

Sömnstörningar hos barn – bakgrundsdokumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdokumentation är författarens enskilda manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

Sömnproblem hos barn – historiska och nutida aspekter

Bruno Hägglöf

Klassifikation av sömnstörningar hos barn

Hans Smedje

Sömnsvårigheter under spädbarnsåret

Tor Lindberg

Behandling av sömnstörningar hos i övrigt friska barn

Lars Palm

Sömn och sömnproblem hos barn med flerfunktionshinder

Katarina Wide

Sömnrelaterade andningsstörningar hos barn

Agneta Markström

Sömnstörningar vid adhd och autismspektrumtillstånd

Kerstin Arnsvik Malmberg

Sömnproblem vid depression

Cecilia Månsson, Gunilla Olsson

Sömnproblem vid ångeststörningar och tvångssyndrom hos barn och ungdomar

Tord Ivarsson

Är melatonin en effektiv behandling vid sömnstörningar hos barn?

Jan-Olov Larsson

Farmakologiska aspekter på läkemedelsbehandling till barn med sömnstörningar

Jenny Kindblom

Sömnpöblem hos barn – historiska och nutida aspekter

Bruno Häglöf

Sammanfattning

Kunskap om sömnens betydelse för barns fysiska och psykiska hälsa har ökat. Sömnbrist förknippas med oro, nedstämdhet, beteendepöblem, uppmärksamhetsbrist och fysiska symtom såsom övervikt. Frågan om optimal sömntid för barn i olika åldrar är inte helt klarlagd och det finns individuella variationer. I epidemiologiska studier ses varierande sömntider under ett dygn, från cirka 13 timmar för spädbarn, 12 timmar i förskoleålder, 9 timmar under låg- och mellanstadietid och 8 timmar under tonårstiden. Sömntiden förefaller ha minskat något hos barn över tid. Det finns också skillnader mellan olika länder.

Det finns data som pekar på att främst ungdomar under senare år kan ha betydligt mindre sovtid per dygn än den som rekommenderas, särskild under skolveckorna. Det sker ofta en dygnsrytmförskjutning under helgerna och svårigheter att återanpassa rytmen i början av veckan. Vi har sedan 1980-talet sett att svenska ungdomar rapporterar ökad frekvens av oro, nedstämdhet, sömnpöblem och värkproblem – mest tydligt hos flickor. Liknande symtom kopplas ofta ihop med stress. Det ger ett mönster av att unga människor har upplevt mer subjektiv stress, mer psykiska symtom och mer sömnpöblem under senare år.

Livsstilsfaktorer, till exempel alkohol, koffeinhaltiga drycker och lite motion, är andra riskfaktorer för sömnpöblem. Skärmaktiviteter som dataspel, internetkontakter och SMS-kommunikation anses ha betydelse för sömnmönster i dagens barn- och ungdomskultur. Då ungdomar har en viss förskjutning av dygnsrytmen diskuteras ibland att skolstarttiden på morgonen skulle behöva ändras. Internationella studier ger visst stöd för nyttan av detta.

Bakgrund

Människans sovtid under cirka 1/3 av dygnets timmar, och högre andel hos yngre barn, förefaller ha varit relativt oförändrad under lång historisk tid. Detta sömnmönster har därmed rimligen varit gynnsamt för människans utveckling och överlevnad som art. Men obruten sömn hela natten var sannolikt inte vanligt. I det förindustriella samhället tycks det ha varit vanligt med bimodal sömn eller tvåskiftssömn med en vakentid mitt i natten på 1–2 timmar. Man gick till sängs när det blev mörkt och hade en vakenperiod efter cirka 4 timmar. Vakentiden fylldes av olika aktiviteter som påfyllning av ved i eldstad, nattmål, tillsyn av djuren och sociala aktiviteter varefter en andra sömnperiod inträffade. Denna sömnrytm var inte så sällan förenad med eftermiddagslur. Liknande historiska data är beskrivna av den amerikanske historieforskaren Roger Ekirch (1,2). I experiment där

människor själva fick bestämma sin dygnsrytm sågs utveckling mot bimodal sömnrytm (3).

Samsovande var regel åtminstone hos allmogen i det förindustriella samhället. Sovplatser fanns samlade i stugan och det var vanligt med väggfasta krypin där sängplatser delades. Små barn sov med föräldrar, äldre barn med varandra eller med tjänstefolk. Spädbarn sov i vaggor som kunde hängas upp i taket. Det innebar att även barnen sannolikt deltog i vakenaktiviteter i ett bimodalt sömnmönster. Under sommartiden kunde man använda fler boningar som stallbyggnad, gårdshus eller fäbodrar som innebar andra samsovandemönster.

”Sömnbrist förknippas med risk för ohälsa”

I det förindustriella samhället inramades och styrdes tillvaron av dygnets växlingar. Industrialismen, utvecklingen mot fler tätbefolkade områden och belysning inom- och utomhus har gett nya förutsättningar för vår dygnsrytm. Väckerklockan har också bidragit liksom de fasta arbetstidernas inrutning av dygnet. Till det kommer nu också den digitala revolutionen som ger oss stora möjligheter att arbeta var och när som helst. I vår postmoderna tid lever vi i 24-timmars-samhället där många samhällsaktiviteter måste fungera dygnet runt. Vi kan arbeta på natten och sova på dagen. Samhällsutvecklingen har därmed påverkat våra sömnvanor på många sätt. Det som uppfattas som naturligt eller vanligt förekommande för sömn och dygnsrytm skiftar därmed över tid. Och det gäller också barns sömnvanor.

I vår tid är det vanligt att sömn problematiseras både hos barn och vuxna och inte bara betraktas som en naturlig och hälsosam del av våra liv. Sömnbrist förknippas med risk för ohälsa. Läkeemedel mot sömnbesvär används av allt fler, både bland unga och vuxna. Föräldrars oro för att barn sover för lite är inget som är nytt för vår moderna tid. Matriciani och medarbetare (4) har i en historisk översikt visat att oron för sömnbrist hos barn funnits också under slutet av 1880- och början av 1900-talet (5,6).

Nu finns omfattande dokumentation och kunskap om hur viktig sömnen är för barns normala utveckling och att sömnbrist och andra sömnstörningar associeras till olika hälsoproblem hos barn. Det gäller internaliserade problem (till exempel nedstämdhet och oro), externaliserade symtom (exempelvis beteendestörning), uppmärksamhetsproblem och fysiska symtom (såsom övervikt) (7,10). Frågan om orsak och verkan kan diskuteras. Sömnbrist kan bidra till olika psykiska och fysiska symtom men ibland är sömnproblemen mer direkt kopplade till symtombilden vid den psykiska störningen, exempelvis vid egentlig depression, adhd och autismspektrumstörningar (AST).

Över en längre historisk tid tycks sömntiden hos barn ha minskat. I en översikt för åren 1897 till 2009 visas att den totala sömntiden per dygn för barn minskat med drygt en timme i de flesta studerade länderna (11). Barn i alla åldersgrupper i Asien sover 60–120 minuter kortare tid varje dygn jämfört med barn i Europa och 40–60 minuter kortare tid än barn i USA (12). Liknande data kan tala för att olika kulturers livsstil och föräldra-barnrelationer ger olika sovtid hos barn även om genetiska aspekter också kan påverka utfallet.

Vad som är den optimala sömntiden för barn skiljer sig mellan åldrarna. I observationsstudier av normalt sömnmönster i en stor barnpopulation från många länder framgår att barn sover i genomsnitt 12,8 timmar under spädbarns-året, 11,9 timmar i förskoleåldern och 9,2 timmar i låg- och mellanstadieåldern (13). Barn från Asien sov cirka 1 timme kortare än barn från Australien, USA och Europa. I åldersgrupperna 13, 18 och 22 år finns data från USA som visar en medelsömntid på 8,5 och 7,3 respektive 8,5 timmar (14). Sömntiden minskade således under tonåren men ökade igen hos unga vuxna. På individnivå behöver inte genomsnittlig sovtid vara något tillförlitligt mått på vad som är hälsomässigt optimalt. Det finns studier som visar en omvänd U-formad kurva när man jämför sömntid med akademisk prestation, där kort och lång sömn gav sämre utfall. I populationsstudier ses sömntidsskillnader hos barn med variation på 60 minuter under skolveckor och 90 minuter på helger. Det kan tala för skillnader i individuella sömnbehov lika väl som olika livsstilar. I de flesta moderna samhällen finns i dag en diskussion om barns sömnbehov och sömnproblem och konsekvenser av sömnbrist vilket får ses i ljuset av att sömnproblem tycks öka i den unga befolkningen (15). I vårt land finns ökad frekvens av sömnproblem hos unga parallellt med att psykisk ohälsa i stort har ökat, framför allt i tonårsgruppen och hos unga vuxna (16).

Vad påverkar sömnen hos barn i dagens svenska samhälle?

Psykisk och fysisk ohälsa

Den psykiska hälsan har försämrats hos unga i Sverige sedan 1980-talet. Det handlar främst om självrapporterade symptom som till exempel nedstämdhet, ångslan, sömnproblem samt smärtproblematik. Vid självrapporterad oro, ångslan och ångest i tonåren finns samtidigt sömnproblem hos cirka hälften, både hos flickor och hos pojkar. Men i princip all psykisk sjukdom kan innebära påverkan på sömnen. Under senare år ses en utplaning och viss minskning av frekvensen psykisk ohälsa hos unga (17). I ett europeiskt perspektiv självrapporterar svenska tonåringar bland de högsta frekvenserna av dessa problem. Noterbart är att också psykiatrisk slutenvård på grund av depression och ångest ökat tydligt hos tonåringar och unga vuxna under senare år, speciellt hos flickor (18). Man ser inte samma mönster hos yngre barn.

Sömnbrist kan leda till sämre psykisk hälsa, men psykisk sjukdom kan också innebära sömnstörning. Därför bör bedömning av samtidig psykisk sjukdom alltid finnas med när man ska bedöma sömnproblem hos barn. Det är inte ovanligt med kombinationen sömnproblem och värkproblem av funktionell natur, det vill säga magont, huvudvärk eller muskuloskeletal värk som inte kan förklaras av somatisk sjukdom. Dessa problem är inte ovanliga i samband med

upplevd stress i livet. Det är mindre sannolikt att fysisk sjukdom är orsak till ökningen av sömnproblem även om ökningen av allergisjukdomar skulle kunna bidra en del, till exempel på grund av kliande eksem eller andningshinder vid luftvägsallergi.

”Över en längre historisk tid tycks sömntiden hos barn ha minskat”

Stress

Stress förknippas med sömnproblem, vilket kan ses redan i späd ålder när barn som lever i stressmiljö, vid till exempel omsorgssvikt, kan reagera med sömnstörning. Stress av olika typ påverkar också sömnförmågan hos äldre barn och tonåringar. Stressreaktioner ger inte bara sömnpåverkan. Hos små barn finns ofta samtidigt uppfödningssproblem och beteendeförändringar, exempelvis rastlöshet och humörförändring som gnällighet och hos lite äldre barn också magont och huvudvärk. Andra barn kan få ett mer utagerande beteende. I tonåren kopplas stressreaktioner ihop med flera olika psykiska symptom som nedstämdhet, aptitförändringar, ångestproblematik, magont, huvudvärk, utagerande beteende eller självdestruktivitet, men det är också vanligt att sömnstörning är en del av stressreaktionsmönstret.

Det finns etablerad kunskap om olika psykosociala stressfaktorer som bristande omsorg, anknytningsproblem, barnmisshandel, sexuella övergrepp, psykisk sjukdom eller missbruk hos föräldrar, vårdnadstivster och hög konfliktnivå i familjen. De flesta av dessa riskfaktorer behöver inte ha ökat över tid och kan inte övertygande förklara ökningen av sömnproblem hos barn och tonåringar. Självskattade relationer till föräldrar tycks snarast ha förbättrats över tid i Sverige (19).

När det gäller spädbarn kan osäkerhet i samspel och omvårdnadsroll hos föräldrar påverka barns sömnsituation. Överstimulering, för mycket uppmärksamhet och feedback, matning i situationer när barnet borde bli lugnad och tryggad med annan återkoppling kan vara del i en ond cirkel som förknippas med flera nattliga uppvaknanden och matningar. Kanske finns det mer osäkerhet hos småbarnsföräldrar i dag. Överstimulering diskuteras också när det gäller vissa skolbarn som har fritidsschemat fulltecknat med olika aktiviteter. Det är naturligtvis bra att barn ägnar sig åt olika fysiska aktiviteter och får träffa andra barn, särskilt om det är barnets behov som styr och det går att hitta aktiviteter som passar för ett visst barn. Men när det blir för kravfyllt, tidspressat och inte i barnets eget intresse kan det bli stressfyllt. Skolan är generellt en friskfaktor för barn, en bas för nyfikenhet, lärande, relationsskapande och viktig för att skapa sammanhang i tillvaron. Men för många barn kan skolan bli en stressfaktor. I Skolverkets undersökningar ”Attityder till skolan” år 2000 och 2009 besvarades frågan ”Hur ofta känner du dig stressad i skolan?” med ”Alltid” eller ”Oftast” (2000 respektive 2009) av 34 och 36 % av flickorna och 29 och 27 % av pojkarna i årskurs 7–9. I gymnasiet hade pojkarna liknande siffror medan siffrorna för flickorna då ökat till 55 och 50 %. Vid intervjuer av skolungdomar om stress i

deras liv tillhör skolan den mest stressframkallande faktorn (20). Ungdomar förknippar skolstress med mycket hemarbete, många prov, betygshets, stort eget ansvar för sin skolgång, för lite vägledning av lärare och svårt att hinna med önskvärt kamratumgänge och andra fritidsintressen.

I dagens kunskapssamhälle krävs gymnasieutbildning för bra förutsättningar att få ett arbete. Cirka 20 % har problem med ofullständiga betyg och kommer inte in på vanliga gymnasieprogram. Skolmisslyckande associeras med olika sociala och psykiska problem. I detta ryms ytterligare en stressfaktor för moderna ungdomar varav en hel del har funktionsproblem som borde ha föranlett fler stödinsatser i skolan. En annan stressfaktor som ungdomar nämner är prestationskrav och valfrihetssamhället. Media och reklam beskrivs också som en stressfaktor.

Mobbning diskuteras i dag mycket som en allvarlig stress, men det finns inga hållpunkter för att mobbning har ökat över tid. Men mobbning är när den förekommer en stark stressfaktor för barn. Liknande gäller för skilsmässor som inte har ökat i Sverige de sista 30–40 åren men kan drabba enskilda barn med stor stress, särskilt vid vårdnadstvister.

Sociologiska förklaringar till stress och psykisk ohälsa hos dagens ungdomsgeneration knyts bland annat till värderingsteorier. Sverige intar en extremposition när det gäller modernitet i avseende på sekulär-rationell värdegrund och betoning av individens självförverkligande. Ungdomar i vårt samhälle har höga lyckoideal och ser många möjligheter, och då finns också risk för besvikelse och känsla av misslyckande när man inte når sina förväntningar (21).

”En positiv livsstilsfaktor för sömnen är fysisk aktivitet”

Skolschemat är inte anpassat till ungdomar

Under tonårstiden lägger sig tonåringar senare på kvällen men stiger upp samma tid på morgonen under skoldagarna. Det kan vara naturligt att tonåringar av sociala skäl lägger sig senare då de har mer aktiviteter och intressen som håller dem vakna. Emellertid finns också en biologisk bakgrund då det under puberteten sker en fysiologisk påverkan av sömnen som ger en förskjutning av 24-timmarsrytmen för vakenhet/trötthet/sömn. Detta innebär att tiden till trötthet fördröjs och sovtiden på morgonen förlängs motsvarande tid. Även andra biologiska rytmer påverkas, till exempel kroppstemperaturen. Denna förskjutning av den biologiska klockan gäller fram till cirka 20 års ålder (22). I praktiken betyder detta att många tonåringar sover för kort tid. En hel del tonåringar pendlar långa sträckor från hemmet till gymnasieskolor vilket ytterligare förkortar sovtiden. Förutom läsläsning och fritidsaktiviteter har TV, dator, mobil och läsplattor påverkat läggtiderna under senare år. Frågan om senare skolstart för ungdomar diskuteras på många håll i världen. Det finns forskning som visar att senare skolstartstid för tonåringar kan förbättra sömn och psykisk hälsa hos skolungdomar (23,24).

Informationssamhället

Vi lever i ett nytt paradigm, informationssamhället, som ger stora förändringar av vårt livsmönster. Vi ser nya och intressanta möjligheter att utveckla arbetsformer, kommunikation, media, utbildning, sjukvård, kultur, nöjen och helt nya företagsområden skapas. Utvecklingspotentialen är enorm och det är svårt att förutse vad tekniken kan bidra med inom bara tiotalet år. Men nu diskuteras också problem med den digitala revolutionen. Om frågan begränsas till barn och ungdomar finns redan en hel del litteratur på området som handlar om sömnproblem och informationsstress.

I en enkätstudie på en gymnasieskola i Stockholm 2013 sågs följande mönster för skolveckans dagar:

- 30 % av pojkarna och flickorna sover mindre än 6 timmar
- 10 % av pojkarna och 22 % av flickorna vaknar av olika skäl 5–10 gånger/natt
- 31 % av pojkarna och 49 % av flickorna svarar på SMS/mobilamtal på natten
- vanligaste aktiviteterna innan sänggåendet är för 60 % av pojkarna datorspel/nät surf/TV och för 50 % av flickorna nät surf/TV.

Andra aktiviteter var plugg (mest flickor), träning, läsning, kompisar, fest och uteaktiviteter. Sex timmars sömn hos 1/3 av ungdomarna är cirka 2 timmar mindre än den sömn som rekommenderas i åldersgruppen.

I ett flertal studier finns belägg för att datorspel, TV-tittande och nät surfande associeras med senare insomningstid och kortare sömntid (25,26). Förutom mindre sömntid när man har sena dator-/TV-aktiviteter på kvällarna, så finns också risken att skärmljuset påverkar melatoninproduktionen (27). I kliniskt arbete med barn som har funktionshinder som adhd och AST, finns erfarenhet av att många av dessa barn har ett starkt intresse för digitala medier. De kan tillbringa många timmar i olika skärmaktiviteter. För barn med adhd och AST finns inte sällan också sömnstörningar kopplade till funktionshindren. Många föräldrar får ta konflikter med barnen och sätta upp tidsregler för dator- och TV-bruk.

Andra livsstilsfaktorer som kan påverka sömnen

Det finns intressanta kopplingar mellan koffeinintag och datorspel. Det gäller inte bara vid så kallade LAN-träffar när man vill vara vaken många timmar utan också vardagsanvändning av datorspel kopplas till koffeinintag (28). Alkohol och droger kan ge sömnproblem och bruket har ökat konstant hos ungdomar sedan 50 år, men det har blivit en utplaning på hög nivå under senare år. Ett stort antal internetdroger som kan påverka bland annat sömnen har beskrivits, men kunskaperna om dessa är bristfälliga och drogerna förändras dessutom ständigt. En positiv livsstilsfaktor för sömnen är fysisk aktivitet (29).

Beskrivna livsstilsfaktorer kan samvariera så att ungdomar som tillbringar mycket tid vid datorn dricker mer koffeinhaltiga drycker och är mindre fysiskt aktiva. Alkoholbruk, andra droger liksom nikotinbruk kan också vara associerade till varandra och även till koffeinintag och mindre fysisk aktivitet. Sociodemografiska faktorer måste också beaktas då negativa livsstilsfaktorer har koppling till socioekonomisk utsatthet (30).

Konklusion

Det är intressant att ett fundamentalt och naturligt mänskligt beteende som sömn nu problematiseras och diskuteras i så många sammanhang. Till viss del beror det på att vi lever i en tid där det tycks vara svårare att upprätthålla bra rutiner för så kallade naturliga funktioner. Olika riskfaktorer på samhällsnivå har också betydelse. Den minskade sovtiden hos barn är en allvarlig signal som borde vara i fokus för preventiva åtgärder. Det krävs insatser på flera nivåer. När det gäller prevention av övervikt och alkoholanvändning hos barn finns evidens för föräldragrupsintervention. Sömnproblem hos barn borde kunna svara på liknande stödmodeller. När det gäller tonårsgruppen kan tonårsgruppsprogram liknande dem som används för prevention av beteendeproblem och emotionella problem diskuteras.

Referenser

- Ekirch RA. Sleep we have lost: Pre-industrial slumber in the British Isles. *The American Historical Review* 2001;106: 343–86.
- Ekirch RA. *At Day's Close: Night in Times Past*. Published by WW Norton & Co, New York, 2006.
- Wehr TA. In short photoperiods, human sleep is biphasic. *J Sleep Res* 1992;1:103–7.
- Matricciani LA, Olds TS, Blunden S, et al. Never enough sleep: a brief history of sleep recommendations for children. *Pediatrics* 2012;129:548–56.
- Johnson N. Habits of work and methods of study of high school pupils in some cities in Indiana. *The School Review* 1899;7:257–77.
- Terman L, Hocking A. The sleep of school children: Its distribution according to age, and its relation to physical and mental efficiency. *J Educ Psychol* 1913;4:138–47.
- Liu X. Sleep and adolescent suicidal behavior. *Sleep* 2004;27:1351–8.
- Chaput JP, Tremblay A. Does short sleep duration favour abdominal adiposity in children? *Int J Pediatr Obes* 2007;2:188–91.
- Paavonen EJ, Porkka-Heiskanen T, Lahikainen AR. Sleep quality, duration and behavioral symptoms among 5–6-year-old children. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009;18:747–54.
- Short MA, Gradsar M, Lack LC, et al. The impact of sleep on adolescent depressed mood, alertness and academic performance. *J Adolesc* 2013;36:1025–33.
- Matricciani L, Olds T, Petkov J. In search of lost sleep: secular trends in the sleep time of school-aged children and adolescents. *Sleep Med Rev* 2012;16:203–11.
- Olds T, Blunden S, Petkov J, et al. The relationships between sex, age, geography and time in bed in adolescents: a meta-analysis of data from 23 countries. *Sleep Med Rev* 2010;14:371–8.
- Galland BC, Taylor BJ, Elder DE, et al. Normal sleep patterns in infants and children: a systematic review of observational studies. *Sleep Med Rev* 2012;16:213–22.
- Maslowsky J, Ozer EJ. Developmental Trends in Sleep Duration in Adolescence and Young Adulthood: Evidence From a National United States Sample. *J Adolesc Health* 2013.
- Carskadon MA. Sleep difficulties in young people. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:597–8.
- Hagquist C. Discrepant trends in mental health complaints among younger and older adolescents in Sweden: an analysis of WHO data 1985-2005. *J Adolesc Health* 2010;46:258–64.
- Hagquist C. Ungas psykiska hälsa i Sverige – komplexa trender och stora kunskapsluckor. *Socialmedicinsk tidskrift* 2013;90:671–83.
- Socialstyrelsen. *Folkhälsorapport 2009*. www.socialstyrelsen.se
- Wängby M, Magnusson D, Stattin H. Time trends in the adjustment of Swedish teenage girls: a 26-year comparison of 15-year-olds. *Scand J Psychol* 2005;46:145–56.
- Ungdomar, stress och psykisk ohälsa. Analyser och förslag till åtgärder. SOU 2006:77.
- Inglehart R. Globalization and Postmodern Values. *The Washington Quarterly* 23:1;215–28.
- Hagenauer MH, Perryman JI, Lee TM, et al. Adolescent Changes in the Homeostatic and Circadian Regulation of Sleep. *Dev Neurosci* 2009;31:276–84.
- Boergers J, Gable CJ, Owens JA. Later school start time is associated with improved sleep and daytime functioning in adolescents. *J Dev Behav Pediatr* 2014;35:11–7.
- Owens JA, Belon K, Moss P (2010). Impact of delaying school start time on adolescent sleep, mood, and behavior. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:608–14.
- Nuutinen T, Ray C, Roos E. Do computer use, TV viewing, and the presence of the media in the bedroom predict school-aged children's sleep habits in a longitudinal study? *BMC Public Health* 2013;13:684.
- Van den Bulck J. Television viewing, computer game playing, and Internet use and self-reported time to bed and time out of bed in secondary-school children. *Sleep* 2004;27:101–14.
- Sroykham W, Wongsawat Y. Effects of LED-backlit computer screen and emotional selfregulation on human melatonin production. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2013;2013:1704–7.
- Calamaro CJ, Mason TB, Ratcliffe SJ. Adolescents living the 24/7 lifestyle: effects of caffeine and technology on sleep duration and daytime functioning. *Pediatrics* 2009;123:e1005–10. doi: 10.1542/peds.2008-3641.
- Lang C, Brand S, Feldmeth AK, et al. Increased self-reported and objectively assessed physical activity predict sleep quality among adolescents. *Physiology & Behavior* 2013;15:46–53.
- McKnight-Eily LR, Eaton DK, Lowry R, et al. Relationships between hours of sleep and health-risk behaviors in US adolescent students. *Prev Med* 2011;53:271–3.



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Klassifikation av sömnstörningar hos barn

Hans Smedje

Sammanfattning

Behandling av sömnbesvär hos barn ska följa samma grundläggande principer som annan hälso- och sjukvård: om möjligt ska sömnproblem och sömnstörningar förebyggas, och när man behandlar, eller avstår att behandla manifesta sömnproblem, ska barnets sömnstörning vara korrekt kartlagd och diagnostiserad.

Detta kapitel tar upp sömnens utveckling under uppväxten, samt vissa aspekter av förebyggande och behandlande åtgärder. Fokus ligger dock på presentation av de olika huvudgrupperna av sömnstörningar: insomnier (sömnlöshet), sömnrelaterade andningsstörningar, hypersomnier (onormal sömnhet), dygnsrytmstörningar, parasomnier (oönskade fenomen vid sömn som exempelvis sömngång), samt motoriska sömnrelaterade störningar (exempelvis *restless legs* och rytmiska rörelser under sömn). Dessutom berörs psykiska och fysiska hälsoproblem och sociala faktorer som kan vara associerade med de olika sömnstörningarna, samt differentialdiagnostik.

Klassifikationen av sömnstörningar som används här utgår från *The International Classification of Sleep Disorders (ICSD)*. Det ska dock noteras att ICSD ligger till grund för avsnittet om sömnstörningar i den nyligen publicerade *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth edition (DSM-5)*. DSM-5 har stor spridning inom svensk sjukvård, och i manualen kan kliniskt verksamma i sin kliniska vardag finna mera information om de kriterier som definierar de sömnstörningar som tas upp här.

