RDI for overvektige gravide kvinner.
Zhu W	2002	465 gravide ble undersøkt for snorking, OSAS, hypertensjon, preeklampsi og barnet for IUGR.	Det ble funnet økt insidens av snorking og OSAS ved preeklampsi.
Izci B	2003	137 kvinner ble undersøkt med akustisk refleksjon i de øvre luftveier for å sammenligne øvre luftveisdimensjon hos gravide med preeklampsi, friske gravide og ikke gravide kvinner.	Kvinner med preeklampsi har økt tendens til trange forhold i øvre luftveier både liggende og sittende sammenlignet med friske gravide kvinner og ikkegravide kvinner.
Prodromakis E	2004	Det ble målt PaO <sub>2</sub> på i sittende stilling og rygggleie på 21 kvinner i første andre og tredje trimester. Det ble og gjennomført full PSG på de 21 gravide i uke 36 og deretter postpartum.	I slutten av andre trimester og tredje trimester var det signifikant lavere PaO <sub>2</sub> i rygggleie enn i sittende. Frekvensen av apnè og hypopnèer var mindre under graviditet enn postpartum og det ble ikke funnet noen sammenheng mellom SaO <sub>2</sub> /PaO <sub>2</sub> nivåer og apne/hypopnèer.
Edwards N	2005	10 kvinner i siste trimester med mistanke om søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser ble undersøkt med full PSG og kontinuerlig blodtrykkmåling antepartum og postpartum.	Man fant høyere insidens av søvnapnè og blodtrykkresponsen på apnèer var uttalt høyere antepartum. Dette tyder på at siste del av svangerskap kan være forbundet med økt grad av søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser og medfølgende blodtrykkøkning.
Yinon D	2006	17 gravide med preeklampsi og 25 friske gravide ble undersøkt med søvnregistrering og ikke-invasiv evaluering av endotel funksjon for å se om preeklampsi er assosiert med endotelial dysfunksjon og søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser.	Man fant økt forekomst av både søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser og endotelial dysfunksjon hos kvinner med preeklampsi.

## RESULTATER: CPAP-behandling av søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser under graviditet og ved preeklampsi

Nasal CPAP-behandling er gullstandarden i behandling av OSAS [14]. Tidligere undersøkelser har vist at økt motstand i de øvre luftveier kan behandles med CPAP [54]. Flere tilfeller av OSAS under svangerskap har vært behandlet med CPAP, men det har kun vært utført få studier, og ingen større studier. I to tilfeller ble OSAS oppdaget under svangerskapet i siste trimeser og behandlet suksessfullt med CPAP ut svangerskapet. Selv om man i teorien kunne frykte at CPAP-behandlingen kunne gi nedsatt minuttvolum og blodforsyning til placenta, viste det seg å være et trygt alternativ for mor og barn. Studiene viste ingen abnormaliteter på fosters hjerterytme i løpet av gradvis opptitrering av CPAP-trykket. Men Charbonneau bemerker at fosters hjerterytme alene ikke kan forutsi langtidskomplikasjoner [72, 82]. I dette tilfellet ble de gravide bare behandlet i siste trimeser, og effekten av langtids CPAP behandling hos gravide var ukjent. I ett tilfelle og i en studie har gravide med søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser blitt behandlet med CPAP over lengre tid. Det ble konkludert med at nasal CPAP er en trygg og effektiv behandling av søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser under hele graviditeten [91, 92].

Det er gjort svært få studier på behandling av preeklampsi med CPAP, men de få studiene som er utført, har vist lovende resultater. I den ene studien ble episoder med økt motstand i de øvre luftveier med påfølgende blodtrykksøkning eliminert ved CPAP-behandling. Etter behandling med CPAP sank også blodtrykk på dagtid og ureanivået i blodet hos alle kvinnene i studien [86]. De samme personene utførte en ny studie i 2004 der de så nærmere på de hemodynamiske responsene under søvn hos preeklampstikere sammenlignet med friske førstegangsfødende kvinner. Man fant at total perifer motstand var signifikant økt hos preeklampstikerne gjennom hele døgnet. I tillegg hadde de under søvn senkning i hjerterefrekvens, slagvolum og minuttvolum som førte til enda mer økning i total perifer motstand. Ved behandling med CPAP fikk kvinnene med preeklampsi forbedret minuttvolum og nedsatt total perifer motstand, og ut ifra resultatene i studien konkluderte forfatteren med at CPAP-behandling kan bedre hemodynamiske endringer ved preeklampsi. Minuttvolum under søvn stemte overens med fødselvekt, noe som tyder på at nedsatt minuttvolum under søvn kan ha negativ effekt på fosters utvikling [93].

