

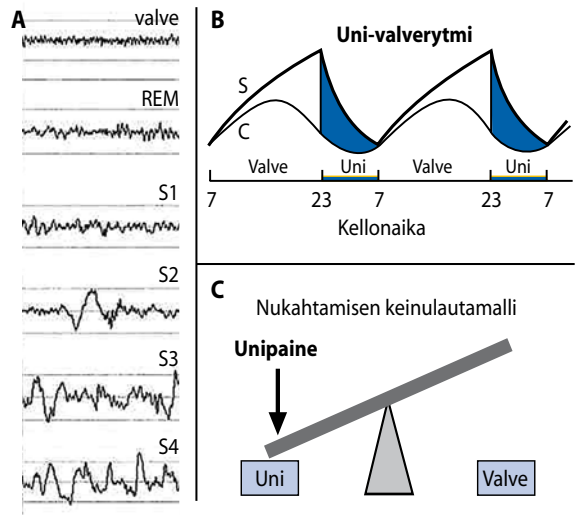
Unen merkitys sairauksien synnyssä

Uni on keskeinen mekanismi stressistä toipumisessa. Pitkittänyt stressi voi johtaa krooniseen univajeeseen, joka altistaa puolestaan sairauksille, kuten metabolisen oireyhtymän eri komponenteille tai masennukselle. Tavallista pidempi tai lyhyempi yöuni lisää kuolleisuutta. Tämä voi liittyä unen ja sokeriaineenvaihdunnan sekä autonomisen hermoston aktiivisuuden väliseen yhteyteen. Depressiopotilailla unen laatu on heikkoa jo ennen varsinaisten mielialaoireiden ilmenemistä. On toistaiseksi epävarmaa, aiheutuvatko nämä sairaudet stressin jatkumisesta vai siihen kytköksissä olevasta unen puutteesta. Nykytiedon perusteella näyttäisi kuitenkin siltä, että unen puutteella on oma itsenäinen vaikutuksensa sekä »psykkisten» että »somaattisten» sairauksien synnyssä. Täten uniongelmien ehkäisyyn, varhaiseen tunnistukseen ja asianmukaiseen hoitoon tulisi kiinnittää erityistä huomiota.

Uni on aivojen makrotila, jonka aikana yhteys ympäristöön katkeaa ja EEG:ssä ilmenee valvetilaan verrattuna laajoja ja pientaajuisia aaltoja. Aivokuoren toiminta ei siis sammu kuten vaikkapa anestesiassa vaan siinä esiintyy erittäin vilkkaita vaihteita. Esimerkiksi vilke- eli REM-unen aikana tämä toiminta on yhtä vilkasta kuin valveessakin, vain yhteys ympäristöön puuttuu. Uni vaikuttaa myös muun kehon kuin vain aivojen toimintaan. Uni reagoi herkästi sekä elämäntilanteisiin että sairauksiin. Useimpiin sairaustiloihin sekä stressiin, henkisiin traumoihin ja väsymysoireyhtymään liittyy unen häiriöitä. Voitaisiinko unta ajatella elimistöä yleisesti suojaavana tilana, joka toimii stressin vastapainona ja samalla sairauksilta suojaavana tekijänä?

Unen rakenne ja säätely

Aivot käyvät yöunen aikana aktiivisesti läpi unisyklin toisensa jälkeen (kuva 1A). Autonomisen hermoston toiminta vaihtelee unen eri vaiheiden aikana. Non-REM-unen (NREM) vai-



KUVA 1. A) Aivokuoren sähköinen aktiivisuus vaihtelee valveen ja unen eri vaiheiden aikana (REM = vilkeuni, S1–S4 = non-REM unen vaiheet). Aaltojen amplitudi on laajimmillaan ja taajuuksien harvajaksoisinta syvän unen (S3 ja S4) aikana. B) Uni-valverytmiä säätelevä homeostaattinen prosessi S lisää valveen aikana unipainetta. Sirkadiaanista prosessia C säätelee elimistömme sisäinen kello, jonka ansiosta nukumme oikeaan vuorokauden aikaan. C) Aivojen vireyttä säätelevät uni- ja valvetumakkeet estävät toistensa toimintaa, jolloin siirtyminen valveesta uneen on terävärajaista.

heiden aikana sympaattisen hermoston toiminta vähenee ja on vähimmillään syvässä unessa. Sen sijaan REM- eli vilkeudessa se aktivoituu ja irrottautuu ulkoisesta kontrollista siten, että sydämen syketaajuus ja verenpaine vaihtelevat ilman fysiologista virikettä. Unen puutteen jälkeen ilmenee sympaattisen hermoston yliaktiivisuutta normaalisti nukkuneisiin verrattuna (Porkka-Heiskanen ja Stenberg 1991 ja 2008).

