

# Søvn og døgnrytmer

Line Pickering, Eva Wiberg Torstensen, Casper Riedel & Poul Jørgen Jennum

## STATUSARTIKEL

Dansk Center for Søvnmedicin, Neurofysiologisk Klinik, Rigshospitalet Glostrup

Ugeskr Læger  
2018;180:V05180319

Søvn-vågen-rytmen og døgnrytmen er grundlæggende biologiske fænomener, der observeres i alle kendte dyrearter. Samlet betegnes søvn-vågen-rytmen og døgnrytmen for henholdsvis den homøostatiske og den cirkadiane regulering, der integreres i den såkaldte to-proces-model. Den omfattende forskning har øget forståelsen for normal søvn-vågen- og døgnrytmeregulering og forstyrrelser heraf samt reguleringens betydning for helbredet. I denne artikel vil vi belyse den komplekse interaktion mellem de homøostatiske og cirkadiane mekanismer og deres betydning for udvalgte sygdomme.

### TO-PROCES-MODELLEN

To-proces-modellen (**Figur 1**) er central i beskrivelsen af døgnrytme- og søvn-vågen-reguleringen. I denne model indgår to hovedkomponenter: 1) den døgnrytmeregulerende proces (cirkadiane (proces C)) og 2) den homøostatiske 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 en øvre grænseværdi udløses søvn (eller søvntrang). Proces S skal helst være synkroniseret til den cirkadiane proces C, dvs. at når proces S når grænseværdien for søvn, er det i overensstemmelse med, at proces C forbereder kroppen på søvn [1]. Disse processer er bl.a. under indflydelse af alder, skiftende sengetider, sygdomme og medicinbrug [2-4].

### Den cirkadiane regulering

Biologiske rytmer i kroppen omfatter bl.a. søvn-vågen-

rytme, fødeindtagelse, den centrale legemstemperatur samt kortisol- og melatoninudskillelse, der alle udviser et rytmisk mønster over døgnet. Døgnrytmen genereres af hjernens indre ur, der er beliggende i den suprachiasmatiske kerne (SCN). SCN er en endogen oscillator bestående af en samling nervecellelegemer i den anteriore del af hypothalamus over synsbanekrydsningen. Det molekylære ur i SCN-cellerne, der genererer rytmicitet, er sammensat af autoregulatoriske feedbackloop bestående af klokkegener og disse geners proteinprodukter, hvoraf de vigtigste gener er *BMAL1* og *CLOCK* og deres regulatorer *PER* og *CRY* [5, 6]. Perioden hos mennesker er normalt lidt længere end 24 timer, og der er derfor brug for daglig kalibrering (*entrainment*), der sker vha. eksogene faktorer benævnt *zeitgebers*, såsom lys, fødeindtagelse og aktivitet/adfærd [7, 8]. Lyset (primært blåt lys omkring 480 nm), som er den vigtigste *zeitgeber*, opfanges af de melanopsinindeholdende gangliaceller i retina, og signalet projiceres monosynaptisk til SCN via den retinohypotalame bane [9]. SCN har outputsignaler til mange regioner af hjernen herunder corpus pineale, der får signal fra SCN via en multisynaptisk sympatisk nervebane, der projicerer gennem forhjernen og hjernestammen til sidehornet i medulla thoracalis og herfra til grænsestrengen og videre til ganglion cervicale superius. Sympatiske neuroner i ganglion cervicale superius stimulerer derefter koglekirtlen til at frigive hormonet melatonin [10].

