

Miikka Niemi

**KIRJALLISUUSKATSAUS: VIIVÄSTYNEEN UNIJAKSON
PATOFYSIOLOGIA JA HOITO**

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Syyslukukausi 2025

Miikka Niemi

**KIRJALLISUUSKATSAUS: VIIVÄSTYNEEN UNIJAKSON
PATOFYSIOLOGIA JA HOITO**

Kliininen laitos

Syyslukukausi 2025

Vastuuhenkilö: EL Salla Lamusuo

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta

NIEMI, MIIKKA: Kirjallisuuskatsaus: viivästyneen unijakson patofysiologia ja hoito

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 57 s.
Kliininen laitos, Keuhkosairausoppi ja kliininen allergologia
Syyslukukausi 2025

Kirjallisuuskatsauksessa käsitellään erästä sirkadiaanista uni-valverytmin häiriötä, viivästynyttä unijaksoa (VUJ). Tälle häiriölle on ominaista nukahtamisen ja heräämisen merkittävä viivästyminen suhteessa yhteiskunnan edellyttämiin aikatauluihin. Yhteiskunnan aikataulujen noudattaminen johtaa vaikeuteen nukahtaa iltaisin ja päiväaikaiseen väsymykseen. Häiriö aiheuttaa merkittävää sosiaalista, työntekoon tai opiskeluun liittyvää haittaa. VUJ:n esiintyvyys on suurinta nuorilla ja nuorilla aikuisilla, noin 3,3-4,3%. Häiriössä komorbiditeetti psykiatristen häiriöiden kanssa on yleistä. Työn tavoitteena oli koota ajantasainen ja kokonaisvaltainen katsaus VUJ:n patofysiologiaan ja hoitomahdollisuuksiin. Samalla tarkasteltiin VUJ:n epidemiologiaa, diagnostiikkaa ja komorbiditeettejä. Aineistona hyödynnettiin kotimaisia ja kansainvälisiä tieteellisiä artikkeleita, katsauksia ja kliinisiä suosituksia.

Kirjallisuuskatsauksen perusteella VUJ:n patofysiologia on monitekijäinen. VUJ:lla on selkeä perinnöllinen alttius. Alttaus välittyy kellogeenien, kuten CRY1, PER1-3 ja CLOCK, polymorfismien kautta. Perinnöllinen mekanismi erottaa VUJ:n tavanomaisista ja lyhytaikaisista elämäntapoihin liittyvistä rytmin viivästymistä. Tämän vuoksi VUJ-potilailla vaaditun vuorokausirytmien saavuttaminen ja ylläpitäminen on vaikeaa. Muita patofysiologisia mekanismeja ovat sirkadiaanisen rytmin viivästyminen, melatoniinin erityksen myöhästyminen, poikkeavuudet homeostaattisessa unisäätelystä sekä valolle altistumisessa. Toisaalta häiriöön liittyy psykologisia, sosiaalisia ja käyttäytymiseen liittyviä tekijöitä. Vuorokausirytmillä on merkittävä vaikutus elimistön kokonaisvaltaisessa toiminnassa. Tämän vuoksi VUJ:ssa ja muissa unihäiriöissä oireet ovat laaja-alaisia.

VUJ:n hoidon suhteen tehokkaimpia hoitokeinoja ovat aamulla toteutettu kirkasvalohoito ja pieniannoksinen melatoniini. Hoidoilla tavoitellaan rytmin aikaistumista. Unihygienian huomioiminen kuuluu kaikkien unihäiriöiden hoitoon. Tulevaisuuden mahdollisia hoitoja ovat aripipratsoli, sinivalohoito ja kognitiivinen käyttäytymisterapia. Perinnöllisen alttiuden vuoksi, halutun vuorokausirytmien saavuttaminen ja ylläpitäminen on vaikeaa. Tämän vuoksi hoidon onnistuminen vaatii potilaan pitkäaikaista ja päivittäistä sitoutumista.

Asiasanat: viivästynyt unijakso, unihäiriöt, melatoniini, valohoito.

Sisällys

1. Johdanto.....	1
2. Tausta.....	2
2.1 Unen fysiologia.....	2
2.1.1 Homeostaattinen säätely.....	6
2.1.2 Sirkadiaaninen säätely.....	8
2.1.2.1 Valon vaikutus.....	8
2.1.2.1.1 Kirkasvalolaitteet, keinovalo ja luonnon valo.....	9
2.1.2.1.2 Valon vaikutus elimistöön.....	10
2.1.2.2 Melatoniinijärjestelmä.....	12
2.1.2.3 Suolisto-CNS-akseli (ravinto).....	13
2.1.2.4 Liikunta.....	14
2.2 Unen määrä eri ikäkausina.....	16
2.3 Unen merkitys.....	17
2.3.1 Unen merkitys terveydelle.....	17
2.3.2 Unihäiriöiden kansantaloudellinen merkitys.....	19
2.4 Sirkadiaaniset uni-valverytmin häiriöt.....	19
2.4.1 Aikaistunut unijakso.....	20
2.4.2 Epäsäännöllinen unirytmä.....	21
2.4.3 Tahdistumaton unirytmä.....	21
2.4.4 Vuorotyöunettomuus.....	21
2.4.5 Aikaerorasitus.....	22
2.4.6 Kaamosunettomuus ja muut määrittelemättömät sirkadiaanisen uni-valverytmin häiriöt.....	22
3. Tavoitteet.....	23
4. Menetelmät.....	24
5. Viivästynyt unijakso.....	25
5.1 Patofysiologia.....	26
5.1.1 Sirkadiaanisen rytmin viivästymä.....	26
5.1.2 Melatoniinin erityksen viivästyminen.....	27
5.1.3 Homeostaattisen unisäätelyn poikkeavuudet.....	27
5.1.4 Valoaltistuminen.....	28
5.1.5 Geneettiset mekanismit.....	28
5.1.6 Psykologiset, sosiaaliset ja käyttäytymiseen tekijät.....	28
5.2 Epidemiologia.....	29
5.3 Tutkiminen ja diagnostiikka.....	30
5.3.1 Diagnoosikriteerit.....	31
5.3.2 Erotusdiagnostiikka.....	31
5.4 Komorbiditeetti.....	33
5.5 Hoito.....	35
5.5.1 Valohoito.....	35
5.5.2 Melatoniini ja muut melatoniinireseptorien agonistit.....	36

5.5.3 Unihygieneia.....	38
5.5.4 Muut hoitomuodot.....	38
5.5.4 Uudet hoitomuodot.....	39
6. Pohdinta.....	40
Lähteet.....	41

1. Johdanto

Riittämätön uni aiheuttaa univajetta. Univajeella on niin akuutteja kuin kroonisia vaikutuksia toimintakykyyn ja terveyteen. Univajeesta kärsivän yksilön keskittymiskyky on heikko, tarkkaavaisuus huono ja huomiokyky kaventunut. Muisti ei toimi samalla tehokkuudella kuin hyvin nukutun yön jälkeen ja reaktionopeudet ovat hidastuneet. Ärtynisyys ja aggressiivisuus on myös johdettavissa riittämättömään uneen. Lisääntynyt ärtynisyys ja aggressiivisuus voi näkyä arjessa mm. riitoina, virheinä ja tapaturmina. Pitkään jatkunut univaje on yhdistetty moniin hiljalleen ja salakavalasti kehittyviin sairauksiin. Tällaisia ovat esimerkiksi masennus, tyyppin 2 diabetes, sydän- ja verisuonisairaudet, erilaiset syövät sekä infektiot (Shinalieva ym. 2023; Chen ym. 2024; Yun ja Jo 2021). Univaje on myös merkittävä elämänlaatua ja toimintakykyä alentava tekijä. Jokainen tietää, että päivät sujuvat huonommin huonosti nukutun yön jälkeen. Pitkäaikaisessa univajeen tarkastelussa ongelmien on taipumus kumuloitua ja tavanomaisen arjen saavuttaminen voi olla entistä vaikeampaa.

Univajetta voivat aiheuttaa useat eri unihäiriöt. Unihäiriössä unen ajoitus, määrä tai laatu ovat häiriintyneet. Näissä häiriöissä esiintyy nukahtamisvaikeuksia, unen katkonaisuutta, liian varhaista heräämistä, liikaunisuutta tai muuta uneen liittyvää oiretta. Tästä seuraa päiväväsymystä ja merkittävää toimintakyvyn haittaa. Unihäiriöt esiintyvät usein yhdessä somaattisten, mieliala- ja kognitiivisten häiriöiden kanssa. (American Psychiatric Association 2024). Huomiona kuitenkin, että yön aikaiset heräilyt kuuluvat normaaliin uneen ja tilapäinen unettomuus on osa normaalia tervettä elämää. Unihäiriöt on jaoteltu kansainvälisessä unihäiriöluokituksessa, International Classification of Sleep Disorders eli ICSD. Tässä työssä käytämme luokituksen kolmatta painosta eli ICSD-3. ICSD-3 jakaa unihäiriöt seitsemään pääluokkaan; unettomuushäiriöt, unenaikaiset hengityshäiriöt, keskushermostoperäiset liikaunisuushäiriöt, sirkadiaaniset uni-valverytmin häiriöt, unenaikaiset liikehäiriöt, unen erityishäiriöt (parasomniat) ja muut unihäiriöt sekä muihin sairauksiin liittyvät unihäiriöt (American Academy of Sleep Medicine 2014).

Osalla univajeesta kärsivistä yksilöistä voidaan erottaa sirkadiaaninen uni-valverytmin häiriö. Sirkadiaaniset uni-valverytmin häiriöt ovat pitkäaikaisia tai toistuvia unen ja valveen ajoituksen häiriötä, jossa yksilön sisäinen vuorokausirytmii on epätahtinen yksilön fyysisen ympäristön, sosiaalisten, opiskeluun tai työhön liittyvien aikataulujen kanssa. Nämä vuorokausirytmii häiriöt johtavat unettomuusoireisiin, päiväaikaaiseen väsymykseen tai molempiin. Lisäksi nämä häiriöt aiheuttavat yksilölle kliinisesti merkittävää kärsimystä tai toimintakyvyn heikkenemistä henkisellä, fyysisellä, sosiaalisella, ammatillisella, koulutuksellisella tai muulla merkittävällä elämänalueella. ICSD-3 jakaa sirkadiaaniset uni-valverytmin häiriöt edelleen seitsemään erilliseen häiriöön; viivästynyt unijakso, aikaistunut unijakso, epäsäännöllinen unirytmii, tahdistumaton

unirytmii, vuorotyöhön ja epäsäännöllisiin työaikoihin liittyvä unettomuus, aikaerorasitus ja muut määrittelemättömät sirkadiaanisen uni-valverytmin häiriöt. (American Academy of Sleep Medicine 2014).

Tässä syventävien opintojen opinnäytetyössä perehdytään yhden sirkadiaanisen uni-valverytmin häiriön, viivästyneen unijakson, syntymekanismiin eli patofysiologiaan ja hoitoon. Samalla sivuutetaan myös sairauden epidemiologiaa, diagnostiikkaa ja komorbiditeettia. Huolellisen, kokonaisvaltaisen ja ajantasaisen patofysiologisen ymmärtämisen kautta voidaan paremmin ammentaa työkaluja siihen, miten kyseistä sairautta kannattaa hoitaa. Vertailevaa näkökulmaa hoitosuosituksiin haetaan mm. naapurimaa Ruotsista ja muualta maailmasta.

2. Tausta

2.1 Unen fysiologia

Uni on luonnollisesti toistuva ja palautuva biokäyttäytymistila, jolle on ominaista suhteellinen liikkumattomuus, havainnoista irtautuminen ja alentunut tietoisuus. Se on ennustettava ja helposti palautuva ilmiö. Uni eroaa anestesian ja kooman tiloista siten, että uneen ei liity hermoston aktiivisuuden puuttumista tai tukahduttamista. Lisäksi oikea uni sisältää vuorovaikutuksen vapaaehtoisten päätösten ja tahattomien biologisten toimintojen välillä. Valojen sammuttaminen, melun vähentäminen ja sänkyyn asettautuminen ovat vapaaehtoisia käyttäytymispäätöksiä. Näistä seuraa tahattomasti melatoniinin erityksen lisääntyminen ja sarja muutoksia aivojen sekä muun hermoston toiminnassa koko yön. Uni riippuu viime kädessä käyttäytymisen ja biologian välisestä yhteistyöstä. Näin ollen muutokset näissä vaikuttavat myös väistämättä nukahtamiseen ja uneen. (Tubbs ym. 2019).

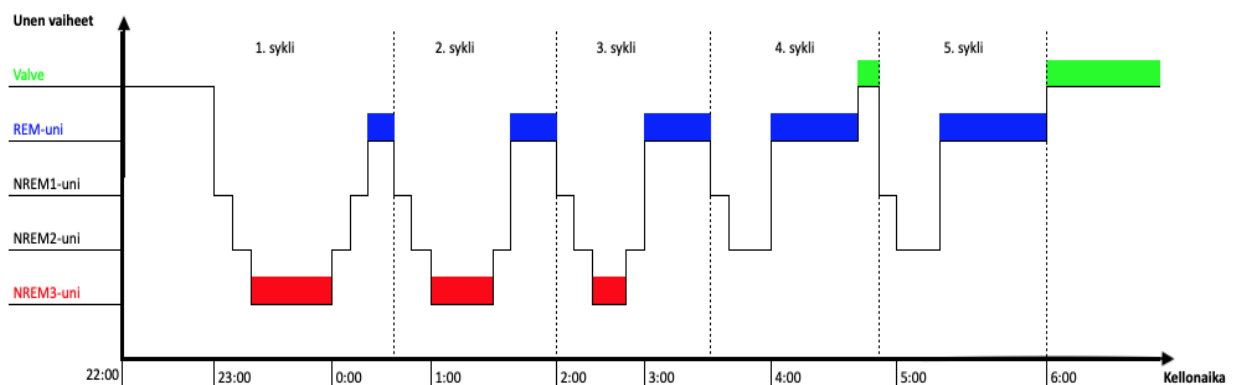
Fysiologisesti uni on monimutkainen prosessien ketju, jossa muutoksia tapahtuu paitsi aivoissa, myös muualla elimistössä. Uni itsessään jakaantuu kahteen hermoverkostollisesti erilaiseen osaan: perusuneen (NREM, non-rapid eye movement) ja vilkeuneen (REM, rapid eye movement). Nämä kaksi vaihetta vuorottelevat unen aikana ja muodostavat noin 90-110 minuutin kestoisia unisyklejä. Unisykliin koostumus myös muuttuu yön aikana; syvää unta on tyypillisesti enemmän alkuyöstä ja REM-unen osuus kasvaa aamua kohden. Kokonaisuudessaan REM-unen osuus unesta on noin 25%, ja sitä esiintyy 4-6 jaksossa. Ajoittain unisykliin väliin sijoittuu myös lyhyitä valvetilaan siirtymisiä, joka koetaan yöllisinä lyhyinä heräämisinä. Näistä heräämisistä ei tyypillisesti jää muistijälkeä. Perusuni jakautuu vielä kevyeen uneen (NREM1-2) ja syvään uneen (NREM3). (Tubbs ym. 2019). Valveesta perusuneen siirryttäessä autonomisen hermoston

toimintatasapaino siirtyy sympaattisesta säätelystä parasympaattiseen säätelyyn. Elimistö siirtyy ikään kuin säästötilaan, jossa lihastyötä tehdään vähäisesti, verenkierto- ja hengityselimistön toiminta sekä energiametabolian tarve vähenee. Tällöin havaitaan verenpaineen ja kehon lämpötilan lasku, sykkeen ja hengitystiheyden hidastuminen. REM-unessa autonomisen hermoston säätely muuttuu epävakaaksi; sympaattisen ja parasympaattisen hermoston toimintatasapaino vaihtelee voimakkaasti. (Stenberg 2019). REM-unessa tyypillistä ovat silmien vilkkaat liikkeet, sydämen sykkeen suurehkot vaihtelut sekä epätasainen hengitysrytmi. Tässä unen vaiheessa aivot toimivat voimakkaan aktiivisesti ja nähdään myös suurin osa unista. (Tubbs ym. 2019).

Ensimmäinen askel valvetilasta unitilaan tapahtuu juuri kevyen unen kautta. Kevyestä unesta siirrytään asteittain syvään uneen ja palataan asteittain kevyen unen kautta REM-uneen. Näin muodostuu ensimmäinen unisykli. REM-uni on erityisen tärkeä merkitys oppimiselle, luovuudelle ja henkisen tasapainon ylläpitämiselle. REM-unessa syntyy tunnemuistijälkiä ja päivän aikana opitut liikeradat siirtyvät pikkuaivoista taitomuistiin. Lisäksi haastavia tunteita ja kokemuksia käydään läpi, joka auttaa niiden käsittelemisessä. Unien läsnäolo on tällä unen vaiheelle tyypillistä. REM-unessa unet ovat luonteeltaan epäloogisia, tunnepitoisia, visuaalisia ja yleisesti avoimia kaikille tunnekokemuksille. Myös perusunen aikana unia voidaan nähdä. Siinä unet ovat loogisia, rauhallisempia, mutta erilaiset aistikokemukset, kuten visuaalisuus, puuttuu lähes kokonaan. On ajateltu, että REM-vaiheessa koetut unet tukevat muistin vahvistumisprosessia yhdistämällä uusia ideoita keskenään. Lisäksi on esitetty, että tämä unen vaihe tukee vaikeiden tunteiden käsittelyä. Tähän liittyen on kuvantamismenetelmillä osoitettu limbisten alueiden aktiivisuuden nousua REM-unen aikana sekä emotionaalisen säätelyn lisääntyneen henkilön herättyä. (Tubbs ym. 2019).

REM-unessa tapahtuu muutoksia aivojen aktiivisuudessa. Suurin osa neurotransmittereiden pitoisuuksista laskee REM-unen aikana, mutta asetyylikoliinin määrä lisääntyy tai on samaa tasoa kuin valveilla. Tämä nousu luo sähköistä aktiivisuutta, joka on lähellä valvetilan korkeataajuisia ja matala-amplitudista signaalia. Lihastonus laskee, pois lukien silmien lihakset, jotka REM-unen aikana liikkuvat nopeissa sykäyksissä. Myös pallea pysyy toiminnassa. Lihastonuksen laskeminen lisää ylihengitysteiden kapenemista, mikä voi aiheuttaa yksilölle kuorsaamista. Lämmönsäätelykyky puolestaan on puutteellinen lihasvärinän puuttuessa. Näin kehonlämpötila laskee REM-unessa. Myös sydämen lyöntitiheys ja verenpaine vaihtelevat. (Tubbs ym. 2019).

Toisessa unisyklissä REM-unta seuraa jälleen kevyt uni ja edelleen syvä uni. Aiempaan tapaan tästä palataan kevyeen uneen ja edelleen REM-uneen täyden syklin täyttymiseksi. Näin unen vaiheet jatkavat vuorottelua yön aikana. Unen vaiheiden toteutuminen esitetty kuvassa 1. Määrällisesti syvää unta on enemmän alkuyöstä, vähemmän loppuyöstä. Loppuyöstä syvän unen vaiheet voivat jäädä toteutumatta kokonaan. Syvän unen kustannuksella, REM-unen määrä loppuyöstä lisääntyy. Kevyttä unta nukutaan määrällisesti eniten. Kevyessä unessa aivojen toiminta hidastuu ja valmistautuu syvän unen vaiheeseen. Kevyestä unesta herääminen on helpompaa ja nopeampaa. Yksilö ei aina kevyessä unessa tiedosta olevansa unessa. Syvässä unessa kudokset rakentuvat ja uusiutuvat, sekä tapahtuu aivojen huolto. Kasvuhormonin erityös on voimakkaimmillaan, vaurioita korjataan ja immuunijärjestelmä aktivoituu. Toisaalta aivoissa syntyy muistijälkiä, palauttava aineenvaihdunta on vilkasta, energiavarastoja täytetään. Syvässä unessa myös aivojen EEG-signaali on hidasta ja parasympaattinen hermosto aktiivisimmillaan. Yksilölle syvästä unesta herääminen on vaikeaa ja hidasta. NREM-unessa sähköinen aktiivisuus koko aivojen alueella laskee, EEG:ssä signaali on matalataajuisempaa ja korkea amplitudista. Tämä trendi voimistuu unen edetessä kevyestä unesta syvään uneen. Tästä päätellen neuronien kokonaisaktiivisuus vähenee, mutta neuronien välinen signaalien koordinaatio paranee. Aktiivisuuden lisäksi myös heräämiseen liitettyjen neurotransmittereiden määrä aivoissa vähenee ja ulkoisten ärsykkeiden aistiminen heikkenee. Tällä tavalla erityisesti talamus suodattaa hermosignaaleja pois ja pyrkii suojaamaan unen jatkumisen. Autonomiset toiminnot, kuten hengitystiheys, syke, verenvirtaus ja kehon lämpötila laskevat unen edetessä syvemmäksi. Motorinen aktiivisuus on lähes kokonaan vähentynyt. (Tubbs ym. 2019).

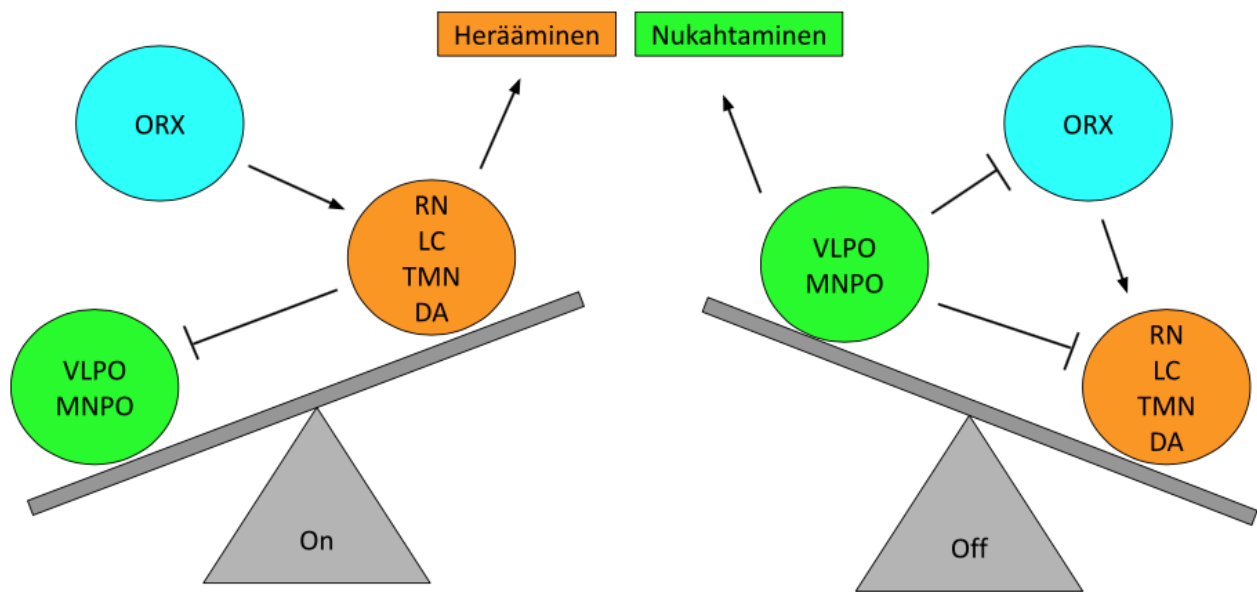


Kuva 1. Viitteellinen esimerkki unen vaiheiden toteutumisesta sykleissä.

