

Une füsioloogia narratiivne ülevaade

Väino Sinisalu¹

Uni on aktiivselt reguleeritud rütmiliselt vahelduv organismi seisund, mis on vajalik organismi homeostaasi tagamiseks. Une ajal esinevad muutused kõigis elutegevust tagavates elundites ja protsessides. Narratiivses ülevaates on käsitletud üldisi seaduspärasusi une-ärkveloleku regulatsioonis, une staadiumide ja tsüklite vaheldumises ning peamisi organismi elutähtsate funktsioonide muutusi une ajal.

UNE-ÄRKVELOLEKU REGULATSIOON

Ajukoore aktivatsiooni – ärkveloleku – tagavad kaks põhilist aktiveerivat teed (1). Esimene neist kulgeb ajusillast talamusse, sealt edasi ajukoore. Seda vahendavad atsetüülkoliini produtseerivad neuronid, mis paiknevad *pons*'is, *pedunculus*'es ja *tegmentum*'is. Need neuronid on aktiivsed ärkveloleku ja REM-une ajal, nende aktiivsus on pärsitud mitte-REM-une ajal. Teine tee on vahendatud noradrenergiliste, serotoninergiliste, dopaminergiliste ning histaminergiliste neuronite poolt, mis paiknevad mitmel pool ajutüves ja subkortikaalselt. Selle tee kaudu liiguvad impulsid läbi hüpotalamuse lateraalse osa korteksisse. Need neuronid on aktiivsed ärkvelolekus, pidurdatud aktiivsusega mitte-REM-une ajal ja ei funktsioneerid REM-une ajal. Ärkveloleku tsüklis on oma osa ka neuropeptiid oreksiinil. Oreksiinretseptoreid blokeeriv ravim suvoreksant on kasutusel uinutina (2).

Rütmilist une ja ärkveloleku vaheldumist reguleerivad kaks vastastikku teineteist mõjutavat mehhanismi: ööpäevane ehk tsirkaadrütm ning une homeostaasi mehhanism (3). Tsirkaadrütm on mõjutatud välistest teguritest nagu valgus, pimedus, kellaaeg jt. Pimeduse saabudes liiguvad impulsid silma võrkkestalt *nucleus suprachiasmaticus*'e kaudu käbinäärmesse, kust vabaneb melatoniin, mis pärsib ajukoore aktiivsust. *N. suprachiasmaticus* funktsioneerib une-ärkveloleku rütmi reguleeriva nn tsentraalse kellana. Viimaste aastate eksperimentaalsete uurimuste alusel eeldatakse, et lisaks nn tsentraalsele kellale on ka teistes elutähtsates elundites oma nn sisemised kellad, mis reguleerivad nende elundite tegevuse ööpäevast rütmi, näiteks söömise rütmi (4).

Une homeostaasi mehhanism rajaneb ajukoore aktiivsust pärssivatel ja und potentseerivatel neuronitel, mis paiknevad aju ventrolateraalses preoptilises tuumas (VLPO) ning on aktiivsed une ajal. Ei ole lõplikult selge, mis ühendid on molekuulaarsed VLPO aktiivsuse vallandajad, kuid oluline osa on rakkude energiakandja adenosiintrifosfaadi metabolismil vabaneval adenosiinil (5). Adenosinireseptorid paiknevad VLPOs ja need aktiveeruvad ekstratsellulaarse adenosiooni kontsentratsiooni suurenemise korral (6). On leitud, et kofeiin toimib adenosinireseptori antagonistina ja sellega seletub kofeiini virgutav toime. Ka monoaminergilised ärkvelolekut tagavad süsteemid võivad omakorda mõjutada VLPO aktiivsust.

Une ja ärkveloleku vaheldumine on tagatud ärkvelolekut ja und tagavate süsteemide perioodilise sisse-välja lülitumisega (ingl *flip-flop*). Kui üks süsteem domineerib, pärsib see teise süsteemi funktsiooni. VLPO funktsiooni moduleerib omakorda *nucleus suprachiasmaticus*'e tsentraalne kell (7).

