

## ABSTRACT

Søvn-vågen- og døgnrytmeregulering er integreret i to-proces-model. De interagerer kontinuerligt og skal justeres for at få optimal søvn. Disse processer er afgørende for at opnå optimal søvn og relaterede funktioner: rensning af hjernen, hukommelseskonsolidering, hjerne- og kropsgendannelse og struktur inklusive modulering af immunsystemet. Ændringer af en eller begge processer kan resultere i en række søvnforstyrrelser eller søvnsygdomme. Disse funktioner er følsomme over for ændringer i livsstil, sygdomme inklusive søvnforstyrrelser.

**EMNEORD** Sleep-wake | circadian rhythm | health | sleep disorders | sleep apnea



Korrespondanceansvarlig forfatter:  
**POUL JENNUM**  
poul.joergen.jennum@regionh.dk

## Vigtighed af søvn for sundhed og sygdom

**POUL JØRGEN JENNUM**, professor, overlæge, dr.med., Dansk Center for Søvnsygdomme, Afdeling for Hjerne og Nerveundersøgelser, Rigshospitalet

► Accepteret til publikation den 16. marts 2021

Tandlægebladet 2021;125:xxx-xxx

**SØVN-VÅGEN** er en af de mest grundlæggende regulatoriske mekanismer, som er nødvendig og har multiple funktioner, der omfatter såvel fysiologiske som mentale processer. Vågen-, søvn- og døgnrytmer er grundlæggende og observeres i alle levende organismer. Søvn og vågen har væsentlig indflydelse på vores mentale tilstand, hukommelse, fysiologiske processer og metabolisme. Påvirkning af den naturlige søvn har derfor væsentlig betydning for kognition, velvære, sundhed og helbred. Dette omfatter såvel påvirkning af den normale søvn, fx ved ændret adfærd og indtagelse af skadelige stoffer, men også sygdomsprocesser påvirker den normale søvn og hermed resulterende påvirkning af søvnens kvalitet, dagfunktion og helbredsforhold.

Der er omfattende forskning vedrørende de fysiologiske processer, der regulerer vågen-, søvn- og døgnrytme samt betydning af forstyrrelser heraf og sygdomme under disse forhold, som har betydning for sundhed og sygdom. Her gennemgås basale forhold om søvnens regulering, betydning af uhensigtsmæssig søvnadfærd og betydning af sygdomme, der påvirker den normale søvn.

### SØVN OG DØGNRYTMEREGULERING

Søvn og døgnrytme reguleres via to processer (to-proces-modellen): Denne er central for forståelse af den normale døgnrytme- og søvn-vågen-regulering. Heri indgår to hovedkomponenter: 1) Den døgnrytmeregulerende proces (circadiane, proces C) og 2) den homeostatiske proces (søvn-vågen, proces S). Proces S, der repræsenterer søvngæld, stiger under vågenhed og falder under søvnen. Når proces S nærmer sig en nedre grænseværdi, udløser det opvågning, og ved øvre grænseværdi udløses søvn (eller søvntrang). Proces S skal optimalt være synkroniseret til den circadiane proces C; dvs. at når proces S når grænseværdien for søvn, er dette i overensstemmelse med, at

proces C forbereder kroppen på søvn (1), for at man kan opnå optimal søvnstruktur og effekt af søvnens restitution.

Såvel homeostatiske som circadiane processer er under påvirkning af adfærd, alder, sygdomme og medicin (2-4).

