

# REM-UNEN KÄYTÖSHÄIRIÖT LASTEN JA NUORTEN NARKOLEPSIASSA

LK Oskari Ventilä

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Tampereen yliopisto

Lääketieteen yksikkö

Joulukuu 2012

---

Tampereen yliopisto  
Lääketieteen yksikkö

VENTILÄ OSKARI: REM-UNEN KÄYTÖSHÄIRIÖT LASTEN JA NUORTEN NARKOLEPSIASSA

Kirjallinen työ, 7 s.

Ohjaaja: dosentti Sari-Leena Himanen

Joulukuu 2012

---

*Avainsanat: hypokretiini, lihastonus, mikrohavahtuminen, unipolygrafia, unen laatu, valvetumakkeet*

**Tausta.** Narkolepsiaan liittyvä hypokretiinisolujen tuhoutuminen voi häiritä aivojen valvejärjestelmän lisäksi myös REM-unen aikaista lihastonuksen säätelyä. REM-unen käytöshäiriössä tämä estojärjestelmä pettää ja seurauksena on unisälttöön liittyvää fyysistä aktiivisuutta, joka lisää yönun katkonaisuutta ja voi johtaa loukkaantumisiin.

**Aineisto ja menetelmät.** Tutkimusaineisto kerättiin retrospektiivisesti 26 lapsesta ja nuoresta, jotka saivat narkolepsiadiagnoosin TAYS:ssa vuosina 2010–2011. Potilaille tehdystä yöllisestä unipolygrafiasta analysoitiin REM-uneen liittyvät lihastonuksen poikkeamat kansainvälisten pisteytyskriteerien mukaisesti.

**Tulokset.** Poikkeavan lihastonuksen osuus REM-unesta oli aineistossa keskimäärin 15,86 %, kun kirjallisuuden vertailuarvo normaalille REM-unelle on 10 %. Yli 20 %:n osuus ylittyi 27 %:lla (n = 7) potilaista. Aineisto jaettiin kahteen ryhmään mikrohavahtumisten perusteella ja niiden väliltä löydettiin tilastollisesti merkitsevä ero (p = 0,029) poikkeavan lihastonuksen osuudessa.

**Päätelmät.** Unenaikaisen lihastonuksen säätely on selvästi heikentynyt narkolepsiaa sairastavilla. Lisäksi kohonneen lihastonuksen kanssa korreloiva mikrohavahtumisten lukumäärä heikentää yönun laatua pirstaloimalla syvää unta. Katkonaisesta yönunesta seuraava päiväväsytys laskee merkittävästi narkolepsiaa sairastavan elämänlaatua.

