

**ARI YLIKOSKI**

LT  
Vitalmed tutkimuskeskus,  
Helsingin uniklinikka

**MARKKU PARTINEN**

professori  
Vitalmed tutkimuskeskus,  
Helsingin uniklinikka  
Helsingin yliopisto, neurotieteiden  
osasto, Clincium

## Neurodegeneraatio ja uni

- Unettomuuden lisääntyminen ja yöunen rikkonaisuus ovat tavallisia sekä ikääntymiseen että neurodegeneraatioon liittyviä vaivoja.
- Ihmisen ikääntyessä useat välittäjäaineet vähenevät, kuten myös hermosolut erityisesti sinitumakkeessa ja hypothalamuksen tumakkeissa.
- Kohorttitutkimuksissa on havaittu, että unihäiriöt edeltävät usein neurodegeneratiivisten sairauksien tyypillisiä ydinoireita.
- Uuden tutkimustiedon mukaan unihäiriöt voivat altistaa neurodegeneratiivisille sairauksille ja pahentaa niitä. Unihäiriöt kuuluvat näiden sairauksien hoidettavissa oleviin riskitekijöihin.
- Uni tai sen puute saattavat suojata neurodegeneraatiolta tai altistaa sille usealla eri mekanismilla.

Jo vuosikymmeniä on tiedetty, että uni voi häiriintyä monissa eri sairauksissa. Viime vuonna on saatu lisänäyttöä siitä, että syy-seuraussuhde voi olla myös päinvastainen. Huonolaatuisen yöunen tiedetään altistavan esimerkiksi masennukselle.

Uudet tutkimukset ovat tuoneet lisätietoa myös unihäiriöiden (taulukko 1) yhteydestä neurodegeneraatioon (taulukko 2).

Unihäiriöiden määrä on kasvussa. Esimerkiksi Yhdysvalloissa unettomuus lisääntyi vuo-

unen (N1–2) määrä kasvaa. REM-unen kokonaisaika säilyy muuttumattomana.

Ikääntymien voi vaikuttaa sekä sirkadiaanisen rytmin että homeostaattisen unipaineen säätelyyn. Sirkadiaanista rytmiä heijastelee mm. melatoniinin erityy. Yöllisen melatoniinin määrä on huipussaan 4–7-vuotiailla lapsilla ja alkaa vähentyä murrosiän alettua. 55 ikävuoden jälkeen melatoniinin erityy on terveellä ihmisellä jo hyvin vähäistä ja yli 70-vuotiailla sen pitoisuus voi olla lähes sama yöllä ja päivällä (4).

Unihäiriödiagnoosit yleistyvät iän myötä. Uniapnean esiintyvyys kasvaa 60 ikävuoteen asti, jolloin siitä kärsii joka viides. Levottomat jalat -oireyhtymän esiintyvyyden huippu, 7–8 %, saavutetaan 80 ikävuoteen mennessä. Unihäiriötä lisääviä ulkoisia tekijöitä ovat esimerkiksi riittämätön liikunnan ja etenkin laitoshoitopotilailla päiväaikaisen valon määrä.

### Patofysiologia

Monet aivoalueet ja välittäjäaineet osallistuvat uni-valvejärjestelmän säätelyyn (kuva 1). Niin ikääntyminen kuin neurodegeneratiiviset sairaudetkin vaikuttavat niiden toimintaan. Viimeaikaiset katsaukset painottavat erityisesti hypothalamuksen ja sinitumakkeen merkitystä.

### Galaniini

Anteriorisen hypothalamuksen ventrolateraalisen preoptisen alueen (VLPO) galaniinivälitteiset hermosolut säätelevät retikulaarisen aktiivisjärjestelmän (RAS) toimintaa estäen unen rikkonaisuutta ja vaalien unen määrää. Normaalisissa ikääntymisissä nämä hermosolut alkavat vähentyä 50 ikävuoden jälkeen.

### *Moni sairaus vahingoittaa uni-valverytmille tärkeitä hypokreetiinisoluja.*

desta 2002 vuoteen 2012 koko väestössä 17 %:sta 19 %:iin ja haittaava päiväaikainen väsymys 10 %:sta 13 %:iin. Suurin muutos oli 25–34-vuotiaiden aikuisten väsymyksen lisääntyminen noin 50 % (3).

