

Uneaja piiramine häirib kognitiivset funktsiooni ja on terviserisk

Liis Sabre¹, Ülla Linnamägi² –

¹TÜ arstiteaduskond, ravi VI kursus,

²TÜ närvikliinik

Võtmesõnad: uneaja piiramine, kognitsioon, uni

Igale arstile meenub juhtumeid, kui valvetöö tõttu magamata öö järel on patsiendiga suhtlemine raskendatud, otsustuste tegemine ebatõhus, ärritunud patsiendiga suhtlemisel enese vaoshooldamine raskem. Kokkuvõtvalt – arsti töö kvaliteet on halvenenud. Kuidas suhtuda sellesse aga praeguste Euroopa trendide valguses, kus tööaega tahetakse reguleerida just selles suunas, et tööpäevad ei kujuneks liiga pikaks? Toetudes teaduslikele uurimustele, on need otsused põhjendatud. Kas tööandja on valmis maksma ebakvaliteetse töö eest ning kas riik peaks olema sellest huvitatud? Ebapiisav uneaeg põhjustab aju täidesaatvate funktsioonide halvenemist, meeleoluhäireid – seda on kinnitanud aju visualiseerimisuuringud, kus on leitud aju ainevahetuse langust otsmikusagarates. Mitteküllaldane uni põhjustab häireid ka organismi endokriin- ja immuunsüsteemis ning on metaboolse sündroomi ja kardiovaskulaarsete haiguste kujunemise riskitegur.

Uni ja samuti see, mis toimub ajus une ajal, on olnud ja on senini nii müstikute kui ka tösiteadlaste huviorbiidis. Kahjuks ei saa lõplikku tõde praegu välja öelda ka ajuteadlased,

kuid ajutegevuse täpsem uurimine tänu uutele aju visualiseerimismeetoditele on selle selgitamiseks lisanud rohkesti uusi andmeid.

Üle sajandi on teada tõsiasi, et uneaja vähendamine mõjutab nii vaimse kui ka füüsilise töö tõhusust. Esimene publitseeritud uuring uneaja piiramise (une deprivatsiooni, UD) ja selle mõjude kohta avaldati üle saja aasta tagasi (1). Uneaja piiramine mõjutab nii endokriinsüsteemi, organismi immuunoloogilist vastust, termoregulatsiooni, meeleolu kui ka kognitiivseid funktsioone.

KUI PALJU PEAB MAGAMA?

Uni on inimesele vajalik elus püsimiseks. Vastsündinu magab enamiku ööpäevast, noorukid keskmiselt 9 tundi, täiskasvanud 7–8 tundi ja vanemaelised 6 tundi ning alla selle. Igaüks arvab ise teadvat, kui palju und ta vajab, et järgmisel päeval oma tegevuses edukas olla. Paljud vahetustega töötajad on kindlad, et nad on õppinud vähem magama ning mõned ei vajavatki öist magamist, et järgmisel päeval tegus ja ergas olla. Mõõdunud sajandi vältel on inimese keskmine uneaeg vähenenud sõltumatult vanusest (2). Samas on muutunud ka elutingimused, töökeskkond ja töö ise. Valitseb üldine arusaam, et inimene vajab 7,5 tundi und ööpäevas. Uneuurijad ise pole aga selles küsimuses konsensust saavutanud.

Inimesi on jaotatud hommiku- ja õhtutüüpideks. Neist viimastel olevat suurem unevajadus ja samas on nende unetsükkel plastilisem ning nad on vähem tundlikud une deprivatsiooni suhtes (3, 4). On leitud, et lühemat aega magajatel (neil, kes ei suu-

da magada üle 9 tunni) on unestruktuuris rohkem aeglase faasi und ning ka nemad on võimelised taluma unetust paremini. Unevajadusele mõeldes peaks kindlasti arvesse võtma vanust ja sugu. Samas esineb suuri erinevusi üksikisikute vahel. On rõhutatud, et naistel on suurem unevajadus kui meestel. Seda toetab ka neil uuringutel leitud suurem aeglase une osakaal unestruktuuris. Samuti on hästi teda, et vananedes unevajadus väheneb, sest siis halveneb oluliselt bioloogilise kella sisselülitumisvõime. Vananemisega kaasneb ka neuroendokriinse talitluse ööpäevarütmi muutus (5).

