

Unehäiretest neuroloogi pilguga

Anne Perli PERH Neuroloogiakeskus

Inimkond on aastatuhandeid elanud päikesetõusu ja loojumise rütmis, kuid peale elektrivalgustuse leiutamist on inimese uneaeg ikka enam ja enam lühenema hakanud. Kahjuks ei oska ega suuda suur hulk meist sedagi üha lühenevat aega täisväärtuslikuks uneks kasutada. Heaoluühiskonnas muutub üha suuremaks probleemiks metaboolne sündroom ja sellega seonduv une-apnoe koos oma kõrgeenenud kardiovaskulaarse riskiga. Enamik hulgikaebuste ja kroonilise valuga patsiente unustavad arsti konsultatsioonil mainida midagi olulist: nad on kannatanud aastaid fragmenteeritud ja ebapiisava une all. Siiski omavad mõned, ehkki harvem esinevad unehäired, otsest seost kindlate närvihaigustega.

Uni on senini jäänud neuroloogide jaoks väheoluliseks teemaks. Ometi võib ebanormaalne käitumine une ajal, äärmuslik päevane unisus või täielik unetus olla raskele neuroloogilisele haigusele osundavaks esmasümptomiks.

Uni ja ärkvelolek ei ole vastandlikud, vaid omavahel seotud retsiprooksed funktsioonid. Une-ärkveloleku regulatsioon on indiviiditi erinev ja, vähemalt osaliselt, ka geneetiliselt determineeritud. Uneprotsessi funktsionaalseks tagajärjeks on mälu, eriti nn episoodilise mälu, konsolideerumine ja kinnistumine.

Tänapäevaste teadmiste valguses on üldiselt aktsepteeritud, et uni on aktiivne protsess, milles vahelduvad mitte-REM (non-REM e. NREM) ja REM-une tsüklid. Ärkveloleku ja aeglase lainetega NREM vaheldumine on retsiprookse kontrolli all – non-REM lülitatakse sisse ventrolateraalse *nucleus preopticus* poolt, teiselt poolt aga reguleerivad ärkvelolekusüsteemi mitmesed neuropeptiidide süsteemid (histamiin, oreksiin, serotoniin, noradrenaliin, atsetüülkoliin jt.), olles ühtlasi ühenduses retikulaarformatsiooniga. REM-und iseloomustavad EEG aktiivne kiirete lainetega ärkvelolekut meenutav rütmimuster. Lülitumine NREM-lt REM-unele toimub spetsiifiliste gabaneuronite kaudu, mille aktivatsiooni ajal on pärsitud kõik ärkamissüsteemid ja lihastes on täielik atoonia. REM- une keskus lokaliseerub ponsi tegmentumis (nucleus sublaterodorsalis). Melatoniini süsteem on oluline somnogeenne faktor, mis pidurdab REM – off e. REM väljalülitamiskeskust. REM-unest väljumine toimub gabaergiliste sisselülitamisneuronite pidurdamisega ärkveloleku süsteemide poolt.

RBD (*REM-sleep behaviour disorder*) e. REM-une aegne käitumishäire, esmalt kirjeldatud Schencki ja kaast. poolt 1986, on REM-une patoloogia, mil sügava une ajal ei teki lihaste atooniat. Patsient käratseb, häälitseb ja isegi tegutseb oma värvikate

unenägude ajal, ärgates sellest midagi mäletamata. Selline parasomnia võib olla idiopaatiline, esineda ajutiselt uinutite võõrutusnähuna, kuid tuleb hoopiski sagedamini ette neurodegeneratiivsete haiguste puhul (Parkinsonitõbi, Lewy kehakeste dementsus LBD, multisüsteemne atroofia), harva ka Alzheimeri (AD) tõve puhul. Viimase puhul arvatakse siiski olevat tegemist kombineeritud dementsusega (AD+LBD); ka tunnistab kaasaegne arusaam dementsusest sellist kattuvat patoloogiat. Parasomnia RBD on eriti iseloomulik alfa-sünukleinopaatiaiga kulgeva ja diffuusse Lewy kehakeste patoloogia puhul. REM-une käitumishäire nagu ka Parkinsonitõbi ja LBD on oluliselt omasemad meessoole, fenomen, millele kaasaegne teadus piisavat seletust anda ei oska. RBD on nii tüüpiline Lewy kehakeste dementsusele, et seda isegi loetakse üheks diagnostiliseks kriteeriumiks. Öiste uneatakkide olemasolu Parkinsoni haigusega patsiendil omab negatiivset ennustavat tähendust – neil on kuni 3 korda suurem tõenäosus peatselt kujunevale dementsusele ja hallutsinatsioonidele.