Valvetilassa aivot hoitavat samanaikaisesti lukuisia erilaisia prosesseja. Nämä prosessit eivät välttämättä liity toisiinsa millään muotoa. Voimme esimerkiksi istua luennolla ja kuunnella luennoitsijaa, samalla pohtien

mitä ruokaa söisimme sinä iltana. Aivojen toimintojen aktiivisuutta voidaan mallintaa elektroenkefalografialla eli EEG:llä. Valvetilassa normaalin ihmisen EEG näyttää korkeataajuisia ja matala-amplitudista signaalia. Yksinkertaistettuna se tarkoittaa sitä, että lukuisia erilaisia prosesseja tapahtuu samanaikaisesti, joista yksittäistä aivoprosessia on mahdotonta erottaa. Beetataajuudet (12-30Hz) ovat tyypillisiä aktiiviselle valveilla ololle. Alfa-aallot (8,5-12Hz) tulevat esiin ihmisen ollessa rennossa olotilassa, mutta ei kuitenkaan unessa. Loogisesti ajateltuna näin aivot prosessoivat vähemmän, joten taajuus on pienempi. (Tubbs ym. 2019). Valvetilasta siirryttäessä NREM1-uneen taajuus laskee ja theta-aallot (4-7Hz) tulevat EEG-käyrällä hallitseviksi. Lisäksi amplitudi nousee hieman. NREM2-unessa tyypillistä ovat unisukkulat ja K-kompleksit. Unisukkulat ovat nopeita, noin 0,5s kestoisia, 12-15Hz toimintapurkauksia. K-kompleksi puolestaan on terävä, korkea-amplitudinen, kaksivaiheinen aalto, jossa ensin esiintyy nopea negatiivinen piikki ja sen jälkeen hieman hitaampi positiivinen komponentti. NREM3-unen tunnistaa EEG:ssä hallitsevista korkea-amplitudisesta ja matalataajuisesta (alle 4Hz) delta-aalloista. REM-unessa EEG palaa matala-amplitudiseen ja korkeataajuuksiseen käyrään, muistuttaen valve- ja NREM1-vaiheita. (Purves ym. 2001).

Aivojen vireystilaa säätelevät uni- ja valvetumakkeet estämällä toistensa toimintaa. Niiden välistä vuorovaikutusta kuvataan keinulautamallilla; molemmat järjestelmät eivät voi olla samanaikaisesti aktiivisia, ts. samanaikainen uni ja valve eivät ole mahdollisia. (Rege 2024). Aivojen vireystilan säätely havainnollistettu kuvassa 2. Monoaminergiset neuronit tumakkeineen ja hermoverkkoineen edistävät valvetilaa vapauttamalla välittäjäaineita. Näitä tumakkeita välittäjäaineineen ovat aivosillan sauman tumakkeet (nuclei raphes pontis, RN, serotoniini), sinertävä aivotäplä (locus caeruleus, LC, noradrenaliini), posteriorisen hypotalamuksen tuberomamillaarinen tumake (TMN, histamiini) ja keskiaivojen peitteen solut (tegmentum mesencephali, DA, dopamiini). Näiden ohella valvetta edistää lateraalisen hypotalamuksen oreksiinisolut (ORX), jotka toimivat aktivoimalla edellä mainittuja tumakkeita. Yllä kuvattu kokonaisuus aktivoituu herkästi mm. kipuärsykkeistä ja ulkoisista aistiärsykkeistä, joista talamus suodattaa merkittävät ärsykkeet hermoverkon aktivoimiseksi. (Partonen ym. 2020). Lisäksi oreksiinisolut saavat signaaleja tunnetiloja säätelevästä limbisestä järjestelmästä (Tsujino ja Sakurai 2009). Toisaalta tiedetään, että ruokahalua lisäävä suolistohormoni greliini, matala verensokeri ja ravinnosta saadut aminohapot aktivoivat oreksiinijärjestelmää (Inutsuka ja Yamanaka 2013). Näin ollen yksilön tunne- ja ravitsemustilalla on valvetilaa edistäviä vaikutuksia. Unta edistävät tumakkeet ovat hypotalamuksen etuosan ventrolateraalinen preoptinen tumake (VLPO) ja mediaaninen preoptinen tumake (MNPO) (Rege 2024). Näiden erittämät välittäjäaineet ovat gamma-aminovoihappo (GABA) ja galaniini. Unitumakkeet aktivoituvat vireystilaa ylläpitävien tekijöiden väistyttyä, unipaineen kertyessä riittävän suureksi ja keskuskellon vuorokausirytmien ollessa otollisessa ajankohdassa. (Partonen ym. 2020).



Kuva 2. Aivojen vireystilan säätely keinulautamallin mukaisesti.

Nykytiedon valossa uni-valverytmin säätely nähdään kahden samanaikaisen prosessin säätelyinä, kaksiprosessimallina (Stenberg 2019). Tässä mallissa oletuksena on, että unta säätelee hermostollinen sisäsyntyinen sirkadiaaninen vuorokausirytmä ja toisaalta myös valvetilassa kumuloituvan unen tarve ns. homeostaattinen säätely. Nämä kaksi osatekijää määrittävän unen ajoittumisen, määrän ja rakenteen. Käyttäytymisen tasolla ne luovat havaittavan ilmiön eli yksilön uni-valverytmin. Yhteenveto unen ja valveen säätelyä esitetty kuvassa 3. Nukkumisen, nukahtamisen ja uni-valverytmin ongelmien kannalta on keskeistä ymmärtää unen fysiologiaa ja erityisesti sen osatekijöiden vaikutus uneen.

2.1.1 Homeostaattinen säätely

Tavallisesti uni-valvetila seuraa sirkadiaanista rytmiä ja sen säätely on myös hypotalamuksen suprakiasmaattisen tumakkeen (SCN) keskuskellon alaisena. Tämä vuorokausirytmä on sisäsyntyinen ja liittyy tiukasti valon välityksellä aurinkovuorokautteen. Tämän säätelyn rinnalla kulkee kuitenkin vielä toinen prosessi, homeostaattinen säätely. Homeostaattinen säätely on irrallaan valon aiheuttamasta säätelystä ja enemmän riippuvainen ihmisen omasta käyttäytymisestä. Valvetilassa ihmiselle syntyy ns. unipainetta, joka lisää tarvetta unelle. Paineen kasvaessa tarpeeksi suureksi ihminen nukahtaa ja unipaine alkaa hiljalleen vähentyä. Vastaavasti herääminen tapahtuu silloin, kun paine unelle on laskenut riittävän alas. Kaksiprosessimallissa on siis kahden eri ”paineen” yhteisvaikutuksesta. Homeostaattinen säätely vastaa unta

edistävän unipaineen synnyttämisestä ja sirkadiaaninen säätely puolestaan heräämistä ja valvomista edistävää ”valvomisen painetta”. Näiden kahden säätelyn yhteisvaikutuksesta syntyy uni-valvetilan ilmiasu. (Stenberg 2019).

Unen homeostaattiseen säätelyyn liittyy terveystyötytymisen komponentti, joka auttaa ymmärtämään, miten yksilön käyttäytymisen vaikutusta unen säätelyyn. Uni voidaan nähdä kolmen prosessin jakona, joista jokainen komponentti määrää lopullisen toteutuneen unen määrän. Nämä kolme prosessia ovat unen tarve, nukkumiskyky, nukkumismahdollisuus. Unentarve on biologisesti määritetty vaatimus unelle. Se on pienin unen määrä, jota tarvitaan elimistön valmistautumiseen seuraavaan päivään. Unentarve on kohtuullisen muuttumaton ja yksilökohtainen. Yleisesti hyväksytty määrä on 7-8 tuntia terveelle aikuiselle. Unen määrä, jonka yksilö pystyy nukkumaan yössä, on nukkumiskyky. Unentarpeesta poiketen, nukkumiskyky voi vaihdella tilanteen mukaan. Nukkumiskykyä ei siis suoranaisesti voida hallita, mutta siihen voi vaikuttaa käyttäytymisen avulla. Nukkumismahdollisuus on puhtaasti se aika, jonka yksilö varaa nukkumista varten eli se aika mikä vietetään sängyssä. Tämä prosessi on täysin yksilön tietoisessa hallinnassa ja on kaikkein alttein ulkoisille vaikutuksille. Vaikka nämä kolme uniprosessia voidaan kuvata itsenäisesti, oikeassa maailmassa ne tapahtuvat samanaikaisesti unen säätelyä varten. (Tubbs ym. 2019).

Biokemiallisella tasolla unipaineen muutoksia havainnollistetaan erilaisten välittäjäaineiden avulla. Välittäjäaineita on lukuisia, mutta homeostaattiseen säätelyyn keskeisesti liittyvä on adenosini. Adenosini on elimistössä yleisesti esiintyvä nukleosidi. Keskeisin merkitys sillä on biologisista prosesseista energian siirrossa; soluissa adosiniitriofosfaatti (ATP), adosiniidifosfaatti (ADP) ja adosiniinimonofosfaatti (AMP). Perusajatuksena on se, että aina kun olemme valveilla, olemme aktiivisia ja näin tarvitsemme toimintaamme energiaa. Valvetilassa aivot toimivat aktiivisesti, joten niiden energiantarve on korkea. Energian kulutuksesta elimistömme käyttää ATP:ta ja hiljalleen päivän aikana elimistöön kertyy sivutuotteena myös adosiniinia. Adosiniini toimii siis homeostaattisen säätelyn sanansaattajana; unipaineen kasvaessa, myös adosiniinin määrä keskushermostossa lisääntyy ja tarve unelle kohoaa. (Basheer ym. 2004).

2.1.2 Sirkadiaaninen säätely

Aika on tiukasti kiinni siinä, miten elimistömme toimii: mitä tapahtuu ja millä hetkellä. Ajan kosketus ulottuu biokemiallisiin reaktioista elimissä tapahtuviin prosesseihin ja edelleen yksittäisen ihmisen käytökseen. Reaktiosta tai elintoiminnosta riippuen, täytyy myös rytmejä olla eri pituisia: lyhyitä (alle 24 tunnin) eli

ultradiaanisia rytmejä, noin vuorokauden kestäviä eli sirkadiaanisia rytmejä ja pidempiä (yli 24 tunnin) eli infradiaanisia rytmejä. Rytmit näyttäytyvät elimistössämme erilaisissa muodoissa, kuten kasvuhormonin erityksenä (ultradiaaninen rytmi), uni-valverytminä (sirkadiaaninen rytmi) tai kuukautiskiertonä (infradiaaninen rytmi) (Coskun ym 2023). Nämä rytmit eivät ole spontaaneja, vaan niitä ylläpitää ns. sisäiset laitakellot. Laitakelloja on ihmisellä useita. Keskuskello sijaitsee hypotalamuksessa ja muita laitakelloja muualla periferiassa, kuten sydämessä, maksassa ja suolistolla. (Schulz ja Steimer 2009; Partonen 2019).

Ihmisellä hypotalamuksessa sijaitseva suprakiasmaattisen tumakkeen (SCN) keskuskello ohjaa sirkadiaanista eli noin 24 tunnin rytmiä. Se tahdistaa muualla elimistössä sijaitsevia laitakelloja. Aika ei kuitenkaan tule tyhjästä, vaan keskuskellon tärkein "zeitgeber" eli ajan antaja on valo. Aamulla auringon noustessa, silmiin tuleva valo aiheuttaa silmissämme valolle herkkien reseptorien, sauvasolujen ja tappisolujen aktivoitumisen. Signaali kulkee valoreseptoreista gangliosolujen kautta retinohypotalaamista rataa (RHT) pitkin SCN:n keskuskelloon, jossa se aikaan hermovälittäjäaineiden (glutamaatti, PACAP) vapautumisen. Välittäjäaineet sitoutuvat reseptoreihinsa, josta seuraa kalsiumin sisäänvirtaus. Kalsiumin läsnä ollessa proteiinikinaasit aktivoituvat ja solunsisäinen transkriptiotekijä CREB fosforyloidaan CREBP:ksi. CREBP pystyy sitoutumaan DNA:n osaan, CRE-osaan, josta aloitetaan PER-geenien transkriptio. PER-geenit, PER1 ja PER2, vastaavat sirkadiaanisen ajan ylläpidosta solutasolla, sillä ne oskilloivat kellonajan mukaan. Näin keskuskello synnyttää rytmin, jolla rytmitetään muun elimistön laitakelloja. (Schulz ja Steimer 2009; Hannibal 2002). Muita elimistön ajan antajia ovat mm. ruokailu ja fyysinen aktiivisuus (Partonen 2019).

2.1.2.1 Valon vaikutus

Valo on sähkömagneettista säteilyä, joka omaa tietyn aallonpituusjakauman eli spektrin. Näkyvän valon aallonpituus vaihtelee 380-780 nm välillä, jonka silmä aistii erilaisina väreinä. Esimerkiksi sinisen valon aallonpituudet ovat noin 450-490 nm ja punaisen ovat noin 630-780 nm. Usein näkyvä valo on kuitenkin kaikkien näiden aallonpitoisuuksien yhdistelmä, jonka yhteisvaikutuksesta valo aistitaan valkoisena. On myös huomattava, että vaikka kaksi valoa aistitaan saman värisenä, voi niiden spektrit olla hyvinkin erilaiset. Valon lähteellä on siis spektrin kannalta väliä. Valon lähteitä ovat mm. aurinko, tähdet, keinovalo ja kirkasvalolaitteet. Edellä mainittuja aallonpituuksia suuremmat aallonpituudet ovat infrapunasäteilyä ja matalammat ultraviolettisäteilyä. Valaistusvoimakkuus on suure, joka pyrkii kuvaamaan tilassa vallitsevia valaistusolosuhteita. Sen yksikkönä toimii luksi (lx). Päiväsaikaan valon valaistusvoimakkuus voi nousta kirkkaimmillaan 100 000 lx:iin suorassa auringon valossa ja 25 000 lx:iin päivänvalossa. Maantieteellinen sijainti ja vuoden aika luonnollisesti vaikuttavat saatavilla olevan päiväsaikaisen valon määrään. Vertailuna sisätilat, joissa esimerkiksi tavallinen toimistovalaistus on noin 500 lx:ia.

2.1.2.1.1 Kirkasvalolaitteet, keinovalo ja luonnon valo

Ihminen valaisee sisä- ja ulkotiloja keinovalon avulla ja nykyisin valoa onkin tarjolla vuorokauden jokaisena hetkenä. Sitä saadaan monesta eri keinovalojen muodosta, kuten hehkulampuista, loisteputkista ja loistediodeista eli LED-valoista. Kuten aikaisemmin jo todettiin, valolähteiden spektrit voivat olla toisiinsa verrattuna täysin erilaiset, vaikka valo silmiin vaikuttaakin valkoiselta. Luonnon valon spektriä voisi kuvailla yleisesti tasapaksuksi. Toisin sanoen, jokaisen aallonpituuden intensiteetti on kohtuullisen lähellä toisiaan. Luonnon valosta tulee siis tasaisesti jokaista aallonpituutta. Keinovalojen kohdalla asia on paljon monimuotoisempi. Hehkulamput kasvaa aallonpituuden kasvaessa, loisteputkissa tulee intensiteettiä tietyille aallonpituuksien kohdalle ja LED-valoissa intensiteetti painottuu keskiaallonpituuksiin ja hiipuu ääripäitä kohti. Erot spektreissä on huomattava, sillä niillä on keskenään erilaiset kronobiologiset vaikutukset elimistön sirkadiaaniseen kelloon (Blume ym. 2019).

Valon vaikutuksen ihmiseen välittää silmien verkkokalvo. Verkkokalvo on ohut hermokudoksesta koostuva kalvo silmien perällä, jossa sijaitsee valoa aistivat fotoreseptorit, tappi- ja sauvasolut. Tappisolut sijaitsevat tiheästi verkkokalvon keskikuopassa eli foveassa. Tappisoluja on kolmea erilaista, joista jokainen on spesifinen tietylle aallonpituudelle. L-tappisolut aistivat pitkiä näkyvän valon aallonpituuksia (noin 560 nm), M-tappisolut keskipitkiä aallonpituuksia (noin 530 nm) ja S-tappisolut lyhyitä aallonpituuksia (noin 420 nm). Niiden avulla pystymme erottamaan värejä, tilan yksityiskohtia ja valotasojen muutoksia päiväsaikaan. Sauvasolut toimivat vain hämärässä ja niiden absorptiomaksimi on noin 505 nm alueella. Niiden avulla aistitaan harmaan erilaisia sävyjä. Niitä ei ole foveassa, vaan ympäri verkkokalvoa. Verkkokalvolla on myös sekundäärisiä neuroneja, gangliosoluja, jotka ovat myös fotosensitiivisiä. Niiden pääasiallinen tehtävä kuitenkin on välittää hermoimpulsseja tappi- ja sauvasoluista aivoihin näköhermon kautta. Niissä kuitenkin on fotosensitiivistä pigmenttiä, melanopsiinia, joka on herkkä 480 nm aallonpituusalueella. Ne eivät toimi itsenäisesti, vaan tarvitsevan valoärsyksen lisäksi aina signaalin tapeista tai sauvoista. (Blume ym. 2019).

Kootaksemme asiaa yhteen, huomaamme että valon biologiset vaikutukset ovat riippuvaisia valolähteen syöttämästä valon spektristä. Vain sellainen valo, joka pystyy aikaan saamaan hermoimpulssin gangliosolujen lisäksi joko tapeissa tai sauvoissa on biologisesti merkittävää. Hermoimpulssin siirtyminen kohti aivoja tarvitsee siis kyseisten solujen absorptiomaksimeja vastaavat valosignaalit. Jos toinen vaatimuksista ei toteudu, signaali ei siirry eteenpäin. Luonnon valon tapauksessa spektri on jokaisen aallonpituuden kohdalla tasaista, joten impulssi lähtee lähes varmasti aivoihin. Tästä voidaan siten päätellä, että luonnon valolla on lähes aina jonkinlainen vaikutus elimistön toimintaan. Keinovalojen kohdalla asia ei

välttämättä aina ole näin. Niiden tapauksessa spektri on vaihteleva ja joissain tapauksissa laitekohtainen. Kuitenkin voidaan päätellä, että signaalin syntymisen kannalta matala-aallonpituuksinen valo, kuten sininen valo, olisi hermosignaaliin syntymisen kannalta suotuisampaa. Toisin päin käännettynä korkean aallonpituuden omaavat valonlähteet, kuten punainen valo, voisivat teoreettisesti olla parempia, jos elimistöön ei haluta valon avulla aktiivisesti vaikuttaa.

2.1.2.1.2 Valon vaikutus elimistöön

Kuten aiemmin ollaan todettu, valon vaikutus elimistöön välittyy silmien kautta verkkokalvon gangliosolujen kautta. Ganglioista viestin kulku jatkuu hermoratoja pitkin edelleen suprakiasmaattisen tumakkeen (SCN) keskuskelloon. SCN:ssä keskuskellon tahdistus tapahtuu tiettyjen geenien ilmentymisen kautta, jotka edelleen säätelevät mm. hormonien ja välittäjäaineiden eritystä. Valon keskuskellon kautta toimiva eritystoiminta voi toimia keskuskellon tahdittamana suoraan itsenäisesti tai rinnakkaisreittien, laitakellojen kautta. Keskuskellon tapaa ohjata laitakellojen toimintaa ei vielä tarkkaan tunneta. Tunnetuin valon hormonaalinen vaikutus lienee melatoniini erittyminen käpyrauhasesta. Melatoniini säätelee mm. ihmisen uni-valverytmiä yhdessä muiden tekijöiden kanssa. Tässä tapauksessa valon aistimen jarruttaa melatoniinin eritystä. Melatoniinijärjestelmän toimintaa tarkastellaan tarkemmin vielä myöhemmin. (Englund ja Partonen 2009).

Keskuskellon tahti vaikuttaa myös rytmiin, jonka tahtiin muita aineenvaihdunnan hormoneja eritetään. Näitä hormoneja ovat mm. insuliini, greliini ja leptiini. Näiden hormonien eritystä tahdistuu laitakellojen kautta, mutta myös mm. ateriointi ja aktiivisuus vaikuttaa rytmiin. Vaikutuksiltaan insuliini lisää glukoosin siirtymistä soluihin, greliini stimuloi ruokahalun lisääntymistä ja leptiini lisää kylläisyyden tunnetta. Toisaalta myös edellä mainittujen hormonien erittyminen vie aivoihin viestin elimistön aineenvaihdunnallisesta tilasta. Keskuskellon rytmin ollessa erilainen, myös laitakellojen rytmi muuttuu. Tästä edelleen seuraa hormonien erityksen muuttuminen. Hormonitoiminnan muuttuminen saattaa puolestaan olla vaikuttamassa ihmisen terveyden kannalta haitallisella tavalla. Tätä kautta ongelmaksi voi kehittyä mm. tyyppin 2 diabetes ja metabolinen oireyhtymä. Lisäksi hypotalamuksen kautta valo rytmittää lisämunuaisen toimintaa. Lisämunuaisen kuorikerrokselta erittyvillä glukokortikoideilla on edellisten hormonien tavoin vaikutuksia aineenvaihduntaan. Valolla ja sen aistimisella on siis hormonien erityksen kautta merkitystä metabolian kannalta. (Englund ja Partonen 2009).

Valon vaikutuksiin kuuluu myös solukierron säätelyminen. Valo aktivoi mTOR-kinaasireitin, joka edistää solujen siirtymistä G1-vaiheesta S-vaiheeseen solusykliissä. Yöaikaan tapahtuva valolle altistuminen voi siis lisätä solunjakautumista ja häiritä normaalia solukiertoa. Toisaalta kellogeenit, kuten PER2, vaikuttavat solukierron ja DNA-vaurioiden korjausmekanismien ohjaamiseen. Poikkeavuudet kellogeenien toiminnassa häiritsevät DNA-vaurioiden korjaamista. Näin ollen häiriöt valon ja sisäisen kellon vuorovaikutuksessa voivat altistaa syövän kehittymiselle. Sen vuoksi yöaikaan vuorotöitä tekevillä esiintyy syöpää ennakoitua enemmän ja kellogeenien virheitä on liitetty useisiin syöpäsairauksiin. (Englund ja Partonen 2009).

Keskuskellon kautta tahdistuu myös kuukautiskierto naisilla ja tätä kautta valon merkitys kietoutuu siis myös lisääntymisterveyteen. Toisaalta on havaittu, että yöaikainen valolle altistuminen voi lyhentää pitkiä ja epäsäännöllisiä kuukautiskiertoja. Valolla on myös kyky säädellä gonadoliberiinin (GnRH) eritystä hypothalamuksen kautta suoraan. GnRH edistää aivolisäkkeen etulohkon erittämien hormonien kautta sukupuolirauhasten toimintaa. Lisäksi valo vaikuttaa prolaktiinin eritykseen aivolisäkkeessä melatoniinin ja tyreotropiinin välityksellä. Prolaktiinilla on merkitystä rintarauhas kudoksen kehittämisessä ja maidon erittämisessä sekä toisaalta sukurauhasten eritystä jarruttava vaikutus. Valon vaikutuksen vuoksi, naisten hedelmällisyys tyypillisesti kasvaa kesäisin. (Englund ja Partonen 2009).

Kuten aiemmin on jo todettu, valolle altistuminen ja toisaalta valolle altistumattomuus vaikuttaa geenien ekspressioon. On esimerkiksi havaittu, että valon puute vähentää HOMER1A-geenin ilmentymistä. HOMER1A-geenin toiminta on yhdistetty mielialan ja muistin säätelyyn. Toisaalta valo vaikuttaa myös dopamiinijärjestelmän aktiivisuuteen. Lisäksi tiedetään, että valolle altistuminen lisää NR4A1-proteiinin määrää aivokuorella. NR4A1-proteiinin puute on yhdistetty masennukseen ja muistihäiriöihin. Valolta löytyy siis kosketuspintaa myös mielialaan ja muistiin. Eläinkokeet tukevat tätä löydöstä. Pitkäaikainen pimeys on rottakokeissa aiheuttanut masennustyyppistä käyttäytymistä ja monoamiinijärjestelmien vaurioitumista (serotoniini, dopamiini, noradrenaliini). (Englund ja Partonen 2009).

Keskuskellon rytmillä on väistämätön vaikutus laitakellojen rytmiiin. Jos keskuskello toimii tavanomaisessa rytmisään, myös laitakellot ovat oikeassa rytmisään. Kuten aiemmin on kerrottu, keskuskellon ja laitakellojen rytmeillä on laaja-alainen vaikutus elimistön toimintaan. Voidaan siis päätellä, että rytmien ollessa kunnossa, myös elimistö toimii tavanomaisesti. Toisaalta, keskuskellon ollessa epärytmisä, myös laitakellojen rytmit ovat tavanomaisesta poikkeavat. Aiemman huomion mukaan, tällä on väistämätön ja

laaja-alainen vaikutus myös elimistön toimintaan. Tämän vuoksi on ymmärrettävää, miksi uni-valverytmin ja muissa unihäiriöissä elimistön muutokset ja oireet voivat olla hyvinkin moninaisia.

