

Melatoninbehandling av et blindt barn med store søvnforstyrrelser

Bakgrunn. Barn med utviklingsforstyrrelser og andre nevrologiske funksjonshemninger har en overhyppighet av alvorlige søvnforstyrrelser som er vanskelige å behandle.

Materiale og metode. Behandling av alvorlige søvnforstyrrelser med melatonin hos et blindt barn beskrives.

Resultater. En fem år gammel blind multifunksjonshemmet gutt utviklet kronisk søvnforstyrrelse som sitt kliniske hovedproblem. Behandlingen startet med å innføre strikt søvnhygiene og styrke aktivitet og sosiale faktorer som tidgivere. Etter fem måneder fikk han i tillegg melatonin 3 mg før sengetid i fire uker. Det ble ført søvndagbok før, under og etter behandlingen med melatonin. Observasjonsperioden inkluderte i alt tre uker uten melatoninbehandling. Bedret søvnhygiene og forsterking av tidgivere førte til en viss bedring av søvnmønsteret, men det ble ikke normalisert. Da han fikk tillegg av melatonin, normaliserte søvnmønsteret seg i løpet av få dager. I de tre ukene uten melatonin var søvnmønsteret markert forstyrret. Det ble ikke observert bivirkninger av behandlingen.

Fortolkning. Melatonin er et lovende behandlingsalternativ for alvorlige søvnforstyrrelser hos blinde barn.

Blinde barn har oftere søvnforstyrrelser enn seende barn (1). Melatonin er rapportert å ha god effekt på søvnforstyrrelser hos blinde barn (2–7). Hormonet melatonin produseres i epifysen. Lys hemmer melatoninsekresjonen, og denne hemmingen er viktig for innstillingen av døgnrytmen. Døgnrytmen stiles normalt hver morgen til en 24-timersrytme ved det tidspunkt man står opp. Tidgivere («zeitgebers») er lys, aktivitet og sosiale faktorer. Lys-mørke-syklusen regnes som den sterkeste tidgiveren (8, 9). Den høye forekomsten av døgnrytmeforstyrrelser hos blinde personer kan skyldes at lys-mørke-syklusen ikke fungerer som tidgiver (10). Synshemming er ikke sjelden kombinert med mentale handikap som reduserer evnen til å anvende sosiale faktorer som tidgivere (8).

Behandling av søvnforstyrrelser med melatonin er beskrevet i litteraturen, men er så vidt vites ikke tidligere omtalt i norske arbeider. I det følgende beskrives behandling med melatonin av uttalte søvnforstyrrelser hos et blindt multifunksjonshemmet barn.

Kjersti Ramstad

kjersti_ramstad@hotmail.com

Barneavdelingen, seksjon for habilitering
Akershus universitetssykehus
1474 Nordbyhagen

Jon Håvard Loge

Institutt for medisinske atferdsfag
Universitetet i Oslo
Postboks 1111 Blindern
0317 Oslo

Ramstad K, Loge JH.

Melatonin treatment of chronic sleep-wake cycle disorder in a blind retarded child

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 1005–6.

Background. Children with developmental and neurological disabilities are prone to develop serious sleep-wake cycle disorders that may be difficult to treat.

Material and methods. Case history.

Results. A 5-year old blind boy with multiple disabilities developed a chronic sleep-wake cycle disorder as his main clinical problem. Treatment included introduction of strict sleep habits and strengthening of environmental «zeitgebers». After five months melatonin 3 mg was administered at night for 4 weeks. The observation period also included 3 weeks without melatonin. Sleep was registered prospectively by a sleep diary.

Strict sleep habits combined with strengthening of «zeitgebers» partially improved the sleep problems, but did not establish a normal sleep pattern. When melatonin was added, he normalized his sleep pattern in a few days. His sleep problems returned during the weeks in which he did not receive melatonin. No side effects were observed.

Interpretation. Melatonin is a promising treatment alternative for serious sleep problems in blind children.