### Ikääntymisen vaikutus uneen

Ikä on neurodegeneratiivisten sairauksien tärkein yksittäinen riskitekijä. Ikääntyminen vaikuttaa myös uneen esimerkiksi lisäämällä unettomuutta, yöunen rikkonaisuutta ja valvomista. Unen tehokkuus, joka lasketaan jakamalla unessa vietetty aika vuoteessa vietetyllä ajalla, vähenee iän myötä tasaisesti nuorten aikuisten 90–95 %:sta yli 80-vuotiaiden alle 80 %:iin. Unen kokonaisaika ja REM-unen viive lyhenevät ja syvän (N3) ja REM-unen osuudet pienevät 60 ikävuoteen saakka (4). Samalla kevyen

## KIRJALLISUUTTA

- 1 Darien IL. The International Classification of Sleep Disorders, Third Edition (ICSD-3). American Academy of Sleep Medicine 2014.
- 2 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Unitutkimusseura ry:n asettama työryhmä. Unettomuus. Käypä hoito -suositus 3.12.2015. www.kaypahoito.fi
- 3 Ford ES ym. Trends in insomnia and excessive daytime sleepiness among U.S. adults from 2002 to 2012. *Sleep Med* 2015;16:372–8.
- 4 Kryger M, Roth T, Dement W. Principles and Practice of Sleep Medicine, 5. painos. Elsevier 2010: 1766.
- 5 Lim AS ym. Sleep is related to neuron numbers in the ventrolateral preoptic/intermediate nucleus in older adults with and without Alzheimer's disease. *Brain*, 2014;137:2847–61.
- 6 Elliott-Hunt CR ym. Endogenous galanin protects mouse hippocampal neurons against amyloid toxicity in vitro via activation of galanin receptor-2. *J Alzheimers Dis* 2011;25:e455–62. Doi: 10.3233
- 7 Liguori C ym. Orexinergic system dysregulation, sleep impairment, and cognitive decline in Alzheimer disease. *JAMA Neurol* 2014;71:1498–505.
- 8 Wienecke M ym. Progressive dopamine and hypocretin deficiencies in Parkinson's disease: is there an impact on sleep and wakefulness? *J Sleep Res* 2012;21:710–7.
- 9 Van Someren EJ. Circadian and sleep disturbances in the elderly. *Exp Gerontol* 2000;35:1229–37.
- 10 Zhou JN ym. Early neuropathological Alzheimer's changes in aged individuals are accompanied by decreased cerebrospinal fluid melatonin levels. *J Pineal Res* 2003;35:125–30.
- 11 Lim AS ym. 24-hour rhythms of DNA methylation and their relation with rhythms of RNA expression in the human dorsolateral prefrontal cortex. *PLoS Genet* 2014;10:e1004792. doi: 10.1371
- 12 Braak H ym. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *J Neuropathol Exp Neurol* 2011;70:960–9.
- 13 Braak H, Del Tredici K. The preclinical phase of the pathological process underlying sporadic Alzheimer's disease. *Brain* 2015;138:2814–33.
- 14 Goudsmit J. The incubation period of Alzheimer's disease and the timing of tau versus amyloid misfolding and spreading within the brain. *Eur J Epidemiol* 2016;2:99–105.
- 15 Ross JA, McGonigle P, Van Bockstaele EJ. Locus Coeruleus, norepinephrine and Abeta peptides in Alzheimer's disease. *Neurobiol Stress* 2015;2:73–84.

Alzheimer-potilailla VLPO:n hermosolujen on havaittu vähenevän jopa puoleen ikäverrokkien solumäärästä (5). Koe-eläimillä galaniinin tiedetään suojaavan hippokampusta liiallisen glutamaatin, alkaloidin tai amyloidi-beetan käynnistämältä solukuolemalta (6). Koska hippokampuksen kudokset on varhaisimpia Alzheimerin taudin muutoksia, galaniini tai sen vaikutusta matkiva hoito voisi teoriassa viivästyttää Alzheimerin taudin oireiden kehitystä.

### Hypokretiini

Perifornikaalisen ja lateraalisen hypotalamuksen hypokretiini-neuropeptidillä (toiselta nimeltä oreksiini) viestivä järjestelmä löydettiin vuonna 1998. Se säätelee energiatasapainoa, uni-valverytmiä ja motivaatiota. Esimerkiksi nälkä, valvominen ja kokaiini muovaavat pitkäkestoisesti järjestelmän toimintaa.