Vastavalt Braaki printsiipidele algab parkinsonistlik neurodegeneratsioon mittemotoorsete sümptomitega alates *bulbus olfactorius* est (haistmisvõime langus) ja ajutüve alumisest osast ning progresseerudes rostraalsele haarab *substantia nigra* (Braak staadium 3, kliiniliselt diagnoositav parkinsonism) ja edasi järk-järgult kuni ajukooreni. REM-une atooniat sisselülitav keskus lokaliseerub ponsi keskosas tegmentumis ning on atoonia ajal aktiivne. REM-une väljalülitamiskeskus asetseb *aqueductus cerebrit* ümbritsevas hallaines.

RBD diagnostilised kriteeriumid on järgmised:

A. patsiendi vägivaldne, ennast või kaasmagajat vigastav käitumine une ajal.

B. Samaaegsed keha ja jäsemete liigutused.

Diagnoosi peaks kinnitama polüsomnograafia abil: EMG abil tõestatud alalõua, keha ja jäsemete liigutused, EEG peaks samaaegselt välistama epileptilise aktiivsuse. Need sümptomid ei peaks olema seotud häiritud mentaalse hälbe või pühhoosiga täielikus ärkvelolekus, kuigi võivad esineda mingid neuroloogilised sümptomid. Samuti peaksid olema välistatud muud unehäired, s.h. somnambuulia, öised jalakrambid, uneaegne epileptiline hoog jne.

RBD-l oluline ennustav tähendus. On kirjeldatud parkinsonistliku sündroomi ilmnemist kuni 12 aastat peale esimesi RBD-atakke. See teadmine seab tugevasti kahtluse alla idiopaatilise REM-une käitumishäire olemasolu üldse. Kui selline parasomnia kombineerub haistmisvõime langusega, osundab see üsna suure tõenäosusega

parkinsonistlikku laadi neurodegeneratiivse haiguse arenemisele tulevikus.

Ravi pole vajalik, kui sellised uneaegsed “etendused” on harva ja episoodiliselt. Sagedased öised mürgeldamisatakid võivad olla vägagi koormavad pereliikmetele. Siin ei toimi tavapärased uinutid ja serotonergilised antidepressandid võivad hooge isegi ägestada. Esimeseks valikuks on klonazepaam 0,25 -1 mg öhtuti, alternatiiviks melatoniin. On saadud mõningaid tulemusi ka donepezili või väikeses koguses atüüpiliste antipsühhootikumide (klozapiin, kvetiapiin) manustamisest. Tuleb aga arvesse võtta, et parkinsonistliku sündroomiga patsiendid on eriliselt tundlikud igasuguste neuroleptikumide suhtes.

Narkolepsia. NL on krooniline haigus, mida enamasti diagnoositakse parimas täiskavanueas, kuid mille esmased sümptomid võivad ilmutada end juba lapse või noorukieas.

Esineb 2 liiki narkolepsiat- koos katapleksiaga ja ilma selleta. Narkolepsiat koos katapleksiaga (NL+K), mis moodustab 85% haigusjuhtudest, peetakse autoimmuunseks, geneetilise eelsoodumusega neurodegeneratiivseks haiguseks. Selle sageduseks loetakse europiidse elanikkonna seas 0,02 – 0,05 %, seega väga haruldane patoloogia. Olemuslikult on see fokaalne neurodegeneratiivne protsess hüpotaalamuses asuvate oreksiini/hüpokretiini produtseerivate neuronite hävimisega. Selle haiguse autoimmuunne olemus on lõplikult avamata..

Kui esineb kombineeritud NL+K sündroom, siis on sellel häirel üsnagi tugev seos HLA antigeeniga (inimene leukotsüüdi antigeen DQB1*0602 haplotüüp). Nendel haigetel mõõdetud hüpokretiin-1 tase liikvoris on enamasti tugevasti langenud. Narkolepsia ilma katapleksiata on tõenäoliselt üsna heterogeenne haiguste grupp, osaliselt üsna ebaselge geneesiga. Kui aga nendel, sageli nooremaealistel esineb HLA-positiivsus, tuleks arvestada katapleksia lisandumist järgnevate kuude või isegi aastate möödudes. 85-95 % juhtudest on siiski sporaadilised, mitte pärilikud. Perekondlik narkolepsia (crom. 6) on äärmiselt haruldane ja tuleb siis ette igas põlvkonnas. On kirjeldatud ka sündroomi narkolepsia, tserebellaarse ataksia ja kurtusega.