Inledning

Barn och ungdomar behöver sömn för att må väl och för att kropp och hjärna ska utvecklas och fungera optimalt. Till exempel produceras merparten av tillväxthormon, och neuronala system återställs så att förmågor som koncentration och minne kan vidmakthållas, under sömn (1). Sömnbrist kan försämra barns kroppsliga hälsa, sinnesstämning, kognitiva funktioner och förmåga att kontrollera impulser, och har kopplats till ökad risk för olycksfall och ökad risk för övervikt (2,3). Sömnproblem kan bero på psykologiska, somatiska och/eller sociala faktorer. Exempel på sociala faktorer kan vara om föräldrar inte förmår ge sitt barn grundläggande omsorg, trygghet och ramar. Det är dock också viktigt att hålla i minnet att barns sömnproblem kan leda till att föräldrar blir utvakade och att detta i sig kan försämra relationen mellan barn och förälder (4).

Sömn vid olika åldrar

0–3 månader

Nyfödda fullgångna barn sover 16–17 timmar per dygn, men så stora variationer som 10–19 timmar har beskrivits (5). Dygnsrytmen följer hunger/mättnad och har ännu inte anpassats till dag/natt, det vill säga ljus/mörker. Det är viktigt att tidigt skapa tydliga och säkra sömnrutiner. För att minska risken för plötslig spädbarnsdöd rekommenderas föräldrar att

- låta spädbarnet sova på rygg
- själva avstå från nikotin
- se till att barnets ansikte är fritt
- att barnet är lagom varmt och kan röra sig
- att betänka att spädbarn under tre månader sover säkrast i egen säng.

Barnet bör också ammas om det är möjligt, och napp kan användas när barnet ska sova.

”Sömnproblem kan bero på psykologiska, somatiska och/eller sociala faktorer”

3–12 månader

Barnet sover 9–12 timmar per natt och 2–4 tupplurar om 30 minuter till 2 timmar. Vid 2–3 månaders ålder börjar dygnsrytmen anpassas till dag/natt och vid 9 månader kan cirka 75 % sova ”genom natten”, det vill säga från cirka midnatt till klockan 05.

1–3 år

Sömnbehovet är 12–14 timmar per dygn och barnet sover nu mest nattetid. Regelbundna sömnrutiner kan motverka insomningsproblem och nattliga uppvaknanden. Under denna utvecklingsperiod ökar barnets självständighet och egna vilja, men också benägenheten att känna rädsla inför sömnen och natten.

3–5 år

Sömnbehovet är 11–12 timmar per dygn. Vid 4 års ålder är de flesta vakna hela dagen, men minst 10 % behöver fortfarande en sovstund på dagen (6). Parasomnier och sömnrelaterade andningsstörningar som snarkning och apné är exempel på sömnstörningar som förekommer.

6–12 år

Sömnbehovet är 10–11 timmar och dagsömnhet är ovanligt. Under utvecklingsperioden går de flesta från att vara kvällströtta och morgonpigga till att bli mera ”tonårsmässiga” i sitt sömnmönster. Under denna period finns risk för att föräldrar börja tappa greppet om sitt barns sömnbehov, sömnvanor och sömnproblem.

Tonår

Sömnbekovet är cirka 9 timmar, men många sover för lite och oregelbundet. Att ta igen skolveckans sömnskuld under helger – ofta med sömn långt in på förmiddagarna – kan leda till insomningsvårigheter söndag kväll och svår morgontrötthet måndag morgon. För vissa bidrar detta till störd dygnsrytm. Stöd och ramar från föräldrar kan motverka dessa svårigheter vilka annars kan leda till försämrad livskvalitet för tonåringen (7).

Klassifikation av sömnstörningar

Bakgrund

Kännedom om den neurofysiologiska metoden polysomnografi (PSG) kan underlätta förståelsen av vissa sömnstörningar. PSG innefattar samtidig registrering av EEG (elektroencefalogram), EMG (elektromyogram) och EOG (elektrookulogram). Fyra olika sömnstadiet i återkommande cykler om en till två timmar avlöser varandra under en normalnatt (8). De tre första sömnstadierna i en sömncykel benämns *slow wave sleep* (SWS); stadium I är ytligast och stadium III är djupast. Det fjärde sömnstadiet är REM-sömn, med snabba EEG-vågor, snabba ögonrörelser och nära nog paralyserad viljestyrd muskulatur (9). PSG, eller modifikationer av PSG, till exempel med samtidig registrering av andning under sömn, behövs ibland för identifiering av sömnstörningar. Det kan även krävas andra specialundersökningar än PSG för att identifiera vissa typer av sömnstörningar. I klinisk vardag är noggrann anamnes viktigast vid utredning av sömnproblem. Frågeformulär och sömndagbok är ofta värdefulla och lättillgängliga hjälpmedel som kan vara ett stöd för bedömningen.

Internationella system för klassifikation av sömnstörningar

The International Classification of Sleep Disorders, version 2 (ICSD-2) beskriver så många som ett åttiotal sömndiagnoser (10). Sömnstörningar kan dessutom vara svårfångade diagnoser. Behandlande läkare och annan vårdpersonal behöver dock alltid ha ett gott grepp om vilken typ av sömnstörningar det är man behandlar eller avstår från att behandla. Exempelvis kan läkemedelsbehandling vara indicerat eller kontraindicerat beroende på sömndiagnos. Klassifikationerna av sömnstörningar i *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth edition* (DSM-5), har ICSD-2 som viktig referenspunkt (11). Nedan presenteras de viktigaste huvudgrupperna av sömnstörningar enligt ICSD-2.

Insomni (sömnlöshet)

Insomni innefattar insomningsvårigheter, nattliga uppvaknanden, för tidigt uppvaknande eller dålig sömnkvalitet som påverkar välbefinnande och funktionsförmåga (10,11). Insomni är vanligt vid stress, ångest (inklusive rädsla för natten), depression eller somatisk sjukdom, eller vid andra sömnstörningar, exempelvis dygnsrytmstörning (12). Även otydliga och oregelbundna sömn-/vakenhetsrutiner kan orsaka insomni (13). Insomni och andra sömnstörningar är mycket vanligt hos barn med adhd-symtom och trots- eller

ångestproblematik (14). Även vid autismspektrumtillstånd är insomni vanligt och beror ibland på ångest eller på vantrivsel med vardagslivet i skolan (15). Handläggningen av insomni innefattar att bedöma om det finns annan sömnstörning som orsakar eller komplicerar sömnlösheten. KBT-baserad behandling hjälper många med insomni. Läkemedelsbehandling används ofta vid insomni, men det råder brist på evidens inom området (16).

”Insomni och andra sömnstörningar är mycket vanligt hos barn med adhd-symtom och trots- eller ångestproblematik”

Sömnrelaterade andningsstörningar (SRA)

En viktig utgångspunkt när det gäller sömnrelaterade andningsstörningar (SRA) är att läkemedel, till exempel många hypnotika, som kan hämma barnens andning är kontraindicerade. Remiss till specialist är angelägen vid misstanke om SRA.

SRA innefattar huvudsakligen två grundtyper (10,11). Den vanligaste typen av SRA är tillstånd som medför att de övre luftvägarna täpps till (obstrueras) under sömn, till exempel obstruktiv sömnapné (OSA). Orsaken till SRA av obstruktiv typ kan vara stora halsmandlar eller körtel bakom näsan. Den mindre vanliga typen av SRA är central sömnapné, vilken oftast beror på att andningsmuskulaturen får för svaga signaler från hjärnan eller på att andningsmuskulaturen i sig själv är svag. Barn med neurologiska sjukdomar eller flerfunktionshinder har hög risk för SRA av central typ. Obstruktiv och central apné kan också förekomma samtidigt hos ett och samma barn, vid till exempel Downs syndrom.

Symtomen vid SRA av obstruktiv typ är ansträngd andning, i typiska fall med snarkningar och andningsuppehåll (17). Ofta sover barnet oroligt, ligger med tillbakadraget huvud och är svettigt. Vid central apné kan symtomen vara mer svårtolkade; grundproblemet är andningsuppehåll eller försvagad andning utan efterföljande kompensatoriskt ansträngd andning som vid obstruktiv SRA. Barn med SRA i form av central apné kan vara cyanotiska eller bleka under sömn och lider mycket ofta av dagsömnighet. Milda former av SRA hos för övrigt friska barn kan påverka deras kognition, motionsreglering och livskvalitet, svåra former påverkar utveckling och tillväxt.

Hypersomnier

Hypersomnier är tillstånd med dagsömnighet eller generellt ökat sömnbekov (10,11) som inte förklaras av för kort eller för dålig nattsömn. Identifiering av dagsömnighet hos barn kan försvåras av att barn kan reagera med irritabilitet eller överaktivitet snarare än tydlig sömnighet. Neurofysiologisk objektivisering av dagsömnighet utförs med multipelt sömnlåtenstest (MSLT) då patienten dagtid vid 4–5 tillfällen får

lägga sig 20 minuter för att sova samtidigt som PSG utförs. MSLT utförs vanligen endast vid frågeställningen narkolepsi. Handläggning av narkolepsi är beskriven i ett separat kunskapsdokument från Läkemedelsverket (18). Hypersomni är inte ovanligt bland unga med depression och förekommer i efterföljandet av trauman som hjärnskavning. Menstruationsassocierad hypersomni som drabbar unga kvinnor, och Kleine-Levins syndrom är mycket ovanliga former av periodiska hypersomnier (19).

”Sömngång och nattskräck har ofta en ärftlig komponent”

Dygnsrhythmtörningar

Den ”biologiska klockan” är känslig för ljus och mörker och prioriterar sömn till natt, och vakenhet till dag. Vid dygnsrhythmtörningar är sömn och vakenhet i otakt med socialt önskvärda tider och reguljärt 24-timmarsdygn.

Den vanligaste typen av dygnsrhythmtörning är senarelagd sömnfas. Diagnosen *Delayed Sleep Phase Disorder* (DSPD) kan ställas om rytmstörningen är varaktig och medför funktionsnedsättning (11). Vid DSPD sover patienter ofta från cirka klockan 03 till lunchtid och de har svårt att somna och att vakna tidigare. Mycket talar för att förekomsten av DSPD har ökat under senare år (20). Troligen beror ökningen åtminstone delvis på att dataspel eller annan elektronik håller många aktiva och exponerade för ljus nattetid. DSPD debuterar oftast under tonåren och försvårar skolgång och psykosocial anpassning. Tillståndet kan ha en ärftlig komponent. I sällsynta fall debuterar problemet i yngre år och kan då försvåra anpassningen till skolan redan under de första skolåren. DSPD är ofta associerad med depression eller annan psykosocial problematik (21). Det är ibland svårt att avgöra vad som är orsak och verkan när det gäller sömnen och den psykosociala problematiken. Exempelvis kan vantrivsel i skolan på grund av inlärningsproblem eller sociala samspelsproblem öka risken för att ”vända på dygnet”. Unga som vantrivs med det sociala livet i skolan beskriver ibland att deras bästa tid på dygnet är då de får vistas ensamma framför datorn nattetid. Behandlingsprincipen vid DSPD är i första hand beteendeförändrande åtgärder; bland annat gradvis tidigareläggning av uppstigning och sänggående. För att uppnå varaktig förändring krävs motivation, långsiktighet och ofta samarbete mellan patient, familj, skola och sjukvård. Associerade psykosociala faktorer behöver adekvat handläggning. Klinisk erfarenhet och visst vetenskapligt stöd talar för att melatonin, tillsammans med beteendeförändrande åtgärder, kan vara värdefullt (22,23). Dygnsrhythmtörningar diagnostiseras i klinisk vardag med stöd av anamnes och sömndagbok (tid för sänggående, insomning och uppvaknande registreras) förd under minst två veckor (10).

Parasomnier

Parasomnier är ett samlingsnamn för störande fenomen eller beteenden som uppträder vid insomning, under pågående sömn eller vid uppvaknande (10,11). Här beskrivs endast sömngång, nattskräck och mardrömmar.

Sömngång och nattskräck uppstår vanligen under den djupa SWS-sömnen i början av natten (10,11). Sömnstörningarna benämns även partiella uppvaknanden och karakteriseras av komplexa motoriska beteenden medan individens medvetande fortfarande ”sover”. De viktigaste skillnaderna mellan sömngång och nattskräck är ett större stresspåslag vid nattskräck och att en nattskräcksattack vanligen inleds med plötsligt skrik. Dagen efter nattskräck eller sömngång har barnet oftast amnesi för attacken. Föräldrar bör i samband med attacken helst lugnt underlätta för barnet att somna om. Vid sömngång och nattskräck rör sig barnet omedvetet om omgivningen, utan självbevarelsedrift. Sömngång är vanligast vid cirka åtta års ålder, åtminstone 20 % av alla barn går någon gång i sömnen, några procent har frekventa besvär (24). Nattskräck är något mindre vanligt. Sömngång och nattskräck har ofta en ärftlig komponent. Feber, föregående sömnbrist, vissa läkemedel, stress och så banala orsaker som att somna med fylld blåsa kan bidra till att utlösa attack av sömngång eller nattskräck. Sömngång och nattskräck fortsätter ibland under tonår och vuxenår och kan då vara ett betydande problem – det blir vanskligt att sova med andra eller borta från hemmet.

Sömngång och nattskräck kan oftast diagnostiseras utifrån anamnes. En ovanlig differentialdiagnos är epilepsi (25). Sömngång och nattskräck är alltså ofta isolerade, ärftligt betingade tillstånd, men möjligen är tillstånden något överrepresenterade hos barn med ångeststörningar, adhd och tics. Förstahandsåtgärder är att se över hemmets säkerhet och att undvika sömnbrist. Det saknas evidens för läkemedelsbehandling. Låga doser SSRI provas ibland när sömngång och nattskräck är ett svårt problem för tonåringar eller vuxna (26).

Mardrömmar uppträder under REM-sömn. Efter en mardröm blir barnet ofta klarvaket och kan då behöva tröst och försäkran om att det otäcka bara var en dröm. Det är normalt att barn har mardrömmar enstaka gånger, men frekventa och intensiva mardrömmar kan vara tecken på bakomliggande problematik (27).

Motoriska sömnrelaterade störningar

Restless legs-syndrom (RLS) och periodiska benrörelser (PLM) är två närbesläktade tillstånd som kan ge insomningssvårigheter eller försämrade sömnkvalitet (28). Symtom vid RLS är obehagliga förnimmelser i ben och armar som intensifieras kvällstid och som lindras vid rörelse. Diagnosen RLS ställs utifrån anamnes, för diagnos PLM krävs däremot PSG med samtidig tibialismyografi (10). Det finns ofta hereditet för RLS och PLM, men även järnbrist kan ha samband med tillstånden. Retrospektiva rapporter talar för att RLS kan debutera i barndomen, men man vet inte hur vanligt tillståndet är bland barn. Sannolikt är RLS överrepresenterat hos barn med adhd och ångeststörningar (29).

Ritmiska rörelser (*body rocking*) eller huvuddunkningar är relativt vanligt i samband med insomning eller nattliga uppvaknanden hos små barn upp till cirka 1,5 års ålder (30). Problemet kan dock fortsätta i högre ålder, som isolerat fenomen, som del av psykologisk eller neuropsykiatrisk problematik eller hos barn med andra funktionshinder (31). Handläggning är i första hand att polstra sängen så att barnet inte skadar sig. Huvuddunkningar kan vara intensiva. Evidens för farmakologisk behandling saknas.

Bruxism, att gnissla tänder under sömn, är vanligt, kan ha hereditär bakgrund, men kan också försämrats i perioder av stress. Samvariation med sömnrelaterad andningsstörning förekommer. Det finns risk för skada på tänderna vid bruxism, bettskena via tandläkare kan vara indicerad.

Referenser

1. Lee S-H, Dan Y. Neuromodulation of brain states. *Neuron* 2012;76:209–22.
2. O'Brien LM. The neurocognitive effects of sleep disruption in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2009;18:813–23.
3. Liu J, Zhang A, Li L. Sleep duration and overweight/obesity in children: review and implications for pediatric nursing. *J Spec Pediatr Nurs* 2012;17:193–204.
4. Lipton J, Becker RE, Kothare SV. Insomnia of childhood. *Current Opinion Pediatr*. 2008;20:641–9.
5. Galland BC, Taylor BJ, Elder DE, et al. Normal sleep patterns in infants and children: a systematic review of observational studies. *Sleep Med Rev* 2012;16:213–22.
6. Iglowstein I, Jenni OG, Molinari L, et al. Sleep duration from infancy to adolescence: reference values and generational trends. *Pediatrics* 2003;111:302–7.
7. Short MA, Gradisar M, Wright H, et al. Time for bed: parent-set bedtimes associated with improved sleep and daytime functioning in adolescents. *Sleep* 2011;34:797–800.
8. Grigg-Damberger MM. The AASM Scoring Manual four years later. *J Clin Sleep Med* 2012;8:323–32.
9. Brown RE, Basheer R, McKenna JT, et al. Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev* 2012;92:1087–1187.
10. The international classification of sleep disorders: diagnostic & coding manual. 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
11. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition, Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.
12. Owens JA, Mindell JA. Pediatric insomnia. *Pediatr Clin North Am* 2011;58:555–69.
13. Hysing M, Pallesen S, Stormark KM, et al. Sleep patterns and insomnia among adolescents: a population-based study. *J Sleep Res* 2013;22:549–56.
14. Corkum P, Davidson F, Macpherson M. A framework for the assessment and treatment of sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Clin North Am* 2011;58:667–83.
15. Allik H, Larsson J-O, Smedje H. Insomnia in school-age children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *BMC Psychiatry* 2006;6:18.
16. Younus M, Labellarte MJ. Insomnia in children: when are hypnotics indicated? *Paediatr Drugs* 2002;4:391–403.
17. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2012;130:714–55.
18. Läkemedelsbehandling av narkolepsi – ett kunskapsdokument. Information från Läkemedelsverket 2013;24(4):21–27.
19. Smedje H, Schwan S, Hallberg E, et al. Onset of Kleine-Levin Syndrome in association with isotretinoin treatment. *Acta Paediatr* 2010;99:946–8.20.
20. Saxvig IW, Pallesen S, Wilhelmsen-Langeland A, et al. Prevalence and correlates of delayed sleep phase in high school students. *Sleep Med*. 2012;13:193–9.
21. Gau SS-F, Shang C-Y, Merikangas KR, et al. Association between morningness-eveningness and behavioral/emotional problems among adolescents. *J Biol Rhythms* 2007;22:268–74.
22. Van Geijlswijk IM, Korzilius HPLM, Smits MG. The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: a meta-analysis. *Sleep* 2010;33:1605–14.
23. Eckerberg B, Lowden A, Nagai R, et al. Melatonin treatment effects on adolescent students' sleep timing and sleepiness in a placebo-controlled crossover study. *Chronobiol Int* 2012;29:1239–48.
24. Klackenber G. Somnambulism in childhood-prevalence, course and behavioral correlations. A prospective longitudinal study (6-16 years). *Acta Paediatr Scand* 1982;71:495–9.
25. Stores G. Aspects of parasomnias in childhood and adolescence. *Arch Dis Child*. 2009;94:63–9.
26. Lillywhite AR, Wilson SJ, Nutt DJ. Successful treatment of night terrors and somnambulism with paroxetine. *Br J Psychiatry* 1994;164:551–4.
27. Smedje H, Broman JE, Hetta J. Parents' reports of disturbed sleep in 5-7-year-old Swedish children. *Acta Paediatr* 1999;88:858–65.
28. Owens JA. Update in pediatric sleep medicine. *Curr Opin Pulm Med* 2011;17:425–30.
29. Pullen SJ, Wall CA, Angstman ER, et al. Psychiatric comorbidity in children and adolescents with restless legs syndrome: a retrospective study. *J Clin Sleep Med* 2011;7:587–96.
30. Hoban TF. Rhythmic movement disorder in children. *CNS Spectr* 2003;8:135–8.
31. Attarian H, Ward N, Schuman C. A multigenerational family with persistent sleep related rhythmic movement disorder (RMD) and insomnia. *J Clin Sleep Med* 2009;5:571–2.



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill **du** läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via tidningsredaktionen@mpa.se

Sömnsvårigheter under spädbarnsåret

Tor Lindberg

Sammanfattning

Sömnsvårigheter hos spädbarn förekommer hos 20–30 % från 3–4 månaders ålder. Det kan vara såväl svårigheter att somna in på kvällen som frekventa uppvaknanden nattetid, eller ofta en kombination av båda. Orsakerna kan delas in i medicinska och icke-medicinska av vilka de sistnämnda är dominerande. Förebyggande åtgärder, som tidig föräldrautbildning om barns sömn samt etablering av rutiner inför nattningen och sänggåendet, är viktigt. Någon metod som gäller för alla barn och familjer finns inte utan åtgärderna får utformas allt efter vad som passar den unika familjen. Viktigt är att barnet känner sig trygg och säker i sin säng.

Bakgrund

I alla tider har spädbarn och småbarn periodvis haft så pass svårt att sova hela natten att det upplevts som ett problem av föräldrarna. Stora internationella populationsstudier rapporterar att 20–30 % av föräldrarna till tre månader gamla barn upplever problem med barnets sömn (1). Det gäller dels att få barnet att somna och dels att barnet ofta vaknar nattetid. Hos äldre spädbarn och hos barn upp mot 2–3 års ålder är frekvensen av problemen desamma men med viss övervikt av att i 2–3-årsåldern få barnet att lägga sig och att somna.

Det finns kulturella skillnader vad gäller barns sömn och föräldrars upplevelser av sömnproblem. En stor tvärkulturell enkätstudie som täckte 17 länder från Asien, Europa, Australien och Nordamerika visade att asiatiska barn 0–3 år gick till sängs senare på kvällen och sov kortare tid under natten (2). Av de västerländska barnen somnade 57 % in själva i sin egen säng i motsats till endast 4 % av de asiatiska barnen (3). De asiatiska föräldrarna upplevde problem med barnens sömn i klart högre grad (56 %) än de västerländska föräldrarna (26 %) (4).

Under första decenniet på 2000-talet har barns sömnvanor diskuterats livligt i massmedia och på internet och avvikelser från att sova hela natten har vuxit till ett stort problem. I dagens 24-timmarsamhälle med små marginaler, ökade krav på föräldrar och med sämre stödjande nätverk, störs den lugna, invanda dygnsrytmen plötsligt av en tredje liten person som gör sin röst hörd även nattetid. Med internet som dominerande kunskaps- och informationskälla växer problemet på olika föräldraföra och bloggar där föräldrar diskuterar och utbyter erfarenheter. Ett problem måste numera lösas med en metod och helst ska det vara en så kallad *quick fix*-metod. Ett flertal sådana metoder, mer eller mindre väl underbyggda och mer eller mindre etiskt försvarbara, har sett dagens ljus.

Orsaker till sömnsvårigheter hos spädbarn

Sömnsvårighet i tidig ålder kan indelas i två huvudgrupper, dels den som orsakas av olika medicinska tillstånd och dels den som orsakas av icke-medicinska tillstånd, vilka i anglosaxisk litteratur kallas för *behavioral insomnia of childhood* (1).

De sömnproblem som orsakas av olika medicinska tillstånd är oftast väl definierade. Exempel på sådana tillstånd är

- tandgenombrott
- övre luftvägsinfektion
- akut otitis media eller sekretorisk otit
- urinvägsinfektion
- akut gastroenterit
- gastroesofageal refluxsjukdom/esofagit
- komjölsallergi
- hypertrofiska tonsiller, ofta i kombination med polyp bakom näsan
- klåda, atopisk dermatit.

Sömnproblemen vid dessa tillstånd försvinner som regel i och med att sjukdomen behandlats och läkt. Det finns dock en risk att barnets sömnrytm har störts så att sömnsvårigheten fortsätter och övergår till att bli icke-medicinsk.

De icke-medicinska sömnsvårigheterna kan indelas i

1. Att ha svårigheter med insomning på kvällen
2. Att vakna flera gånger nattetid med önskan om närhet och kontakt med förälder, en önskan som föräldern uppfyller genom att ge bröstet eller mat via nappflaska.

Inte sällan förekommer båda problemen samtidigt. Det är normalt att barn, liksom vuxna, har kortare perioder av uppvaknanden under sömnen och de flesta barnen sjunker av sig själva tillbaka in i sömnen igen medan andra barn behöver hjälp att somna om.

”20–30 % av föräldrarna till tre månader gamla barn upplever problem med barnets sömn”

Sömnmönster hos spädbarn

Före 3–4 månaders ålder styrs dygnsrytmen huvudsakligen av mat och skötningar, vilket ger sömnperioder på 2–4 timmar. Före denna ålder förekommer egentligen inte sömnsvårigheter av icke-medicinsk typ. Från 3 till 4 månaders ålder börjar sömnrytmen i den naturliga dygnsrytmen etablera sig och barnet sover i genomsnitt 14–15 timmar per dygn, uppdelat på perioder om 3–4 timmar under dagen och en längre period under natten kl 24–05. Med stigande ålder förlängs denna nattliga period och vanan att få mat via bröstet eller nappflaska så fort barnet vaknar försvinner successivt. Hos en del barn kan vanan att få ett nattmål stanna kvar, men efter 3–4 månaders ålder behövs inte något nattmål ur nutritionssynpunkt om barnet växer normalt.

Vid 1 års ålder sover barnet 12–14 timmar per dygn, varav en period på 10–11 timmar nattetid (5,6).

Upp mot 20–30 % av barnen har emellertid svårt att släppa kontakten med föräldern vid insommandet och hos dem försvinner inte heller vanan att ha kontakt med föräldern vid uppvaknanden under natten och få mat antingen i form av bröstmjolk eller i form av ersättning/välling. De känner ingen naturlig trygghet vid insommandet, inte heller vid uppvaknandet under natten. Detta kan bli grundorsaken för fortsatta sömnproblem hos små barn. Dessa sömnsvårigheter ger inte bara sekundära effekter på barnet som kan bli i obalans, irriterat och otillfreds dagtid, utan påverkar också interaktionen mellan förälder och barn och hela familjens vardagliga liv. Den trötta förälderns irritation och stress påverkar i sin tur omedelbart barnet som inte känner sig tryggt i sin säng och inte vågar somna. En ond cirkel är igång (7, 8).

