

døgnudskillelse af kortisol i urinen hos den enkelte forsøgsperson afspejler, at stressniveauet er højest tirsdag og onsdag, hvorefter det falder gradvist i weekenden for atter at stige mandag og tirsdag.

Det er HAM-D med de tre delskalaer A, B, C (Figur 1), der psykometrisk set bedst beskriver *distress*-reaktionen efter såvel udmatningsyndromet som PTSD [1]. Netop dette, at lægerne er i stand til at omrokere de 17 symptomer i Figur 1 under et Hamilton-interview, er i overensstemmelse med den *common sense*-filosofi, der blev grundlagt i England, da Hamilton var i færd med at konstruere depressionsskalaen [15]. Dette, at de stressramte patienter kan fornemme, at lægen er: »*thoroughly familiar with the kind of illness that confronts them, that he or she knows the kind of feelings and thoughts that it brings to the patients*«, sikrer et begyndende kompliant behandlingsforløb [16]. Det er således HAM-D, der er det egentlige psykometriske stressdiagnoseinstrument, når det skal afgøres, om der er primær eller sekundær depression [17].

KONKLUSION

I vort gældende WHO-klassifikationssystem for de psykiatriske lidelser (ICD-10) er både PTSD og udmatnings-stress-syndromet placeret forkert under de nervøse angsttilstande, da disse syndromer som forsinkede stimulus-respons-tilstande kan udvikle sig til en egentlig klinisk depression, enten som en udmat-

ningsdepression eller PTSD. Psykometrisk set er HAM-D det anbefalelsesværdige instrument ved måling af såvel PTSD som udmatnings-stress-syndromet.

KORRESPONDANCE: Per Bech, Psykiatrisk Forskningsenhed, Psykiatrisk Center Nordsjælland, Dyrehavevej 48, 3400 Hillerød. E-mail: Per.Bech@regionh.dk

ANTAGET: 11. juli 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

1. Bech P. Klinisk psykometri. København: Munksgaard, 2011.
2. Selye H. The evolution of the stress concept. *Am Sci* 1973;61:692-9.
3. Selye H. Stress without distress. New York: Lippincott, 1974.
4. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th Revision (ICD-10). Geneva: World Health Organization, 1993.
5. Casey P, Maracy M, Kelly BD et al. Can adjustment disorder and depressive episode be distinguished? *J Affect Disord* 2006;92:291-7.
6. Åsberg M, Grape T, Krakow T. Stress som orsak til psykisk ohälsa. *Läkartidningen* 2010;107:1307-10.
7. Pichot P. History of neurasthenia. I: Gastpar M, Kielholz P, red. Problems of psychiatry in general practice. Bern: Hogrefe and Huber, 1991:16-20.
8. Bech P. Fifty years with the Hamilton scales for anxiety and depression. *Psychother Psychosom* 2009;78:202-11.
9. Netterstrøm B, Bech P, Eller N. Erfaringer fra en stressklinik. *Ugeskr Læger* 2007;169:132-7.
10. Martiny K, Lunde M, Uden M et al. High cortisol awakening response is associated with an impairment of the effect of bright light therapy. *Acta Psychiatr Scand* 2009;120:196-202.
11. Bech P, Olsen LR, Nimeus A. Psychometric scales in suicide risk assessment. *Suicide – an unnecessary death*. London: Martin Dunitz, 2001.
12. Träskman L, Tybring G, Åsberg M. Cortisol in the CSF of depressed and suicidal patients. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:761-7.
13. Knorr U, Vinberg M, Kessing LV et al. Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2010;35:1275-86.
14. Halberg F, Engeli M, Hamburger C. The 17-ketosteroid excretion of a healthy man on weekdays and weekends. *Exp Med Surg* 1965;23:61-9.
15. Ryle G, red. The revolution in philosophy. London: MacMillan, 1967.
16. Skottowe I. Clinical psychiatry. London: Eyre & Spottiswoode, 1953.
17. Bech P. Struggle for subtypes in primary and secondary depression and their mode-specific treatment or healing. *Psychother Psychosom* 2010;79:331-8.

Stress og insomni

Poul Jennum^{1,2} & Bobby Zachariae³

Insomni (søvnbesvær) og stress har betydelige socio- og sundhedsøkonomiske konsekvenser og medfører øget lægemiddelforbrug. Der er en stærk association mellem insomni og stress samt voksende evidens for, at insomni kan opstå i forbindelse med stress og efter traumatiske begivenheder. Insomni kan være medvirkende til udvikling af posttraumatisk stress (PTSD) og kan forværre prognosen [1]. I nærværende artikel søges givet et overblik over de mekanismer, der er forbundet med disse tilstande, de formodede årsager og muligheder for intervention.

