

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V02230101

Søvnens betydning for hukommelse, indlæring og andre kognitive funktioner

Ali Amidi^{1, 2}, Lisa M. Wu^{1, 2}, Cecilie R. Buskbjerg¹ & Robert (Bobby) Zachariae^{1, 2}

1) Enhed for Psykoonkologi og Sundhedspsykologi (EPoS), Aarhus Universitet & Aarhus Universitetshospital, 2) Forskningsgruppen for Søvn- og Døgnrytmepsykologi, Psykologisk Institut, Aarhus Universitet

Ugeskr Læger 2023;185:V02230101

HOVEDBUDSKABER

- Søvnen spiller en væsentlig rolle for opretholdelse af hjernens funktioner og kognitive færdigheder.
- Insomni og andre søvnforstyrrelser er forbundet med forringet kognitiv funktion i både kliniske og ikkekliniske populationer.
- Søvnproblemer bør afdækkes og behandles ved udredning af kognitive vanskeligheder.

»Sleep is of the brain, by the brain, and for the brain«. Citatet stammer fra den nu afdøde drømmeforsker og psykiater Allan Hobson [1], som bl.a. udfordrede Freuds påstande om, at drømme er skjulte signaler fra underbevidstheden. Citatet illustrerer samtidig et grundlæggende skift i forståelsen af, hvilken rolle søvn spiller for hjernen og herunder de kognitive funktioner. Hvor man tidligere antog, at den sovende hjerne var karakteriseret ved ingen eller minimal neural aktivitet, har det seneste halve århundredes forskning vist, at hjernen er ganske aktiv under søvnen.

Allerede i 1953 beskrev Kleitman & Aserinsky det, vi i dag kender som REM-søvn [2]. De bemærkede udbrud af hurtige øjenbevægelser hos spædbørn, og det blev senere vist, at dette fænomen blandt voksne var forbundet med livlige drømme [3]. Vi ved i dag, at det neurale aktiveringsmønster under REM-søvn er karakteriseret ved aktivitet, der ligner aktiviteten i vågen tilstand. Det nærliggende spørgsmål er, hvilke funktioner søvn egentlig varetager.

Søvnens funktioner

På trods af betydeligt overlap kan teorier om søvnens funktioner overordnet opdeles i to

hovedgrupper. Den første gruppe teorier betragter søvn som havende en grundlæggende restorativ funktion for hjernen. F.eks. Benington & Hellers restorationsteori [4], der argumenterer for, at søvn spiller en særlig rolle i forhold til genopfyldning af hjernens glykogendepoter – dens vigtigste energikilde. En anden fremtrædende teori i denne gruppe omhandler det glymfatiske system, hvor Maiken Nedergaard og kolleger har vist, hvordan dyb søvn faciliterer fjernelsen af metaboliske affaldsstoffer via øget gennemstrømning af cerebrospinalvæske ved de perivaskulære regioner [5].

Den anden hovedgruppe af teorier fremhæver søvnens direkte betydning for de kognitive funktioner. Disse omfatter forskellige mentale evner såsom opmærksomhed, informationsprocessering, hukommelse, indlæring, sprog og styringsfunktioner (såkaldt eksekutiv funktion) og er grundlæggende for al menneskelig aktivitet, lige fra den praktiske planlægning af vores dagligdag til løsning af komplekse opgaver.

En lang række undersøgelser har bl.a. vist, at søvnbetinget neural genaktivering i hippocampus sammen med talamisk genererede søvnspindler, som er korte og højfrekvente udbrud i hjerneaktivitet, spiller en vigtig rolle for hukommelseskonsolidering ved at muliggøre overførslen af nyligt lagret information til neocortex [6]. I tråd hermed har en række eksperimentelle undersøgelser vist, hvordan nyligt indlært materiale konsolideres bedre efter en nats søvn [7].