# SISÄLLYS

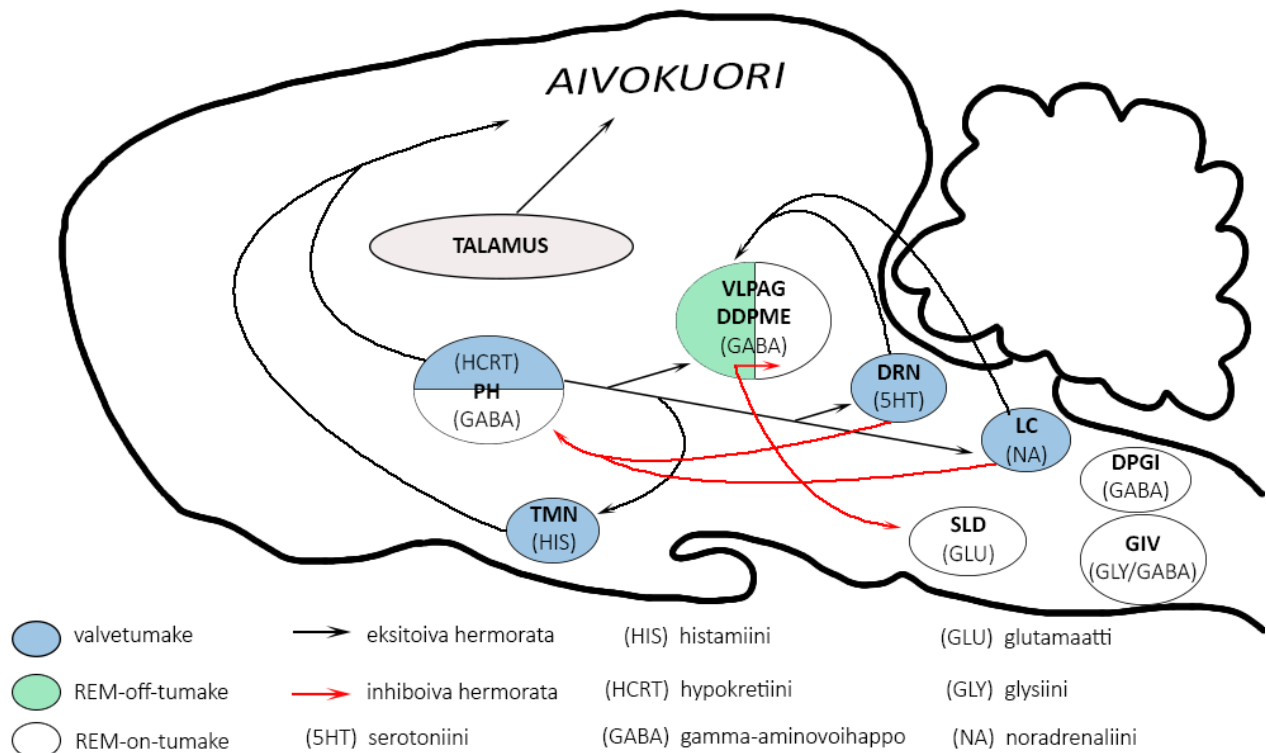
1 JOHDANTO .....	1
1.1 Narkolepsia .....	1
1.2 REM-unen käytöshäiriö .....	3
2 AINEISTO JA MENETELMÄT .....	3
3 TULOKSET .....	4
4 POHDINTA.....	6
LÄHTEET.....	7

# 1 JOHDANTO

Tällä syventävien opintojen kirjallisella työllä haluan kiinnittää huomiota narkolepsian mahdollisuuteen lasten REM-unihäiriöiden taustalla. Keskimäärin narkolepsiadiagnoosi viivästyy kymmenellä vuodella oireiden alkamisesta, vaikka elämälaatua kohentavia hoitoja on olemassa (1). Narkolepsia on haasteellinen sairaus niin potilaille, omaisille kuin lääkäreillekin.

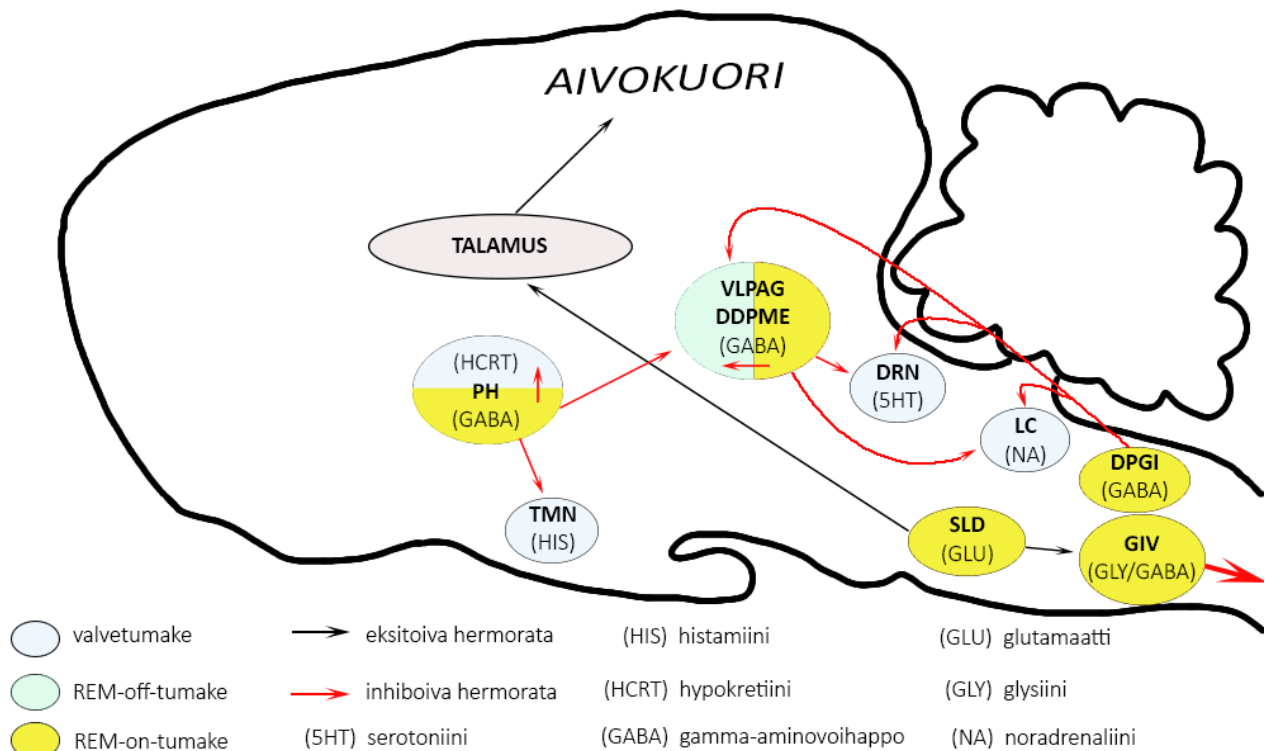
## 1.1 Narkolepsia

Narkolepsia on REM-unen säätelyyn liittyvä sairaus, jolle on tyypillistä voimakas päiväväsymys, katapleksia, hypnagogiset hallusinaatiot sekä unihalvaukset. Muita yleisiä oireita ovat automaattinen käyttäytyminen, katkonainen yöuni, ylipaino ja näköhäiriöt. Oireet alkavat tyypillisesti lapsuusiällä tai varhaisella aikuisiällä. (2) Suomessa narkolepsian vallitsevuus on 0,026 % (3).



Kuva 1. Aivojen valvetilaa ylläpitävät tumakkeet ja niiden väliset hermoradat. Tumakkeiden lyhenteet on selitetty luvun 1.1 tekstissä.

Nykykäsityksen mukaan valtaosa narkolepsiasta johtuu posteriorisen hypotalamuksen (PH) hypokretiiniä tuottavien solujen tuhoutumisesta. Hypokretiini ylläpitää vireyttä korteksin suoralla stimulaatiolla (kuva 1) sekä epäsuorasti aivojen valvetumakkeiden kautta, joita ovat locus coeruleus (LC), dorsaalinen raphen tumake (DRN) ja tuberomamillaarinen tumake (TMN). Lisäksi hypokretiini sekä valvetumakkeet stimuloivat REM-unta estäviä REM-off-neuroneita, joihin kuuluvat ventrolateraalin periaquiduktiaalinen harmaa aine (VLPAG) ja dorsaalinen syvä mesenkefaalinen retikulaaritumake (DDPME). REM-off-neuronit ja valvetumakkeet puolestaan inhiboivat REM-unta lisääviä REM-on-neuroneita, joita ovat sublaterodorsaalinen tegmentaalin tumake (SLD), dorsaalinen paragigantosellulaarinen retikulaaritumake (DPGI) ja ventraalinen gigantosellulaarinen retikulaaritumake (GIV). Unenaikainen lihasloma johtuu SLD:n aiheuttamasta aktivaatiosta GIV:n glysiini- ja GABA-välitteisiin neuroneihin (kuva 2), jotka hyperpolarisoivat selkäytimen ja aivohermotumakkeiden motoneuronit. (4)



**Kuva 2. Aivojen REM-unta ylläpitävät tumakkeet ja hermoradat.**

Katapleksia tarkoittaa voimakkaaseen tunnereaktioon liittyvää äkillistä lihastonuksen häviämistä ja se johtuu amygdalan aiheuttamasta SLD-stimulaatiosta, joka johtaa edellä kuvatulla mekanismilla lihaslomaan. Terveillä ihmisillä hypotalamuksen hypokretiinisolut stimuloisivat valve- ja REM-off-tumakkeita ja sitä kautta inhiboisivat SLD:n aktivoitumista tunneärsyksen aikana tai valvetilassa ylipäätään. Narkolepsiaa sairastavilla hypokretiinin määrä on vähentynyt keskimäärin 90 % verrattuna narkolepsiaa sairastamattomiin. (4)

## 1.2 REM-unen käytöshäiriö

REM-unen käytöshäiriö (RBD, REM sleep behavior disorder) on parasomnia, johon liittyy lihastonuksen poikkeuksellinen säilyminen REM-unen aikana. Tästä seuraa aktiivinen käyttäytyminen unisällön mukaan, unien näyttelemisen, joka aiheuttaa yöunen katkonaisuutta sekä toisinaan fyysisiä tapaturmia potilaalle itselleen tai petikumppanille. RBD liittyy ikääntymisen mukanaan tuomiin keskushermostoa rappeuttaviin sairauksiin ja väestössä sen esiintyvyys on 0,5 %. Tyypillisesti sairaus puhkeaa 60–80-vuotiaana ja sairastuneista 80–90 % on miehiä. (5)

Idiopaattinen RBD johtuu lihaslammaa tuottavien SLD- ja GIV-tumakkeiden tuhoutumisesta. Narkolepsiaan liittyvä RBD johtuu puolestaan hypotalamuksen hypokretiiniä tuottavien solujen tuhoutumisesta. Normaalisti REM-unen aikana hypokretiinisolut osallistuisivat myös SLD:n stimulaatioon ja voimistaisivat lihasten atoniaa, mutta neuronien puuttuminen johtaa heikentyneeseen lihaslaman syntyyn ja sitä kautta unenaikaiseen fyysiseen aktiivisuuteen. Narkoleptikoilla RBD:n esiintyvyys on jopa 7–36 %. (4,5)

## 2 AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimukseen valittiin retrospektiivisesti TAYS:ssa vuosina 2010–2011 diagnosoidut 18-vuotiaat tai nuoremmat narkolepsiapotilaat, joille oli tehty yöllinen unipolygrafia (PSG, polysomnography) ja nukahtamisviivetutkimus (MSLT, multiple sleep latency test). Tähän laajemman tutkimuksen ensivaiheeseen löytyi 26 koehenkilöä. Tutkimukseen saatiin eettisen toimikunnan lupa ja varsinainen aineiston käsittely tapahtui tunnistekoodeilla Finn-Medi 1:n tiloissa. Potilaiden unipolygrafiasta analysoitiin Somnologica-ohjelmalla REM-unen aikana esiintyvät lihastonuksen nousut AASM:n (American Academy of Sleep Medicine) pisteytyskriteereillä.

Niiden mukaisesti REM-uni jaettiin kolmenkymmenen sekunnin tarkastelujaksoihin eli epokkeihin, jotka edelleen jaettiin kolmen sekunnin miniepokkeihin. Jos yhden miniepokin aikana leukaelektrodin mittaama lihastonous nousi amplitudiltaan nelinkertaiseksi perustasoon verrattuna, niin tämä miniepokki merkittiin tooniseksi. Jos yhdessä epokissa oli toonisia miniepokkeja vähintään 50 % eli viisi tai enemmän, niin koko epokki merkittiin tooniseksi. Normaalisissa REM-unessa ei kuuluisi esiintyä toonisia epokkeja. (6,7)

RBD:n diagnostisiin kriteereihin kuuluu lisäksi myös poikkeavan käyttäytymisen havaitseminen REM-unen aikana. Tällaista on esimerkiksi heiluminen, lyöminen, potkiminen, istumaan nouseminen, hapuilu, puhuminen ja huutaminen. Yleisesti käyttäytymistä voidaan tarkastella katsomalla PSG:n yhteydessä potilaasta tallennettua videokuvaa. (5) Tässä syventävässä työssä lihastonuksen havainnointi painottui kuitenkin elektrodeista saatavaan tietoon.