”Forskare framhåller vikten av att samma procedur görs kväll efter kväll innan barnet ska sova”

Metoder att lösa barnets sömnsvårigheter

Medan olika metoder att få barnet att somna in och somna om själv vid uppvaknandet nattetid har diskuterats livligt under det senaste decenniet, så är forskarna överens om två saker som är till stor hjälp för att förebygga eventuell uppkomst av sömnsvårigheter hos barnet (1,5). Dessa två är:

1. Tidig information till föräldrarna om hur små barn sover.

Det är viktigt att de blivande eller de nyblivna föräldrarna undervisas i hur spädbarn och småbarn normalt sover, när den normala dygnsrytmen etableras och hur barnets normala sömnmönster ser ut. Denna information kan lämpligen ges redan i slutet av graviditeten eller strax efter barnets födelse.

2. Etablerande av rutiner inför sänggåendet.

Spädbarn och småbarn vill ha rutiner och alla forskare framhåller vikten av att samma procedur görs kväll efter kväll innan barnet ska lägga sig att sova (1,5). Det är av stor vikt att barnet får känslan av att dag är dag och natt är natt. Det vill säga att under dagen försiggår aktiviteter (undantag för förmiddagssömmen och eftermiddagssömmen hos de små), och att man successivt trappar ner på aktiviteterna timmen innan det är dags att lägga sig för natten. Man bör då undvika livliga lekar, att busa eller titta på TV/barnfilmer. Rutiner som att äta, bada, ha en skön stund tillsammans med sagoläsning eller godnattvisor, dämpad belysning och

eventuell mjuk insomningsmusik är viktiga. Och de ska göras på samma sätt kväll efter kväll, samma saga, samma sång etcetera. Föräldern ska prata om sängen som något positivt, som en trygghet och skön plats att ligga i, kanske med ett gosedjur eller snuttefilt.

De senaste 10–15 åren har flera olika metoder eller tillvägagångssätt för att få barn att somna utformats. Metoderna, som är mer eller mindre kontroversiella, har gått under olika fantasifulle namn. Grundtanken är att barnet ska lära sig att somna själv, lära sig sova i sin egen säng och att somna om igen då det vaknar under natten. Detta ska föräldrarna lära barnet genom att vänja av barnet från den betingade reflexen att somna in genom kontakten med föräldern eller genom att suga och få mat. Denna typ av avbetingning kan med de olika metoderna ske utan förälderns närvaro, med förälderns gradvisa närvaro eller med förälderns fulla närvaro. Utvärderingar har visat att interventioner att lära barnet att somna och sova hela natten enligt de olika metoderna har effekt, men också att det är lika effektivt med förälderns fulla närvaro i jämförelse med de metoder som förespråkar utan förälderns närvaro eller förälderns gradvisa närvaro (9–11).

Metoderna utan förälderns närvaro eller med gradvis närvaro samtidigt som barnets skrik och önskan till kontakt ignoreras har diskuterats och man har framfört att forskning saknas över hur dessa metoder påverkar såväl barnet som föräldrarna och deras inbördes relationer på lång sikt. Vi vet inte utan kan bara gissa hur barnets tillit till föräldern påverkas och hur anknytningen och interaktionen mellan barnet och föräldern blir (12). Dessa metoder som negligerar barnets känsla av övergivenhet och sätt att söka kontakt med föräldern är kränkande för barnet (12). Metoderna motarbetar dessutom den viktiga känslan för barnet att sängen är en trygghet och säker och skön plats att ligga i.

Metoden med förälderns fulla närvaro är därför att föredra. Barnet bör läggas vaket men däsigt och trött i sin säng och föräldern kan antingen sitta vid sidan om sängen eller ligga i sin säng vid sidan om barnets säng tills barnet somnat. På så vis känner barnet igen sig i sin egen säng och omgivningen då det vaknar till nattetid och finner då tryggheten av att kunna somna om själv. Så småningom känner sig barnet så tryggt att det kan somna in själv utan förälderns närvaro. Samsovning har rekommenderats för att stimulera amningen och minska sömnproblem. En svensk studie visade att samsovning vid 6 månaders ålder förekommer hos upp mot 20 % av barnen (13). Frågan om samsovningens vara eller inte vara har emellertid diskuterats i samband med den ökade risk för plötslig spädbarnsdöd som finns vid samsovning. Socialstyrelsen rekommenderar därför att spädbarn yngre än 3 månader ska sova på rygg i egen säng i föräldrarnas sovrum (14).



Riktlinjer för behandling av sömnsvårigheter hos spädbarn

Varje barn är unikt och så är även varje familj och föräldrarnas förhållningssätt. Därför finns det inte en metod som passar alla barn och familjer. Varje familj får komma fram till hur den på bästa sätt löser barnets sömnsvårigheter. Viktigt är att använda sunt förnuft och följa föräldrainsikten. Vissa riktlinjer, som varje förälder kan utgå ifrån och utforma på sitt sätt, kan ges. Dessa riktlinjer är:

- Information om barns sömn bör ges tidigt i föräldrastödet, antingen under slutet av graviditeten eller strax efter förlossningen.
- Successiv minskning av antalet måltider, särskilt nattetid, med målet att om barnet ökar normalt i vikt behövs inget nattmål efter fyra månaders ålder.
- Tydliggöra för barnet att dag är dag och natt är natt, trappa ner dagaktiviteten successivt inför nattningen och etablera rutiner för sänggåendet alltefter familjens vardagsrutiner.
- Lägga barnet vaket men trött i sin säng och ge barnet trygghet i sängen med föräldrarnas närvaro medan barnet somnar.
- Läkemedelsbehandling är inte aktuell.

Referenser

1. Owens JA, Mindell JA. Pediatric Insomnia. *Pediatr Clin N Am* 2011;58:555–69.
2. Mindell JA, Sadeh A, Wiegand B, et al. Cross-cultural differences in infant and toddler sleep. *Sleep Med* 2010;11:274–80.
3. Mindell JA, Sadeh A, Kohyama J, et al. Parental behaviors and sleep outcomes in infants and toddlers: a cross-cultural comparison. *Sleep Med* 2010b;11:393–9.
4. Sadeh A, Mindell J, Rivera L. "My child has a sleep problem": a cross-cultural comparison of parental definitions. *Sleep Med* 2011;12:478–82.
5. Ors M, Palm L. Sömn och vakenhet, I Barnmedicin (red. Hanseus K, Lagercrantz H, Lindberg T.) Studentlitteratur 4e uppl. 2012.
6. Henderson JMT, France, KG, Owens, JL, et al. Sleeping through the night: The consolidation of self-regulated sleep across the first year of life. *Pediatrics* 126; 2010, e1081, 1087.
7. Babcock, DA. Evaluating sleep and sleep disorders in the pediatric primary care setting. *Pediatr Clin N Am* 2011;58:543–54.
8. Sadeh A, Tikotzky L, Scher A. Parenting and infant sleep. *Sleep Med Rev* 2010;14:89–96.
9. Morgenthaler TI, Owens J, Alessi C, et al. Practice parameters for behavioral treatment of bedtime problems and night wakings in infants and young children. *Sleep* 2006;29:1277–81.
10. Mindell JA, Kuhn B, Lewin DS. Behavioral treatment of bedtime problems and night waking in infant and young children. *Sleep* 2006;29:1263–78.
11. Taylor DJ, Roane BM. Treatment of insomnia in adults and children; a practice-friendly review of research. *J Clin Psychol* 2010;66:1137–47.
12. Gustafsson LH, Lindberg T. Är sömnetoder kränkande för barnet? *Barnläkaren* 2011, nr 3, 16–17.
13. Möllborg P, Wennergren G, Norvenius SG, et al. Bed-sharing among six-month-old infants in western Sweden. *Acta Paediatr* 2011;100:226–30.
14. Socialstyrelsen, 2013. Minska risken för plötslig spädbarnsdöd. <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19300/2013-12-25.pdf>



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill du läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via tidningsredaktionen@mpa.se

Behandling av sömnstörningar hos i övrigt friska barn

Lars Palm

Sammanfattning

Sömnstörningar tillhör de vanligaste problem läkare möter i kontakten med barn och deras familjer. Det finns väldigt lite skrivet om behandling av sömnstörningar hos barn med sådan kvalitet att det kan ge stark vetenskaplig evidens.

Varje åldersperiod har sin typ av sömnsvårigheter och sin påverkan på dagvakenhet, både för barn, föräldrar och för omgivningen. Under de första levnadsåren dominerar oregelbunden sömn- och måltidsrytm och skrikighet, under småbarnsåren insomningsvårigheter och nattliga uppvaknanden och i tonåren störningar i dygnsrytmen. Efter de första levnadsåren och upp till puberteten är parasomnier och andningsrelaterade sömnstörningar mest framträdande tillsammans med sömnstörningar av mer tillfällig natur, i övrigt är sömnen ofta stabil. Mer långdragna sömnstörningar i denna ålder är i allmänhet relaterade till beteendeproblem eller svårigheter i barnets livssituation.

I tonåren tenderar ungdomarna att hålla sig vakna allt senare på kvällarna och därmed få otillräcklig sömn under skolveckorna. Tendensen förstärks av att man vill vara ständigt tillgänglig och aktiv i sociala medier och i spelvärlden. Sömnen hämtas igen under veckosluten. Enstaka ungdomar utvecklar en permanent förskjuten dygnsrytm som är svår att komma ur.

Det finns sällan anledning att behandla sömnstörningar hos barn med läkemedel.

Vid svår insomni bör bakomliggande mekanismer utredas och behandlingen ske i samråd med barnpsykiater.

Inledning

Vid handläggning av sömnsvårigheter hos barn är det, som vid all annan barnsjukvård, anamnesen som är den viktigaste delen för både diagnostik och behandling. Det är ett tidskrävande arbete att sortera ut remissens ofta vaga frågeställning om sömnproblem och klargöra ifall det rör sig om insomningsproblem, svårigheter att sova igenom natten, dagtrötthet, andningsrelaterad sömnstörning, dygnsrytmstörning, parasomni eller andra episodiska fenomen. Det är angeläget att förstå om det rör sig om sömnproblem som är sekundära till annan sjukdom, medicinering eller överkänslighet, om det är ett vanemässigt problem eller rör sig om ett barn som i grunden har svårt att finna en stabil sömn och om barnet i så fall har andra utvecklingsmässiga problem. Det långdragna anamnestagandet betalar sig dels genom att bedömningen blir riktigare, dels genom att familjens bearbetning av situationen fördjupas under samtalet och att förståelsen blir bättre för de åtgärder den behöver följa.

Läkemedel vid ospecifika sömnstörningar hos friska barn

Det finns sällan anledning att behandla sömnstörningar hos barn med läkemedel. Om läkemedelsbehandling ändå blir aktuell för att andra åtgärder är otillräckliga är urvalet av användbara läkemedel begränsat. Det finns inga systematiska genomgångar eller riktlinjer som talar för effektiv läkemedelsbehandling vid sömnstörning hos i övrigt friska barn och mängden studier av läkemedelsbehandling av sömnstörning är mycket begränsad (1).

”Bensodiazepiner har inte studerats på barn och ungdomar”

Bensodiazepiner har inte studerats på barn och ungdomar och är dessutom beroendeframkallande och därför olämpliga att ge till barn. Detsamma gäller de bensodiazepinliknande preparaten (zolpidem, zopiklon och zaleplon). Fentiazinderivat/antihistaminer bedöms i en *Best Practice*-översikt ha ”okänd effektivitet” (2). De antihistaminer som är aktuella är första generationens fentiazinderivat, som passerar blodhjärnbarriären fritt och har ett brett spektrum av effekter (3). Kinetiken är svåröverskådlig och halveringstiden närmar sig eller överstiger den normala sömnperiodens längd, vilket kan leda till sedering dagtid. En randomiserad kontrollerad studie av difenhydramin för sömn till 6–15 månader gamla barn visade ingen som helst effekt utöver placebo och studien avbröts i förtid (4). En annan studie av difenhydramin till barn 2–12 år visade en signifikant minskning av sömnlåten och antalet nattliga uppvaknanden och en marginell skillnad i sömnlängden mot placebo (5). Studier av alimemazin visar liknande effekt vad gäller sömnlåten, antal nattliga uppvaknanden och skillnad i sömnlängd vid kortvarig behandling (6). En norsk översikt över alimemazin till barn konkluderar dock att alimemazin inte uppfyller krav på effekt och säkerhet för användning till barn (3).

Ett kliniskt intryck är att effekten av alimemazin kan vara god första nätterna men sedan är snabbt övergående och att biverkningar i form av dåsighet följande dag börjar dominera. Enstaka barn kan ha bestående nytta av behandlingen och kan fortsätta med en stabil dos.

Beträffande hydroxizin har inga studier av behandling av sömnproblem hos barn identifierats. Man ser ingen långtidseffekt på sömnkvalitet av antihistaminer (7). Nyligen har dessutom risk för förlängd QT-tid och *torsade de pointes* rapporterats för hydroxizin med beskrivna dödsfall, vilket ytterligare begränsar användbarheten (8).

Åtminstone en studie av melatonin till barn med ospecifik sömnstörning visar på en positiv effekt på insomningslåten,

dygnsrytm och hälsomått (9). Resultaten påverkades av i vilken grad de behandlade barnen haft en sen sömnfas utöver en insomningsproblematik. Melatonin har en kort halveringstid och konventionella tabletter kan därför inte användas till sömnstörningar under senare delen av natten.

”Nattskräck och sömngång behöver sällan behandlas med läkemedel”

Parasomnier

Parasomnier är sällan behandlingskrävande och dessutom svåra att finna effektiv behandling av. Det finns en ärftlighet och en tendens till samsjuklighet mellan parasomni och perinatale riskfaktorer, utvecklingsavvikelse och neuropsykiatriska tillstånd (10). I allmänhet är information om tillståndet och uteslutande av allvarliga sjukdomstillstånd den viktigaste behandlingen.

Ritmiska rörelser som huvudbankningar eller gungande rörelser kan uppträda under insomningsfasen och i ytlig sömn. Rörelserna kan skaka om sängen ordentligt och te sig dramatiska men ska inte leda till någon specifik utredning eller behandling.

Nattskräck, *pavor nocturnus*, uppträder i övergången från djup sömn till drömsömn i slutet av den första eller andra sömncykeln. Barnet kommer in i ett tillstånd som varken är riktig sömn eller vakenhet. Barnet börjar skrika efter någon timmes sömn. Det sitter ofta upp, stirrar, fåktar med hög hjärtfrekvens och går inte att få kontakt med, lugna eller tala till rätta. Efter några minuter eller längre faller barnet snabbt i sömn och har inget minne av det inträffade nästa dag (11,12). Nattskräck kan vara kopplat till andningsrelaterad sömnstörning (13,14). Ibland är attackerna mycket regelbundna och uppträder vid samma tidpunkt. Nattskräck är vanligast i småbarns- och förskoleåldern och tendensen brukar klinga av under uppväxten.

Sömngång, somnambulism, är besläktat med nattskräck. Efter någon timmes sömn kommer barnet upp till föräldrarna eller går runt i bostaden, kanske ut. Barnet verkar vaket men är inte klart i kontakten, kan svara kort på tilltal men är efteråt inte medvetet om episoden. Sömngång kan bli farlig om barnet till exempel går ut genom balkongdörrar eller ut i trafiken. Några barn fortsätter att gå i sömnen upp genom ungdomsåren och hos en del ungdomar provoceras sömngången fram efter alkoholintag.

Nattskräck och sömngång behöver sällan behandlas med läkemedel. Man kan prova att väcka barnet cirka 15–30 minuter före förväntad attack och därmed bryta den första sömncykelns djupa sömn. Om attackerna är intensiva och frekventa kan någon gång SSRI-preparat, till exempel sertralín, provas. Hydroxitryptofan har provats i en italiensk studie med positiv effekt på nattskräck (15). Bensodiazepiner minskar, liksom SSRI-preparat, sömndjupet i de första sömncyklernas djupsömn men är som diskuterats ovan inte lämpliga.

Differentialdiagnos till både nattskräck och sömngång är epilepsi. Om mönstret avviker från det förväntade så att attacker av nattskräck uppträder eller återkommer senare under natten eller beteendet innehåller komponenter av tonisk eller tonisk-klonisk karaktär är misstänksamhet befogad och en epilepsiutredning motiverad. EEG-utredningen brukar då kräva en registrering under pågående anfall eftersom interiktalt EEG kan vara normalt. På samma sätt kan ett nattligt beteende med påverkat medvetande och egendomligt fumlande och tumlande på natten vara led i en partiell epilepsi men misstolkas som sömngång.

Mardrömmar skiljer sig från nattskräck genom att innehålla en bildberättelse som barnet kan komma ihåg en liten stund efter uppvaknande. Drömsömnen dominerar på efternatten och då är också mardrömmar vanligast.

REM-sleep behaviour disorder (RBD) är ett tillstånd som tidigare nästan enbart beskrevs hos äldre män men har blivit alltmer känt både hos kvinnor och hos barn. RBD innebär att den normala avstängningen av muskeltonus under REM-sömn saknas och att drömmar därför kan ageras ut, ibland på ett våldsamt sätt. Vid polysomnografi kan man bekräfta att muskeltonus kvarstår under REM-sömnen. RBD kan uppträda sekundärt till andra tillstånd, bland andra narkolepsi, och är hos vuxna associerat med neurodegenerativa tillstånd (16,17).

Onani hos små barn leder ofta till diagnostiska funderingar tills man inser att genitalia är känsliga för beröring även innan sexualiteten kommit igång på allvar. Det är många barn som i onödan utsatts för EKG, EEG med flera utredningar på grund av onani som kan äga rum både i vaket och aktivt tillstånd och under nedvarvning till sömn.

Sängvätning, *enuresis nocturna*, kan uppträda under alla sömnstadier men är vanligast under djup sömn. Barn med mycket djup sömn verkar missa signaler om att blåsan är full. Det finns också ett komplicerat samspel med antidiuretiskt hormon, och behandling med tabletter med hormonet är effektivt för en del barn med sängvätning. Betingande väckning med hjälp av enuresmatta kräver en viss mognad och brukar vara till hjälp uppåt förskole- och tidig skolålder.

Bruxism, tandgnissling, kan ge sömnstörning med uppvaknanden men kan också ge smärtor i käke och huvud och även förslitningar på tuggytorna. Bruxism kan förekomma utan känd anledning eller sekundärt till neurologiska eller psykiatriska tillstånd. Det kan också uppträda tillsammans med snarkning. Olika behandlingsvägar har provats: avslappningsteknik, transkutan nervstimulering, botulinumtoxin, bett- eller gomskena och sederande läkemedel. Även om det finns positiva serier publicerade bland annat för hydroxizin och bettskena är dokumentationen otillräcklig för att visa effekt av de olika behandlingarna (18–20).

Gastroesofagal reflux med sura uppstötningar och inflammation i esofagus kan ge smärtsamma uppvaknanden. En speciell reaktion på reflux är Sandifers syndrom som innebär en reflexreaktion med tonisk sträckning och vridning av halsen, bälens övre del och endera armen. Anfällen missuppfattas lätt som epileptiska anfall (21).

Växtvärk är en smärta som oftast kommer i underbenen på kvällen. Orsaken är okänd men det finns inget känt samband med tillväxten. Möjligen är växtvärken besläktad med

restless legs syndrom (RLS) – ett tillstånd med ett tvång att röra på benen på natten, ibland som myrkrypningar i benen. RLS uppträder inte sällan vid adhd (17,22). Järnbrist med lågt serum-ferritin är en vanlig orsak (23). Det finns också en ärftlighet för tillståndet och motorisk-sensorisk polyneuropati kan finnas. Periodiska benrörelser innebär återkommande muskelsammandragningar, oftast i benen, som återkommer 2–3 gånger per minut. Tillståndet kan svara på gabapentin eller dopaminagonister (17).

Dygnsrhythmtörningar

Sömn-/vakenhetsrytmen är reglerad genom den biologiska klockfunktionen som styrs av flera gener och av växlingarna mellan ljus och mörker förmedlat genom melatonin (24,25). Människor har en nedärvd benägenhet att förlägga sömnperioden tidigt (morgonmänniskor) eller sent (kvällsmänniskor). Ett sällsynt tillstånd med svår rubbning av dygnsrhythmen, Smith-Magenis syndrom, beror på mutationer i de gener (klockgener) som styr den biologiska dygnsrhythmen (26). Den vanligaste störningen i dygnsrhythmen är tendensen hos tonåringar att senarelägga sömnfasen. När detta går ut över skola eller arbete, så att den unge sover större delen av dagen och är vaken till morgontimmarna eller inte sover alls på natten, har ett tillstånd med senarelagd sömnfas (*Delayed Sleep Phase Syndrome*) utvecklats. Vid lindriga besvär är sömnhygieniska åtgärder första steget med sanering av kvällssysslor såsom sociala medier och datorbruk på kvällen. Vid svårare fall behövs motivationsarbete och stöd av psykolog eller kurator och behandling med melatonin givet cirka 45 minuter före önskad sovtid (27). Insomningsmedel, långverkande sömnmedel eller depåberedningar av melatonin har ingen plats i behandlingen av detta tillstånd. Depressiva inslag kan finnas och kognitiv beteendeterapi, ljusbehandling och antidepressiva läkemedel kan vara motiverade både för att stabilisera sömnen och påverka depressionen (28,29).

Motsatsen, tidigarelagd sömnfas (*Advanced Sleep Phase Syndrome*), är vanlig vid klassisk depression hos vuxna men sällsynt hos barn och ungdomar. Melatonin kan prövas och ges då så sent det går innan barnet somnar för att senarelägga insomnandet och stabilisera detta. Andra diagnoser som depression måste övervägas och behandlingen riktas mot dessa.

”Icke-24-timmars sömn-/vakenhetsrytm” utvecklas när förändringar i regleringen av sömn-/vakenhetscykeln ger ett biologiskt dygn som avviker från det kronologiska. Dygnets längd blir då mer än 24 timmar, ofta 24,5–25 timmar. Effekten blir att sömnperioden glider senare och senare på natten in på dagtiden och att hela dygnsrhythmen fasvänder 1–2 gånger per månad. Fenomenet ses hos personer med blindhet från de främre synbanorna eller skada på tallkörteln (*corpus pineale*) där melatonin produceras (30). Behandling med kortverkande melatonin är ofta effektivt (31). Insomningsmedel eller mer långverkande sömnmedel är verkningslösa.

Vid skador i hypotalamus nära *chiasma opticum* där *nucleus suprachiasmaticus*, den biologiska klockan, är belägen faller sömn-/vakenhetsregleringen helt samman. Ett tillstånd av variabel sömn-/vakenhetsrytm uppstår. Patienten kan då sova eller vara vaken när som helst på dygnet och

saknar egentlig dygnsrhythm. Tillståndet kan ses vid tumörer eller blödningar i hypotalamusregionen men också som en del i omfattande skador eller anläggningsrubbingar i hjärnan. Melatonin har oftast ingen effekt eftersom effektororganet inte fungerar. Man är hänvisad till sömnmedel till natten och aktiveringsprogram på dagen för att försöka etablera en inlärd rytm, men tillståndet är svårbehandlat (32).

”Kataplexiattacker är närmast diagnostiska för narkolepsi”

Narkolepsi

Narkolepsi är en kronisk, livslång sjukdom som drabbar regleringen av vakenhet och sömn. Det ledande symtomet är dagsömnighet, tendens att falla i sömn när aktivitetsgraden sjunker, exempelvis på lektioner eller på bussresor. Sömnen är återställande och den unge är piggare efter en stunds sömn. Av de övriga symtomen är kataplexiattacker de mest besvärande men de kan vara svåra att identifiera i anamnesen. Patienten kan ofta beskriva att de inte kan stå upp och skratta eftersom de tappar muskelkraften vid ordentliga skratt. Mer sällan uppträder attackerna vid andra känsligenombrott som gråt och överraskning. Vid lindrigare attacker blir ansikte och tunga stela och orörliga. Kataplexiattacker är närmast diagnostiska för narkolepsi. Hypnagoga hallucinationer, alltså drömlika upplevelser under vakenhet före insomnandet, kan vara skrämmande mardrömsupplevelser som kan ge en skräckfylld motvilja mot att gå till sängs. Sömnparalys är en övergående förlamning vid insomnande eller uppvaknande. Nattsömnen är ofta störd, dels genom upprepade uppvaknanden, ofta med hallucinationer och paralys, dels genom mardrömmar. Många patienter går också upp kraftigt i vikt vid insjuknandet i narkolepsi.

Vid narkolepsi är ett multidisciplinärt omhändertagande viktigt med insatser av dietist, sjuksköterska, kurator och sjukgymnast utöver specialkunnig barnneurolog. Beträffande handläggning vid narkolepsi i övrigt hänvisas till Läkemedelsverkets kunskapsdokument om narkolepsi från 2013 (33).

Kleine-Levins syndrom

Detta är ett sällsynt och hittills oförklarat tillstånd med episodisk kraftig ökning av sömnbehovet – omkring 15–20 timmar per dygn – förenat med påverkan av beteende och kognition. Under återkommande episoder om 1–2 veckor visar patienterna ofta, förutom långa sömnperioder, en kombination av drömliknande tillstånd, hyperfagi och ofta sexuellt utspelande beteende. Perioden avslutas med en snabb återgång till normaltillståndet över några dagar. Omfattande endokrina, metabola och morfologiska utredningar visar ingenting specifikt för tillståndet. Det drabbar ungdomar och yngre vuxna, med viss övervikt för män. Ett liknande tillstånd finns såsom menstruationsrelaterad hyper-somni. Vid Kleine-Levins syndrom finns inga dokumenterat

effektiva läkemedel. Även om praktiskt taget alla sömn- och vakenhetspåverkande medel har prövats redovisar en aktuell systematisk genomgång inga studier av bedömbart kvalitet (34).