Kliiniliseks avalduseks on eelkõige väljendunud päevane unisus. Uneatakid on vastupandamatud, ehkki lühiaegsed, maksimaalse kestusega kuni 20 min ja võivad olla seotud elavate unenäguudega. Katapleksia on provotseeritud enamasti tugevaist emotsioonidest, seejuures ka naer, ehmatus ja tugev imestus, mil tekib lihastoonuse ootamatu kadu. Huvitav on mainida, et vallandajaks osutub sageli

pigem positiivne emotsioon, näiteks üllatuslik kohtumine, mil kataplektiline laeng saab alguse limbilisest süsteemist (*amygdala*). See toonuse kadu ei tarvitse olla üldine, vaid ka partsiaalne, haarates sümmeetriliselt näo, õlgade, reie- ja põlvelihaste muskleid. Atakk on ootamatu, väga lühiaegne, teadvus seejuures säilib. Kataplektilise ataki ajal vallandub ootamatu *nucleus sublaterodorsalis* 'e aktivatsioon ja sellest indutseeritud lihaste atoonia.

Narkolepsia on seotud teise omapärase REM-une fenomeniga, uneparalüüsiga. Patsient on teadvusel, kuid atoonia tõttu ei suuda kõnelda ega liigutada jäsemeid, säilib vaid hingamise ja silmade liigutamise funktsioon. Samaaegselt võib lühikese ajavahemiku kestel kogeda elavaid hallutsinatsioone. Neid visuaalseid, sensoorseid või akustilisi elamusi nimetatakse hüpnogooseteks, kui nad ilmnevad enne une saabumist ja hüpnopomptilisteks ärkamise perioodi ajal. Olemuslikult on tegemist REM-une atooniaga säilinud teadvuse juures. Oletatavasti on just need juhtumid, mille puhul kirjeldatakse nn kehaväliseid elamusi. Uneparalüüsi atakke võivad harva kogeda ka neuroloogilises mõttes täiesti terved isikud.

Narkolepsia ja katapleksa lapse- või noorukieas omab sageli spetsiifilisi kliinilisi jooni. Senini täiesti terved, igati normipärase arenguga lapsed on haigestunud päevase unisuse ja suurenenud üldise unevajadusega, kehakaalu kiire tõusu, kataplektiliste atakkide ja mõnedel ka illusoorsete elamustega. Neil mõõdetud hypocretin-1 sisaldus liikvoris oli ekstreemselt langenud. Loogiliselt eeldati haiguse autoimmuunset geneesi. Ravi suurte immunoglobuliinide (IVIG) doosidega ei ole ometigi veenvat efekti näidanud.

Narkolepsia teema tõusis nii meedikute kui kogu avalikkuse huviorbiiti aastatel 2009 – 2011 seoses seagripi H1N1 vastase vaktsiiniga. Nimetatud aastatel tõusis Skandinaavias esmahaigestunute hulk 3,6 , Prantsusmaal isegi 3,9 korda. Näiteks Soomes oli üle 160 uue haigusjuhu, enamik neist lapsed ja noorukid, keskmine vanus haigestumisel 11 eluaastat (Markku Partinen 5th European Narcolepsy Day, märts 2014). Suur osa neist noortest patsientidest haigestusid I tüüpi narkolepsia ja katapleksiaga, lisaks muud parasomniad, Kleine – Levini sündroom, täielik insomnia, käitumishäired, asteenia ja depressioon. Neist juhte seostati vaktsiiniga Pandemrix (Glaxo). Väidet näis toetavat võrdlus Brisbane vaktsiiniga; Kanadas vaktsineeriti üle 2 milj. inimese, kuid registreeriti vaid 2 haigusjuhtu. Patogeneetiline seletus oletab, et T-lümfotsüüdi retseptor moodustab HLA - DQB1* 0602 epitoobiga kompleksi, millest saab antigeenne ründeobjekt. Vallandunud immuunreaktsioon hävitab selektiivselt hüpotalamuse orexini produtseerivad rakud. Seega eeldab vaktsiini kahjulik toime pärilikku eelsoodumust. Ometigi tuleb mõnedel juhtudel seos vaktsineerimisega

ka kahtluse alla panna: haigestumine 1 aasta jooksul või hiljem, mingi muu haigestumine vahetult peale vaktsineerimist. Jääb lahtiseks küsimus, kas NL võiks halveneda peale järgnevaid grippi haigestumisi ja kas korduv vaktsineerimine riskigruppi kuuluvaile isikuile oleks vajalik.

NL-haigete öine uni on samuti igas mõttes ebakvaliteetne – fragmenteeritud sagedaste ärkamist tõttu, lisaks hingamishäired ja uneapnoe, perioodilised jalgade vastutahtelised liigutused ja uneaegsed käitumishäired. RBD arvatakse olevat NL puhul pehmema kuluga, ilma veenvalt vägivaldse käitumiseta. Unespetsialistid on eriarvamusel küsimuses, kas NL on seotud teiste neurodegeneratiivsete haiguste arenemisega vanemas elueas (AD, PD). Parkinsonihaigetel esineb sageli uneatakke, mida püütakse seostada vaid dopamiini agonistide manustamisega. On uuritud NL-patsiente transkraniaalse ehhograafia ja DATSCAN abil ja saadud viiteid piiripealse parkinsonistliku degeneratsiooni kohta. On tõstatatud ka küsimus, kas hüpokretiin/oreksiin võiks olla protektiivne PD ja AD suhtes.

Rahutute jalgade sündroom (RLS – *restless legs syndrome*)

seevastu ei ole kuigi haruldane haigus. Oma mingil eluperioodil või ka juhuslikult on sellele sündroomile omaseid vaevusi kogenud kuni 15 % elanikkonnast, kuid vaid 3- 5% on tõsine vajadus arsti poole pöördumiseks. Esinemissagedus tõuseb järsult vanemas eas.

Patogeneetiliselt on tegemist madala Fe (õigemini selle raske ahela) tasemega substantia nigras ja putamenis. Ferment türoksiin-hüdroksülaas osaleb dopamiini sünteesis, kuid selle aktiivsus väheneb Fe-defitsiidi tingimustes. Raua defitsiit võib olla üldine, näiteks aneemia puhul, või selektiivselt ainult ajus. Eksperimentaalsetes tingimustes on dopaminergiline düsfunktsioon tõestatud PET uuringul. Transkraniaalne ultraheli sonograafia näitab substantia nigra madalat ehohogeensust, vastupidisene leid Parkinsoni tõvele.

RLS on diagnoos, mis põhineb eelkõige subjektiivsetel sümptomitel s.t. patsiendi ütlustel, eeldades samas muude võimalike põhjuste väljalülitamist.

RLS 4 kliinilist kriteeriumi:

1. Ebameeldivad sensoorsed aistingud ühes või mitmes kehaosas, mis põhjustavad vastupandamatut tahet jäset liigutada
2. Need aistingud leevenduvad kas osaliselt või täielikult liigutamisel
3. Vaevused süvenevad rahuolekus, liikumatult istudes või lamades
4. Sümptomid ägenevad eriti õhtusel ajal und oodates või öösel.

Sensoorseid elamusi kirjeldatakse kui kriipivat, torkivat tunnet, kui põletuse või “kuumuseaistingut”, elektrivoolu surinat või kui seletamatut ebamugavust (“ei tea, kuidas oma jalgu panna”) või kui “ussikeste roomamist naha all”. Üksikud haiged kogevad seda aistingut ka tuima valuna. Aitab jalgade liigutamine teki all või peab patsient koguni tõusma ja edasi-tagasi kõndima, mille tulemusel kergendus saabub peaaegu momentaalselt ja kestab nii kaua, kuni jäsemed on liikumises. Tüüpilisel juhul on haaratud ainult jalad, millest ka nimetus “rahutute jalgade sündroom”, kuid ka käed või mõni muu kehaosa võivad olla haaratud. Sümptomite prevaleerumine kätes on siiski väga haruldane. Halvemal puhul esinevad sellelaadsed probleemid ka päeval, mille tõttu patsient ei saa pikemat aega istuda bussis, lennukis, tähtsal koosolekul ega olla rooli taga, kuna tunneb vältimatut tahet tõusta ja jalgu sirutada-liigutada. Krooniline unedefitsiit tõstab kardiovaskulaarset riski kuni kaks korda, rääkimata depressioonist, keskendumisraskustest ja vähenenud töövõimest.

Diagnoosi toetavad järgmised asjaolud:

1. perioodilised EMG abil registreeritavad väikeseamplituudilised uneaegsed liigutused(*periodic limb movement disorder* ehk PLMS). Üle 15 liigutuse tunnis loetakse kindlalt patoloogiliseks.
2. positiivne perekondlik anamnees
3. positiivne ravitulemus dopamiini agonistide manustamisel

Idiopaatiline RLS algab enne 45. eluaastat või isegi koolieas, kulgeb tõusude ja langustega, progresseerub väga aeglaselt. See on autosomaal-dominantne haigus, mis kandub edasi pisut suurema tõenäosusega emaliini pidi ja on seotud kromosoomidega 12q ja 14q, harvem 9p ja 20p13. See pärilikkus on siiski geneetiliselt vägagi heterogeenne ja indiviiditi varieeruv.