BEGREBER

Vi definerer insomni som: 1) vanskeligheder med at

falde i søvn og opretholde søvn eller oplevelse af ikke-erestorativ søvn i mindst en måned, som 2) resulterer i manglende udhvilethed og energi i dagtimerne med væsentlige konsekvenser for social, arbejdsmæssig eller anden funktion. Dertil kommer, 3) at søvnproblemerne ikke må have anden søvnrelateret patologi. Primær insomni antages overvejende at skyldes psykologiske og adfærdsmæssige forhold, mens sekundær insomni skyldes psykiske, psykiatriske, medicinske/neurologiske sygdomme, medicinsk behandling etc. [2].

En pragmatisk tilgang, der på den ene side fastholder, at stress er et meningsfuldt og anvendeligt begreb i sundhedsvidenskabelig sammenhæng, og som

STATUSARTIKEL

- 1) Dansk Center for Søvnmedicin, Klinisk Neurofysiologisk Afdeling, Glostrup Hospital
- 2) Center for Sund Aldring, Københavns Universitet
- 3) Psykoonkologisk Forskningsenhed, Onkologisk Afdeling, Aarhus Universitets-hospital

samtidig anerkender kompleksiteten i stressbegrebet, identificerer den centrale og fælles kerne i forskellige stressbegreber ved at definere stress som: *En proces, hvor trusler og krav i omgivelserne belaster eller overstiger en organismes adaptive kapacitet og resulterer i psykologiske og biologiske forandringer, som øger risikoen for sygdom [3].* Operationaliseringen af denne definition inkorporerer: 1) et sociologisk/epidemiologisk perspektiv, herunder identificering af stressorer, dvs. potentielt belastende hændelser og livsvilkår, 2) et psykologisk perspektiv, der undersøger betydningen af individets perception og fortolkning af de ovennævnte stressorer (mestring) samt de resulterende emotionelle og adfærdsmæssige reaktioner, og 3) et biologisk perspektiv, der undersøger biologiske stressreaktioner, f.eks. ændringer i autonom aktivitet og endokrine og kardiovaskulære processer og konsekvenserne for andre processer af helbredsmæssig betydning, f.eks. immunologiske og inflammatoriske.

HYPPIGHED

Hyppigheden af insomni afhænger af, hvor tærsklen sættes for sværhedsgraden af søvnbesværet [4]. Stort set alle mennesker oplever søvnbesvær, uden at det medfører kontakt til behandlingssystemet. Moderat eller længerevarende søvnbesvær (kronisk insomni) forekommer hos 10-20% af den voksne befolkning. Hyppigheden er relateret til alder, køn og social gradient. Insomni forekommer særlig hyppigt i forbindelse med en række symptomer og sygdomme: akut og kronisk stress og andre psykiatriske, neurologiske og medicinske sygdomme, inklusive cancersygdomme.

STRESS OG SØVN

Sammenhænge mellem stress og søvnbesvær kan betragtes under alle tre af de ovennævnte aspekter ved stress.

1) Længerevarende søvnbesvær kan være en stressor i sig selv. Vanskeligheder med at falde i søvn og hyppig ufrivillig opvågning i løbet af natten med konsekvenser for funktionsniveauet i løbet af dagen opleves af de fleste som belastende.

2) På det psykologiske niveau kan kronificering af søvnevanskeligheder hænge sammen med personens perception og fortolkning af sine søvnproblemer, hvor uhensigtsmæssige tanker om søvn kan øge den fysiologiske aktivering, som yderligere vanskeliggør indsovning. Den heraf følgende træthed kan medføre, at personen sover i løbet af dagtimerne og som følge heraf har endnu vanskeligere ved at falde i søvn om aftenen. Søvnmangel og træthed i dagtimerne kan endvidere tænkes at påvirke personens mestring, herunder reducere evnen til at håndtere hverdagens udfordringer med heraf følgende øget stress som konsekvens. Psykologiske træk kan øge risikoen for såvel stress som søvnbesvær. Et eksempel er rumination, som er betegnelsen for en tendens til at opleve gentagne, ufrivillige tanker om problemer, deres årsager og konsekvenser, og dette træk har vist sig at være forbundet med såvel flere negative emotioner som reduceret søvnkvalitet [5].