### TABELL-Studier på CPAP-behandling under graviditet:

Hoved-forfatter	År	Studiedetaljer	Resultater
Edwards N	2000	11 kvinner med preeklampsi ble undersøkt med full polysomnografi og kontinuerlig blodtrykkmåling. De ble deretter behandlet med CPAP.	Alle kvinnene hadde økning av blodtrykk under søvn. Blodtrykksøkningen var assosiert med episoder med økt motstand i de øvre luftveier under søvn. CPAP-behandlingen eliminerte respirasjonsforstyrrelsene og den påfølgende blodtrykksøkningen. Etter behandling med CPAP sank urea nivået i blod hos alle kvinnene i studiet.
Guillminault C	2003	12 gravide kvinner med kjent søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser ble undersøkt full PSG og deretter behandlet med CPAP.	Man fant forhøyet forekomst av OSAS og UARS som ble eliminert med CPAP-behandling. Studiet konkluderte med at nasal CPAP er en trygg og effektiv behandling mot søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser under hele graviditeten.
Edwards N	2004	24 gravide med alvorlig preeklampsi og 15 friske gravide ble undersøkt med full PSG med kontinuerlig blodtrykkmåling. Halvparten av kvinnene med preeklampsi ble tilfeldig valgt ut til behandling med CPAP.	Man fant at total perifer motstand var signifikant økt hos preeklampstikerne gjennom hele døgnet. I tillegg hadde de under søvn senkning i hjerterefrekvens, slagvolum og minuttvolum. Ved behandling med CPAP ble de hemodynamiske parametrene forbedret.

## **DISKUSJON: KAN MAN BEHANDLE PREEKLAMPSI MED CPAP?**

### **Preeklampsi og OSAS/UARS, en sammenheng?**

Overnevnte studier indikerer at søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser forekommer mer sent i graviditeten, og spesielt ved preeklampsi. Det kan dessuten se ut som om søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser kan være med å bidra til det økte blodtrykket man ser ved preeklampsi. Ved alvorlig preeklampsi finner man reversert eller avflatet døgnlig blodtrykksrytme, slik at nattlig blodtrykk er økt relativt mer en blodtrykk på dagtid [9, 10]. Dette stemmer overens med det som er beskrevet for OSAS [11, 12]. Disse funnene peker i retning av en mulig sammenheng mellom søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser og preeklampsi, selv om det er vanskelig å si om disse funnene sier noe om årsaksfaktor eller bare er konsekvens av en utvikling av preeklampsi.

Preeklampsi er assosiert med generalisert ødem [65, 94], som kunne tenkes å bidra til tranghet i de øvre luftveier og dermed, kan føre til økt motstand i de øvre luftveier og RERA-episoder. Dette taler for at søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser under søvn kommer sekundært til preeklampsi. Derimot har andre studier vist at snorking ved preeklampsi debuteter før kliniske manifestasjoner på preeklampsi [6], noe som tyder på at snorking kan bidra til utviklingen av preeklampsi. I tillegg har man sett at ved å behandle preeklampsi en natt med CPAP, elimineres episodene med økt motstand i de øvre luftveier og blodtrykket reduseres [86], noe som tyder på at respirasjonsforstyrrelsene kan være en årsaksfaktor.

### **Endotelial dysfunksjon som felles faktor?**

Patogenesen og mekanismene bak preeklampsi er foreløpig ikke avklart, men at generalisert endotelial dysfunksjon med vasospasme er fremtredende, synes å være vidt akseptert [65, 94].

Nåværende teorier rundt patogenesen heller mot at den er todelt: en maternell årsak og placentell årsak. Ved ”placentell preeklampsi” er det en abnormal utvikling av placenta med nedsatt uteroplacental blodforsyning som fører til en oksidativt stresset placenta. Altså en abnormal placenta i en normal kvinne. Ved den ”maternelle preeklampsien” eksisterer det en overveldende systemisk inflammatorisk respons med overvekt av oksidativt stress og lipid peroksidasjon i forhold til ett nedsatt antioksidantforsvar hos mor. Altså en normal placenta i en kvinne som har et forutgående problem, som hypertensjon, overvekt eller diabetes. Enhver normal graviditet innebærer økt systemisk inflammatorisk stress, men for noen, de med abnormal placenta og/eller preeksisterende sykdom, blir dette for mye.

Flere maternelle faktorer øker risikoen for å utvikle preeklampsi, bl.a. overvekt, diabetes, hypertensjon. De metabolske, endoteliale, vaskulære og inflammatoriske endringene ved preeklampsi er like de som skjer ved metabolsk syndrom, og da ved fedme, diabetes og kronisk hypertensjon. Mild systemisk inflammasjon er vanlig ved disse sykdommene [95]. Disse faktorene er også assosiert med utvikling av UARS og OSAS. Det er også foreslått at OSAS alene kan føre til endotelial dysfunksjon med påfølgende svekkelse i endotelial betinget vasodilatasjon i perifere motstandsår [13]. Dette forklares med økt frigjøring av oksygenradikaler ved apnøepisoder som fører til økt oksidativt stress [48]. Andre studier har også vist at pasienter med OSAS har lavere antioksidantkapasitet sammenlignet med friske individer. En studie har også vist bedring i antioksidantnivå ved å behandle OSAS med CPAP [50].