Individaalse unevajaduse põhiliseks määrajaks peab somnotüpoloogia une individuaalset ööpäevast rütmi.

KUIDAS KORVAME MAGAMATUST?

Elektroentsefalograafilisel uuringul une ajal eristatakse REM ja NREM staadiumeid, millest NREM haarab enamiku. NREM, sügav uni (3. ja 4. staadium), on võetud esmaseks une püsivuse näitajaks, mis annab infot ärkveloleku ja une kvantitatiivse suhte kohta. Sügava une osakaalu tõus peegeldab suurenenud unevajadust. Unetu öö järel suureneb aeglase une osa kogu unest 50%-ni ja üldjuhul korvatakse une defitsiit täielikult järgmise une ajal. Kui uneaeg on piiratud mitu ööpäeva järjest, näeme unestruktuuris REM-une varasemat algust, mis tõenäoliselt aitab kompenseerida REM-une puudust. Kokkuvõttes algab pärast uneaaja lühendamist uni varem ja on ka tõhusam kui tavaliselt (6).

UNETUS JA KOGNITIIVSED VÕIMED

Kärbitud uneaeg mõjutab kõige enam erksust. Sel puhul langeb tähelepanu, samuti keskendumisvõime, pikeneb motoorne reaktsiooniaeg, halveneb võime sooritada täpseid ja koordineeritud liigutusi ning halvenevad mälu ja muud kognitiivsed funktsioonid. Uurides osalist ja täielikku UD toimet kognitiivsele võimekusele, on leitud, et ühekordse osalise UD korral tunneb inimene ise end unisena, kuid olulist reaktsiooni-

aja suurenemist ega erksuse langust ei esine. Une piiramine pikema aja vältel toob kaasa kumulatiivse efekti. Une piiramisel 3–7 tunnini ööpäevas väheneb psühhomotoorne valmisolek püsivalt, langus on suurem juhul, kui uneaega veel vähendatakse – inimese tunneb end unisena, langeb tähelepanu ja keskendumisvõime, pikeneb motoorne reaktsiooniaeg (6).

Belenky kaasautoritega uuris nädala vältel 66 vabatahtlikku, kelle uneaeg oli 3, 5, 7 või 9 tundi. 3 tundi magajate psühhomotoorne valmisolek vähenes ja reaktsiooniaeg pikenes kogu katse vältel. 7- ja 5-tunnistel magajatel katse alguses erksus langes, siis aga jäi püsima madalamal tasemel. Reaktsiooniaja langust täheldati neil, kes magasid 5 tundi. 9 tundi magajate rühmas muutusi ei toimunud. See annab märkuaju adaptatsioonist UDga. Siiani pole veel selgitatud, mis võiks pärssida kognitiivseid funktsioone, kui uneaega on vähendatud alla 7 tunni, kuid on esitatud hüpotees ekstratsellulaarse adenosini osast basaalse eesajus (7).

Kroonilisest ja täielikust UDst tulenevad käitumuslikud tagajärjed on sarnased. Füsioloogilisel une uurimisel saadud tulemused näitavad, et unetuse järel aktiveeruvad neurobioloogilised mehhanismid on aga erinevad. Rootsisis korraldatud uuringus leiti, et katseisikud, kes ei maganud 24 tundi järjest, sooritasid esitatud ülesandeid kontrollrühmast halvemini. SET (*six elements test*: loo jutustamine, lihtne aritmeetiline arvutamine ja objekti nimetamine, kõik kahe alaülesandega) sooritamisel esines katserühmas ekssimisi ning ülesannete lahendamiseks kulus enam aega kui kontrollgrupi vaatlusalustel. Samas ei erinenud kahes rühmas verbaalse mälu testi, ruumilis-visuaalse töömälu ja reaktsiooniaja pikkuse tulemused. Uuringust järeldati, et UD korral on enim mõjutatud aju prefrontaalne koor (8).