3) Stress kan have betydning for biologiske processer, der er af relevans for helbredet, bl.a. immunsystemet, med helbredsmæssige konsekvenser, f.eks. i form af øget modtagelighed for infektioner. Søvn kan betragtes som en restorativ proces, der er af betydning for helbredsrelevante biologiske processer, og en del af variationen i de fundne sammenhænge mellem stress og effekter på immunfunktionen kan forklares med forringet søvnkvalitet [6]. Kort søvn er endvidere forbundet med tendens til øget kalorieindtag, overvægt og øget udskillelse af proinflammatoriske cytokiner, der kan medvirke til yderligere søvnbesvær.

Mens der foreligger en klar sammenhæng mellem stress og søvnbesvær, kan den kausale sammenhæng være vanskelig at afgøre i det enkelte tilfælde. Man har dog i prospektive undersøgelser fundet, at blandt personer, som ikke led af søvnbesvær ved undersøgelsens start, havde den oplevede arbejdsmæssige belastning i den efterfølgende periode betydning for forekomsten af søvnbesvær ved opfølgning.

Sammenhængen mellem såkaldt udbændthed eller udmattelsessyndrom og søvnproblemer er ikke særlig velundersøgt, men enkelte undersøgelser tyder på, at personer, der er på sygeorlov pga. udbændthed, har fragmenteret søvn, øget søvnlatenstid og lav søvneffektivitet, samt at sådanne søvnproblemer er korreleret med biologiske stressrelaterede parametre, f.eks. døgnvariationer i kortisolniveauet.

PTSD er en længerevarende angsttilstand, som skyldes eksponering for traumatiske begivenheder, som overstiger personens mestringsevne, og som er karakteriseret ved flashback og ufrivillige tanker om begivenheden, forsøg på at undgå stimuli, som er forbundet med begivenheden, og autonom aktivering,



FAKTABOKS

Stress og insomni er stærkt associeret.

Stress øger risikoen for insomni.

Forekomst af insomni forværrer stress.

Der er betydelige socioøkonomiske omkostninger ved såvel insomni som stress.

Kognitive strategier er mest effektive som led i håndtering af lidelsen, mens medicinsk behandling har ingen eller kun en beskedne plads.

herunder vanskeligheder med at falde i søvn [7]. PTSD er forbundet med selvrapporterede søvnproblemer, og mens det er sandsynligt, at traumatiske begivenheder kan medføre søvnforstyrrelser, er der ikke fundet en klar sammenhæng mellem objektive søvnparametre og PTSD [8].

NEUROBIOLOGISKE FORKLARINGSMODELLER

Søvn-vågen-regulering involverer basale forhjerne-strukturer, hypothalamus, hjernestamme og thalamus med input fra bl.a. det limbiske system inklusive amygdala. Søvn- og vågentilstand er i balance mellem de ventrolaterale preoptiske nuclei og aktivering af det retikulære aktiverende system (RAS) i hjernestammen i en såkaldt flip-flop-mekanisme og bl.a. under overordnet regulering af det hypokretinerge system [9].

Systemet er sårbart over for funktionelle og faktuelle læsioner og påvirkninger. Det er foreslået, at insomni skyldes øget aktivering af det hypokretinerge system og at hypokretinantagonister kan modulere insomni. Det er en svaghed, at der ikke er påvist øget hypokretinniveau hos insomnipatienter. Aktivering af RAS ved insomni er foreslået i kognitive og fysiologiske modeller.

Den kognitive model tager udgangspunkt i, at spekulationer, utilstrækkelighed, traumatiske begivenheder mv. medfører en stresstilstand, der forstyrrer søvnen specielt ved indsovning eller ved natlig opvågningen med angst for ikke kunne sove/vende tilbage til søvnen. Denne negative forventning forstærkes i en cirkelslutning, der medfører konditionering og kronificering [10].

Den fysiologiske *hyper arousal*-model tager udgangspunkt i antagelsen af øget aktivering af RAS f.eks. udtrykt ved øgede elektroencefalografifrekvenser, metabolisme, legemstemperatur, hjerterefrekvens, interleukin-6, kortisol- og stresshormonudskillelse om natten samt øget metabolisme bestemt ved positronemissionstomografi [2].

Disse forhold skal tolkes med varsomhed, da kausaliteten ikke er entydig, og da ingen af dem tager hensyn til sårbarhed og håndtering (mestring).