Kiireen ja aistien ylistimulaation leimaama elämäntapa kuormittaa aivojamme yhä enemmän

Myös geenien ilmentymisprofiili on erilainen uni- ja valvetilassa eri aivoalueilla. Valvetilassa ilmentyy etenkin aivojen suureen energian tarpeeseen, eksitatoriseen hermosoluvälitykseen, transkriptionaaliseen aktiivisuuteen ja muovautuvuuteen liittyviä geenejä. Unessa ilmentyvät geenit liittyvät taasen solukalvoliikenteeseen ja solukalvojen ylläpitoon sekä neuraalista muovautuvuutta täydentäviin mekanismeihin (Cirelli ym. 2004). Aivosähkötkitkimukset osoittavat, kuinka päiväsaikainen oppiminen lisää ja motorinen passiivisuus (esimerkiksi raajan immobilisaatio) vähentää seuraavana yönä syvän unen hidasaaltoaktiivisuutta vastaavilla aivokuoriaalueilla (Huber ym. 2004 ja 2006). Unella onkin tärkeä tehtävä hermosoluverkoston ylläpidossa, muistissa ja oppimisessa.

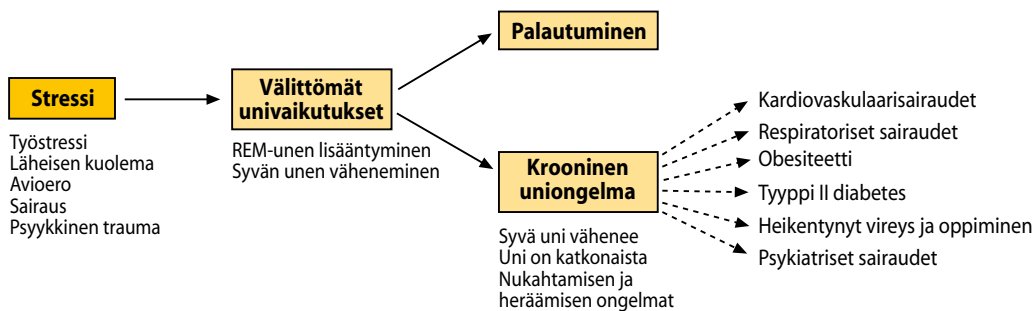
Unelle on ominaista sen homeostaattinen säätely: mitä pidempään valvotaan, sitä pidempi ja syvämpi on valvetta seuraava uni eli korvausuni (Borbely 1982) (kuva 1B ja C). Myös korvausuneeen liittyy geenien ilmentymisen muutoksia. Aivojen eri alueet, etenkin aivorungon monoaminergiset ja aivosillan kolinergiset tumakkeet sekä etuaivojen basaaliensa, osallistuvat unen vaiheisiin aktiivisesti. Vuorokausirytmien säätely tapahtuu hypotalamuksen suprakiasmaattisessa tumakkeessa näköhermoristeyksen yläpuolelle, jonne on silmän verkkokalvosta suora hermoratayhteys. Kirkas auringonvalo tahdistaa näin sisäisen rytmimme ulkoisiin olosuhteisiin sopivaksi (Stenberg ja Porkka-Heiskanen 1990, Partonen 2004). Tämän ns. sirkadiaanisen kellon joustavuus vaihtelee yksilöittäin ja on osin geneettisesti määrätty (Koskenvuo ym. 2007,

Gottlieb ym. 2007). Mitä vanhemmaksi ihminen tulee, sitä joustamattomammin hänen sirkadiaaninen kellonsa tikittää. Geenien ilmentymisen vaihtelee sirkadiaanisen rytmien mukaan, ja useilla hormoneilla, kuten stressivasteeseen liittyvällä kortisolilla, on oma vuorokausirytmensä. Kortisolin erityksen maksimi ajoittuu aamu-yöhön ja varhaiseen aamuun. Eräiden kokeiden mukaan kortisoli toimii myös luonnon omana herätyskellona (Åkerstedt 2002).

Stressin vaikutus uneen

Onnistunut, elvyttävä uni on siis tarkan säätelyn alainen aivotoimintojen kokonaisuus. Jo pelkääntään se, että tällainen monimutkainen toimintojen kooste on kehittynyt ja säilynyt eri lajien evoluutiossa, antaa aiheutta olettaa, että kyseessä on elimistön hyvinvoinnin kannalta keskeinen prosessi. Nykyihminen pyrkii irrottautumaan normaalista vuorokausirytmistä, ja kiireen ja aistien ylistimulaation leimaama elämäntapa kuormittaa aivojamme yhä enemmän. Huolimatta ympäri vuorokauden toimivasta yhteiskunnasta unta tarvitaan kuitenkin yhtä paljon kuin ennenkin, ellei enemmän.