AJUAKTIVATSIOONI HÄIRE UNEDEPRIVATSIOONI JÄREL

PET-uuringul fluorodeoksüglükoosiga, mis näitab regionaalset aju ainevahetust ja

neuronaalset aktiivsust, on registreeritud märkimisväärse üldise ning regionaalse ajuvoolu ja glükoositarbimise vähenemise 24tunnise UD järel. Ainevahetus aeglustus mitmetes kortikaalsetes ja ka subkortikaalsetes struktuurides. Regionaalne glükoositarbimise vähenemine ilmnes bilateraalset prefrontaalses ajukoos *gyrus cinguli* ventraalses ja dorsaalses osas ning ventraalses ja dorsaalses talamuse osades. Lisaks aeglustus kahepoolset ainevahetus temporaalsagarates: *gyrus temporalis inferior*'is ja *medius*'es, mediaalses temporaalses ajukoos ning *gyrus parahippocampalis*'es. Need struktuurid täidavad põhirolli mälu funktsioonis. Lisaks ilmnes oluline metabolismi halvenemine ka parietaalsagara tagumise ja keskmise osa ajukoos. 24tunnise UD järel ei täheldatud üheski ajupiirkonnas ainevahetuse kiirenemist. Seega, 24tunnine UD vähendab aju kortikotalaamilist aktiivsust, mis on seotud just tähelepanu ja erksuse vähenemisega. Kuna prefrontaalne ajukoos vastutab kõrgemate kognitiivsete protsesside eest ning koos tagumise parietaalsagara on need olulised ajju saabuva sisendinfo analüüsiks, sensomotoorse informatsiooni integratsiooniks ja teisteks vaimseteks tegevusteks, selgitab see vaimutegevuse tõhususe vähenemise mehhanisme unepuuduse korral (9).

UD järel ilmnes funktsionaalsel MRT-uuringul talamuse ja aju prefrontaalse koore aktivatsioon. Samal ajal esines *gyrus cinguli* ja eesmist mediaalsete frontaalkoore pindade deaktivatsioon. Katsealuste kognitiivsete võimete uuringul esines neil sooritusvõime langus lihtsamate ülesannete täitmisel, enam tähelepanu nõudvate keeruliste ülesannete lahendamisel neil raskusi ei olnud. Võimalik, et see on eelkõige seotud talamuse aktivatsiooniga. Viimase aktiivsuse langedes halvenes ennekõike keeruliste ülesannete sooritusvõime (10).

Toetudes eelnevatele andmetele, korraldas Killgore'i uurimisrühm katse eesmärgiga näidata otsustusprotsessi muutumist unetuse tagajärjel. Sooviti näidata, et maga-

matus suurendab riskantsete otsuste tegemise tõenäosust. Testiti 34 tervet vabatahtlikku 49tunnise UD järel. Nagu tavaliselt riskikäitumist uurivates töodes kasutati hasartmängu põhimõttele üles ehitatud katset. Normaalselt maganud isikud õppisid erinevalt UD läbi teinud isikutest kiiresti vältima riskantsete otsuste tegemist ja valima väikese riskiga edutoovaid otsuseid. Autorid järeldasid, et UD kahjustab ventromediaalse prefrontaalse ajukoore tööd, mida seostatakse ebakindlas olukorras otsuste tegemise ja tegutemisstrateegia valikuga. See seos ilmneb eriti selgelt just eakamatel inimestel (11).

Lisaks kognitsioonihäiretele põhjustab UD ka meeleolu langust. Uuringutega on näidatud, et vähem maganud isikute subjektiivne hinnang oma unisusele ja meeleolule ning afektivalmidusele ei langenud kokku tegeliku objektiivse seisundiga – katsealused ei suutnud oma seisundit kriitiliselt hinnata ja pidasid seda tegelikust paremaks (12).

MILLISED MEHHAANISMID VAHENDAVAD UNETUSE TOIMET KOGNITSIOONILE?

Muutused sünapside plastilisuses on üheks hüpoteesiks, mida uneuurijad peavad mitteküllaldasest unest tingitud kognitsioonihäire põhjuseks. Sünaptiline plastilisus on mälu jälje tekkes võtmekohal. Arvatakse, et olulist rolli mängivad sel puhul ka häired neurotroopsete faktorite töös. On näidatud BDNFi (*brain derived neurotrophic factor*) vähenemist UD korral. Oluliseks peetakse ka tõrkeid kaltsium-kalmoduliinist sõltuva proteiinkinaas 2 tegevuses hipokampuses. UD põhjustab arvatavalt ka neurogeneesi pidurdamist hipokampuses. Mõned uurijad arvavad, et UD vähendab mitokondriaalset rakuhingamist ajus. Vastavasisulised uurimused jätkuvad praegu aktiivselt (13).

