Basale søvnmekanismer

Sammendrag

Bakgrunn. Søvnproblemer er en vanlig årsak til at folk oppsøker fastlegen. Det er nødvendig med kunnskap om mekanismer for søvn og våkenhet for den som skal gi adekvat informasjon og korrigere pasientenes ofte feilaktige oppfatninger om søvn.

Materiale og metode. Oversikten er basert på artikler funnet ved ikke-systematiske søk i PubMed og på forfatterne forskningserfaring.

Resultater. Både søvnbehov (homøostatisk faktor), døgnrytme og atferd er faktorer som regulerer søvnighet, søvndybde og søvnlengde. Innsøvnning krever sentralnervøs deaktivering. Søvndybden er avhengig av lengden av forutgående våkenhet. Hvor lenge man sover er primært avhengig av søvnperiodens plassering i forhold til døgnrytmen i aktivisering. Aktivisering og våkenhet er resultatet av en samlet aktivitet i flere hjerneområder: thalamus og det retikulære aktiviseringssystem, basale forhjerne, hypothalamus og monoaminerge cellegrupper i hjernestammen. Innsøvnning er en dynamisk prosess og primært en konsekvens av atferdsstyrt deaktivering. Søvnens moduleres spesielt av GABAerge nevroner i thalamus og basale forhjerne, men flere signalstoffer og endogene substanser har effekt på søvn og våkenhet. Søvn og våkenhet er sammensatte fenomener, og det er betydelig forskjell i aktivitet i ulike områder i hjernen ut fra om man sover eller er våken. Derfor kan en manipulering av disse, for eksempel ved bruk av medikamenter, gi bedre søvn eller føre til søvnforstyrrelser.

Fortolkning. Kunnskap om søvn er nødvendig for å kunne gi adekvate råd om behandling ved søvnforstyrrelser.

Janne Grønli

janne.gronli@psybp.uib.no
Avdeling for biologisk og medisinsk psykologi
Universitetet i Bergen
Jonas Lies vei 91
5009 Bergen
og
Nasjonalt kompetansesenter for søvn sykdommer
Haukeland universitetssykehus

Reidun Ursin

Institutt for biomedisin
Universitetet i Bergen
og
Nasjonalt kompetansesenter for søvn sykdommer
Haukeland universitetssykehus

Både livskvalitet og helse påvirkes av søvn. Utilstrekkelig søvn kan påvirke dagliglivets prestasjoner og er ofte en faktor ved trafikkulykker og arbeids- og hjemmeulykker. Lite og dårlig søvn er assosiert med hjerte- og karsykdommer (1), type 2-diabetes og insulinresistens (2, 3). Lite søvn er også assosiert med høy kroppsmasseindeks (4). Søvnproblemer rammer mange mennesker, over 30 % klager over dårlig søvn i perioder, 10 % har langvarige søvnproblemer (5).

Søvnvansker kan være forårsaket av en blanding av fysiologiske og psykologiske funksjonsendringer og kan være et spørsmål om livsstil mer enn sykdom. Derfor er basal kunnskap om søvnens fysiologi og søvnregulering ikke bare nyttig, det er nødvendig for den som skal behandle mennesker med søvnvansker. En del av behandlingen består i å gi adekvat informasjon og å korrigere folks ofte feilaktige oppfatninger om søvn. I denne artikkelen presenteres en oversikt over søvnfysiologi, søvnregulering og nevronele mekanismer for søvn og våkenhet.

Materiale og metode

Denne oversikten er basert på et ikke-systematisk søk i PubMed. Det er gjort et skjønnsonst utvalg av artikler ut fra forfatterne forskningserfaring innen feltet.

Søvnfysiologi

Ifølge moderne hypoteser er søvnens funksjon å fylle opp energilagere som blir tømt under våkenhet. Våkenhet er en energimesig utfordring, og søvnen gjenoppretter energibalansen i hjernen med biosyntese av makromolekyler som proteiner og lipider. Ifølge Tononi & Cirelli (6) er søvnen den pris man betaler for å lære: Søvnens, spesielt den dype søvnens (deltaaktivitetens) rolle er å nedskalere den synaptiske styrken som

under våkenhet øker til et nivå som er forenlig med energimesig balanse.