Moni sairaus vahingoittaa hypokretiinisoluja. Narkolepsia-katapleksia (tyyppi 1) niistä on hävinnyt vähintään 90 % ja narkolepsia ilman katapleksia (tyyppi 2) arviolta 30 %. Parkinsonin taudissa ja Lewyn kappale -taudissa hypokretiinisoluista on tuhoutunut arviolta 50–60 %, Alzheimerin taudissa 40 % ja Huntingtonin taudissa 30 %.

Tuoreessa tutkimuksessa havaittiin keskivaikeaa Alzheimerin tautia sairastavien selkäydinnesteen hypokretiinipitoisuuden kasvaneen (7). Pitoisuus korreloi tau- ja fosfo-tau-pitoisuuksien, mutta ei beeta-amyloidi 42 -pitoisuuden kanssa. Lievää Alzheimerin tautia sairastavien potilaiden (Mini-Mental State Examination, MMSE pistemäärä  $\geq 21$ ) ja terveiden verrokkien hypokretiinipitoisuudessa ei ollut merkitsevää eroa.

Toisessa tutkimuksessa selkäydinnesteen hypokretiinipitoisuus näytti Parkinsonin taudin edetessä pienentyvän (8) ja tätä kiihdyttivät masennus ja nukahtamiskohtaukset. Sairauden alkuvaiheessa vähenemistä ei todettu. Tutkitavien määrä oli kuitenkin pieni.

### Meltoniini

Hypotalamuksen suprakiasmaattinen tumake kelloittaa elimistön sirkadiaanisen 24 tunnin uni-valverytmin. Tumake säätelee käpyrauhasen toimintaa siten, että sen meltoniinin erityys on korkeimmillaan yöllä klo 2–4 aikaan. Ikääntyessä erityys vähenee etenkin yöllä, min-

kä arvellaan johtavan sirkadiaanisen rytmin häiriöön jopa 80 %:lla yli 65-vuotiaista (9).

Alzheimerin taudissa sirkadiaanisen rytmin muutos on suurempi kuin samanikäisillä verrokeilla ja se tapahtuu jo ennen muistihäiriöoireiden ilmenemistä (10).

Keskuskellon kellogeenit aktivoituvat suoraan valon vaikutuksesta ja epäsuoraan talamuksesta tai saumatumakkeesta tulevista aikamerkeistä. Kellogeenien toiminnan on osoitettu olevan riippuvainen DNA:n metylaation rytmistä, jonka sykli on yleensä noin 24 tuntia, mutta joka voi muuttua epigeneettisesti. Aivokuoren neuropatologiset löydökset osoittavat DNA:n metylaatiorytmin amplitudin pienentyneen Alzheimerin tautia sairastavilla (11).

## TAULUKKO 1.

### Kansainvälisen unihäiriöluokituksen pääluokat (1).

Unihäiriöiden syyt ovat moninaiset (2). Sekä liikaunisuus että unettomuus voivat johtua psykologisista tekijöistä, spesifisistä unihäiriöistä tai somaattisista (kuten esimerkiksi neurodegeneratiivisista) sairauksista.

- 1) unettomuus
- 2) unenaikaiset hengityshäiriöt
- 3) keskushermostoperäiset liikaunisuushäiriöt
- 4) sirkadiaanisen uni-valverytmin häiriöt
- 5) unenaikaiset erityyshäiriöt eli parasomniat
- 6) unenaikaiset liikehäiriöt
- 7) muut unihäiriöt
- 8) pääasiassa nukkumisen aikana ilmenevät ja/tai unta huonontavat elimelliset sairaudet

## TAULUKKO 2.

### Neurodegeneratiivisten sairauksien kirjo. Kullakin sairaudella on oma patofysiologiansa, oireistonsa ja riskitekijänsä.

amyloidopatia (Alzheimerin tauti)  
synkleeinopatiat (Parkinsonin tauti, monisysteemiatrofia ja Lewyn kappale -tauti)  
tauopatiat (otsa-ohimolohkodementia, kortikobasaalinen rappeuma ja etenevä supranukleaarinen halvaus)  
TDP43-dysfunktiot (otsa-ohimolohkodementia, amyotrofinen lateraaliskleroosi)  
huntingtiin kertyminen (Huntingtonin tauti)