UD MÕJU ENOKRIIN- JA IMMUUNSÜSTEEMILE

Uni on oluline ka endokriin- ja immuunsüsteemi normaalseks funktsioneerimiseks. On näidatud, et uneaja piiramisel 4 tunnini järjestikku kuuel ööl tõsis vaatlusalustel veres kortisooli tase ja suurenes sümpaatilise när-

visüsteemi aktiivsus ning langes glükoositaluvus ja türeotropiini tase veres (14, 15).

Uneaja lühendamise 4 tunnini kuuel järjestikusel ööl põhjustas leptiinitaseme languse veres. Leptiinid on adipotsüütidest vabanevad hormoonid, mis vähendavad söögiisu. Samal ajal ilmnes greliini (peamiselt maos vabanev peptiid, mis suurendab söögiisu) sisalduse suurenemine veres. Võimalik, et need mehhanismid soodustavad uneaja lühendamise korral kaalutõusu ja rasvumist ning metaboolse sündroomi kujunemist (14–16).

Kroonilise UD korral aktiveeruvad organismi mitespetsiifilised kaitsereaktsioonid ja vabanevad süsteemset põletikku soodustavad tsütokiinid (interleukiin-6, tuumori-nekroosifaktorid). Võimalik, et see soodustab nendel isikul insuliiniresistentsuse, osteoporoosi ja südame-veresoonkonnahäiguste kujunemist. On andmeid, et UD korral väheneb vaksineerimise järel antikehade produktsioon (17).

KOKKUVÕTE

Lühike unaeg, eriti kui see esineb krooniliselt, põhjustab kumulatiivselt inimese

kognitsioonivõime halvenemist ja kutsub esile mitmesuguseid füsioloogilisi muutusi organismis. Need kõrvalekalded võivad soodustada metaboolse sündroomi kujunemist ja haigestumist südame-veresoonkonnahäigustesse. Lühike unaeg (vähem kui 7 tundi ööpäevas) halvendab oluliselt inimese kognitiivset võimekust päeval, põhjustades tööl ja igapäevaelus toimetuleku- ning meeleoluhäireid.

Unevajadus on individuaalne, kuid rohke uuringute põhjal võib järeldada, et adekvaatne unaeg (7–8 tundi ööpäevas) on organismi psüühiliste ja füsioloogiliste funktsioonide säilitamiseks eluliselt vajalik.

Unehäired võivad kujuneda mitmesugustel põhjustel, kuid nende lühiaegseks raviks perioodidel, kui on raskusi unumise, tuleb kindlasti soovitada ka ravimite kasutamist. Sobivad ravimid on zopikloon või zolpideem. Melatoniinipreparaadid sobivad ööpäevase unerütmi muutustest tingitud bioloogilise kella sisselülitamise häirete korral.