N Edwards *et al* har utført søvnundersøkelser og blodtrykksmålinger av kvinner med både preeklampsi og OSAS, og sammenlignet dem med en gruppe med bare OSAS. Pressorresponsene på obstruktive apnøer var mer uttalte hos preeklampsi-pasientene sammenlignet med pasientene med bare OSAS. Endringene i hjertefrekvens ved apnøepisoder var dog lik for de to gruppene, noe som tyder på at den økte pressorresponsen hos preeklamptikerne er et uttrykk for endret perifer vaskulær dynamikk [93]. Da det i en studie ble funnet endotelial dysfunksjon i forbindelse med søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser ved preeklampsi, kan en tenke seg at de søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelsene bidrar til den endoteliale dysfunksjonen ved preeklampsi [88].

### **Søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser, en årsak til abnormal placentautvikling?**

Selv om årsaken til ufullstendig placentautvikling ved preeklampsi foreløpig er uklar, har mange studier vist viktigheten av mors oksygenmetnings påvirkning av placentas utvikling. Oksygen synes å spille en nøkkelrolle i kontrollen av placentas utvikling gjennom å regulere transkripsjonen av flere gener, som VEGF og leptin [96-98]. Forhold ved lav oksygenmetning kan derfor tenkes å føre til unormal trofoblastformasjon som er karakteristisk for preeklampsi [99]. Det er lenge vært kjent at gravide kvinner som lever i høyden, på ca. 1600-4602m over havet med SpO<sub>2</sub> på ca. 95-80%, har kronisk hypoksemi. Disse har også høyere insidens av preeklampsi og intrauterine vekstretardasjon. [100, 101]. Men andre studier har vist at gravide kvinner som lever i høyden ikke har samme molekylære endringer som ved preeklampsi [102]. Man kunne tenke seg at søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser med påfølgende hypoksemi kunne føre til abnormal trofoblastproliferasjon. Men hypoksi som årsak til manglende trofoblastproliferasjon er bare en av mange teorier, og absolutt ikke den mest ledende teorien for øyeblikket. Dette er fortsatt et uavklart område, som mest sannsynlig har en heterogen forklaring. Det vil uansett trenge flere studier for å finne årsaken til ufullstendig placentautvikling.

### **Bidrar respirasjonsforstyrrelser ved preeklampsi til det økt blodtrykket?**

Det kan se ut som om gravide og gravide med preeklampsi i større grad er beskyttet mot hypoksi. Studiene har vist variable resultater med tanke på oksygenmetningsfall ved apnøepisoder. I studien til Edwards N *et al*, der det ble funnet episoder med økt motstand i de øvre luftveier og påfølgende blodtrykkøkning hos preeklamptikerne, fant man også en reduksjon i nasalt tidevolum (Vt) på ca. 10-20% i forbindelse med disse episodene. Denne reduksjonen i Vt ga ingen målbare endringer i SaO<sub>2</sub>, og vanligvis vil ikke en slik episode med økt motstand i de øvre luftveier gi hypoksi eller hyperkapni [43]. Men mye tyder på at man har lavere alveolære oksygenlagre ved preeklampsi. Det reduserte tidevolumet kunne derfor gi en marginal reduksjon av PaO<sub>2</sub> og en samtidig økning i PaCO<sub>2</sub>.

Virking av hyperkapni ved graviditet og preeklampsi er foreløpig uklar, men hos en ikkegravid person vil hyperkapni, selv om det bare er en liten økning i PaCO<sub>2</sub>, gi en klar økning i blodtrykk. Dette kan være en av årsakene til markert økning i blodtrykket ved respirasjonseventene hos preeklamptikerne [86].

En økning av CO<sub>2</sub> i blodet ved respirasjonseventer med samtidig økt vaskulær reaktivitet ved preeklampsi, vil kunne tenkes å gi et farlig økende blodtrykk i løpet av natten. Svingninger i det intratorakale trykket og gjentatte oppvåkninger og ved episoder med økt motstand i de øvre luftveier, kan også tenkes å bidra til det økte blodtrykket.

## Negative konsekvenser for foster?

Edwards *et al* viste i en annen studie at kvinner med preeklampsi hadde redusert minuttvolum under søvn i tillegg til økt perifer vaskulær motstand [9]. De fant at denne reduksjonen i minuttvolum stemte overens med fødselsvekten. Når man også har funnet at kvinner med preeklampsi har venstreforskyning av oksyhemoglobindissosiasjonskurven i motsetning til høyreforskyvning hos normalt gravide [59], kan det lett tenkes at oksygenforsyning til placenta og foster blir enda mer redusert, ettersom man ved en venstreforskyvning vanskeligere vil kunne avgi oksygen til vev.