2.1.2.2 Melatoniinijärjestelmä

Melatoniinin biosynteesi nisäkkäillä on valon säätelemää ja tapahtuu väliaivojen käpyrauhasessa. Fotosensitiiviset verkkokalvon solut aistivat valoa ja lähettävät näköhermon kautta impulssin hypotalamuksen suprakiasmaattiseen tumakkeeseen (SCN). Hämärässä impulssien syntyminen vähenee ja tällä tavoin sirkadiaaninen rytmi muuttuu sähköiseen muotoon. Varsinainen lähtöaine on serotoniini, jota tuotetaan tryptofaanista lukuisten entsyymien katalysoimien reaktioiden kautta. SCN:sta viesti kulkeutuu hermopäätteisiin, jotka vapauttavat noradrenaliinia. Noradrenaliini aktivoi beeta-1- ja alfa-1b-adrenoreseptoreita aktivoivaan adenyylaattisyklaasia (AC). AC toimii katalyysaattorina synteesissä, jossa adenosinitrifosfaatista (ATP) valmistetaan syklistä adenosinimonofosfaattia (cAMP). cAMP:n tuotanto lisää aryylialkyyliamini-N-asetyyli-*transferraasi* (AANAT) aktiivisuutta ja vauhdittaa näin melatoniinin synteesiä. AANAT on entsyymi, joka katalysoi asetyyli-koentsyymi-A:n serotoniiniin muodostaen N-asetyyli-*serotoniinia* (NAS) ja koentsyymi-A:ta. Valon aistiminen inhiboi AANAT:n aktiivisuutta defosforyloimalla sen tai vähentämällä tuottavan geenin ekspressiota. Parhaimmillaan AANAT:n pitoisuus yöllä onkin lähes satakertainen verrattuna päiväsaikaan. Seuraavaksi hydroksi-O-metyyli-*transferraasi* (HIOMT) viimeistelee NAS:n N-asetyyli-5-metoksitryptamiiniksi eli melatoniiniksi. Samalla tavoin myös HIOMT:n pitoisuus on suurimmillaan yöllä ja yhdessä näistä seuraa myös melatoniinin korkea pitoisuus yö aikaan. (Foster 2021).

Kohdekudokset havaitsevat melatoniin läsnäolon kahden G-proteiinikytkentäisen proteiinin välityksellä. Ne ovat nimeltään melatoniinireseptorit 1 ja 2 eli MT1 ja MT2. Näitä reseptoreita voidaan löytää väliaivojen SCN:n lisäksi ympäri elimistöä, esimerkiksi silmän verkkokalvolta, verisuonijärjestelmästä ja maksasta (Foster 2021). MT1 ja MT2 aktivoivat useita signaalireittejä solun sisällä. Molempien reseptorien tiedetään inhiboivan AC-reittiä, jolloin myös cAMP:n aktiivisuus vähenee. Melatoniini aktivoi myös proteiinikinaasi C:tä (PKC), joko suoraan tai signaalireitin kautta. Lisäksi melatoniini on yhdistetty syklisen guanosinimonofosfaatin (cGMP) pitoisuuksien vaihteluun sekä mitogeneeni-aktivoituneen proteiinikinaasin (MAPK) aktivoimiseen. Moninaiset vaikutustavat ja reitit aiheuttavat myös melatoniin moninaiset fysiologiset vaikutukset. Unen kannalta merkittävää on MT1: aktivoitumisesta seuraava SCN:n neuronien aktiivisuusasteen laskeminen, joka on tyyppillinen muutos unen aikaisessa aivojen toiminnassa. MT2 toimittaa puolestaan sirkadiaanisen rytmin vaiheiden muutoksia. (Lader ym. 2006; Doghramji 2007).

2.1.2.3 Suolisto-CNS-akseli (ravinto)

Metabolia, ravinto ja sirkadiaaninen rytmi ovat läheisesti riippuvaisia toisistaan. Sirkadiaaninen rytmi vaikuttaa metaboliaan ja metabolia vaikuttaa sirkadiaaniseen rytmiiin. Elimistössä vallitsee solutason takaisinkytkentä, jossa on pystytty yhdistämään sirkadiaanisen kellon säätelemiä geenejä ja niiden proteiineja tiettyihin tumareseptorien ilmenemiseen, pelkistymistason säätelyyn ja muihin vaikutusreitteihin. Hiirimalleilla on pystytty osoittamaan sirkadiaanista kelloa häiritsemällä vaikutus tiettyjen kudosten glukoositasapainon ja kehonpainon säätelyyn. Ylipainon ja sirkadiaanisen rytmin välinen yhteys vaikuttaa sen sijaan monimutkaisemmalta. Yksilöllistä vaihtelua esiintyy runsaasti. Eläinmalleista on kuitenkin tullut selväksi, että ruokailun ajoituksella ja sen koostumuksella voidaan vaikuttaa sirkadiaaniseen rytmiiin erityisesti perifeerisissä kudoksissa. Tiedon soveltaminen ihmismalleihin on tulevaisuuden kysymys. Epäselvää on myös vielä, kuinka SCN synkronoi perifeeristen kello kanssa. Tärkeäksi osaksi on epäilty neuroendokriinisiä vaikutusreittejä, sillä autonominen hermosto ja hormonieritys ovat myös SCN:n keskuskellon alaisia. (Johnston 2014).

Molekyylitasolla sirkadiaanisen rytmin säätely toimii toisiinsa vahvasti kytkeytyneiden transkription ja translaation takaisinkytkentäjärjestelmien avulla. Ne luovat 24-tuntisen eli sirkadiaanisen geenien ilmentymisen rytmin. Tärkeimmät niistä koostuvat CLOCK ja BMAL1-proteiineista, jotka kiihdyttävät kolmen Per- ja neljän Cry-geenin transkriptionaalista aktiivisuutta. CLOCK ja BMAL1 ovat siis transkriptiofaktoreita, joita kirjallisuudessa kutsutaan myös ”kellogeeneiksi”. Translaation jälkeisen muokkauksen jälkeen syntyy PER- ja CRY-proteiinit. Ne yhdessä muodostavat proteiinikompleksin sytoplasmassa, josta siirtyvät solun tumaan ja estävät niiden oman transkription CLOCK- ja BMAL1-proteiinien kanssa. Kun PER- ja CRY-proteiinien määrä hiljalleen vähenee ubikitiini-hajoamisreitin kautta, vähenee myös niiden aikaan saama transkription esto. Näin Per- ja Cry-geenien ekspressio alkaa lisääntymään uudelleen ja uusi sykli alkaa. Jokainen sykli on noin 24 tuntia. (Partch ym. 2014).

Metabolinen fysiologia, kuten glukoositasapainon säätely ja energiatasapainon ylläpito, on onnistuttu yhdistämään kellogeenien toimintaan. Eräessä hiirimallilla toteutetussa tutkimuksessa, tuotettiin hiiriä, jonka kellogeenistö tuotti negatiivisen version CLOCK-proteiinista. Haluttiin siis nähdä juuri tämän proteiinin vaikutusta hiiren metaboliaan. Tutkimuksessa mutanttihiirillä todettiin laajasti erilaisia metabolisen säätelyn häiriötä, kuten lisääntynyttä glukoosivastetta insuliinirasituksessa, heikentynyttä glukoneogeneesiä (Rudic ym. 2004), obeseettia ja metabolista oireyhtymää (Turek ym. 2005). Samansuuntaisia löydöksiä on tehty

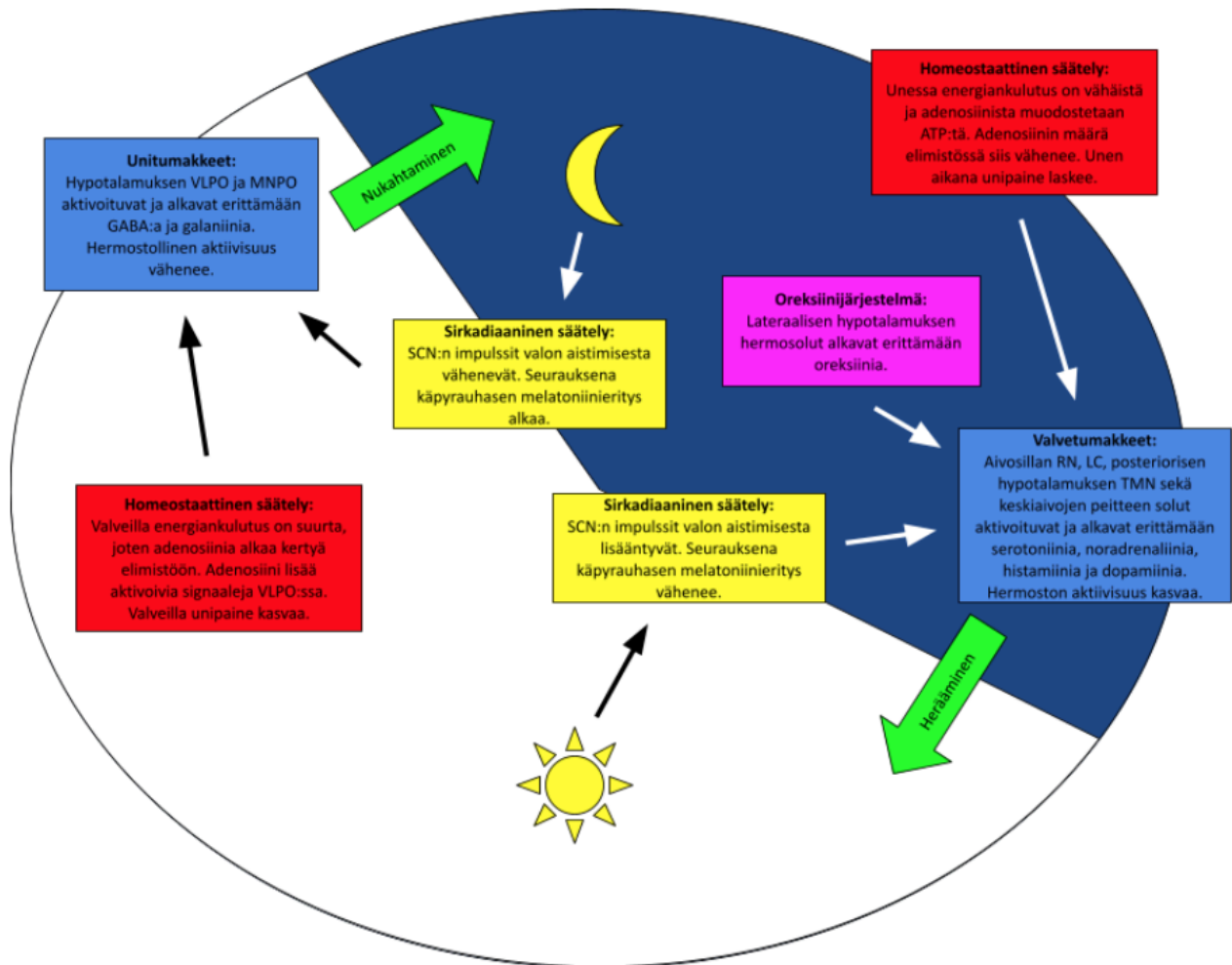
myös ihmisten geenitutkimuksissa. Ihmisen polymorfisten kellogeenien ja niihin liittyvien haplotyyppien on osoitettu liittyvät mm. metaboliseen oireyhtymään, obeseettiin ja tyyppin 2 diabetekseen (Woon ym. 2007; Scott ym. 2008). On tehty myös tutkimuksia BMAL1-proteiinin metabolista vaikutuksissa. Niissä on kudskohtaisesti poistettu BMAL1-proteiinin läsnäolo, jolloin luodaan paikallinen ”kellohäiriö”. Maksassa tämä aiheutti mm. paastossa hypoglykemiaa (Lamia ym. 2004), haimassa hyperglykemiaa ja alentunutta glukoositoleranssia (Marcheva ym. 2010) sekä luustolihasissa alentunutta insuliiniriippuvaista glukoosinottoa ja muuttunutta glukoosimetabolialia (Dyar ym. 2014).

Kuten aikaisemmin jo mainittiin, myös ruokailu ja ravinto vaikuttavat sirkadiaaniseen rytmiin. Tässä erityisen tärkeää on ruokailun ajoittuminen. Rottamalleilla on osoitettu, että rajoittamalla ravinnon saatavuutta lyhyen ajanjakson ajan joka päivä, aiheutui ennakoitavaa aktiivisuutta 2–3 tuntia ennen ruokailuaikaa. Tämä ennakoiva aktiivisuus säilyi jopa niillä rotilla, joilla oli vaurioita ventromediaalisessa hypotalamuksessa (VMH), mikä viittaa siihen, että VMH ei ole välttämätön ruokailun ajoitukseen liittyvän rytmin ilmentymiselle. (Mistlberger ja Rechtschaffen 1984). Lisäksi on havaittu, että ruokailun ajoitus voi vaikuttaa sirkadiaanisiin rytmeihin jopa silloin, kun valon ja pimeyden jaksot pysyvät muuttumattomina (Sturtevant ja Garber 1981). Tämä viittaa siihen, että ruokailun ajoitus voi toimia voimakkaana sirkadiaanisen rytmin ulkoisena säätelijänä.

2.1.2.4 Liikunta

On todettu, että liikunnan harrastamisella on positiivinen vaikutus unen laatuun, nukahtamiskykyyn ja päiväaikaan vireyteen (Bisson ym. 2019; Banno ym. 2018; Kukkonen-Harjula 2015). Liikunta voidaan siis nähdä ruokailun ohella sirkadiaanisen rytmin ulkoiseksi säätelijäksi. Myös liikunnan harrastamisen ajankohdalla saattaa olla merkitystä. Erilaisissa suosituksissa kehoitetaan välttämään liikunnan harrastamista iltaisin. Uusissa tutkimuksissa iltaliikunnan harrastaminen ei kuitenkaan ole vaikuttanut haitallisesti uneen. Sillä kuitenkin on ollut haitallista vaikutusta nukahtamisviiveeseen, unen kokonaiskeston ja unentehokkuuteen, jos raskas liikunta päättyy tunnin tai alle ennen nukkumaanmenoa. (Stutz ym.2019). Unen ja liikunnan väliset vaikutusmekanismit eivät kuitenkaan ole täysin tunnettuja. Tiedetään kuitenkin, että liikunnan jälkeen sympaattisen hermoston aktiivisuus vielä jatkuu ja unen kannalta edullinen parasympaattinen hermosto ei saa hallintaa. On myös ehdotettu, että vaikutus voisi välittyä fyysisen aktiivisuuden aiheuttaman ruumiinlämmön kasvun kautta tai muutoksissa ruokahalua säätelevien hormonien ja sytokiinien erityksessä (Kukkonen-Harjula 2015). Lisäksi on ehdotettu vaikutuksen liittyvän liikunnan aiheuttamaan lihasten väsymiseen ja psyykkiseen rentoutumiseen (UKK-instituutti 2025). Toisaalta

liikkuminen tapahtuu usein ulkona valoisaan aikaan tai keinovalojen alla sisätiloissa. Valon vaikutuksesta vuorokausirytmien säätelyyn on jo käsitelty.



Kuva 3. Yhteenvedo unen ja valveen säätelystä.

2.2 Unen määrä eri ikäkausina

Normaali uni on käsitteenä yksilötasolla vaikea määrittää, sillä jo pelkästään unentarve on yksilöllistä ja vaihtelee elämän aikana (Mieli ry 2024). Yleisesti voidaan kuitenkin todeta, että ihminen tarvitsee keskimäärin 6-9 tuntia unta yössä (Terveyskylä 2020). Tyypillisesti nuorempien unentarve on suurempi kuin vanhemmilla. Ikäkohtaisia suosituksia yöunien pituudesta on esitelty taulukossa 1. Ei kuitenkaan saa unohtaa yksilön kokemusta unen riittävydestä. Yhtenä unen laadun mittarina voi pitää sitä, että yksilö kokee herätessä olon virkeäksi ja toimintakyky säilyy hyvänä sekä tasaisena koko päivän. Yleensä tämä edellyttää 7-8 tuntia unta yössä. (Terveyskylä 2020).

Rakenteellisesti hyvälaatuinen uni sisältää tietyn määrän eri unen vaiheita, jotka toistuvat kaavamaisesti 4-6 univaihesyklin aikana (Ohayon ym. 2017). Yksi univaihesykli kestää sylilapsena keskimäärin noin 60 minuuttia ja aikuisiällä noin 90 minuuttia (Partonen 2020). Unen vaiheet pinnallisesta syvempään uneen ovat REM-, N1- (torke), N2- (kevyt) ja N3-uni (syvä). Torketta tulisi 6-64-vuotiailla olla 0-5 % koko unen ajasta ja nukahtamisviive 0-30 minuuttia (Ohayon ym. 2017). Muut unen rakenteelliset ikäkohtaiset suositukset on esitelty taulukossa 1. Lisäksi on mainittava, että yön aikaiset heräilyt kuuluvat normaaliin uneen ja tilapäinen unettomuus on osa normaalia tervettä elämää (Terveyskylä 2020).

Taulukko 1. Ikäkohtaiset suositukset yöunien kestosta ja unen rakenteesta (Partonen 2020).

Ikä	Uniaika/vrk (tuntia)	Syvä perusuni (N3)	Vilkeuni (REM)	Valve (min)
0-3 kk	14-17 tuntia		yli 40 %	
4-11 kk	12-15 tuntia			
1-2 v	11-14 tuntia			
3-5 v	10-13 tuntia			0-20
6-13 v	9-11 tuntia	20-25 %		0-20
14-17 v	8-10 tuntia	20-25 %		0-20
18-25 v	7-9 tuntia			0-20
26-64 v	7-9 tuntia	16-20 %	21-30 %	0-20
Yli 65 v	7-8 tuntia			0-20

2.3 Unen merkitys

2.3.1 Unen merkitys terveydelle

Uni on elämän kannalta keskeinen tapahtuma. Sen on tiukasti yhteydessä lukuisiin biologisiin toimintoihin; perifeerisestä immuunijärjestelmästä aina sydän- ja verisuonijärjestelmään, kognitioon sekä mielialaa ohjaaviin keskeisiin aivotomintoihin. Kun uni on puutteellista, kaikissa näissä toiminnoissa voi esiintyä häiriöitä. Toisaalta riittävä uni edesauttaa häiriöistä palautumista. (Yun ja Jo 2021). Unen aikana keskushermosto puhdistuu kuona-aineista, joka takaa aivojen tehokkaan toiminnan ja terveyden. Lisäksi unen aikana korjataan soluvaurioita ja luodaan uusi hermoyhteyksiä. Nämä ovat kasvun, muistin ja oppimisen kannalta keskeisiä toimintoja. Unella on myös merkittävä yhteys kansantauteihin, kuten tyyppin 2 diabetekseen sekä sydän- ja verisuonitauteihin. Toisaalta unella on myös yhteys painonhallintaan. Uni voidaan siis nähdä eräänlaisena yleisen terveyden mittarina.

Uni on aivojen aineenvaihdunnan kannalta aktiivista aikaa. Unen aikana soluvälit aivoissa laajenevat, joka mahdollistaa aivo-selkäydinnesteen pääsyn syvemmälle aivokudokseen. Aivokudoksessa aivo-selkäydinneste huuhtelee aivosoluja ja puhdistaa niitä kuona-aineista. Kuona-aineet ovat aivojen eri solujen tuottamia aineenvaihdunnan tuotteita, joita ei tarvita tai hyödynnetä. Tätä puhdistusjärjestelmää sanotaan glymfaattiseksi järjestelmäksi. Se toimii lymfaattisen järjestelmän korvikkeena aivoissa. Järjestelmä toimii myös valveilla, mutta tehokkaimmillaan se on syvän unen aikana. Glymfaattisella järjestelmällä on arvioitu olevan merkitys neurodegeneratiivisten sairauksien, kuten Alzheimerin, Parkinsonin ja motoneuronitaudin (ALS) kehittymisessä. Mainituissa sairauksissa aivoihin muodostuu kuona-aineista kertymiä, jotka häiritsevät aivojen normaalia toimintaa. Kertymien on ajateltu syntyvän juuri alhaisen glymfaattisen järjestelmän toiminnan seurauksena. Tällä tavoin unihäiriöillä voisi olla yhteys neurodegeneratiivisiin sairauksiin. (Jessen ym. 2025).

Muisti ja oppiminen edellyttävät riittävää unta ja lepoa. Lihasten levätessä unen aikana, hermosto elää aktiivista aikaa. Unen aikana aivot käyvät läpi valveilla tapahtuneita asioita. Uuden asian oppiminen alkaa esiharjoittelusta; valveilla uusi mieleen painettu asia kulkee assosioivan aivokuoren kautta, luoden matkallaan heikkoja synaptisia yhteyksiä. Harjoiteltu asia tallennetaan hippokampuksen lyhytaikaiseen muistiin. Pitkäaikaisen muistin syntyminen tapahtuu vasta unen aikana; hippokampukselta asia palautetaan jälleen aivokuorelle ja aikaisemmin heikkoja synapsiyhteyksiä vahvistetaan. Tapahtuu siis varsinaista oppimista. Valveilla ollessaan yksilö pystyy palauttamaan opitun asian mieleensä. Unen aikana hippokampuksen hermoyhteyksiä myös karsitaan; valveilla ollessa lyhytaikaiseen muistiin on tallentunut tarpeettomia asioita ja osa asioista on jo siirtynyt pitkäaikaiseen muistiin. Toisaalta hermoyhteyksien karsimisella saadaan aivojen toimintaa energiatehokkaammaksi. (Feld ja Diekelmann 2015).

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet lyhyen uniajan ja pitkäaikaisen univajeen altistavan useille metabolisille sairauksille, kuten tyypin 2 diabetekselle (Knutson ym. 2007; Wolk ja Somers 2007). Unen ja tyypin 2 diabeteksen välille on esitetty useita mekanismeja. Kirjallisuudessa mainituimmat liittyvät glukoosimetabolian säätelyyn. Univajeen on havaittu heikentävän glukoosisietoa. Glukoosisiedolla tarkoitetaan elimistön kykyä reagoida veren glukoosipitoisuuksien muutoksiin. Univajeessa siis yksilön verensokeritaso jää korkeaksi. Samalla todettiin kortisolitasojen nousua ilta-aikaan ja sympaattisen hermoston aktiivisuuden lisääntyminen. Näiden seurauksena sokeritaso kohoaa. (Spiegel, Leproult ja Van Cauter 1999). Unen määrä ei ole ainoa merkittävä tekijä, myös unen laadulla on merkitystä. On havaittu, että syvää unta vähentämällä, elimistön insuliiniherkkyys heikkenee. Samalla unen määrää ei vähennetty.

(Tasali ym. 2008). Insuliiniherkkyys tarkoittaa kudosten kykyä vastaanottaa glukoosia insuliinin erityksen seurauksena. Puutteellisen insuliinivasteen vuoksi veren glukoosipitoisuus kohoaa.

Unella on yhteys sydän- ja verisuonisairauksiin. Vähäinen unen määrä ja univaje lisää kohonneen verenpaineen riskiä (Makarem ym. 2021; Liu ym. 2022). Lisäksi ihmiskokeissa on pystytty osoittamaan, että unenpuute lisää kiertävien tulehdusreaktioita lisäävien sytokiinien määrää elimistössä (Krause 2022). Kohonnut verenpaine ja sytokiinien määrä heikentävät verisuonten seinämän toimintaa. Tämä edelleen lisää verisuonten ahtautumista eli ateroskleroosia. (Partinen 2022). Ateroskleroosi on merkittävä tekijä sepelvaltimotaudin, ASO-taudin, sydän- ja aivoinfarktin taustalla. Univajeen on myös erikseen todettu lisäävän sepelvaltimotaudin riskiä (Ayas ym. 2003).

Unella on merkitystä myös painonhallinnassa. On osoitettu, että tuntimääräisesti vähemmän nukkuvilla henkilöillä esiintyy enemmän ylipainoa ja korkeampia painoindeksejä (BMI) kuin riittävästi nukkuvilla (Kohanmoo ym. 2024). Tarkkaa mekanismia ei tiedetä, mutta useita mahdollisia selityksiä on esitetty. Suoraviivaisin selitys on se, että suurempi valveilla olo mahdollistaa enemmän aikaa ravinnon syömiselle. Toisaalta voidaan ajatella, että vähäuninen henkilö on keskimääräisesti väsyneempi ja näin fyysisesti epäaktiivisempi. Glukoosimetabolia toimii tehokkaasti REM-unen aikana, joten unen vähäisyyden voi yhden näkökulman mukaan vaikuttavan näin painonhallintaa haittaavasti. On myös esitetty, että vähemmän nukkuvilla hormonien erityks on erilainen; aktiivisempi greliinin erityks aiheuttaen suurentuneen näläntunteen ja alentunut leptiinin erityks, joka vastaa vähentyneestä kylläisyydentunteesta. Todennäköistä on, että unen vaikutus painonhallintaan on kaikkien edellä mainittujen seikkoja yhteispeliä. (St-Onge 2017).