ylla.linnamagi@kliinikum.ee

KIRJANDUS

- Patrick GT, Gilbert JA. On the effects of loss of sleep. *Psychol Rev* 1896;3:469–83.
- Ferrara M, Gennaro L. How much sleep do we need? *Sleep Med Rev* 2001;5:155–9.
- Taillard J, Philip P, Bioulac B. Morningness/eveningness and the need for sleep. *J Sleep Res* 1999;8:291–5.
- Selvi Y, Gulec M, Agargun M, et al. Mood changes after sleep deprivation in morningness-eveningness chronotypes in healthy individuals. *J Sleep Res* 2007;16:241–4.
- Veldi M. Vanemaealiste unehäired. *Eesti Arst* 2003;82:198–201.
- Banks S, Dinges DF. Behavioral and physiological consequences of sleep restriction. *J Clin Sleep Med* 2007;3:519–28.
- Belenky G, Wesensten NJ, Thorne D, et al. Patterns of performance degradation and restoration during sleep restriction and subsequent recovery: a sleep dose-response study. *J Sleep Res* 2003;12:1–12.
- Nilsson JP, Söderström M, Karlsson AU, et al. Less effective executive functioning after one night's sleep deprivation. *J Sleep Res* 2005;14:1–6.
- Thomas M, Sing H, Belenky G, et al. Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during sleepiness. I. Effects of 24 h of sleep deprivation on waking human regional brain activity. *J Sleep Res* 2000;9:335–52.
- Chee MWL, Choo WC. Functional imaging of working memory after 24h of total sleep deprivation. *J Neuroscience* 2004;24:4560–7.
- Killgore WD, Balkin TJ, Wesensten NJ. Impaired decision making following 49 h of sleep deprivation. *J Sleep Res* 2006;15:7–13.
- Franzen PL, Siegle GJ, Buysse DJ. Relationships between affect, vigilance, and sleepiness following sleep deprivation. *J Sleep Res* 2008;17:34–41.
- Zhang N, Liu HT. Effect of sleep deprivation on cognitive functions. *Neurosci Bull* 2008;24:45–8.
- Meerlo P, Koehl M, Borghet KF, et al. Sleep restriction alters the hypothalamic-pituitary-adrenal response to stress. *J Neuroendocrinol* 2002;14:397–402.
- Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999;354:1435–9.
- Spiegel K, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, et al. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5762–71.
- Spiegel K, Sheridan JF, Van Canter E. Effect of sleep deprivation on response to immunization. *JAMA* 2002;288:1741–2.

SUMMARY**Impairment of cognitive functions and cardiovascular risk of sleep deprivation**

Sleep deprivation (SD) is a common condition that afflicts many people in modern life. Restricted sleep time, particularly when chronic, may cause significant and cumulative neurobehavior deficits and physiological changes. Reduced sleep duration is associated with obesity, cardiovascular morbidity, traffic accidents and death. Many observations have revealed significant daytime cognitive dysfunction (state instability, reduced vigilance attention and working memory) after sleep restriction less than 7 hours per night.

Using neuroimaging technology (PET, functional MRI), impairment of glucose metabolism and neuronal activity in the frontal and temporal cortex and in the thalamus has been demonstrated after SD. Marked individual differences exist in individual cognitive vulnerability to sleep restriction. Current research findings regarding the effects of SD on neurobehavioral and physiological functioning suggest that adequate sleep duration (7–8 hours per night) is of crucial importance.

SA Arstide Täienduskoostituse Fond kuulutab välja stipendiumikonkursi erialaseks täienduskoostituseks 2009. aasta II poolaastal

Taotluste esitamise tähtaeg on 11. mai 2009.

Taotlus (plank vt www.arstideliit.ee) tuleb esitada elektrooniliselt e-posti aadressil eal@arstideliit.ee.

EESTI ARSTIDE LIIDU STIPENDIUM

Stipendiumi on õigus taotleda Eestis töötaval arstidel. Stipendiumi suurus on kuni 10 000 krooni. Stipendiumide arvu määrab sihtasutuse nõukogu. Stipendium antakse erialaseks täienduskoostituseks või ümberõppeks või osavõtuks erialasest kongressist või konverentsist. Eelistatud on taotlused osalemiseks Euroopas toimuvatel üritustel. Stipendiaadid on kohustatud läbitud koostituse teemal avaldama erialast teavet sisaldava artikli ajakirjas Eesti Arst.

EESTI NOOREMARSTIDE ÜHENDUSE KOOLITUSSTIPENDIUM

Stipendiumi eesmärgiks on toetada Eestis töötavate arst-residentide ja arstiharidusega doktorantide väliskoolitust. Stipendiumi suurus on kuni 10 000 krooni. Stipendium antakse erialaseks koostituseks või osavõtuks erialasest kongressist või konverentsist. Eelistatud on taotlused osalemiseks Euroopas toimuvatel üritustel. Stipendiaadid on kohustatud oma erialaga seotud teemal avaldama artikli ajakirjas Eesti Arst või Lege Artis.

Eelmisel aastal andis fond välja 22 stipendiumi kogusummas 190 000 krooni. Fondi toetasid 2008. aastal Eesti Ameerika Fond, Eli Lilly, Sanofi-Aventis, Celsius Healthcare, Eesti Arstide Liit.