Pasienten. En fem år gammel gutt var født prematurt med svangerskapsalder 25 uker. Han hadde en lett cerebral parese og en alvorlig retinopati som medførte total blindhet. Han hadde selvstendig gangfunksjon, kommuniserte noe verbalt, men hadde betydelige generelle lærevansker. Han bodde vekselvis hjemme med foreldre og søsken og i avlastningsbolig. Over tid utviklet han alvorlige søvnforstyrrelser kombinert med selvskadning i form av hodedunking. Etter å ha blitt lagt om kvelden ble han liggende våken, stod så opp og dunket hodet mot sengegjerdet. Han våknet ofte en eller flere ganger i løpet av natten og gjenopptok hodedunkingen. Vanligvis våknet han og startet dagen klokken 5. Guttens familie var utslitt av mangel på søvn.

Det ble iverksatt multimodal behandling med synkronisering til en 24-timers døgnrytme som mål. Atferd inkludert søvnmønster ble initialt nøye kartlagt. Behandlingen bestod i å strukturere situasjonen rundt leggetid, forsterke signaler om at nå er det sovetid og å gi medikamentell behandling i perioder. Han fikk i rekkefølge alimemazin

15 mg og 20 mg, prometazin 10 mg, levomepromazin 5 mg og 10 mg, nitrazepam 5 mg gradvis økende til 15 mg og levomepromazin 10 mg. Etter fem måneder var søvnproblemet fremdeles uttalt, til tross for god struktur rundt leggesituasjonen og redusert hodedunking. Det ble derfor besluttet å prøve ut behandling med melatonin. Søvndagbok ble ført i sju uker, den første uken uten melatonin, så fire uker med melatonin (3 mg kapsler i raskt absorberbar form gitt ca. en halv time før ønsket innsovning) og til slutt to uker uten melatonin. I den første uken uten melatonin sovnet han tidligst 1–2 timer etter leggetid. Tidspunkt for innsovning endret seg fra den første dagen med melatonin (tab 1).

I løpet av fire uker med melatonin sovnet han aldri senere enn en time etter leggetid. I løpet av tre uker uten melatonin sovnet han i 13 dager til tre timer etter leggetid og i to dager senere enn fem timer etter leggetid. Verken i avlastningsboligen, barnehagen eller hjemme ble det registrert sannsynlige bivirkninger. Leggetiden var den samme gjennom hele perioden, og han sov aldri om dagen.

Diskusjon

Den aktuelle pasienten hadde ikke sovnet hele natten i lengre perioder, men systematisk søvnregistrering var ikke gjennomført. Han hadde ofte vært plaget med interkurrent sykdom som bidro til å forstyrre søvnen. Vi vet derfor ikke hvilken type søvnforstyrrelse som dominerte eller om han hadde en ikke-innstilt (free running) døgnrytme. Situasjonen med lite søvn og hodedunking var fortvilet, og vi fant det derfor ikke forsvarlig å avvente en systematisk søvnregistrering over lengre tid før oppstart av behandling. De atferdsmodifiserende tiltakene rettet mot hodedunking og søvnhygiene bidro til at innholdet i dagene etter hvert ble så regelmessig at søvndagbok kunne føres på en meningsfull måte. Søvndagboken måtte føres av flere personer på grunn av guttens opphold i avlastningsbolig.

Det er vist at forsinket tidspunkt for høyeste utskilling av melatonin er vanlig og assosiert med søvnforstyrrelser hos blinde barn (3, 11). Måling av melatoninkonsentrasjonen i serum og av metabolittutskilling i urin og saliva er mulig, men ikke tilgjengelig i klinisk praksis. Melatoninutskilling hos den aktuelle pasienten er derfor ikke kjent.