- 16 Takahashi J ym. Detection of changes in the locus coeruleus in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: high-resolution fast spin-echo T1-weighted imaging. *Geriatr Gerontol Int* 2015;15:334–40.
- 17 Zarow C ym. Neuronal loss is greater in the locus coeruleus than nucleus basalis and substantia nigra in Alzheimer and Parkinson diseases. *Arch Neurol* 2003;60:337–41.
- 18 Srinivasan J, Schmidt WJ. Potentiation of parkinsonian symptoms by depletion of locus coeruleus noradrenaline in 6-hydroxydopamine-induced partial degeneration of substantia nigra in rats. *Eur J Neurosci* 2003;17:2586–92.
- 19 Delaville C, Deurwaerdere PD, Benazzou A. Noradrenaline and Parkinson's disease. *Front Syst Neurosci* 2011;5:e31. doi: 10.3389
- 20 Wang JL ym. Suprachiasmatic neuron numbers and rest-activity circadian rhythms in older humans. *Ann Neurol* 2015;78:317–22.
- 21 Chang WP ym. Sleep apnea and the risk of dementia: a population-based 5-year follow-up study in Taiwan. *PLoS One* 2013;8:e78655. doi: 10.1371

Parkinsonin taudissa sen sijaan sirkadiaaninen rytmi säilyy, vaikka melatoniinin pitoisuusvaihtelut ovat pienempiä kuin ikäverrokeilla. Poikkeavaa päiväaikaista väsymystä esiintyy 50 %:lla Parkinson-potilaista. Se on yhdistetty sekä melatoniinin kokonaisuutensa että pitoisuusvaihtelujen pienentymiseen.

Huntingtonin taudissa puolestaan vuorokausirytmii on viivästynyt 1,5 tunnilla, mikä johtuu melatoniinin erityksen alkamisajan siirtymisestä.

### Noradrenaliini

Aivorungossa sijaitseva sinitumake on valveen ylläpidon kannalta tärkeimpiä aivotumakkeita. Sen noradrenergiset radat hillitsevät GABAergisiä hermosoluja otsalohkon alaosassa ja hypotalamuksen VLPO-alueella. Lisäksi ne kiihdyttävät serotonergisiä hermosoluja saumatumakkeessa ja säätelevät aivorungon (peduncularis pontis -tumake ja dorsolateraalinen tegmentum) kolinergisiä hermosoluja, jotka ovat aktiivisia valveilla ja REM-unessa.

Sinitumake on ensimmäisiä Alzheimerin taudissa vaurioituvia aivoalueita. Tumakkeesta

on löydetty jo taudin esiasteessa tau-proteiini-vyyhdin alkuja, jotka mahdollisesti edeltävät amyloidiplakkien kertymistä (12). Onkin mahdollista, että Alzheimerin taudin patogeneesi alkaa aivojen syvistä osista eikä ohimolohkon kuorikerroksesta, kuten tähän asti on ajateltu (13). On kuitenkin vielä epäselvää, alkaako Alzheimerin tauti nuorella iällä tau-proteiinin esi-vyyhdeistä, keski-iässä beeta-amyloidin leviämisestä, vanhemmalla iällä molempien yhteisvaikutuksesta, vai ovatko ne molemmat sittenkin vain myötävaikuttavia tekijöitä – ja todellinen syy jokin muu (14).

Sinitumakkeen hermosolujen määrä vähentyy Alzheimerin taudissa noin puoleen (15), mikä vaikuttaa merkittävästi noradrenaliinin määrään ja siten myös kognitiivisiin oireisiin, kuten agitaatioon ja aggressiivisuuteen (16).

Parkinsonin taudissa sinitumakkeessa tapahtuu solukuolemaa noin 80 % enemmän kuin ikäverrokeilla (17), liikesäätelylle tärkeässä mustatumakkeessa 60 % enemmän. Koska sinitumakkeen tiedetään vaikuttavan mustatumakkeen toimintaan (18), on esitetty, että sinitumakkeen muutokset olisivat useimmiten edellytys Parkinsonin taudin luonnolliselle kululle (19). Haittaava päiväaikainen väsymys sekä toiminnanohjauksen ja tarkkaavaisuuden vaikeudet voisivat johtua juuri sinitumakkeen noradrenergisen viestinnän häiriöistä.

### Serotoniini

Vuorokausirytmii on viivästynyt Alzheimerin taudissa noin kolmella tunnilla. Tähän, kuten myös tautiin liittyvään niin sanottuun aurin-gonlaskuilmioon (agitoituminen, sekavuus ja vaeltelu illalla muiden perheenjäsenten jo mentyä nukkumaan), voi olla syytä saumatumakkeen serotonergisten solujen väheneminen (20). Parkinsonin taudissa saumatumakkeen muutokset eivät vaikuta unihäiriöiden esiintymiseen.