### Den circadiane regulering (proces C)

Biologiske rytmer i kroppen omfatter bl.a. søvn-vågen, fødeindtagelse, den centrale legemstemperatur, kortisol og melatonin, der alle udviser et rytmisk mønster over døgnet. Døgnrytmen genereres af den suprachiasmatiske nucleus (SCN). SCN er en endogen oscillator bestående af et bundt neuroner i den forreste del af hypothalamus over synsbanekrydsningen. Det molekylære ur i SCN-cellerne, der genererer rytmicitet, styres af klokkegener (5,6). Perioden hos mennesker er normalt lidt længere end 24 timer og har derfor brug for daglig kalibrering (entrainment), der sker vha. eksogene faktorer såsom lys, fødeindtagelse, aktivitet/adfærd (7,8). Lyset, primært blåt lys omkring 480 nm, er den vigtigste tids giver; det opfanges af særlige ganglieceller i synsbarken, der signalerer til SCN via den retinohypothalamiske bane (9). SCN signalerer til mange regioner af hjernen, hvilket styrer døgnrytme, som bl.a. udtrykkes ved neurohormoner, temperaturregulering inklusive aften-nathormonet melatonin, der produceres fra corpus pineale (10).

### Den homeostatiske regulering

Mens døgnrytmereguleringen drives over 24 timer, kan søvn-vågen-reguleringen skifte inden for kort tidsinterval. Søvn-vågen-reguleringen sker i et samspil med involvering af de basale hjerneregioner: hjernestammen, hypothalamus, thalamus og basale forhjerne, der samlet danner aktiveringssystemet, det retikulære aktiverende system, RAS. Ved indtræden af søvn regulerer kerner i hjernestammen de enkelte søvnstadier: Rapid Eye Movement (REM) og Non-REM (NREM) søvn. NREM-søvnen inddeles i døs (N1), let (N2) og dyb søvn (N3). Normal søvn gennemgår karakteristiske mønstre af 60-90 minutters varighed med vekslen mellem NREM- og REM-søvn (11). REM-søvnen reguleres af specifikke kerner i hjernestammen (såkaldt REM on/off-kerner). Denne regulering er helt central for søvnens primære funktioner.

Den homeostatiske regulering medieres primært af NREM-søvnen, hvor N3-søvnen er den stærkeste faktor for at nedbringe det homeostatiske søvntryk. Derfor er N3 mest fremtrædende i den første del af natten, mens REM-søvnen er dominerende i slutningen af natten. Der er flere søvnregulerende substrater, benævnt somnogene, som er involveret i den homeostatiske regulering, herunder adenosin, men er dog langt mere kompleks, da mange andre transmittersystemer udviser karakteristisk døgn/søvn-vågen-variation, fx hypokretin, melatonin og kortisol (11).

Skift mellem søvn og vågen kan ske indenfor få sekunder (12). En central spiller for vågenregulering er en lille gruppe celler i hypothalamus, der producerer vågenhormonet hypokretin. Disse celler har trods deres lidenhed forbindelse med mange hjerneregioner og sikrer bl.a. stabil vågenhed. Cellerne er særdeles interessante, fordi de udover vågenhed regulerer andre funktioner som fødeindtag og humør (12-14).

## Klinisk relevans

- **Døgnrytme- og søvn-vågen-reguleringen kan beskrives ved en såkaldt to-proces-model. I denne model integreres to hovedkomponenter: 1) Den døgnrytmeregulerende proces og 2) den homeostatiske proces, som skal være korrekt synkroniserede for optimal søvn.**
- **Søvn-vågen-reguleringen sker i et komplekst samspil primært med involvering af hjernestammen, hypothalamus, thalamus og den basale forhjerne.**
- **Forstyrrelser i den normale søvn- og døgnrytme kan give anledning til mentale, helbreds mæssige problemer.**
- **En række sygdomme – herunder søvnsygdomme – påvirker den normale søvn og hermed dagfunktion.**
- **Søvnen har stor indflydelse på sundhed og indvirkning på livskvalitet.**

### SØVNENS FUNKTION

Man taler ofte om søvns funktion. I virkeligheden kan man ikke adskille denne fra vågen- og døgnrytmeregulering. Samlet er der en kompleks interaktion og funktion mellem disse, hvori konsolidering, bortfjernelse af affaldsstoffer, restitution og opbygning er centrale komponenter. Centralt i dette er homeostatisk regulering og vekslen mellem NREM/REM-søvn, omend den mere detaljerede funktion ikke er kendt fuldt ud. Vigtige funktioner under søvn indebærer bl.a. konsolidering af hukommelse, opbygning og etablering af neurale forbindelser, rensning af affaldsstoffer i hjernen, legemsrestitution og genopbygning (15). Yderligere har søvn vigtige funktioner for immunsystemet.