2.3.2 Unihäiriöiden kansantaloudellinen merkitys

Unihäiriöt aiheuttavat merkittäviä kustannuksia yhteiskunnalle. Pelkästään unihäiriöiden aiheuttamien sairauspoissaolojen kustannukset on arvioitu olevan 0.1-0.8 % bruttokansantuotteesta (Lallukka ym. 2014). Suomen bruttokansantuote oli vuonna 2024 ennakkotietojen valossa 276 miljardia euroa (Tilastokeskus 2025). Näin ollen unihäiriöiden aiheuttamien sairauspoissaolojen kustannukset olisivat alimmillaan 276 miljoonaa ja suurimmillaan 2.21 miljardia euroa. Lisäksi THL:n tutkimusprofessori Timo Partonen on arvioinut, että unettomuudesta aiheutuvat suorat kustannukset olisivat noin 20-30 miljoonaa euroa vuodessa (Kempas 2020). Tämä summa pitää sisällään vain hoitokäyntien ja lääkkeiden kustannukset. Vertailuna tupakoinnin aiheuttamat kustannukset olivat vuonna 2020 1.32 miljardia euroa (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2022). Tämä luku sisältää kattavammin sairauspoissaolojen lisäksi mm.

terveydenhuollon, lääkkeiden, palovahinkojen ja tupakkakuolemien aiheuttamat kustannukset. Unihäiriöiden osalta ei vastaavanlaisia kattavia kustannusarvioita ole tehty. Siinä missä päivittäin tupakoivien osuus on ollut jo 2000-luvun alusta laskusuuntainen (Terveiden ja hyvinvoinnin laitos 2022), uneen liittyvät ongelmat ovat kasvussa; vuonna 2018 viikottaisia univaikeuksia esiintyi 40 % palkansaajista ja luku on yli kaksinkertainen verrattuna vuoteen 1977 (Sutela, Pärnänen ja Keyriläinen 2019). Lisäksi unihäiriödiagnoosit (G47 elimelliset unihäiriöt) ovat vuosina 2018-2024 olleet reilussa kasvussa; vuonna 2018 tehtiin liki 30 000 diagnoosia ja vuonna 2024 hieman yli 300 000 diagnoosia (Terveiden ja hyvinvoinnin laitos 2025). Riittävän yhteiskunnallisen huomion ja keskustelun aikaansaamiseksi, unihäiriöiden aiheuttamien kokonaiskustannusten määrittämiselle olisi kysyntää.

2.4 Sirkadiaaniset uni-valverytmin häiriöt

Sirkadiaaniset uni-valverytmin häiriöt määritellään American Academy of Sleep Medicinen (AASM) tuottamassa unihäiriöiden luokituksessa International Classification of Sleep Disorders (ICSD). Kuten aiemmin, viittaan tässä työssä luokituksen kolmanteen painokseen eli ICSD-3:een. Sirkadiaaniset uni-valverytmin häiriöt ovat pitkäaikaisia tai toistuvia unen ja valveen ajoituksen häiriötä, jossa yksilön sisäinen vuorokausirytmii on epätahtinen yksilön fyysisen ympäristön, sosiaalisten, opiskeluun tai työhön liittyvien aikataulujen kanssa. Nämä vuorokausirytmii häiriöt johtavat unettomuusoireisiin, päiväaikaiseen väsymykseen tai molempiin. Lisäksi nämä häiriöt aiheuttavat yksilölle kliinisesti merkittävää kärsimystä tai toimintakyvyn heikkenemistä henkisellä, fyysisellä, sosiaalisella, ammatillisella, koulutuksellisella tai muulla merkittävällä elämäalueella. Unen laadussa ei kuitenkaan esiinny poikkeavaa, kun nukkuminen tapahtuu yksilön omassa epätahtisessa rytmisään. Oireet ilmenevät vasta, kun sisäistä rytmii yritetään sovittaa ympäristön aikatauluihin. ICSD-3 jakaa sirkadiaaniset uni-valverytmin häiriöt edelleen seitsemään erilliseen häiriöön; viivästynyt unijakso, aikaistunut unijakso, epäsäännöllinen unirytmii, tahdistumaton unirytmii, vuorotyöhön ja epäsäännöllisiin työaikoihin liittyvä unettomuus, aikaerorasisus ja muut määrittelemättömät sirkadiaanisen uni-valverytmin häiriöt. (American Academy of Sleep Medicine 2014). Suomalaisissa aineistoissa näihin häiriöihin luetaan myös kaamosunettomuus (Partinen 2023).

Kirjallisuus sisältää sirkadiaanisten uni-valverytmin häiriöihin liittyen runsaasti erilaisia käsitteitä sekä lyhenteitä. Osin nämä käsitteet muistuttavat toisiaan ja saattavat aiheuttaa sekaannusta ja hämmennystä. Käsitteet toisinaan kääntyvät suomen kieleen melko huonosti. Hämmennystä lisää se, että suomenkielinen kirjallisuus käyttää osittain englanninkielistä termistöä. Käsitteistön avaaminen lienee siis paikallaan. Englanninkielisissä aineistoissa sirkadiaaniset uni-valverytmin häiriöt kulkevat nimellä circadian rhythm sleep disorders (CRSD) tai circadian rhythm sleep-wake disorders (CRSWD). Viivästyneestä unijaksosta

käytetään kirjallisuudessa englannin kielen mukaisia käsitteitä delayed sleep phase syndrome (DSPS), delayed sleep phase disorder (DSPD) ja delayed sleep-wake phase disorder (DSWPD). Viivästynyttä unijaksoa käsitellään tarkemmin kappaleessa viisi.

2.4.1 Aikaistunut unijakso

Aikaistuneessa unijaksossa univaihe on aikaistunut suhteessa toivottuun tai vaadittuun nukkumaanmeno- ja heräämisaikaan. Tämä ilmenee pitkäaikaisena tai toistuvana vaikeutena pysyä hereillä haluttuun nukkumaanmenoaikaan saakka. Lisäksi ilmenee kyvyttömyyttä nukkua vaadittuun heräämisaikaan asti. Yksilöllä on siis taipumus nukahtaa ja herätä huomattavan varhain. ICSD-3:n diagnostisten kriteerien mukaan oireiden on täytynyt olla läsnä vähintään kolmen kuukauden ajan. Aikaistuneen rytmin vuoksi, sosiaalista rajoittuneisuutta saattaa esiintyä erityisesti iltamenoihin liittyen. Kun yksilö saa nukkua oman sisäisen rytminsä mukaisesti, unen laatu ja kesto paranevat. Unijakso kuitenkin säilyy aikaistuneena. Aikaistunutta unijaksoa esiintyy tyypillisesti iäkkäämmissä ikäryhmissä. Englanninkielinen kirjallisuus käyttää häiriöstä käsitteitä advanced sleep phase type (ASPT), advanced sleep phase disorder (ASPD), advanced sleep phase syndrome (ASPS) ja advanced sleep-wake phase disorder (ASWPD). (American Academy of Sleep Medicine 2014).

2.4.2 Epäsäännöllinen unirytm

Epäsäännöllisessä unirytmisä uni ei keskity yhteen yhtenäiseen jaksoon 24 tunnin tarkastelujakson aikana. Unijaksot ovat lyhyitä ja epäsäännöllisesti ajoittuvia pitkin päivää ja yötä. Unijaksoja on vuorokaudessa olla useita, kuitenkin vähintään kolme. Tästä seuraa unettomuusoireita suunnitellun uniajan (yleensä yöaikaan) aikana, merkittävää päiväväsymystä tai molempia. Oireiden on täytynyt olla läsnä vähintään kolmen kuukauden ajan. Epäsäännöllistä unirytmia esiintyy tyypillisten neurodegeneratiivisten sairauksien yhteydessä. Aikuisilla tällaisia sairauksia ovat mm. Alzheimerin, Parkinsonin ja Huntingtonin tauti. Lapsilla hermoston kehitykseen liittyvät häiriöt voivat olla epäsäännöllisen unirytmien kehittymisen taustalla. Epäsäännöllinen unirytm kulkee englanninkielisessä kirjallisuudessa käsitteillä irregular sleep-wake cycle disorder (ISWCD), irregular sleep-wake rhythm type (ISWRT) ja irregular sleep-wake rhythm disorder (ISWRD). (American Academy of Sleep Medicine 2014).

2.4.3 Tahdistumaton unirytm

Tahdistumattomassa unirytmisä yksilön vuorokausirytm ei tahdistu 24 tunnin ympäristön rytmiin, vaan kiertää vapaasti omaa tahtiaan. Yksilön sisäinen rytmi on siis yli 24 tuntia pitkä. Seurannassa havaitaan, että

unen ja valveen ajankohdat viivästyvät päivittäin. Päivittäinen viive riippuu sisäisen rytmin poikkeaman suuruudesta suhteessa ympäristön rytmiiin. Oireina esiintyy unettomuutta, merkittävää päiväväsymystä tai molempia, jotka vuorottelevat oireettomien jaksojen kanssa. Oireettomia jaksoja esiintyy silloin, kun sisäinen rytmi on synkroniassa ympäristön rytmin kanssa. Aiempaan tapaan, oireiden on täytynyt jatkua vähintään kolmen kuukauden ajan. Tahdistumatonta unirytmia esiintyy tyypillisesti näkövammaisilla, joilla valon aistiminen on poikkeavaa. Näkökykyisillä voi myös esiintyä tahdistumatonta unirytmia. Englanninkielisiä käsitteitä häiriölle ovat non-24-hour sleep-wake rhythm disorder (N24SWD, non-24 ja N24), free-running disorder, nonentrained disorder ja hypernycthemeral syndrome. (American Academy of Sleep Medicine 2014).

2.4.4 Vuorotyöunettomuus

Vuorotyöunettomuudessa työvuorojen vaihtelevuus tai epäsäännölliset aikataulut aiheuttavat uni-valverytmin häiriön, jossa unen määrä ja laatu laskevat. Oireina esiintyy unettomuusoireita, päiväväsymystä, alentunutta vireystilaa työvuorojen aikana tai kaikkia edellisiä. Oireiden on esiinnyttävä vuorotöiden yhteydessä vähintään kolmen kuukauden ajan. Tyypillisesti oireet katoavat vuorotöiden loputtua, mutta voivat joskus jatkua myös tämän jälkeen. Erityisessä riskissä ovat epäsäännöllisiä tai vaihtuvia vuorotöitä tekevät, joiden työaika sijoittuu aikaiseen aamuun, myöhään iltaan tai yöhön. Englanninkielisinä käsitteinä käytetään shift work disorder (SWD) ja shift work sleep disorder (SWSD). (American Academy of Sleep Medicine 2014).

2.4.5 Aikaerorasitus

Aikaerorasitus, eli jet lag, on ohimenevä sirkadiaanisen univalverytmin häiriö, joka syntyy matkustettaessa nopeasti vähintään kahden aikavyöhykkeen yli. Tällöin elimistön sisäinen rytmi ei ehdi mukautua uuteen ympäristön rytmiiin. Unen määrä laskee ja oireina voi esiintyä mm. unettomuutta, päiväväsymystä, päiväaikaisen toimintakyvyn heikentyminen, yleistä huonovointisuus tai ruoansulatuskanavan häiriöitä. Oireet esiintyvät yhden tai kahden vuorokauden sisällä matkasta. Oireet ovat tyypillisesti sitä voimakkaampia, mitä useampia aikavyöhykkeitä ylitetään. Lisäksi voimakkaampia oireita esiintyy itään päin matkustettaessa. Aikaerorasitus ei ole pitkäaikainen häiriö; rytmi korjaantuu ja oireet häviävät yleensä muutamassa päivässä. Englanninkielisiä käsitteitä ovat jet lag, jet lag disorder, time zone change syndrome, jet lag syndrome ja jet lag type. (American Academy of Sleep Medicine 2014).

2.4.6 Kaamosunettomuus ja muut määrittelemättömät sirkadiaanisen uni-valverytmin häiriöt

Uni-valverytmin häiriöiden yhteydessä mainitaan usein myös suomalaisissa aineistoissa kaamosunettomuus. Kaamosunettomuuden luokittelussa esiintyy epäselvyyttä; toisinaan se luokitellaan elimillisiin uni-valverytmin häiriöihin (Partonen 2015) ja toisinaan se mainitaan kaamosmasennuksen ja -väsymyksen oireena (Partonen 2023). Kaamosväsymys on kaamosmasennuksen lievempi muoto ja molemmat luokitellaan mielialahäiriöihin (Nyström, Saarijärvi ja Räihä 2006). Kaamosunettomuuden ja -masennuksen hoitolinjat ovat samat (Partonen 2023; Partonen 2023), joka puoltaa ajatusta mielialahäiriön oireena. ICSD-3 ei kaamosunettomuutta erikseen tunnista. Epäselvyydestä huolimatta, uni-valverytmiin aiheutuvien vaikutuksien vuoksi tila ansaitsee maininnan myös tässä yhteydessä.

Kaamosunettomuus on kaamosaikaan esiintyvä uni-valverytmiin vaikuttava tila. Kaamos tarkoittaa pohjoisilla leveysasteilla tapahtuvaa ilmiötä, jossa aurinko ei nouse horisontin yläpuolelle. Luonnonvaloa on siis vähemmän. Kuten aiemmin on jo todettu, tällä on vaikutus uni-valverytmin säätelyyn. Kaamosaika sijoittuu syksyyn ja talveen. Napapiirejä lähestyttäessä, kaamosaika on pidempi. Kaamosunettomuudessa tyypillisenä piirteenä on nukahtamisen jälkeen tapahtuva herääminen, valvominen 1-3 tuntia ja nukahtaminen uudelleen (Partonen 2023). Kaamosunettomuus ja -masennus voivat esiintyä itsenäisinä tai samanaikaisesti. Kaamosmasennuksen yhteydessä voi esiintyä mm. mielialaoireita, virkistämätöntä liikaunisuutta, lisääntynyttä ruokahalua ja painonnousua. Kaamosajan ohittuessa, oireilla on taipumus lieventyä ja lopulta hävitä kokonaan. (Nyström, Saarijärvi ja Räihä 2006).

Muihin määrittelemättömiin sirkadiaanisen uni-valverytmin häiriöihin luetaan kaikki ne häiriöt, jotka täyttävät kaikki sirkadiaanisten uni-valverytmin häiriön yleiset kriteerit (katso 3.4), mutta eivät täytä minkään yksittäisen sirkadiaanisen uni-valverytmin häiriön kriteerejä. Tyypillisesti tähän ryhmään sijoittuvat ne sirkadiaanisen uni-valverytmin häiriöt, joiden taustalla vaikuttaa jokin somaattinen, neurologinen tai psykiatrinen sairaus. Tämä taustasairaus toimii siis uni-valve rytmin häiriön laukaisevana tekijänä. Taustasairauden mukaan määräytyvät myös kyseisen uni-valverytmin häiriön erityispiirteet. (American Academy of Sleep Medicine 2014).

3. Tavoitteet

Tämän syventävien opintojen opinnäytetyön tavoitteena on syventää ymmärrystä viivästyneen unijakson

taustalla vaikuttavista biologisista ja käyttäytymiseen liittyvistä mekanismeista sekä arvioida nykyisiä ja kehittyviä hoitomenetelmiä ilmiön hallintaan. Opinnäytetyön keskeisenä tavoitteena on koostaa ajankohtainen ja kokonaisvaltainen kirjallisuuskatsaus viivästyneen unijakson patofysiologisista tekijöistä. Tarkoituksena on tarkastella uni-valverytmin säätelyyn vaikuttavia biologisia mekanismeja, kuten sirkadiaanista rytmiä, melatoniinieritystä, geneettisiä tekijöitä sekä ympäristöön liittyviä ilmiöitä, kuten valoaltistumista ja sosiaalista käyttäytymistä. Näiden mekanismien hahmottaminen tarjoaa perustan ymmärtää sairauden syntyä ja yksilöllisiä eroja taudinkuvassa.

Toinen keskeinen tavoite on tarkastella viivästyneen unijakson diagnostiikkaa, sen yleisyyttä väestössä sekä mahdollisia samanaikaisia sairauksia (komorbiditeetteja), jotka voivat vaikuttaa hoitopäätöksiin. Lisäksi työ pyrkii kartoittamaan näyttöön perustuvia hoitomuotoja kuten valohoitoa, melatoniinivalmisteita ja unihygienian ohjausta, sekä vertailemaan kansainvälisiä hoitosuosituksia esimerkiksi Ruotsista ja muista maista.

Työn tavoitteena on tuottaa lääketieteen opiskelijoille, lääkäreille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille tiivis ja kattava tietopaketti, joka lisää ymmärrystä viivästyneestä unijaksosta sekä tukee hoidon suunnittelua potilaslähtöisesti. Tarkoituksena on myös korostaa, kuinka kokonaisvaltainen lähestymistapa, joka huomioi niin biologiset kuin psykologiset ja sosiaaliset tekijät, on olennainen osa onnistunutta hoitoa.

Henkilökohtaiset oppimistavoitteet tässä opinnäytetyössä tukevat kirjoittajan kasvamista lääkärin ammattiin. Ensimmäisenä tavoitteena on kehittää tiedon hakuun ja käsittelyyn liittyviä taitoja perehtymällä syventävästi opinnäytetyön aiheen kansalliseen ja kansainväliseen kirjallisuuteen. Tässä kohdassa tärkeää on tunnistaa työn aiheen kannalta oleellinen tieto ja sen merkitys käytännön potilastyössä. Toisaalta tavoitteena on myös tuottaa hankittua tietoa sellaiseen muotoon, joka on tieteessä käytetyn kielen mukaista. Tämä tulee käytännössä näkymään tässä kirjallisuuskatsauksessa asianmukaisin sanavalinnoin. Viestintään liittyviä tavoitteina on tieteellisen kirjoittamisen ja julkaisemisen kehittäminen.

4. Menetelmät

Tämän syventävän opinnäytetyön luonne on kirjallisuuskatsaus, joka perustuu pitkälti kansainvälisesti julkaistuun kirjallisuuteen. Mukaan on myös mahtunut kansallisesti julkaistuja artikkeleita.

Kirjallisuuskatsauksessa on tiedon hakemiseen käytetty Turun yliopiston kirjaston Volter-tietokantaa sekä American Psychological Associationin (APA) tuottamaa PsycINFO-tietokantaa. Lisäksi tietoa haettiin PubMedista, Google Scholarista ja Scopuksesta. Myös tekoälyä (ChatGPT) hyödynnettiin tämän kirjallisuuskatsauksen tekemisessä. Tekoälyn avulla etsittiin erilaisia lähteitä, tutkimuksia ja kirjallisuutta eri aihealueisiin kohdennettuna. Osista hakutuloksista luotiin myös tiivistelmiä kirjoittajan muistin tukemiseksi. Lähteiden kanssa tekoälyä hyödynnettiin myös lähdeviitteiden luomisessa ja niiden järjestämisessä.

Tässä kirjallisuuskatsauksessa lähdettiin teoreettiseen osuuteen asennoitumaan kahdessa vaiheessa; ensin perehdyttiin taustalla vallitsevaan teoriaan ja taustatietoon, joka liittyy unen fysiologisiin ominaisuuksiin. Tällä tavoin luotiin se perusymmärrys, jonka avulla varsinaiseen aiheeseen, univalverytmin häiriöihin pystytään pureutumaan paremmin. Ajatuksena siis se, että ymmärtämällä terveen yksilön unta ja sen toimintaa, pystytään ymmärtämään paremmin uniongelmissa kärsivän yksilön unta, sen patofysiologiaa ja mahdollisia hoitoja. Tausta-osion aiheet liittyvät hyvin vahvasti normaalin unen säätelyyn ja toimintaan, jotka ovat keskeisesti taustalla myös uniongelmaisen yksilön fysiologiassa. Käsitellyt aiheet alkavat unen merkityksestä, siirtyvät kohti unen fysiologiaa ja hivuttautuvat kohti univalverytmin häiriöitä.

Toisessa teoreettisessa vaiheessa syvennytään viivästyneeseen unijaksoon. Perusajatuksena oli kerätä yhteen nykytiedon valossa uusinta tutkimusnäyttöä, joka liittyy aiheen ytimeen. Tiedonhaussa suosittiin tällä vuosituhannella julkaistuja aineistoja ja artikkeleita, poikkeuksia tietenkin on. Aiheen ydin tässä kirjallisuuskatsauksessa alkaa viivästyneen unijakson diagnostiikasta ja epidemiologiasta. Tästä siirrytään viivästyneen univalverytmin patofysiologiaan. Lisäksi sivutaan komorbiditeetin merkitystä psykiatristen ja neurologisten potilaiden hoidosta sekä paneudutaan tutkimustiedon valossa tehokkaisiin hoitoihin. Lopuksi vielä on pohdittu tuloksia ja tehty lyhyttä vertailua hoitoon Ruotsissa.

5. Viivästynyt unijakso

Viivästynyt unijakso (VUJ), viivästynyt unijaksohäiriö tai myöhästyvän univaiheen oireyhtymä on uni-valverytmin häiriö, jolle ominaista on potilaan luonnollisen nukahtamis- ja heräämisajankohdan sijoittuminen huomattavasti myöhempään kuin tavanomaisesti toimivan yhteiskunnan elämä edellyttää (Apter ja Partinen 1999). Tyypillisimmin oireiluna esiintyy väsymystä, univajetta ja vaikeutta herätä aikaisin aamulla (Terveyskirjasto 2021). Unen laatuun häiriöllä ei siis välttämättä ole vaikutusta. Kun yksilö noudattaa omaa luonnollista unirytmäänsä, unen laatu ja määrä on hyvää ja oireilua tulisi olla vähemmän

(Typaldos ja Sockrider 2019). Oireet tulevat esiin nimenomaan yhteiskunnan asettamien aikataulujen kautta. Käytetään oireyhtymästä tästä eteenpäin suomen kielen mukaista lyhennettä VUJ.

VUJ on mm. aikaistuneen unijakson, epäsäännöllisen unirytmien, tahdistumattoman unirytmien, kaamosunettomuuden, vuorotyöunettomuuden sekä aikaerorasituksen ohella yksi sirkadiaanisen uni-valverytmien häiriöiden (circadian rhythm sleep–wake disorders, CRSWD) alatyypeistä. Tämän tyyppisillä häiriöillä tarkoitetaan tilaa, jossa henkilön sisäinen biologinen kello ei ole synkronoitu ympäristön 24 tunnin vuorokausirytmien kanssa (Partonen 2023). Epäselyyksiä välttämiseksi erotellaan VUJ-potilaista ns. "iltavirkut". Englanninkielisissä lähteissä kyseisestä tilasta käytetään nimitystä delayed sleep phases eli DSP, joka helposti sekoittuu varsinaisen oireyhtymän kirjainyhdistelmään. Käytetään jälleen suomenkielistä käsitettä. Iltavirkut omaavat samantyyppisiä oireita kuin VUJ-potilaat, mutta eivät täytä VUJ:n diagnostisia kriteerejä (Futenma ym. 2023). Ruotsalaisessa tutkimuksessa iltavirkkujen osuus 16-26-vuotiaiden keskuudessa oli 4,6%. Iltavirkkuus tutkimuksessa havaittiin olevan yleisempää miehillä; aineistossa naispuolisten iltavirkkujen osuus kaikista iltavirkuista oli 29%. (Danielsson ym. 2016).

VUJ-potilailla nukahtaminen tavanomaiseen aikaan on vaikeaa ja herääminen onnistuu luontevasti vasta aamupäivällä tai iltapäivällä. Suorat uneen liittyviä oireita ovat mm. aamusekavuus, päiväväsytys, vaikeus nukahtaa ja herätä toivottuun aikaan. Näiden oireiden pohjalta syntyy krooninen univaje, joka vaikeutuessaan vaikuttaa myös sosiaaliseen elämään. Sosiaalisessa elämässä vaikeuksia saattaa tulla ihmissuhteiden ylläpitämisessä, harrastuksissa, koulumenestyksessä sekä töissä käymisessä. (Advocate Health 2023).