Søvn antages at have betydning for de restaurative funktioner og konsolidering af hukommelsen. Søvn faciliterer procedural og deklarativ hukommelse [11]. Personer, der udsættes for akut stress, oplever oftest søvnløshed i umiddelbar tilknytning hertil. Det er uafklaret, om dette er en »naturlig« reaktion på den traumatiske begivenhed, der medvirker til nedsættelse af erindring om traumatet, og det kan som konsekvens heraf diskuteres, om sikring af søvn, f.eks. med hypnotika, kan medvirke til konsolidering af erindring om traumatet, og om det kan inducere en potentiel kronisk insomnitalstand.

Stress øger risikoen for insomni.



De fysiologiske forklaringsmodeller, der ligger til grund for udvikling af insomni, er således komplekse og utilstrækkeligt belyst [2].

KONSEKVENSER AF INSOMNI

Insomni er ofte associeret med symptomer som smerter, kognitive gener og træthæd, en række sygdomme, livsstilsforhold og hypnotikaforbrug. Det er derfor vanskeligt at adskille insomni fra effekten af andre sygdomme, sociale og arbejdsrelaterede forhold, medicinbrug mv. Insomni har generelt negative konsekvenser for helbredet [12]. Kort søvntid er således forbundet med fysiologiske risikofaktorer som overvægt, kardiovaskulære lidelser og psykologiske problemer som træthed, indlæringsvanskeligheder samt hukommelses- og koncentrationsbesvær [13].

BEHANDLING

Behandling af insomni har traditionelt været foretaget i form af lægemiddelbehandling. Der er imidlertid grund til at problematisere denne tradition, bl.a. fordi: 1) insomni ofte er relateret til almindelige livskriser, livsstilsforhold og fysiologiske aldersforandringer, 2) sekundær insomni er hyppig især hos ældre, og behandling bør rettes mod primærårsagen, 3) der ikke er dokumentation for, at kronisk behandling med almindelige sovemidler har varig effekt endside positiv sundhedsmæssig betydning, 4) der foreligger ikke evidens for langtidsbehandling med hypnotika hos ældre, 5) flere undersøgelser viser samstemmende, at almindelig modificering af livsstilsrelaterede forhold herunder kognitive strategier kan bedre søvnbesværet [14], og 6) der er begrænset evidens for langtidsvirkninger og betydelige risici for tilvænnning, afhængighed og uhensigtsmæssige bivirkninger, bl.a. i form af dødsghed i dagtimerne og øget

angst og depressive symptomer [15]. I casebaserede undersøgelser er der også foreslået behandling med antikonvulsiva og atypiske antidepressive lægemidler [16]. Der foreligger imidlertid nyere data, der tyder på øget dødelighed ved brug af hypnotika, og det anbefales derfor, at insomni behandles nonfarmakologisk, når det er muligt [17].

Denne anbefaling skal ses på baggrund af, at der efterhånden foreligger god evidens for effekter af nonfarmakologiske interventioner ved insomni [18]. I en metaanalyse af 23 randomiserede effektundersøgelser med voksne har man eksempelvis dokumenteret virkning på centrale søvnparametre såsom oplevet søvnkvalitet, søvnlatenstid, antal timers søvn og søvneffektivitet med effekter, der varierede fra små (Cohens $d = 0,16$) til store (Cohens $d = 0,99$). De undersøgte interventioner omfattede afspænding samt kognitive og adfærdsmodificerende interventioner uden forskel mellem de forskellige interventionstyper [19]. Der er endvidere dokumentation for, at adfærdspsykologisk behandling på kort sigt giver effekt af samme størrelsesorden, som dem man finder for farmakologisk behandling, og det antydes, at effekterne er mere holdbare over tid [20].

Behandlere bør også være opmærksomme på almindelig rådgivning. Søvnmonstret ændrer sig igennem livet, og søvnkvaliteten er forskellig fra menneske til menneske. Hvad der for nogle mennesker er normale fænomener, er for andre en plage. Almindelig rådgivning om normal søvn, at opvågninger forekommer som et almindeligt fænomen, at livskriser ofte følges af periodiske søvnproblemer etc. kan være værdifuld som led i almindelig rådgivning.

KONKLUSION

Insomni forekommer sammen med stresstilstande og synes at være patofysiologisk integreret i disse: forekomst af stress øger risikoen for insomni, insomni forværrer stress, og koeksistens af begge faktorer har negativ indflydelse på prognosen for disse. Sammenhænge er således komplekse, og de involverede mekanismer er endnu utilstrækkeligt forstået.