### Kuinka uni vaikuttaa aivojen rappeutumiseen?

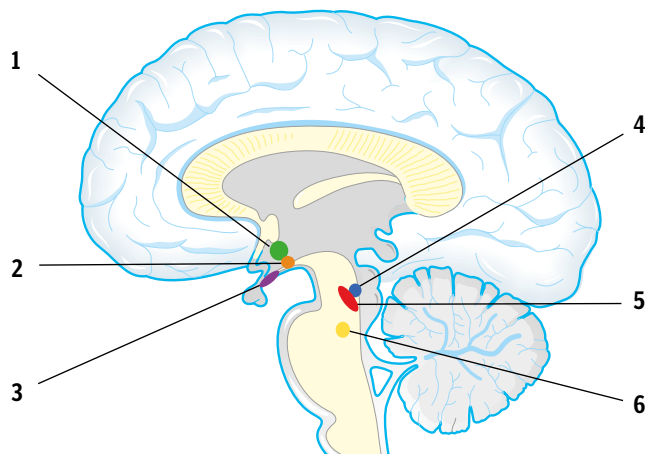
Uni tai sen puute saattavat suojata neurodegeneraatiolta tai altistaa sille usealla eri mekanismilla.

Aivojen happimetabolia näyttää vähenevän 25 % ja glukoosimetabolia 40 % syvässä N3-vaiheen unessa. Lähes 90 % aivojen energiakulutuksesta aiheutuu hermosolujen toiminnasta,

KUVA 1.

### Sagittaalikuva aivoista: uni-valvejärjestelmän keskeiset säätelijät (28).

- 1) hypotalamuksen hypokretiini (toiselta nimeltä oreksiini) ja galaniini
- 2) hypotalamuksen tuberomamillaarisen tumakkeen histamiini
- 3) etuaivojen alaosassa sijaitsevan Meynertin tumakkeen asetyylikoliini
- 4) aivojen keskiharmaan dopamiini
- 5) aivorungon dorsaalisen saumatumakkeen (nucleus raphe) serotoniini
- 6) aivorungon sinitumakkeen (locus coeruleus) noradrenaliini



- 22 Yeh NC ym. Increased Risk of Parkinson's Disease in Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Population-Based, Propensity Score-Matched, Longitudinal Follow-Up Study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2293. doi: 10.1097
- 23 Domhoff GW, Fox KC. Dreaming and the default network: A review, synthesis, and counterintuitive research proposal. *Conscious Cogn* 2015;33:342–53.
- 24 Buckner RL ym. Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J Neurosci* 2005;25:7709–17.
- 25 Zhao L ym. Cortical Structural Connectivity Alterations in Primary Insomnia: Insights from MRI-Based Morphometric Correlation Analysis. *Biomed Res Int* 2015;2015: e817595. doi: 10.1155
- 26 Suh S ym. Cortical Thinning and Altered Cortico-Cortical Structural Covariance of the Default Mode Network in Patients with Persistent Insomnia Symptoms. *Sleep* 2016;39:161–71.
- 27 Fortier-Brochu E, Morin CM. Cognitive impairment in individuals with insomnia: clinical significance and correlates. *Sleep* 2014;37:1787–98.
- 28 Stern AL, Naidoo N. Wake-active neurons across aging and neurodegeneration: a potential role for sleep disturbances in promoting disease. *Springerplus* 2015;4:e25. doi: 10.1186
- 29 Kang JE ym. Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science* 2009;326:1005–7.
- 30 Kress BT ym. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Ann Neurol* 2014;76:845–61.
- 31 Ooms S ym. Effect of 1 night of total sleep deprivation on cerebrospinal fluid beta-amyloid 42 in healthy middle-aged men: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2014;71:971–7.
- 32 Xie L ym. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science* 2013;342:373–7.
- 33 Imeri L, Opp MR. How (and why) the immune system makes us sleep. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:199–210.
- 34 Mullington J ym. Dose-dependent effects of endotoxin on human sleep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;278:R947–55.
- 35 Streit WJ ym. Microglial pathology. *Acta Neuropathol Commun* 2014;2:e142. doi: 10.1186

joten syvä N3-uni voi suojata aivoja toksiinien, kuten beeta-amyloidin, kertymiseltä ja amyloidiplakkien muodostumiselta.

Pitkäkestoisen univajeen ja unihäiriöiden osuudesta neurodegeneratiivisissa sairauksissa on esitetty erilaisia hypoteeseja.