Kerätyt tiedot analysoitiin IBM SPSS Statistics 20.0 -ohjelmalla. Ryhmien väliset tilastolliset erot testattiin normaalisti jakautuneilla muuttujilla riippumattomalla t-testillä ja vinosti jakautuneilla muuttujilla Mann-Whitneyn U-testillä. Korrelaatiota tutkittiin normaalisti jakautuneilla muuttujilla Pearsonin menetelmällä ja vinosti jakautuneilla muuttujilla Spearmanin menetelmällä.

### 3 TULOKSET

Tutkimusjoukkona tarkasteltiin 26 lasta ja nuorta, joilta diagnosoitiin narkolepsia 15.6.2010–14.12.2011 välisenä aikana TAYS:ssa. Heistä 58 % oli tyttöjä (n = 15) ja 42 % poikia (n = 11). Iän keskiarvo oli 13,4 vuotta (95 %:n luottamusväli 12,2–14,6) ja vaihtelu tapahtui välillä 8–18 vuotta. Painoindeksin keskiarvo oli 22,7 (95 %:n luottamusväli 20,8–24,6) ja vaihtelu tapahtui välillä 16,5–32,8.

Korkean lihastonuksen osuus REM-unesta oli aineistossa suuri (taulukko 1). Mediaani oli 15,9 % ja vaihteluväli 3,1–66,3 %. Korkea lihastonus ylitti 10 % REM-unen kestosta peräti 77 %:lla (n = 20) sairastuneista ja 20 % REM-unen kestosta ylittyi 27 %:lla (n = 7) tapauksista.