Referenser

1. Younus M, Labellarte MJ. Insomnia in children: when are hypnotics indicated? *Paediatr Drugs* 2002;4:391-403.
2. Bruno O, Novelli L. Best Practice. 27 Sept 2010. BMJ Group. <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/evidence/2304.html>.
3. Slordal L, Bramness JG. Er alimemazin et egnet søvnmiddel for barn? *Tidsskr Nor Legeforen* 2008;128:2194-6.
4. Merenstein D, Diener-West M, Halbower AC, et al. The Trial of Infant Response to Diphenhydramine; The TIRED Study - a Randomized, Controlled Patient-Oriented Trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:707-12.
5. Russo RM, Gururaj VJ, Allen JE. The effectiveness of diphenhydramine HCl in pediatric sleep disorders. *J Clin Pharmacol* 1976;16:284-8.
6. Richman, N. A double-blind trial of treatment in young children with waking problems. *J Child Psychol Psychiatry* 1985;26:591-8.
7. Simonoff EA, Stores G. Controlled trial of trimeprazine tartrate for night waking. *Arch Dis Child* 1987;62:253-7.
8. Review of hydroxyzine-containing medicines started http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/05/news_detail_002098.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
9. Smits MG, van Stel HF, van der Heijden K, et al. Melatonin improves health status and sleep in children with idiopathic chronic sleep-onset insomnia: a randomized placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:1286-93.
10. Nevsimalova S, Prihodova I, Kemlink D, et al. Childhood parasomnia - A disorder of sleep maturation? *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17:615-9.
11. Broughton RJ. Sleep disorders: disorders of arousal? Enuresis, somnambulism, and nightmares occur in confusional states of arousal, not in "dreaming sleep". *Science* 1968;159:1070-8.
12. Guilleminault C, Anders TF. The pathophysiology of sleep disorders in pediatrics. Part II. Sleep disorders in children. *Adv Pediatr* 1976;22:151-75.
13. Waters KA, Sadasivam S, Nixon GM. Sleep disorders in children. *Med J Aust* 2013;199:31-5.
14. Guilleminault C, Palombini L, Pelayo R, et al. Sleep walking and sleep terrors in prepubertal children: what triggers them? *Pediatrics* 2003;111:17-25.
15. Bruni O, Ferri R, Miano S, et al. L-5-Hydroxytryptophan treatment of sleep terrors in children. *Eur J Pediatr* 2004;163:402-7.
16. Stores G. Rapid eye movements sleep behaviour disorder in children and adolescents. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2008;50:728-32.
17. Benbir G, Guilleminault C. Pramipexole: new use for an old drug - the potential use of pramipexole in the treatment of restless legs syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006;2: 393-405.
18. Ghanizadeh A, Zare S. A preliminary randomised double-blind placebo-controlled clinical trial of hydroxyzine for treating sleep bruxism in children. *J Oral Rehabil* 2013;40:413-7.
19. Giannasi LC, Santos IR, Alfaya TA, et al. Effect of an occlusal splint on sleep bruxism in children in a pilot study with a short term follow up. *J Bodyw Mov Ther* 2013;17:418-22.
20. Macedo CR, Silva AB, Machado MAC, et al. Occlusal splints for treating sleep bruxism (tooth grinding). *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 4. Report, The Cochrane Collaboration, Wiley 2008:1-29.
21. Czinn SJ, Blanchard S. Gastroesophageal reflux disease in neonates and infants: when and how to treat. *Pediatr Drugs* 2013;15:19-27.
22. Pichiatti MA, Pichiatti DL. Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in children and adolescents. *Semin Pediatr Neurol* 2008;15:91-9.
23. Grim K, Lee B, Sung AY, et al. Treatment of childhood-onset restless legs syndrome and periodic leg movement disorder using intravenous iron sucrose. *Sleep Med* 2013;14:1100-4.
24. Waterhouse J, Fukuda Y, Takeshi M. Daily rhythms of the sleep-wake cycle. *J Physiol Anthropol* 2012;31:5.
25. Lamont EW, James FO, Boivin DB, et al. From circadian clock gene expression to pathologies. *Sleep Med* 2007;8:547-56.
26. De Leersnyder H. Smith-Magenis syndrome. *Handb Clin Neurol* 2013;111:295-6.
27. Van Geijlswijk IM, Korzilius HP, Smits MG. The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder; a meta-analysis. *Sleep* 2010;33:1605-14.
28. Grandisar M, Dohnt H, Gardner G, et al. A randomized controlled trial of cognitive-behavior therapy plus bright light therapy for adolescent delayed sleep phase disorder. *Sleep* 2011;34:1671-80.
29. Bogen S, Legenbauer T, Bogen T, et al. Morning light therapy for juvenile depression and severe mood dysregulation: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013;14:178. <http://www.trialsjournal.com/content/14/1/178>
30. Emens J, Lewy AJ, Laurie AL, et al. Rest-activity cycle and melatonin rhythm in blind free-runners have similar periods. *J Biol Rhythms* 2010;25:381-4.
31. Palm L, Blennow G, Wetterberg L. Long-term melatonin treatment in blind children and young adults with circadian sleep-wake disturbances. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:319-25.
32. Zee PC, Vitiello MV. Circadian rhythm sleep disorder: Irregular sleep wake rhythm type. *Sleep Med Clin* 2009;4:213-8.
33. Läkemedelsbehandling av narkolepsi – ett kunskapsdokument. Information från Läkemedelsverket 2013;24(4):21-7.
34. Oliveira MM, Conti C, Prado GF. Pharmacological treatment for Kleine-Levin syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 8:CD67686.



Samtliga bakgrundsdocumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Sömn och sömnproblem hos barn med flerk Funktionshinder

Katarina Wide

Sammanfattning

Sömnproblem hos barn med flerk Funktionshinder är multifaktoriella. Eftersom Funktionshindren ser olika ut och har olika svårighetsgrad är det inte möjligt att enkelt sammanfatta de sömnproblem som dessa barn kan ha. Det är också svårt att ur studierna särskilja om patienterna är flerk Funktionshindrade enligt den definition som innebär förekomst av såväl ett rörelsehinder som utvecklingsstörning och/eller epilepsi. Många barn med flerk Funktionshinder har epilepsi, och om man inte har en fullgod anfallskontroll så kan epilepsin bidra till sömnstörningarna. Hos barn med cerebral pares (CP) kan andningsproblem bidra till en väsentlig del av sömnproblemen, varför sådan bedömning och eventuell behandling är viktig. Behandling av spasticiteten är också värdefull, där man måste väga för- och nackdelar mot att få en alltför uttalad hypotoni som kan ge andningsbesvär.

Litteraturen är sparsam på studier av sömnproblem hos barn med flerk Funktionshinder. I många studier ingår dessutom barn med olika Funktionshinder, vilket försvårar tolkningen av resultaten. Endast ett fåtal interventionsstudier av såväl farmakologisk som icke-farmakologisk behandling föreligger.

Det fåtal läkemedelsstudier som gjorts avser oftast melatonin, som tycks kunna ha viss positiv effekt men där de flesta studieresultaten är svårtolkade. Randomiserade studier med väl definierade patientpopulationer behöver genomföras.

Bakgrund

Barn med flerk Funktionshinder, det vill säga rörelsehinder och/eller kognitiva utvecklingsavvikelser (utvecklingsstörning, autismspektrumstörning, adhd/add) och/eller epilepsi, kan ha många orsaker till en störd nattsömn – såväl svårigheter vid insomnandet som uppvaknanden flera gånger per natt.

Olika Funktionshinder ger olika sömnproblem

Definitionen på flerk Funktionshinder varierar i litteraturen. Rörelsehinder och/eller kognitiva utvecklingsavvikelser är den definition som ofta förekommer i franskspråkig litteratur, medan det i den engelskspråkiga litteraturen ofta talas om *neurodevelopmental disabilities*, vilket kan innebära alltifrån kognitiva utvecklingsavvikelser, såsom utvecklingsstörning, till autismspektrumstörning och ibland inkluderar rörelsehinder. Det är därför viktigt att särskilja de studier där barn med rörelsehinder, framför allt CP, inkluderats. CP i sig är mångfacetterat med alltifrån lindrig motorisk Funktions-

nedsättning till svåra rörelsehinder där individen är helt beroende av andra för förflyttning. I nyare nomenklatur brukar man indela CP i spastisk uni- eller bilateral, dyskinetisk eller ataktisk. Den motoriska förmågan graderas sedan enligt *Gross Motor Function Classification System* (GMFCS) från I till V, där I är den lindrigaste graden och innebär självständig förflyttning och V innebär att individen är beroende av andra för förflyttning. Sömnproblem relaterade till rörelsesvårigheter blir oftast större ju större den motoriska Funktionsnedsättningen är. Vidare har en del litteratur redovisat olika syndrom av olika etiologi, där såväl kognitiva som motoriska svårigheter kan ingå. Denna heterogenitet vad gäller definitioner, tillsammans med att litteraturen är generellt sparsam, gör det svårt att dra konklusiva slutsatser.

”Definitionen på flerk Funktionshinder varierar i litteraturen”

Sömnen hos barn med flerk Funktionshinder kan störas av bland annat spasticitet, störd dygnsrytm, epileptiska anfall, gastroesofageal reflux, andningsproblem eller smärta (1–3). Vissa barn med hjärnskador och flerk Funktionshinder är även blinda, vilket i sig kan påverka dygnsrytmen. Antiepileptiska läkemedel (AED) kan ge dagtrötthet, likaså har farmakologisk behandling av spasticitet ofta trötthet dagtid som biverkan. Psykosociala omgivningsfaktorer har också rapporterats spela roll för sömnen hos dessa barn (1,4).

Upp till 80 % av barnen med neurologiska utvecklingsavvikelser har sömnproblem (5). Bland barn med CP har 23–33 % sömnproblem (6). I en irländsk studie fann man att 23 % av barnen med CP hade sömnproblem jämfört med 5 % i befolkningen (4). Studien fann att de barn som hade de svåraste rörelsehindren, spastisk bilateral CP (tidigare nomenklatur tetraplegi) och barn med dyskinetisk CP, hade mest sömnproblem (4). Likaså var en aktiv epilepsi en riskfaktor för sämre sömn (4).

Det föreligger svårigheter att objektivt bedöma sömn hos barn med flerk Funktionshinder. Enkät svar bygger många gånger på anhörigas uppfattning. Flera standardiserade enkäter om sömnproblem hos barn finns tillgängliga att använda i kliniskt arbete, dock finns ingen evidensbaserad enkät på svenska om sömnproblem hos barn med flerk Funktionshinder. Vidare saknas randomiserade kontrollerade interventionsstudier med förbättring av sömn som primärt utfall (2). I en undersökning av livskvalitet med validerade instrument hos 41 barn med CP och friska kontroller fann man att störd sömn hos barnen med CP inverkade menligt på deras livskvalitet (1).

Vid sömnundersökningar med EEG har man hos barn

med CP funnit avvikande EEG-mönster, bland annat fann man att många vaknade snart efter det att de somnat (7). Kotagal och medarbetare visade att barn med CP hade en mer fragmenterad sömn än friska barn och att många har såväl central som obstruktiv apné (8). Hos patienter med dyskinetisk CP har man rapporterat förekomst av en förändrad sömnarkitektur, framförallt sådan påverkan som man kan se vid hjärnstamsskador (9).

Obstruktiva sömnbesvär som obstruktiv sömnapné (OSA) är också vanligare hos barn med CP (6,8,10). De andningsrelaterade sömnproblemen måste åtgärdas adekvat med andningsunderstödjande behandling eller eventuell kirurgisk intervention.

Handläggning av sömnstörningar hos barn med flerk Funktionshinder

Det är viktigt att noga kartlägga olika aspekter på det bakomliggande funktionshindret för att förstå orsaker till störd nattsömn innan man påbörjar en behandling av sömnsvårigheterna.

Råd om sömnhygien ska vara förstahandsalternativ. Därefter kan man prova olika icke-farmakologiska behandlingsmetoder, till exempel tyngdtäcke, så kallat bolltäcke/kedjetäcke eller tidshjälpmiddel som indikerar om det är dag eller natt. Självklart måste sådan behandling anpassas efter barnets rörelsehinder. Arbetsterapeuter inom hälsa och habilitering kan bistå med förslag på lämpliga icke-farmakologiska hjälpmedel (11,12).

Vad gäller farmakologisk behandling har barn med flerk Funktionshinder ofta redan behandling med farmaka som kan ge en ökad trötthet som biverkan, till exempel läkemedel för behandling av epilepsi vilka ofta medför en ökad dagtrötthet. Det finns även rapporter om en ökad sömnduration hos barn med anti epileptikabehandling (13).

Farmakologisk behandling

Trots att sömnproblem är så vanliga bland barn med flerk Funktionshinder finns få interventionsstudier publicerade. På grund av ytterst få studier är evidensgraden för farmakologisk behandling av sömnproblem hos barn med flerk Funktionshinder mycket låg. I en nyligen publicerad systematisk genomgång av sömnproblem hos barn med CP eller förvärvad hjärnskada fann man enbart 19 artiklar som hade genomfört någon form av intervention, sex av dem jämförde farmakologisk behandling med melatonin hos barn med CP. Studierna visar förbättring av sömnen beträffande sömnlängd, antal uppvaknanden och även total sömnlängd (2). En översikt av läkemedelsbehandling av sömnproblem hos barn med funktionshinder visar att det finns störst erfarenhet och även bäst resultat av melatonin för att förbättra sömnen hos barn med funktionshinder. Många av de refererade studierna inbegriper barn med utvecklingsstörning och andra kognitiva avvikelser, däremot är det mer oklart om barnen dessutom har ett rörelsehinder (14). I en studie från Nederländerna av 88 flerk Funktionshinderade barn med många olika etiologier till funktionshindren, vilket medför att barnens sömnstörningar kunde yttra sig på olika sätt, stu-

derade man melatonin i depåberedning och fann god effekt av behandlingen (15). I en randomiserad placebokontrollerad studie med melatoninbehandling av 50 barn med flerk Funktionshinder var resultaten svåra att tolka eftersom det även i denna studie fanns flera olika etiologier till funktionshindren (16).

”Råd om sömnhygien ska vara förstahandsalternativ”

Slutsats

Sömnproblem är mycket vanligt förekommande hos barn och ungdomar med flerk Funktionshinder. Orsakerna är multifaktoriella och det är viktigt att undersöka bakomliggande orsaker, till exempel OSA, gastroesofageal reflux eller epileptiska anfall såväl som psykosociala faktorer. I första hand ska sömnhygien och icke-farmakologiska metoder användas för behandling. Om läkemedelsbehandling är indicerad är melatonin förstahandsval. Melatonin är det enda läkemedlet där det finns viss evidens för förbättrad sömnkvalitet hos barn och ungdomar med flerk Funktionshinder.

Referenser

1. Sandella D, O'Brien L, Shank L, et al. Sleep and quality of life in children with cerebral palsy. *Sleep Med* 2011;12:252–6.
2. Galland BC, Elder DE, Taylor BJ. Interventions with a sleep outcome for children with cerebral palsy or a post-traumatic brain injury: a systematic review. *Sleep Med Rev* 2012;16:561–73.
3. Tietze AL, Blankenburg M, Hechler T, et al. Sleep disturbances in children with multiple disabilities. *Sleep Med Rev* 2012;16:117–27.
4. Newman CJ, O'Regan M, Hensley O. Sleep disorders in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2006;48:564–8.
5. Wiggs L, Stores G. General aspects of sleep and intellectual impairment. In: Stores G, Wiggs L, editors. *Sleep disturbances in children and adolescents with disorders of development: its significance and management*. MacKeith Press 2001; p 47–52.
6. Kohrman MH, Carney PR. Sleep-related disorders in neurologic disease during childhood. *Pediatric Neurol* 2000;23:107–13.
7. Shibagaki M, Kiyono S, Matsuno Y. Nocturnal sleep of severely mentally retarded children and adolescents: ontogeny of sleep patterns. *Am J Ment Defic* 1985;90:212–6.
8. Kotagal S, Gibbons VP, Stith JA. Sleep abnormalities in patients with severe cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:304–11.
9. Hayashi M, Inoue Y, Iwakawa Y, et al. REM sleep abnormalities in severe athetoid cerebral palsy. *Brain Dev* 1990;12:494–7.
10. Masters IB, Harvey JM, Wales PD, et al. Clinical versus polysomnographic profiles in children with obstructive sleep apnoea. *J Paediatr Child Health* 1999;35:49–54.
11. Stenhammar AM, Holm S, Sjöberg S, Hemmingsson H. När andra sover - hur sömnsvårigheter hos barn med rörelsehinder påverkar familjens liv. RBUs projekt Läggdags, 2005.
12. Regionalt vårdprogram för Cerebral Pares www.blf.net/neuropediatric/vardprogram/cp.pdf
13. Schmitt B, Martin F, Critelli H, et al. Effects of valproic acid on sleep in children with epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:1860–7.
14. Hollway JA, Aman MG. Pharmacological treatment of sleep disturbance in developmental disabilities: a review of the literature. *Res Dev Disabil* 2011;32:939–62.
15. De Leersnyder H, Zisapel N, Laudon M. Prolonged-release melatonin for children with neurodevelopmental disorders. *Pediatr Neurol* 2011;45:23–6.
16. Wasdell MB, Jan JE, Bomben MM, et al. A randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities. *J Pineal Res* 2008;44:57–64.

Sömnrelaterade andningsstörningar hos barn

Agneta Markström

Sammanfattning

Sömnrelaterade andningsstörningar (SRA) omfattar både obstruktiv sömnapné (OSA) och snarkning och är vanligt förekommande hos barn. Tidigare har man ansett att snarkning/OSA hos barn är naturligt förekommande och ofarligt men nyare evidens visar att även lindriga och måttliga andningsstörningar kan medföra försämrade kognitiv funktion och beteendestörningar. Det ökade andningsarbetet som följer av andningsuppehållen kan leda till ökad sjuklighet i kardiovaskulära och metabola sjukdomar med påverkad livskvalitet som följd. Således är det viktigt att diagnostisera och behandla barnen tidigt. Det finns ingen konsensus om hur man utreder och behandlar OSA hos barn.

Anamnes och klinisk bedömning räcker i de flesta fall för att besluta om behandling vid SRA hos barn. SRA, främst i form av snarkningar, kan kopplas till hypertrofiska tonsiller och/eller adenoid. Gängse behandling är adenotonsillektomi. Där kvarstående symtom finns efter operation eller hos barn med övervikt samt vid vissa underliggande sjukdomar med OSA bör nattlig andningsregistrering göras. Behandling med CPAP (*continuous positive airway pressure*) bör rekommenderas vid kvarstående symtom eller vid vissa sjukdomar eftersom CPAP-behandling kan ge bra resultat. Största problemet är att få barn och föräldrar att behålla behandlingen över tid. Barn som uppvisar snarkande andning, sömnstörningar, avvikande ansikts- och brettutveckling, kraniofaciella syndrom eller barn med neuromuskulära sjukdomar eller kraftig övervikt kan lida av SRA och bör bedömas av en specialist inom respektive område och en registrering av andningen under sömn bör genomföras.

Sömnrelaterade andningsstörningar

Symtom på sömnrelaterade andningsstörningar (SRA) kan vara svåra att upptäcka men en grundlig anamnes på nattliga symtom som snarkning, oklara ljud under natten, uttalad svettning, orolig sömn, munandning, enures, andningsuppehåll med eller utan paradoxal andning (bröst och mage rör sig åt motsatt håll) är viktigt att få fram (1). På dagen uppvisar barnen symtom på koncentrationssvårigheter, beteendestörningar och känsloutbrott som kan misstolkas som adhd (2,3). Morgonhuvudvärk och i vissa fall dagsömnighet kan förekomma. Sväljningssvårigheter samt dålig viktuppgång kan vara tecken på SRA. Vid svåra fall med symtom på OSA finns risk för utveckling av blodtrycksstegring och utveckling av cor pulmonale (4,5).

Patofysiologi vid obstruktiv sömnapné (OSA)

Patofysiologi vid OSA kan indelas i anatomiska faktorer (minskad luftväg) och faktorer som medför en ökad benägenhet för luftvägskollaps. Den vanligaste anatomiska orsaken är att det sker en fysiologisk förstoring av den immunologiska vävnaden i svalget (Waldeyerska svalgringen) under förskoleåren. Den kan bli så uttalad att den under sömn föranleder andningsobstruktion (6-8). Varför bara vissa barn med förstörade halsmandlar/adenoid snarkar eller utvecklar OSA är fortfarande oklart. En möjlig orsak kan vara att det finns en inflammatorisk process hos de barn som har OSA, som medför en ökning av lymfoidvävnad inte bara i den Waldeyerska ringen utan också en påverkan på annan lymfoidvävnad i hela luftvägen. Anatomiska orsaker till sömnrelaterad andningspåverkan kan också vara kraniofaciella missbildningar vid olika syndrom. En ökad benägenhet för luftvägskollaps kan ses vid neurologiska sjukdomar (cerebral pares, akondroplasi, tumörer i hjärnan, muskelsjukdomar) på grund av påverkan på reflexer som innefattar andningsrelaterad kontroll av luftvägen.

”Symtom på sömnrelaterade andningsstörningar (SRA) kan vara svåra att upptäcka”

Epidemiologi

Barn som är prematurfödda har 3–5 gånger ökad risk för SRA jämfört med fullgångna barn (15). OSA förekommer som mest hos barn i 2–8 års ålder, där tonsiller och adenoidstorlek har betydelse i den hos barn trängre luftvägen. *American Academy of Pediatrics* rapporterar en prevalens av OSA mellan 0 och 5,7 % (10). SRA omfattar både OSA och snarkning och prevalensen ökar då till 1,5–27,5 %. Det föreligger ingen säker könsskillnad även om några studier påvisat en ökad risk hos pojkar. Störst riskfaktor för OSA är obesitas och kraniofaciella missbildningar men även låg socioekonomisk status ger en ökad risk för OSA (9).

Medicinska tillstånd med ökad risk för OSA Övervikt

Övervikt medför den största risken för att utveckla OSA (9,10). Uttalad trötthet på dagarna ses mer hos obesa barn med OSA jämfört med barn med tonsillhypertrofi/adenoid. Övervikt ökar risken för OSA även genom en restriktion av övre luftvägen. Vidare har det visats att övervikten bidrar till att den övre luftvägen har lättare att kollabera och att detta kan vara orsaken till att överviktiga barn som opereras med tonsillektomi har sämre resultat efter operationen (11).

Kraniofaciella syndrom med uttalad maxill- eller mandibelhypoplasi

Barn med diagnoser som Treacher Collins syndrom, Pierre Robins syndrom, Crouzons syndrom och Aperts syndrom samt barn med akondroplasi löper risk att utveckla OSA. Barn med läpp-käk-gomspalt kan utveckla SRA, framför allt OSA, när slutning av en spalt sker (12).

Genetiska och metabola sjukdomar

Barn med Downs syndrom, Prader-Willis syndrom, mukopolysackaridos (Hurlers syndrom, Hunters syndrom) har ökad risk att utveckla OSA med eller utan hypoventilation (12).

Övriga neurologiska sjukdomar och medicinska tillstånd med risk för OSA

Barn med cerebral pares eller neuromuskulära sjukdomar har en ökad risk för OSA då neurogena sjukdomar kan påverka muskulatur i övre luftvägen. Barn med olika cancerdiagnoser eller förändringar i hjärna, hypotalamus eller hjärnstam kan ha underliggande andningsstörningar under natten som ger en uttalad dagsömnhet (13). Behandling med vagusnervstimulator vid epilepsi kan också ge upphov till OSA (14).

Kardiovaskulära komplikationer

Den allvarligaste komplikationen till OSA är utveckling av *cor pulmonale*. Det är oklart om den intermittenta hypoxin som ses vid svår OSA hos barn kan främja utveckling av pulmonell hypertension i vuxen ålder.

OSA kan även ge en subklinisk effekt på reglering av blodtrycket, remodelering av kammarfunktion och medföra endotel dysfunktion som kan leda till förödande konsekvenser om de lämnas obehandlade (10). Barn med OSA kan ha ett förhöjt diastoliskt blodtryck jämfört med barn som bara snarkar. Vidare har en ökning i blodtryck under REM-sömn visats korrelera med svårigheten av OSA (16).

Metabola komplikationer

Det finns evidens för att vuxna med OSA löper högre risk att drabbas av insulinresistens och därmed diabetes. Hos barn är denna koppling inte helt säkerställd, vilket kan bero på olika faktorer som ålder, etnicitet, utvecklingsstadier samt på om det förekommer inflammatoriska processer och om övervikt föreligger. I en studie har man sett att behandling med CPAP eller operation av halsmandlar hos överviktiga barn med OSA ledde till förbättrade leverprover (17).

Neurokognitiva störningar och beteendestörningar

En studie visade att barn med låga skolresultat hade ökad förekomst av OSA och när de behandlades med CPAP förbättrades resultaten (18). Barn med OSA har också visats behöva längre tid för att klara minnestester. Många studier har visat på beteendestörning, aggressivitet samt svårighet med uppmärksamhet och koncentration, vilket har lett till

att barn erhållit adhd-diagnos (2,3). Emellertid är det inte alla barn med OSA som uppvisar dessa symtom och både genetiska faktorer och omgivningsfaktorer har sannolikt betydelse för de neurokognitiva störningarna.

Enures

En högre förekomst av OSA har rapporterats hos barn med enures samt att enbart snarkning har stark association till enures. Orsaken kan vara att de sömnrelaterade andningsstörningarna leder till fragmenterad sömn, ger förändringar av blåstrycket eller påverkar BNP (*brain natriuretic peptide*) som har med vätskereglering att göra. Barn med enures har förhöjt BNP jämfört med barn som inte har enures, oberoende av graden av OSA eller snarkning (19).

”Den allvarligaste komplikationen till OSA är utveckling av *cor pulmonale*”

Behov av sjukvård

Barn med OSA har ett ökat behov av sjukvård jämfört med sina syskon och hypotesen är att det beror på problem med övre luftvägarna. Barn med OSA har 40 % fler sjukvårdsbesök och 20 % fler upprepade besök och behov av medicinering redan från sitt första levnadsår fram till OSA-diagnos (20). Om barnen behandlades med operation eller CPAP minskade behovet av sjukvård och sjukvårdskostnaderna sjönk med en tredjedel. Dessa resultat visar på vikten av tidig diagnos och behandling av OSA, vilket gynnar barnet men även sjukvårdskostnaderna (21).

Utredning

Det finns ingen konsensus om hur man utreder och behandlar OSA hos barn eftersom det råder oklarheter om referensvärden vid polysomnografi (PSG) och eftersom studier visat motsägelsefulla resultat mellan PSG och kliniska symtom. Symtom kan utgöras av allt från endast snarkning eller ljudlig andning på grund av trånghet i svalget till underventilation på grund av obstruktioner samt enbart OSA (22,23).