### Tau-hypoteesi

Tau-hypoteesin mukaan tau-proteiinin liiallinen fosforylaatio johtaa tauopatioille tyypilliseen proteiinivyyhtien kertymiseen. Hypoksemia lisää tätä fosforylaatiota, minkä vuoksi uniapnea on yhdistetty neurodegeneraatioon, aksonien toimintahäiriöön ja amyloidogeeniin alkamiseen. Uniapneadiagnosi suurensi dementian (HR 1,70; 95 %-n LV 1,26–2,31) (21) ja Parkinsonin taudin (1,37; 1,12–1,68) (22) kehittymisen riskiä viiden vuoden seurannassa.

### Hypninen hypoteesi

Hypninen hypoteesi (hypnic hypothesis) yhdistää neurodegeneraation lepotilaverkoston (default mode network) toimintaan. Lepotilaverkosto on toiminnallinen kokonaisuus, joka on aktiivinen ainoastaan levätessä tai nukkuessa. Se ulottuu aivojen keskiosien kautta ohimolohkosta pihtipoimun takaosiin, päälakilohkon sivu- ja keskiosiin ja otsalohkon etuosiin.

Lepotilaverkoston tiedetään ylläpitävän ulkoisista ärsykkeistä riippumatonta ajattelua ja näin myös mahdollisesti esimerkiksi unennäköä REM-unen aikana (23). Syvässä NREM-unessa verkoston yhtenäisyys vähenee – tietoisuuden tasoa heijastaen. Siksi herääminen on vaikeampaa NREM-unesta kuin REM-unesta.

Haittaavan päiväväsymyksen, ikääntymisen ja beeta-amyloidin kertymisen on osoitettu liittyvän lepotilaverkoston häiriintyneeseen toimintaan. Syy-seuraussuhdella lepotilaverkoston ja Alzheimerin taudin välillä ei toistaiseksi tunnetta, mutta teoriassa lepotilaverkoston jatkuva aktiivisuus voisi lisätä energian kulutusta ja näin edistää beeta-amyloidin kertymistä (24).

Primaaria unettomuutta sairastavien aivokuoren on kahdessa magneettikuvaustutkimuksessa havaittu olevan paksuuntunut mm. lepotilaverkoston precuneus-alueella ja parahippokampaalissa poimussa ja ohentunut pihtipoimun etuosassa ja etuotsalohkon kuorella, joka on tärkeä alue mm. työmuistin kannalta (25, 26). Unettomilla esiintyykin tavallista enemmän keskittymisen ja tapahtumamuistin häiriöitä (27). Nämä

löydökset eivät tietenkään kerro taustalla olevasta neuropatologisesta muutoksesta.

### Beeta-amyloidi

Kolmas hypoteesi käsittelee beeta-amyloidin vuorokausituotantoa. Valvomisen lisää tuotantoa, mihin tarvitaan energiaa. Tämä tuo astrosyyttien ulokkeet lähelle synapsirakoa. Astrosyytit muodostavat glykolyysin avulla uutta laktaattia hermosolujen energiatarpeeseen. Energiaylijäämä puolestaan johtaa lisääntyneeseen valvomiseen, mistä syystä normaali unenaikainen synapsiraon palauttaminen ennalleen estyy. Uni-valverytmin mukainen soluvälitilan beeta-amyloidin pitoisuusvaihtelu (29) lakkaa, ja kertyminen alkaa.

### Lymfaattinen kierto

Neljäs mahdollinen mekanismi liittyy aivojen lymfaattiseen kiertoon. Eläinkokeiden perusteella se vähenee normaalissa ikääntymisessä dramaattiset 40 % (30). Valveilla ollessa hermosolujen välitila on kymmenesosa aivojen kokonaistilavuudesta, mutta unessa ja anestesiassa sen tilavuus kaksinkertaistuu. Tästä syystä aivonesteeseen virtaus välitilassa on valveilla vain murto-osan unenaikaisesta.

Unenaikainen suurempi virtaus mahdollistaa toksiinien tehokkaamman kuljettamisen pois. Selkäydinnesteen beeta-amyloidin määrän todettiin terveillä 50-vuotiailla vähentyneen 6 % yöunen jälkeen. Yön valvomisen esti tämän (31). Beeta-amyloidin kuljetuksen vähentymisen voisi siis ajatella johtavan pysyvien amyloidiplakkien muodostumiseen ja Alzheimerin taudin etenemiseen, mikäli tällaisen lyhyen unideprivaation hyväksytään mallittavan myös kroonista unen rikkonaisuutta.

Noradrenaliinin antagonistin antamisella oli virtaukseen sama vaikutus kuin unella, millä perusteella sinitumakkeen rooli valveen aikana näyttää merkittävältä (32).