Yksi fysiologisen stressireaktion osa on vireyden lisääntyminen, joka mikä on tarkoitukseenmukaista valppautta reaktiivisuutta vaativissa tilanteissa (Korkeila, tässä numerossa). Kaikki stressiakselin molekyylit, kortikotropiini (ACTH) ja sen vapauttajahormoni (CRH) ja kortisoli kuten myös noradrenaliini ja adrenaliini, lisäävät vireyttä (Stenberg ja Porkka-Heiskanen 1990). Sen sijaan ACTH:n hajoamistuotteet edistävät unta (Chastrette ym. 1990). Täten stressireaktioon sisältyy toipuminen lisääntyneen unen avulla. Jos stressi kroonistuu ja sitä ylläpitävien molekyylien määrä kehossa säilyy suurena, unta edistävät molekyylit eivät pystykään lisäämään unta ja unen määrä pysyy vähäisenä. Tällöin nukahtaminen tai unessa pysyminen hankaloituvat, kun valvetta ylläpitävät molekyylit pitävät myös aivokuoren vireydenä. Näin päädytään krooniseen stressiin liittyvään unettomuuteen. Se on nykyään yksi tärkeimmistä unettomuuden sysistä – ellei jopa tärkein – työikäisillä (Morin 2003) (kuva 2).



KUVA 2. Stressin vaikutus psyykkiseen ja fyysiseen hyvinvointiin välittyy ainakin osin yöunen kautta. Voimakas stressi muuttaa unen rakennetta. Normaalisti ihminen toipuu tilanteesta, minkä jälkeen syvän yöunen osuus etenkin alkuyön aikana lisääntyy. Lopulta tilanne palautuu normaaliksi. Voimakas tai pitkään jatkuva stressi voi johtaa pitkittyneeseen uniongelmaan. Tällöin unen stressivaikutuksia purkavat mekanismit eivät enää riitä ja unen elvyttävä rakenne häiriintyy. Pitkittyneeseen tilaan johtaa erilaisiin somaattisiin sairauksiin, kuten metaboliiseen oireyhtymään ja siihen liittyviin sairauksiin, sekä psykiatrisiin sairauksiin, ja vireys ja oppiminen heikentyvät.

Unen katkonaisuuteen on todettu liittyvän useita erilaisia fysiologisia ilmiöitä, jotka heijastavat elimistön lisääntynyttä stressivastetta. Katkonaista yöunta seuraavana aamuna on todettu suurentuneita veren kortisolipitoisuuksia, syke-taajuuden kasvua, verenpaineen nousua ja erilaisia rasva-aineenvaihduntaan liittyviä muutoksia. Väsymysoireyhtymää sairastavien unen pituus on normaali, mutta sen rakenne on häiriintynyt siten, että univiive on pidentynyt, syvä uni vähentynyt ja uni kokonaisuudessaan katkonaista (Ekstedt ym. 2006). Nämä havainnot viittaavat siihen, että uni on keskeinen tekijä väsymysoireyhtymän ja mahdollisesti myös muiden stressiin liittyvien häiriöiden synnyssä. Stressi ja unen häiriytymisherkkyys voivat olla myös toisiaan vahvistavia mekanismeja. Suomalaisessa tutkimuksessa todettiin, että herkästi stressaantuvilla miehillä on tuoreiden elämäntapahtumien yhteydessä subjektiivisen unihäiriön riski on tuntuvasti lisääntynyt (Vahtera ym. 2007).

Valveillaolon aikainen stressi heijastuu seuraavan yön unen laatuun. Jo ajatus seuraavan päivän stressistä muuttaa unen rakennetta. Tällöin syvä uni vähenee ja unen laatu koetaan heikommaksi (Kecklund ym. 1997). Työstressistä kärsivien yöuni on katkonaista eikä ole tunnu levänneeltä aamulla heräämisen jälkeen (Ekstedt ym. 2004).

Uni ja somaattiset sairaudet

Sekä akuutti yhtämittäisestä valvomisesta aiheutuva että osittainen kasautuva univaje vaikuttavat haitallisesti aivojen ja muun elimistön toimintaan. Äärimmillään unen puute voi johtaa elimistön homeostaasin romahtamiseen ja kuolemaan. Jos koe-eläintä estetään nukkumasta noin kahden viikon ajan, se kuolee (Rechtschaffen ym. 1983). Ihmisillä tunnetaan harvinainen perinnöllinen unen puute, jota kutsutaan unettomuudeksi (Medori ym. 1992). Lievempiä unen ongelmia on todettu lukuisissa kehon ja mielen sairauksissa, joihin on epidemiologisten tutkimusten perusteella liitetty myös stressaavien elämäntapahtumien vaikutus.