Ärkveloleku ajal koguneb ajus adenosiin, mis tekitab nn unesurve. Magamise ajal adenosiooni kontsentratsioon väheneb, valguse saabudes väheneb aga melatoniini produktsioon ning desaktiveeruvad VLPO neuronid – inimene ärkab ning algab uus ring (8).

Kokkuvõtlikult, uinumise aja määrab üldjuhul ööpäevane rütm, mis põhineb valguse ja pimeduse vaheldumisel. Unevajadus on geneetiliselt määratud, nagu on ka kronotüüp.

UNE STAADIUMID JA TSÜKLID

Uni on aktiivselt reguleeritud protsess. Polüsomnograafilise uuringuga, mille

Eesti Arst 2019;
98(7):401–403

Saabunud toimetusse:
21.06.2019
Avaldamiseks vastu võetud:
29.06.2019
Avaldatud internetis:
28.08.2019

¹ TÜ Kliinikum närvikliinik

Kirjavahetajaautor:
Väino Sinisalu
vaino.sinisalu1@gmail.com

Võtmesõnad:
une füsioloogia, tsirkaadrütm, une staadiumid

komponendid on muu hulgas elektroentsefalograafia (EEG), elektromüograafia (EMG) ja elektrookulograafia (EOG), on tuvastatud kaks unestaadiumit – mitte-REM-une staadium ja REM-une staadium. Mitte-REM-ustaadium omakorda jaguneb 1. unestaadiumiks, 2. unestaadiumiks ja 3. unestaadiumiks (9). Nimetatud staadiumid, millest igauks kestab 5–15 minutit, vahelduvad 90–110 minutit kestva ühe unetsükli vältel. Täiskasvanud inimesel kordub kogu uneaja vältel 4–5 unetsükli.

Esimese unestaadiumi, une algstaadiumi ajal lihastoonus väheneb, EOG-l ilmnevad silmade aeglased liikumised. Selles unestaadiumis on inimene kergesti äratav, võivad esineda võpatused, jäsemete tahtmatud liigutused. Mitte-REM-une 2. staadiumi korral esinevad EEG-l aeglased kõrge voltaažiga negatiivse järeksakiga nn K-lained, silmade liigutused on kadunud, lihastoonus mõõdukalt vähenenud. Kehatemperatuur hakkab langema ning südametegevus aeglustuma. Mitte-REM-une 3. staadium on sügava une staadium. Selles unestaadiumis organism taastub. REM-une faasis on EEG-l lainete sagedus ja amplituud sarnane leiuga ärkvelolekus, iseloomulikud on kiired silmade liigutused EOG-l. Selles faasis näeb inimene unenägusid ja on kergesti äratav. REM-une faasis aju fikseerib mällu päeval kogetu, mälu funktsioon korrastub (9).

Lapse unest moodustab REM-uni väga suure osa ning unefaaside vaheldumine ei ole nii korrapärane kui täiskasvanueas. Täiskasvanu unestruktuuris moodustab kogu 7–8tunnisest uneajast mitte-REM-une 1. staadium 1–5%, 2. staadium 50%, 3. unestaadium 20–25% ning REM-ustaadium 20–25%. Üldiselt esineb REM-uni sagedamini hommikupoole ööd. Vanusega muutub unestruktuur oluliselt ja see on ka füsioloogiline. Vanemas eas väheneb nii une kestus kui ka sügava ning REM-une osakaal. Tavaliselt nihkub vanemaelistel unefaas ka varasemaks.

MUUTUSED ORGANISMI ELUTEGEVUSES UNE AJAL

Hingamine

Mitte-REM-une ajal hingamine aeglustub, ülemiste hingamisteede lihaste toonus langeb (10). Väheneb hingamise minutimaht ja alveolaarventilatsioon kuni 25% võrra ning suureneb hingamisteede resistentsus

väljahingamisele. Selle tulemusena tõuseb veidi arteriaalses veres süsihappegaasi osarõhk ning langeb mõnevõrra hapniku osarõhk, kuna ka hingamiskeskuse reaktiivsus väheneb (11). Need muutused ei ole kliiniliselt olulised. REM-une ajal üldine lihatoonus väheneb veelgi, samuti ülemiste hingamisteede lihaste toonus (10). Hingamine on ebakorrapärane ning hingamiskeskuse reaktiivsus süsihappegaasile on veelgi vähenenud.