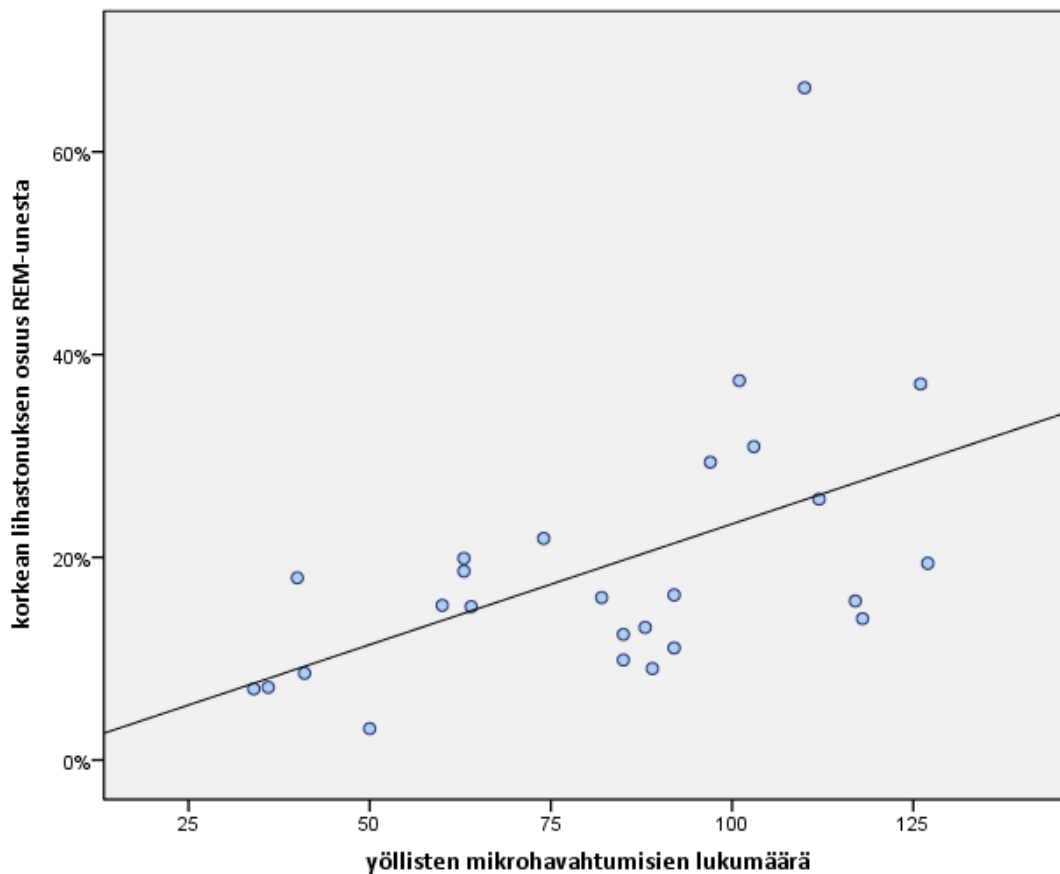
Mikrohavahtumiseksi kutsutaan lyhyitä, jotakin sekunteja kestäviä siirtymisiä syvästä unesta pinnallisempaan uneen, jotka havaitaan EEG:ssä taajuuden kasvuna. Yöllisen PSG:n aikana mikrohavahtumisia tapahtui keskimäärin 86,5 ja niiden vaihteluväli oli 34–127. Univiive puolestaan kertoo nukahtamiseen kuluneen ajan ja se lasketaan valojen sammumisesta ensimmäisen univaiheen havaitsemiseen EEG:ssä. Univiiveen mediaani oli 3 min ja vaihteluväli 0–24 min. Alle 10 min univiivettä pidetään poikkeavana (2).

**Taulukko 1. Korkean lihastonuksen osuus REM-unesta, esiintyminen aineistossa persentiileittäin.**

persentiili	poikkeava lihastonus
10.	7,13 %
20.	9,37 %
25.	10,77 %
30.	12,46 %
40.	14,90 %
50.	15,86 %
60.	18,11 %
70.	19,85 %
75.	22,83 %
80.	27,93 %
90.	37,20 %

Kun aineisto jaettiin mikrohavahtumisten mediaanin perusteella kahteen osaan ja näitä verrattiin keskenään, havaittiin ryhmien välillä tilastollisesti merkittävä ero univiiveessä ( $p = 0,006$ ) ja korkean lihastonuksen esiintymisessä REM-unen aikana ( $p = 0,029$ ) (kuva 3). Yhteyden vahvuutta arvioitiin ja Spearmanin korrelaatiokertoimeksi saatiin univiiveelle 0,446 ( $p = 0,022$ ) ja korkealle lihastonuksen osuudelle REM-uneessa 0,530 ( $p = 0,003$ ).

Vastaavasti ikä jaettiin keskiarvon perusteella kahteen ryhmään ja niiden välillä havaittiin tilastollisesti merkittävä ero painoindeksin ( $p = 0,039$ ) ja syväunen osuuden ( $p = 0,014$ ) välillä. Yhteyden vahvuutta arvioitiin ja Pearsonin korrelaatiokertoimeksi saatiin painoindeksille 0,436 ( $p = 0,026$ ) ja syväunen osuudelle -0,492 ( $p = 0,011$ ). Muihin muuttujiin iällä ei havaittu olevan yhteyttä.



**Kuva 3.** Korkean lihastonuksen osuus REM-uneesta ja yöllisten mikrohavahtumisien lukumäärä pisteparvikuvaajana sekä siihen lineaarisesti sovitettu suora.