Sepelvaltimotauti. Lyhentyneen uniajan on osoitettu lisäävän sepelvaltimotaudin riskiä (Ayas ym. 2003). Ilmiön mekanisme ei tunneta tarkkaan. Tiedetään kuitenkin, että unen puute suurentaa C-reaktiivisen proteiinin pitoisuutta, joka taasen on sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijä (Meier-Ewert ym. 2004). Maksan CRP-synteesiä säätelevät sytokiinit lisääntyvät unen puutteessa. Muista mahdollisista mekanismeista mainittakoon unen puutteeseen liittyvät verisuonen sisäkerroksen solujen tuottaman endoteeliinin lisääntyminen, sympaattisen hermoston aktivaatio, kohonnut verenpaine ja meta-

boliset muutokset, joita käsitellään jäljempänä enemmän (Wolk ym. 2005).

Infektiosairaudet. Unen puute aiheuttaa muutoksia myös immuunivasteeseen. Näyttää siltä, että reaktio on kaksivaiheinen: akuutti unen puute käynnistää immuunivasteen ja saattaa jopa vahvistaa sitä, kun taas krooninen unen puute heikentää sitä.

Sekä eläin- että ihmiskokeissa on todettu sytokiiniin (mm. interleukiini 1b:n ja tuumori-nekroositekijä alfan) suurentuneita pitoisuuksia unen puutteen jälkeen (Everson ym. 2005, Irwin ym. 2006). Molemmat edellä mainitut sytokiinit lisäävät myös syvää unta, mikä antaa ainakin osittaisen selityksen sille, miksi useisiin infektioihin liittyy lisääntynyt unen tarve (Bryant ym. 2004).

Hepatiitti A- (Lange ym. 2003) ja influenssarokotevasteiden (Spiegel ym. 2002) on todettu heikentyneen unen puutteessa verrattuna normaalin unen jälkeiseen tilanteeseen.

Unen puutteesta kärsivillä vuorotyöläisillä on todettu tulehdussairauksien lisääntyneen (Mohren ym. 2002). On kuitenkin syytä muistaa, että vuorotyöhön liittyy unen puutteen lisäksi muitakin rasitteita, kuten epäterveellinen ravitsemus tai liikunnan vähentyminen (Härmä ym. 2006).

Viimeaikaiset tutkimukset ovat myös osoittaneet, kuinka unen puute herättää varhaisen puolustusreaktion. Tämä koostuu mm. sytokiiniin, indusoituvan typpioksidisyntaasin (iNOS) ja lämpöshokkiproteiinien lisääntyneestä synteesistä ja proteiinien puutteellisesta laskostumisesta. Varhaisvaste kertoo, että eliö kokee itsensä uhatuksi ja asettuu hälytysvalmiuteen. Kun uhka tarkentuu esimerkiksi bakteerihyökkäykseksi, immuunijärjestelmä käynnistyy täydellä teholla. Myös stressi voi käynnistää varhaisvasteen.

Unen puute lisää sytokiiniin saperoniproteiinin BiP:n ja lämpöshokkiproteiinien määrää (Terao ym. 2003, Naidoo ym. 2005). Omien tutkimustemme mukaan se käynnistää myös typpioksidin runsaan tuotannon indusoimalla

iNOS:n synteesiä (Kalinchuk ym. 2006). Tätä entsyymiä ei ole normaalisti elimistössä, mutta sen määrä lisääntyy nopeasti esimerkiksi tulehduksen yhteydessä. Mikä merkitys tällä unen puutteen käynnistämällä tulehdusreaktiolla on ihmisen terveydelle, jää selvitettäväksi tulevilla tutkimuksilla.

Uni on häiriintynyt myös useissa kroonisissa tulehdussairauksissa, kuten reumassa, fibromyalgiassa ja kroonisessa väsymysoireyhtymässä, mikä voisi selittyä suurentuneiden sytokiini-pitoisuuksien kautta (Majde ja Krueger 2005).

Metaboliset sairaudet. Useat epidemiologiset tutkimukset osoittavat lyhyen uniajan ja kroonisen univajeen altistavan metabolisille sairauksille, tyyppin 2 diabetekselle, keskivartalolihavuudelle, kolesterolimuutoksille ja kohonneelle verenpaineelle (Knutson ym. 2007, Wolk ja Somers 2007, Räikkönen ym. tässä numerossa). Unen puute vähentää glukoosinsietoa. Tämä todettiin esimerkiksi terveillä nuorilla miehillä, joiden yöuni rajoitettiin neljään tuntiin viiden vuorokauden ajaksi (Spiegel ym. 1999). Terveiden koehenkilöiden syvän unen häirintä ilman, että kokonaisuni-aika väheni, johti Tasalin ym. (2008) tutkimuksessa vähentyneeseen insuliiniherkkyyteen, johon ei kuitenkaan liittynyt kompensatorista insuliinin eritystä. Sympaattisen tonuksen vahvistuminen selittää todennäköisesti ainakin osin tämän havainnon. Veren kortisolipitoisuudet eivät tutkituilla muuttuneet. Pitkittyneeseen valveeseen liittyvä ruokahalua