Den enkleste måten å måle søvnmengden på er å føre søvndagbok. Hver morgen noterer pasienten sengetid, antatt søvnlatens, eventuelle nattlige oppvåkninger, morgenoppvåkning og når vedkommende sto opp. Den klassiske objektive metoden å måle søvn på er polysomnografi, hvor blant annet elektroencefalografi (EEG), elektromyografi (EMG) og elektrookulografi (EOG) registreres. Ved en slik registrering får vi informasjon både om kvantiteten og kvaliteten av søvnen. Søvnens deles klassisk inn i fem stadier (7) (fig 1). Under våkenhet viser EEG rask frekvens og EMG tydelig høy muskeltonus. Når øynene lukkes, blir frekvensen langsommere og en rytmisk alfaaktivitet (8–13 Hz) kommer frem. Frekvensen er aldersavhengig, hos voksne ligger den normalt mellom 9 Hz og 12 Hz. Søvnstadium 1 er døsighet og en transisjon mellom våkenhet og søvn, der alfaaktiviteten gradvis avløses av langsommere thetaaktivitet (4–7 Hz). Stadium 2 er lett søvn med søvnspindler og såkalte K-komplekser. Søvnspindler er en rytmisk aktivitet (11–16 Hz, mest vanlig er 12–14 Hz) som oppstår ved redusert aktivisering med nedsatt sensorisk informasjonsstrøm til thalamus. K-komplekser er reaksjon på plutselige eksterne stimuli. Stadium 3 og stadium 4 med langsom deltaaktivitet (< 2 Hz) er dyp søvn og blir ofte omtalt som «slow-wave sleep». Deltaaktiviteten uttrykker redusert sentralnervøs aktivisering og anses som det nevrofysiologiske substrat for oppbygd søvnbehov eller homøostatisk faktor. Søvnstadiene 1–4 blir ofte med en fellesbetegnelse kalt non-REM eller NREM-søvn. I 2007 publiserte

Hovedbudskap

- Søvnens reguleres av søvnbehov, døgnrytme og atferd
- Døgnrytmen «stilles» normalt hver morgen til en 24-timersrytme, avhengig av lys, aktivitet og sosiale faktorer
- Det viktigste søvninduserende signalstoffet er GABA
- De viktigste våkenhetsinduserende signalstoffer er acetylcholin, histamin, hypokretin, noradrenalin, dopamin og glutamat

den amerikanske søvnforeningen nye regler for skåring av søvn og søvnrelaterte hendelser, blant annet slås stadium 3 og stadium 4 sammen til ett søvnstadium (N3) (8). Dette er foreløpig i liten grad implementert i litteraturen.

Det femte stadiet er «rapid eye movement»-søvn eller REM-søvn. REM-søvn-EEG likner det man har i stadium 1, men i tillegg ses raske øyebevegelser samt muskelatoni. REM-søvnen er også kjent som drømesøvnen. Vi kan drømme i andre søvnstadiet også, særlig i stadium 2. Dissosiasjon av de ulike elementene av REM-søvn ses ved en del patologiske tilstander. Ved parasomnien «REM-søvnatferdsforstyrrelse» utblir den normale muskelatoni, og aktive drømmer kan ledsages av til dels voldsomme muskelbevegelser. Ved narkolepsisymptomene katapleksi (tap av muskeltonus) og søvnparalyse (man våkner etter en søvnperiode og opplever at man ikke kan bevege noen muskler) ses REM-søvnmuskelatoni i våken tilstand.

Søvnbygden varierer mye i løpet av natten. Fordelingen av søvnstadiene gjennom en natt er vist i figur 2. Den dype søvnen ses spesielt de første timene av søvnperioden. Første REM-søvnperiode kommer etter ca. 90 minutter og gjentas så hvert 90. minutt. De første REM-søvnperiodene er korte, men lengden øker utover natten – og man våkner ofte fra en REM-søvnperiode om morgenen. Den siste del av natten består stort sett av stadium 2 og REM-søvn.

Hvor mye søvn er nødvendig?

Det er store individuelle forskjeller i hvor mye søvn man trenger for å fungere optimalt om dagen. Gjennomsnittlig søvntid hos voksne

angis gjerne til omkring sju timer, de aller fleste sover mellom seks og ni timer (9). I et stort materiale fra USA er det funnet lavest dødelighetsrisiko hos dem som sover i 6,5–7,5 timer (10). Forventninger til søvnmengde er ofte urealistiske og kan være medvirkende til opplevd søvnforstyrrelse. Den dype søvnen regnes for å være den viktigste for å kjenne seg uthvilt. Utskilling av veksthormon er i alt overveiende knyttet til denne søvnperioden. Hos nyfødte er over 50 % av totalsøvnen REM-søvn, men mengden avtar hurtig, og ved ti års alder er mengden REM-søvn som hos voksne, ca. 20 %. Overvekten av REM-søvn hos små barn antyder at en viktig funksjon av denne søvnperioden kan være å fremme vekst og utvikling av nervesystemet.

Søvnregulering

Søvnen er et komplekst fenomen. Både søvnbehov (homøostatisk faktor), døgnrytme og atferd er faktorer av betydning i søvnreguleringen (11).

Homøostatisk søvnfaktor

Den homøostatisk søvnfaktor bygges opp under våkenhet og aktivitet og fører etter hvert til tretthet. Deltaaktiviteten i EEG (stadium 3 og stadium 4) er en markør for den homøostatisk prosessen og viser et nesten lineært forhold til lengden av forutgående våkenperiode. Deltaaktiviteten øker ytterligere etter søvnbehov og etter fysisk aktivitet og kan skyldes opphopning av adenosin i basale forhjerne under våkenhet (12). Koffeinholdige drikker reduserer deltaaktiviteten og gjør søvnen lettere. Koffeinets egenskap som adenosinreseptorantagonist antas å stå bak denne effekten på søvnen.

Døgnrytme og aktivering

Døgnrytmen følger skiftet mellom lys og mørke, og mange fysiologiske og biokjemiske funksjoner har et mønster basert på denne aktivitet-hvile-rytmen. Eksempler er økt kroppstemperatur og økt nivå av plasmakortisol like før naturlig oppvåkning, kanskje for å forberede et økt energikrav. Døgnrytmen i aktivering samvarierer med døgnrytmen i kroppstemperatur, med et maksimum i 16–17-tiden og et minimum i 4–5-tiden. Den endogene døgnrytmen går gjerne over nærmere 25 timer og «stilles» hver morgen til 24 timer av tidgivere som lys, aktivitet og sosiale faktorer.

Tidspunktet man står opp og begynner å være aktiv er uhyre viktig for å stille døgnrytmen. Døgnrytmen reguleres fra den suprachiasmatiske kjerne, ved direkte projeksjoner til ulike hjernestrukturer, og via hormonet melatonin. Om du er morgenfugl eller nattugle er delvis styrt av «klokkegenene». En rekke slike er oppdaget, og mutasjoner i disse kan påvirke døgnrytme, søvntid, søvnkvalitet og effekt av søvnmangel (13). Hormonet melatonin produseres i epifysen når det er mørkt, produksjonen hemmes av lys. Melatoninet synkroniserer de biologiske rytmene slik at disse tilpasses lys og mørke i det geografiske døgnet. Hvilken rolle det har i reguleringen av naturlig søvn diskuteres fortsatt. Redusert endogen melatoninproduksjon ser ut til å være bakgrunnen for at melatoninbehandling kan fungere ved søvnforstyrrelser.

Sentralnervøs aktivering er et resultat av at vi er aktive og i funksjon (11). Aktiveringen holdes oppe ved en strøm av sanseinntrykk og andre nerveimpulser til sentrale deler av hjernen. Reduksjon av aktiviteten fører til reduksjon av denne impulsstrømmen og dermed til sentralnervøs deaktivering, som kan oppleves som søvnighet. Deaktivering under et visst nivå er nødvendig for innsøvn. Derfor må man unngå høy aktivering, både fysisk og mentalt, om kvelden og natten.

Samvirke mellom søvnbehov og døgnrytme

Den homøostatisk faktoren (søvnbehovet) og døgnrytmen samvirker til den tretthet eller søvnighet man føler når det går mot kveld (11). Økning av søvnbehovet samtidig som døgnrytmen i aktivering er nedadgående fører til en økt tendens til deaktivering. Det at man må være i funksjon til en viss tid neste morgen medfører at man går til sengs før optimalt tretthetsnivå nås, som er ved døgnrytmens minimum utpå morgensiden. Hvor lenge man sover, er primært avhengig av søvnperiodens plassering i forhold til døgnrytmen i aktivering (fig 3). Legger man seg sent, etter at døgnrytmen har passert minimum, blir gjerne søvntiden kort, fordi det er vanskelig å sove på stigende døgnrytme.

Atferdsfaktorer i søvnkontroll

Tidspunktet for å gå til sengs er atferdsbestemt. Gode søvnvaner omfatter bl.a. et

noenlunde fast tidspunkt for å avslutte dagen. Det å gå til sengs bidrar i stor grad til den deaktivering som er nødvendig for å sovne (11). Å legge seg ned i et mørkt og stille rom reduserer strømmen av sanseinntrykk til hjernen fra omgivelsene og fra ens eget proprioceptive system.

Mekanismer for søvn og våkenhet

Etter spanskesyken i 1917/18 observerte nevrologen og psykiateren Constantin von Economo pasienter som led av ekstrem søvnighet (sovesyke; encephalitis lethargica) eller insomni (14). De som led av insomni, hadde skade i fremre del av hypothalamus, mens de som var ekstremt søvnige, hadde skade i den bakre del av hypothalamus og i områder rundt midthjernens retikulærsubstans.

Våkenhet

Den nevronale arkitekturen som kontrollerer våkenhet og søvn synes å være bevart gjennom evolusjonen – slik at resultater fra dyrestudier ofte kan overføres til mennesker. Moruzzi & Magoun (15) stimulerte retikulærsubstansen hos forsøksdyr og induserte en brå endring av den kortikale EEG-aktiviteten fra søvn til våkenhet. Dyret sovnet igjen straks stimuleringen opphørte. Kortikal oppvåkning er altså mediert av oppadgående baner som stammer fra det retikulære aktiveringssystem (RAS) i øvre del av hjernestammen (mesencephalon). Sensoriske stimuli gir tilsvarende EEG-aktivering. Alle sansekviteter har forbindelse til det retikulære aktiveringssystem, som så projiserer til hjernebarken, der glutamat spiller en viktig rolle i generering av den karakteristiske våkenaktiviteten i EEG (16).

Våkenhet fasiliteres også av kolinerge nevroner i den basale forhjerne, de samme nervecellene som antas affisert ved Alzheimers sykdom, og av histaminer og hypokretin/oreksinnevroner i hypothalamus. Lesjoner i

dette området har ført til søvnighet hos både katter og apekatter. Histamin har en sterk aktiverende effekt på hjernebarken, i tråd med den beroligende effekten av antihistaminer. Serotoninets (5-HT) rolle i moduleringen av søvn og våkenhet er kompleks og avhenger bl.a. av hvilke serotonerge nevroner som er aktive og hvor i hjernen de befinner seg (17). Antidepressiver som serotoninreopptakshemmere (SSRI) og monoaminoksidaser (MAOI) undertrykker spesielt REM-søvn. Noradrenerge nevroner i locus coeruleus i hjernestammen har en viktig rolle for oppmerksomhet, under stress og i mer utfordrende situasjoner. Dopaminsystemet synes å være viktig for å regulere aktiveringssystemet. De mest kjente potente dopaminrelaterte substansene når det gjelder våkenhet/aktivitet (amfetamin, modafinil), har som felles virkemåte å hemme reopptaket av dopamin og øker derfor det ekstracellulære nivået (18).