Anamnes och klinisk undersökning

Symtom under natten på snarkning, andningsuppehåll, orolig sömn och svettning eller kraftigt tillbakadraget huvud kan vara tecken på OSA. Hyperaktivitet, koncentrationssvårighet, humörsvingningar eller sväljningssvårigheter är vanliga dagsymtom (1–3,8). De svårast drabbade barnen kan uppvisa en hämmad tillväxt med avplanande viktkurva (*”failure to thrive”*) och även hjärt-lungsjukdom (*cor pulmonale*) förekommer. Genom anamnes och klinisk undersökning predikteras OSA i 65 % respektive 46 % av fallen.

Polysomnografi (PSG)

PSG anses som ”golden standard” då den mäter både sömn och andningsvariabler (22). PSG mäter luftflöde genom näsa och mun, andningsrörelser, hjärnans aktivitet (EEG), ögonrörelser och munbotten-EMG och sker kontinuerligt under en hel natt.

Trots den höga förekomsten av SRA hos barn utreds endast ett fåtal med PSG. Orsaken till detta är att PSG inte utförs vid alla sjukhus då det är en dyr undersökning (inneslående) som kräver mycket resurser, är besvärlig både för barnet och föräldrarna och har ofta långa väntetider.

”För barn är inte CPAP förstahandsalternativ för att behandla OSA”

Polygrafi (PG)

Den vanligaste metoden i den kliniska vardagen för att undersöka andning under sömn görs med bärbar utrustning i hemmet där bedömningen endast görs med andningsvariabler, mätning av luftflöde genom näsa och mun, andningsrörelser, puls samt syremättnad. Studier har visat att detta är en tillförlitlig metod på barn över fyra år men att små barn, på grund av att de rör sig mycket i sömnen, kan behöva registreras med PSG eller PG under videoregistrering och med personal tillgänglig.

Oximetri

Mätning av enbart syremättnad under sömn anses ej tillräckligt då negativa resultat bör medföra att ytterligare utredning görs.

Behandling av OSA

Standardbehandlingen vid OSA är adenotonsillektomi alternativt tonsillotomi (24). Indikation för operation är antingen obstruktionsbesvär i form av snarkning och/eller OSA, eller upprepade infektioner. Ofta föreligger en blandning av de båda tillstånden. Båda metoderna har visat sig ge en markant förbättring av OSA, SRA, dagfunktion och livskvalitet.

Studier har visat att operation förbättrar barnens beteende och uppmärksamhetsproblematik (25). Efter operation har studier visat att OSA kvarstår hos 13–29 % och tillhörde barnen en riskgrupp eller var överviktiga fanns OSA-symtom kvar hos 73 % (26).

CPAP-behandling

För barn är inte CPAP (*continuous positive airway pressure*) förstahandsalternativ för att behandla OSA, till skillnad mot vuxna. CPAP används framför allt hos barn där operation inte varit tillräcklig och där barnet har kvarstående symtom på OSA, eller hos barn som har en underliggande sjukdom som till exempel kraniofaciellt syndrom, Downs syndrom, obesitas eller neurologisk sjukdom (27,28). Flera studier har visat förbättring av sömnhet, snarkning, syresättning samt minskning av apné-hypopné-index (AHI) vid behandling med CPAP (27–30). Det är svårt att upprätthålla compliance och i en studie slutade cirka en tredjedel av barnen (27). Det finns således evidens för att CPAP är effektivt för behandling av barn med OSA med avseende på kliniska symtom.

Läkemedelsbehandling vid OSA

Enstaka studier har visat att kortisoninhalation kan användas vid mild OSA men troligen lindras främst snarkning och adenoidvävnad minskar vid behandling (31).

Referenser

1. Kheirandish-Gozal L, Gozal D, editors. Sleep Disordered Breathing in Children. A Comprehensive Clinical Guide to Evaluation and Treatment. New York, NY: Springer Science; 2012.
2. Perfect MM, Archbold K, Goodwin JL, et al. Risk of behavioral and adaptive functioning difficulties in youth with previous and current sleep disordered breathing. *Sleep* 2013;36:517–25.
3. Barnes ME, Gozal D, Molfese DL. Attention in children with obstructive sleep apnoea: an event-related potentials study. *Sleep Med* 2012;13:368–77.
4. Li AM, Au CT, Sung RY, et al. Ambulatory blood pressure in children with obstructive sleep apnoea: a community based study. *Thorax* 2008;63:803–9.
5. Horne RS, Yang JS, Walter LM, et al. Elevated blood pressure during sleep and wake in children with sleep-disordered breathing. *Pediatrics* 2011;128:85–92.
6. Gislason T, Benediktsdottir B. Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old. An epidemiologic study of lower limit of prevalence. *Chest* 1995;107:963–6.
7. Gozal D, O'Brien L, Row BW. Consequences of snoring and sleep disordered breathing in children. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2004;26:166–8.



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill du läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via tidningsredaktionen@mpa.se

8. Marcus CL. Sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:16–30.
9. Redline S, Tishler PV, Graham G et al. Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1527–32.
10. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *American Academy of Pediatrics. Pediatrics* 2012;130:576–84.
11. Tan HL, Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Obstructive sleep apnea in children: a critical update. *Nat Sci Sleep* 2013;5:109–23.
12. Hoban TF. Sleep disorders in children. *Continuum (Minneapolis)* 2013;19 (1 Sleep Disorders):185–98.
13. Rosen G, Brand SR. Sleep in children with cancer: case review of 70 children evaluated in a comprehensive pediatric sleep center. *Support Care Cancer* 2011;19:985–94.
14. Hsieh T, Chen M, McAfee A, Kifle Y. Sleep-related breathing disorder in children with vagal nerve stimulators. *Pediatr Neurol* 2008;38:99–103.
15. Rosen CL, Larkin EK, Kirchner HL, et al. Prevalence and risk factors for sleep disordered breathing in 8- to 11-year-old children: association with race and prematurity. *J Pediatr* 2003;142:383–9.
16. Nisbet LC, Yiallourou SR, Walter LM, et al. Blood pressure regulation, autonomic control and sleep disordered breathing in children. *Sleep Med Rev. Epub* July 12, 2013.
17. Kheirandish-Gozal L, Sans Capdevila O, Kheirandish E, et al. Elevated serum aminotransferase levels in children at risk for obstructive sleep apnea. *Chest* 2008;133:92–9.
18. Marcus CL, Radcliffe J, Konstantinopoulou S, et al. Effects of positive airway pressure therapy on neurobehavioral outcomes in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:998–1003.
19. Jeyakumar A, Rahman SI, Armbricht ES, et al. The association between sleep-disordered breathing and enuresis in children. *Laryngoscope* 2012;122:1873–7.
20. Reuveni H, Simon T, Tarasiuk A, et al. Health care services utilization in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002;110(1 Pt 1):68–72.
21. Tsou YA, Lin CC, Lai CH, et al. Does adenotonsillectomy really reduce clinic visits for pediatric upper respiratory tract infections? A national database study in Taiwan. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77:677–81.
22. Kotagal S, Nichols CD, Grigg-Damberger MM, et al. Non-respiratory indications for polysomnography and related procedures in children: an evidence-based review. *Sleep* 2012;35:1451–66.
23. Gozal D, Kheirandish-Gozal L. New approaches to the diagnosis of sleep-disordered breathing in children. *Sleep Med* 2010;11:708–13.
24. Tonsilloperation. Sveriges Kommuner och landsting; 2009 [hämtat 2011]; Webbadress: http://www.skl.se/vi_arbetar_med/halsaochvard/kvalitetsutveckling/medicinskaindikationer/medink_allarapporter.
25. Brietzke SE, Gallagher D. The effectiveness of tonsillectomy and adenoidectomy in the treatment of pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134:979–84.
26. Marcus CL, Moore RH, Rosen CL, et al. A randomized trial of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea. *N Engl J Med* 2013;368:2366–76.
27. Marcus CL, Rosen G, Ward SL, et al. Adherence to and effectiveness of positive airway pressure therapy in children with obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2006;117.
28. Ramirez A, Khirani S, Fauroux B, et al. Continuous positive airway pressure and noninvasive ventilation adherence in children. *Sleep Med* 2013;14:1290–4.
29. Waters KA, Suresh S, Nixon GM. Sleep disorders in children. *Med J Aust* 2013;199:31–5.
30. Kaditis A, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Algorithm for the diagnosis and treatment of pediatric OSA: a proposal of two pediatric sleep centers. *Sleep Med* 2012;13:217–27.
31. Tapia IE, Marcus CL. Newer treatment modalities for pediatric obstructive sleep apnea. *Paediatr Respir Rev* 2013;14:199–203.



Samtliga bakgrundsdocumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Sömnstörningar vid adhd och autismspektrumtillstånd

Kerstin Arnsvik Malmberg

Sammanfattning

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (adhd) är en av de vanligaste beteendestörningarna i skolåldern och är ett utvecklingsrelaterat tillstånd med prevalensen 3–10 % i världen och med en prevalens på 5 % bland svenska skolbarn. Autismspektrumtillstånd (AST) förekommer i en prevalens på 1 %. AST och adhd förekommer ofta tillsammans med andra tillstånd och sömnstörning är vanligt. Dåliga rutiner vid sänggåendet och, som följd, otillräcklig sömn kan påverka upp till 20–30 % av friska skolbarn och i studier har 25–50 % av barn och ungdomar med adhd problem med sömnen.

Primära sömnstörningar som kan ge adhd-symtom är bland andra *Restless Legs*-syndrom (RLS), *Periodic Limb Movement Disorder* (PLMD), narkolepsi, dygnsrytmstörningar (DSPD), obstruktiv sömnapné (OSA), kronisk sömnbrist och otillräcklig sömn. Bland barn med adhd har 44 % RLS och 25 % av barnen med RLS har uppmärksamhetsproblem. Hos barn med AST har 40–80 % sömnproblem, som svårt med insomning, problem att upprätthålla sömnen, problem med sömnmönstret, tidigt uppvaknande och dåliga sömnrutiner.

I en utredning av misstänkt adhd/AST bör en ordentlig anamnes av sömnhygien och sömnmönster ingå. Beteendemässiga interventioner bör betraktas som första linjens behandling av sömnlöshet. Flera studier vid sömnstörning och samtidig adhd och/eller AST har visat god effekt av melatonin på insomningstid och sömnlängd men däremot ingen effekt på nattligt uppvaknande. Melatonin tolererades bra och få biverkningar rapporterades. Långtidsstudier saknas. Det finns begränsad evidens för andra läkemedel än melatonin för att behandla sömnstörning vid adhd/AST.

Bakgrund

Adhd är en av de vanligaste beteendestörningarna hos barn i skolåldern och är ett utvecklingsrelaterat tillstånd med prevalensen 3–10 % i världen (1) och 5 % i Sverige (2). Adhd anses vara en ärftlig sjukdom med tidig debut där tvillingstudier har visat en ärftlighet på 75 % (3). För diagnosen adhd ska sex av nio kriterier för adhd med uppmärksamhetsproblem och sex av nio kriterier för adhd med hyperaktivitet/impulsivitet vara uppfyllda (4). Autismspektrum utesluter inte längre diagnosen adhd och dessutom ska symtomen ha noterats före tolv års ålder. DSM-5 medger svårighetsgradering av adhd som lätt, måttlig och svår enligt fastställda kriterier (4).

Diagnosen adhd påverkar samhällsliv, hem och skola och innebär ofta aggression och/eller humörsvingningar, inlärningsproblem och dåliga familjerelationer. Barn och ungdomar

med adhd har svårt att kontrollera och reglera sin uppmärksamhet, upprätthålla koncentration på uppgifter, anpassa sin aktivitetsnivå till den situation de befinner sig i samt har svårt att bromsa sin benägenhet att direkt reagera på de impulser de får. Det finns svårigheter med korttidsminnet, planering och organisation. Sjukdomens kroniska karaktär och dess förmåga att inverka negativt på många aspekter av individernas liv gör sjukdomen till ett stort folkhälsoproblem. Det är klarlagt att adhd inte är något som går över eller växer bort med åren och de vuxna som fick diagnosen i barndomen har sällan levt problemfritt i vuxen ålder även om problembilden och symtombilden kan förändras över tid.

AST finns idag inom diagnoserna autistiskt syndrom, Aspergers syndrom, genomgripande störning i utvecklingen och desintegrativ störning och innebär svårigheter med social interaktion, beteende och kommunikation (4). För diagnosen AST ska tre kriterier från social kommunikationsstörning finnas tillsammans med minst två av fyra kriterier för repetitivt beteende och sammantaget ska symtomen ha funnits sedan tidig barndom och ge begränsningar i vardagen (4). AST har hög ärftlighet som visats i tvillingstudier och prevalensen är 1 % i världen (5,6). AST existerar sällan i ett rent tillstånd utan ofta finns komorbida tillstånd som sömnstörning, adhd, depression, ångest, bipolaritet med mera (7).

”Adhd är en av de vanligaste beteendestörningarna hos barn i skolåldern”

Sömnstörningar hos barn med adhd och AST

Dåliga rutiner vid sänggåendet och, som följd, otillräcklig sömn kan påverka upp till 20–30 % av de friska skolbarnen (8). En estimerad prevalens är att 25–50 % av barn och ungdomar med adhd får problem med sömnen. De vanligaste sömnproblemen som rapporterats innefattar fördröjd insomning, motstånd mot att lägga sig, svårt att vakna, dygnsförskjutning, ökade rörelser i sömnen, dagtrötthet och förändrad total sömntid (9–11). Sömnproblem kan potentiellt förvärra adhd-symtom och primära sömnstörningar som kan ge adhd-symtom är till exempel *Restless Legs*-syndrom (RLS), *Periodic Limb Movement Disorder* (PLMD), narkolepsi, dygnsrytmstörningar (DSPD), obstruktiv sömnapné (OSA), kronisk sömnbrist och otillräcklig sömn (9,10).

De sömnstörningar som är associerade med rörelser i sömnen och adhd är RLS och PLMD. Symtomen vid RLS är motstånd mot att lägga sig, svårt att somna och symtom från

benen: kittlande/krypkänsla, klämmer, värker, drar, ”växtvärk”, orolig sömn. Av barn med adhd har 44 % RLS-symtom och 25 % av barnen med RLS har uppmärksamhetsproblem (12).

I en femårig prospektiv studie jämfördes barn med svåra sömnproblem i barndomen med en kontrollgrupp med avseende på utveckling av symtom på adhd (13). Totalt 2 518 barn i åldern 6–18 månader ingick i studien och svarsfrekvensen på frågeformuläret var 83 %. De barn i åldern 6–12 månader som uppfyllde särskilda kriterier för allvarliga och kroniska sömnproblem (n = 27) jämfördes med en kontrollgrupp matchad för ålder och kön. Vid en ålder av 5,5 år och efter en grundlig utredning uppfyllde sju av barnen i gruppen med sömnproblem kriterierna för diagnosen adhd, medan inget av barnen i kontrollgruppen kvalificerade sig för diagnos. Denna skillnad var statistiskt signifikant (13). Många barn med svåra sömnproblem i barndomen kommer senare att kvalificera sig för diagnosen adhd. Spädbarn med svåra sömnproblem, särskilt i kombination med beteendeproblem, hög aktivitetsnivå och psykosociala problem i familjen, bör följas noga med behandling och eventuell utredning senare (13). Lågt S-ferritin är associerat med mer sömnproblem och i kombination med adhd kan adhd-symtomen öka och i utredning av sömnproblem och adhd bör provtagning av S-ferritin ingå (14,15).

Mellan 40 och 80 % av barnen med AST har sömnproblem med insomning, upprätthållande av sömn, problem med sömnmönstret, tidigt uppvaknande och dåliga sömnrutiner (16–18). Mer sömnproblem förekommer hos ungdomar och hos unga vuxna med autism och begåvningshandikapp jämfört med vid begåvningshandikapp utan autism. Barn med autism och IQ > 55 har mer sömnsvårigheter än normala kontroller (18). Barn med Aspergers syndrom har sömnproblem och olika typer av sömnsvårigheter (16,19,20). I en studie åldersmatchades patienter med AST (4–10 år) och normalutvecklade kontroller och de undersöktes med frågeformulären *Parent's Concerns Questionnaire* (PCQ), *Children's Sleep Habits Questionnaire* (CSHQ) och *Child Behavior Checklist* (CBCL) varefter de delades in i tre grupper: AST sover bra (n = 10), AST sover dåligt (n = 11) och kontroller (n = 10) (21). Resultatet visade att i CSHQ var dimensionerna ”motstånd att lägga sig”, ”somnar senare”, ”ångest att somna” och ”att vakna på natten” signifikant sämre hos barn med AST sover dåligt jämfört med AST sover bra och normala kontroller (p < 0,004). CBCL visade att AST sover dåligt hade signifikant mer problem med uppmärksamhet och affektiva problem (21).

Behandling

Vid behandling av adhd och sömnstörning ska i första hand information ges om sömnhygien, det vill säga att främja avslappning, hålla elektronik borta från sovrum och begränsa användningen av elektronik innan sänggåendet, ta bort stimulerande spel, undvika tunga måltider och kraftig motion nära sänggåendet, minska kognitiv och känslomässig stimulans före sänggåendet, eliminera koffein, införa rutiner för sänggåendet som är avkopplande, använda sängen bara för sömn och inte för bestraffning och gå och lägga sig när man är trött. Tyngdtäcke förskrivs som hjälpmedel i vissa lands-ting. Det finns en studie om bolltäcke som har gjorts på barn med adhd med sömnsvårigheter. Det visade sig att insomningstiden minskade när barnen använde täcket (22).

”Av barn med adhd har 44 % RLS-symtom”

För behandling av okomplicerad adhd finns mest erfarenhet av metylfenidat som får betraktas som förstahandspreparat. Atomoxetin kan övervägas som förstahandspreparat under vissa omständigheter, som vid missbruk/risk för missbruk eller annan felaktig användning i familjen eller i närmiljö eller vid allvarlig sömnstörning (23).

Många barn med adhd behandlas med centralstimulerande medel, till exempel metylfenidat och amfetamin, vilka båda kan påverka sömnen genom att medföra svårigheter med insomning. Atomoxetin är inte ett centralstimulerande läkemedel och kan som biverkan ge trötthet. Studier har visat att behandling med atomoxetin vid adhd påverkar insomningstiden men däremot inte nattligt uppvaknande positivt (24).

Om sömnstörning som ska behandlas farmakologiskt vid samtidig adhd- och/eller AST-problematik, är melatonin det som är mest studerat även om mer evidens behövs avseende både kort- och långtidsbehandling. Se även kapitlet Är melatonin en effektiv behandling vid sömnstörningar hos barn? Melatonin är ett hormon som finns naturligt i kroppen och har länge ansetts viktigt för att upprätthålla dygnsrytmen. Hos däggdjur produceras det av epifysen (tallkörteln) från tryptofan via bland annat serotonin. Mängden melatonin varierar under dygnet och påverkas av ljuset. Nivån ökar vid mörker och är som högst på natten. Melatonin syntetiseras från serotonin och perifera och centrala avvikelser i serotoninfysiologi har beskrivits vid autism (25). I en kontrollerad studie med melatonin (5 mg) mot placebo hos 62 barn 6–12 år med adhd som behandlades med centralstimulantia var behandlingstiden med melatonin 4 veckor.

Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill du läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via tidningsredaktionen@mpa.se

Studien visade signifikant förbättring av insomnande (57 minuter tidigare) och minskad sömnlätens (17 minuter). Melatoninet tolererades bra och få biverkningar rapporterades (26).

Metaanalyser av fem randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier som involverade melatoninbehandling till barn med AST visade signifikant förbättring av sömnlängd och insomningstid men inte av nattligt uppvaknande. Melatoninet tolererades väl och få eller inga biverkningar rapporterades (27).

Andersen et al. undersökte 107 barn (2–12 år) med AST och sömnstörning (28). Efter insättning av melatonin (0,75–6 mg) rapporterade föräldrarna att 25 % hade inga sömnbesvär, 64 % fick förbättrad sömn men fortsatt föräldraoro, 13 % hade fortfarande sömnproblem och föräldraoro och endast ett barn fick försämrad sömn med melatonin (28).

Gringras et al. inkluderade 146 barn mellan 3 och 16 år med olika neurologiska utvecklingsavvikelser och sömnstörning i en placebokontrollerad studie under 12 veckor (29). Inicialt gavs 0,5 mg melatonin som titrerades upp till 12 mg beroende på om barnet somnade eller inte. Resultatet blev att under behandling förkortades insomningstiden och effekten var bäst för barn med stora insomningssvårigheter ($p = 0,009$). Melatonin var associerat med tidigare uppvaknande än placebo, beteendeproblemen minskade något och familjerna fungerade lite bättre (29).

Klonidin är en α_2 -adrenerg receptoragonist som har prövats hos barn med sömnstörning och adhd eller AST (30). Prince et al. gick igenom 62 barn som uppfyllde kriterierna för adhd och sömnstörning och majoriteten (85 %) av barnen förbättrades i sin sömnstörning under behandling med klonidin (30). Ming et al. visade i en öppen studie att klonidin förbättrade insomningstiden och nattligt uppvaknande hos 19 barn med AST och sömnstörning (31). Studier har visat risk för blodtrycksstegring vid snabb utsättning varför stegvis utsättning bör tillämpas. Klonidin kan även ge depression och dagtrötthet som biverkan (30,31).

Det finns inget vetenskapligt stöd för effekt av antihistaminer och sömnstörningar hos barn och ungdomar med adhd och AST. Lågdos neuroleptika hos barn och ungdomar med AST reducerar irritabilitet, utagerande beteende och ångest och kan då påverka sömnen positivt när dessa symtom reduceras. Dessutom finns en sederande effekt som kan påverka sömnen (32).

Referenser

1. Scahill L, Schwab-Stone M. Epidemiology of ADHD in school-age children. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2000; 9:541–55.
2. Ullebø AK, Posserud MB, Heiervang E, et al. Prevalence of the ADHD phenotype in 7- to 9-year-old children: effects of informant, gender and non-participation. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2012;47:763–9.
3. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol Psychiatry* 2005;57:1215–20.
4. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition: DSM 5. 2013.
5. Posserud M, Lundervold AJ, Lie SA, et al. The prevalence of autism spectrum disorders: impact of diagnostic instrument and non-response bias. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2010;45:319–27.
6. Kerekes N, Brändström S, Lundström S, et al. ADHD, autism spectrum disorder, temperament, and character: phenotypical associations and etiology in a Swedish childhood twin study. *Compr Psychiatry* 2013;54:1140–7.

7. Strunz S, Dziobek I, Roepke S. Comorbid Psychiatric Disorders and Differential Diagnosis of Patients with Autism Spectrum Disorder without Intellectual Disability. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2013.
8. Archbold KH, Pituch KJ, Panahi P, et al. Symptoms of sleep disturbances among children at two general pediatric clinics. *J Pediatr* 2002;140:97–102.
9. Weiss MD, Salpekar J. Sleep problems in the child with attention-deficit hyperactivity disorder: defining aetiology and appropriate treatments. *CNS Drugs* 2010;24:811–28.
10. Scott N, Blair PS, Emond AM, et al. Sleep patterns in children with ADHD: a population-based cohort study from birth to 11 years. *J Sleep Res* 2013;22:121–8.
11. Cortese S, Faraone SV, Konofal E, et al. Sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of subjective and objective studies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:894–908.
12. Picchetti DL, Arbuckle RA, Abetz L, et al. Pediatric restless legs syndrome: analysis of symptom descriptions and drawings. *J Child Neurol* 2011;26:1365–76.
13. Thunstrom M. Severe sleep problems in infancy associated with subsequent development of attention-deficit/hyperactivity disorder at 5.5 years of age. *Acta Paediatr* 2002;91:584–92.
14. Cortese S, Konofal E, Bernardina BD, et al. Sleep disturbances and serum ferritin levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009;18:393–9.
15. Konofal E, Cortese S, Marchand M, et al. Impact of restless legs syndrome and iron deficiency on attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Sleep Med* 2007;8:711–5.
16. Richdale AL, Prior MR. The sleep/wake rhythm in children with autism. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1995;4:175–86.
17. Schreck KA, Mulick JA. Parental report of sleep problems in children with autism. *J Autism Dev Disord* 2000;30:127–35.
18. Giannotti F, Cortesi F, Cerquiglioni A, et al. An investigation of sleep characteristics, EEG abnormalities and epilepsy in developmentally regressed and non-regressed children with autism. *J Autism Dev Disord* 2008;38:1888–97.
19. Bradley EA, Summers JA, Wood HL, et al. Comparing rates of psychiatric and behavior disorders in adolescents and young adults with severe intellectual disability with and without autism. *J Autism Dev Disord* 2004;34:151–61.
20. Allik H, Larsson JO, Smedje H. Sleep patterns of school-age children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Autism Dev Disord* 2006;36:585–95.
21. Malow BA, Marzec ML, McGrew SG, et al. Characterizing sleep in children with autism spectrum disorders: a multidimensional approach. *Sleep* 2006;29:1563–71.
22. Hvolby A, Bilenberg N. Use of Ball Blanket in attention-deficit/hyperactivity disorder sleeping problems. *Nord J Psychiatry* 2011;65:89–94.
23. Läkemedelsbehandling vid ADHD - Ny rekommendation 2009. http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/ADHD-rek_webb_bokm%C3%A4rken.pdf.
24. Stein MA, Weiss M, Hlavaty L. ADHD treatments, sleep, and sleep problems: complex associations. *Neurotherapeutics* 2012;9:509–17.
25. Veenstra-VanderWeele J, Kim SJ, Lord C, et al. Transmission disequilibrium studies of the serotonin 5-HT2A receptor gene (HTR2A) in autism. *Am J Med Genet* 2002;114:277–83.
26. Smits MG, van Stel HF, van der Heijden K, et al. Melatonin improves health status and sleep in children with idiopathic chronic sleep-onset insomnia: a randomized placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:1286–93.
27. Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in Autism Spectrum Disorders. *Curr Clin Pharmacol*, 2013.
28. Andersen IM, Kaczmarek J, McGrew SG, et al. Melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorders. *J Child Neurol* 2008;23:482–5.
29. Gringras P, Gamble C, Jones AP, et al. Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: randomised double masked placebo controlled trial. *BMJ* 2012;345:6664.
30. Prince JB, Wilens TE, Biederman J, et al. Clonidine for sleep disturbances associated with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic chart review of 62 cases. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:599–605.
31. Ming X, Gordon E, Kang N, et al. Use of clonidine in children with autism spectrum disorders. *Brain Dev* 2008;30:454–60.
32. Politte LC, Henry CA, McDougale CJ. Psychopharmacological interventions in autism spectrum disorder. *Harv Rev Psychiatry*. 2014 Mar-Apr;22(2):76–92.