Kardiovaskulaarsüsteem

Mitte-REM-une ajal vererõhk ja pulsisagedus langevad ning see viitab parasümpaatilise süsteemi aktiivsuse suurenemisele. Südame minutimaht on üldiselt vähenenud kõigi unestaadiumide ajal (11). REM-une staadiumis pulsisageduse ja vererõhu väärtused kõiguvad ning võivad tõusta isiku tavalistest väärtustest kõrgemale. Kui lisanduvad teised sümpaatilise närvisüsteemi aktiivsust suurendavad tegurid, näiteks uneapnoe, võib see soodustada südame rütmihäirete teket või ka koronaarpuudulikkuse kujunemist (12, 13).

Aju hapnikutarbimine ja metabolism on mitte-REM-une ajal vähenenud. REM-une ajal suureneb aju verevool kuni 100%, suurenevad aju hapnikutarbimine ja metabolism (11).

Endokriinsüsteem

Paljude hormoonide produktsioon kõigub une-ärkveloleku rütmis. Tavalistes oludes on prolaktiini tase veres une ajal kõrgem, päevasel ajal madalam. Prolaktiini tase tõuseb ka päevase uinaku ajal (6). Kasvuhormooni produktsioon on suurem une, eriti 3. unestaadiumi ajal. On andmeid, et kasvuhormooni kõrge taseme korral veres une ajal väheneb ka insuliinitundlikkus ja suureneb vere glükoosisisaldus (6). Kortisooli produktsioon jälgib ööpäevast rütmi, selle tase veres on kõrgeim varajastel hommikutundidel. Türeotropse hormooni tase veres on päevasel ajal madal, see saavutab kõrgeima taseme uinumise ajaks. Sügava une staadiumis türeotropse hormooni produktsioon väheneb (6).

Seedetrakti tegevust reguleerib ööpäevane rütm, mida kontrollib elundite sisemine kell (14). Une ajal mao tühjenemine ja soole passaaž aeglustuvad, pärasoole motoorne aktiivsus suureneb, kuid retrograadses suunas. Arvatavalt sellega välditakse rooja

väljumist une ajal. Maohappe sekretsiooni reguleerib ööpäevane rütm, sekretsioon on suurim päeval ajavahemikul kella 10–14. Une ajal on isu vähendava hormooni leptiini sekretsioon suurem ning söögiisu stimuleerivate hormoonide greliini ja oreksiini sekretsioon madalamal tasemel kui päevasel ajal. Nii eksperimentaalsed kui ka epidemioloogilised andmed kinnitavad une olulisust glükoosi ainevahetuse regulatsioonis. Unedefitsiidi korral suureneb nälgjatunne ning muutub insuliiniresistentsus. Need muutused suurendavad diabeediriski (15).

Termoregulatsioon

Seoses metabolismi aeglustumisega une ajal langeb ka kehatemperatuur umbes 0,5 kraadi võrra. Ka kehatemperatuuri kõikumised järgivad ööpäevast rütmi ja madalaim on see hommikupoole ööd paar tundi enne füsioloogilist ärkamist (11). Une ajal on organismi termoregulatsioon pärsitud, kuid mitte välja lülitatud, seda kontrollivad hüpotalamuse preoptilises osas paiknevad neuronid (16). Une ajal viibib inimene nn termoneutraalses seisundis ja magamine liiga sooja või külmas ruumis lühendab und (8). Sellel põhineb ka unehügieenisooitus – magada sobiva stabiilse temperatuuriga ruumis.

Immuunsüsteem

Organismi immuunvastuse ööpäevaste rütmiliste kõikumiste kohta on vähe andmeid, kuid seda reguleerib samuti nn sisemine kell (17). Viimastel aastatel on uuritud une defitsiidi mõju immuunusega seotud protsessidele. USAs vabatahtlikel tehtud uuringul ilmnes, et isikutel, kes gripivastasele vaktsineerimisele eelnenud öödel magasid 4–6 tundi, oli vaktsineerimise järel antikehade hulk oluliselt väiksem kui nendel isikutel, kes olid maganud 8 tundi ööpäevas (18). Ka paljudes teistes uuringutes on näidatud, et unedefitsiidi korral nõrgeneb organismi immuunvastus (8).