Hypokretin – også kalt oreksin – er et relativt nyoppdaget neuropeptid (19). Dysfunksjon av hypokretinsystemet synes å forårsake katapleksi, direkte transisjon fra våkenhet til REM-søvn, økt mengde REM-søvn og økt søvnighet på dagtid – alt typiske trekk ved narkolepsi. Hypokretin fremmer våkenhet og motvirker REM-søvn ved å virke på og eksitere andre våkenhetsfremmende kolinerge, serotonerge og noradrenerge nevroner (19).

Tap av ett av disse aktiveringssystemene gir kun mindre endringer i mønsteret av søvn og våkenhet, fordi de fleste av dem har gjensidig eksitatoriske forbindelser og konvergerer til en felles effektormekanisme hos målnevronene. Det viktigste unntaket er hypokretinsystemet, hvor dysfunksjon fører til søvnforstyrrelsen narkolepsi.

Søvn

Det å legge seg ned og slappe av i et mørkt og stille rom bidrar til å redusere den senso-

riske informasjonsstrømmen til thalamus, til det retikulære aktiveringssystem og til basale forhjerne (11), noe som er helt sentralt for innsovningen. Når den sensoriske impulsstrømmen til thalamus kommer under et visst nivå, fører det til en GABAergt induert rytmisk aktivitet i talamokortikale kretser, som viser seg som søvnspindler i EEG. Søvnspindlene er altså det nevrofysiologiske kjennetegnet på innsovning, da er evnen til å overføre sensorisk informasjon sterkt redusert og man mister kontakten med omverdenen. Deltaaktivitet oppstår ved ytterligere redusert sensorisk input og ytterligere hyperpolarisering av relécellene i thalamus. Prosessen er hele tiden reversibel. Individet våkner ved sterk nok sensorisk input, som øker den sensoriske impulsstrømmen slik at cellene depolariseres.

Det preoptiske område i fremre hypothalamus er aktivt under dyp søvn (20). Cellene er GABAerge og galaninerge og antas å hemme hjernestammens aktiveringssystem. I det samme preoptiske området er det hos forsøksdyr påvist økning av adenosinnivået etter søvnangel, som nevnt over (12). Det er også påvist økning av GABAerge reseptorer etter søvnangel og reduksjon etter søvn (21). Det er derfor mulig at dette området spiller en rolle i den homeostatiske søvnreguleringen.

REM-søvnen kommer normalt alltid etter en periode med NREM-søvn. Den klassiske hypotesen for nevrokjemisk generering av REM-søvn er at når man er våken, er det aminerge systemet (serotonin og noradrenalin) aktivert og hemmer det kolinerge REM-søvninduserende systemet. Under NREM-søvn synker gradvis den aminerge hemmingen, den kolinerge eksiteringen når sitt høyeste punkt og REM-søvnen inntreffer (22). Dette kan forklare hvorfor antidepressiver som selektive serotoninreopptakshemmere gir mindre REM-søvn. Nylig er det foreslått at hovedsignalstoffet som er ansvarlig for en slik kolinerge hemming er GABA mer enn monoaminer (23).

Medikamentpåvirkning

Flere nevronale systemer viser altså betydelig forskjell i aktivitet under våkenhet og søvn, og en manipulering av disse vil ofte føre til endring i våkenhet og endrede søvnstadier, og søvnkvaliteten forandres. For eksempel er medikamenter som virker på 5-HT₂-reseptorer søvninduserende og gir dypere søvn (Aptivus/trazodon, Tolvon/mianserin, Remeron/mirtazapin, Surmontil/trimipramin, risperidon, olanzapin), samme effekt har antihistaminer (Vallergan, Phenergan). Den sedative effekten av melatonin er avhengig av når på døgnet i henhold til den endogene døgnrytmen det gis.

Stimulanter av det sentrale nervesystem har effekt på systemer som er involvert i våkenhet (amfetaminliknende preparater, kokain, koffein), mens andre stimulerende stoffer som nikotin og teofyllin blokkerer søvnindu-

serende mekanismer. Modafinil er også sentralstimulerende, men virkningsmekanismen er ukjent. Hvis det ved bruk av enkelte medikamenter er mistanke om søvnproblemer kan for eksempel tidspunkt for medisineringen vurderes.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Gottlieb DJ, Redline S, Nieto FJ et al. Association of usual sleep duration with hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 2006; 29: 1009–14.
2. Spiegel K, Knutson K, Leproult R et al. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 2005; 99: 2008–19.
3. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Newman AB et al. Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Arch Intern Med* 2005; 165: 863–7.
4. Bjorvatn B, Sagen IM, Øyane N et al. The association between sleep duration, body mass index and metabolic measures in the Hordaland Health Study. *J Sleep Res* 2007; 16: 66–76.
5. Pallesen S, Nordhus IH, Nielsen GH et al. Prevalence of insomnia in the adult Norwegian population. *Sleep* 2001; 24: 771–9.
6. Tononi G, Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev* 2006; 10: 49–62.
7. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington D.C.: Public Health Service, US Government Printing Office, 1968.
8. Iber C, Anconi-Israel S, Chesson AL et al, red. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specification. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
9. Ursin R, Bjorvatn B, Holsten F. Sleep duration, subjective sleep need, and sleep habits of 40- to 45-year-olds in the Hordaland Health Study. *Sleep* 2005; 28: 1260–9.
10. Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL et al. Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 131–6.
11. Ursin R. Søvn. En lærebok om søvnfysiologi og søvnsykdommer. 4. utg. Oslo: Cappelen Akademisk, 2008.
12. Porkka-Heiskanen T, Strecker RE, Thakkar M et al. Adenosine: a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness. *Science* 1997; 276: 1265–8.
13. Barnard AR, Nolan PM. When clocks go bad: neurobehavioural consequences of disrupted circadian timing. *PLoS Genet* 2008; 4: e1000040.
14. von Economo C. Sleep as a problem of localization. *J Nerv Ment Dis* 1930; 71: 249–59.
15. Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1949; 1: 455–73.
16. Fuentealba P, Steriade M. The reticular nucleus revisited: intrinsic and network properties of a thalamic pacemaker. *Prog Neurobiol* 2005; 75: 125–41.
17. Ursin R. Serotonin and sleep. *Sleep Med Rev* 2002; 6: 55–69.
18. Wisor JP, Nishino S, Sora I et al. Dopaminergic role in stimulant-induced wakefulness. *J Neurosci* 2001; 21: 1787–94.
19. Brown RE. Involvement of hypocretins/orexins in sleep disorders and narcolepsy. *Drug News Perspect* 2003; 16: 75–9.
20. McGinty D, Szymusiak R. Brain structures and mechanisms involved in the generation of NREM sleep: focus on the preoptic hypothalamus. *Sleep Med Rev* 2001; 5: 323–42.
21. Modirrousta M, Mainville L, Jones BE. Dynamic changes in GABAA receptors on basal forebrain cholinergic neurons following sleep deprivation and recovery. *BMC Neurosci* 2007; 8: 15.
22. Hobson JA, McCarley RW. The brain as a dream state generator: an activation-synthesis hypothesis of the dream process. *Am J Psychiatry* 1977; 134: 1335–48.
23. Luppi PH, Gervasoni D, Verret L et al. Paradoxical (REM) sleep genesis: the switch from an aminergic-cholinergic to a GABAergic-glutamatergic hypothesis. *J Physiol Paris* 2006; 100: 271–83.

Manuskriptet ble mottatt 4.11. 2008 og godkjent 26.3. 2009. Medisinsk redaktør Anne Kveim Lie.