

Torbjörn Åkerstedt, professor, Institutet för psykosocial medicin (IPM) och Karolinska institutet, Stockholm
(torbjorn.akerstedt@ipm.ki.se)

Vi behöver sova!

I detta nummer av Läkartidningen sammanfattar Mattias Rööst och Peter Nilsson de senaste årens forskning kring sömn och hälsa. Det centrala temat är att störd/förkortad sömn leder både till aktivering av det stressreglerande »hypothalamo-pituitary-adrenal«(HPA)-systemet och till ämnesomsättningsmässiga förändringar som liknar dem vid metabolt syndrom. Dessa fynd har lett till en dramatisk intensifiering av den internationella forskningen på detta område. Det finns dock ytterligare ett par spännande och relaterade utvecklingstrender som inte fått plats i den aktuella artikeln.

Glukos och insulin

En trend rör omställningen av normal ämnesomsättning under sömnen. Insulinresistensen efter sömnbrist kan t ex ses i relation till att glukosnivåerna under normal sömn vidmakt hålls på en hög nivå under hela sömnen i stället för att gradvis falla [1-3]. Vidare leder infusion av glukos under sömnen till abnormt höga glukosvärden på grund av att insulinet inte längre dirigerar glukosen till cellerna. Orsaken till detta är att insöndringen av tillväxthormon interfererar med insulinets normala funktion. Tillväxthormonet insöndras i stora mängder under de två första sömncyklernas perioder av stark djupsömn [4], samtidigt som insöndringen av kortisol och tyreoidestimulerande hormon undertrycks [5]. Effekten försvinner efter fyra till fem timmar, då tillväxthormonnivåerna faller.

I vilken utsträckning störningar i ovanstående mönster leder till t ex den insulinresistens som följer på akut sömnreduktion är dock ännu inte undersökt.

HPA-aktivering

En annan intressant observation är att manipulering av HPA-systemet har tydliga effekter på sömnen. Tillförsel av »corticotropin releasing hormone« (CRH) reducerar t ex sömnstadium 3+4 (»slow wave sleep«, SWS) under hela sömnen och »rapid eye movement«(REM)-sömnen under andra hälften [6]. Tillförsel av »adrenocorticotropic hormone« (ACTH) ger förlängd sömnlattens, minskad SWS och ökad fragmentering [7]. Kortisoltillförsel under dagen, däremot, ger faktiskt ökad SWS och minskad REM [6], rimligen via feedback.

Vidare leder aktivering av mineralkortikoidreceptorer till ökad non-REM-sömn, medan aktivering av glukokortikoidreceptorer leder till ökad vakenhet eller REM [8].

En rad djurstudier har vidare visat att stress genom immobilisering eller »social degradering« hos möss minskar SWS och REM under proceduren men ökar återhämtningen av sömn efteråt [9-11] samt ändrar dygnsrytmen för kortikoste-

SAMMANFATTAT

Sömnen är en viktig del i återhämtningsmekanismen i samband med stress och annan belastning.

Vidare forskning får utvisa i vilken utsträckning vi kan koppla sömnstörningseffekter till långsiktig hälsa.

Se även artikeln på sidan 154 i detta nummer.

ron [12]. Liknande effekter ger social degradering. CRH tycks alltså mediera en del av stressens sömnstörande effekter [13].

Om akuta tillstånd av t ex immobilisering utsträcks, försvinner ökningen av SWS och REM [14]. Effekterna av akut stress tycks framför allt vara centralt medierade, eftersom adrenalectomi inte modifierar stress-effekterna [14]. Det förefaller som om CRH fungerar som en neurotransmittör i locus coeruleus och orsakar en ökning i aktiviteten i noradrenerga neuron, vilket ökar REM-sömnen [10].

Resultaten vad gäller HPA-systemet antyder att den sömnstörning som leder till ökad HPA-aktivitet skulle kunna leda till ytterligare sömnstörning. På ett likartat sätt kan man förvänta sig att psykosocial stress kan få den resulterande HPA-aktiveringen potentiell av den störda sömnen den också orsakar.