## Hvordan kan det tenkes at CPAP-behandling hjelper på preeklampsi?

To studier med forsøksvis behandling av preeklampsi med CPAP er utført. Selv om man i teorien kunne frykte at CPAP-behandlingen kunne gi nedsatt minuttvolum og blodforsyning til placenta, viste en av disse studiene at minuttvolum heller økte ved bruk av CPAP, og at total perifer motstand ble redusert [93]. Den andre studien viste at bruk av CPAP om natten fjernet episoder med økt motstand i de øvre luftveier og blodtrykkøkningen i forbindelse med dette. Forskerne tenkte seg at CPAP eliminerer den partielle obstruksjonen med påfølgende normalisering av Vt. Ved normalisert Vt unngår en økning i PaCO<sub>2</sub>, og får dermed bedring av det nattlige blodtrykket [86]. CPAP-behandling vil også kunne eliminere det økte negative intratorakale trykket ved UAR/OSA og dermed motvirke oppvåkninger og normalisere hjertets funksjon.

## PROBLEM

Problemet med disse to studiene, og også mange av de andre studiene jeg har sett på, er at har for liten populasjon av pasienter til å kunne gi valid informasjon. Man kan også tenke seg at forfatterne tenderer mot å rapportere episoder med OSAS ved graviditet der det går galt, mens man overser dem det går bra med. Dessuten har ingen av studiene sett på preeklamptikere som behandles med CPAP over lengre tid, eller om denne behandlingen forlenger gestasjonstiden i forhold til preeklamptikere som ikke behandles. At slike studier ikke har vært utført, kan skyldes at preeklampsi oftest opptrer etter uke 37 (70%), da det er trygt å forløse barnet. Svært få kvinner får tidlig debuterende preeklampsi. Derfor kan det være vanskelig å gjennomføre store nok studier til å kunne se på om CPAP-behandling kan forlenge gestasjonstiden.

Det kan også være lett vint å trekke for raske konklusjoner ut fra resultatene i studiene. Mange bruker funnene til å støtte sin hypotese uten se på mulighetene til at det kan være en annen årsak som gir funnene. Dette blir enda mer sårbart ved små studier. For eksempel kan man tenke seg at det er andre årsaker til at CPAP-behandlingen senker blodtrykket enn ved å normaliserer Vt. Økt positivt intratorakalt trykk ved CPAP-behandling vil kunne gi nedsatt venøs tilbakestrømning og dermed nedsatt minuttvolum. Men som flere av studiene bemerker, er det svært lave CPAP-trykk som skal til for å normalisere respirasjonsforstyrrelsene i studiene, og de kan dermed ikke være eneste årsak til blodtrykkssenkningen [86]. Dessuten ble det funnet fall i urea verdier etter behandling med CPAP. Økende ureanivåer er en av viktige indikatorene for alvorlighetsgrad av preeklampsi [103, 104]. Fall i ureaverdier kan være et resultat av forbedret blodtrykkskontroll og bedret blodgjennomstrømning til nyrene, men kan også komme av redusert perifer motstand og igjen bedring i blodgjennomstrømning til nyrene.

Det kan også være risikabelt å trekke slutninger om påvirkning av fødselsvekt da denne normalt varierer mye og kan påvirkes av andre forhold som f. eks. røyking, overvekt hos mor og diabetes hos mor. Med tanke på fødselsvekt er det spesielt viktig å ha store studier for å unngå slike publikasjonsbias.

I mange av studiene der man ser på forekomst av respirasjonsforstyrrelser under søvn har man stort sett lett etter OSAS. Dette gjelder spesielt de eldre studiene. Disse har ikke hatt godt nok utstyr til å oppdage UARS. Det kan derfor se ut som om søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser er mindre forekommende under graviditet. Når man ser på de nyere studiene, ser det ut til at det er spesielt UARS som øker utover i graviditeten og ved preeklampsi.

Studiene har også diskutert om avflating av nasalluftstrømkurve kan tyde på økt motstand i de øvre luftveier. Dette er ikke overraskende da disse studiene ble utgitt i 2000-2001, omtrent samtidig med at de første studiene som konkluderer med at avflating av nasalluftstrømkurve kan tolkes som UAR ut.

## KONKLUSJON

Hypertensjon hos OSAS/UARS-pasienter kan ved preeklampsi og ved graviditetsrelatert hypertensjon bidra til det økte blodtrykket [9]. OSAS/UARS hos gravide kvinner vil på det nåværende tidspunkt sannsynligvis forbli udiagnostisert, hvis ikke apnèer oppdages [105]. Den gjeldende ide er at OSAS er uvanlig hos premenopausale kvinner og at kvinner rapporterer sjeldnere symptomer på OSAS, snorking og gispning enn menn [39, 40]. De symptomene som opptrer hos gravide med OSAS, er heller ikke så tydelige som hos befolkningen ellers [35].