Okulær synshemming i form av retinopati gjorde at pasienten ikke kunne nyttiggjøre seg en lys-mørke-syklus som tidgiver. Hans generelle lærevansker vanskeliggjorde forståelsen av sosiale faktorer som tidgivere, og han hadde en atferd som tydet på vanskeligheter med å regulere aktivitetsnivået, slik man ofte ser hos prematurt fødte barn (12). Den første delen av behandlingen hadde derfor som mål å forsterke betydningen av sosiale faktorer og aktivitet som tidgivere. God søvnhygiene kombinert med forsterking av

Tabell 1 Søvnregistrering gjennom behandlingsperioden

	Tidspunkt for innsovning etter leggetid. Antall døgn			
	≤ 1 time	1–2 timer	2–3 timer	> 5 timer
Uke 1 (avlastningsbolig)	0	3	3	1
Uke 2 (avlastningsbolig) ¹	7	0	0	0
Uke 3 (hjemme) ¹	7	0	0	0
Uke 4 (hjemme) ¹	7	0	0	0
Uke 5 (avlastningsbolig) ¹	7	0	0	0
Uke 6 (avlastningsbolig)	0	2	5	0
Uke 7 (hjemme)	0	1	5	1

¹Melatoninbehandling

tidgivere alene eller i kombinasjon med andre medikamenter enn melatonin viste seg ikke tilstrekkelig til å opprette en tilnærmet 24-timers døgnrytme. Tiltakene medførte imidlertid at nye vaner ble etablert i løpet av den perioden de andre medikamentene ble brukt. Våre erfaringer gir derfor ikke grunnlag for å sammenlikne effekten av melatonin med effekten av de andre medikamentene.

I perioden da søvndagbok ble ført og melatonin utprøvd, ble rammebetingelsene holdt så stabile som mulig, og andre behandlingstiltak ble ikke iverksatt. Vi mener derfor normaliseringen av søvnmønsteret kan tilskrives melatonin. Melatonin var det femte medikamentet som ble prøvd etter behandlingsstart, og etter vårt syn reduserer dette sannsynligheten for at det positive resultatet er en placeboeffekt.

Det ble ikke observert bivirkninger av melatonin. Bivirkninger av de andre medikamentene var registrert både hjemme og i barnehagen og ble akseptert som nødvendige onder. Dette øker sannsynligheten for at eventuelle bivirkninger av melatonin også ville blitt fanget opp. Oppvåkninger i løpet av natten ble ikke oppfattet som noe problem i løpet av registreringsperioden. Det ble derimot kommentert at de gangene han våknet under melatoninbehandlingen, sovnet han fort igjen. Det kan se ut som at pasienten startet dagen tidligere uten melatonin enn med melatonin, men fordi enkelte registreringer av tidspunkt for oppvåkning mangler, blir denne observasjonen noe usikker.

Total søvnmengde gjennom døgnet med og uten melatonin er ikke nøyaktig dokumentert, men registreringene tyder på at han sov mer under melatoninbehandlingen. Atferdsregistreringer kunne ikke fange opp noen sikker sammenheng mellom søvnlengde og funksjon på dagtid, men både foreldrene og de andre omsorgspersonene beskrev ham som roligere, mer oppmerksom og mer fornøyd da søvnen var normalisert. Foreldrene uttrykte at guttens normaliserte søvn gav dem nytt overskudd ved at de selv fikk roligere netter og mer søvn. Dette kom også de andre barna i familien til gode.

Etter at utprøvingen var avsluttet, ble behandlingen med melatonin gjenopptatt.

Gjennom ett års intermitterende behandling vedvarte den positive effekten, uten at bivirkninger ble observert. Etter ett år ble melatonin seponert for godt, og pasienten var uten sovemedisiner i vel ett år, med bibeholdt god søvnrhythme.

Vi takker Knut Brandsborg, som har deltatt i behandlingen og kommet med konstruktive kommentarer til manuskriptet, Ola Hunsbeth Skjeldal for veiledning og kommentarer og Tore Gude for gjennomlesing og kommentarer.