Tononi & Cirelli [8] argumenterer endvidere for, at søvn spiller en central rolle for de kognitive funktioner ved at fremme hjerneplasticitet og synaptisk homøostase. Hjerneplasticitet omfatter forskellige processer, hvormed nye synapser opstår som funktion af organismens aktivitet i løbet af de vågne timer. Synaptisk vedligeholdelse er dog energikrævende, hvorfor synaptisk beskæring af overflødige forbindelser under den dybe søvn er en nødvendighed, samtidig med at centrale forbindelser bevares for konsolidering af den indlærte information.

Sammenfattet hersker der ikke tvivl om, at søvnen spiller en afgørende rolle for opretholdelse af hjernens funktioner og de kognitive færdigheder.

Søvnens betydning for kognition i hverdagslivet

Nedsat kognitiv funktion er blandt de mest veldokumenterede konsekvenser af søvnmangel. Eksperimentel forskning har bl.a. vist, at basale kognitive funktioner som fastholdelse af opmærksomhed og arbejdshukommelse svækkes betydeligt efter blot én søvnløs nat. Desuden ses kontinuerlig svækkelse af disse funktioner for hver nat med seks eller færre timers søvn, som efter 14 dage er på samme lave niveau som efter to nætter helt uden søvn [9].

Andre undersøgelser har endvidere påvist betydelig svækkelse af højere ordens kognitive funktioner i form af indlæring, hukommelse og eksekutiv funktion efter blot én nat uden søvn [10, 11]. Det er i forlængelse af disse resultater ikke overraskende, at man har fundet sammenhænge mellem indikationer på søvnmangel, f.eks. kortere gennemsnitlig søvn, og hhv. nedsat arbejdsproduktivitet [12] og akademiske præstationer blandt børn og unge [13].

Søvnens afgørende betydning for kognitiv funktion viser sig ligeledes ved sammenhænge mellem søvnmangel og ulykker. Eksperimentelle undersøgelser har f.eks. påvist markant flere fejl ved hhv. simulerede flyvninger og bilkørsel efter 24 timers vågenhed [14]. Tilsvarende finder man øget risiko for færdselsuheld blandt lastbilchauffører med søvnunderskud [15]. Ud over betydningen for kognitiv præstation har både eksperimentel og observationel forskning påvist sammenhænge mellem søvnmangel og flere negative emotioner, f.eks. irritabilitet og angst, og evne til at selvregulere emotioner [16]. Ligeledes er der dokumentation for søvnens betydning for sociale kompetencer, f.eks. har man fundet, at individer udsat for to søvnløse nætter scorer lavere på test af emotionel intelligens og empati [17].

Søvn og kognition i populationer med neurodegenerative lidelser

Prævalensen af søvnforstyrrelser er signifikant højere blandt ældre, og søvnforstyrrelser og kognitive forringelser har tendens til at gensidigt påvirke hinanden i en ond spiral. Blandt personer med neurodegenerative lidelser er forholdet særligt udtalt, da hyppigheden af søvnforstyrrelser i denne gruppe typisk er meget højere end i baggrundsbefolkningen [18].

Eksempelvis udviser langt de fleste patienter med Parkinsons sygdom søvnforstyrrelser, herunder insomni, dvs. vanskeligheder med at falde i søvn og med at fastholde søvnen i løbet af natten, obstruktiv søvnapnø, restless legs syndrom, hypersomni (overdreven søvnighed om dagen) og REM-søvnadfærdssyndrom (RBD) (uro i drømmesøvnen, hvor personen fysisk udagerer drømmeindholdet), forekommende fra sygdommens præmotoriske fase og frem til den avancerede fase [19]. Sådanne søvnforstyrrelser har generelt vist sig at være forbundet med forringelser af global kognitiv funktion. Eksempelvis er RBD forbundet med forringet hukommelse, opmærksomhed og arbejdshukommelse, eksekutiv funktion, sprog og visuospatiale funktioner, mens hypersomni er forbundet med forringet opmærksomhed og arbejdshukommelse.