Jeg vil derfor anbefale å inkludere spørsmål om kombinasjonen tretthet og snorking ved svangerskapskontroller. Indikasjonen for polysomnografi hos gravide pasienter bør være mer liberal. Den bør omfatte gravide med hypertensjon, gravide med tretthet og snorking og gravide med tidligere barn med uforklarlig IUGR. Dersom OSAS/UARS diagnostiseres, bør dette behandles med CPAP [14], som er trygt for mor og barn [72, 92].

Det ser ut til at det ved preeklampsi finnes en økt forekomst av UARS. Da det ved preeklampsi synes å være en økt sårbarhet for blodtrykksøkning ved respirasjonsforstyrrelser under søvn, bør disse undersøkes svært liberalt og deretter behandles med CPAP.

Med grunnlag i denne studien kan jeg ikke anbefale noen behandling for den underliggende årsaken til preeklampsi, som fortsatt er ukjent. Men ved CPAP-behandling kan man muligens forlenge tiden før forløsning ved preeklampsi ved å bedre kontrollen av blodtrykket. Det er derfor også mulig at CPAP-behandling kan bli rutinebehandling ved preeklampsi. Det hadde derfor vært ønskelig med en større og mer langsiktig studie, selv om dette kan vise seg å bli vanskelig på en så liten populasjon som vi har i Norge.

## REFERANSER

1. Worley, R.J., *Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension*. Clin Obstet Gynecol, 1984. **27**(4): p. 821-35.
2. Haram, K., et al., [*Pre-eclampsia--a review*]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2000. **120**(12): p. 1437-42.
3. Broughton Pipkin, F. and J.M. Roberts, *Hypertension in pregnancy*. J Hum Hypertens, 2000. **14**(10-11): p. 705-24.
4. Young, T., et al., *The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults*. N Engl J Med, 1993. **328**(17): p. 1230-5.
5. Loube, D.I., et al., *Self-reported snoring in pregnancy. Association with fetal outcome*. Chest, 1996. **109**(4): p. 885-9.
6. Franklin, K.A., et al., *Snoring, pregnancy-induced hypertension, and growth retardation of the fetus*. Chest, 2000. **117**(1): p. 137-41.
7. Harding, S.M., *Complications and consequences of obstructive sleep apnea*. Curr Opin Pulm Med, 2000. **6**(6): p. 485-9.
8. Redman, C.W. and I.L. Sargent, *Latest advances in understanding preeclampsia*. Science, 2005. **308**(5728): p. 1592-4.
9. Edwards, N., et al., *Hemodynamic responses to obstructive respiratory events during sleep are augmented in women with preeclampsia*. Am J Hypertens, 2001. **14**(11 Pt 1): p. 1090-5.
10. Redman, C.W., L.J. Beilin, and J. Bonnar, *Reversed diurnal blood pressure rhythm in hypertensive pregnancies*. Clin Sci Mol Med Suppl, 1976. **3**: p. 687s-689s.
11. Wilcox, I., et al., *Circadian rhythm of blood pressure in patients with obstructive sleep apnea*. Blood Press, 1992. **1**(4): p. 219-22.
12. Davies, C.W., et al., *Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects*. Thorax, 2000. **55**(9): p. 736-40.
13. Kato, M., et al., *Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea*. Circulation, 2000. **102**(21): p. 2607-10.
14. Sullivan, C.E., et al., *Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares*. Lancet, 1981. **1**(8225): p. 862-5.
15. Brown, M.A. and M. de Swiet, *Classification of hypertension in pregnancy*. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 1999. **13**(1): p. 27-39.
16. B. Lorentzen, P.Ø., A. Staff, JH. Seglem Mortensen. *Hypertensive Svangerskapskomplikasjoner. Oppdatert mai 2005. Veilderer i Fødselshjelp*. 2005 [cited].
17. Lyall, F. and I.A. Greer, *Pre-eclampsia: a multifaceted vascular disorder of pregnancy*. J Hypertens, 1994. **12**(12): p. 1339-45.
18. Roberts, J.M. and C.W. Redman, *Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension*. Lancet, 1993. **341**(8858): p. 1447-51.
19. Redman, C.W., *Immunological aspects of pre-eclampsia*. Baillieres Clin Obstet Gynaecol, 1992. **6**(3): p. 601-15.