Sekundaarne RLS tuleb märksa sagedamini ette. Seepärast peab anamnees olema eriti põhjalik, alustades küsitlust tarvitatavatatest ravimitest. Terve rida igapäevases käibes olevaid medikamente provotseerivad RLS vaevusi. Esmajärjekorras peab nimetama antidopaminergilise toimega aineid (neuroleptikumid, metoklopramiid), antidepressante (SSSR ja TCA), harvem nimetatud on H2 – blokaatorid, liitiumi preparaadid ja isegi topiramaat.

Umbes kolmandik aneemiaga patsiente kogevad RLS- laadseid vaevusi. Võimalik verekaotuse põhjus võib selguda anamneesist, kuid ei ole välistatud ka mingi varjatud maligniteet. Hemoglobiini tase võib olla suhteliselt väheütlev. Seepärast peaks määrama nii Fe kui ka ferritiini taseme seerumis.

Ureemia on seisund, mis pakub neuroloogile mitmeid diagnoose, alustades entsefalopaatiast kuni toksilise neuropaatiani, kuid kuni

40% patsientidest esitab selgelt RLS-omaseid kaebusi. Põhjuseks siin on nii toksiliste jääkainete kuhjumine kui ka enamasti kaasnev aneemia. Sageli ei tarvitse neeruhaigus jääkainete tõusuga üldsegi teada olla ja RLS vaevused ongi raske haiguse esmaseks avalduseks.

Raseduse viimasel trimestril kogeb peaaegu iga kolmas naine rahutute jalgade vaevusi ja uinumisraskusi. Seda seletatakse alanenud hemoglobiini taseme, B12 vitamiini ja madala folaatide tasemega. Oletatud on ka östrogeenide spetsiifilist rolli selles. RLS vaevuste tekkimist on täheldatud transseksuaalidel, kellele on manustatud rohkelt östradioli. Raseduse puhul õnneks taanduvad vaevused kiiresti peale sünnitust iseeneslikult.

Kuidas sellist patsienti aidata? Esmased meetmed peaksid olema suunatud võimaliku sekundaarse põhjuse leidmisele, näiteks aneemia. Enamik patsiente saab mingit kasu Fe-asendusravist. Teine küsimus – kas üldse ravida või mitte? Eeldama peaks vaevuste esinemist vähemalt 2/7 nädalas või olulist elukvaliteedi langust. Kokkuvõtlikult peaks mainima, et idiopaatilise vormi puhul on esimeseks valikuks dopamiini agonistid, kuid sekundaarse põhjusega või valukomponendiga RLS puhul võiks olla gabapentiin sobiv valik. Dopaminergikumide doosid on oluliselt väiksemad kui Parkinsoni tõve ravis kasutatavad. Teisi antiepileptikume ja opioide kasutatakse märksa harvem.

Ravis dopamiini agonistidega, iseäranis aga levodopa preparaatidega, on probleemiks augmentatsioon. See tähendab n-ö harjumist preparaadiga, mil sama tulemuse saavutamiseks tuleb manustada suuremaid doose või haiguse kliinilist progresseerumist ja vaevuste tekkimist ajaliselt varem, haarates üha uusi kehaosaid. Siin on tegemist keerulise dilemmaga – kas lõpetada ajutiselt ravi üldse või kasutada mingit muud preparaati. Alternatiiv on tarvitusele võtta pikema poolestusajaga preparaat, näiteks kabergoliin või kasutada lisuriidi plaastreid (viimased ei ole Eestis veel saadaval).

Kokkuvõtteks: Vanuse kasvades väheneb une summaarne aeg ja halveneb selle kvaliteet sagedasemate ärkamiste tõttu. Seejuures väheneb NREM-une sügavate staadiumide osakaal, samas REM-une suhteline osa jääb umbes samaks. Kirjeldatud unehäirete liigid ei tarvitse olla isoleeritud. Ka samal indiviidil võib esineda kombinatsioone nii unepnoest, uneaegsetest jalgade liigutustest koos RLS-ga või ilma selleta või päevasest unisusest koos öise käitumishäirega. Enam kui kolmandik elanikkonnast vanuses üle 65 eluaasta peaks arvestama vähemalt ühega nendest häiretest.