Sömnpöblem vid depression

Cecilia Månsson, Gunilla Olsson

Sammanfattning

Depression är den vanligaste orsaken till sömnpöblem i tonåren. Oftast har deprimerade tonåringar svårt att somna, men de har också uppvaknanden under natten och tidigt på morgonen. I tonåren är det dessutom vanligare än i andra åldrar att sova extremt mycket under en depression.

Depressioner är så vanliga att 15–20 % av ungdomar som lämnar tonåren har genomgått minst en period av depression. Redan hos barn förekommer depressioner hos 1–2 %, men depression blir vanligare efter puberteten. I tonåren har 5–8 % en pågående depression och depression är dubbelt så vanligt hos flickor som hos pojkar.

Sömnpöblem är ett av de nio DSM-kriterierna på depression och förekommer i majoriteten av fallen. Den kan föregå depressionen och blir ganska ofta ett kvarstående symtom när depressionen förbättras.

Störd sömn medför en allvarigare depression med sämre prognos och ökad risk för självmord. Svår sömnpöblem för också med sig sämre effekt av behandling med antidepressiva medel, varför sömnpöblem bör behandlas samtidigt med den antidepressiva behandlingen.

Tonåringar liksom vuxna med depressionssjukdom har ofta en störd dygnsrytm med bristande funktion av melatonin. Sömn och dygnsrytm kan förbättras genom behandling med melatonin till natten.

Depression och sömnpöblem hos unga

Depression är vanligt i tonåren (prevalens 5–6 %) och vid 18 års ålder har närmare 20 % upplevt en episod av egentlig depression. Hos barn är prevalensen 1–2 %. Sömnpöblem ingår som ett kriterium i definitionen av MDD (*Major Depressive Disorder*) och föreligger i från 65 % upp till 90 % av fallen och är relaterat till allvarigare depression (1). Depression är den vanligaste bakomliggande orsaken till sömnpöblem (2). Insomni kan debutera innan depressionen bryter ut, men det är vanligare (cirka 2/3 av fallen) att depressionen kommer före sömnpöblemen (3).

Olika typer av sömnpöblem vid depression

I en stor populationsstudie av tonåringar med depression hade 55 % problem med insomningen, 39 % hade nattligt uppvaknande, 21 % hade tidigt uppvaknande och 46 % av tonåringarna med depression hade hypersomni (4). Tonåringar har oftare än både barn och vuxna hypersomni och det får inte glömmas bort vid bedömning av sömnpöblem vid depression. I regel normaliseras sömnen när depressionen läker ut, men så sker inte alltid. I en studie av Emslie et al.

av 309 barn och ungdomar med depression rapporterade 55,7 % insomni, och insomni var associerad med svårare depression, ökad förekomst av suicidtankar och sämre utfall vid behandling med fluoxetin hos ungdomar (5).

”Tonåringar liksom vuxna med depressionssjukdom har ofta en störd dygnsrytm”

Depressionsbehandlingens effekt på sömnpöblem

Behandling med serotoninåterupptagshämmande läkemedel (SSRI) i kombination med kognitiv beteendeterapi (KBT) leder till remission, det vill säga patienten uppfyller inte längre kriterier för depression/har poäng under en viss nivå på skattningsskalor, inom 12 veckor bara i knappt 40 % och efter 36 veckor i 60 % av fallen (5). De som får en respons (symtomreduktion på 50 %) inom 4 veckor har större chans att nå remission. Även efter remission har vissa ungdomar kvarstående sömnpöblem och sömnpöblem är ett av de vanligaste kvarstående symtomen (6). Kvarstående sömnpöblem påverkar möjligheten att uppnå remission negativt och ökar risken för återfall. Man bör därför behandla depression och sömnpöblem samtidigt, eftersom det förbättrar förutsättningarna för tillfrisknande. I första hand bör det ske med psykoedukation om depression och sömnens betydelse för tillfrisknande, införande av god sömnhygien och livsstil (1). Detta kan ingå i en speciell form av KBT anpassad för ålder och mognad (7). Olika faktorer kan störa behandlingen, exempelvis svårighet för närstående vuxna att sätta adekvata gränser, tonåringars bristande motivation och önskan att upprätthålla kontakter med jämnåriga via sociala medier under sen kvällstid. Det kan i sådana fall – liksom när åtgärderna inte hjälper – bli aktuellt med medicinsk behandling.

Sömnpöblemens inverkan på den dagliga funktionen

Barn och ungdomar med insomni under depression är också trötta under dagtid och har större svårigheter att koncentrera sig, vilket leder till sämre prestationer i skolan. Nedsatt koncentration ingår som eget symtom i kriterierna på depression och förvärras vid samtidig sömnpöblem. Både sämre skolprestationer och sömnpöblem är vanliga kvarstående symtom även efter remission (6).

Sömnpöblem kan leda till depression

Bristande sömn av andra skäl än depression medför ökad risk att utveckla en depression (8). Symtom på depression, även av lindrigare grad, gör det svårare att komma till rätta med sömnpöblem, till exempel vid smärta (9). Sömnstörning ses ofta hos individer som har ärftlig risk för MDD, och sömnstörning kan då föregå depressionen (10).

Behandling av depression kan leda till sömnpöblem

Det enda godkända medlet för behandling av depression hos barn och ungdomar, nämligen fluoxetin, har insomni som mycket vanlig biverkan ($\geq 1/10$ enligt FASS). Fluoxetin kan förhindra insomning och ge ytligare sömn. Det kan också ge akatisi och *restless legs* som stör sömnen. En studie visade att svar på behandling med SSRI vid depression påverkas av huruvida insomni föreligger eller ej (11). Hos tonåringar med insomni blev responsen på SSRI sämre jämfört med tonåringar utan insomni (39,2 mot 69,9 %). Hos barn som fick SSRI mot depression var det tvärtom, barnen med insomni förbättrades i högre grad än de utan (69,4 mot 41,4 %). I den aktuella studien fann man ingen skillnad jämfört med placebo i respons och remission av behandling med fluoxetin hos tonåringar som hade insomni, medan man såg en effekt av behandlingen hos dem som inte hade insomni (11). Detta är ett viktigt observandum eftersom fluoxetin är det hittills enda godkända läkemedlet mot depression hos barn och ungdomar.

”Melatonin har minimala effekter på REM-sömnen”

Sömnstörning är förenat med risk för suicidalt beteende

Insomni av andra skäl än depression är i sig relaterat till högre risk för suicidalt beteende (12). I en amerikansk populationsstudie av insomni hos tonåringar hade 54 % depression, 26 % suicidtankar och 10 % hade gjort suicidförsök (13). Under en pågående depression är sömnstörning relaterat till ökad risk för självmord (14). Minskad REM-latens, subjektivt sämre sömnkvalitet, sent insomnande och kort sovtid vid depression har visat sig vara associerat med återkommande depressioner och det predicerar suicidalt beteende (1). Det är således angeläget att snabbt behandla sömnstörning vid depression.

Störningar i dygnsrytmen vid depression

Sömn-/vakenhetscykeln är ofta rubbad vid affektiv sjukdom (15). Störningen ligger i SCN (*Supra Chiasmatic Nucleus*) och påverkar frisättningen av melatonin från hypofysen, vilket bidrar till sömnpöblemen och avvikande sömnarkitektur (16). Hos unga (12–30 år) med depression i tidigt skede har man funnit lägre sekretion av melatonin (17). Störning i dygnsrytm vid depression leder till sämre prognos och all-

varligare funktionsstörning (1). Agomelatin (en melatonin-receptoragonist) är ett antidepressivum som kan normalisera dygnsrytmen (15). Även melatonin har förmåga att återställa rytmen och har även viss hypnotisk effekt när det ges på kvällen (18). På vuxna har melatonin – även i mycket låg dos – visats kunna återställa sömnrytmen, men då givet 5–7 timmar före sovdags. Melatonin har minimala effekter på REM-sömnen medan vissa sömnmedel undertrycker REM-sömn, vilket inte är önskvärt. REM-sömn anses ha betydelse för minne och inläring. Melatonin har inga biverkningar på kort sikt, men det är oklart vad gäller långvarig behandling.

Sömnrubning vid depression medför avvikelser på sömn-EEG

Sömnarkitekturen vid polysomnografi (PSG) visar att tonåringar, liksom vuxna med depression, har förkortad REM-latens, och mindre tid med djup sömn (SWS = *Slow Wave Sleep*) (19). Ungdomar med hög risk för depression har liknande mönster. Deprimerade prepubertala barn har inte den förändringen annat än i de allra allvarligaste fallen (20). En hypotes är att det beror på ett omoget kolinergt system och störningen kommer fram vid kolinerg provokation (21). Barnen har inte heller mogna monoaminerga signalsystem (serotonin, noradrenalin). Detta är således i linje med att barn och tonåringar svarar olika på behandling både vad gäller depression och sömnstörning.

Sömnrubning vid bipolär depression

Barn och unga med bipolär depression har inte samma PSG-mönster som de med unipolär depression. Sömnnykeln är försenad, mer hos bipolärt än hos unipolärt deprimerade, det vill säga dygnsrytmen är mera störd (22). Hypersomni är relativt vanligt. Vuxna har ofta bestående sömnpöblem i friska perioder (23). Vid mani minskar sömnbehovet. Hos unga med störning inom bipolärt spektrum kan humör och aktivitet stegras mot kvällen och störa insomningen. Under natten slår det sedan över mot ett mera depressivt tillstånd (24). Vid mani behandlar man i första hand med atypiska neuroleptika som förbättrar sömn och som visat sig vara mer effektiva än stämningsstabiliserarna mot mani som helhet. Sömnstörningarna vid bipolär depression är komplicerade och svårbehandlade. Eftersom den bipolära depressionen har en försenad sömnnykel utgör melatonin teoretiskt sett en rimlig behandling.

Läkemedelsbehandling mot depression

Läkemedelsbehandling är inte indicerad vid lindrig depression hos barn och ungdomar. Vid egentlig depression av måttlig eller svår grad rekommenderas psykologisk behandling med eller utan samtidig läkemedelsbehandling enligt våra nationella riktlinjer (25). Det finns evidens för behandling med SSRI vid depression hos barn och ungdomar, och stödet för läkemedelsbehandling är starkare för tonåringar jämfört med för barn. I första hand rekommenderas fluoxetin, som har indikation för behandling av depression hos barn från 8 års ålder. Som andrahandsval, då fluoxetin bedöms som olämpligt och vid otillräcklig eller utebliven effekt

av fluoxetin, kan behandling med SSRI-preparaten sertralin eller citalopram ges (25).

Ofta har antidepressiva kompletterats med sederande/hypnotiska läkemedel, särskilt inledningsvis under behandling innan man uppnått effekt av antidepressiva. Arten (insomni, nattliga uppvaknanden) och graden av sömnproblem bör styra valet av preparat. Till exempel kan melatonin ges i kortverkande och/eller långverkande beredningsform. Det är viktigt att undvika trötthet följande dag. Vid hypersomni har metylfenidat, modafinil och bupropion provats, men studier på unga saknas.

Behandling med sederande antidepressiva

Mirtazapin har inte visat effekt mot depression vid placebo-kontrollerade studier på barn och ungdom. Det har som biverkan en sederande effekt, vilken är starkare i lägre dos. Den effekten kan utnyttjas genom att till kvällen ge en låg dos som tillägg till SSRI. Det kan fungera för vissa, men andra blir för trötta följande dag eller får viktuppgång. Det kan också ge förvirringstillstånd.

Antihistaminer

Det saknas studier av behandling med antihistaminer vid indikationen sömnstörning hos unga. I klinisk praxis används dock sederande antihistaminer (framför allt alimemazin, hydroxizin och prometazin) för att minska oro och underlätta sömnen vid behandling av olika barnpsykiatriska och barnmedicinska tillstånd. Det histaminerga systemet, som är lokaliserat i posteriora delar av hypotalamus med projektion till stora delar av CNS, har väsentlig betydelse för reglering av sömn och vakenhet. Preparaten för inte med sig risk för beroendutveckling, men biverkan i form av ihållande trötthet dagen efter begränsar ofta användbarheten. Ett fåtal äldre studier av prometazin har identifierats, liksom av alimemazin på sömnindikation.

Fentiazinderivat

Studier av propiomazin för behandling av sömnstörning hos barn och ungdomar saknas. Propiomazin är ett fentiazinderivat med en centralt dämpande effekt, vilket minskar antalet spontana uppvaknanden under natten. Verkningsmekanismen är inte klarlagd. Någon toleransutveckling har inte iakttagits och medlet är inte beroendeframkallande. Biverkningar i form av dagtrötthet och *restless legs* förekommer. I en studie jämfördes propiomazin med zopiklon, och gruppen som fick zopiklon hade mindre insomningssvårigheter och färre nattliga uppvaknanden (26)

Melatonin

Melatoninpreparat används vid behandling av sömnstörning hos barn och ungdomar och förskrivningen ökar. Det finns inga melatoninpreparat godkända för barn och ungdomar, men depåberedningen Circadin är godkänd för behandling av sömnstörning hos personer över 55 år. Vid korttidsbehandling har melatonin tolererats väl, och inga allvarliga biverkningar har rapporterats. Effekter och biverk-

ningar vid långtidsbehandling har inte studerats förutom i en studie på barn, där det har fungerat bra vid uppföljning över 3,5 års tid (27).

Agomelatin

Agomelatin är en selektiv melatoninreceptoragonist (M1- och M2-receptorer) – ett antidepressivt preparat som är godkänt för vuxna inom EU sedan 2009. Agomelatin har i randomiserade placebokontrollerade studier visat effekt vid behandling av depression hos vuxna, och är intressant då det erbjuder en behandling som inte är primärt inriktad mot monoaminsystemen (15). Det saknas studier av agomelatin vid behandling av depression hos unga. För den selektiva melatoninagonisten ramelteon (ett sömnpreparat som inte är godkänt i Sverige) finns fallrapporter, men inga kontrollerade studier av barn och ungdomar (28).

Bensodiazepinliknande medel

Bensodiazepinliknande medel som zopiklon och zolpidem har visats förkorta sömnlätens och förlänga total sömntid (29). Preparaten för med sig risk för toleransutveckling. Hos vuxna har man i fallrapporter och mindre fallserier sett utsättningsreaktioner med svår ångest, krampanfall och takykardi. Preparaten bör därför som regel undvikas till barn och ungdom i öppenvårdsbehandling, men kan ha en plats vid behandling av svåra depressionstillstånd och i slutenvård.

Referenser

1. Lofthouse N, Gilchrist R, Splaingard M. Mood related sleep-problems in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am* 2009;18:893–916.
2. Morrison DN, McGee R, Stanton WR. Sleep problems in adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:94–9.
3. Johnson EO, Roth T, Breslau N. The association of insomnia with anxiety disorders and depression: exploration of the direction of risk. *J Psychiatr Res* 2006;40:700–8.
4. Roberts RE, Lewinsohn PM, Seeley JR. Symptoms of DSM-III-R major depression in adolescence: evidence from an epidemiological survey. *J Am Acad Childs Adolesc Psychiatry* 1995;34:1608–17.
5. Kennard BD, Silva SG, Tonev S, et al. Remission and recovery in the treatment for adolescents with depression study (TADS): Acute and long-term outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48:186–95.
6. Tao B, Emslie GJ, Mayes TL, et al. Symptom improvement and residual symptoms during acute antidepressant treatment in pediatric major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharm* 2010;20:423–30.
7. Clarke G, Harvey A. The complex role of sleep in adolescent depression child. *Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2012;21:385–400.
8. Baglioni C, Battagliese G, Feige B, et al. Insomnia as a predictor of depression: A meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord* 2011;135:10–9.
9. Palermo TM, Law E, Churchill SS, et al. Longitudinal course and impact of insomnia symptoms in adolescents with and without chronic pain. *J Pain* 2012;13:1099–106.
10. Vanderlind M, Beevers CG, Sherman SM, et al. Sleep and sadness: exploring the relation among sleep, cognitive control, and depressive symptoms in young adults. *Sleep Med* 2014;15:144–9.
11. Emslie GJ, Kennard BD, Mayes TL, et al. Insomnia moderates outcome of serotonin-selective reuptake inhibitor treatment in depressed youth. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012;22:21–8.
12. Lee YJ, Cho SJ, Cho IH, et al. Insufficient sleep and suicidality in adolescents. *Sleep* 2012;35:455–60.
13. Roane BM, Taylor DJ. Adolescent insomnia as a risk factor for early adult depression and substance abuse. *Sleep* 2008;31:1351–6.
14. Goldstein TR, Bridge JA, Brent DA. Sleep disturbance preceding completed suicide in adolescents. *J Consult Clin Psychol* 2008;76:84–91.

15. Srinivasan V, De Berardis D, Shillcutt SD, et al. Role of melatonin in mood disorders and antidepressant effects of agomelatine. *Expert Opin Investig Drugs* 2012;21:1503–22.
16. Hickie IB, Naismith SL, Robillard R, et al. manipulating the sleep-wake cycle and circadian rhythms to improve clinical management of major depression. *BMC Med* 2013;11:79.
17. Naismith SL, Hermens DF, Bolitho S, et al. Circadian profiles in young people during the early stages of affective disorder. *Transl Psychiatry* 2012;2:e123.
18. Szeinberg A, Borodkin K, Dagan Y. Melatonin treatment in adolescents with delayed sleep phase syndrome. *Clin Pediatr (Phila)* 2006;45:809–18.
19. Armitage R, Hoffmann R, Emslie G, et al. Sleep microarchitecture in childhood and adolescent depression: temporal coherence. *Clin EEG Neurosci* 2006;37:1–9.
20. Dahl RE, Ryan ND, Birmaher B, et al. Electroencephalographic sleep measures in prepubertal depression. *Psychiatry Res* 1991;38:201–14.
21. Dahl RE, Ryan ND, Perel J, et al. Cholinergic REM induction test with arecholine in depressed children. *Psychiatry Res* 1994;51:269–82.
22. Robillard R, Naismith SL, Rogers NL, et al. Delayed sleep phase in young people with unipolar or bipolar affective disorders. *J Affect Disord* 2013;145:260–3.
23. Harvey AG, Schmidt DA, Scarnà A, et al. Sleep-related functioning in euthymic patients with bipolar disorder, patients with insomnia, and subjects without sleep problems. *Am J Psychiatry* 2005;162:50–7.
24. Dilsaver SC, Akiskal HS. “Mixed hypomania” in children and adolescents: is it a pediatric bipolar phenotype with extreme diurnal variation between depression and hypomania? *J Affect Disord* 2009;116:12–7.
25. Nationella riktlinjer för depression och ångestsyndrom, Socialstyrelsen 2010.
26. van Geijlswijk IM, Mol RH, Egberts TC, et al. Evaluation of sleep, puberty and mental health in children with long-term melatonin treatment for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia. *Psychopharmacology* 2011;216:111–20.
27. Bagge-Allwood G, Edman B, Eliasson B. A comparison of zopiclone and propiomazine as hypnotics in out-patients. *Curr Med Res Opin* 1997;10:565–72.
28. Pelayo R, Yuen K. Pediatric Sleep Pharmacology. *Child Adolesc Clin N Am* 2012;21:861–83.
29. Huedo-Medina T, Kirsch I. Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia. *BMJ* 2012;345:e8343.



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Sömnpromblem vid ångeststörningar och tvångssyndrom hos barn och ungdomar

Tord Ivarsson

Sammanfattning

Kunskapen om sömnpromblem vid ångestsyndrom och tvångssyndrom är begränsad och osystematisk. Det står dock klart att de ofta är vanliga, omfattande och svåra och kan vara plågsamma för barnet/tonåringen och svåra att bemästra för föräldrarna. Dessutom kan sömnpromblemerna verka störande på behandlingen av grundsjukdomen. Studier av behandling av sömnpromblemerna saknas, men några studier visar att sömnpromblemerna oftast förbättras vid behandling av grundsjukdomen, det vill säga ångest- eller tvångssyndromet.

Med tanke på ovanstående rekommenderas i första hand sömnhygieniska åtgärder under den period då behandlingen för grundsjukdomen igångsätts. Om sömnpromblemerna är av sådan art att de stör denna behandling kan melatonin prövas. I tredje hand bör ett SSRI-preparat användas om detta inte redan ingår i behandlingen av ångestsyndromet/tvångssyndromet. I fjärde hand kan mirtazapin, ett sederande antidepressivum, prövas (således som ett adjuvans till SSRI) och i femte hand, om ingen av åtgärderna 1–4 gett adekvat lindring, kan zopiklon prövas under kortare tid. Alla åtgärder 2–5 ska åtföljas av fortsatta sömnhygieniska och KBT-inriktade åtgärder mot de faktorer som underhåller sömnpromblemerna.

Bakgrund

Sömnpromblem vid ångeststörningar och tvångssyndrom (*Obsessive Compulsive Disorder*, OCD) hos barn och ungdomar är lite studerat och de data som finns är inte med självklarhet representativa för den grupp barn där behandling av sömnpromblem är aktuellt. Studier som inriktats på sömnpromblem hos barn och ungdomar med ångeststörningar och/eller OCD har kännetecknats av osystematisk datainsamling då en skala som också ”råkat” ha frågor om sömnpromblem, till exempel *Child Behaviour Checklist* (CBCL) eller *Pediatric Anxiety Rating Scale* (PARS), använts. Exempelvis har man genomfört en behandlingsstudie och i efterhand har möjligheten att också studera sömnpromblem uppmärksamats. Därför belyses sömnpromblemerna vinklat, till exempel att barnet inte vill sova ensamt, eller så saknar frågorna specificitet, till exempel anges i CBCL att barnet ”sover för lite” (1–6). Värdet i studierna ligger i att kohorterna ofta är väl beskrivna vad gäller ångeststörningens kliniska betydelse. Några av studierna ger också inblick i hur sömnpromblemerna påverkas av behandling av den bakomliggande ångeststörningen eller OCD (6–7).

Dessutom finns ett fåtal studier som studerat sömnpromblemerna systematiskt och med genomtänkt metodik i en patientgrupp med ångestsyndrom/ångestsymtom eller med

OCD. I vissa fall har man dessutom haft en normalgrupp som jämförelse (8–13). Dessa studier ger mer tillförlitlig information om själva sömnpromblemerna. Dessutom ger några studier inblick i hur behandling för ångestsyndromet påverkar sömnpromblemerna (6–7,10).

En tredje grupp av studier utgår från barn med sömnpromblem och bland dessa undersöks förekomst av psykiatriska symtom (14). Vidare har man undersökt vilka läkemedel som skrivits ut för sömnpromblem och relaterat detta till grundsjukdomen (15). Uppgifternas relevans för patienter som söker för ångestsyndrom eller OCD med sömnpromblem är inte självklara och artiklarna kan inte bidra till behandlingsrekommendationer.

Slutligen har översikter publicerats i vilka man kan finna slutsatser om sömnpromblem och förslag till åtgärder (16–20). Ingen kan klassificeras som en systematisk översikt och författarnas åsikter ges ett vitt spelrum, men rekommendationerna förefaller till stor del välövervägda.

”Det finns skäl att koppla samman ångeststörningen med sömnpromblemerna”

Översikt av sömnpromblem hos barn med ångestsyndrom eller OCD

Klassiska ångestsyndrom

I litteraturen klumpas vanligen ångestsyndrom, det vill säga generaliserad ångest (GAD), separationsångeststörning (SAD) och social fobi (SoP), samman eftersom samsjukligheten dem emellan är hög. I två studier hade mer än en tredjedel av barnen alla tre syndromen (21,22). Sömnpromblem är ett vanligt associerat problem även om det bara är vid GAD det ingår som ett av kriterierna (23). Vid GAD har väsentliga sömnpromblem också högre prevalens (cirka 90 %) än bland övriga ångestsyndrom, där prevalensen är drygt 25 %, även om åtminstone något sömnpromblem finns hos cirka 90 % av alla patienter med ångestsyndrom (1). Även i specifika frågebatterier/intervjuer skattar föräldrar liknande och hög andel (85 %) av kliniskt betydande sömnpromblem. Bland barn med ångestproblem beskrev 54 % själva dock mindre, om än avsevärda, sömnpromblem (8). Det finns skäl att koppla samman ångeststörningen med sömnpromblemerna eftersom ångesttankar under perioden före insomningen var associerade med försämrade sömn och eftersom man också med avancerade mått på sömnpromblem funnit sämre sömn-effektivitet vid GAD (24).

Bara en publicerad studie beskriver hur behandlingen av ångestsyndromet påverkar sömnpromblemerna (6). I en studie av fluvoxaminbehandling av ångestsyndrom fann man signi-

fikant förbättring av sömnproblemen i fluvoxamingruppen jämfört med placebogruppen (6). I en pågående efteranalys av *Child and Adolescent Multi-modal Study* noterades man påtagliga effekter på sömnproblem av var och en av de tre behandlingarna jämfört med placebo, det vill säga av KBT, sertralin och av dessa två i kombination. Den senare ledde dessutom till bäst effekt (7). Dessutom har Clementi visat att riktad beteendeterapi vid generaliserad ångest gav effekt både på sömnproblem och på GAD i några fallstudier (10). Några randomiserade kontrollerade studier som är inriktade på behandling av själva sömnproblemen vid ångestsyndrom har inte identifierats i litteraturen.

Behandling av själva ångestsyndromet bör i första hand utgöras av kognitiv beteendeterapi (KBT) och läkemedelsbehandling med SSRI används då KBT inte ger tillräcklig effekt (25,26). Kombinationen av KBT och läkemedel (bara sertralin har prövats) ger bättre effekt än monoterapi (22).

Bristen på studier innebär att behandlingsrekommendationer inte kan baseras på forskning utan snarare får ses som uttryck för beprövad erfarenhet eller expertbedömning.