### Immuunijärjestelmä

Viides hypoteesi perustuu unen, immuunijärjestelmän ja neurodegeneraation välisiin yhteyksiin. Unen tärkeys immuunijärjestelmälle on hyvin dokumentoitu (33). Esimerkiksi kuumetta aiheuttamaton annos puhdistettua endotoksiinia kasvattaa vapaaehtoisilla koehenkilöillä kiertävien sytokiiniin määrää. Tämä aiheuttaa syvän NREM-unen lisääntymisen ilman että rektaali-

## Unihäiriöt tulisi tunnistaa – monet niistä ovat hoidettavissa.

- 36 Lim AS ym. Sleep Fragmentation and the Risk of Incident Alzheimer's Disease and Cognitive Decline in Older Persons. *Sleep* 2013;36:1027–1032.
- 37 Lim AS ym. Modification of the relationship of the apolipoprotein E epsilon4 allele to the risk of Alzheimer disease and neurofibrillary tangle density by sleep. *JAMA Neurol* 2013;70:1544–1551.
- 38 Burke SL ym. Associations between depression, sleep disturbance, and apolipoprotein E in the development of Alzheimer's disease: dementia. *Int Psychogeriatr* 2016;28:2409–24.
- 39 Bolitho SJ ym. Objective measurement of daytime napping, cognitive dysfunction and subjective sleepiness in Parkinson's disease. *PLoS One* 2013;8:e81233.
- 40 Abbott RD ym. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology* 2005;65:1442–6.
- 41 Gao J ym. Daytime napping, nighttime sleeping, and Parkinson disease. *Am J Epidemiol* 2011;173:1032–8.

### SIDONNAISUUDET

Ari Ylikoski: Apurahat (Parkinson säätiö).  
Markku Partinen: Apurahat (Parkinson säätiö), luontopalkkiot (Cephalon, GSK, Leiras-Nycomed, Servier, UCB-Pharma), tekijänpalkkiot (Duodecim, WSOY), Suomen Parkinson liiton puheenjohtaja, Suomen unitutkimusyhdistyksen hallituksen jäsen, Suomen Uniliiton hallituksen jäsen, Maailman unilääketieteen yhdistyksen (WASM) hallintoneuvoston jäsen ja Kansainvälisen RBD Study Groupin jäsen.

### English summary

www.laakarilehti.fi  
in english  
Neurodegeneration and sleep

lämpö, pulssi tai kortisolipitoisuus muuttuvat (34). Neuroinflammaatiassa ja ikääntyessä vapaat radikaalit vaurioittavat mikroglia-soluja kuten kaikkia muitakin soluja. Vaurioituneet mikroglia-taas lisäävät neurodegeneraatiota (35).

### Päiväaikainen väsymys ja yöunen rikkonaisuus

Unen yhtenäisyys vähenee Alzheimerin taudissa ja potilaat nukkuvat keskimäärin 14 % koko nukkuma-ajastaan päivisin. Yöunen rikkonaisuuden todettiin seurantatutkimuksessa myös yhdistyvän Alzheimerin taudin ilmaantumiseen (HR 1,22; 95 %:n LV 1,03–1,44) (36). Saman tutkimusryhmän retrospektiivisessä tutkimuksessa säännöllisen päivätorkkutelun havaittiin lisäävän myöhemmän Alzheimer-diagnoosin todennäköisyyttä ApoE-ε4-alleelin kantajilla (37). Joko päiväaikainen väsymys tai yöunen rikkonaisuus näyttäisi siis edistävän Alzheimerin taudin puhkeamista. Yöunen yhtenäisyys taas pienensi merkittävästi ApoE-ε4+ -ryhmän sairastumisriskiä (0,67; 0,46–0,97). Ainoastaan niillä, joilla oli sekä ApoE-ε4+ että depressio Alzheimer-riski oli suurempi kuin niillä, joilla oli sekä ApoE-ε4+ että unihäiriö (6,79; 2,38–19,37) (38).

Haittaava päiväaikainen väsymys lisääntyy ihmisen ikääntyessä. 80-vuotiaista miehistä sitä esiintyy jo noin 30 %:lla, naisista 20 %:lla. Lyhyiden päiväunien suotuisista vaikutuksista terveydelle on näyttöä. Toisaalta tavallista suurempi pitkien päiväunien tarve voi olla merkki taustalla vaikuttavista kroonisista sairauksista.