5.1 Patofysiologia

Kirjallisuus esittelee useita erilaisia teorioita VUJ:n patofysiologiassa. Todennäköisesti kyseessä on monista erilaisista tekijöistä koostuva yhteisvaikutus, jossa mukana mm. käyttäytymiseen liittyviä, geneettisiä, biologisia, sosiaalisia ja psykologisia tekijöitä (Nesbitt 2018). Eri tekijöiden tarkempaa merkitystä patofysiologian osalta ei ole selvyttä. Yleinen käsitys lienee olevan, että jokainen tekijä voi toimia joko laukaisevana, ylläpitävänä, paranemista estävänä tekijänä tai kaikissa edellä mainituissa rooleissa. VUJ:n etiologian osalta ei ole selvyttä ja lisää tutkimusta asiasta kaivataan (Micic ym. 2016). Alla olevat kohdat eivät ole lueteltu tärkeys- tai millään tavalla merkityksellisessä järjestyksessä.

5.1.1 Sirkadiaanisen rytmin viivästymä

Sirkadiaaninen rytmi on elimistön sisäinen, noin 24 tunnin vuorokausirytmä, joka säätelee muun muassa kehon lämpötilaa, hormonitasapainoa ja aineenvaihduntaa. Todellisuudessa monen ihmisen luonnollinen sirkadiaaninen kello on hieman yli 24 tuntia, keskimäärin noin 24,15-24,20 tuntia (Futenma ym. 2023; Micic ym. 2016). Tarkemmin ilmaistuna siis 24 tuntia ja 9-12 minuuttia. Sisäisen kellon jakson pituudesta käytetään nimitystä tau. Tau ei ole ota huomioon ympäristön vaikutusta, vaan on täysin itsenäinen ja sisäsyntyinen ajanjakso. Kun ympäristön tahdistajien eli zeitgeberien (eli yleensä valon) vaikutus rytmiin otetaan huomioon, puhutaan tahdistetusta sirkadiaanisesta rytmistä (Nesbitt 2018). Tällöin ihmisen sisäinen kello tahdistuu lähemmäs 24 tunnin vuorokausirytmää.

Sirkadiaanista rytmiä ohjaa aivojen suprakiasmaattinen tumake (SCN), joka saa tärkeimmän tahdistussignaalin valosta silmän verkkokalvon kautta. Kehon lämpötilan ja hormonitoiminnan ohella, se myös tahdistaa univalverytmiä valo-pimeysjaksojen mukaan. VUJ-potilailla tämä sisäinen rytmi on usein huomattavasti viivästynyt, yhdessä tutkimuksessa tau oli keskimäärin 24 tuntia ja 54 minuuttia eli 24,9 tuntia (Micic ym. 2013). VUJ-potilaiden nukkumaan meno tapahtuu siis joka päivä myöhemmin ja myöhemmin, jos ympäristön tai keinotekoiselle tahdistimelle ei altistumista tapahdu. Mitä myöhempään nukutaan, sitä enemmän aamun ja päivän valoaltistus jää potilailla väliin. Tämä edelleen lisää rytmin myöhäistymistä.

5.1.2 Melatoniinin erityksen viivästyminen

Viivästyneen sirkadiaanisen rytmin lisäksi muitakin patofysiologisia mekanismeja VUJ:n taustalle on tutkittu. Yksi niistä liittyy viivästyneeseen melatoniinin eritykseen. Micic ym. (2015) havaitsivat, että VUJ-potilailla melatoniinin erityks alkoi kontrollinukkujiin verrattuna myöhempään. Huomattiin, että VUJ-potilailla melatoniinin erityks alkoi keskimäärin 3 tuntia myöhemmin kuin kontrolliryhmällä. Melatoniinin erittymisajassa ei ollut ryhmien välillä muutoksia. Tutkimuksessa huomattiin myös, että melatoniinin erityksen huippukohta (akrofaasi) oli VUJ-potilaiden kohdalla matalammalla kontrolliin nähden.

Tästä voidaan ajatella, että kun melatoniini alkaa erittyä myöhemmin, myös univalmius siirtyy myöhemmäksi. Tällöin VUJ-potilas ei tunne itseään väsyneeksi illalla, vaan unettava vaikutus alkaa vasta yöllä tai aamuyöllä. Toisaalta melatoniinin erityksen ollessa huippukohdassa heikompaa, myös melatoniinin vasteen ei voida olettaa nousta yhtä hyväksi kuin normaalisti nukkuvilla.

5.1.3 Homeostaattisen unisäätelyn poikkeavuudet

Uudemmat tutkimukset osoittavat, että VUJ ei ole pelkästään sirkadiaaninen häiriö, vaan siihen liittyy mahdollisesti myös homeostaattisen unisäätelyn muutoksia (Wu 2023). Wu:n tutkimuksen pohjalta, patofysiologisesti avattuna ajatuksena on, että VUJ-potilailla unipaine kertyy hitaammin kuin terveillä ihmisillä. Unipaineen huono kertyminen vaikeuttaa nukahtamista ja lisää unen katkonaista luonnetta. Toisaalta unen aikainen unipaineen purkautuminen on hitaampaa. Unen tarve on tällöin pidempi kuin terveellä henkilöllä. Eräässä tutkimuksessa onkin havaittu, että VUJ-potilaiden vuoteessa vietetty aika on kontrolliin verrattuna suurempi (Hirose ym. 2022). Wu:n tutkimuksessa myös todetaan, että homeostaattinen unisäätelyn vaikutusta VUJ:ssä ja muissa uni-valverytmin häiriöissä tulisi tarkemmin tutkia lisää.

5.1.4 Valoaltistuminen

VUJ-potilaat altistuvat poikkeavasti valon tahdistavaan vaikutukseen. Tähän liittyy käsitteenä vaihevastekäyrään (PRC, Phase Response Curve). Se kuvaa valon vaikutusta sisäiseen kelloon eri vuorokaudenaikoina; Iltavalo tyypillisesti viivästää vuorokausirytmiiä ja aamun valoaltistus puolestaan aikaistaa (Micic ym., 2016; Futenma ym., 2023). VUJ-potilailla PRC:n aikaistava osa voi olla suppeampi tai heikompi (Futenma ym. 2023). Käytännössä siis VUJ-potilaat eivät altistu aamuvalon vuorokausirytmiiä aikaistavalle vaikutukselle. Toisaalta valveilla ollaan juuri iltavalon aikaan, joka myöhäistää yksilön vuorokausirytmiiä. Valolle altistumisen riippuu paljolti myös käyttäytymisestä, joka on sidoksissa tähän mekanismiin.

5.1.5 Geneettiset mekanismit

VUJ:llä on selkeä geneettinen komponentti. Patke ym. (2017) tunnistivat perinnöllisen VUJ:n muodon, jossa on mutaatio CRY1-geenissä. Tämä mutaatio lisää CRY1-proteiinin estovaikutusta kellogeenien ilmentymään, mikä pidentää solujen sisäistä rytmiiä. Samalla siis tau pitenee ja siirtää univaihetta myöhemmäksi. Myös muiden kellogeenien polymorfismit, kuten PER1-3 ja CLOCK on yhdistetty yksilölliseen taipumukseen viivästyneeseen rytmiin (Micic ym. 2016).

5.1.6 Psykologiset, sosiaaliset ja käyttäytymiseen liittyvät tekijät

Psykologisina tekijöinä lähteissä mainitaan persoonallisuuspiirteet ja mielenterveyden häiriöt. VUJ-potilaiden keskuudessa on tutkimuksissa havaittu tiettyjä persoonallisuusprofiileja, mm. alhaisempaa tunnollisuutta, korkeampaa neuroottisuutta, introverttiutta ja ahdistusherkkyyttä (Micic ym., 2016; Futenma ym., 2023). Nämä piirteet voivat olla yhteydessä mm. siihen, kuinka säännöllisesti yksilö noudattaa unirutiineja ja -hygieniää. Myös VUJ:n komorbiditeettien, kuten masennuksen, ahdistuneisuuden, ADHD:n ja bipolaarisuuden on ajateltu vaikuttavan samoin tavoin kuin persoonallisuusprofiilien (Micic ym., 2016; Futenma ym., 2023).

Yhtenä tahdistajana on esitetty myös sosiaalisia tekijöitä, kuten koulu- tai työaikataulua, aterioita, sosiaalista vuorovaikutusta (Futenma ym. 2023). Kun nämä "zeitgeberit" poistuvat kokonaan tai osittain, sirkadiaaninen rytmi alkaa helpommin viivästyä. Toisaalta nuorilla aikuisilla ja opiskelijoilla on tietyllä tavalla sosiaalisesti hyväksyttävää valvoa ja päivärytmi voi olla monimuotoinen. Joskus myös ulkoiset rajoitteet puuttuvat. Myös tällä tavoin vuorokausirytmii voi alkaa viivästyä.

Käyttäytymiseen liittyviä asioita onkin mainittu jo aikaisemmissa kohdissa. Näissä keskeisessä roolissa on rytmiä viivästyttävälle iltavalolle altistuminen ja rytmiä aikaistavan aamuvalon puuttuminen. Käyttäytymiseen liittyviä asioita ovat myös mm. valvominen puhelimella (sinivalolle altistuminen), verkkopelaaminen myöhään ja epäsäännölliset unirytmii viikonloppuisin.

5.2 Epidemiologia

Viivästyneen unijakson esiintyvyydestä Suomessa ei ole tehty epidemiologista tutkimustyötä. Suomalaisissa aineistoissa esiintyvät arviot perustuvat muissa maissa tehtyihin tutkimuksiin. Maantieteellisesti ja kulttuurisesti lähimpiä VUJ:n epidemiologisia tutkimuksia on kuitenkin tehty Ruotsissa ja Norjassa. VUJ esiintyvyys on merkittävästi yleisempää nuorilla kuin aikuisilla (Pesonen, Kuula ja Urrila 2017).

Tuoreimmassa norjalaisessa tutkimuksessa vuodelta 2021 VUJ:n esiintyvyyttä tutkittiin 18-35-vuotiaiden opiskelijoiden keskuudessa. VUJ:n yleiseksi esiintyvyydeksi saatiin 3,3% ja sukupuolien osalta miehille 4,7% ja naisille 2,7% (Sivertsen ym. 2021). Tutkimukseen osallistuneita oli kaikkiaan 50 054 opiskelijaa ja tästä

naisten osuus oli 69,1%. Ruotsalaisessa tutkimuksessa vuonna 2016 osallistuneita oli 671, iältään 16-26-vuotiaita. Naisten osuus osallistuneista oli 55,3%. Esiintyvyyttä VUJ:n osalta löytyi 4% ja iltavirkkuuden osalta 4,6% (Danielsson ym. 2016). Sukupuolten välistä eroa esiintyvyydessä ei VUJ:n osalta havaittu.

Toisessa Norjassa toteutetussa tutkimuksessa vuonna 2013 määritettiin VUJ:n yleisyyttä 16-18-vuotiaiden keskuudessa. Tutkimus toteutettiin Hordalandin maakunnassa ja siihen osallistui kaikkiaan 10 220 nuorukaista, joista 54% oli tyttöjä. Tulokseksi saatiin VUJ:n keskimääräiseksi esiintyvyydeksi 3,3% ja mielenkiintoista oli, että esiintyvyys oli suurempaa naisilla (3,7%) kuin miehillä (2,7%) (Sivertsen ym. 2013). Norjalaisessa väitöskirjassa 2013 puolestaan iltavirkkuuden esiintyvyydeksi 16-19-vuotiaiden ikäryhmässä oli 8,4% (Saxvig 2013).

Euroopan ulkopuolelta ja kohtuullisen tuoreita VUJ:n epidemiologisia tutkimuksia löytyy Japanista, Uudesta-Seelannista ja Australiasta. Japanilaisessa tutkimuksessa keskimääräiseksi esiintyvyydeksi saatiin 4,3% ja sukupuolien osalta miehille 2,5% ja naisille 4,9%. Tutkimukseen osallistui 7 810 japanilaista 15-30-vuotiasta. (Tomishima ym. 2022). Uudessa-Seelannissa ja Australiassa toteutetuissa tutkimuksissa esiintyvyydeksi saatiin 1,51% ja 1,1% (Paine ym. 2014; Lovato ym. 2013). Uusiseelantilainen tutkimus hyödynsi laajempaa ikäryhmää aiempiin verrattuna; tutkimukseen osallistui aikuisia, 20-59-vuotiaita. Tämä tutkimus tukee ajatusta, että VUJ:n esiintyvyys on pienempää vanhemmissa ikäryhmissä.

5.3 Tutkiminen ja diagnostiikka

Viivästyneen unijakson diagnoosi on luonteeltaan kliininen ja sen perustana on anamneesi ja unipäiväkirja. Saatavuuden mukaan myös aktigrafia-tutkimusta voidaan hyödyntää diagnoosin luotettavassa varmistamisessa (Apter ja Partinen 1999). Aktigrafia on kellonkaltainen ranteeseen asennettava laite, joka rekisteröi liikettä. Kun tieto liikkeestä yhdistetään samanaikaisesti kirjattavaan unipäiväkirjaan, voidaan luotettavasti varmistua potilaan uni-valverytmistä kotona.

Unipäiväkirjaan merkitään ainakin viikonpäivä, vuoteessa vietetty aika (vuoteeseen meno, vuoteesta nouseminen), nukkuminen ja herääminen. Myös tieto mahdollisista aikatauluista (vapaa- koulu- tai työpäivä) ja väsymyksen tunteesta antavat diagnostisesti hyödyllistä tietoa. VUJ-potilaiden unipäiväkirjassa

VUJ-potilaiden komorbiditeetti huomioiden, olisi syytä kartoittaa myös muuta sairastavuutta. Anamnestisesti sekä masennuksen, että ahdistushäiriöiden kartoittaminen ja hoito on tärkeää. Unettomien potilaiden kohdalla myös esim. verenpaineaudin, diabeteksen, ylipainon ja uniapnean hoito kuuluu kokonaisuuden hallintaan.

5.3.1 Diagnoosikriteerit

Viivästyneen unijakson diagnostisia kriteerit on määritetty kansainvälisessä unihäiriöluokituksessa, International Classification of Sleep Disorders eli ICSD. Selvennykseksi todettakoon, että luokituksen on tuottanut American Academy of Sleep Medicine. ICSD on historiansa aikana päivittynyt muutamia kertoja, mutta VUJ:n diagnostiset kriteerit ovat pysyneet kohtuullisen samana. Käytämme tässä ICSD-3:n mukaisia kriteerejä vuodelta 2014.

ICSD-3 käyttää kriteerejä A-E, joiden kaikkien on täyttyvä:

- A. Pääasiallisen unijakson vaihe on merkittävästi viivästynyt suhteessa toivottuun tai vaadittuun nukkumaanmeno- ja heräämisaikaan. Tämä ilmenee potilaan tai omaishoitajan toistuvana tai pitkäaikaisena valituksena siitä, ettei potilas pysty nukahtamaan eikä heräämään haluttuna tai vaadittuna kellonaikana.
- B. Oireet ovat olleet läsnä vähintään kolmen kuukauden ajan.
- C. Kun potilas saa noudattaa vapaavalintaista aikataulua, unen laatu ja kesto paranevat ikään nähden, ja uni-valverytmi pysyy viivästyneenä suhteessa normaaliin 24 tunnin vuorokausirytmiiin.
- D. Unipäiväkirja ja mahdollisuuksien mukaan aktigrafiamittaus vähintään seitsemän päivän ajalta (mieluiten 14 päivän) osoittavat totutun unijakson ajoituksen viivästymisen. Sekä työ-/koulupäivät että vapaapäivät on sisällytettävä seurantajaksoon.
- E. Unihäiriö ei selity paremmin jollain toisella nykyisellä unihäiriöllä, somaattisella tai neurologisella sairaudella, mielenterveyden häiriöllä, lääkeshoidolla tai päihteiden käytöllä.

(American Academy of Sleep Medicine 2014)

5.3.2 Erotusdiagnostiikka

Viivästynyt unijakson on ensinnäkin erotettava ns. "normaaleista" viivästyneistä unirytmistä. Tähän ryhmään voidaan lukea iltavirkut, murrosikään liittyvä unirytmien viivästyminen ja ns. "sosiaalinen jet lag". Sosiaalisessa jet lagissa unirytmien viivästyminen yhdistyy tiettyihin viikontyyppeihin, kuten työpäiviin, ja sosiaalisiin aktiviteetteihin. Tätä esiintyy erityisesti nuorilla, jotka ilmentävät vain satunnaisesti viivästynyttä uniaikataulua (American Academy of Sleep Medicine 2014). Toisaalta työelämästä, opiskelusta tai muusta elämäntilanteesta kumpuavat stressitilat voivat lyhytaikaisesti muistuttaa viivästynyttä unijaksoa. Kaikissa edellä mainituissa VUJ:n diagnostiset kriteerit eivät täyty. Näiltä osin anamneesissa huomioitavia asioita ovat ainakin stressi, sosiaaliset aikataulut, haitta-aste ja koettu unen laatu. Kliinisellä tutkimuksella voidaan todeta murrosiän alkaminen, jos tästä on epävarmuutta anamnestisesti. Huolellinen anamneesi, status ja unipäiväkirja riittävät siis erottamaan VUJ edellä mainituista unirytmistä.

Anamnestisesti huomioitavia asioita ovat nautintoaineet, lääkkeet ja unihygieniat. Nautintoaineiden osalta nikotiinin, alkoholin, kofeiinin, muiden päihteiden ja lääkkeiden käyttöä on kysyttävä. Lisäksi on huomioitava käyttömäärät ja käytön ajankohdat. Unettomuutta aiheuttavia lääkkeitä on runsaasti, joten lääkelistan yksilöllistä haittavaikutusten arviota on syytä harjoittaa. Muutamina lääkkeinä mainittakoon bentsodiatsepiinit, statiinit, glukokortikoidit, tyroksiini, eräät astmalääkkeet sekä osa masennus- ja psykoosilääkkeistä. Keskeistä on myös kartoittaa muu unihygieniat: nukkumisympäristö, ruutu-aika, vuoteessa oleskelu, liikunta ja ruokailutottumukset. VUJ ei saa selittyä paremmin huonolla unihygienialla, edellä mainittujen nautintoaineiden tai lääkkeiden käytöllä. Kokeellisesti altisteen poiston tulisi normalisoida unirytmien.

Elimellisten sairauksien poissulkeminen kuuluu huolelliseen unidiagnostiikkaan. Unettomuutta tai päiväväsymystä voi esiintyä mm. diabeteksessa, kilpirauhasen liikatoiminnassa, eturauhasen sairauksissa, refluksitaudissa, keuhkosairauksissa ja vaihdevuosissa. Näiden sairauksien kohdalla esiintyy tyypillisesti myös muita oireita. Tämän vuoksi oireiden kokonaisvaltainen tiedustelu on erittäin tärkeää. Kliiniset tutkimukset ja laboratoriokokeet kohdistetaan oireiden perusteella. Yleisiä uneen vaikuttavia sairauksia ovat myös levottomat jalat -oireyhtymä ja uniapnea. Levottomissa jaloissa tyypillistä ovat epämääräiset ja voimakkaat alaraajojen tuntemukset sekä niihin liittyvä liikkutuspakko. Uniapnean tunnistamisessa auttavat tähän soveltuvat kyselykaavakkeet. Epäilyn herätessä on syytä tarkistaa yöpolygrafia.

Psykiatriset häiriöt, kuten masennus, ahdistuneisuus, ADHD ja kaksisuuntainen mielialahäiriö voivat esiintyä VUJ:n kanssa samanaikaisesti. Toisaalta näiden häiriöiden oireet voivat muistuttaa VUJ:ta. Häiriöiden määrittämiseksi psykiatrisen anamneesin tekeminen on avainasemassa. Mielialan, ahdistuneisuuden, aktiivisuuden, tarkkaavaisuuden ja impulsiivisuuden tarkempi selvittäminen välttämätöntä. Edellä mainittuihin on tarjolla runsaasti erilaisia kyselykaavakkeita. Samalla huomioidaan muut oireet, psykiatrisen haastattelu, oireiden kesto ja alkamisikä. Itsetuhoisuus, harhat ja harhaluulot kuuluvat perusselvityksiin. ADHD:n diagnostiikassa turvaututaan usein vanhempien, koulun, psykologin ja neuropsykologin väliseen yhteistyöhön. Psykiatrisen sairaushistoria voi antaa diagnostisia vihjeitä. VUJ huomioiden, unipäiväkirjan täyttämistä edellytetään.

VUJ on sirkadiaanisena uni-valverytmin häiriönä syytä erottaa muista unihäiriöistä. Sirkadiaanisten uni-valverytmin häiriöiden yleiset diagnostiset kriteerit eivät toteudu muissa unihäiriöissä, ellei komorbiditeettia esiinny. Kriteerit käyty läpi aiemmin kappaleessa 2.4. Vastaavasti VUJ:ssa muiden unihäiriöiden keskeisimmät elementit puuttuvat. VUJ:n erottaa unettomuushäiriöistä unipäiväkirjan tai aktigrafian avulla; unettomuushäiriö ei saa selittyä paremmin muulla unihäiriöllä, joka ilmeni unipäiväkirjassa tai aktigrafiassa. Toisaalta VUJ:n yhteydessä ei tyypillisesti tulisi esiintyä unen aikaisia hengitysongelmia. Unenaikaista hengityshäiriötä epäiltäessä, yöpolygrafia toimii erotusdiagnostisena tutkimuksena. Keskushermostoperäiset liikaunisuushäiriöt erotetaan muista unihäiriöistä unipolygrafian ja nukahtamisviivetutkimuksen avulla. Muut unihäiriöt tulisi olla hyvässä hoitotasapainossa ennen tutkimusten toteuttamista. VUJ:ssa ei myöskään tulisi esiintyä raajatuntemuksia, liikuttelupakkoa, unissakävelyä tai kauhukohtauksia. Näin VUJ erottuu unenaikaisista liike- ja erityishäiriöistä. (American Academy of Sleep Medicine 2014).

Oireiden perusteella parhaiten VUJ:ta muistuttavat muut sirkadiaaniset uni-valverytmin häiriöt. Näiden häiriöiden erottamisessa toisistaan unipäiväkirja on ehdottoman tärkeä työkalu. Hankalissa tapauksissa voidaan turvautua aktigrafiaan. Ratkaisevana tekijänä on unen ja valveen sijoittuminen, muutos sekä ajallinen kesto. Tärkeä on myös tiedustella, millaisessa tilanteessa oireita esiintyy tai ei esiinny; töiden, opiskelun tai vapaa-ajan yhteydessä. Lisäksi anamneesissa on huomioitava matkustelu, vuorotyön tai epäsäännöllisten aikataulujen olemassaolo ja kaamos. Toisaalta tiedetään, että epäsäännöllinen unirytmien kohdalla muu neurologinen oireilu ja sairastavuus on yleistä. Tahdistumatonta unirytmisiä puolestaan esiintyy lähinnä näkövammaisilla. Myös nämä asiat voivat antaa diagnostisia vihjeitä

5.4 Komorbiditeetti

Kirjallisuudessa tyypillisimmin esiintyvät komorbiditeetit viivästyneen unijakson kanssa ovat erilaiset mieliala- ja neuropsykiatriset häiriöt. Mielialahäiriöistä useimmin mainitaan masennus (Robillard ym. 2018) ja kaksisuuntainen mielialahäiriö (Takaesu ym. 2016), harvemmin myös ahdistuneisuushäiriö. Neuropsykiatrisista sairauksista mm. ADHD ja autisikirjon häiriö (Spera ym. 2020) tulevat myös lähteissä vastaan. Lisäksi ainakin yksi meta-analyysitutkimus on pystynyt osoittamaan VUJ:n olevan yleistä henkilöillä, jotka sairastavat pakko-oireista häiriötä (OCD) (Nota, Sharkey ja Coles 2015). Japanilaisessa tutkimuksessa havaittiin myös, että 18%:lla skitsofreniapotilaista löytyi samanaikaisesti sirkadiaaninen uni-valverytmin häiriö (Matsui ym. 2021).

Useat tutkimukset ovat osoittaneet yhteyden masennuksen ja unihäiriöiden välillä (Zhang ym. 2022). Myös masennuksen ja sirkadiaanisten uni-valverytmin häiriöiden välille on pystytty löytämään yhteyksiä (Germain ja Kupfer 2008; Robillard ym. 2018). Syy-seuraus-yhteydet eivät kuitenkaan ole selviä (Futenma ym. 2023). VUJ-potilaiden keskuudessa on tutkimuksissa rekisteröity huomattavan yleisesti masennusoireita. Abe ym. (2011) havaitsivat, että 64,4% VUJ-potilaista kärsi itseraportoituna keskivaikean tai vaikean masennuksen oireita. Toisessa tutkimuksessa puolestaan vaikeaa masennusta sairastavilla 9,6%:lla potilaista löydettiin VUJ (Takaeshu ym. 2017).