YDINASIAT

- **Riittävä elvyttävä uni on elimistön hyvinvoinnille välttämätöntä.**
- **Unen puutteella näyttäisi olevan oma, itsenäinen vaikutuksensa stressiin liittyvien sairauksien kuten metabolisen oireyhtymän tai depression synnissä.**
- **Unen häiriöiden varhaiseen tunnistamiseen ja asianmukaiseen hoitoon tulee kiinnittää kliinisessä työssä erityistä huomiota.**

säätelävien hormonien tasapainon muutos ruokahalua lisäävään suuntaan sekä energiapitoisten ruokien maistuminen aiheuttanevat osaltaan lyhyeen uneen liittyvää lihomista (Spiegel ym. 2004).

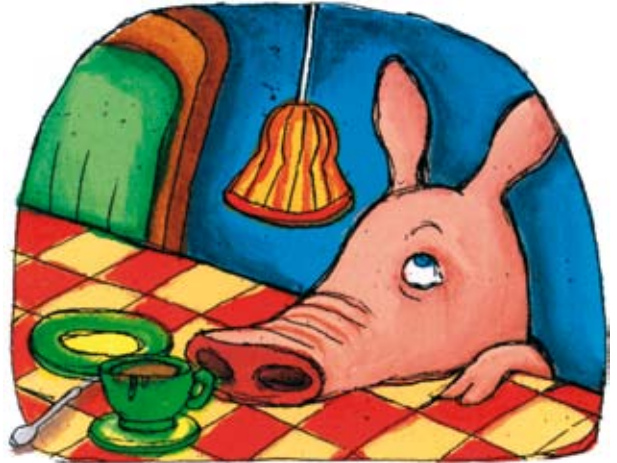
Uniapneaan, johon liittyy elvyttävän unen vajetta, on todettu yhdistyvän CRP-pitoisuuden ja valkosolujen pinnalla olevien adheesiomolekyylien pitoisuuksien muutoksia sekä merkkejä oksidatiivisesta stressistä osana tulehdusreaktiota (Shamsuzzaman ym. 2002).

Unen pituus ja kuolleisuus. Yöunen optimaalinen pituus vaihtelee iän mukaan, ja aikuisella se on 7–8 tuntia vuorokaudessa. Suomalaisessa tutkimuksessa todettiin, kuinka tavallista pidempi tai lyhyempi yöni lisää merkittävästi kuolleisuutta sekä miehillä että naisilla (Hublin ym. 2007). Yhteys säilyi, vaikka analyyseissä huomioitiin useita somaattiseen ja psyykkiseen terveyteen vaikuttavia sekoittavia tekijöitä kuten ylipaino, tupakointi, alkoholinkäyttö, liikunta, tyytyväisyys elämään ja koettu unen laatu. Samansuuntaisia tuloksia on saatu myös ulkomaisissa tutkimuksissa. Lyhyeen uneen liittyvistä riskitekijöistä on jo runsaasti tietoa, mutta miksi pitkä uni lyhentää elinikää, on toistaiseksi hämärän peitossa.

Uni ja psykiatriset sairaudet

Erityisesti psyykkisissä sairauksissa näkyy unen ja sairauden vastavuoroinen keskinäinen vaikutus: toisaalta on syytä olettaa, että unen puute altistaa psyyken sairauksille, ja toisaalta kaikkiin psyykkisiin sairauksiin liittyy unen muutoksia. On mahdollista, että sairaus ja unen muutokset ruokkivat toisiaan muodostaen pahenevien oireiden noidankehän.

Masennus. Meta-analyyseissä, jossa vertailtiin unideprivaatiokokeissa saatuja tuloksia, mielialan lasku oli pysyvin eri tutkimuksissa esiin tuleva löydös (Pilcher ja Huffcut 1996). Jo yhden yön valvominen laskee mielialaa. Depressiopotilailla esiintyy nukahtamisen vaikeuden lisäksi unen rakenteellisia muutoksia: unen katkonaisuutta tai varhaista aamuyön heräilyä. Aivosähkötutkimuksessa heillä todetaan syvän unen vähenemistä, ja toiminnalliset kuvantamis-



Kuva Julia Vuoren teoksesta Sika ja oikukas sieni. Otava 2006.

tutkimukset osoittavat aivojen etuosissa aineenvaihdunnan vähentymistä terveisiin verrattuna (Nofzinger 2004). Oma tutkimuksemme suomalaisessa kaksosaineistossa tukee ajatusta siitä, että subjektiivisesti koettu unen heikko laatu on syysuhteessa myöhempään masennukseen. Stressaavan elämäntilanteen vaikutus depressio-oireiden synnyssä tunnetaan hyvin. Tuloksemme tukevat ajatusta siitä, että unen heikentynyt laatu voisi olla tätä tapahtumasarjaa välittävä keskeinen mekanismi eikä ainoastaan viaton – joskin harmillinen – oheisilmiö.

Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla uni-valverytmin häiriintyminen on yksi tavallisimpia maniaa edeltäviä oireita (Jackson ym. 2003). Myös normaalin mielialan aikana bipolaaripotilaiden vuorokausirytmä on epävakaa (Jones ym. 2005) ja herkkä ympäristön vaikutuksille (Hakkarainen ym. 2003). Useat bipolaarihäiriön hoidossa käytetyt mielialaa tasaavat lääkkeet, kuten litium, vakauttavat sirkadiaanista rytmiä. Nuorten polysomnografisissa tutkimuksissa on todettu myöhemmin bipolaarihäiriön sairastavilla unen rakenteen muutoksia, kuten unen lisääntynyt ensimmäinen vaihe ja vähentynyt unentarve (Geller ym. 2002). Näyttäisi siis siltä, että unen ja vuorokausirytmien rakenteen poikkeavuudet ja häiriytymisherkkyydet ovat vahvasti kytköksissä bipolaarihäiriön biologiseen tautimekanismiin.

Skitsofrenia. Unihäiriöt ovat tyypillisiä skitsofreniapotilaille. Heillä ilmenee etenkin nukah-

tamisen vaikeutta ja yöllistä heräilyä. Lisäksi syvä uni on vähentynyt (Monti ja Monti 2005). Nämä unen ja vuorokausirytmien häiriöt heijastanevat keskushermoston toiminnan yleistä häiriötä eivätkä siten välttämättä ole syysuhteessa itse sairausprosessiin. On kuitenkin huomattava, että elvyttävän unen heikentyminen vähentää päiväsaikaista vireyttä ja keskittymiskykyä ja saattaa siten merkittävästi vaikeuttaa potilaiden oireita.

Persoonallisuus- ja ahdistuneisuushäiriöt. Suomalaisessa tutkimuksessa todettiin, kuinka epäsosiaaliseen persoonallisuuteen liittyy lisääntynyt syvä uni (Lindberg ym. 2003). Ahdistuneisuushäiriöstä kärsivillä esiintyy taasen tyypillistä nukahtamisvaikeutta. Esimerkiksi paniikkihäiriöpotilailla unen latenssi on pidentynyt, ja osalla potilaista ilmenee yöllisiä paniikkikohtauksia, mikä voi liittyä mantelitulmakkeen suhteelliseen liikatoimintaan NREM-unen aikana. Unen rakenne on kuitenkin yleensä normaali (Papadimitriou ja Linkowski 2005).

Traumaperäinen stressihäiriö. Joskus erityisen traumaattinen elämäntapahtuma voi johtaa pitkittyneeseen ahdistuneisuusoireiluun, ns. traumaperäiseen stressihäiriöön. Siihen liittyy usein toistuvia ja ahdistavia painajaisunia traumapahtumista sekä muita unen häiriöitä, joiden ajatellaan liittyvän elimistön vahvistuneeseen vireyteen. Painajaisunien esiintyminen voi viitata siihen, että vilkeunen kompensatiokyky ei ole riittävä psykologisessa toipumisprosessis-

sa (Rotenberg 2004). Ilmiön neurobiologisena mekanismina arvelaan olevan tunteiden säätelyyn liittyvän mantelitulmakkeen liikatoiminta ja mediaalisen etuivokuoren vajaatoiminta unen eri vaiheissa. Tämä johtaa aivorungon vireyttä ylläpitävien noradrenergisten ja serotoninergisten tumakkeiden aktiivisuuden lisääntymiseen unen aikana (Germain ym. 2007). Tässä mielessä onkin kiinnostavaa, että näitä hermojärjestelmiä hillitsevistä lääkeaineista adrenergisia alfa₁-reseptoreita salpaavasta pratsosiinista ja 5-HT_{2A}-reseptoreita salpaavasta nefatsodonista on lupaavaa näyttöä traumaperäiseen stressihäiriöön liittyvien unihäiriöiden hoidossa (Davis ym. 2000, Raskind ym. 2003).

Lopuksi

Uni on keskeinen mekanismi stressistä toipumisessa. Sen epäonnistuminen johtaa krooniseen univajeeseen ja erilaisiin somaattisiin ja psykiatrisiin sairauksiin. Vielä on epävarmaa, johtuvatko sairaudet pitkittyneen stressireaktion suorista elinvaikutuksista vai stressiin kytköksissä olevasta unen puutteesta. Nykytiedon perusteella näyttäisi kuitenkin siltä, että unen puutteella on oma, itsenäinen vaikutuksensa stressiin liittyvien sairauksien synnissä (kuva 2). Siksi unen häiriöt tulee tunnistaa mahdollisimman varhain ja niiden asianmukaiseen hoitoon on syytä kiinnittää erityistä huomiota kliinisessä työssä.