”I första hand ges allmänna råd om sömnhygien, sömn och insomning”

Tvångssyndrom (OCD)

Barn och ungdomar med tvångssyndrom (OCD) har ofta en allvarlig sjukdomsbild och påtagliga sömnproblem är beskrivna hos knappt en tredjedel av patienterna i öppenvård (3,4). Färre än 10 % har inga sömnproblem alls (4). När en mindre grupp studerades i sömnlaboratoriet framkom även objektiva symtom på reducerad total sömntid och längre vakenhetsperioder efter insomningen hos barn med OCD (9). Vid OCD visar KBT riktat mot OCD-symtomen god effekt även på sömnproblemen (27). Samma sak har även framkommit i en ännu opublicerad nordisk behandlingsstudie där preliminära resultat också tyder på att sömnproblemen påverkade KBT-behandlingen negativt (Ivarsson, egna resultat).

Gruppen bakom den randomiserade placebokontrollerade studien av KBT eller sertralin eller en kombination av dessa behandlingar till barn och ungdom vid OCD (POTS-study) planerar en uppföljning av utfallet vad gäller sömnproblemen, men data finns ännu inte (24). Studien är viktig eftersom en placeboarm ger ökad säkerhet i om behandlingarna påverkar sömnproblemen på ett specifikt sätt.

Några randomiserade kontrollerade studier inriktade på behandling av själva sömnproblemen vid OCD har inte identifierats i litteraturen. Bristen på studier innebär att behandlingsrekommendationer inte kan baseras på forskning utan snarare får ses som uttryck för beprövad erfarenhet eller expertbedömning.

Den primära behandlingen av OCD bör innefatta KBT i första hand, medan SSRI (sertralin och fluvoxamin, det vill säga SSRI-preparat med OCD som indikation) ges då KBT inte fungerar eller bara ger svag symtomlindring. I flertalet fall kan man, i enlighet med beskrivningen ovan, förvänta

sig att sömnproblemen förbättras tillsammans med OCD-symtomen.

Dessutom bör, parallellt med behandling av sömnsvårigheterna, en diagnostisk reevaluering ske, inriktad på om samsjuklighet (till exempel AST, adhd, depression, GAD med flera) föreligger, något som är vanligt vid OCD (28).

Behandling av sömnproblem vid ”klassiska” ångestsyndrom eller vid OCD hos barn och ungdomar

1. I första hand ges allmänna råd om sömnhygien, sömn och insomning som underlättar till dess att behandlingen för den bakomliggande sjukdomen (KBT och/eller SSRI) gett effekt. Inget SSRI är registrerat på indikationen ångestsyndrom i barn- och ungdomsåren, medan sertralin och fluvoxamin är registrerat på indikationen OCD. Stöd för sertralin och fluvoxamin finns i studier, varför något av dessa kan användas (22,21).
2. Sömnhygieniskt arbete och KBT bör fortsätta, oavsett om ytterligare behandling för sömn, enligt punkterna nedan, behöver ges eller inte.
3. Om sömnproblemen är så uttalade att de försvårar genomförande av KBT kan man ge kortverkande melatonin motsvarande 3–5 mg strax före önskad insomningstid.
4. Om behandling enligt punkt 2 inte ger effekt, bör, om detta inte redan påbörjats, läkemedelsbehandling för ångestsyndromet/tvångssyndromet, det vill säga ett SSRI, ges enligt punkt 1 ovan.
5. Om behandling enligt punkt 2 och 3 inte ger effekt, kan man lägga till ett sederande antidepressivum (till exempel mirtazapin 15 mg, gärna som munsönderfallande tablett) under en kortare period.
6. Om inte behandlingen enligt punkterna 2, 3, 4 och 5 ger effekt, kan sömnläkemedel provas till ungdomar efter puberteten under kort tid (< 1 vecka): tablett zopiklon 5 mg har längst halveringstid cirka 5–7 timmar (varning för missbruksproblem).

Läkemedel som innehåller prometazin, alimemazin, hydroxizin eller levomepromazin rekommenderas inte.

Sömnproblem som återstår efter insatser enligt ovanstående vårdkedja är sannolikt mycket heterogena och bör utredas vid sömnklinik.

Referenser

1. Chase RM, Pincus DB. Sleep-related problems in children and adolescents with anxiety disorders. *Behavioral sleep medicine* 2011;9:224–36.
2. Alfano CA, Zakem AH, Costa NM, et al. Sleep problems and their relation to cognitive factors, anxiety, and depressive symptoms in children and adolescents. *Depress Anxiety* 2009;26:503–12.
3. Ivarsson T, Larsson B. Sleep problems as reported by parents in Swedish children and adolescents with obsessive-compulsive disorder (OCD), child psychiatric outpatients and school children. *Nord J Psychiatry* 2009;63:480–4.
4. Storch EA, Murphy TK, Lack CW, et al. Sleep-related problems in pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Anxiety Disord* 2007.
5. Alfano CA, Beidel DC, Turner SM, et al. Preliminary evidence for sleep complaints among children referred for anxiety. *Sleep medicine* 2006;7:467–73.
6. Alfano CA, Ginsburg GS, Kingery JN. Sleep-related problems among children and adolescents with anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:224–32.

7. Compton JS. Sleep-Related Problems and Treatment Effects in Youth with Anxiety Disorders. In: Ivarsson T, editor. 2014.
8. Alfano CA, Pina AA, Zerr AA, et al. Pre-sleep arousal and sleep problems of anxiety-disordered youth. *Child Psychiatry Hum Dev* 2010;41:156–67.
9. Alfano CA, Kim KL. Objective sleep patterns and severity of symptoms in pediatric obsessive compulsive disorder: a pilot investigation. *J Anxiety Disord* 2011;25:835–9.
10. Clementi MA, Alfano CA. Targeted Behavioral Therapy for childhood generalized anxiety disorder: a time-series analysis of changes in anxiety and sleep. *J Anxiety Disord*. 2013.
11. Forbes EE, Bertocci MA, Gregory AM, et al. Objective sleep in pediatric anxiety disorders and major depressive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:148–55.
12. Gregory AM, Rijdsdijk FV, Dahl RE, et al. Associations between sleep problems, anxiety, and depression in twins at 8 years of age. *Pediatrics* 2006;118:1124–32.
13. Hudson JL, Gradisar M, Gamble A, et al. The sleep patterns and problems of clinically anxious children. *Behav Res Ther* 2009;47:339–44.
14. Gregory AM, Noone DM, Eley TC, et al. Catastrophizing and symptoms of sleep disturbances in children. *J Sleep Res* 2010;19:175–82.
15. Owens JA, Rosen CL, Mindell JA, et al. Use of pharmacotherapy for insomnia in child psychiatry practice: A national survey. *Sleep medicine* 2010;11:692–700.
16. Gregory AM, Sadeh A. Sleep, emotional and behavioral difficulties in children and adolescents. *Sleep medicine reviews*. 2012;16:129–36.
17. Hill C. Practitioner Review: Effective treatment of behavioural insomnia in children. *J Child Psychol Psychiatry* 2011;52:731–40.
18. Ivanenko A, Crabtree VM, Gozal D. Sleep in children with psychiatric disorders. *Pediatr Clin North Am* 2004;51:51–68.
19. Ivanenko A, Gururaj BR. Classification and epidemiology of sleep disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2009;18:839–48.
20. Ivanenko A, Johnson K. Sleep disturbances in children with psychiatric disorders. *Semin Pediatr Neurol* 2008;15:70–8.
21. Walkup JT, Labellarte MJ, Riddle MA, et al. Fluvoxamine for the Treatment of Anxiety Disorders in Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2001;344:1279–85.
22. Walkup JT, Albano AM, Piacentini J, et al. Cognitive behavioral therapy, sertraline, or a combination in childhood anxiety. *N Engl J Med* 2008;359:2753–66.
23. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM IV). Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
24. Alfano CA, Reynolds K, Scott N, et al. Polysomnographic sleep patterns of non-depressed, non-medicated children with generalized anxiety disorder. *J Affect Disord* 2013;147:379–84.
25. Reynolds S, Wilson C, Austin J, et al. Effects of psychotherapy for anxiety in children and adolescents: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 2012;32:251–62.
26. Statens beredning för Medicinsk U. Behandling av ångestsyndrom: En systematisk litteraturoversikt. 2005.
27. Storch EA, Murphy TK, Lack CW, et al. Sleep-related problems in pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Anxiety Disord* 2008; 22:877–85.
28. Ivarsson T, Melin K, Wallin L. Categorical and dimensional aspects of co-morbidity in obsessive-compulsive disorder (OCD). *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2008;17:20–31.



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill du läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via tidningsredaktionen@mpa.se

Är melatonin en effektiv behandling vid sömnstörningar hos barn?

Jan-Olov Larsson

Sammanfattning

Det finns ett visst stöd för att melatoninbehandling är effektiv för i övrigt friska tonåringar med dygnsrytmstörning, medan det är mer osäkert hur melatonin fungerar för yngre barn.

Det finns stöd för melatoninbehandling av kronisk insomni hos barn som har neuropsykiatriska funktionshinder, särskilt *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* (adhd) och autismspektrumstörningar.

Behandlingen med melatonin är symtomatisk och när den hjälper mot svåra sömnproblem kan det leda till en flerårig behandling eftersom sömnproblemen ofta återkommer när man avslutar medicineringen.

Ytterligare forskning behövs för att fastställa optimal dosering och vid vilken tidpunkt man ska ge melatonin. Det finns få studier om behandling med depåtabletter av melatonin till barn.

Korttidsbehandling med melatonin tolereras väl med få och lindriga biverkningar medan eventuella långtidseffekter är sparsamt studerade.

Inledning

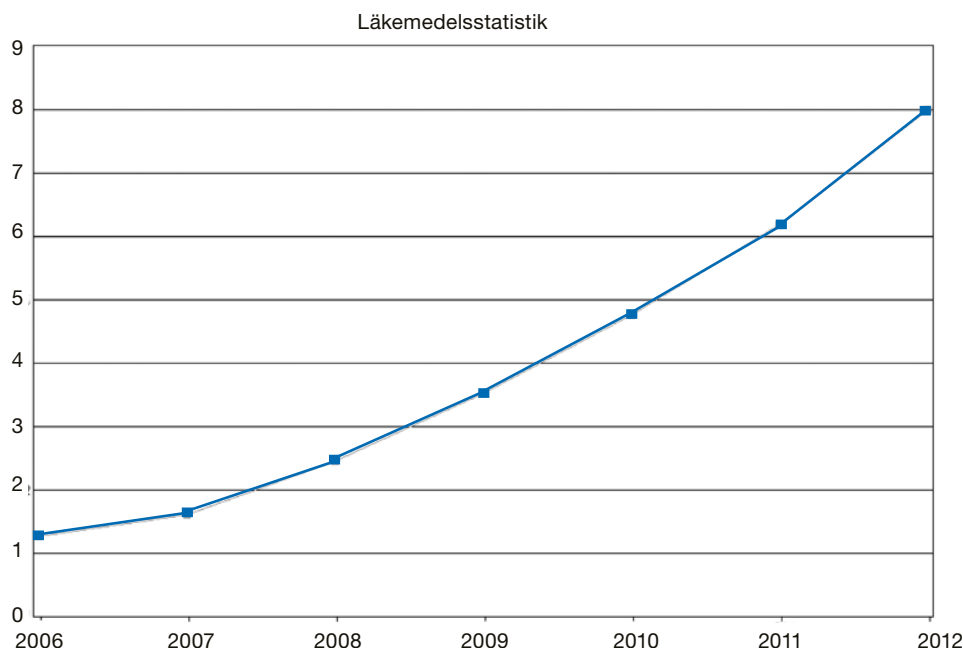
Ungefär en fjärdedel av alla barn har någon form av sömnproblem under uppväxten, företrädesvis insomni eller dygnsrytmstörning (1). Det är ännu vanligare med sömnproblem hos barn med utvecklingsrelaterade diagnoser, till exempel adhd, autismspektrumstörning (AST), mental retardation, synnedsättning, epilepsi och förvärvad hjärnskada (2). Biolo-

giska effekter av exogent melatonin inklusive dess rogivande egenskaper har studerats de senaste decennierna (3). Melatoninets effekter som sömnläkemedel har ifrågasatts i tidigare översikter (4). Circadin (depåtablett med melatonin) är dock godkänt för kortvarig behandling av primär insomni kännetecknad av dålig sömnkvalitet hos patienter som är 55 år och äldre. Melatonin förskrivs i ökande omfattning även till barn (Figur 1). Det finns stora olikheter i synen på melatoninanvändning i olika länder. Exempelvis kan man i USA köpa melatonin över disk som ett kosttillskott medan det betraktas som läkemedel i Europa. *European Food Safety Authority* (EFSA) som ger ”oberoende vetenskaplig rådgivning och råd vid kända eller nytillkomna risker” har redovisat en positiv inställning till melatoninets sömngivande egenskaper (5). EFSA uttalar sig inte specifikt om barn men sammanfattar att bedömningen avser befolkningen i stort (5). Att melatoninbehandling till barn är en aktuell frågeställning framgår av två protokoll från *The Cochrane Collaboration* som behandlar användning av melatonin för sömnstörningar dels hos friska barn, dels hos barn med utvecklingsrelaterade diagnoser (6,7). Dessa protokoll har ännu inte avrapporterats.

Melatonin vid sömnstörningar hos i övrigt friska barn och ungdomar

I en metaanalys från 2005 redovisas effekt och säkerhet för behandling med melatonin vid primär sömnstörning hos i övrigt friska barn och vuxna (8). Baserat på 14 randomiserade kontrollerade studier (RCT) sammanfattas att melatonin inte har kliniskt relevanta effekter för behandling av insomni,

Figur 1. Antal individer i åldern 5–19 år per 1 000 invånare som fått recept på melatonin åren 2006 till 2012 (källa: Socialstyrelsen).



N05CH01 Melatonin Riket Båda könen 5–19.

men visst bevisvärde finns för att behandla dygnsrytmstörning vid senarelagd sömnfas. I översikten ingick enbart två studier av barn 0–18 år, båda från samma forskargrupp (9,10). Den senare studien visar att melatonin påverkade sömnen gynnsamt på flera sätt (10). Undersökningsgruppen var patienter på en holländsk sömnklinik (62 barn, 6–12 år) med långvariga sömnproblem, där flertalet visade sig ha dygnsrytmstörning. Barnen utreddes med polysomnografi och provtagning av saliv för att fastställa *Dim Light Melatonin Onset* (DLMO) och sömndagbok fördes. Några barn uteslöts på grund av föräldrarnas svårigheter med gränssättning och några på grund av psykiatrisk komorbiditet, dock inkluderades 20 barn med adhd. Hälften fick under fyra veckor 5 mg melatonin klockan 19 och hälften placebo. Författarnas slutsats var att melatonin var överlägset placebo för att förbättra sömn och hälsa under fyra veckor. Barnen sov bättre, åt bättre och var livligare och mindre trötta enligt föräldrarnas uppfattning. Inga allvarliga biverkningar kunde ses under dessa veckor (10). Eftersom nästan en tredjedel av undersökningsgruppen hade adhd är det svårt att från denna studie dra slutsatser om behandling av barn med enbart sömnstörning utan annan komorbiditet.

I en senare metaanalys avhandlas melatoninbehandling vid dygnsrytmstörning hos barn och vuxna (11). Nio studier ingick i metaanalysen, fem studier av vuxna (n = 91) och fyra studier av barn (n = 226). Samtliga studier jämförde melatonin med placebo. Två av de fyra barnstudierna är samma som ingår i metaanalysen från 2005 (8). Tiden för insomnande tidigare lades för barn med 0,64 timmar, tiden för att somna var 16 minuter kortare och totala sömnlängden förlängdes med 28 minuter. Fem av nio studier rapporterade biverkningar, främst huvudvärk, hos cirka 6 %. Författarna ifrågasätter om den relativt måttliga förändringen i tid för insomnande på 0,64 timmar är av klinisk betydelse. De framhåller vikten av korrekt diagnostik av senarelagd sömnfas och att ge låga doser för att undvika höga melatoninnivåer under sena natten och morgonen. De nytillkomna barnstudierna i metaanalysen är två undersökningar av melatoninbehandling av barn med adhd som också har insomni (12,13).

En behandlingsstudie utvärderar effekten av olika doser melatonin jämfört med placebo (n = 72; ålder 6–12 år) (14). Behandlingstiden var en vecka och sömnen registrerades med sömndagbok och aktigraf. Melatonin minskade tiden till att somna med 35 minuter och sköt fram tiden när barnet somnade med cirka en timme. Däremot påvisades inga skillnader i effekt med olika melatindoser inom dosintervallet 0,05–0,15 mg/kg kroppsvikt. En möjlig förklaring till detta skulle kunna vara att melatonin verkar som ”allt-eller-intet”, det vill säga att alla doser över en viss nivå ger samma effekt. Studien utgår från samma holländska forskargrupp som gjort fler av de redovisade studierna (9–11, 14–16). Studien är välgjord men eftersom undersökningsgruppen på 72 barn delas upp i fyra armar (placebo och tre olika doser av melatonin) blir det få barn i varje undersökningsgrupp. Studien ger stöd för att melatonin har positiva effekter vid sömnstörning och visst stöd för att man inte har mycket att vinna med att ge höga doser.

I en studie av 21 tonåringar 14–19 år med insomnings-svårigheter visas att melatonin förbättrade sömnen och gjorde ungdomarna mer alerta under skoldagen (17).

Sömnen kartlades med sömndagbok och melatonin mättes i saliv. Jämfört med andra studier var dosen låg (1 mg) och gavs tidigt, 3–4 timmar före läggdags. Syftet med att ge melatonin tidigt var att påverka dygnsrytmen. Man utgår då från att melatoninets effekt medieras via åtminstone två typer av receptorer, MT1 och MT2 (18). Enligt hypotesen medför bindning till MT1 den direkt rogivande effekten som fås om melatonin ges nära sänggåendet. Melatoninets bindning till MT2 under sensitiva perioder, det vill säga gryning eller skymning, ger istället en påverkan på dygnsrytmen så att man somnar tidigare på kvällen. Behandlingstiderna i studien var korta, total undersökningstid fem veckor med crossover-design. Studien visade påtagliga effekter av melatonin. Ungdomarna somnade 68 minuter tidigare och sov 62 minuter längre vid slutet av behandlingsperioden med melatonin jämfört med utgångsläget. De var också subjektivt piggare under skoldagen i samband med melatoninbehandlingen. Få biverkningar rapporterades (trötthet, huvudvärk i ett fåtal fall).

De påtagliga effekterna av melatoninbehandlingen i de två senast redovisade studierna skiljer sig från resultaten i en aktuell metaanalys från 2013 (19). Här ingår 19 studier med sammanlagt 1 683 personer där melatonin jämförs med placebo. Endast tre av studierna inkluderar barn och inga nytillkomna studier av barn ingår i denna metaanalys. Konklusionen i metaanalysen sammantaget för alla studier är att melatonin minskar tiden att somna (7 minuter), ökar totala sömntiden (8 minuter), förbättrar sömnkvaliteten och resultaten sammanfattas med att ”effekterna av melatonin på sömnen är modesta ...”.

”Syftet med att ge melatonin tidigt var att påverka dygnsrytmen”

Melatonin vid sömnstörningar hos barn med utvecklingsavvikelser

En systematisk översikt från 2004 av melatoninbehandling av barn med sömnproblem och utvecklingsavvikelser sammanfattar tre studier med totalt 35 barn med sömnrubbing och neurologisk eller utvecklingsrelaterad diagnos (20). Samtliga studier jämförde melatonin med placebo och gav vissa bevis för att melatonin kan minska tiden det tar att somna, särskilt hos barn med svåra sömnproblem. Korttidsbehandling med melatonin tolererades väl, det fanns dock ingen information om eventuella biverkningar på lång sikt.

En av de mest välgjorda RCT-studierna av melatoninets effekt på sömnproblem hos barn med neurologisk eller utvecklingsrelaterad diagnos är den brittiska studien av Gringras et al. 2012 (21). Undersökningsgruppen var 146 barn, 3–16 år, med olika neurologiska och utvecklingsrelaterade diagnoser. De hade svåra, långvariga sömnproblem, antingen med svårigheter att somna (mer än en timme) eller mindre än sex timmars kontinuerlig sömn. Behandlingen pågick i tolv veckor och bestod av melatonin givet 45 minuter

före sängdags som titrerades stegvis från 0,5 mg upp till 12 mg, beroende på effekten. Sömnen utvärderades med sömndagbok och aktigrafi. Totala sömnlängden ökade med 23 minuter och tiden för att somna minskade med i genomsnitt 38 minuter. Att den totala sömnlängden ökade relativt obetydligt förklaras av att barnen vaknade något tidigare på morgonen. Barnens beteende eller familjefunktionen förbättrades inte på något avgörande sätt. Melatonin tolererades väl och det var inga påtagliga skillnader i biverkningar mellan fall och kontrollgrupp. Liksom i samtliga barnstudier i denna översikt var det kortverkande melatoninpreparat som studerades. Författarna efterfrågar studier där även depåpreparat ingår (till exempel Circadin). Det finns enstaka studier som visar på positiva effekter av depåpreparat till barn med ”*neurodevelopmental disabilities*” (22). Undersökningen av Gringras et al. har kommenterats i Läkartidningen med rubriken ”Melatonin hade ingen effekt på sömnstörningar hos barn med neuropsykiatriska funktionshinder” (23). Rubriken är inte helt korrekt, eftersom studien visade gynnsamma effekter på så sätt att barnen somnade 38 minuter tidigare, vilket kan bedömas som en kliniskt viktig effekt som kan ha betydelse för barnet självt och familjen.

Melatonin vid sömnstörning skulle behöva studeras vid specifika utvecklingsrelaterade diagnoser (24). Problemet är att då blir det begränsat underlag för att bedöma behandlingseffekten. Ett exempel är en systematisk översikt om melatonin för behandling av sömnstörning till blinda barn, som kommer till slutsatsen att det inte finns tillräckligt med data för att vare sig stödja eller förkasta användning av melatonin till barn med synnedbrott (25).

”Inte heller i denna studie påvisades något samband mellan förbättrad sömn och adhd-symtom”

Autismspektrumstörning (AST)

En översiktsartikel från 2011 sammanfattar kunskapsläget om melatoninbehandling vid AST (26). Författarna fann 12 studier (fyra fallbeskrivningar, tre retrospektiva studier, två open-label och endast tre RCT). Man fann visst stöd för att melatonin kan ha positiva effekter på sömnen hos barn med AST men slutsatserna baseras på ett fåtal studier med metodologiska svagheter. I den största och senast publicerade av de tre RCT-studierna ovan, ingick 22 barn med AST, 4–16 år gamla, med svår sömnstörning som inte förbättrats med sedvanliga råd om sömnhygien (27). I en crossover-

design jämfördes tre månaders behandling med melatonin i maxdos 10 mg med tre månaders behandling med placebo. Studien fullföljdes av 17 barn. Melatonin förkortade tiden från läggdags till insomnande med 47 minuter och den totala sömnlängden förlängdes med 52 minuter, men antalet uppvaknanden påverkades inte. Studien är liten men man ser ändå signifikanta förbättringar med melatoninbehandling. En svaghet kan vara att man inte använde något objektivt mått på sömnen, exempelvis aktigrafi, utan förlitade sig på sömndagbok ifylld av föräldrarna. Barn med autism kan ha svårt att tolerera utrustning, exempelvis armbandsaktigraf.

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (adhd)

Korttidseffekter av melatoninbehandling av barn med adhd som också har sömnrubbing, insomni, har undersökts i två studier (12,13). Undersökningsgruppen i den ena studien var 105 barn med adhd, 6–12 år, utan annan läkemedelsbehandling (12). Melatonin i dosen 3 eller 6 mg, beroende på kroppsvikt, gavs under fyra veckor och jämfördes med placebo. Melatonin förbättrade sömnen på flera sätt, bland annat tid för insomnande, total sömnlängd och känslan av att kunna somna lättare. Däremot påverkades inte de mått på problembeteende, kognitiva färdigheter eller livskvalitet som ingick i studien. Det går inte att dra slutsatser från denna studie om effekten av melatoninbehandling till barn som får centralstimulantia, eftersom barnen i undersökningsgruppen var medicinfrä. I den andra studien ingick 27 barn, 6–14 år, som fick centralstimulantia för adhd och hade sömnstörning (13). De barn som inte förbättrades med råd om sömnhygien och fortfarande tog längre tid än en timme på sig att somna fick melatonin i dosen 5 mg. Av de 19 patienter som ingick i den randomiserade delen av studien svarade 17 bra på melatonin, barnen somnade i genomsnitt 16 minuter snabbare med melatonin jämfört med placebo. Inte heller i denna studie påvisades något samband mellan förbättrad sömn och adhd-symtom.

Långtidsuppföljningar

I en långtidsuppföljning av barn med adhd och kroniska insomningssvårigheter som behandlas med melatonin studerades behandlingens effekt på längre sikt och även eventuella biverkningar (28). I studien deltog 94 barn med en genomsnittlig uppföljningstid på 3,7 år. Uppföljningen skedde via strukturerade frågeformulär till föräldrarna. Inga allvarliga biverkningar rapporterades. Av barnen hade 65 % regelbunden melatoninbehandling medan 12 % fick melatonin vid behov. De som slutade med melatonin fick på nytt sömnproblem även efter flera års behandling. Långtidsbehandling med melatonin ansågs effektiv i 88 % av fallen. I den aktuella



Samtliga bakgrundsdocumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

studien var det en stor spridning när melatonin gavs på kvällen, från klockan 18.30 till 23.00. I artikeln diskuteras de potentiella biverkningar som kan finnas med melatonin på grund av dess biologiska betydelse att reglera immunologiska faktorer, påverkan på kramptröskeln och på pubertetsutvecklingen. Den aktuella studien var dock inte anpassad för att identifiera ovanliga biverkningar och eventuell påverkan på pubertetsutveckling. Undersökningsgruppen var för liten och inga mått på pubertetsutveckling ingick (25).

I en liknande uppföljningsstudie av 59 barn med långtidsbehandling med melatonin utvärderades sömn, pubertetsutveckling och psykisk hälsa efter 3,1 år (min 1 år, max 4,6 år) (15). Melatonin användes regelbundet av 81 % vid uppföljningen. Pubertetsutvecklingen enligt Tanner var normal jämfört med referensvärden från befolkningen. Studien är dock för liten för att påvisa eventuella effekter av melatonin på pubertetsutvecklingen (15).