### Den homøostatiske proces

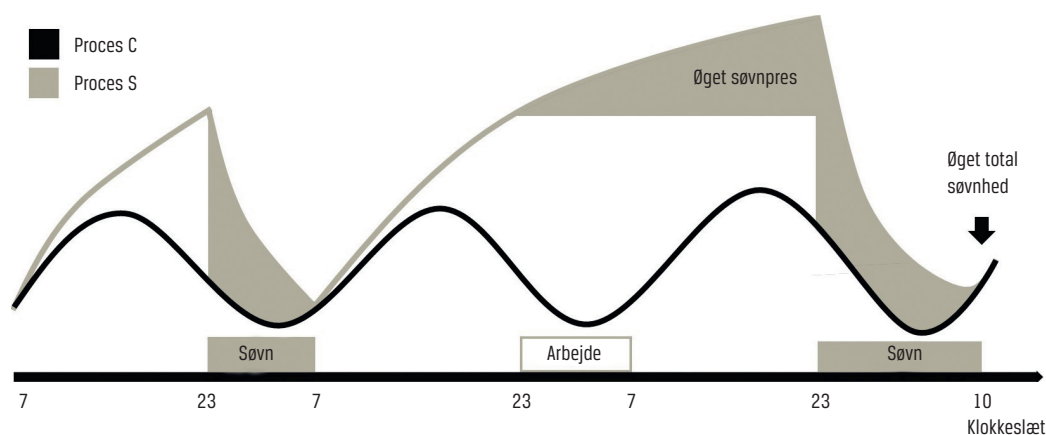
Mens døgnrytmereguleringen drives over 24 timer, kan søvn-vågen-reguleringen skifte inden for et kort tidsinterval. Søvn-vågen-reguleringen sker i et komplekst samspil primært med involvering af områder i både forhjernen og hjernestammen, f.eks. formatio reticularis i den rostrale del af hjernestammen, hypothalamus, thalamus og den basale forhjerne. Søvn karakteriseres ved to søvnstadier: *rapid eye movement* (REM)- og non-REM (NREM)-søvn. NREM-søvnen inddeles i døs (N1), let søvn (N2) og dyb søvn (N3) [11].

Den homøostatiske regulering medieres primært af NREM-søvnen, hvor N3-søvnen er den stærkeste faktor for påvirkning af det homøostatiske søvntryk. Flere søvnregulerende substrater, benævnt somnogen, indgår i den homøostatiske regulering, f.eks. adenosin. Under vågentilstand øges adenosinkoncentrationen bl.a. i den basale forhjerne og hippocampus.

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Døgnrytme- og søvn-vågen-reguleringen kan beskrives ved en såkaldt to-procesmodel. I denne model integreres to hovedkomponenter: den døgnrytmeregulerende proces og den homøostatiske proces, som skal være korrekt synkroniserede for optimal søvn.
- ▶ Døgnrytmereguleringen medieres af hjernens indre ur, der er beliggende i den suprachiasmatiske kerne.
- ▶ Døgnrytmerelaterede søvnforstyrrelser kan skyldes mutationer i klokkegener.
- ▶ Søvn-vågen-reguleringen sker i et komplekst samspil primært med involvering af hjernestammen, hypothalamus, thalamus og den basale forhjerne.
- ▶ Læsion i de søvn-vågen-regulerende strukturer manifesterer sig ved søvnforstyrrelser, f.eks. narkolepsi.
- ▶ Søvnen har stor indflydelse på sundhed og indvirkning på livskvalitet.

FIGUR 1



Modellen for søvnreguleringen omfatter to processer: En søvnafhængig proces (proces S) og en cirkadian proces (proces C). Søvnpresset/-behovet (proces S) øges under vågentilstanden og aftager under søvn. Proces C styres af den cirkadiane rytme, der sender signaler om vågenhed i dagtimerne, for at aftage igen om aftenen. Søvn-vågen-cyklus er således bestemt af sammenfald af disse to processer. Figuren er udarbejdet efter oplæg fra [1].

Adenosinagonister øger mængden af NREM-søvn, mens antagonist (koffein) modvirker søvn [11].

### Søvnregulering

I begyndelsen af 1900-tallet bemærkede den østrigske neurolog baron *Constantin von Economo* [12], at patienter, der var ramt af encephalitis lethargica, havde symptomer i form af svær insomni. Han fandt, at disse patienter havde læsioner i den anteriore del af hypothalamus. Dette område omfatter bl.a. den ventrolaterale præoptiske kerne og den mediane præoptiske kerne. Disse to kerner hæmmer aktiveringssystemet i den rostrale del af hjernestammen, hvorved NREM-søvnen fremmes. De indgår også i den homøostatiske regulering, idet søvndeprivering øger deres aktivitet og fremmer søvnen, uagtet intenderet aktivering heraf [12, 13].