Kirjallisuutta

Asay NT, White DP, Manson JE, ym. A prospective study on sleep duration and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med* 2003;163:205–9.

Borbely AA. A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiol* 1982;1:195–204.

Bryant PA, Trinder J, Curtis N. Sick and tired: does sleep have a vital role in the immune system? *Nat Rev Immunol* 2004;4:457–67.

Chastrette N, Cespeglio R, Jouvet M. Proopiomelanocortin (POMC)-derived peptides and sleep in the rat. Part 1 - Hypnogenic properties of ACTH derivatives. *Neuropeptides* 1990;15:61–74.

Cirelli C, Gutierrez CM, Tononi G. Extensive and divergent effects of sleep and wakefulness on brain gene expression. *Neuron* 2004;41:35–43.

Davis LL, Nugent AL, Murray J, Kramer GL, Petty F. Nefazodone treatment for chronic posttraumatic stress disorder: an open trial. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:159–64.

Ekstedt M, Åkerstedt T, Söderström M. Microarousals during sleep are associated with increased levels of lipids, cortisol, and blood pressure. *Psychosom Med* 2004;66:925–31.

Ekstedt M, Söderström M, Åkerstedt T, Nilsson J, Sondergaard HP, Perski A. Disturbed sleep and fatigue in occupational burnout. *Scand J Work Environ & Health* 2006;32:121–31.

Everson CA. Clinical assesment of blood leucocytes, serum cytokines and serum immunoglobulins as responses to sleep deprivation in laboratory rats. *Am J Physiol* 2005;289:R1054-R1063.

Geller B, Zimmerman B, Williams M, Delbello MP, Frazier J, Beringer L. Phenomenology of prepubertal and early adolescent bipolar disorder: examples of elated mood, grandiose behaviors, decreased need for sleep, racing thoughts and hypersexuality. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002;12:3–9.

Germain A, Buysse DJ, Nofzinger E. Sleep-specific mechanisms underlying posttraumatic stress disorder: Integrative review and neurobiological hypotheses. *Sleep Med Rev* 2007; painossa.

Gottlieb DJ, O'Connor GT, Wilk JB. Genome-wide association of sleep and circadian phenotypes. *BMC Med Genet*2007;8 Suppl 1:S9.

Hakkarainen R, Johansson C, Kieseppa T, ym. Seasonal changes, sleep length and circadian preference among twins with bipolar disorder. *BMC Psychiatry* 2003;3:6.

Huber R, Ghilardi MF, Massimini M, Tononi G. Local sleep and learning. *Nature* 2004;430:78–91.

Huber R, Ghilardi MF, Massimini M, ym. Arm immobilization causes cortical plastic changes and locally decreases sleep slow wave activity. *Nat Neurosci* 2006;9:1169–76.