Puolella Parkinsonin tautia sairastavista on haittaavaa päiväaikaista väsymystä ja he ovat valveilla keskimäärin kolmanneksen yöstä. Päivätorkkuja he nukkuvat keskimäärin 39 minuuttia, kun ikäverrokkien keskiarvo on 11 minuuttia. Paljon päivätorkkuja nukkuvilla esiintyi enemmän häiriöitä keskittymisessä, sanasujuvuudessa ja työskentelynopeudessa (39). Terveillä tutkituilla päiväaikainen väsymys nosti riskin sairastua Parkinsonin tautiin seuraavan kymmenen vuoden kuluessa kolminkertaiseksi (40,41).

Päiväaikaisen väsymyksen lisäksi myös behavioraalinen unioireyhtymä (RBD) on merkittävä Parkinsonin tautia edeltävä oire. Kymmenen

vuoden seurannassa 80 % RBD-potilaista sai Parkinsonin taudin tai muun synukleino-patian diagnoosin.

Päiväaikaisen väsymyksen ja yöunen rikkonaisuuden on havaittu lisääntyneen myös otsa-ohimolohkodementiaa ja amyotrofia lateraaliskleroosia sairastavilla potilailla. Sirkadiaanisen rytmin häiriöt ilmaantuvat otsa-ohimolohkodementiassa aiemmin kuin Alzheimerin taudissa, ja potilaat ovat aamuvirkkuja toisin kuin Alzheimer-potilaat, jotka ovat tyypillisesti ilta-virkkuja (28).

### Lopuksi

Kohorttitutkimukset osoittavat, että unihäiriöt yleistyvät tärkeimmässä neurodegeneratiivisissa sairauksissa. Ne ovat usein patognomisia oireita edeltäviä esioireita. Tarvittaisiin kuitenkin pitkäkestoisia seurantatutkimuksia, jotta voitaisiin osoittaa unihäiriöiden aiheuttavan neurodegeneratiivisia sairauksia.

Unihäiriön vaikutus näiden sairauksien ilmentymiseen voitaisiin selvittää liikeaktiiviteettirekisteröinnin, melatoniinin vuorokäysikäyrän tai aivo-selkäydinnesteen hypokretiinimäärityksen avulla suuren riskin kohortissa, joka olisi määritelty ApoE-ε4+ -kantajuuden, muun tunnetun geneettisen mutaation, aivo-selkäydinnesteen biomarkkereiden, dopamiinireseptoreiden gammakuvauksen ja amyloidi-PET-kuvantamisen perusteella.

Vaihtoehtoisesti voitaisiin tehdä seurantatutkimus, jossa riskiryhmään kuuluvien edellä kuvatuilla menetelmillä tunnistettuja unihäiriötä hoidettaisiin aktiivisesti nykyisillä hoitovaihtoehtoilla.

Jo ennen kuin tuloksia saadaan, kliinisessä käytännössä voisi lisätä unihäiriöiden diagnosoimista. Neurologisissa rutiinikontrolleissa unihäiriö jää tunnistamatta 40 %:lla Parkinsonin tautia sairastavista potilaista.

Levottomat jalat -oireyhtymä, yöllinen raajaliikehäiriö, uniapnea ja sisäisen kellon rytmihäiriöt ovat nykyisillä hoitokeinoilla helpotettavissa. Keinoja ovat esimerkiksi dopamiiniagonistit oikein käytettyinä, C-PAP-hoito, tietyn aallonpituuden omaava valohoito (oikein ajoitettuna), kognitiivis-behavioraaliset menetelmät (2) ja lähitulevaisuudessa ehkä myös hypokretiinin estäjä suvoreksantti. ●

**ARI YLIKOSKI**

M.D.

Vitalmed research center, Helsinki  
Sleep Clinic

**MARKKU PARTINEN**

# Neurodegeneration and sleep

Sleep-wake disturbances are frequent and often disabling features of neurodegenerative diseases. Recent advances in our understanding of neuropathological changes suggest that accumulation of amyloid- $\beta$ , neurofibrillary tangles or  $\alpha$ -synuclein may disrupt the normal sleep-wake cycle. The possible mechanisms underlying the reciprocal relationship between sleep and neurodegeneration are hypothesized. They include decreased neuronal activity during sleep, deficits in the default mode network, glial-mediated production of amyloid- $\beta$  or  $\alpha$ -synuclein, sleep effects on the glymphatic drainage of toxic proteins from the interstitial space, and interaction between sleep, neurodegeneration and the immune system.