Kaksisuuntainen mielialahäiriön ja sirkadiaanisten uni-valverytmin häiriöiden välille on myös löydetty todisteita. On esimerkiksi huomattu, että sirkadiaaniset uni-valverytmin häiriöt ovat korostuneempia kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä kuin vaikeassa masennuksessa (Takaeshu ym. 2017; Steinan ym. 2016). Toisaalta useat tutkimukset ovat ehdottaneet vahvaa patofysiologista yhteyttä kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja sirkadiaanisten rytmihäiriöiden välillä (Harvey 2008; Takaesu 2018). On lisäksi esitetty, että nämä häiriöt voivat toimia kaksisuuntaisen mielialahäiriön tyypillisenä piirteenä ja samaan aikaan mielialajaksojen uusiutumisen riskitekijänä (Takaesu ym. 2018).

Vähemmän selkeitä yhteyksiä on vedetty sirkadiaanisten unihäiriöiden ja ahdistuneisuushäiriön välille, vaikka heikon unenlaadun ja ahdistuneisuusoireiden yhteys on tunnettu (Narmandakh ym. 2020). Yksittäinen tutkimus havaitsi sirkadiaanisia rytmejä säätelevien geenien vaikuttavan ahdistuneisuushäiriöiden geneettiseen alttiuteen (Sipilä ym. 2010). Uutena havaintoina on löydetty, että erityisesti ahdistuneisuus, mutta ei masennus, edistää iltavirkkuuden (DSP) kehittymistä ajan myötä ja

toisaalta tunne-elämän ongelmien riski kasvoi miehillä pidemmän sirkadiaanisen jakson myötä (Jääkallio, Kuula ja Pesonen 2024).

Viimeaikaiset tutkimukset ovat viitanneet huomattavaan yhteyteen sirkadiaanisen unirytmien häiriöiden ja neurokehityksellisten häiriöiden, kuten aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön (ADHD) (Korman ym. 2020) ja autisikirjon häiriön (ASD) (Carmassi ym. 2019), välillä. Eräässä ASD:tä käsittelevässä tutkimuksessa havaittiin, että suurempi osa aikuisista ASD-potilaista täytti sirkadiaanisen uni-valverytmien häiriöiden diagnostiset kriteerit verrattuna aikuisiin kontrollihenkilöihin. Lisäksi havaittiin, että VUJ on erityisen yleinen, 30,6%, ASD-potilailla (Baker ja Richdale 2017). Vastaavasti eräässä poikkileikkaustutkimuksessa todettiin, että 33,3%:lla ADHD:a sairastavasta aikuispotilaasta täytyivät VUJ:n diagnostiset kriteerit (Spera ym. 2020).

5.5 Hoito

5.5.1 Valohoito

Viivästyneen unijakson hoidon kulmakivenä on ollut jo pitkään kronobiologinen eli elimistön biologisen kelloon vaikuttava lähestymistapa. Kuten patofysiologiassa selvitettiin, aamuvalon saanti saa aikaan sirkadiaanisen rytmien aikaistumisen. Tähän ilmiöön myös VUJ:n hoito perustuu, annetaan potilaalle valoa rytmien aikaistamiseksi. Valoaltistuminen toteutetaan keinotekoisesti kirkasvalolampulla. Sirkadiaanisten uni-valverytmien häiriöiden ja myös VUJ:n kronobiologisesta hoidosta on linjattu American Academy of Sleep Medicine (AASM) hoito-oppaassa vuodelta 2007. Siinä valoterapiaa suositellaan ensilinjan hoitona (Sack ym. 2007). Tyypillisimmin valoterapia toteutetaan heti spontaanin heräämisen jälkeen, eri tutkimuksissa ja hoitosuosituksissa hoitoaika vaihtelee, noin 30 min - 3h ajan (Futenma ym. 2023; Partonen 2023; Fargason ym. 2017; Rosenthal ym 1990). Käytettävän kirkasvalolampun valaistusvoimakkuuden suosituksissa on myös vaihtelua, voimakkuus tyypillisimmin 2500 - 10 000 luksin välillä (Futenma ym. 2023; Partonen 2023; Fargason ym. 2017).

Kirkasvalolampun käytössä on muistettava, että valohoidon toteuttaminen iltaisin viivästyttää rytmiä entisestään. Tällöin myös oireet pahenevat (Apter ja Partinen 1999). Sen vuoksi hoitoa iltaisin ei tulisi VUJ-potilaiden kohdalla toteuttaa. Myös valohoidon haittavaikutukset on pidettävä mielessä. Mahdollisia haittavaikutuksia ovat mm. päänsärky, silmien ärsytys, pahoinvointi ja puuhakkuus. Ne esiintyvät tyypillisesti hoidon alussa ja ovat luonteeltaan lieviä sekä ohimeneviä. Haittavaikutukset häviävät valoannosta vähentämällä; hoitoetäisyyttä pidentämällä tai hoitoaikaa lyhentämällä. (Partonen 2023). Ehdottomia

vasta-aiheita valohoidolle ei ole. Silmälääkärin konsultaatiota kuitenkin suositellaan potilaille, joilla on silmän verkkokalvon sairaus (esim. verkkokalvon irtauma tai sitä vaurioittava yleissairaus) tai on tehty linssiin kohdistunut leikkaus. Myös valolle herkistävä lääkehoito on hyvä muistaa (esim. tetrasykliinit, fluorokinolonit ja retinoidit). Valolääkehottuman aiheuttaa tyypillisesti UVA-säteily, joka nykyisissä kirkasvalolampuissa on pääsääntöisesti suodatettu pois. (Partonen ym. 2023). Huomattava, vaikkakin harvinainen, haittavaikutus on valohoidon laukaisema mania kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla (Tuunainen, Kripke ja Endo 2004). Tämän vuoksi valohoitoa saavien VUJ- ja bipolaaripotilaiden huolellinen psyykkisten oireiden seuranta on suositeltavaa (Dauphinais ym. 2012).

5.5.2 Melatoniini ja muut melatoniinireseptorien agonistit

Toinen viivästyneen unijakson kronobiologinen hoitomuoto on melatoniinin ja melatoniinireseptorien agonistien käyttäminen. Vuonna 2015 päivitetystä AASM:n hoito-ohjeesta niiden käyttöä suositellaan VUJ:n hoidossa niin lapsilla, nuorilla kuin aikuisillakin (Auger ym. 2015). Melatoniini ja melatoniinireseptorin agonistit vaikuttavat aivoissa MT1- ja MT2-reseptorin kautta. Niillä on elimistössä hypnoottinen eli nukahtamista aiheuttava vaikutus. Vaikka melatoniinin tehosta VUJ:n hoidossa on laajasti positiivista näyttöä (van Geijlswijk, Korzilius ja Smits 2010), melatoniinin annoksen suuruudesta ja lääkkeenoton ajoituksesta ei näytä olevan selkeää yksimielisyyttä. Yhdessä tutkimuksessa 0,3 mg melatoniinin annostelu VUJ-potilaille neljän viikon ajan 1,5–6,5 tuntia ennen sisäisen melatoniinin erityksen aloitusta (DLMO) johti sirkadiaanisen rytmin aikaistumiseen (Mundey ym. 2005). Tässä tutkimuksessa rytmin aikaistuminen korreloi vahvasti melatoniinin annostelun ajankohdan kanssa; mitä aikaisempi annos, sitä suurempi rytmin aikaistuminen. Toisessa tutkimuksessa 5 mg melatoniinin anto neljän viikon ajan klo 19.00–21.00 välillä lyhensi nukahtamisviivettä VUJ-potilailla (Kayumov ym. 2001). Lisäksi 0,3-1 mg melatoniinia annettuna 6–7 tuntia ennen luonnollista nukahtamisaikaa (Mundey ym. 2005; Kamei ym. 2000) tai 5 tuntia ennen DLMO:ta (Lewy ym. 1992), on havaittu tehokkaaksi VUJ:n hoidossa.

Melatoniinia pidetään yleisesti turvallisena lääkkeenä. Aikuisilla melatoniinin käytön on tutkittu olevan turvallista, kunhan vuorokausiannokset pysyvät alle 10 mg:n ja käyttö lyhytaikaista (1-3 kk) (Seabra ym. 2000; Buscemi ym. 2005). Suurilla annoksilla on havaittu haittavaikutuksina mm. uneliaisuutta, päänsärkyä, hypo- ja hypertensiota, ruoansulatuskanavan häiriöitä sekä paikallisen hiustenlähdön (alopecia areata) pahenemista (Institute of Medicine 2005). Lisäksi yksittäisinä tutkimuksina melatoniinin käyttöön liittyen on esiintynyt lisääntyneitä masennusoireita (Werneke, Turner ja Priebe 2006) sekä heikentyneitä glukoosinsietokykyä (Rubio-Sastre ym. 2014). Lapsilla melatoniinin käyttöön ei useissa tutkimuksissa ole

löytynyt merkittäviä haittavaikutuksia, kun ollaan hoidettu sirkadiaanisia uni-valverytmin häiriöitä ja neurokehityksellisiä häiriöitä sairastavia potilaita (Hoebert ym. 2009; Wasdell ym. 2008; Carr ym. 2007). Melatoniinihoidon on kuitenkin havaittu lisäävän kasvuhormonin eritystä (Chowdhury ym. 2008; Valcavi ym. 1993) ja vaikuttavan sperman laatuun heikentävästi (Luboshitzky ym. 2002). Tästä on esitetty huolta melatoniinihoidon vaikutuksesta lisääntymisterveyteen lapsilla. Eräässä tutkimuksessa ei kuitenkaan havaittu haittavaikutuksia lasten lisääntymisterveydessä tai sen kehityksessä, kun melatoniin annokset olivat 0,3-10 mg välillä (van Geijlswijk ym. 2011). Jatkotutkimuksessa edellisestä todettiin haittavaikutusten olevan harvinaisia, mutta havaittiin taipumusta viivästyneeseen murrosiän alkamiseen melatoniinia aiemmin tai yhä käyttävillä lapsilla (Zwart ym. 2018). Toisaalta eräässä pitkittäistutkimus seurattiin melatoniinihoitoa saavia neurokehityksellisiä häiriöitä sairastavia potilaita ja havaittiin, että murrosiän ajoitus oli normaalin vaihteluvälin sisällä (Carr ym. 2007).

Maailmalla muita käytössä olevia melatoniinireseptorin agonisteja ovat ramelteoni, tasimelteoni ja agomelatiini. Näistä vain agomelatiini on Suomessa saatavilla kauppanimillä Valdoxan, Agomelatine Mylan, Agomelatine Ratiopharm ja Agomelatine Stada (Duodecim lääketietokanta 2025). Kaikilla kolmella agonistilla on affiniteetti MT1- ja MT2-reseptoreihin. Tähän perustuu niiden unta edistävä (MT1) ja sirkadiaanista rytmiä aikaistava vaikutus (MT2). Tämän lisäksi agomelatiini toimii serotoniinireseptorin (5-HT_{2C}) antagonistina. (Hmaidan ym. 2022). Tämän vaikutuksen ajatellaan tukevan vireystilaa päivällä (Kim ja Yang 2022). Vakuuttavimmat tutkimukset melatoniinireseptorien agonistien rytmiä aikaistavasta vaikutuksesta on tehty kuitenkin ramelteonilla (Shimura, Kanno ja Inoue 2022; Takeshima ym. 2020; Richardson ym. 2008). Suomessa saatavilla olevasta agomelatiinista ja sen vaikutuksesta sirkadiaanisten uni-valverytmin häiriöiden parantamiseen on vähemmän näyttöä. Agomelatiinin uni-valverytmiä normalisoiva vaikutus on kuvattu masennuspotilaiden hoidossa (Quera-Salva, Lemoine ja Guilleminault 2010). Kyseisessä tutkimuksessa agomelatiinin annostuksena oli 25 mg/vrk ja tarvittaessa annoksen nosto annokseen 50 mg/vrk.

Agomelatiinin yleisinä tai hyvin yleisinä haittavaikutuksina on rekisteröity päänsärkyä, ahdistuneisuutta, poikkeavia unia, huimausta, uneliaisuutta, unettomuutta, ruuansulatuskanavan oireita, selkäkipua, uupumusta ja painon nousua. Haittavaikutukset ovat luonteeltaan ohimeneviä ja esiintyvät tyypillisesti kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana. Lisäksi agomelatiinin käyttöön saattaa liittyä maksa-arvojen nousua (ALAT tai/ja ASAT). Tämän vuoksi maksan toimintakokeet on tarkistettava ennen lääkehoidon aloittamista ja lääkkeen aloittamisen jälkeen 3, 6, 12 ja 24 viikon kohdalla. Lisäksi maksa-arvot tulee

tarkistaa aina lääkkeen annoksen suurentamisen jälkeen samoin periaattein kuin edellä on kuvattu. (Pharmaca Fennica 2024).

5.5.3 Unihygienia

Viivästyneen unijakson hoidossa ei saa unohtaa unihygienian merkitystä (Apter ja Partinen 1999). Unihygienialla tarkoitetaan kaikkia niitä käyttäytymiseen ja olosuhteisiin liittyviä asioita, jotka edistävät nukahtamista ja hyvää unta. Käyttäytymiseen liittyviä asioita ovat mm. elintavat, rentoutus ja uniärsykkeiden hallinta. Elintapojen osalta pyritään lisäämään liikuntaa siten, että liikunta tapahtuu aamuisin tai päivisin. Iltaliikkumista vältetään. Pirstävien elintarvikkeiden, kuten kofeiinin, alkoholin ja muiden päihteiden käyttöä vältetään. Tupakoinnin lopettamiseen kannustetaan. Päiväunia pyritään välttämään unipaineen ylläpitämiseksi. Vuoteessa oloa rajoitetaan valveilla ja vuode varataan vain unelle sekä seksille. Vuoteessa älylaitteiden käyttöä ja television katsomista on syytä välttää. Illat rauhoitetaan ja huolet käsitellään päivällä. Olosuhteiden osalta iltavalaistusta pienennetään ja makuuhuone pimennetään riittävästi. Myös makuuhuone rauhoitetaan ulkoisilta ärsykkeiltä unta tukevaksi. Yllä olevat toimenpiteet ja olosuhteet sekä vakioidut heräämis- ja nukkumaanmenoajat pyritään saamaan säännöllisiksi. (Käypä hoito -suositus 2023).

5.5.4 Muut hoitomuodot

Vanhemmassa kirjallisuudessa ja hoitosuosituksissa tulee esiin viivästyneen unijakson hoitomuotona käsite kronoterapia. Kronoterapialla tarkoitetaan unirytmien tarkoituksellista viivästämistä, esimerkiksi 3 h/vrk. Tätä toteutetaan niin kauan, kun haluttu rytmi on saavutettu. Yksittäisiä julkaisuja löytyykin sen positiivisesta tehosta suotuisan rytmien saavuttamisessa (Weyerbrock ym. 1996; Dahl, Pelham ja Wiersen 1991). Kronoterapiaan liittyy kuitenkin tahdistumattoman unirytmien riski (Oren ja Wehr 1992). Sen vuoksi sitä ei enää suositella.

Myös B12-vitamiinista on esitetty olevan apua VUJ:n ja muiden uni-valverytmien häiriöiden hoidossa. Tämä näyttää perustuvan tutkimukseen, jossa VUJ:n hoitona B12-vitamiinin käyttö yhdistettiin hyvin hoitotuloksin kirkasvalohoitoon, kronoterapiaan ja hypnooteihin (Yamadera, Takahashi ja Okawa 1996). Toisessa tutkimuksessa kuitenkin havaittiin, että pelkällä B12-vitamiinihoidolla ei ollut huomattavaa tehoa VUJ:n oireisiin verrattuna lumelääkkeeseen (Okawa ym. 1997).

5.5.4 Uudet hoitomuodot

Aripipratsolia on ehdotettu uudeksi viivästyneen unijakson hoitomuodoksi ja siitä löytyykin yksi onnistunut tapauselostus (Takaki ja Ujike 2014). Selostuksessa masennusoireista kärsivälle VUJ-potilaalle annosteltiin 3 mg aripipratsolia vuorokaudessa yhdessä 100 mg sertraliinin kanssa. Yhdistelmällä potilaan heräämis- ja nukkumisaika saatiin vakioitua ja oireita merkittävästi vähennettyä. Aripipratsoli on toisen sukupolven antipsykoottinen lääke ja sillä on osittaisantagonistinen vaikutus dopamiini- (D2) ja serotoniinireseptoriin (5-HT1A) ja antagonistinen vaikutus toiseen serotoniinireseptoriin (5-HT2A) (Shapiro ym. 2003). Lääkkeen kronobiologinen vaikutus on vielä osin epäselvä, mutta aamuhäämisen helpottumisen on ajateltu olevan VUJ:n hoidon kannalta edullinen vaikutus. Toisaalta aripipratsolilla on havaittu suotuisa haittavaikutusprofiili lapsilla ja nuorilla verrattuna muihin antipsykootteihin, mikä tekee siitä houkuttelevan vaihtoehdon myös VUJ:n hoidossa (Coustals, Ménard ja Cohen 2021). Lisää tietoa lääkkeen tehosta VUJ:n hoidossa ja haittavaikutuksista kuitenkin tarvitaan.

Tutkimuksissa on myös vertailtu perinteistä laajaspektristä kirkasvalolamppua sinivaloon. Eräessä tutkimuksessa havaittiin 30 minuutin kestoisen sinivalohoidon aikaistavan melatoniinierityksen alkamisaikaa yli puolituntia enemmän kuin keltainen valo. Yhdeksän päivän valohoidon jälkeen melatoniinieritys aikaistui keltaisella valolla keskimäärin 48 ja sinivalolla 84 minuuttia. (Geerdink ym. 2016). Toisaalta sinivalon vaikutusta on tutkittu myös käänteisesti: sinivaloa suodattavilla lasilla saatiin VUJ-potilaiden melatoniinieritystä aikaistettua keskimäärin 78 minuuttia ja nukahtamisaikaa 132 minuuttia. Suodattavia lasia käytettiin kahden viikon ajan iltaisin, klo yhdeksästä vuoteeseen menoon asti. Tutkimuksessa ei käytetty vertailuryhmää. (Esaki ym. 2016).

Myös kognitiivista käyttäytymisterapiaa (KKT) on pohdittu VUJ:n hoitomuotona. Liittyhän VUJ:n patofysiologiaan myös käyttäytymiseen liittyviä elementtejä. Toistaiseksi näyttö KKT:n tehosta VUJ:n hoidossa on laihaa. Yhdessä tutkimuksessa tutkittiin KKT:n vaikutusta liitännäishoitona valoterapian kanssa 16-26-vuotiailla (Danielsson ym. 2016). Havaittiin, että KKT yhdistettynä valohoitoon ei tuottanut merkittävää rytmin aikaistumista verrattuna pelkkää valohoitoa saaviin. Sen sijaan havaittiin, että KKT:ia saavilla oli vähemmän pisteitä masennusta ja ahdistusta mittaavissa kyselykaavakkeissa. KKT:sta voisivat siis hyötyä juuri ne VUJ-potilaat, jotka samanaikaisesti kärsivät masennuksen tai/ja ahdistuksen oireista.

6. Pohdinta

Viivästynyt unijakso ja muut sirkadiaanisen rytmien häiriöt eivät oman, jokseenkin lyhyen, työkokemukseni perusteella tunnu olevan kovinkaan hyvin tunnettuja sairauksia perusterveydenhuollossa. Kuten aikaisemmin on käsitelty, VUJ:a ei voi varsinaisesti pitää harvinaisena sairautena. Suomessa tehtyjen sirkadiaanisten uni-valverytmien häiriöiden tai VUJ diagnoosien määrästä ei ole saatavilla tarkkoja lukuja. Tämä mahdollisesti johtuu puutteellisesta diagnoosien kirjaamisesta ja tilastoinnista vastaanotoilla. Unettomuuden ja päiväväsymyksen taustalta lähdetään nuorilta potilailta herkemmin etsimään muita syitä. Tämän vuoksi VUJ:n komorbiditeetit löydetään perustasolla herkemmin, mutta itse VUJ jää tunnistamatta. Toisaalta unettomuutta hoidetaan usein vain oireenmukaisesti, jolloin juurisyy jää selvittämättä. Komorbiditeettien tunnistaminen ja hoitaminen on toki tärkeää, mutta VUJ tunnistamisessa olisi oikean hoidon kohdistamisen kannalta kyseisille potilaille hyötyä. Nuoret potilaat ovat tyypillisesti omien työhön ja opiskeluun liittyvien unelmiensa risteyskohdissa. Olisi erittäin surullista, jos kyseiset unelmat jäisivät toteutumatta puutteellisen diagnostiikan ja hoidon vuoksi. Tietoisuuden lisäämisestä tuskin olisi siis ainakaan haittaa.

VUJ:n patofysiologiaa voisi kuvailla monimutkaiseksi, moniulotteiseksi ja, ainakin toistaiseksi, sekavaksi. Patofysiologian haarat ulottuvat geneettisiin, biologisiin, kronobiologisiin, sosiaalisiin, behavioristisiin ja psykologisiin ulottuvuuksiin. Kaikkia ulottuvuuksien elementtejä ei välttämättä edes vielä tiedetä ja koko asia voi olla luultua monimutkaisempi. Kokonaisuuden ymmärtäminen vaatii siis laajaa tietämystä useilta eri tieteen aloilta, mikä tekee siitä erittäin haastavaa. Samanaikaisesti jokainen potilas on erilainen ja kaiken tämän soveltaminen käytännön työssä luo oman pulmansa. Lisäksi hoitokäytänteiden standardoiminen on vaikeaa. Eri ulottuvuuksien merkityksen ymmärtäminen VUJ:n patofysiologiassa voi kuitenkin tarjota avaimia myös diagnostiikkaan ja uusien hoitomuotojen kehittämiseen. Esimerkiksi VUJ-potilaan oman yksilöllisen "patofysiologisen profiilin" tunnistaminen voi auttaa potilaalle yksilöllisesti räätälöidyn hoidon suunnittelussa ja toteuttamisessa. Lisää tutkimusta aiheesta tarvitaan.

VUJ hoidon kulmakivet eli ajoitettu melatoniin nauttiminen ja aamulla toteutettu valohoito ovat jo pitkään pysyneet samoina. Melatoniini nauttimisen ajankohtaan ei ole selkeää yksimielisyyttä kirjallisuuden perusteella tullut. Yhtä mieltä tunnutaan kuitenkin olevan siinä, että annostuksen ajoituksella on hoitovasteen kannalta merkitystä. Tuoreimmista julkaisuissa näytetään painottavan sisäisen melatoniinin erityksen aloitusta (DLMO) ja tämän suhteen ajoitettu melatoniin annostelu. Annostuksen aloituksen suhteen aikahaarukka on kuitenkin tutkimuksissa varsin laaja. Samanlaisia huomioita voidaan tehdä myös valohoidon keston ja valaistusvoimakkuuden suhteen. Tämä antaa klinikolle varsin lavean ohjenuoran ja

ajaa hoitoa kokeilevaksi. Tarkentavaa tutkimusta kaivataan. Kronoterapialla ja B12-vitamiinin käytöllä ei katsauksen perusteella ole sijaa VUJ:n hoidossa. Unihygienian merkitystä ei unettomuuden yleisessä hoidossa voi sivuuttaa. Onnistuneella hoidolla saavutetun rytmin ylläpitäminen on myös tärkeää. VUJ-potilaiden rytmi pyrkii luontaisesti muuttumaan myöhemmäksi ja siksi saavutettu rytmi helposti kadotetaan. Tämän vuoksi esimerkiksi vapaapäivinä ja viikonloppuisin olisi syytä huomioida, ettei herääminen tapahdu liian myöhään. Vaikka nukahtaminen olisi tapahtunut myöhään, tulisi heräämisen tapahtua likimain saavutetun rytmin mukaisena aikana. Näin unipainetta kertyy seuraavaa univaihetta varten sopivasti ja saavutettu rytmi säilyy. Tämä vaatii potilailta tietoista ponnistelua.