Hublin C, Partinen M, Koskenvuo M, Kaprio J. Sleep and mortality: a po-

- pulation-based 22-year follow-up study. *Sleep* 2007;30:1245–53.
- Härmä M, Kompier MAJ, Vaidyanathan U. Work, stress and health - risks, mechanisms and countermeasures. *Scand J Work Environ Health* 2006;32:413–9.
- Irwin MR, Wang M, Campomayor CO, Collado-Hidalgo A, Cole S. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Arch Intern Med* 2006;166:1756–62.
- Jackson A, Cavanagh J, Scott J. A systematic review of manic and depressive prodromes. *J Affect Disord* 2003;74:209–17.
- Jones SH, Hare DJ, Evershed K. Actigraphic assessment of circadian activity and sleep patterns in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2002;57:176–86.
- Kalinchuk AV, Stenberg D, Rosenberg PA, Porkka-Heiskanen T. Inducible and neuronal nitric oxide synthases (NOS) have complementary roles in recovery sleep induction. *Eur J Neurosci* 2006;24:1–14.
- Kecklund G, Åkerstedt T, Lowden A. Morning work: effects of early rising on sleep and alertness. *Sleep* 1997;20:215–23.
- Knutson KL, Spiegel K, Penev P, van Cauter E. The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Med Rev* 2007;11:163–78.
- Koskenvuo M, Hublin C, Partinen M, Heikkilä K, Kaprio J. Heritability of diurnal type: a nationwide study of 8753 adult twin pairs. *J Sleep Res* 2007;16:156–62.
- Lange T, Perras B, Fehm HL, Born J. Sleep enhances the human antibody response to hepatitis A vaccination. *Psychosom Med* 2003;65:831–5.
- Lindberg N, Tani P, Appelberg B, ym. Sleep among habitually violent offenders with antisocial personality disorder. *Neuropsychobiology* 2003;47:198–205.
- Majde JA, Krueger JM. Links between the innate immune system and sleep. *J Allerg Clin Immunol* 2005;116:1188–98.
- Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, ym. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:678–83.
- Mohren DC, Jansen NW, Kant IJ, Galama J, van den Brandt PA, Swaen GM. Prevalence of common infections among employees in different work schedules. *J Occup Environ Med* 2002;44:1003–11.
- Medori R, Tritschler HJ, LeBlanc A, ym. Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N Engl J Med* 1992;326:444–9.
- Monti JM, Monti D. Sleep disturbance in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 2005;17:247–53.
- Morin CM, Rodrigue S, Ivers H. Role of stress, arousal and coping skills in primary insomnia. *Psychosom Med* 2003;65:259–67.
- Naidoo N, Giang W, Galante RJ, Pack A. I. Sleep deprivation induces the unfolded protein response in mouse cerebral cortex. *J Neurochem* 2005;92:1150–7.
- Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, ym. Increased activation of anterior paralimbic and executive cortex from waking to rapid eye movement sleep in depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:695–702.
- Papadimitriou GN, Linkowski P. Sleep disturbance in anxiety disorders. *Int Rev Psychiatry* 2005;17:229–36.
- Partonen T. Sisäiset kellot. *Duodecim* 2004;120:2663–9.
- Pilcher JJ, Huffcutt AI. Effects of sleep deprivation on performance: a meta-analysis. *Sleep* 1996;19:318–26.
- Pilcher JJ, Huffcutt AI. Effects of sleep deprivation on performance: a meta-analysis. *Sleep* 1996;19:318–26.
- Porkka-Heiskanen T, Stenberg D. Unen fysiologia. Kirjassa: M. Partinen, toim. Unettomuus ja sen hoito. Kouvola: Recallmed Oy 1991, s. 15–35.
- Porkka-Heiskanen T, Stenberg D. Unen kemia. *Duodecim* 2008;124:246–53.
- Raskind MA, Peskind ER, Kanter ED, ym. Reduction of nightmares and other PTSD symptoms in combat veterans by prazosin: a placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2003;160:371–3.
- Rechtschaffen A, Gilliland MA, Bergmann BM, Winter JB. Physiological correlates of prolonged sleep deprivation in rats. *Science* 1983;221:182–4.
- Rotenberg VS. The psychophysiology of REM sleep in relation to mechanisms of psychiatric disorders. Kirjassa: Bolgin AZ, Kravitz HM, Keith LG, toim. *Sleep psychiatry*. Lontoo: Taylor & Francis 2004, s. 35–64.
- Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, ym. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002;105:2462–4.
- Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999;354:1435–9.
- Spiegel K, Sheridan JF, Van Cauter E. Effects of sleep deprivation on response to immunization. *JAMA* 2002;288:1471–2.
- Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels and increased hunger and appetite. *Ann Internal Med* 2004;141:846–50.
- Stansfeld S, Candy B. Psychosocial work environment and mental health - a meta-analytic review. *Scand J Work Environ Health* 2006;32:443–62.
- Stenberg D, Porkka-Heiskanen T. Unen säätely. *Duodecim* 1990;106:1608–15.
- Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:1044–9.
- Terao A, Steininger TL, Hyder K, ym. Differential increase in the expression of heat shock protein family members during sleep deprivation and during sleep. *Neuroscience* 2003;116:187–200.
- Vahtera J, Kivimäki M, Hublin C, ym. Liability to anxiety and severe life events as predictors of new-onset sleep disturbances. *Sleep* 2007;30:1537–46.
- Van Dongen HPA, Maislin G, Mullington J, Dinges DF. The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep* 2003;26:117–26.
- Walsh JK, Engelhardt CL. The direct economic costs of insomnia in the United States for 1995. *Sleep* 1999;22 Suppl 2:S386–93.
- Wolk R, Gami AS, Garcia-Touchard A, Somers VK. Sleep and cardiovascular disease. *Curr Probl Cardiol* 2005;30:625–62.
- Wolk R, Somers VK. Sleep and the metabolic syndrome. *Exp Physiol* 2007;92:67–8.
- Åkerstedt T. Awakening from sleep. *Sleep Med Rev* 2002;6:267–86.

TIINA PAUNIO, LT, dosentti, erikoislääkäri
Kansanterveyslaitos, molekyyliiläketieteen osasto
PL 104, 00251 Helsinki
ja HYKS:n psykiatrian klinikka
PL 321, 00029 HUS

TARJA PORKKA-HEISKANEN, LT, dosentti
Helsingin yliopisto, bioläketieteen laitos, fysiologian osasto
PL 63, 00014 Helsinki

SIDONNAISUUDET:

TIINA PAUNIO: Toiminut asiantuntijana lääkeyritykselle (Orion Pharma). Toiminut tutkijana lääkeyrityksen (Orion Pharma) tukemassa hankkeessa.

TARJA PORKKA-HEISKANEN: Ei sidonnaisuuksia.