REM-søvn kontrolleres primært i hjernestammen af specifikke REM-off/on-neuroner. De kontrollerer aktivering af forhjernen, inhiberer det limbiske system og hæmmer perifere spinale neuroner, fraset motoraktivering af øjenbevægelser (der giver anledning til de hurtige øjenbevægelser under REM-søvn). REM-søvn kaldes også aktiv søvn, da dens elektroencefaloграфiske udseende ligner det ved vågentilstand pga. specifikke ændringer i hjernestammens regulering og høj cerebral metabolisme. Cortex er aktiv under REM-søvn, men med nedsat bevidsthed [11].

### Vågenregulering

Andre af *von Economos* [12] patienter med encefalitis led af udtalt hypersomni. Disse patienter havde læsioner i overgangen mellem midthjernen og forhjernen. *von Economo* foreslog derfor, at der fra dette område udsprang et ascenderende arousalsystem, som aktiverede forhjernen. I dag kaldes systemet for det ascenderende retikulære aktiveringssystem (ARAS) og

omfatter flere hjernekerne i den rostrale del af hjernestammen. Transitionen mellem søvn og vågentilstand sker inden for få sekunder og reguleres primært af ARAS. ARAS har to aktiveringsbaner (dorsal og ventral bane), som begge er aktive under vågentilstanden. Den dorsale talamokortikale aktiveringsbane indgår i regulering af bevidsthed og opmærksomhed. Den ventrale aktiveringsbane omfatter neuroner i hypothalamus og den basale forhjerne, der aktiverer cortex og indgår i adfærdsregulering [13].

En central spiller for vågenregulering er det hypokretinerge system, der er beliggende i den laterale del af hypothalamus. De hypokretinerge neuroner projicerer ekstensivt til flere hjerneregioner herunder ARAS, den basale forhjerne og cortex. Foruden vågenreguleringen indgår hypokretin i NREM-REM-cyklus, *arousability* og flere adfærdsrelaterede funktioner som f.eks. fødeindtag og humør [13-15].

### SØVNSYGDOMME

#### Sygdomme betinget af forstyrrelser i

#### søvn-vågen-reguleringen

Specifikke læsioner i hjernen såsom tumorer, infarkter, hæmoragier eller skade på enkelte cellelinjer kan omfatte de døgnrytmeregulerende mekanismer og forårsage forstyrrelser af søvn-vågen-reguleringen. Narkolepsi er et af de bedste eksempler på dysreguleret søvn-vågen-tilstand og skyldes læsion i det hypokretinerge system [16]. Narkolepsisygdommen inddeles i type 1 og type 2. Ved narkolepsi type 1 ses et selektivt tab af de hypokretinerge neuroner, hvilket menes at være autoimmunt betinget [17]. Symptombilledet afspejler den ustabile søvn-vågen-regulering og kommer til udtryk i form af søvnanfald og fragmenteret søvnmønster med opvågninger og et øget antal søvntransitioner. Forstyrrelser i REM-søvnen viser sig ved hypnopompe og hypnagoge hallucinationer (drømme i

vågen tilstand), søvnparalyse (søvnlammelse) og katalpleksi (tab af muskeltonus udløst ved emotionelle stimuli) [16]. Endvidere ses der elektrofysiologisk også abnorm motorkontrol med manglende atoni under REM-søvn, dette benævnes REM-søvnadfærdsforstyrrelse (RBD) [18]. Patienter med narkolepsi type 2 har tilsvarende elektrofysiologiske karakteristika [16] som patienter med narkolepsi type 1, men hypokretin-niveauet er normalt. Sygdomsmekanismen er fortsat ukendt, og patientgruppen er heterogen [19].

Andre søvnsygdomme ses også med forstyrrelser i REM-søvnen. RBD karakteriseres klinisk ved natlig udlevende drømmeaktivitet. Pontine kerner i hjernestammen menes at være centrale i denne regulering [20], og sygdomme, der omfatter den sublaterodorsale tegmentale kerne, en kerne lidt rostralt for locus caeruleus, kan påvirke motorreguleringen under REM-søvn [21]. Foruden narkolepsi type 1 er RBD stærkt associeret til alfa-synucleinopatiene herunder Parkinsons sygdom og *Lewy body*-demens [22]. Sygdommene karakteriseres ved en ascenderende progredierende læsion af basale hjerneregioner. Ganske tidligt i sygdomsforløbet ses der REM-søvnfænomener. Ved progredierende sygdom ses der tiltagende påvirkning af flere søvn-vågenregulerende kerner, der ved elektroencefalografiske undersøgelser bl.a. kommer til udtryk ved abnorm søvnstadietfordeling og påvirket søvnarkitektur [20].

NREM-parasomnier som søvndrukkenhed, søvnsnakken og søvnterror menes at være forbundet med dissociation af forskellige hjerneområder, aktivering af motorcentre og ustabile søvntransitioner. NREM-parasomnier peaker i barndommen, men er ikke ualmindelige hos voksne med en prævalens på 1-4%. Øget homøostatisk søvnpres (proces S) kan forværre tilstanden pga. øget mængde N3-søvn, hvoraf parasomnierne typisk udspringer. Parasomni kan også forværres af dårlig søvnhygiejne og søvnsygdomme, som giver søvn-deprivation og fragmenteret søvn. Væsentlige differentialdiagnoser til NREM-parasomni er RBD og natlig epilepsi [23].

### Døgnrytmerelaterede søvnlidelser

Forstyrrelser i døgnrytmereguleringen kan skyldes manglende synkronisering mellem den endogene cirkadiane rytme og den ydre døgncyklus. Forsinket søvnfasesyndrom er den hyppigste døgnrytme-forstyrrelse med en estimeret forekomst i befolkningen på 7-16% og giver ofte gener i form af søvnløshed. Patienterne har en forlænget indre døgnlængde på ofte mere end to timer, hvilket ses ved forsinket indtrædende søvntrang og senere opvågning, hvorfor de ofte bliver betragtet som »natugler«. Endvidere ses forsinket temperaturregulation og melatoninudskillelse. Forsinket søvnfasesyndrom ses ofte hos unge, men adfærden ses også ved f.eks. psykiatrisk sygdom. Tilstanden kan forværres af

blåt lys om aftenen og manglede lys i de tidlige morgentimer. Tilstanden er delvist familiært betinget, og det er påvist, at variationer af klokkegenerne *PER3* og *CRY1* er associeret til forsinket søvnfasesyndrom [24, 25].

I modsætning hertil er avanceret søvnfasesyndrom en søvnsygdom, hvor den indre døgnlængde er kortere end den normale længde på ca. 24 timer (op til fire timer kortere). Tilstanden er mindre hyppig og er karakteriseret ved tidlig opvågning og udtalt søvntrang om aftenen. Der er en autosomt dominant form for avanceret søvnfasesyndrom, som skyldes en mutation i klokkegenet *PER2*. Denne mutation bevirker en ændring i det translaterede PER-protein i cytoplasmaet, således at proteinet ikke kan fosforyleres, hvilket er nødvendigt, for at proteinet kan transporteres ind i kernen igen og regulere selve *PER2* [26]. Generelt kan alle tilstande eller sygdomme, der nedsætter mængden af lys til retina give døgnrytmerelaterede søvnlidelser med gener bl.a. i form af insomni og dagtræthed. Dette kan f.eks. ses ved fremskreden alder, da transmission af blåt lys til retina er 72% mindre hos en 80-årig end hos en tiårig person [27]. Derudover har det vist sig, at diabetisk retinopati kan reducere antallet af melanopsin-deholdende gangliaceller i retina og give anledning til døgnrytmerelaterede søvnlidelser [28]. I tilfælde af total blindhed tilpasses SCN ikke til lyset, og rytmen karakteriseres som værende fritløbende på samme måde som hos personer, der er isoleret i totalt mørke [29]. Det er dog ikke tilfældet for alle former for blindhed, og patienter med blindhed udgør en heterogen gruppe, der bør udredes med grundig anamnese, pupilrefleks og melatoninudskillelse.

### KONKLUSION

Søvnen har stor betydning og indflydelse på sundhed. Der er beskrevet sammenhæng mellem søvnlængden og helbredsrelaterede forhold. Kort søvn, karakteriseret ved en total søvntid på mindre end seks timer, er associeret til overvægt, diabetes, hjerte-kar-sygdomme, apopleksi og død. Ligeledes er lang søvntid med en total søvnlængde på over ni timer forbundet med ringere sundhedsforhold. Det antages, at der er flere forklaringer på denne association, som homøostatisk søvnregulering, metabolisme, kostindtag, aktivitet mv. Dette er dog ikke tilstrækkeligt til at forklare, hvorfor en lang søvntid er forbundet med ringere helbred; og det kan ikke udelukkes, at lang søvntid er en markør for anden (ikkeidentificeret) sygdom. Derved påvirker søvnforstyrrelser andre helbredsforhold; såvel som medicinske, neurologiske og psykiatriske sygdomme kan påvirke døgnrytme- og søvn-vågenreguleringen [30].

**KORRESPONDANCE:** Poul Jennum.  
E-mail: poul.joergen.jenum@regionh.dk  
**ANTAGET:** 3. juli 2018

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 3. september 2018

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

#### LITTERATUR

- Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1982;1:195-204.
- 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 Physiology* 1999;516:611-27.
- 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.
- 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.
- Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Ann Rev Neurosci* 2012;35:445-62.
- Mohawk JA, Takahashi JS. Cell autonomy and synchrony of suprachiasmatic nucleus circadian oscillators. *Trends Neurosci* 2011;34:349-58.
- Golombek DA, Rosenstein RE. Physiology of circadian entrainment. *Physiol Rev* 2010;90:1063-102.
- Pickard GE, Sollars PJ. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2012;162:59-90.
- 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.
- Moller M, Baeres FM. The anatomy and innervation of the mammalian pineal gland. *Cell Tissue Res* 2002;309:139-50.
- Scammell TE, Arrigoni E, Lipton JO. Neural circuitry of wakefulness and sleep. *Neuron* 2017;93:747-65.
- von Economo C. Sleep as a problem of localization. *J Nervous Mental Dis* 1930;71:249-59.
- Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 2005;437:1257-63.
- Gao XB, Hermes G. Neural plasticity in hypocretin neurons: the basis of hypocretinergic regulation of physiological and behavioral functions in animals. *Front Syst Neurosci* 2015;9:142.
- Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP et al. Sleep state switching. *Neuron* 2010;68:1023-42.
- Kornum BR, Knudsen S, Ollila HM et al. Narcolepsy. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:16100.
- 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.
- Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet* 2007;369:499-511.
- Dauvilliers Y, Barateau L. Narcolepsy and other central hypersomnias. *Continuum (Minneapolis, Minn)* 2017;23(4, Sleep Neurology):989-1004.
- St Louis EK, Boeve BF. REM sleep behavior disorder: diagnosis, clinical implications, and future directions. *Mayo Clinic Proceed* 2017;92:1723-36.
- St Louis EK, McCarter SJ, Boeve BF et al. Lesional REM sleep behavior disorder localizes to the dorsomedial pons. *Neurology* 2014;83:1871-3.
- Iranzo A, Fernandez-Arcos A, Tolosa E et al. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PLoS One* 2014;9:e89741.
- Howell MJ. Parasomnias: an updated review. *Neurotherap* 2012;9:753-75.
- 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* 2018;40:109-26.
- 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.
- Toh KL, Jones CR, He Y et al. An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science* 2001;291:1040-3.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.