### Søvn og sundhed

Som anført har søvn-vågen-reguleringen omfattende biologisk betydning for vores organisme. Det er derfor oplagt, at forstyrrelser heri har betydning for sundhed. Der er i dag betydelig evidens for, at grundlæggende forstyrrelser i søvn, herunder påvirkning af såvel circadiane som homeostatiske mekanismer, påvirker helbredet.

Grundlæggende er der omfattende undersøgelser, som viser, at forstyrret søvn har negativ indflydelse på kognition, vægt, diabetesrisiko, morbiditet og mortalitet (16-18). Imidlertid skal det erindres, at søvnforstyrrelser har et komplekst årsagsmønster, der kan betinges af multiple faktorer herunder køn, alder, levevis, livsstilsfaktorer, sygdom og påvirkning af lægemidler. Man kan derfor ikke alene tale om søvnforstyrrelser som en tilstand, men snarere samlebetegnelse for en gruppe forstyrrelser med komplekst årsagsmønster. Således viser undersøgelser, at isoleret insomni uden andre sygdomme og med normal søvntid kun har mindre betydning for mortalitet (19). Man har i ▶

den sammenhæng påpeget, at det ikke kun er den selvoplevede søvnkvalitet, men også varighed af søvn, der har betydning for sundhed. Der er således fundet stærk sammenhæng mellem for kort – eller lang – søvntid i forhold til normtid for søvn og risiko for helbredsproblemer primært overvægt, diabetes og hjerte-kar-sygdomme (16). Dette rejser overordnet et mere generelt problem, da en væsentlig del af befolkningen har kortere søvn end anbefalet normtid; således er det fundet, at unge, men også voksne, har 20-40 % kortere søvn end anbefalet (20). Yderligere synes påvirkning af døgnrytme også at have påvirkning af helbredet: sen døgnrytme synes forbundet med vægt, forekomst af diabetes og hjerte-kar-sygdomme (21).

Livsstil påvirker mange af disse forhold: Dette omfatter vores adfærd, kost, rygning, alkohol- og stofindtagelser.

### SØVNSYGDOMME

#### Sygdomme betinget af forstyrrelser i søvn-vågenreguleringen

Specifikke læsioner i hjernen såsom tumorer, infarkter, blødninger eller skade på enkelte cellerlinjer kan både inddrage de døgnrytmeregulerende mekanismer og forårsage forstyrrelser af søvn-vågenreguleringen. Narkolepsi er et af de bedste eksempler på ødelagt søvn-vågen-tilstand, der skyldes skade på hypokretincellerne (22), hvorved patienten ikke kan regulere stabil vågenhed og samtidig har forstyrret søvn (23). Patienten oplever drømmehallucinationer, søvnparalyse (søvnlammelse) og katapleksi (tab af muskeltonus udløst ved emotionelle stimuli) (22). Elektrofysiologisk ses abnorm søvnregulering (22).

Søvnforstyrrelse ved sygdomme kan dog også påvirke søvn negativt. Klassisk er obstruktiv søvnnapnø (OSA). Disse patienter har vedvarende forstyrrelser i vejtrækningen med tillukning af den øvre luftvej under søvn. Patienten kan kun reetablere respirationen ved kortvarigt at vågne op. Dette medfører vedvarende åpnøer/vejtrækningsstop og vækninger, der let kan gentages op til flere hundrede gange pr. nat. Det medfører gentagne forstyrrelser af søvnen, og patienterne udvikler forstyrret søvn og søvnanfald. Yderligere har patienter øget risiko for hjerteproblemer og risiko for apopleksi. Behandles patienterne fx med positivt luftvejsovertryk ved maskebehandling, bedres disse forhold (24).