Søvnforstyrrelser forekommer endvidere hos ca. 40% af patienter med Alzheimers sygdom (AD) og kan være et fremtrædende klinisk træk ved lidelsen sammen med de kognitive symptomer [18]. Søvnfragmentering er det mest udbredte søvnsymptom ved AD og udgøres af øget søvnlatenstid og vågentid om natten. Der forekommer også ændringer i den cirkadiane rytme, der typisk viser sig som »sundowning« – en periode med desorientering, uro og agitation om eftermiddagen og aftenen [18]. De udbredte søvnproblemer blandt patienter med AD har tendens til at være forbundet med dårligere kognitiv funktion, særligt i forbindelse med eksekutiv og visuospatial funktion [20].

Søvn og kognition i populationer med ikkeneurodegenerative sygdomme

Nyere forskning tyder desuden på, at søvnforstyrrelser også kan have betydning for kognitiv funktion i forbindelse med en række ikkeneurodegenerative lidelser.

Et betydeligt antal tidligere kræftpatienter klager således over vedvarende vanskeligheder med hukommelse og koncentration. En nyere metaanalyse af 52 studier konkluderer eksempelvis, at en tredjedel af kvinder behandlet for brystkræft har klinisk signifikante kognitive forringelser [21]. De kognitive forringelser forekommer sjældent alene, men optræder ofte sammen med en række andre senfølger efter kræftbehandling, herunder søvnvanskeligheder. Selvom de præcise mekanismer ikke er afdækket endnu, formodes det, at søvnvanskeligheder bidrager til at forstærke og vedligeholde de kognitive vanskeligheder, eksempelvis gennem effekter på en række biologiske systemer, herunder døgnrytmesystemet, immunsystemet, hormonsystemet og hjerte-kar-systemet [22]. Denne formodning understøttes af et nyere systematisk review, der viser, at 22 ud af 24 undersøgelser finder en sammenhæng mellem forringet søvnkvalitet og flere selvrapporterede kognitive vanskeligheder blandt personer behandlet for forskellige kræftsygdomme [23]. Det skal dog bemærkes, at en formel metaanalyse af styrken af disse sammenhænge endnu mangler at blive foretaget. Desuden fandt kun halvdelen af de undersøgelser, der havde anvendt objektive neuropsykologiske test, en sammenhæng, hvilket kan skyldes, at selvrapporterede værktøjer til måling af kognition i højere grad opfanger andre typer af belastningssymptomer i denne patientgruppe.

Kognitive forringelser er også hyppige blandt personer med affektive lidelser som depression og bipolar lidelse og er forbundet med forringet livskvalitet, dårligere prognose og nedsat funktionsniveau [24]. Forstyrret søvn er et andet hyppigt forekommende problem blandt disse patienter, også uden for de egentlige depressive eller maniske episoder. Mens forskningen i søvnens betydning for kognition i forbindelse med disse lidelser endnu er sparsom, tyder en række nyere studier på en sammenhæng. I et nyere systematisk review finder forfatterne således en sammenhæng mellem selvrapporteret søvnkvalitet og kognitive forringelser i 10 ud af 12 undersøgelser [25]. De hyppigst forekommende kognitive forringelser var reduceret processeringshastighed og forringet arbejdshukommelse og verbal indlæring. Også disse resultater er endnu ikke vurderet i en formel metaanalyse og bør fortolkes varsomt.

Kognitive forringelser er således blandt de udfordringer, som mange patienter oplever i forbindelse med fysiske og psykiske lidelser, og som gør det vanskeligt at varetage sociale og arbejdsmæssige roller. Den nyere forskning i søvn og kognition peger på behandling af søvnproblemer som mulige nye behandlingstiltag over for kognitive forringelser i forskellige populationer.

Perspektiver ved sammenhænge mellem søvn og kognition

Som det er fremgået af ovenstående, er der flere grunde til at interessere sig for forholdet mellem søvn og kognitiv funktion.