AASM on laatinut suosituksen sisäsyntyisten sirkadiaanisten uni-valverytmin häiriöiden hoitoon. Suositus on vuodelta 2015. Hieman yllättäen, AASM suosittelee VUJ:n hoitoon vain ajoitettua melatoniin tai melatoniinireseptorin agonistin käyttöä sekä yhdistelmähoitoa (valohoito ja käyttäytymisinterventiot) lapsille ja nuorille. Tämänkin osalta puoltava näytön aste on arvioitu heikoksi. Suositus ei selkeästi ota kantaa annoskokoon tai lääkkeenoton ajankohtaan. Aikuisten kohdalla todetaan vain, että 5mg annoksella klo 19-21 välillä on saatu positiivisia tuloksia 28 päivän ajan. Lapsilla ja nuorilla optimaalisia tuloksia on saatu 0,15mg/kg annoksella 1,5-2h ennen nukkumaanmenoa 6 yön ajan. Lisäksi suosituksessa eritellään lapset ja nuoret, joilla on psykiatrisia komorbiditeetteja. 3-5mg annos klo 18-19 saattaa olla hyödyllinen 4 viikon ajan. Suositus on huolissaan melatoniin haittavaikutuksista, erityisesti lasten osalta. Muiden hoitomuotojen osalta AASM ei anna suositusta puutteellisen näytön vuoksi. Muita suosituksen tarkastelemia hoitomuotoja olivat mm. ajoitettu fyysinen aktiivisuus, strateginen valon välttely, valoterapia, unta parantavat lääkkeet ja valvetilaa edistävät lääkkeet. (Auger ym. 2015). AASM on suosituksessaan ilmeisen varovainen ja epätarkka. Tämän kirjallisuuskatsauksen tai kliinisen lääkärin työn kannalta, suosituksesta on tarjolla hyvin vähän konkretiaa.

Ruotsissa selkeää VUJ:n hoitosuositusta ei ilmeisesti ole. Löytyy kuitenkin Karolinska instituutin professorin Mats Halldinin (2023) tekemä katsaus VUJ:sta, jossa annetaan myös hoitosuosituksia. Hoitoina suositellaan hyvän unihygienan lisäksi ajoitettua melatoniin ottoa ja valohoitoa. Melatoniinin annoksena suositellaan 3mg, mutta säätää yleensä tässä tarvitaan sen mukaan kuinka paljon rytmi aikaistuu. Mielenkiintoisesti melatoniini tulisi ottaa 12 tuntia heräämisen jälkeen ja tämän jälkeen annostelu-aikaa siirretään tunnilla päivästä toiseen, kunnes rytmi on kohdallaan. Kun rytmi on kohdallaan, melatoniini otetaan 12 tuntia ennen toivottua heräämisaikaa. Yleensä tämä ajoittuu klo 19 tienoille. Tämä on kirjallisuuskatsauksessa käsiteltyihin tapoihin erilainen ja ei vaadi DLMO:n määrittystä. Muita unilääkkeitä ei suositella niiden lyhytaikaisen vaikutuksen ja taustasyhyyn vaikuttamattomuuden vuoksi. Halldin suosittelee valohoidon

osalta 10 000 luksia noin 30-60 minuutin ajan heräämisen jälkeen. Tämän jälkeen valolle altistumisen aikaa siirretään noin tunnilla päivässä, kunnes potilas on saavuttanut oikean vuorokausirytmän. Tässä menee yleensä 3-7 päivää. Aiemmin käsiteltyyn nähden myös valohoidon ajoituksen säädöllä on merkitystä.

Lähteet

Abe, T., Inoue, Y., Komada, Y., Nakamura, M., Asaoka, S., Kanno, M., Shibui, K., Hayashida, K., Usui, A. ja Takahashi, K. 2011. Relation between morningness–eveningness score and depressive symptoms among patients with delayed sleep phase syndrome. *Sleep Medicine*, 12(7), 680–684. Viitattu 15.4.2025. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.12.017>.

Advocate Health 2023. Delayed sleep phase syndrome. *Advocate Health*. Viitattu 14.4.2025. <https://www.advocatehealth.com/health-services/sleep-medicine/delayed-sleep-phase-syndrome>.

American Academy of Sleep Medicine 2014. *International classification of sleep disorders*. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine. Viitattu 15.4.2025.

American Psychiatric Association 2024. What are Sleep Disorders? Viitattu 8.10.2025. <https://www.psychiatry.org/patients-families/sleep-disorders/what-are-sleep-disorders>.

Ando, K., Kripke, D.F. ja Ancoli-Israel, S. 1995. Estimated prevalence of delayed and advanced sleep phase syndromes. *The Journal of Sleep Research*, 24, 509. Viitattu 25.4.2025.

Apter, N. ja Partinen, M. 1999. Viivästynyt unijakso. *Duodecim*, 115(28), 2747–2752. Viitattu 14.4.2025.

Auger, R.R., Burgess, H.J., Emens, J.S., Deriy, L.V., Thomas, S.M. ja Sharkey, K.M. 2015. Clinical practice guideline for the treatment of intrinsic circadian rhythm sleep-wake disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD). An update for 2015. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 11(10), 1199–1236. Viitattu 21.4.2025. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5100>.

Ayas, N. T., White, D. P., Manson, J. E., Stampfer, M. J., Speizer, F. E., Malhotra, A., ja Hu, F. B. 2003. A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Archives of internal medicine*, 163(2), 205–209. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.2.205>.

Baker, E.K. ja Richdale, A.L. 2017. Examining the Behavioural Sleep-Wake Rhythm in Adults with Autism Spectrum Disorder and No Comorbid Intellectual Disability. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 47(4), 1207–1222. Viitattu 20.4.2025. <https://doi.org/10.1007/s10803-017-3042-3>.

Banno, M., Harada, Y., Taniguchi, M., Tobita, R., Tsujimoto, H., Tsujimoto, Y., Kataoka, Y. ja Noda, A. 2018. Exercise can improve sleep quality: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*, 6, e5172. Viitattu 27.4.2025. <https://doi.org/10.7717/peerj.5172>.

- Basheer, R., Strecker, R.E., Thakkar, M.M. ja McCarley, R.W. 2004. Adenosine and sleep–wake regulation. *Progress in Neurobiology*, 73(6), 379–396. Viitattu 25.4.2025. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2004.06.004>.
- Bisson, A.N.S., Robinson, S.A. ja Lachman, M.E. 2019. Walk to a better night of sleep: testing the relationship between physical activity and sleep. *Sleep Health*, 5(5), 487–494. Viitattu 27.4.2025. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2019.06.003>.
- Blume, C., Garbazza, C. ja Spitschan, M. 2019. Effects of light on human circadian rhythms, sleep and mood. *Somnologie*, 23, 147–156. Viitattu 25.4.2025. <https://doi.org/10.1007/s11818-019-00215-x>.
- Buscemi, N., Vandermeer, B., Hooton, N., Pandya, R., Tjosvold, L., Hartling, L., Baker, G., Klassen, T.P. ja Vohra, S. 2005. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders: a meta-analysis. *Journal of General Internal Medicine*, 20(12), 1151–1158. Viitattu 22.4.2025. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2005.0243.x>.
- Carmassi, C., Palagini, L., Caruso, D., Masci, I., Nobili, L., Vita, A. ja Dell’Osso, L. 2019. Systematic Review of Sleep Disturbances and Circadian Sleep Desynchronization in Autism Spectrum Disorder: Toward an Integrative Model of a Self-Reinforcing Loop. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 366. Viitattu 20.4.2025. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00366>.
- Carr, R., Wasdell, M.B., Hamilton, D., Weiss, M.D., Freeman, R.D., Tai, J., Rietveld, W.J. ja Jan, J.E. 2007. Long-term effectiveness outcome of melatonin therapy in children with treatment-resistant circadian rhythm sleep disorders. *Journal of Pineal Research*, 43(4), 351–359. Viitattu 22.4.2025. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00485.x>.
- Chang, A.-M., Reid, K.J., Gourineni, R. ja Zee, P.C. 2009. Sleep timing and circadian phase in delayed sleep phase syndrome. *Journal of Biological Rhythms*, 24(4), 313–321. Viitattu 14.4.2025. <https://doi.org/10.1177/0748730409339611>.
- Chen, F., Lin, H., Zhang, Y., Zhang, Y. ja Chen, L. 2024. The mediating role of sleep disturbance in the relationship between depression and cardiovascular disease. *Frontiers in Psychiatry*, 15, artikkeli 1417179. Viitattu 27.5.2025. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1417179>.
- Chowdhury, V.S., Yamamoto, K., Saeki, I., Hasunuma, I., Shimura, T. ja Tsutsui, K. 2008. Melatonin stimulates the release of growth hormone and prolactin by a possible induction of the expression of frog growth hormone-releasing peptide and its related peptide-2 in the amphibian hypothalamus. *Endocrinology*, 149(3), 962–970. Viitattu 22.4.2025. <https://doi.org/10.1210/en.2007-1427>.
- Coskun, A., Zarepour, A. ja Zarrabi, A. 2023. Physiological Rhythms and Biological Variation of Biomolecules: The Road to Personalized Laboratory Medicine. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(7), 6275. Viitattu 3.6.2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10094461/>.

Coustals, N., Ménard, M.-L. ja Cohen, D. 2021. Aripiprazole in Children and Adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 31(1), 4–32. Viitattu 23.4.2025. <https://doi.org/10.1089/cap.2020.0014>.

Dahl, R.E., Pelham, W.E. ja Wierson, M. 1991. The role of sleep disturbances in attention deficit disorder symptoms: A case study. *Journal of Pediatric Psychology*, 16(2), 229–239. Viitattu 22.4.2025.

Danielsson, K., Jansson-Fröjmark, M., Broman, J.-E., & Agneta, M. 2016. Cognitive behavioral therapy as an adjunct treatment to light therapy for delayed sleep phase disorder in young adults.: A randomized controlled feasibility study. *Behavioural Sleep Medicine*, 14(2), 212–232. Viitattu 24.4.2025. <https://doi.org/10.1080/15402002.2014.981817>.

Danielsson, K., Markström, A., Broman, J.-E., von Knorring, L. ja Jansson-Fröjmark, M. 2016. Delayed sleep phase disorder in a Swedish cohort of adolescents and young adults: Prevalence and associated factors. *Chronobiology International*, 33(10), 1331–1339. Viitattu 15.4.2025. <https://doi.org/10.1080/07420528.2016.1217002>.

Dauphinais, D.R., Rosenthal, J.Z., Terman, M., DiFebo, H.M., Tuggle, C. ja Rosenthal, N.E. 2012. Controlled trial of safety and efficacy of bright light therapy vs. negative air ions in patients with bipolar depression. *Psychiatry Research*, 196(1), 57–61. Viitattu 21.4.2025. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.01.015>.

Doghramji, K. 2007. Melatonin and its receptors: a new class of sleep-promoting agents. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 3(Suppl. 5), S17–S23. Viitattu 25.4.2025. <https://jcsm.aasm.org>.

Duodecim lääketietokanta 2025. Duodecim Terveysportti. Kustannus Oy Duodecim. Viitattu 22.4.2025. <https://www.terveysportti.fi/apps/laake/>.

Dyar, K.A., Ciciliot, S., Wright, L.E., Biensø, R.S., Tagliacruzchi, G.M., Patel, V.R., Forcato, M., Paz, M.I.P., Gudiksen, A., Solagna, F., Albiero, M., Moretti, I., Eckel-Mahan, K.L., Baldi, P., Sassone-Corsi, P., Rizzuto, R., Biciato, S., Pilegaard, H., Blaauw, B. ja Schiaffino, S. 2013. Muscle insulin sensitivity and glucose metabolism are controlled by the intrinsic muscle clock. *Molecular Metabolism*, 3(1), 29–41. Viitattu 25.4.2025. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2013.10.005>.

Englund, A. ja Partonen, T. 2009. Valon vaikutus terveyteen. *Duodecim*, 125(6), 609–616. Viitattu 26.4.2025. <https://www.duodecimlehti.fi>.

Esaki, Y., Kitajima, T., Ito, Y., Koike, S., Nakao, Y., Tsuchiya, A., Hirose, M., ja Iwata, N. 2016. Wearing blue light-blocking glasses in the evening advances circadian rhythms in the patients with delayed sleep phase disorder: An open-label trial. *Chronobiology international*, 33(8), 1037–1044. Viitattu 26.9.2025. <https://doi.org/10.1080/07420528.2016.1194289>.

Fargason, R.E., Fobian, A.D., Hablitz, L.M., Paul, J.R., White, B.A., Cropsey, K.L. ja Gamble, K.L. 2017. Correcting delayed circadian phase with bright light therapy predicts improvement in ADHD symptoms: A pilot study. *Journal of Psychiatric Research*, 91, 105–110. Viitattu 20.4.2025. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.03.004>.

- Feld, G.B. ja Diekelmann, S. 2015. Sleep smart—optimizing sleep for declarative learning and memory. *Frontiers in Psychology*, 6, 622. Viitattu 25.4.2025. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00622>.
- Foster, R.G. 2021. Melatonin. *Current Biology*, 31, R1449–R1466. Viitattu 25.4.2025. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.10.029>.
- Futenma, K., Takaesu, Y., Komada, Y., Shimura, A., Okajima, I., Matsui, K., Tanioka, K. ja Inoue, Y. 2023. Delayed sleep–wake phase disorder and its related sleep behaviors in the young generation. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1174719. Viitattu 14.4.2025. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1174719>.
- Geerdink, M., Walbeek, T. J., Beersma, D. G., Hommes, V., ja Gordijn, M. C. 2016. Short Blue Light Pulses (30 Min) in the Morning Support a Sleep-Advancing Protocol in a Home Setting. *Journal of biological rhythms*, 31(5), 483–497. Viitattu 26.9.2025. <https://doi.org/10.1177/0748730416657462>.
- Germain, A. ja Kupfer, D.J. 2008. Circadian rhythm disturbances in depression. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 23(7), 571–585. Viitattu 15.4.2025. <https://doi.org/10.1002/hup.964>.
- Halldin, M. 2023. Försenad sömnfas. Medicinska översikter. NetdoktorPro. Viitattu 24.5.2025. <https://www.netdoktorpro.se/allmanmedicin/medicinska-oversikter/forsenad-somnfas/>.
- Hannibal, J. 2002. Neurotransmitters of the retino-hypothalamic tract. *Cell and Tissue Research*, 309(1), 73–88. Viitattu 3.6.2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12111538/>.
- Harvey, A.G. 2008. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: Seeking synchrony, harmony, and regulation. *American Journal of Psychiatry*, 165(7), 820–829. Viitattu 15.4.2025. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08010098>.
- Hazama, G., Inoue, Y., Kojima, K., Ueta, T. ja Nakagome, K. 2008. The prevalence of probable delayed sleep phase syndrome in students from junior high school to university in Tottori, Japan. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 216(1), 95–98. Viitattu 25.4.2025. <https://doi.org/10.1620/tjem.216.95>.
- Hirose, M., Nakamura, T., Watanabe, A., Esaki, Y., Koike, S., Yamamoto, Y., Iwata, N. ja Kitajima, T. 2022. Altered distribution of resting periods of daily locomotor activity in patients with delayed sleep phase disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 933690. Viitattu 24.9.2025. <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsy.2022.933690/full>.
- Hmaidan, S., Gibuła-Tarłowska, E., Grochecki, P. ja Kędzierska, E. 2022. Clinical usefulness of melatonin MT1 and MT2 receptor agonists in the treatment of sleep disorders and depression. *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu*, 28(3), 230–238. Viitattu 22.4.2025. <https://doi.org/10.26444/monz/152036>.
- Hoebert, M., van der Heijden, K.B., van Geijlswijk, I.M. ja Smits, M.G. 2009. Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. *Journal of Pineal Research*, 47(1), 1–7. Viitattu 22.4.2025. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2009.00681.x>.

Institute of Medicine 2005. *Dietary Supplements: A Framework for Evaluating Safety*. Committee on the Framework for Evaluating the Safety of Dietary Supplements. Washington, DC: The National Academies Press. Viitattu 22.4.2025. <https://www.nap.edu/catalog/10882>.

Inutsuka, A. ja Yamanaka, A. 2013. The physiological role of orexin/hypocretin neurons in the regulation of sleep/wakefulness and neuroendocrine functions. *Frontiers in endocrinology*, 4, 18. <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00018>.

Jessen, N.A., Munk A.S.F., Lundgaard I. ja Nedergaard M. 2015. The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochemical Research*, 40(12), 2583–2599. Viitattu 25.4.2025. <https://doi.org/10.1007/s11064-015-1581-6>.

Johnston, J.D. 2014. Physiological links between circadian rhythms, metabolism and nutrition. *Experimental Physiology*, 99(9), 1133–1137. Viitattu 25.4.2025. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2014.078295>.

Jääkallio, P., Kuula, L. ja Pesonen, A.-K. 2024. Temporal pathways between circadian rhythm, depression and anxiety in the transition from adolescence to early adulthood. *Journal of Affective Disorders*, 350, 656–664. Viitattu 15.4.2025. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.01.141>.

Kamei, Y., Hayakawa, T., Urata, J., Uchiyama, M., Shibui, K., Kim, K., Kudo, Y. ja Okawa, M. 2000. Melatonin treatment for circadian rhythm sleep disorders. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 54(3), 381–382. Viitattu 21.4.2025. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1819.2000.00724.x>.

Kayumov, L., Brown, G., Jindal, R., Buttoo, K. ja Shapiro, C.M. 2001. A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of the effect of exogenous melatonin on delayed sleep phase syndrome. *Psychosomatic Medicine*, 63(1), 40–48. Viitattu 21.4.2025.

Kempas, K. 2020. Unen puutteen hinta yhteiskunnalle on suurempi kuin tupakan, mutta milloin univaje nousee päättäjien asialistalle? – ”Huomio on tärkeämmäksi koetuissa sairauksissa”. *Kauppalehti*, 18.1.2020. Viitattu 31.5.2025. <https://www.kauppalehti.fi/uutiset/3ff5bca2-33af-49f9-9361-751e5d3c7f93>.

Kim, H.K. ja Yang, K.I. 2022. Melatonin and melatonergic drugs in sleep disorders. *Translational and Clinical Pharmacology*, 30(4), 163–171. Viitattu 22.4.2025. <https://doi.org/10.12793/tcp.2022.30.e21>.

Knutson, K.L., Spiegel, K., Penev P. ja van Cauter E. 2007. The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep medicine reviews*, 11(3), 163–178. Viitattu 12.9.2025. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2007.01.002>.

Kohanmoo, A., Akhlaghi, M., Sasani, N., Nouripour, F., Lombardo, C. ja Kazemi, A. 2024. Short sleep duration is associated with higher risk of central obesity in adults: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Obesity Science & Practice*, 10(3), e772. Viitattu 31.5.2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11149606/>.

Korman, M., Palm, D., Uzoni, A., Faltraco, F., Tucha, O., Thome, J. ja Coogan, A.N. 2020. ADHD 24/7: Circadian clock genes, chronotherapy and sleep/wake cycle insufficiencies in ADHD. *World Journal of Biological Psychiatry*, 21(3), 156–171. Viitattu 20.4.2025. <https://doi.org/10.1080/15622975.2018.1523565>.

- Krause, A.J. 2021. *Towards an Embodied Account of Sleep Loss*. Väitöskirja. University of California, Berkeley. Viitattu 25.4.2025. Saatavilla: <https://escholarship.org/uc/item/6gx8544n>.
- Kukkonen-Harjula, K. 2015. Liikunnan ja unen yhteyksien tutkimusmenetelmät. *Käypä hoito*. Viitattu 27.4.2025. <https://www.kaypahoito.fi/nix02248>.
- Käypä hoito -suositus 2023. Unettomuus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Unitutkimusseura ry:n asettama työryhmä. Viitattu 23.4.2025. Saatavilla: <https://www.kaypahoito.fi/hoi50067>.
- Lader, M., Cardinali, D.P. ja Pandi-Perumal, S.R. 2006. *Sleep and Sleep Disorders: A Neuropsychopharmacological Approach*. Georgetown (TX): Landes Bioscience / Eurekah.com; New York (NY): Springer Science+Business Media, Inc. Viitattu 25.4.2025. <https://www.springer.com/gp/book/9780387276814>.
- Lallukka, T., Kaikkonen, R., Harkanen, T., Kronholm, E., Partonen, T., Rahkonen, O., ja Koskinen, S. 2014. Sleep and Sickness Absence: A Nationally Representative Register-Based Follow-Up Study. *Sleep*, 37(9), 1413-U222. <https://doi.org/10.5665/sleep.3986>.
- Lamia, K.A., Storch, K.-F. ja Weitz, C.J. 2008. Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*, 105(39), 15172–15177. Viitattu 25.4.2025. <https://doi.org/10.1073/pnas.0806717105>.
- Lewy, A.J., Ahmed, S., Jackson, J.M.L. ja Sack, R.L. 1992. Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. *Chronobiology International*, 9(5), 380–392. Viitattu 21.4.2025. <https://doi.org/10.3109/07420529209064550>.
- Liu, D., Yu, C., Huang, K., Thomas, S., Yang, W., Liu, S. ja Kuang, J. 2022. The association between hypertension and insomnia: a bidirectional meta-analysis of prospective cohort studies. *International Journal of Hypertension*, 2022, artikkeli 4476905. Viitattu 27.5.2025. <https://doi.org/10.1155/2022/4476905>.
- Lovato, N., Gradisar, M., Short, M., Dohnt, H. ja Micic, G. 2013. Delayed sleep phase disorder in an Australian school-based sample of adolescents. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 9(9), 939–944. Viitattu 15.4.2025. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2998>.
- Luboshitzky, R., Shen-Orr, Z., Nave, R., Lavi, S. ja Lavie, P. 2002. Melatonin administration alters semen quality in healthy men. *Journal of Andrology*, 23(4), 572–578. Viitattu 22.4.2025. <https://doi.org/10.1002/j.1939-4640.2002.tb02281.x>.
- Makarem, N., Alcántara, C., Williams, N., Bello, N. A., ja Abdalla, M. 2021. Effect of Sleep Disturbances on Blood Pressure. *Hypertension*, 77(4), 1036–1046. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14479>.

Marcheva, B., Ramsey, K.M., Buhr, E.D., Kobayashi, Y., Su, H., Ko, C.H., Ivanova, G., Omura, C., Mo, S., Vitaterna, M.H., Lopez, J.P., Philipson, L.H., Bradfield, C.A., Crosby, S.D., JeBailey, L., Wang, X., Takahashi, J.S. ja Bass, J. 2010. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. *Nature*, 466(7306), 627–631. Viitattu 25.4.2025. <https://doi.org/10.1038/nature09253>.

Matsui, K., Inada, K., Kuriyama, K., Yoshiike, T., Nagao, K., Oshibuchi, H., Akaho, R. ja Nishimura, K. 2021. Prevalence of Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorder in Outpatients with Schizophrenia and Its Association with Psychopathological Characteristics and Psychosocial Functioning. *Journal of Clinical Medicine*, 10(7), 1513. Viitattu 20.4.2025. <https://doi.org/10.3390/jcm10071513>.

Micic, G., de Bruyn, A., Lovato, N., Wright, H., Gradisar, M., Ferguson, S., Burgess, H.J. ja Lack, L. 2013. The endogenous circadian temperature period length (τ) in delayed sleep phase disorder compared to good sleepers. *Journal of Sleep Research*, 22(6), 617–624. Viitattu 15.4.2025. <https://doi.org/10.1111/jsr.12072>.

Micic, G., Lovato, N., Gradisar, M., Burgess, H.J., Ferguson, S.A., Kennaway, D.J. ja Lack, L.C. 2015. Nocturnal melatonin profiles in patients with delayed sleep-wake phase disorder and control sleepers. *Journal of Biological Rhythms*, 30(5), 437–448. Viitattu 14.4.2025. <https://doi.org/10.1177/0748730415591753>.

Micic, G., Lovato, N., Gradisar, M., Ferguson, S.A., Burgess, H.J. ja Lack, L.C. 2016. The etiology of delayed sleep phase disorder. *Sleep Medicine Reviews*, 27, 29–38. Viitattu 14.4.2025. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2015.06.004>.

Mieli ry 2024. Unen tarve vaihtelee. Vahvista mielenterveyttäsi. Viitattu 27.4.2025. <https://mieli.fi/vahvista-mielenterveyttaasi/mielenterveys-ja-arjen-taidot/palauttava-uni/unen-tarve-vaihtelee/>.

Mistlberger, R.E. ja Rechtschaffen, A. 1984. Recovery of anticipatory activity to restricted feeding in rats with ventromedial hypothalamic lesions. *Physiology & Behavior*, 33(2), 227–235. Viitattu 7.6.2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6505064/>.

Mundey, K., Benloucif, S., Harsanyi, K., Dubocovich, M.L. ja Zee, P.C. 2005. Phase-dependent treatment of delayed sleep phase syndrome with melatonin. *Sleep*, 28(10), 1271–1278. Viitattu 21.4.2025. <https://doi.org/10.1093/sleep/28.10.1271>.

Narmandakh, A., Roest, A.M., de Jonge, P. ja Oldehinkel, A.J. 2020. The bidirectional association between sleep problems and anxiety symptoms in adolescents: a TRAILS report. *Sleep Medicine*, 67, 39–46. Viitattu 15.4.2025. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.10.018>.

National Sleep Foundation 2006. *2006 Sleep in America Poll: Summary of Findings*. Viitattu 25.4.2025. <https://www.sleepfoundation.org>.

Nesbitt, A.D. 2018. Delayed sleep-wake phase disorder. *Journal of Thoracic Disease*, 10(Suppl 1), S103–S111. Viitattu 14.4.2025. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.01.11>.

- Nota, J.A., Sharkey, K.M. ja Coles, M.E. 2015. Sleep, arousal, and circadian rhythms in adults with obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 51, 100–107. Viitattu 20.4.2025. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.01.002>.
- Nyström, M., Saarijärvi, S. ja Räihä, H. 2006. Kaamosmasennus ja kaamosväsymys. *Duodecim*, 122(2), 161-166. Viitattu 10.6.2025. <https://www.duodecimlehti.fi/duo95458>.
- Ohayon, M.M., Roberts, R.E., Zully, J., Smirne, S. ja Priest, R.G. 2000. Prevalence and patterns of problematic sleep among older adolescents. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 39(12), 1549–1556. Viitattu 25.4.2025. <https://doi.org/10.1097/00004583-200012000-00019>.
- Ohayon, M.M., Wickwire, E.M., Hirshkowitz, M., Albert, S.M., Avidan, A., Daly, F.J., Dauvilliers, Y., Ferri, R., Fung, C., Gozal, D., Hazen, N., Krystal, A., Lichstein, K., Mallampalli, M., Plazzi, G., Rawding, R., Scheer, F.A., Somers, V. ja Vitiello, M.V. 2017. National Sleep Foundation's sleep quality recommendations: first report. *Sleep Health*, 3(1), 6–19. Viitattu 27.4.2025. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2016.11.006>.
- Okawa, M., Takahashi, K., Egashira, K., Furuta, H., Higashitani, Y., Higuchi, T., Ichikawa, H., Ichimaru, Y., Inoue, Y., Ishizuka, Y., Ito, N., Kamei, K., Kaneko, M., Kim, Y., Kohsaka, M., Komori, T., Kotorii, T., Matsumoto, M., Mishima, K., Mizuki, Y., Nagayama, H., Ohta, T., Okamoto, N. ja Takahashi, S. 1997. Vitamin B12 treatment for delayed sleep phase syndrome: A multi-center double-blind study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 51(5), 275–279. Viitattu 22.4.2025. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.1997.tb03198.x>.
- Oren, D.A., ja Wehr, T.A. 1992. Hypernyctohemeral syndrome after chronotherapy for delayed sleep phase syndrome. *The New England journal of medicine*, 327(24), 1762. Viitattu 22.4.2025. <https://doi.org/10.1056/NEJM199212103272417>.
- Paine, S.-J., Fink, J., Gander, P.H. ja Warman, G.R. 2014. Identifying advanced and delayed sleep phase disorders in the general population: A national survey of New Zealand adults. *Chronobiology International*, 31(5), 627–636. Viitattu 15.4.2025. <https://doi.org/10.3109/07420528.2014.885036>.
- Partch, C.L., Green, C.B. ja Takahashi, J.S. 2014. Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends in Cell Biology*, 24(2), 90–99. Viitattu 25.4.2025. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2013.07.002>.
- Partinen, M. 2022. Unihäiriöt, stressi ja verenpainetauti. *Duodecim*, 138(19), 1733–1740. Viitattu 12.9.2025. <https://www.duodecimlehti.fi/duo17045>
- Partonen, T. 2015. Uni-valvetrymin häiriöt. *Käypä hoito*. Viitattu 10.9.2025. <https://www.kaypahoito.fi/nix02238>.
- Partonen, T. 2019. Sisäinen kello säätää terveyttä. *Suomen lääkärilehti*, 40/2019, 2221–2225. Viitattu 8.9.2025.
- Partonen, T. 2020. Riittävä uni. *Käypä hoito*. Viitattu 27.4.2025. <https://www.kaypahoito.fi/nix02713>.

- Partonen, T. 2023. Uni-valverytmin (unirytmien) häiriöt. *Duodecim Terveyskirjasto*. Viitattu 14.4.2025. <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00535>.
- Partonen, T. 2023. Kaamosmasennus. *Lääkärikirja Duodecim*, Terveyskirjasto. Viitattu 10.9.2025. <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00377>.
- Partonen, T., Raaska, K., Kampman, O. ja Lönnqvist J. 2023. Aivojen valohoito (BLT). *Psykiatria*, 15. uudistettu painos, päivitetty 8.12.2023. Helsinki: Duodecim. Viitattu 26.9.2025.
- Partonen, T., Tuisku, K., Nikolakaros, G. ja Partinen, M. 2020. Mistä unettomuushäiriössä on kyse? *Duodecim*, 136(24), 2470–2477. Viitattu 15.4.2025.
- Patke, A., Murphy, P.J., Onat, O.E., Krieger, A.C., Özçelik, T., Campbell, S.S. ja Young, M.W. 2017. Mutation of the human circadian clock gene CRY1 in familial delayed sleep phase disorder. *Cell*, 169(2), 203–215. Viitattu 14.4.2025. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.03.027>.
- Pelayo, R., Thorpy, M. ja Govinski, P. 1988. Prevalence of delayed sleep phase disorder among adolescents. *The Journal of Sleep Research*, 17, 392. Viitattu 25.4.2025.
- Pesonen, A-K., Kuula, L. & Urrila, A. S. 2017. Viivästyneen unijakson lääkkeettömät hoidot. *Suomen lääkärilehti*, 72/2017, 782-787. Viitattu 26.9.2025.
- Pharmaca Fennica 2024. Valdoxan tabletti, kalvopäällysteinen 25 mg. Viitattu 23.4.2025. Saatavilla: <https://pharmacafennica.fi/spc/2173134>.
- Purves, D., Augustine, G.J., Fitzpatrick, D. ym. 2001. *Stages of Sleep*. Teoksessa: *Neuroscience*, 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2001. Viitattu 7.6.2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10996/>.
- Quera-Salva, M.A., Lemoine, P. ja Guilleminault, C. 2010. Impact of the novel antidepressant agomelatine on disturbed sleep–wake cycles in depressed patients. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 25(3), 222–229. Viitattu 22.4.2025. <https://doi.org/10.1002/hup.1112>.
- Rege, S. 2024. The Neurobiology of Sleep – Application to Clinical Practice. *Psych Scene Hub*. Viitattu 4.9.2025. <https://psychscenehub.com/psychinsights/neurobiology-sleep/>.
- Richardson, G.S., Zee, P.C., Wang-Weigand, S., Rodriguez, L. ja Peng, X. 2008. Circadian phase-shifting effects of repeated ramelteon administration in healthy adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 4(5), 456–461. Viitattu 22.4.2025.
- Robillard, R., Carpenter, J.S., Rogers, N.L., Fares, S., Grierson, A.B., Hermens, D.F., Naismith, S.L., Mullin, S.J., Feilds, K.-L., Glozier, N., Scott, E.M. ja Hickie, I.B. 2018. Circadian rhythms and psychiatric profiles in young adults with unipolar depressive disorders. *Translational Psychiatry*, 8(1), 213. Viitattu 20.4.2025. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0255-y>.

- Rosenthal, N.E., Joseph-Vanderpool, J.R., Levendosky, A.A., Johnston, S.H., Allen, R., Kelly, K.A., Souetre, E., Schultz, P.M. ja Starz, K.E.. 1990. Phase-shifting effects of bright morning light as treatment for delayed sleep phase syndrome. *Sleep*, 13(4), 354-61. PMID: 2267478. Viitattu 21.4.2025.
- Rubio-Sastre, P., Scheer, F.A.J.L., Gómez-Abellán, P., Madrid, J.A. ja Garaulet, M. 2014. Acute melatonin administration in humans impairs glucose tolerance in both the morning and evening. *Sleep*, 37(10), 1715–1719. Viitattu 22.4.2025. <https://doi.org/10.5665/sleep.4088>.
- Rudic, R.D., McNamara, P., Curtis, A.M., Boston, R.C., Panda, S., Hogenesch, J.B. ja FitzGerald, G.A. 2004. BMAL1 and CLOCK, two essential components of the circadian clock, are involved in glucose homeostasis. *PLoS Biology*, 2(11), e377. Viitattu 25.4.2025. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0020377>.
- Sack, R.L., Auckley, D., Auger, R.R., Carskadon, M.A., Wright, K.P., Vitiello, M.V. ja Zhdanova, I.V. 2007. Circadian rhythm sleep disorders: Part II, advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm. An American Academy of sleep medicine review. *Sleep*, 30(11), 1484–1501. Viitattu 20.4.2025. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.11.1484>.
- Saxvig, I.W. 2013. *Delayed sleep phase disorder: Prevalence, sleep, circadian rhythm and treatment*. Väitöskirja. University of Bergen. Viitattu 15.4.2025. <https://bora.uib.no/bora-xmlui/handle/1956/6467>.
- Saxvig, I.W., Pallesen, S., Wilhelmsen-Langeland, A., Molde, H. ja Bjorvatn, B. 2012. Prevalence and correlates of delayed sleep phase in high school students. *Sleep Medicine*, 13(2), 193–199. Viitattu 25.4.2025. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.10.024>.
- Schulz, P. ja Steimer, T. 2009. Neurobiology of Circadian Systems. *CNS Drugs*, 23(Suppl. 2), 3–13. Viitattu 25.4.2025. <https://doi.org/10.2165/00023210-200923002-00002>.
- Scott, E.M., Carter, A.M. ja Grant, P.J. 2008. Association between polymorphisms in the Clock gene, obesity and the metabolic syndrome in man. *International Journal of Obesity*, 32, 658–662. Viitattu 25.4.2025. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803778>.
- Seabra, M.L.V., Bignotto, M., Pinto, L.R. Jr. ja Tufik, S. 2000. Randomized, double-blind clinical trial, controlled with placebo, of the toxicology of chronic melatonin treatment. *Journal of Pineal Research*, 29(4), 193–200. Viitattu 22.4.2025. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0633.2000.290401.x>.
- Shapiro, D.A., Renock, S., Arrington, E., Chiodo, L.A., Liu, L-X., Sibley, D.R., Roth, B.L. ja Mailman, R. 2003. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. *Neuropsychopharmacology*, 28(8), 1400–1411. Viitattu 23.4.2025. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300203>.
- Shinalieva, K., Kasenova, A., Akhmetzhanova, Z., Alzhanova, D., Eszhanova, L. ja Bekenova, A. 2023. Association of insomnia with anxiety and depression in type 2 diabetic patients: A cross-sectional study. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 48(5), 448–455. Viitattu 27.5.2025. <https://doi.org/10.30476/ijms.2023.96017.2755>.

- Sipilä, T., Kananen, L., Greco, D., Donner, J., Silander, K., Terwilliger, J.D., Auvinen, P., Peltonen, L., Lönnqvist, J., Pirkola, S., Partonen, T. ja Hovatta, I. 2010. An association analysis of circadian genes in anxiety disorders. *Biological Psychiatry*, 67(12), 1163–1170. Viitattu 15.4.2025. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.12.011>.
- Sivertsen, B., Harvey, A.G., Gradisar, M., Pallesen, S. ja Hysing, M. 2021. Delayed sleep–wake phase disorder in young adults: prevalence and correlates from a national survey of Norwegian university students. *Sleep Medicine*, 77, 184–191. Viitattu 15.4.2025. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.09.028>.
- Sivertsen, B., Pallesen, S., Stormark, K.M., Bøe, T., Lundervold, A.J. ja Hysing, M. 2013. Delayed sleep phase syndrome in adolescents: prevalence and correlates in a large population based study. *BMC Public Health*, 13, 1163. Viitattu 15.4.2025. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-1163>.
- Spera, V., Maiello, M., Pallucchini, A., Novi, M., Elefante, C., De Dominicis, F., Palagini, L., Biederman, J. ja Perugi, G. 2020. Adult attention-deficit hyperactivity disorder and clinical correlates of delayed sleep phase disorder. *Psychiatry Research*, 291, 113162. Viitattu 20.4.2025. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113162>.
- Spiegel, K., Leproult, R., ja Van Cauter, E. 1999. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet (London, England)*, 354(9188), 1435–1439. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01376-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01376-8).
- Steinan, M.K., Morken, G., Lagerberg, T.V., Melle, I., Andreassen, O.A., Vaaler, A.E. ja Scott, J. 2016. Delayed sleep phase: An important circadian subtype of sleep disturbance in bipolar disorders. *Journal of Affective Disorders*, 191, 156–163. Viitattu 15.4.2025. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.11.025>.
- Stenberg, T. 2019. Elimistön fysiologiaa unen aikana. *Duodecim*, 135(8), 831–837. Viitattu 25.4.2025. <https://www.duodecimlehti.fi/duo14897>.
- St-Onge, M.-P. 2017. Sleep–obesity relation: underlying mechanisms and consequences for treatment. *Obesity Reviews*, 18(Suppl. 1), 34–39. Viitattu 25.4.2025. <https://doi.org/10.1111/obr.12499>.
- Sturtevant, R.P. ja Garber, S.L. 1981. Meal timing dominates the lighting regimen as a synchronizer of the circadian blood ethanol clearance rate rhythm in rats. *The Journal of Nutrition*, 111(11), 2000–2005. Viitattu 7.6.2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7299498/>.
- Stutz, J., Eiholzer, R. ja Spengler, C.M. 2019. Effects of Evening Exercise on Sleep in Healthy Participants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine*, 49, 269–287. Viitattu 27.4.2025. <https://doi.org/10.1007/s40279-018-1015-0>.
- Sutela, H., Pärnänen, A. ja Keyriläinen, M. 2019. Digiajan työelämä – Työolotutkimuksen tuloksia 1977–2018. Tilastokeskus. Viitattu 11.6.2025. https://www.doria.fi/bitstream/handle/10024/184209/ytym_1977-2018_2019_21473_net.pdf.

- Takaesu, Y., Inoue, Y., Murakoshi, A., Komada, Y., Otsuka, A., Futenma, K. ja Inoue, T. 2016. Prevalence of circadian rhythm sleep-wake disorders and associated factors in euthymic patients with bipolar disorder. *PLoS ONE*, 11(7), e0159578. Viitattu 20.4.2025. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159578>.
- Takaesu, Y., Inoue, Y., Ono, K., Murakoshi, A., Futenma, K., Komada, Y. ja Inoue, T. 2017. Circadian rhythm sleep-wake disorders as predictors for bipolar disorder in patients with remitted mood disorders. *Journal of Affective Disorders*, 220, 57–61. Viitattu 15.4.2025. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.041>.
- Takaesu, Y., Inoue, Y., Ono, K., Murakoshi, A., Futenma, K., Komada, Y. ja Inoue, T. 2018. Circadian rhythm sleep-wake disorders predict shorter time to relapse of mood episodes in euthymic patients with bipolar disorder: A prospective 48-week study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 79(1), 17m11565. Viitattu 15.4.2025. <https://doi.org/10.4088/JCP.17m11565>.
- Takaesu, Y. 2018. Circadian rhythm in bipolar disorder: A review of the literature. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 72(9), 673–682. Viitattu 15.4.2025. <https://doi.org/10.1111/pcn.12688>.
- Takaki, M. ja Ujike, H. 2014. Aripiprazole is effective for treatment of delayed sleep phase syndrome. *Clinical Neuropharmacology*, 37(4), 123–124. Viitattu 23.4.2025. <https://doi.org/10.1097/WNF.000000000000035>.
- Takeshima, M., Shimizu, T., Ishikawa, H. ja Kanbayashi, T. 2020. Ramelteon for Delayed Sleep-wake Phase Disorder: A Case Report. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 18(1), 167–169. Viitattu 22.4.2025. <https://doi.org/10.9758/cpn.2020.18.1.167>.
- Tasali, E., Leproult, R., Ehrmann, D. A., ja Van Cauter, E. 2008. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(3), 1044–1049. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706446105>.
- Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2022. Tupakkatilasto 2021, THL:n tilastoraportti 40/2022. Viitattu 10.9.2025. <https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/145470/Tupakkatilasto>.
- Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2025. Avohilmo: Terveydenhuollon avohoidon ICD-10-diagnoosit vuosittain ja palvelusektoreittain kunnittain kuviona. Viitattu 11.9.2025. https://sampo.thl.fi/pivot/prod/fi/avo/perus06/summary_icd1002?diagnoosi_0=121105&diagnoosi_1=120959&diagnoosi_2=121139&alue_0=11810&alue_1=&alue_2=&palvelumuoto_0=33780&ammattiryhma_0=30664&mittari_0=2#.
- Terveyskirjasto 2021. Viivästynyt unijakso. Lääketieteen sanasto. *Duodecim Terveyskirjasto*. Viitattu 14.4.2025. <https://www.terveyskirjasto.fi/ltt03884>.
- Terveyskylä 2020. Mitä on normaali uni? Painonhallinnan itsehoito-ohjelma. Viitattu 27.4.2025. <https://www.terveyskyla.fi/painonhallinta/itsehoito/uni/mita-on-normaali-uni>.
- Tilastokeskus 2025. Kansantalous. *Suomi lukuina*. Viitattu 10.9.2025. https://stat.fi/tup/suoluk/suoluk_kansantalous.html

Tomishima, S., Komada, Y., Tanioka, K., Okajima, I. ja Inoue, Y. 2022. Prevalence and factors associated with the risk of delayed sleep–wake phase disorder in Japanese youth. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 878042. Viitattu 15.4.2025. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.878042>.

Tsujino, N. ja Sakurai, T. 2009. Orexin/hypocretin: a neuropeptide at the interface of sleep, energy homeostasis, and reward system. *Pharmacological Reviews*, 61(2), 162-176. Viitattu 23.9.2025. <https://doi.org/10.1124/pr.109.001321>.

Tubbs, A.S., Dollish, H.K., Fernandez, F. ja Grandner, M.A. 2019. The basics of sleep physiology and behavior. Teoksessa: *Sleep and Health*. Elsevier. Viitattu 25.4.2025. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815373-4.00001-0>.

Turek, F.W., Joshu, C., Kohsaka, A., Lin, E., Ivanova, G., McDearmon, E., Laposky, A., Losee-Olson, S., Easton, A., Jensen, D.R., Eckel, R.H., Takahashi, J.S. ja Bass, J. 2005. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science*, 308(5724), 1043–1045. Viitattu 25.4.2025. <https://doi.org/10.1126/science.1108750>.

Tuunainen, A., Kripke, D.F. ja Endo, T. 2004. Light therapy for non-seasonal depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2004(2), CD004050. Viitattu 21.4.2025. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004050.pub2>.

Typaldos, M. ja Sockrider, M. 2019. Delayed Sleep Phase Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 200(P7–P8). American Thoracic Society. Viitattu 14.4.2025. <https://www.thoracic.org/patients/patient-resources/resources/delayed-sleep-phase-syndrome.pdf>.

UKK-instituutti 2025. Liikunta ja uni: Laadukasta unta liikkumalla. Viitattu 27.4.2025. <https://ukkinstituutti.fi/liike-laakkeena/liikunta-ja-uni/>.

Valcavi, R., Zini, M., Maestroni, G.J.M., Conti, A. ja Portioli, I. 1993. Melatonin stimulates growth hormone secretion through pathways other than the growth hormone-releasing hormone. *Clinical Endocrinology*, 39(2), 193–199. Viitattu 22.4.2025. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1993.tb01773.x>.

Van Geijlswijk, I.M., Korzilius, H.P.L.M. ja Smits, M.G. 2010. The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: a meta-analysis. *Sleep*, 33(12), 1605–1614. Viitattu 21.4.2025. <https://doi.org/10.1093/sleep/33.12.1605>.

Van Geijlswijk, I.M., Mol, R.H., Egberts, T.C.G. ja Smits, M.G. 2011. Evaluation of sleep, puberty and mental health in children with long-term melatonin treatment for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia. *Psychopharmacology*, 216(1), 111–120. Viitattu 22.4.2025. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2202-y>.

Wasdell, M.B., Jan, J.E., Bomben, M.M., Freeman, R.D., Rietveld, W.J., Tai, J., Hamilton, D. ja Weiss, M.D. 2008. A randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities. *Journal of Pineal Research*, 44(1), 57–64. Viitattu 22.4.2025. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00528.x>.

- Werneke, U., Turner, T. ja Priebe, S. 2006. Complementary medicines in psychiatry: Review of effectiveness and safety. *The British Journal of Psychiatry*, 188(2), 109–121. Viitattu 22.4.2025. <https://doi.org/10.1192/bjp.188.2.109>.
- Weyerbrock, A., Timmer, J., Hohagen, F., Berger, M. ja Bauer, J. 1996. Effects of light and chronotherapy on human circadian rhythms in delayed sleep phase syndrome: Cytokines, cortisol, growth hormone, and the sleep–wake cycle. *Biological Psychiatry*, 40(9), 794–797. Viitattu 22.4.2025. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(95\)00661-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(95)00661-3).
- Woon, P.Y., Kaisaki, P.J., Bragança, J., Bihoreau, M.-T., Levy, J.C., Farrall, M. ja Gauguier, D. 2007. Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like (BMAL1) is associated with susceptibility to hypertension and type 2 diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*, 104(36), 14412–14417. Viitattu 25.4.2025. <https://doi.org/10.1073/pnas.0703247104>.
- Wolk, R. ja Somers, V. K. 2007. Sleep and the metabolic syndrome. *Experimental physiology*, 92(1), 67–78. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2006.033787>.
- Wu, A. 2023. Updates and confounding factors in delayed sleep–wake phase disorder. *Sleep and Biological Rhythms*, 21, 279–287. Viitattu 14.4.2025. <https://doi.org/10.1007/s41105-023-00454-4>.
- Wyatt, J.K. 2004. Delayed sleep phase syndrome: pathophysiology and treatment options. *Sleep*, 27(6), 1195–1203. Viitattu 14.4.2025. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.6.1195>.
- Yamadera, H., Takahashi, K., ja Okawa, M. 1996. A multicenter study of sleep–wake rhythm disorders: therapeutic effects of vitamin B12, bright light therapy, chronotherapy and hypnotics. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 50(4), 203–209. Viitattu 22.4.2025. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.1996.tb02743.x>.
- Yazaki, M., Shirakawa, S., Okawa, M. ja Takahashi, K. 1999. Demography of sleep disturbances associated with circadian rhythm disorders in Japan. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 53(2), 267–268. Viitattu 25.4.2025. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1819.1999.00533.x>.
- Yun, S. ja Jo, S. 2021. Understanding insomnia as systemic disease. *Yeungnam University Journal of Medicine*, 38(4), 267–274. Viitattu 27.5.2025. <https://doi.org/10.12701/yujm.2021.01424>.
- Zhang, M.-M., Ma, Y., Du, L.-T., Wang, K., Li, Z., Zhu, W., Sun, Y.-H., Lu, L., Bao, Y.-P. ja Li, S.-X. 2022. Sleep disorders and non-sleep circadian disorders predict depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 134, 104532. Viitattu 15.4.2025. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104532>.
- Zwart, T.C., Smits, M.G., Egberts, T.C.G., Rademaker, C.M.A. ja van Geijlswijk, I.M. 2018. Long-term melatonin therapy for adolescents and young adults with chronic sleep onset insomnia and late melatonin onset: Evaluation of sleep quality, chronotype, and lifestyle factors compared to age-related randomly selected population cohorts. *Healthcare*, 6(1), 23. Viitattu 22.4.2025. <https://doi.org/10.3390/healthcare6010023>.