20. Brown, M.A., *Pre-eclampsia: a lifelong disorder*. Med J Aust, 2003. **179**(4): p. 182-3.
21. Austgulen, R., [*Recent knowledge on mechanisms underlying development of pre-eclampsia*]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2004. **124**(1): p. 21-4.
22. Lyall, F., *Mechanisms regulating cytotrophoblast invasion in normal pregnancy and pre-eclampsia*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2006. **46**(4): p. 266-73.
23. Red-Horse, K., et al., *Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface*. J Clin Invest, 2004. **114**(6): p. 744-54.
24. Haram, K., L. Bjorge, and K. Guttu, [*Pathophysiology and clinical manifestations in pre-eclampsia*]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2000. **120**(12): p. 1426-31.
25. Broughton Pipkin, F., *Risk factors for preeclampsia*. N Engl J Med, 2001. **344**(12): p. 925-6.
26. Moodley, J., *Maternal deaths associated with hypertensive disorders of pregnancy: a population-based study*. Hypertens Pregnancy, 2004. **23**(3): p. 247-56.
27. Lipstein, H., C.C. Lee, and R.S. Crupi, *A current concept of eclampsia*. Am J Emerg Med, 2003. **21**(3): p. 223-6.
28. Duley, L., S. Meher, and E. Abalos, *Management of pre-eclampsia*. Bmj, 2006. **332**(7539): p. 463-8.
29. Landmark, K., [*Magnesium in pre-eclampsia/eclampsia*]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2003. **123**(8): p. 1084-5.
30. Sibai, B.M., *Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia*. Obstet Gynecol, 2003. **102**(1): p. 181-92.
31. Nesheim, B.I., [*Acetylsalicylic acid against pre-eclampsia?*]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2002. **122**(21): p. 2116-7.
32. Shepard, J.W., Jr., et al., *Evaluation of the upper airway in patients with obstructive sleep apnea*. Sleep, 1991. **14**(4): p. 361-71.
33. Gislason, T., et al., *Snoring, hypertension, and the sleep apnea syndrome. An epidemiologic survey of middle-aged women*. Chest, 1993. **103**(4): p. 1147-51.
34. Bliwise, D.L., J.C. Nekich, and W.C. Dement, *Relative validity of self-reported snoring as a symptom of sleep apnea in a sleep clinic population*. Chest, 1991. **99**(3): p. 600-8.
35. Larsson, L.G., et al., *Gender differences in symptoms related to sleep apnea in a general population and in relation to referral to sleep clinic*. Chest, 2003. **124**(1): p. 204-11.
36. Guilleminault, C., A. Tilkian, and W.C. Dement, *The sleep apnea syndromes*. Annu Rev Med, 1976. **27**: p. 465-84.
37. Lewis, K.L., *Apneas, hypopneas, and respiratory effort-related arousals: moving closer to a standard*. Curr Opin Pulm Med, 2002. **8**(6): p. 493-7.
38. Skatvedt, O., et al., *Utredning og behandling av søvnrelatert respirasjonsbesvær hos voksne og barn*, in *Skriftserie for leger: Utdanning og kvalitetsutvikling, 2002*. 2002, Legeforeningen.
39. Redline, S., et al., *Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. **149**(3 Pt 1): p. 722-6.
40. Edwards, N., I. Wilcox, and C.E. Sullivan, *Sleep apnoea in women*. Thorax, 1998. **53 Suppl 3**: p. S12-5.

41. Exar, E.N. and N.A. Collop, *The upper airway resistance syndrome*. Chest, 1999. **115**(4): p. 1127-39.
42. Hahn, P.Y., L.J. Olson, and V.K. Somers, *Cardiovascular complications of obstructive sleep apnea*, in *Sleep. A Comprehensive Handbook.*, T. Lee-Chiong, Editor. 2006, John Wiley & Sons, Inc.
43. Guilleminault, C., et al., *Heart rate variability, sympathetic and vagal balance and EEG arousals in upper airway resistance and mild obstructive sleep apnea syndromes*. Sleep Med, 2005. **6**(5): p. 451-7.
44. Guilleminault, C., et al., *Upper airway resistance syndrome, nocturnal blood pressure monitoring, and borderline hypertension*. Chest, 1996. **109**(4): p. 901-8.
45. Partinen, M. and T. Telakivi, *Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome*. Sleep, 1992. **15**(6 Suppl): p. S1-4.
46. Grunstein, R., et al., *Snoring and sleep apnoea in men: association with central obesity and hypertension*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1993. **17**(9): p. 533-40.
47. Parish, J.M. and V.K. Somers, *Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease*. Mayo Clin Proc, 2004. **79**(8): p. 1036-46.
48. Barbe, F., A. Barcelo, and J.M. Montserrat, *Sleep apnoea syndrome: a look at ethnicity, pathogeny and potential therapeutic approaches*. Sleep Med Rev, 2005. **9**(6): p. 415-8.
49. Kasasbeh, E., D.S. Chi, and G. Krishnaswamy, *Inflammatory aspects of sleep apnea and their cardiovascular consequences*. South Med J, 2006. **99**(1): p. 58-67; quiz 68-9, 81.
50. Barcelo, A., et al., *Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment*. Eur Respir J, 2006. **27**(4): p. 756-60.
51. Lorino, A.M., et al., *Effects of nasal prongs on nasal airflow resistance*. Chest, 2000. **118**(2): p. 366-71.
52. Aittokallio, T., et al., *Analysis of inspiratory flow shapes in patients with partial upper-airway obstruction during sleep*. Chest, 2001. **119**(1): p. 37-44.
53. Strohl, K.P. and S. Redline, *Nasal CPAP therapy, upper airway muscle activation, and obstructive sleep apnea*. Am Rev Respir Dis, 1986. **134**(3): p. 555-8.
54. Teschler, H., et al., *Automated continuous positive airway pressure titration for obstructive sleep apnea syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 1996. **154**(3 Pt 1): p. 734-40.
55. Craig, D.B. and M.A. Toole, *Airway closure in pregnancy*. Can Anaesth Soc J, 1975. **22**(6): p. 665-72.
56. Contreras, G., et al., *Ventilatory drive and respiratory muscle function in pregnancy*. Am Rev Respir Dis, 1991. **144**(4): p. 837-41.
57. Yannone, M.E., *Plasma progesterone levels in normal pregnancy, labor, and the puerperium. I. Method of assay*. Am J Obstet Gynecol, 1968. **101**(8): p. 1054-7.
58. White, D.P., et al., *Sexual influence on the control of breathing*. J Appl Physiol, 1983. **54**(4): p. 874-9.
59. Kambam, J.R., et al., *Effect of normal and preeclamptic pregnancies on the oxyhemoglobin dissociation curve*. Anesthesiology, 1986. **65**(4): p. 426-7.
60. Edwards, N., et al., *Sleep disordered breathing and pregnancy*. Thorax, 2002. **57**(6): p. 555-8.

61. Holdcroft, A., et al., *Airway closure and pregnancy*. *Anaesthesia*, 1977. **32**(6): p. 517-23.
62. Prodromakis, E., et al., *Arterial oxygen tension during sleep in the third trimester of pregnancy*. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2004. **83**(2): p. 159-64.
63. Archer, G.W., Jr. and G.F. Marx, *Arterial oxygen tension during apnoea in parturient women*. *Br J Anaesth*, 1974. **46**(5): p. 358-60.
64. Izci, B., et al., *The upper airway in pregnancy and pre-eclampsia*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003. **167**(2): p. 137-40.
65. Broughton Pipkin, F., *The hypertensive disorders of pregnancy*. *Bmj*, 1995. **311**(7005): p. 609-13.
66. Bende, M. and T. Gredmark, *Nasal stuffiness during pregnancy*. *Laryngoscope*, 1999. **109**(7 Pt 1): p. 1108-10.
67. Santiago, J.R., et al., *Sleep and sleep disorders in pregnancy*. *Ann Intern Med*, 2001. **134**(5): p. 396-408.
68. Mabry, R.L., *Rhinitis of pregnancy*. *South Med J*, 1986. **79**(8): p. 965-71.
69. Izci, B., et al., *Sleep-disordered breathing and upper airway size in pregnancy and post-partum*. *Eur Respir J*, 2006. **27**(2): p. 321-7.
70. Joel-Cohen, S.J. and A. Schoenfeld, *Fetal response to periodic sleep apnea: a new syndrome in obstetrics*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1978. **8**(2): p. 77-81.
71. Sherer, D.M., C.B. Caverly, and J.S. Abramowicz, *Severe obstructive sleep apnea and associated snoring documented during external tocography*. *Am J Obstet Gynecol*, 1991. **165**(5 Pt 1): p. 1300-1.
72. Charbonneau, M., et al., *Obstructive sleep apnea during pregnancy. Therapy and implications for fetal health*. *Am Rev Respir Dis*, 1991. **144**(2): p. 461-3.
73. Lefcourt, L.A. and J.F. Rodis, *Obstructive sleep apnea in pregnancy*. *Obstet Gynecol Surv*, 1996. **51**(8): p. 503-6.
74. Schoenfeld, A., et al., *Obstructive sleep apnea (OSA)-implications in maternal-fetal medicine. A hypothesis*. *Med Hypotheses*, 1989. **30**(1): p. 51-4.
75. Conti, M., et al., *Sleep apnoea syndrome in pregnancy: a case report*. *Eur J Anaesthesiol*, 1988. **5**(2): p. 151-4.
76. Hastie, S.J., et al., *Obstructive sleep apnoea during pregnancy requiring tracheostomy*. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1989. **29**(3 Pt 2): p. 365-7.
77. Domingo, C., et al., *Snoring, obstructive sleep apnea syndrome, and pregnancy*. *Int J Gynaecol Obstet*, 2006. **93**(1): p. 57-9.
78. Maasilta, P., et al., *Sleep-related disordered breathing during pregnancy in obese women*. *Chest*, 2001. **120**(5): p. 1448-54.
79. Hertz, G., et al., *Sleep in normal late pregnancy*. *Sleep*, 1992. **15**(3): p. 246-51.
80. Brownell, L.G., P. West, and M.H. Kryger, *Breathing during sleep in normal pregnant women*. *Am Rev Respir Dis*, 1986. **133**(1): p. 38-41.
81. Bourne, T., et al., *Nocturnal hypoxaemia in late pregnancy*. *Br J Anaesth*, 1995. **75**(6): p. 678-82.
82. Kowall, J., et al., *Precipitation of obstructive sleep apnea during pregnancy*. *Obstet Gynecol*, 1989. **74**(3 Pt 2): p. 453-5.
83. Edwards, N., et al., *Severity of sleep-disordered breathing improves following parturition*. *Sleep*, 2005. **28**(6): p. 737-41.
84. Zhu, W. and C. Shu, [*Obstructive sleep apnea of gestational period*]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*, 2002. **16**(6): p. 295-6.