For det første er søvnproblemer og kognitive klager udbredte problemstillinger, der ofte forekommer samtidig i både kliniske og ikkekliniske populationer. Selvom kausaliteten ikke altid er entydig, og selvom de fundne effekter ofte kan synes relativt beskedne, kan selv mindre

kognitive forringelser have betydelig negativ indvirkning på personens evne til at fungere professionelt, socialt og følelsesmæssigt. For det andet ses en bekymrende stigning i antallet af personer, der angiver at være plaget af søvnproblemer. Det gælder i den almene befolkning som helhed, men særligt i de yngre aldersgrupper [26].

Det er nærliggende at antage, at søvnbetingede forringelser af kognitiv funktion kan få negative konsekvenser på længere sigt for de unge i forbindelse med uddannelse, karriere og sociale relationer. For det tredje er stigende alder med deraf følgende øget forekomst af kognitiv svækkelse og neurodegenerative sygdomme en samfundsmæssig udfordring. Sammenlignet med ca. 10% i dag anslås ca. 16% af verdens befolkning at være ældre end 65 år i 2050. Med højere alder ses betydelige forandringer i både søvnarkitektur og -kvalitet, og risikoen for søvnforstyrrelser som insomni og søvnapnø stiger signifikant.

Der er således brug for øget fokus på, hvordan man skaber de bedste betingelser for søvn igennem livsforløbet. Heldigvis findes der i dag effektive behandlinger med minimale bivirkninger. For personer med obstruktiv apnø er behandling med CPAP den mest udbredte metode, og nyere evidens peger på, at behandlingen har positiv indvirkning på kognitiv funktion og reducerer risikoen for demenssygdomme [27].

Insomni behandles bedst med psykologiske metoder som kognitiv adfærdsterapi for insomni (CBT-I), der er den anbefalede førstelinjebehandling [28]. Selvom flere metaanalyser har fundet store effektstørrelser, er udbredelsen af CBT-I stadig begrænset.

Med udbredelsen af nyere effektive digitale behandlingsværktøjer bliver det muligt at tilbyde flere mennesker rettidig hjælp til at lindre deres søvnproblemer [29]. Evidensen for effekter på kognitiv funktion er dog endnu begrænset [30].

Korrespondance *Robert (Bobby) Zachariae*. E-mail: bzach@rm.dk

Antaget 11. maj 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 26. juni 2023

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V02230101

SUMMARY

The importance of sleep in memory, learning, and other cognitive functions

Ali Amidi, Lisa M. Wu, Cecilie R. Buskbjerg & Robert (Bobby) Zachariae

Ugeskr Læger 2023;185:V02230101

Sleep is important for brain health, having both a restorative function and playing an important role in cognitive functions, e.g., attention, memory, learning, and planning. This review finds that sleep disturbances are prevalent and associated with poorer cognitive functioning in neurodegenerative disorders such as Parkinson's disease and in people with non-neurodegenerative diseases such as cancer and mood disorders. Screening for and treating sleep disturbances are potential supplementary approaches to preventing and treating cognitive impairment.