KOKKUVÕTE

Uni on rütmiliselt vahelduv aktiivselt reguleeritud kogu organismi seisund, mille eesmärk on tõenäoliselt regeneratiivsete, immunoloogiliste ja ainevahetuslike protsesside normaliseerimine. Paljud une funktsioonid on seni oletuslikud. Une ajal esinevad

muutused organismi talitluses võimaldavad organismil säilitada homeostaasi.

Küllaldane uni on koos tervisliku toitumise ja küllaldase füüsilise aktiivsusega head tervist tagava eluviisi üks osa.

SUMMARY

Physiology of sleep. A narrative review

Väino Sinisalu¹

Sleep is the rhythmic alternate state of the human organism to ensure the homeostasis of vital processes. Sleep serves as one of the mechanisms of adaption to the environment and its effects are evident in the whole body. In the present narrative review the basic principles of regulation of sleep-wakefulness, characteristics of the sleep cycles and principal changes in vital functions occurring during sleep are overviewed.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Deboer T. Sleep homeostasis and the circadian clock: Do the circadian pacemaker and the sleep homeostat influence each other's functioning? *Neurobiol Sleep Circad Rhythm* 2018;5:68–77.
2. Jacobson LH, Chen S, Mir S, Hoyer D. Orexin OX2 receptor antagonists as sleep aids. *Curr Top Behav Neurosci* 2017;33:105–36.
3. Borbély AA, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *J Sleep Res* 2016;25:131–4.
4. Oster H, Challet E, Ott V, et al. The Functional and Clinical Significance of the 24-Hour Rhythm of Circulating Glucocorticoids. *Endocrin Rev* 2017;38:3–45.
5. Holst SC, Landolt HP. Sleep homeostasis, metabolism, and adenosine. *Curr Sleep Med Rep* 2015;1:27–37.
6. Carley DW, Farabi SS. Physiology of sleep. *Spectrum Diabetes J* 2016;29:5–9.
7. Saper CB, Cano G, Scammell TE. Homeostatic, circadian, and emotional regulation of sleep. *J Comp Neurol* 2005;493:92–8.
8. Stenberg T. Elamistõn füsiologiaa unen aikana. *Duodecim* 2019;135:831–7.
9. Stages of Sleep and Sleep Cycles. Last updated Dec 19, 2018 <https://www.tuck.com/stages/>.
10. Rukhadze I, Fenik VB. Neuroanatomical basis of state-dependent activity of upper airway muscles. *Front Neurol* 2018;9:752.
11. Schupp M, Hanning CD. Physiology of sleep. *Br J Anaesth* 2003;3:69–74.
12. Mansukhani MP, Wang S, Somers VK. Sleep, death, and the heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015;309:H739–49.
13. Silvani A. Physiological sleep-dependent changes in arterial blood pressure: central autonomic commands and baroreflex control. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008;35:987–94.
14. Orr WC. Alterations in gastrointestinal functioning during sleep. *Handb Clin Neurol* 2011;98:347–54.
15. Van Cauter E, Holmback U, Knutson K, et al. Impact of sleep and sleep loss on neuroendocrine and metabolic function. *Horm Res* 2007;67(suppl1):2–9.
16. Parmeggiani PL. Thermoregulation and sleep. *Front Biosci* 2003;8:S 557–87.
17. Scheiermann C, Gibbs J, Ince L, Loudon A. Clocking in to immunity. *Nat Rev Immunol* 2018;18:423–37.
18. Spiegel K, Sheridan JF, Van Cauter E. Effect of sleep deprivation on response to immunization. *JAMA* 2002;288:1471–2.

¹ Neurology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to: Väino Sinisalu vaino.sinisalu1@gmail.com

Keywords: sleep physiology, circadian rhythm, sleep cycles