85. Guilleminault, C., et al., *Normal pregnancy, daytime sleeping, snoring and blood pressure*. Sleep Med, 2000. **1**(4): p. 289-297.
86. Edwards, N., et al., *Nasal continuous positive airway pressure reduces sleep-induced blood pressure increments in preeclampsia*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **162**(1): p. 252-7.
87. Connolly, G., et al., *Inspiratory flow limitation during sleep in pre-eclampsia: comparison with normal pregnant and nonpregnant women*. Eur Respir J, 2001. **18**(4): p. 672-6.
88. Yinon, D., et al., *Pre-eclampsia is associated with sleep-disordered breathing and endothelial dysfunction*. Eur Respir J, 2006. **27**(2): p. 328-33.
89. Awe, R.J., et al., *Arterial oxygenation and alveolar-arterial gradients in term pregnancy*. Obstet Gynecol, 1979. **53**(2): p. 182-6.
90. Cheun, J.K. and K.T. Choi, *Arterial oxygen desaturation rate following obstructive apnea in parturients*. J Korean Med Sci, 1992. **7**(1): p. 6-10.
91. Oleszczuk, J., et al., *Pregnancy in obstructive sleep apnoea syndrome under treatment with nCPAP*. Zentralbl Gynakol, 1998. **120**(2): p. 71-4.
92. Guilleminault, C., M. Kreutzer, and J.L. Chang, *Pregnancy, sleep disordered breathing and treatment with nasal continuous positive airway pressure*. Sleep Med, 2004. **5**(1): p. 43-51.
93. Blyton, D.M., C.E. Sullivan, and N. Edwards, *Reduced nocturnal cardiac output associated with preeclampsia is minimized with the use of nocturnal nasal CPAP*. Sleep, 2004. **27**(1): p. 79-84.
94. Perloff, D., *Hypertension and pregnancy-related hypertension*. Cardiol Clin, 1998. **16**(1): p. 79-101.
95. Borzychowski, A.M., I.L. Sargent, and C.W. Redman, *Inflammation and pre-eclampsia*. Semin Fetal Neonatal Med, 2006. **11**(5): p. 309-16.
96. James, J.L., P.R. Stone, and L.W. Chamley, *The regulation of trophoblast differentiation by oxygen in the first trimester of pregnancy*. Hum Reprod Update, 2006. **12**(2): p. 137-44.
97. Challier, J.C. and S. Uzan, *[The human placenta and its pathologies: focus on oxygen]*. Med Sci (Paris), 2003. **19**(11): p. 1111-20.
98. Lash, G.E., et al., *Vascular endothelial growth factor and placental growth factor release in cultured trophoblast cells under different oxygen tensions*. Growth Factors, 2002. **20**(4): p. 189-96.
99. Kudo, Y., et al., *Hypoxia alters expression and function of syncytin and its receptor during trophoblast cell fusion of human placental BeWo cells: implications for impaired trophoblast syncytialisation in pre-eclampsia*. Biochim Biophys Acta, 2003. **1638**(1): p. 63-71.
100. Moore, L.G., et al., *Infant birth weight is related to maternal arterial oxygenation at high altitude*. J Appl Physiol, 1982. **52**(3): p. 695-9.
101. Kruger, H. and J. Arias-Stella, *The placenta and the newborn infant at high altitudes*. Am J Obstet Gynecol, 1970. **106**(4): p. 586-91.
102. Marks, L., et al., *Endothelial activation and cell adhesion molecule concentrations in pregnant women living at high altitude*. J Soc Gynecol Investig, 2006. **13**(6): p. 399-403.
103. Lam, C., et al., *Uric acid and preeclampsia*. Semin Nephrol, 2005. **25**(1): p. 56-60.
104. Broughton Pipkin, F., *Uric acid, endothelial dysfunction and pre-eclampsia*. J Hypertens, 2004. **22**(2): p. 237-9.

105. Scharf, S.M., et al., *Screening for subclinical sleep-disordered breathing*. *Sleep*, 1990. **13**(4): p. 344-53.