Litteratur

- Mindell JA, De Marco CM. Sleep problems of young blind children. *J Visual Impair Blindness* 1997; 9: 33–9.
- Palm L, Blennow G, Wetterberg L. Correction of non-24-hour sleep/wake cycle by melatonin in a blind retarded boy. *Ann Neurol* 1991; 29: 336–9.
- 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.
- Lapierre O, Dumont M. Melatonin treatment of a non-24-hour sleep-wake cycle in a blind retarded child. *Biol Psychiatry* 1995; 38: 119–22.
- Espezel H, Jan JE, O'Donnell ME, Milner R. The use of melatonin to treat sleep-wake-rhythm disorders in children who are visually impaired. *J Visual Impair Blindness* 1996; 8: 43–50.
- Davitt BV, Morgan C, Cruz OA. Sleep disorders in children with congenital anophthalmia and microphthalmia. *J AAPOS* 1997; 1: 151–3.
- Sack RL, Brandes RW, Kendall AR, Lewy AJ. Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people. *N Engl J Med* 2000; 343: 1070–7.
- Jan JE, Freeman RD, Fast DK. Melatonin treatment of sleep-wake cycle disorders in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 491–500.
- Behandling av søvnavanser. Terapi-anbefaling 2000; 8. Oslo: Statens legemiddelkontroll, 2000.
- Sack RL, Lewy AJ, Blood ML, Keith LD, Nakagawa H. Circadian rhythm abnormalities in totally blind people: incidence and clinical significance. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 127–34.
- Tzischinsky O, Skene D, Epstein R, Lavie P. Circadian rhythms in 6-sulphatoxymelatonin and nocturnal sleep in blind children. *Chronobiol Int* 1991; 8: 168–75.
- Ulvund SE, Smith L, Lindemann R. Psykologisk status ved 8–9 års alder hos barn med fødselsvekt under 1501 gram. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 298–302. ○

Diagnosen nekrose

Wijdicks EFM, red

Brain death

223 s, tab, ill. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. Pris USD 50
ISBN 0-7817-3020-1

Forfatteren av boken *Brain death* er professor i nevrologi ved Mayo-klinikken i Rochester, USA, og har fulgt fagområdet siden de såkalte Harvard-reglene så dagens lys i 1968. Med mindre forandringer gjelder disse reglene som vedtatte retningslinjer i de fleste stater i USA. Det gis en oversikt over deres implementering der, i Europa og i deler av Asia. I mange land i Europa, bl.a. i Norge, har man valgt å lovfeste begrepet og fremgangsmåten. Det er ikke tilfelle i de fleste stater i USA og i Storbritannia. Her bygger diagnosen hovedsakelig på en rent klinisk bedømmelse. Heller ikke hvis organer skal brukes til transplantasjon, er det obligatorisk med supplerende undersøkelser som cerebral angiografi.

Mot denne bakgrunn er det naturlig at hovedvekt er lagt på en detaljert fremstilling av den klinisk-nevrologiske undersøkelse. Problemene knyttet til den «vegetative tilstand» og «lock in»-syndromet får grundig behandling. Selv hadde jeg utbytte av kapitlet *Neuropathology of brain death*. Forfatteren er selv hovedansvarlig for de fleste kapitler, men har med seg ti medarbeidere som bl.a. også behandler legale, religiøse, etiske og filosofiske sider. Disse opptar ca. 25 % av boken.

Også i Norge anvendes kliniske kriterier som grunnlag for å fastslå at hjernen er helt ødelagt av nekrose. Men når organer skal fjernes til transplantasjon, er det betryggende at transplantasjonsloven av 1973 med forskrifter spesifiserer fremgangsmåten som bl.a. omfatter cerebral angiografi. Vi bør fortsatt være tilfreds med at loven språklig sett er knyttet til *ubotelig hjerneødeleggelse som følge av nekrose*, og ikke til «hjernehød». Anvendelse av et slikt begrep vil hos lærd og leg kunne skape forestillinger om at det er flere døds måter. Det er ikke tilfelle. Liv er utelukkende knyttet til hjernefunksjoner. Det er viktig at vi i skrift og tale vedlikeholder denne tradisjon.

Denne boken er ikke omfattende nok for nevrologer, og har en del mangler som norske intensivmedisinere og kirurger vil savne. Jeg kan ikke anbefale den for norske forhold.

Erik Enger
Jar