## 4 POHDINTA

Tuloksista nähdään, että unenaikainen lihastonuksen säätely on narkolepsiaa sairastavilla selvästi heikentynyt. Aineistossa havaittiin merkittävää lihastonuksen kohoamista, keskimäärin 15,86 % REM-unesta. Kirjallisuuden vertailuarvo narkolepsiaa ja RBD:tä sairastamattomille on 10 % (8).

Toinen tärkeä havainto on unen laadullinen heikentyminen lihastonuksen lisääntyessä. Tämä nähdään kasvaneena mikrohavahtumisien lukumääränä, jolloin syvä ja virkistävä uni keskeytyy kevyemmällä unella. Vähäisempi syvän unen määrä ja pirstaleisempi rakenne tarkoittaa potilaan kannalta lisääntyntä päiväväsytystä. (2)

Myös ikä vaikuttaa unen laatuun, määrään ja rakenteeseen. Lapsen kasvaessa ja kehittyessä kohti aikuisikää syväunen osuus vähenee ja korvautuu kevyemmällä unella. (9) Ilmiö havaittiin myös tässä tutkimusaineistossa.

Aivojen valvejärjestelmän häiriöt sekoittavat myös ruokahalun hormonaalista säätelyä. Narkolepsiaan liittyykin usein tästä syystä painonnousua. (2) Aineistossa havaittiin painoindeksin yhteys ikään, mutta kasvu- ja nuoruusikä antavat yhteydelle luontevamman selityksen.

Kaiken kaikkiaan katkonaisesta yöunesta sekä voimakkaasta REM-unipaineesta seuraava päiväväsytys heikentää merkittävästi narkolepsiaa sairastavien elämänlaatua ja kognitiivista suoriutumista. Erityisesti ongelma korostuu lapsilla ja nuorilla, joiden tulisi pystyä keskittymään sosiaalisten ja tiedollisten valmiuksien keräämiseen aikuisuutta varten. Oireita voidaan kuitenkin lievittää oikealla lääkityksellä ja säännöllisillä elintavoilla. (1)

Tämän tutkimuksen virhelähteitä ovat aineiston pieni koko, potilaiden valikoituminen ja mahdollinen laadunvaihtelu PSG:n pisteyttämisessä. Isommalla aineistolla muuttujien välisiä yhteyksiä olisi voinut tarkastella kattavammin. Tulosten yleistettävyyttä narkolepsiaan rajoittaa aineiston keskittyminen lapsipotilaisiin. Tutkitun ikäryhmän sisällä tulokset pitävät paremmin.

## LÄHTEET

- (1) Morrish E, King MA, Smith IE, Shneerson JM. Factors associated with a delay in the diagnosis of narcolepsy. *Sleep Med* 2004 Jan;5(1):37-41.
- (2) Peterson PC, Husain AM. Pediatric narcolepsy. *Brain Dev* 2008 Nov;30(10):609-623.
- (3) Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M. Narkolepsian epidemiologia Suomessa. *Duodecim* 1995;111:1141-1147.
- (4) Luppi PH, Clement O, Sapin E, Gervasoni D, Peyron C, Leger L, et al. The neuronal network responsible for paradoxical sleep and its dysfunctions causing narcolepsy and rapid eye movement (REM) behavior disorder. *Sleep Med Rev* 2011 Jun;15(3):153-163.
- (5) Frenette E. REM sleep behavior disorder. *Med Clin North Am* 2010 May;94(3):593-614.
- (6) Consens FB, Chervin RD, Koeppe RA, Little R, Liu S, Junck L, et al. Validation of a polysomnographic score for REM sleep behavior disorder. *Sleep* 2005 Aug 1;28(8):993-997.
- (7) Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan S editors. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. 1st ed. Westchester: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
- (8) Ylikoski A, Partinen M. Behavioraalinen unioireyhtymä eli RBD. *Duodecim* 2012;128(15):1602-6.
- (9) Colrain IM, Baker FC. Changes in sleep as a function of adolescent development. *Neuropsychol Rev* 2011 Mar;21(1):5-21.