KORRESPONDANCE: Poul Jennum, Dansk Center for Søvnmedicin, Klinisk Neurofysiologisk Afdeling, Glostrup Hospital, Nordre Ringvej 57, 2600 Glostrup.
E-mail: poj@glo.regionh.dk

ANTAGET: 15. december 2011

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

En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

LITTERATUR

1. Germain A, Buysse DJ, Nofzinger E. Sleep-specific mechanisms underlying post-traumatic stress disorder: integrative review and neurobiological hypotheses. *Sleep Med Rev* 2008;12:185-95.
2. Mayer G, Jennum P, Riemann D et al. Insomnia in central neurologic diseases – occurrence and management. *Sleep Med Rev* 2011;15:369-78.
3. Cohen S, Kessler RC, Gordon LU. Strategies for measuring stress in studies of psychiatric and physical disorders. I: Cohen S, Kessler RC, Gordon LU, red. *Measuring stress*. New York: Oxford University Press, 1995:3-28.

4. Zammit GK. The prevalence, morbidities, and treatments of insomnia CNS Neuro Disord Drug Targets 2007;6:3-16.
5. Thomsen DK, Mehlsen MY, Christensen S et al. Rumination – relationship with negative mood and sleep quality. *Pers Individ Diff* 2003;34:1293-301.
6. Hall M, Baum A, Buysse DJ et al. Sleep as a mediator of the stress-immune relationship. *Psychosom Med* 1998;60:48-51.
7. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
8. Babson KA, Feldner MT. Temporal relations between sleep problems and both traumatic event exposure and PTSD: a critical review of the empirical literature. *J Anxiety Disord* 2010;24:1-15.
9. Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP et al. Sleep state switching. *Neuron* 2010;68:1023-42.
10. Harvey AG. A cognitive model of insomnia. *Behav Res Ther* 2002;40:869-93.
11. Diekelmann S, Wilhelm I, Born J. The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation. *Sleep Med Rev* 2009;13:309-21.
12. Stewart R, Besset A, Bebbington P et al. Insomnia comorbidity and impact and hypnotic use by age group in a national survey population aged 16 to 74 years. *Sleep* 2006;29:1391-7.
13. Patel SR, Hu FB. Short sleep duration and weight gain: a systematic review. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:643-53.
14. Morgenthaler T, Kramer M, Alessi C et al. Practice parameters for the psychological and behavioral treatment of insomnia: an update. *Sleep* 2006;29:1415-9.
15. Belleville G, Morin CM. Hypnotic discontinuation in chronic insomnia: impact of psychological distress, readiness to change, and self-efficacy. *Health Psychol* 2008;27:239-48.
16. van LS, Vermetten E, Geuze E et al. Pharmacotherapy for disordered sleep in post-traumatic stress disorder: a systematic review. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:193-202.
17. Belleville G. Mortality hazard associated with anxiolytic and hypnotic drug use in the National Population Health Survey. *Can J Psychiatry* 2010;55:558-67.
18. NIH State-of-the-Science Conference Statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults. *NIH Consens State Sci Statements* 2005;22:1-30.
19. Irwin MR, Cole JC, Nicassio PM. Comparative meta-analysis of behavioral interventions for insomnia and their efficacy in middle-aged adults and in older adults 55+ years of age. *Health Psychol* 2006;25:3-14.
20. Smith MT, Perlis ML, Park A et al. Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia. *Am J Psychiatry* 2002;159:5-11.



LÆGEMIDDELSTYRELSEN

TILSKUD TIL LÆGEMIDLER

Lægemedelstyrelsen meddeler, at der pr. 12. december 2011 ydes generelt uklausuleret tilskud efter sundhedslovens § 144 til følgende lægemidler:

- (G-04-BD-07) Detrusitol Retard depotkapsler*, Abacus Medicine A/S
- (N-06-AB-10) Escitalopram »A-Pharma« tabletter*, A-Pharma ApS
- (L-02-BG-06) Exemestane »Arrow« tabletter*, Arrow ApS
- (A-10-AB-05) Novorapid Flex Touch injektionsvæske, Novo Nordisk A/S
- (R-03-AC-13) Oxis Turbuhaler inhalationspulver*, ChemVet Pharma ApS
- (R-03-BA-02) Pulmicort Turbuhaler inhalationspulver*, ChemVet Pharma ApS
- (R-03-AK-07) Symbicort Turbuhaler inhalationspulver*, ChemVet Pharma ApS

Denne bestemmelse trådte i kraft den 12. december 2011.

*) Omfattet af tilskudsprissystemet.