REFERENCER

1. Hobson JA. Sleep is of the brain, by the brain and for the brain. *Nature*. 2005;437(7063):1254-6.
2. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*. 1953;118(3062):273-4.
3. Dement W, Kleitman N. The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. *J Exp Psychol*. 1957;53(5):339-46.
4. Benington JH, Heller HC. Restoration of brain energy metabolism as the function of sleep. *Prog Neurobiol*. 1995;45(4):347-60.
5. Xie L, Kang H, Xu Q et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;342(6156):373-7.
6. Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci*. 2010;11(2):114-26.
7. Ellenbogen JM, Payne JD, Stickgold R. The role of sleep in declarative memory consolidation: passive, permissive, active or none? *Curr Opin Neurobiol*. 2006;16(6):716-22.
8. Tononi G, Cirelli C. Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron*. 2014;81(1):12-34.
9. Van Dongen HPA, Maislin G, Mullington JM, Dinges DF. The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep*. 2003;26(2):117-26.
10. Yoo SS, Hu PT, Gujar N et al. A deficit in the ability to form new human memories without sleep. *Nat Neurosci*. 2007;10(3):385-92.
11. Chai Y, Fang Z, Yang FN et al. Two nights of recovery sleep restores hippocampal connectivity but not episodic memory after total sleep deprivation. *Sci Rep*. 2020;10(1):8774.
12. Rosekind MR, Gregory KB, Mallis MM et al. The cost of poor sleep: workplace productivity loss and associated costs. *J Occup Environ Med*. 2010;52(1):91-8.
13. Curcio G, Ferrara M, De Gennaro L. Sleep loss, learning capacity and academic performance. *Sleep Med Rev*. 2006;10(5):323-37.
14. Previc FH, Lopez N, Ercoline WR et al. The effects of sleep deprivation on flight performance, instrument scanning, and physiological arousal in pilots. *Int J Aviat Psychol*. 2009;19(4):326-346.
15. Garbarino S, Magnavita N, Guglielmi O et al. Insomnia is associated with road accidents. Further evidence from a study on truck drivers. *PLoS One*. 2017;12(10):e0187256.
16. Kayser KC, Puig VA, Estep JR. Predicting and mitigating fatigue effects due to sleep deprivation: a review. *Front Neurosci*. 2022;16:930280.
17. Killgore WD, Kahn-Greene ET, Lipizzi EL et al. Sleep deprivation reduces perceived emotional intelligence

- and constructive thinking skills. *Sleep Med.* 2008;9(5):517-26.
18. Naismith SL, Lewis SJ, Rogers NL. Sleep-wake changes and cognition in neurodegenerative disease. *Prog Brain Res.* 2011;190:21-52.
 19. Maggi G, Trojano L, Barone P, Santangelo G. Sleep disorders and cognitive dysfunctions in Parkinson's disease: a meta-analytic study. *Neuropsychol Rev.* 2021;31(4):643-682.
 20. Shin HY, Han HJ, Shin DJ et al. Sleep problems associated with behavioral and psychological symptoms as well as cognitive functions in Alzheimer's disease. *J Clin Neurol.* 2014;10(3):203-9.
 21. Whittaker AL, George RP, O'Malley L. Prevalence of cognitive impairment following chemotherapy treatment for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2022;12(1):2135.
 22. Christensen DS, Zachariae R, Amidi A, Wu LM. Sleep and allostatic load: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2022;64:101650.
 23. Duivon M, Giffard B, Desgranges B, Perrier J. Are sleep complaints related to cognitive functioning in non-central nervous system cancer? A systematic review. *Neuropsychol Rev.* 2022;32(3):483-505.
 24. Wang Y, Meng W, Liu Z et al. Cognitive impairment in psychiatric diseases: Biomarkers of diagnosis, treatment, and prevention. *Front Cell Neurosci.* 2022;16:1046692.
 25. Pearson O, Ugluk-Marucha N, Miskowiak KW et al. The relationship between sleep disturbance and cognitive impairment in mood disorders: a systematic review. *J Affect Disord.* 2023;327:207-216.
 26. Sundhedsstyrelsen. Danskernes Sundhed - Den Nationale Sundhedsprofil 2021, 2022. <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2022/Danskernes-sundhed> (3. apr 2023).
 27. Bubu OM, Andrade AG, Umasabor-Bubu OQ et al. Obstructive sleep apnea, cognition and Alzheimer's disease: A systematic review integrating three decades of multidisciplinary research. *Sleep Med Rev.* 2020;50:101250.
 28. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* 2017;26(6):675-700.
 29. Zachariae R, Lyby MS, Ritterband LM, O'Toole MS. Efficacy of internet-delivered cognitive-behavioral therapy for insomnia - A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med Rev.* 2016;30:1-10.
 30. Roniger DDG, Lechuga YA, Leon EE et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia helps to reverse cognitive impairment in insomnia patients. *Sleep Sci.* 2022;15(Spec 2):355-360.