Ökat behov av forskning om sömn och stress

Mot bakgrund av ovanstående borde man vänta sig att finna avgörande studier av sambandet mellan psykosocial stress och störd sömn. Epidemiologiskt är kopplingen väletablerad [15-17], och primär insomni anses i allmänhet vara stressrelaterad [18, 19]. Betydligt mindre är känt om sömnens fysiologi under stress. De flesta studier som publicerats har tyvärr ofta haft laboratoriekaraktär eller använt tämligen harmlös stress, som t ex att mäta sömnstörningar inför akademiska tentamina, och effekterna är utomordentligt modesta. Fältstudier av individer under kraftig psykosocial stress i arbetslivet saknas. Några studier av posttraumatisk stress (PTSD) har dock gjorts och visar att framför allt REM-sömnen är störd [20].

Det finns alltså ett uppenbart behov av forskning kring



Bilden, »Sankta Ursulas dröm«, är ett verk av Vittore Carpaccio (1450–1526). Det finns vid Galleria dell'Accademia i Venedig.

sömn och stress, inte minst med tanke på den utveckling av stressrelaterad sjukdom som förekommer i samhället idag och det nära samband som tycks föreligga med sömnen. Utbrändhet eller utmattningsdepression inkluderar ju i sin definition bl a extrem trötthet i kombination med icke återhämtande sömn [21], och pågående studier visar omfattande subjektiv sömnstörning hos utbrändhetspatienter [Aleksander Perski, pers medd, 2001].

För närvarande pågår vid Institutet för psykosocial medicin (IPM) och Karolinska institutet studier av sömn och endokrinologi i anslutning till utveckling och behandling av utbrändhet.

Anticipationens betydelse

En del av tankarna kring stress och sömn handlar för övrigt om anticipationens betydelse. Möjligen är inte dagens avklarade stress problemet, utan snarare anticipationen av morgondagens stress [22]. Vi kan t ex se att ett tidigt morgonpass leder till sänkt sömnkvalitet (SWS), uppenbarligen relaterat till oron för det tidiga uppstigandet [23].

Det finns också studier som visar att vi omedvetet kan påverka HPA-systemet under sömn bara genom att planera ett tidigt uppstigande [24]. Detta leder till en motsvarande tidigareläggning av kortisolets normala dygnsrytmbetingade stigning under den senare delen av natten.

Interaktion med immunsystemet

En tredje intressant trend utgörs av sömnens interaktion med immunsystemet. Vi kan ännu inte peka på klara patologiska mekanismer, men vi vet att total sömndeprivation hos möss medför döden inom några veckor [25]. Ämnesomsättningen dubblas, men även immunsystemet tycks ha en roll och sepsis utvecklas [26]. Aktiviteten i immunsystemet reduceras också i anslutning till sömndeprivation, och immunreglering har föreslagits som en av sömnens huvuduppgifter [27]. Immunsystemet deltar för övrigt också i sömnregleringen och inducerar sömn, via t ex interleukin-1 β (IL-1 β), tumörnekrosfaktor (TNF) och interferon [28, 29]. IL-1 β medverkar också i den immunreglerande feedback som aktiverar HPA-axeln.

Till sist bör man inte glömma bort att reducerad sömn inte beror enbart på stress eller sjukdom utan också på arbetstider. Utrymmet medger inte en mer ingående analys, men både nattskift, morgonskift och jourarbete medför omfattande och regelbunden sömnbrist för drygt 8 procent av befolkningen. Sömnbristen och nattarbetet medför trötthet på patologisk

nivå, ökad olycksrisk (speciellt i trafiken) och en viss ökning av risken för hjärt-kärlsjukdom.

Denna forskning med viss tonvikt på vården har nyligen sammanfattats i en rapport till Arbetsmiljöverket [30].

*

Frågor om sömn och ämnesomsättning kommer att diskuteras av ledande internationella forskare vid ett Berzeliussymposium i augusti 2002.