Visse sygdomme skyldes forstyrrelser i regulering af bevidsthed eller bevægekontrol under søvn. Dette ses bl.a. ved

forstyrrelser i kontrol af hæmning af bevægelser i REM-søvn, såkaldt REM-søvn-adfærd-syndrom (RBD), hvor patienterne udøver deres drømmeaktivitet. RBD forekommer især hos midaldrende eller ældre og er delvist forbundet med Parkinsons sygdom. Lignende tilstand findes i NREM-søvn, hvor tilstande som søvndrukkenhed, søvnsnakken, søvnevandring og søvnteror menes at være forbundet med dissociation – dvs. manglende synkronisering – af forskellige hjerneområder, aktivering af motorcentre og ustabile søvntransitioner i forbindelse med søvn. Disse forekommer særlig i barndommen, men kan også forekomme hos voksne (25).

#### Døgnrytmerelaterede søvnlidelser

Forstyrrelser i døgnrytmereguleringen kan skyldes manglende synkronisering mellem den endogene rytme og den ydre døgn-cyklus. Forsinket søvnfase-syndrom er den hyppigste type af døgnrytme-forstyrrelse og er ofte forbundet med søvnbesvær. Patienterne har en forsinket indtrædende søvntrang og tilsvarende senere opvågning, hvorfor de ofte bliver betragtet som ”natugler”. Forsinket søvnfasesyndrom ses ofte hos unge, er ofte forbundet med medieforbrug, men ses også ofte hos patienter med fx psykiatrisk sygdom. Tilstanden kan forværres af blå lys om aftenen og manglende lys i de tidlige morgentimer (26,27). Kort søvnfasesyndrom karakteriseres ved kortere døgnlængde end den normale længde på ca. 24 timer. Der er tidlig opvågning og udtalt søvntrang om aftenen – typisk A-mennesker (28). Sygdomme med forstyrrelser i syn, fx diabetisk retinopati, kan reducere antallet af melanopsinindeholdende gangliaceller i retina (29), total retinal blindhed får ikke normal lysstimulation og udvikler ofte døgnrytme-sygdomme (30).

#### KONKLUSION

Søvn-vågen og døgnrytme reguleres i komplekst samspil. Dette har afgørende betydning for mange forhold, herunder metabolisme og flere andre funktioner. Søvnen har stor betydning for sundhed; dette gælder i særdeleshed ved ændringer i søvnvarighed og ændringer i døgnrytme. Yderligere har søvnsygdomme betydning for en række regulatoriske forhold, ligesom medicinske, neurologiske og psykiatriske sygdomme påvirker døgnrytme og søvn-vågen-reguleringen (31). ♦

## ABSTRACT (ENGLISH)

### IMPORTANCE OF SLEEP FOR HEALTH AND DISEASE

The sleep-wake and circadian regulation are integrated in the two-process model. They interact continuously and must be aligned to obtain optimal sleep. These processes are crucial for obtaining optimal sleep and related functions: cleaning of the

brain, memory consolidation, brain and body restoration and structure including modulation of the immune system. Alterations of one or both processes can result in a variety of sleep disturbances or sleep disorders. These functions are sensitive to changes in lifestyle and diseases, including sleep disorders.

## LITTERATUR

1. Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiol* 1982;1:195-204.
2. Dijk DJ, Duffy JF, Riel E et al. Ageing and the circadian and homeostatic regulation of human sleep during forced desynchrony of rest, melatonin and temperature rhythms. *J Physiol* 1999;516:611-27.
3. Duffy JF, Czeisler CA. Age-related change in the relationship between circadian period, circadian phase, and diurnal preference in humans. *Neurosci Lett* 2002;318:117-20.
4. Münch M, Knoblauch V, Blatter K et al. Age-related attenuation of the evening circadian arousal signal in humans. *Neurobiol Aging* 2005;26:1307-19.
5. Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu Rev Neurosci* 2012;35:445-62.
6. Mohawk JA, Takahashi JS. Cell autonomy and synchrony of suprachiasmatic nucleus circadian oscillators. *Trends Neurosci* 2011;34:349-58.
7. Golombek DA, Rosenstein RE. Physiology of circadian entrainment. *Physiol Rev* 2010;90:1063-102.
8. Pickard GE, Sollars PJ. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2012;162:59-90.
9. Hannibal J, Fahrenkrug J. Neuronal input pathways to the brain's biological clock and their functional significance. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2006;182:1-71.
10. Pfeffer M, Korf HW, Wicht H. Synchronizing effects of melatonin on diurnal and circadian rhythms. *Gen Comp Endocrinol* 2018;258:215-21.
11. Scammell TE, Arrigoni E, Lipton JO. Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep. *Neuron* 2017;93:747-65.
12. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 2005;437:1257-63.
13. Gao XB, Hermes G. Neural plasticity in hypocretin neurons: the basis of hypocretinergic regulation of physiological and behavioral functions in animals. *Frontiers Systems Neurosci* 2015;9:142.
14. Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP et al. Sleep state switching. *Neuron* 2010;68:1023-42.
15. Vyazovskiy VV. Sleep, recovery, and metaregulation: explaining the benefits of sleep. *Nat Sci Sleep* 2015;7:171-84.
16. Kwok CS, Kontopantelis E, Kuligowski G et al. Self-Reported Sleep Duration and Quality and Cardiovascular Disease and Mortality: A Dose-Response Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008552.
17. Kocevska D, Barclay NL, Bramer WM et al. Heritability of sleep duration and quality: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2021;59:101448.
18. Miller MA, Bates S, Ji C et al. Systematic review and meta-analyses of the relationship between short sleep and incidence of obesity and effectiveness of sleep interventions on weight gain in preschool children. *Obes Rev* 2021;22:e13113.
19. Lovato N, Lack L. Insomnia and mortality: A meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2019;43:71-83.
20. Kocevska D, Lysen TS, Dotinga A et al. Sleep characteristics across the lifespan in 1.1 million people from the Netherlands, United Kingdom and United States: a systematic review and meta-analysis. *Nat Hum Behav* 2021;5:113-22.
21. Knutson KL, von Schantz M. Associations between chronotype, morbidity and mortality in the UK Biobank cohort. *Chronobiol Int* 2018;35:1045-53.
22. Kornum BR, Knudsen S, Ollila HM et al. Narcolepsy. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:16100.
23. Knudsen S, Jennum PJ, Alving J et al. Validation of the ICSD-2 criteria for CSF hypocretin-1 measurements in the diagnosis of narcolepsy in the Danish population. *Sleep* 2010;33:169-76.
24. Cowie MR. Sleep apnea: State of the art. *Trends Cardiovasc Med* 2017;27:280-9.
25. Howell MJ. Parasomnias: an updated review. *Neurotherapeutics* 2012;9:753-75.
26. Archer SN, Schmidt C, Vandewalle G et al. Phenotyping of PER3 variants reveals widespread effects on circadian preference, sleep regulation, and health. *Sleep Med Rev* 2017;40:109-26
27. Patke A, Murphy PJ, Onat OE et al. Mutation of the Human Circadian Clock Gene CRY1 in Familial Delayed Sleep Phase Disorder. *Cell* 2017;169:203-15.e13.
28. Kessel L, Lundeman JH, Herbst K et al. Age-related changes in the transmission properties of the human lens and their relevance to circadian entrainment. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:308-12.
29. Obara EA, Hannibal J, Heegaard S et al. Loss of Melanopsin-Expressing Retinal Ganglion Cells in Patients With Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58:2187-92.
30. Sack RL, Lewy AJ, Blood ML et al. Circadian rhythm abnormalities in totally blind people: incidence and clinical significance. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:127-34.
31. Yin J, Jin X, Shan Z et al. Relationship of Sleep Duration With All-Cause Mortality and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005947.