Ett tydligt resultat av de två långtidsuppföljningarna är att flertalet barn fortsätter med melatonin i flera år. Svårigheterna att avbryta behandlingen beskrivs i en artikel där 41 barn behandlas med melatonin i tre veckor, får halva dosen i en vecka och därefter slutar helt (16). Barnen får snabbt på nytt sömnproblem när behandlingen avbryts. Forskarna drar slutsatsen att det är för tidigt att sluta efter fyra veckors behandling.

Referenser

- Owens J. Classification and epidemiology of childhood sleep disorders. *Prim Care* 2008;35:533–46.
- Jan JE, Freeman RD. Melatonin therapy for circadian rhythm sleep disorders in children with multiple disabilities: what have we learned in the last decade? *Dev Med Child Neurol* 2004;46:776–82.
- Antón-Tay F, Díaz JL, Fernández-Guardiola A. On the effect of melatonin upon human brain. Its possible therapeutic implications. *Life Sci Pt 1 Physiol Pharmacol* 1971;10:841–50.
- Mendelson WB. A critical evaluation of the hypnotic efficacy of melatonin. *Sleep* 1997;20:916–9.
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on the substantiation of a health claim related to melatonin and reduction of sleep onset latency. (ID 1698, 1780, 4080) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J* 2011;9(6):2241.
- Khan S, Heussler H, McGuire T, et al. Melatonin for non-respiratory sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders (Protocol). *Cochrane Libr* 2011;(5).
- Khan S, Heussler H, McGuire T, et al. Melatonin for non-respiratory sleep disorders in typically developing children (Protocol). *Cochrane Libr* 2011;(5).
- Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, et al. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2005;20:1151–8.
- Smits MG, Nagtegaal EE, van der Heijden J, et al. Melatonin for chronic sleep onset insomnia in children: a randomized placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2001;16:86–92.
- Smits MG, van Stel HF, van der Heijden K, et al. Melatonin improves health status and sleep in children with idiopathic chronic sleep-onset insomnia: a randomized placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:1286–93.
- Van Geijlswijk IM, Korzilius HPLM, Smits MG. The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: a meta-analysis. *Sleep* 2010;33:1605–14.
- Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJW, et al. Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:233–41.
- Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM, et al. Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:512–9.
- Van Geijlswijk IM, van der Heijden KB, Egberts ACG, et al. Dose finding of melatonin for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia: an RCT. *Psychopharmacology (Berl)* 2010;212:379–91.
- Van Geijlswijk IM, Mol RH, Egberts TCG, et al. Evaluation of sleep, puberty and mental health in children with long-term melatonin treatment for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia. *Psychopharmacology (Berl)* 2011;216:111–20.
- Van Maanen A, Meijer AM, Smits MG, et al. Termination of short term melatonin treatment in children with delayed Dim Light Melatonin Onset: effects on sleep, health, behavior problems, and parenting stress. *Sleep Med* 2011;12:875–9.
- Eckerberg B, Lowden A, Nagai R, et al. Melatonin treatment effects on adolescent students' sleep timing and sleepiness in a placebo-controlled crossover study. *Chronobiol Int* 2012;29:1239–48.
- Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, et al. Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Prog Neurobiol* 2008;85:335–53.
- Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PloS One* 2013;8:e63773.
- Phillips L, Appleton RE. Systematic review of melatonin treatment in children with neurodevelopmental disabilities and sleep impairment. *Dev Med Child Neurol* 2004;46:771–5.
- Gringras P, Gamble C, Jones AP, et al. Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: randomised double masked placebo controlled trial. *BMJ* 2012;345:e6664.
- Wasdell MB, Jan JE, Bomben MM, et al. A randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities. *J Pineal Res* 2008;44:57–64.
- Sundström K. Melatonin hade ingen effekt på sömnstörningar hos barn med neuropsykiatriska funktionshinder. *Läkartidningen* 2012;51-52:2342.
- Guénolé F, Baleyte J-M. Effects of melatonin should be studied separately in each neurodevelopmental disorder and with specific sleep diagnoses. *Pediatr Neurol* 2012;46:60; author reply 60–61.
- Khan S, Heussler H, McGuire T, et al. Melatonin for non-respiratory sleep disorders in visually impaired children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;11:CD008473.
- Guénolé F, Godbout R, Nicolas A, et al. Melatonin for disordered sleep in individuals with autism spectrum disorders: systematic review and discussion. *Sleep Med Rev* 2011;15:379–87.
- Wright B, Sims D, Smart S, et al. Melatonin versus placebo in children with autism spectrum conditions and severe sleep problems not amenable to behaviour management strategies: a randomised controlled crossover trial. *J Autism Dev Disord* 2011;1:175–84.
- Hoebert M, van der Heijden KB, van Geijlswijk IM, et al. Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. *J Pineal Res* 2009;47:1–7.



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill du läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via tidningsredaktionen@mpa.se

Farmakologiska aspekter på läkemedelsbehandling till barn med sömnstörningar

Jenny Kindblom

Sammanfattning

Läkemedelsbehandling är inte det första behandlingsalternativet vid sömnstörning hos barn och bör, då det används, kombineras med andra åtgärder och insatser. En stor del av läkemedelsbehandlingen vid sömnstörning hos barn sker *off-label*, det vill säga utanför godkänd produktinformation. Behandlingen bör därför utvärderas kontinuerligt och utsättningsförsök bör göras om behandlingseffekten är osäker.

Melatonin har störst förskrivning av de läkemedel som används för sömnstörning hos barn. Melatonin förskrivs på licens eller som Circadin, *off-label*. Effekterna medieras genom bindning till melatoninreceptorer som finns såväl i centrala nervsystemet som i de flesta perifera vävnader. Melatonin beskrivs ha få biverkningar i de korttidsstudier som gjorts, men effekterna på lång sikt är inte kända.

Övriga aktuella läkemedel är antihistaminerna hydroxizin samt fentiazingruppen (alimemazin, prometazin och propiomazin) vilka använts under mycket lång tid. Alimemazin är dock enda substansen med indikation för behandling av sömnstörning hos barn. Sedationseffekten är en biverkning som kommit att utnyttjas terapeutiskt. Antihistaminerna har få andra biverkningar men kan ge upphov till allvarliga reaktioner om de överdoseras, och fall av malignt neuroleptikasyndrom hos barn har beskrivits. Nyligen har också risk för förlängd QT-tid och *torsade de pointes* rapporterats för hydroxizin, med beskrivna dödsfall.

För vuxna har de bensodiazepinliknande preparaten (zolpidem, zopiklon och zaleplon) ersatt bensodiazepiner för farmakologisk behandling av sömnstörningar. Inget av preparaten har indikation för barn och de finns endast i tablettform. Preparatens beroendepotential samt brist på dokumentation av effekt vid sömnstörning hos barn gör att förskrivningen till barn är mycket begränsad.

Inledning

Läkemedelsbehandling är inte det första behandlingsalternativet vid sömnstörning hos barn och bör, då det används, kombineras med andra åtgärder och insatser. Melatonin, första generationens antihistaminer, inklusive piperazinderivatet hydroxizin (Atarax) samt fentiazinerna alimemazin (Theralen), prometazin (Lergigan) och propiomazin (Propavan), är vanligt förekommande vid läkemedelsbehandling av sömnstörning hos barn. Endast alimemazin har indikation för denna behandling i barnpopulationen. En stor del av läkemedelsbehandlingen sker således *off-label*, det vill säga utanför godkänd produktinformation.

Förskrivning till barn

Melatonin, som förskrivs antingen som licenspreparat eller som Circadin *off-label*, är det mest förskrivna preparatet både för barn 0–12 år och för barn 13–18 år, samt totalt enligt förskrivningsstatistik ur databasen Concise i juli 2014 (Tabell I).

För de preparat som har mer än en indikation finns inte möjlighet att utifrån tillgänglig statistik exakt beskriva förskrivningsmönstret för behandling av sömnstörning hos barn.

Förskrivningsmönstret i den svenska statistiken överensstämmer med förskrivningen av läkemedel för sömnstörning hos barn i Norge, baserat på nyligen publicerade resultat från det norska läkemedelsregistret (1). Denna studie visar att förskrivningen av melatonin mer än tredubblats under perioden 2004–2011, medan den näst mest förskrivna gruppen, fentiaziner (huvudsakligen alimemazin), gått tillbaka något (1). En ökning ses för förskrivningen av bensodiazepiner medan så kallade ”z-hypnotika” (zopiklon, zolpidem och zaleplon) haft en stabil förskrivning i denna studie (1). I en enkätstudie där 180 barnläkare i Australien besvarat frågor om sitt förskrivningsmönster ses motsvarande topplacering för melatonin (2).

”Melatonin bildas genom enzymatisk omvandling av aminosyran tryptofan”

Melatonin

Melatonin bildas genom enzymatisk omvandling av aminosyran tryptofan i tallkottkörteln (epifysen) och är involverat i kontroll av dygnsrytmen. Melatonin utövar effekt genom att binda till någon av de membranbundna, g-proteinkopplade receptorerna MT1 och MT2, som uttrycks i såväl centrala nervsystemet som i de flesta vävnader perifert (3,4). Melatonin rapporteras utöva ett stort antal olika effekter. Utöver reglering av dygnsrytm tyder receptorförekomst och studier på fysiologiska effekter perifert, i hud, blodkärl, immunsystemet, mag-tarmkanalen, endokrina körtlar och reproduktiv vävnad (3).

Melatonin metaboliseras i levern via leverenzymerna CYP1A1 och CYP1A2 för att därefter konjugeras, huvudsakligen med sulfat, och utsöndras i urinen (5).

Det enda godkända preparatet på marknaden är Circadin (melatonin) med indikationen insomni hos personer över 55 år. Circadin är en depåberedning med halveringstiden 3 timmar förutsatt att tablett tas hel (4). Till barn finns möjlighet att förskriva melatonin på licens som tablett eller mixtur.

Tabell I. Förskrivning till barn.

Preparat	Indikation vid sömnstörning hos barn	Barndosering i produkt-informationen alla indikationer	Förskrivning 0–12 år (som DDD nov 2012–nov 2013)	Förskrivning 13–18 år (som DDD nov 2012–nov 2013)	DDD (definierad dygnsdos uttryckt i mg)
Melatonin	Nej (Insomni över 55 år)	Nej	2 028 000	2 181 000	2
Piperazinderivat					
Hydroxizin	Nej	Ja	51 000	198 000	75
Fentiaziner					
Alimemazin	Ja	Ja	174 000	214 000	30
Prometazin	Nej	Ja	60 000	255 000	25
Propiomazin	Nej (Sömnrubbing utan specifikation)	Nej	18 000	320 000	25
Bensodiazepinbesläktade					
Zopiklon	Nej (Sömnrubbing hos vuxna)	Nej	207	45 000	7,5
Zolpidem	Nej (Sömnrubbing hos vuxna)	Nej	310	24 000	10
Zaleplon	Nej (Sömnrubbing hos vuxna)	Nej	14	434	10

Översikt över förskrivning av substanser som används för behandling av sömnstörning hos barn, uttryckt som DDD (definierad dygnsdos), avrundat till hela 1 000-tal över 1 000. Siffrorna anger total receptförskrivning för samtliga indikationer. Avser förskrivning under perioden 1 oktober 2012–30 september 2013. Tidsperioden är vald eftersom ändringar i förskrivningsstatistik för licensläkemedel infördes i oktober 2013.

Biverkningar – säkerhet

För preparatet Circadin finns biverkningar från ett flertal organsystem listade från kliniska studier, dock ingen i högre frekvens än 1 %. Generellt är biverkningar från kliniska studier där melatonin givits till barn med eller utan utvecklingsstörning inte beskrivna i detalj (6–13). I korttidsstudier där melatonin givits till barn med normal utveckling, med eller utan adhd, i doseringen 0,9–6 mg, rapporteras hypotermi, yrsel, huvudvärk, hyperaktivitet, påverkad aptit, röda öron och kinder, blekhet, illamående och buksmärta (14–16). Barn med adhd (105 stycken) som ingick i en randomiserad studie (16) erbjöds behandling med melatonin efter studien (3 mg vid vikt under 40 kg, 6 mg vid vikt över 40 kg) och följdes sedan upp efter i genomsnitt 3,7 år, då föräldrarna besvarade en enkät om effekt och säkerhet avseende melatoninbehandlingen (19–20). Svarefrekvensen var 93 % (n = 94). Resultatet visade att 65 % av barnen fortfarande använde melatonin dagligen och 12 % använde melatonin vid behov (17). För 20 % (n = 19) av barnen uppgav föräldrarna biverkningar i samband med melatoninbehandlingen, och för tre barn hade dessa lett till att behandlingen avslutades. De vanligaste biverkningarna var yrsel, sömnrubbing, *sleep maintenance insomnia*, huvudvärk, illamående, pigmentförändringar, mardrömmar, synstörningar och morgontrötthet (17). Uppföljningsstudien saknade kontrollgrupp då samtliga försökspersoner erbjöds behandling med melatonin och uppföljning i studien (17).

För barn med utvecklingsstörning rapporterades från en

12-veckors fas III-studie (n = 146) ökad frekvens hudutslag och hypotermi jämfört med placebogruppen (18).

Kliniskt signifikanta interaktioner har inte rapporterats mellan melatonin och anti epileptika, metylfenidat eller depressionsbehandling (fluoxetin, sertralin) (19).

Sammantaget är melatons biverkningsprofil inte väl beskriven, men korttidseffekterna beskrivs som tämligen milda och övergående (8,10–12,14,15). Kunskapen om långtidseffekterna av melatoninbehandling är bristfälliga, och eventuella kvarstående långtidseffekter på de organsystem och vävnader där melatoninreceptorer finns, är inte kända.

Antihistaminer

Såväl hydroxizin som fentiazinerna alimemazin, prometazin och propiomazin hör till första generationens antihistaminer. Verkningsmekanismen innebär bindning till perifera och centrala histaminreceptorer (H1-receptorer) men också i viss mån till muskarinreceptorer vilket ger substansen såväl antihistaminerga som antikolinerga effekter och bieffekter (4, 5, 20–22). Till följd av passagen över blodhjärnbarriären ger den antagonistiska bindningen till centrala H1-receptorer upphov till sedering som välkänd biverkning, vilket utnyttjats terapeutiskt (22). Nyare antihistaminer passerar inte blodhjärnbarriären och förknippas inte med sedering (22).

Hydroxizin

Hydroxizin brukar räknas till gruppen piperazinderivat och har indikationerna urtikaria, klåda, oro och ångest (4,5). Hydroxizin absorberas snabbt från mag-tarmkanalen och metaboliseras av alkoholdehydrogenas till huvudmetaboliten cetirizin vilken saknar sederande effekt (4,5,23). Alternativa nedbrytningsvägar förekommer också (4). Halveringstiden för hydroxizin är 14 timmar hos vuxna men är kortare hos barn (4,5). Hydroxizin säljs som preparatet Atarax och finns både som tabletter och oral suspension. Doseringsanvisning finns utan nedre åldersgräns (4). Substansen har stor terapeutisk bredd och har inte satts i samband med beroendutveckling (4). En viss del av hydroxizins användning i den pediatrika populationen är sannolikt som sömnläkemedel trots avsaknad av formell indikation för detta. Eftersom tillgänglig förskrivningsstatistik saknar uppgift om förskrivningsindikation, kan exakta uppgifter på omfattningen av hydroxizins användning som sömnläkemedel inte fås fram.

Det kan noteras att den i produktinformationen angivna frekvensen av biverkningarna sömnhet respektive trötthet i samband med behandling med hydroxizin är drygt 15 % (4). Utöver tidigare kända biverkningar har nyligen risk för förlängd QT-tid och *torsade de pointes* rapporterats i samband med behandling med hydroxizin (31).

”Hydroxizin har indikationerna urtikaria, klåda, oro och ångest”

Fentiazinderivat

Gruppen fentiaziner inkluderar alimemazin (Theralen), prometazin (Lergigan) och propiomazin (Propavan) som alla har funnits under mycket lång tid på den svenska marknaden (4). Alimemazin och prometazin hör till första generationens antihistaminer (22). Propiomazin hör till gruppen fentiaziner på grund av sin kemiska likhet med övriga substanser i gruppen, men brukar inte räknas in bland antihistaminerna (24).

Verkningsmekanismen innebär kompetitiv antagonistisk bindning till H1-receptorer och blockering av acetylkolin (4, 25). Alimemazin uppges vara en mer potent antihistamin än prometazin (25). Preparaten är registrerade för ett flertal indikationer. För alimemazin inkluderar indikationerna bland annat sömnrubbingar och orostillstånd för barn och substansen finns som tabletter och orala droppar. Alimemazin är kontraindicerad för barn under två år på grund av risk för uttalad sederande och andningsdepression (4). Prometazin har indikationerna orostillstånd, rörelsesjuka, allergiska åkommor och klåda och finns som tabletter och oral lösning. Även prometazin är kontraindicerad för barn under två år (4). Indikationen för propiomazin är sömnrubbing. Substansen finns endast i tablettform och barndosering saknas (4).

Biverkningar och säkerhet

Den mest frekvent rapporterade biverkningen i samband med terapeutisk användning av hydroxizin, i likhet med övriga preparat ur gruppen första generationens antihistaminer, är trötthet och sederande. Detta har begränsat användningen av substanserna vid allergiska tillstånd men utnyttjats terapeutiskt vid sömnstörning (22). Biverkningsprofilen för preparaten torde vara tämligen väl känd då de använts under mycket lång tid och allvarliga biverkningar förefaller sällsynta. Dock har nyligen risk för förlängd QT-tid och *torsade de pointes* rapporterats med hydroxizin, vilket ytterligare begränsar användbarheten (31).

Fentiazinerna har satts i samband med antikolinerga biverkningar i form av muntorrhet, urinretention, ackommodationsstörningar och minskat tårflöde samt obstipation (4). Biverkningar som uppges i samband med behandling med hydroxizin (i frekvensen 0,1–1 %) är huvudvärk, muntorrhet, illamående, yrsel, sömnlöshet, tremor, förvirring, sjukdomskänsla och feber (4). Avsiktlig eller oavsiktlig intoxikation med första generationens antihistaminer kan dock vara allvarlig och i svåra fall leda till takykardi, ventrikulära arytmier, ataxi, psykos, krampanfall och koma (22). Fallrapporter där barn utvecklat malignt neuroleptikasyndrom finns för såväl alimemazin som prometazin (26,27).

Kliniskt signifikanta interaktioner har inte rapporterats mellan antihistaminer och antiepileptika, metylfenidat eller antidepressiva (fluoxetin, sertraline) (19). Säkerheten för barn med långvarigt kontinuerligt bruk av dessa preparat är inte beskriven.

Bensodiazepinliknande sömnläkemedel

För vuxna har de bensodiazepinliknande preparaten (zolpidem, zopiklon och zaleplon) ersatt bensodiazepiner för farmakologisk behandling vid sömnstörning. I en systematisk litteraturoversikt från SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering) från 2010 sammanfattas att det finns ett vetenskapligt stöd för de bensodiazepinliknande preparaten, framförallt avseende minskad tid till insomning och total sömntid hos vuxna (4,28). Dessa preparat är dock samtliga behäftade med risk för beroendutveckling varför tidsbegränsning av användningen rekommenderas för vuxna (4).

Verkningsmekanismen är förstärkt effekt av transmittorn GABA (gamma-aminosmörtsyra), vilken medieras genom agonistisk effekt på GABA_A-receptorn (4, 28). Halveringstiden för preparaten är kort, från cirka 1 timme för zaleplon till cirka 5 timmar för zopiklon. Substanserna genomgår metabolisering i levern. Från zopiklon bildas en aktiv metabolit under metaboliseringen (4,28). De bensodiazepinliknande sömnläkemedlen kan interagera med antiepileptika som karbamazepin, fenytoin och fenobarbital – såväl farmakokinetiskt med risk för minskad effekt som farmakodynamiskt med risk för additiv effekt (19).

Inget av preparaten har indikation för barn och de finns endast i tablettform (4).

I en studie över fyra veckor där 6–17 år gamla barn med adhd behandlades med zolpidem (0,25 mg/kg kroppsvikt per dag, max 10 mg/dag; n = 136), respektive placebo (n = 65), sågs inga signifikanta effekter avseende tid till insomning

eller total sömntid (29). Frekvensen biverkningar var betydligt fler i gruppen som fick zolpidem, och inkluderade exempelvis yrsel, huvudvärk och hallucinationer. Frekvensen av avhopp på grund av biverkningar var 7,4 % i behandlingsgruppen medan inga avhopp sågs i kontrollgruppen (29).

Jämfört med förskrivningen av andra läkemedel för sömnsvårigheter är förskrivningen av bensodiazepinliknande preparat liten, framförallt till yngre barn (Tabell I). Brist på evidens för god effekt samt beroendepotentialen talar för att användningen i barnpopulationen kommer att vara mycket begränsad även i fortsättningen.

Konklusion

De preparat som beskrivits i detta dokument används för att behandla sömnstörningar hos barn och ungdomar. Samtliga preparat har brister i dokumentation avseende biverkningar på lång sikt för barn. För kortare tids användning är säkerheten något bättre känd för melatonin där risken för allvarliga biverkningar förefaller liten vid användning i terapeutiska doser. För de antihistaminer som nämnts förefaller risken för allvarliga biverkningar liten i terapeutiska doser, men allvarliga biverkningar som malignt neuroleptikasyndrom har beskrivits, och nya rapporter rörande möjlig QT-påverkan av hydroxizin utreds för närvarande av den europeiska läkemedelsmyndigheten. Sammantaget påverkar detta användbarheten för antihistaminerna vid behandling av sömnstörning hos barn.

Det är av stor vikt att den individuella behandlingseffekten utvärderas strukturerat vid läkemedelsbehandling för sömnstörning hos barn, och att utsättningsförsök görs om behandlingseffekten är osäker.

Referenser

- Hartz I, Furu K, Bratlid T, et al. Hypnotic drug use among 0-17 year olds during 2004-2011: a nationwide prescription database study. *Scand J Public Health* 2012;40:704-11.
- Heussler H, Chan P, Price AM, et al. Pharmacological and non-pharmacological management of sleep disturbance in children: an Australian Paediatric Research Network survey. *Sleep Med* 2013;14:189-94.
- Slominski RM, Reiter RJ, Schlubritz-Loutsevitch N, et al. Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: distribution and functions. *Mol Cell Endocrinol* 2012;351:152-66.
- Läkemedelsindustriföreningen, LIF. [2013-11-28]. www.fass.se.
- Micromedex Healthcare Series, Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado. [2009-09-04]. www.micromedexsolutions.com.
- Braam W, Didden R, Maas AP, et al. Melatonin decreases daytime challenging behaviour in persons with intellectual disability and chronic insomnia. *J Intellect Disabil Res* 2010;54:52-9.
- Braam W, Didden R, Smits MG, et al. Melatonin for chronic insomnia in Angelman syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2008;23:649-54.

- Cortesi F, Giannotti F, Sebastiani T, et al. Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. *J Sleep Res* 2012;21:700-9.
- Elkhatay HA, Hassanein SM, Tomoum HY, et al. Melatonin and sleep-related problems in children with intractable epilepsy. *Pediatric neurology* 2010;42:249-54.
- Malow B, Adkins KW, McGrew SG, et al. Melatonin for sleep in children with autism: a controlled trial examining dose, tolerability, and outcomes. *J Autism Dev Disord* 2012;42:1729-37.
- Wasdell MB, Jan JE, Bomben MM, et al. A randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities. *J Pineal Res* 2008;44:57-64.
- Smits MG, Nagtegaal EE, van der Heijden J, et al. Melatonin for chronic sleep onset insomnia in children: a randomized placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2001;16:86-92.
- Carr R, Wasdell MB, Hamilton D, et al. Long-term effectiveness outcome of melatonin therapy in children with treatment-resistant circadian rhythm sleep disorders. *J Pineal Res* 2007;43:351-9.
- Smits MG, van Stel HF, van der Heijden K, et al. Melatonin improves health status and sleep in children with idiopathic chronic sleep-onset insomnia: a randomized placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:1286-93.
- van Geijlswijk IM, van der Heijden KB, Egberts AC, et al. Dose finding of melatonin for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia: an RCT. *Psychopharmacology* 2010;212:379-91.
- Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, et al. Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:233-41.
- Hoebert M, van der Heijden KB, van Geijlswijk IM, et al. Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. *J Pineal Res* 2009;47:1-7.
- Gringras P, Gamble C, Jones AP, et al. Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: randomised double masked placebo controlled trial. *BMJ* 2012;345:e6664.
- Janusinfo. Stockholms läns landsting. [2009-09-22]. www.janusinfo.se.
- Kubo N, Shirakawa O, Kuno T, et al. Antimuscarinic effects of antihistamines: quantitative evaluation by receptor-binding assay. *Jpn J Pharmacol* 1987;43:277-82.
- Liu H, Farley JM. Effects of first and second generation antihistamines on muscarinic induced mucus gland cell ion transport. *BMC Pharmacol* 2005;5:8.
- Ten Eick AP, Blumer JL, Reed MD. Safety of antihistamines in children. *Drug safety: an international journal of medical toxicology and drug experience* 2001;24:119-47.
- Brunton LL, editor. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. USA: The McGraw-Hill Companies; 2006.
- Claesson A, Danielsson B, Svensson U. Läkemedelskemi. 3rd ed. Stockholm: Apotekarsocieteten; 2005.
- Dollery C, editor. Therapeutic Drugs. 2nd ed. the United Kingdom: Harcourt Brace and Company Limited; 1999.
- Brown FE, Nierenberg DW, Nordgren RE, et al. Neuroleptic malignant syndrome: occurrence in a child after reconstructive surgery. *Plast Reconstr Surg [Case Reports]*. 1991;87:961-4.
- van Maldegeem BT, Smit LM, Touw DJ, et al. Neuroleptic malignant syndrome in a 4-year-old girl associated with alimemazine. *Eur J Pediatr. [Case Reports]* 2002;161:259-61.
- Läkemedelsverket. Behandling av sömnsvårigheter. Behandlingsrekommendation och bakgrundsdocumentation. Information från Läkemedelsverket 2000:(11)4.[2013-11-29]. www.mpa.se.
- Blumer JL, Findling RL, Shih WJ, et al. Controlled clinical trial of zolpidem for the treatment of insomnia associated with attention-deficit/hyperactivity disorder in children 6 to 17 years of age. *Pediatrics* 2009;123:e770-6.



Samtliga bakgrundsdocumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se