Referenser

2. Van Cauter E, Polonsky KS, Scheen AJ. Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. *Endocr Rev* 1997;18:716-38.
4. Gronfier C, Luthringer R, Follenius M, Schaltenbrand N, Macher JP, Muzet A, et al. A quantitative evaluation of the relationships between growth hormone secretion and delta wave electroencephalographic activity during normal sleep and after enrichment in delta waves. *Sleep* 1996;19:817-24.
5. Gary KA, Winokur A, Douglas SD, Kapoor S, Zaugg L, Dinges DF. Total sleep deprivation and the thyroid axis: Effects of sleep and waking activity. *Aviat Space Environ Med* 1996;67:513-9.
6. Friess E, Windemann K, Steiger A, Holsboer F. The hypothalamic-pituitary-adrenocortical system and sleep in man. *Advances in Neuroimmunology* 1995;5:11-125.
7. Steiger A, Guldner J, Knisatschek H, Rothe B, Lauer C, Holsboer F. Effects of an ACTH/MSH(4-9) analog (HOE 427) on the sleep EEG and nocturnal hormonal secretion in humans. *Peptides* 1991;12:1007-10.
8. Born J, Fehm H. Hypothalamus-pituitary-adrenal activity during human sleep: a coordinating role for the limbic hippocampal system. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998;106:153-63.
11. Meerlo P, Pragt B, Daan S. Social stress induces high intensity sleep in rats. *Neurosci Lett* 1997;255:41-4.
12. Fleschner M, Deak T, Spencer RL, Laudenschlager ML, Watkins LR, Mainer SF. A long term increase in basal levels of corticosterone and a decrease in corticosteroid-binding globulin after acute stressor exposure. *Endocrinology* 1995;36:5336-42.
13. Opp MR. Corticotropin-releasing hormone involvement in stressor-induced alterations in sleep and in the regulation of waking. *Advances in Neuroimmunology* 1995;5:123-43.
14. Marinresco S, Bonnet C, Cespuoglio R. Influence of stress duration on the sleep rebound induced by immobilization in the rat: a possible role for corticosterone. *Neuroscience* 1999;92:921-33.
17. Ribet C, Derriennic F. Age, working conditions, and sleep disorders: a longitudinal analysis in the French cohort ESTEV. *Sleep* 1999;22:491-504.
19. Bonnet MH, Arand DL. Hyperarousal and insomnia. *Sleep Medicine Reviews* 1997;1:97-108.
20. Pillar G, Malhotra A, Lavie P. Post-traumatic stress disorder and sleep – what a nightmare! *Sleep Medicine Reviews* 2000;4:183-200.
21. Maslach C, Schaufeli WB, Leiter MP. Job burnout. *Annu Rev Psychol* 2001;52:397-422.
22. Åkerstedt T, Knutsson A, Westerholm P, Theorell T, Alfredsson L, Kecklund G. Sleep disturbances, work stress, and work hours – a cross sectional study. *J Psychosom Res.* Under publ.
23. Kecklund G, Åkerstedt T, Lowden A. Morning work: Effects of early rising on sleep and alertness. *Sleep* 1997;20(3):215-23.
24. Born J, Hansen K, Marshall L, Mölle M, Fehm HL. Timing the end of nocturnal sleep. *Nature* 1999;397:29-30.
25. Rechtschaffen A, Bergmann BM. Sleep deprivation in the rat by the disk-over-water method. *Behav Brain Res* 1995;65:55-63.
26. Everson C. Sustained sleep deprivation impairs host defense. *Am J Physiol* 1993;265(5 pt 2):1148-54.
27. Dickstein JB, Moldofsky H. Sleep, cytokines and immune function. *Sleep Medicine Reviews* 1999;3:219-28.

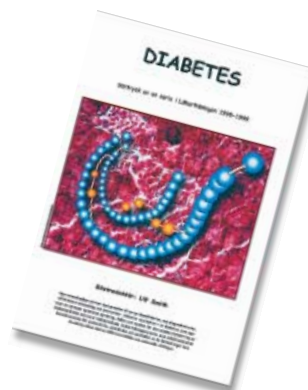
I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://larkiv.lakartidningen.se>
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

Särtryck

Läkartidningen

Nya vetenskapliga rön har lagt grunden till en ny klassifikation, nya diagnoskriterier, effektivare behandling och prevention – inklusive vaccination – av diabetes, som uppvisar en närmast epidemisk spridning. Målen och medlen för den snabba förbättringen av diabetesvården som nu är möjlig belyses i Läkartidningens serie, som också analyserar konsekvenserna för patienterna, sjukvården och samhället av de förändringar som Socialstyrelsen hösten 1999 fastställde som nationella riktlinjer.

Priset är 85 kronor.



Diabetes

Beställer härmed.....ex
av "Diabetes"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker