

Melatoninbehandling ved søvnforstyrrelser hos funksjonshemmede barn

Bakgrunn. Prevalensen av kroniske søvnforstyrrelser hos barn med utviklingsforstyrrelser og nevrologisk betingede funksjonshemninger er høy. Søvnforstyrrelser hos disse barna er en stor belastning, og er ofte vanskelige å korrigere med hypnotika og nevroleptika. Eksogent tilført melatonin kan påvirke døgnrytmer og etablere et normalt søvnmønster.

Materiale og metode. Det ble søkt på publiserte arbeider om melatoninbehandling av søvnforstyrrelser hos barn i Premedline, Medline og EBM Reviews. I tillegg ble søvn registrert systematisk hos 15 funksjonshemmede barn behandlet med melatonin.

Resultater og fortolkning. I alt 75 publikasjoner ble påvist, og 33 av disse omhandlet primært barn med nevrologisk betingede utviklingsforstyrrelser og funksjonshemninger. Generelt ble det rapportert at melatonin hadde positiv effekt på søvnforstyrrelser i denne gruppen av barn, men de fleste studiene var små og åpne. Bivirkninger og langtidseffekter er ikke tilfredsstillende dokumentert. Hos 13 av de behandlede barna ble søvnforstyrrelsen bedret under melatoninbehandling. Forslag til praktiske retningslinjer presenteres.

Søvnforstyrrelser hos barn er vanlig, og er i de fleste tilfeller i seg selv ikke uttrykk for sykdom. Mellom 25 % og 50 % av 6–12 måneder gamle barn har hyppige nattlige oppvåkninger, og 14–25 % av treåringer våkner regelmessig om natten (1). Totalt affiseres ca. 20 % av alle barn av søvnforstyrrelser. Søvnvanskene er ofte milde, aldersrelaterte, forbigående og responderer vanligvis på råd og veiledning til omsorgspersonen(e) (2). I en gruppe barn med fysiske funksjonshemninger ble søvnvansker med bakgrunn i døgnrytmeforstyrrelser funnet å være vanligst, i motsetning til hos funksjonsfriske barn, hvor habituelle søvnforstyrrelser dominerte (3). Søvnforstyrrelser hos barn med nevrologiske funksjonsforstyrrelser er langt hyppigere enn hos friske barn. I studier av barn med mental retardasjon, Downs syndrom og blindhet er søvnvansker funnet hos opptil 80 % (2).

Mange foreldre og behandlere vil ha erfart at søvnforstyrrelsene hos funksjonshemmede

Kjersti Ramstad

kjersti_ramstad@hotmail.com

Seksjon for habilitering

Barneavdelingen

Akershus universitetssykehus

Postboks 42

1474 Nordbyhagen

Jon Håvard Loge

Institutt for medisinske atferdsfag

Universitetet i Oslo

Postboks 1111 Blindern

0317 Oslo

Ramstad K, Loge JH.

Melatonin treatment of sleep problems in disabled children.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 1009–11.

Background. There is a high prevalence of chronic sleep-wake cycle disorders in developmentally and neurologically disabled children. Such disorders are often resistant to hypnotic and psychotropic drugs. Administration of exogenous melatonin can have an effect upon the circadian rhythm and establish a normal sleep-wake cycle.

Material and methods. Medline, Premedline and EBM Reviews were searched for articles on melatonin treatment of sleep-wake cycle disorders in children. Additionally, sleep was registered systematically in 15 developmentally or neurologically disabled children treated with melatonin.

Results and interpretation. The search identified 75 articles of which 33 included neurologically or developmentally disabled children. Reported results generally indicate that melatonin improves sleep-wake cycle disorders in these children. However, the majority of studies were open, and knowledge about side effects and long-term effects is limited. Our own experience is in accordance with the literature; melatonin had positive effects in 13 children.

Suggestions for practical use of melatonin in disabled children are presented.

de barn ofte er kroniske og vanskelige eller umulige å behandle med tradisjonelle hypnotika og/eller strikt søvnhygiene. Foreldrene vil ofte ta på seg mye av ansvaret for barnets søvnproblem og ikke søke råd før problemet har vokst familien helt over hodet. Andre foreldre erfarer at behandling ikke hjelper og resignerer. Disse erfaringene er også belyst i litteraturen (2). Søvnforstyrrelser kan sågar være medvirkende til at foreldrene må overlate omsorgen for barnet til andre (4).

Hos mentalt retarderte barn er søvnforstyrrelser ofte assosiert med vanskelig og problematisk atferd (5–7). I en åpen studie

av 100 funksjonshemmede barn merket foreldrene at barna var mindre irritable, roligere, gladere, ivrigere i lek og hadde færre raserianfall når søvnmønsteret ble normalisert (2). Litteraturen om søvnforstyrrelser hos barn med nevrologiske utviklingsforstyrrelser må ansees som relativt sparsom (8), men samlet tyder den på at søvnforstyrrelser er hyppige og av stor betydning både for barn og omsorgspersoner. Vi vil derfor belyse et klinisk problem som både allmennleger og spesialister kan bli konfrontert med, og vi vil omtale melatonin som et behandlingsalternativ.

Døgnrytmer og søvn

Søvn er et sammensatt fenomen. Både søvnbehov, døgnrytme og atferd påvirker søvnreguleringen. Døgnrytmen, som finnes i mange fysiologiske funksjoner, følger skiftene mellom lys og mørke. Døgnrytmen stilles normalt hver morgen til en 24-timersrytme ved det tidspunkt man står opp. Tidsgivere («zeitgebers») er lys, aktivitet og sosiale faktorer. Lys-mørke-syklusen er den sterkeste tidsgiveren. Det er vist at tilstander som mental retardasjon (9) og autisme (8, 10) kan redusere evnen til å oppfatte og forstå betydningen av ytre signaler som hos friske individer bidrar til å synkronisere søvnen med omgivelsene. Videre er det vist at utvikling av forstyrrelser i søvn-våkenhets-syklus er mer sannsynlig når persepsjonen av tidsgivere er svakere eller fraværende (11).

Som gruppe er synshemmede barn og unge mest inngående studert. Hos synshemmede ungdommer i alderen 13–18 år økte prevalensen av søvnforstyrrelser med økende grad av redusert syn (12). Barn med kortikal synshemming og intakte retinohypotalamiske baner har hyppigere og mer alvorlige søvnforstyrrelser enn barn med okulært synstap (4). Hos barna med kortikal synshemming var alvorlige utviklingsforstyrrelser og andre nevrologiske funksjonshemninger vanlige tilleggspolmer (4). Dette førte til manglende eller svært redusert evne til å oppfatte og forstå betydningen av alle tidsgivere, inkludert lys og mørke.

Melatonin

Melatonin, eller N-acetyl-5-metoksytryptamin, er et lite, fettløselig indolaminmolekyl som lett krysser biologiske membraner. Melatonin produseres i epifysen. Utskillingen styres hovedsakelig fra nucleus supraschiasmaticus i hypothalamus ved et negativt feedbacksystem: Lyssignaler formidles i en di-

Tabell 1 Seks nyere studier av melatoninbehandling av søvnforstyrrelser hos funksjonshemmede barn

Forfatter, publikasjonsår (referanse)	Antall pasienter	Assosiert diagnose	Type studie	Melatoninsekresjon studert	Effekt
Zhadanova og medarbeidere, 1999 (19)	13	Angelmans syndrom	Åpen	Ja	Ja
Miyamoto og medarbeidere, 1999 (17)	2	Retts syndrom	Åpen	Ja	Ja
Ishizaki og medarbeidere, 1999 (23)	50	Nevrologiske utviklingsforstyrrelser	Åpen	Nei	Ja
Jan og medarbeidere, 2000 (14)	10	9 med dokumentert mental retardasjon, 7 med synshemming	Åpen	Nei	Ja
Pillar og medarbeidere, 2000 (24)	5	Alvorlig psykomotorisk retardasjon	Åpen	Hos 3	Ja
Dodge & Wilson, 2001 (27)	20	Nevrologiske utviklingsforstyrrelser	Randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert	Nei	Ja

rette bane fra retina til nucleus supraschiasmaticus, som sender rytmesignaler videre til epifysen. Lys hemmer melatoninutskillingen, og normalt begynner epifysen å produsere melatonin om kvelden. Melatonin-konsentrasjonen i blodet når et maksimum omkring klokken 3 om natten, avtar gradvis frem mot morgenen og er minimal om dagen. Melatonin frigjøres raskt til blodbanen, bindes til spesifikke reseptorer og synkroniserer de biologiske rytmene slik at disse tilpasses lys og mørke.

Melatoninutskillingen varierer betydelig mellom individer og mellom ulike aldersgrupper. Spedbarn produserer lite eller ikke noe melatonin før ved tre måneders alder. De neste 9–10 månedene øker nivåene og forblir stabile. Det er en høyere sekresjonsrate hos prepubertale barn enn hos voksne. Like før puberteten reduseres nivåene, og denne endringen i sekresjonsrate er sterkt korrelert til begynnende kjønnsmodning. Frem mot alderdommen reduseres melatoninutskillingen, noen ganger til nivåer som ikke er målbare.

Melatonin metaboliseres i leveren og skilles ut i urinen i form av hydroksylert 6-sulfatoksymelatonin. Tidspunktet for innsovning om kvelden korrelerer med at melatoninsekresjonen igangsettes. Ved peroral tilførsel av melatonin nås høyeste serumkonsentrasjon i løpet av 20 minutter, og halveringstiden er mindre enn 60 minutter. Administrasjon av eksogent melatonin kan fremskynde igangsettingen av den endogene sekresjonen. Eksogent tilført melatonin kan derfor påvirke reguleringen av døgnrytmer. Doser på 0,1–0,3 mg gir en økning av melatonin-konsentrasjonen i blod og er vist å gi søvninduksjon hos friske frivillige på dagtid. Den spesifikke virkningsmåten for melatoninets søvninduserende effekt er ikke kjent (11, 13, 14). En studie av blinde skolebarn viste at forsinket tidspunkt for høyeste utskilling av melatoninmetabolitten 6-sulfatoksymelatonin i urin var signifikant assosiert med forstyrret nattesøvn og subjektive plager i form av tretthet om morgenen (15).

Eksogent tilført melatonin mot søvnforstyrrelser hos barn

Ved søk i Premedline og Medline med søkeordene «melatonin and child and sleep» ble 75 publikasjoner identifisert. 33 av disse omhandlet primært barn med nevrologisk betingede utviklingsforstyrrelser og funksjonshemninger. 16 av publikasjonene var oversiktsartikler. Et tilsvarende søk i EBM Reviews gav ingen treff.

Behandling av barn med melatonin ble første gang beskrevet i 1991 (16). Barnet var blindt og multifunksjonshemmet og hadde en frittstående, fragmentert søvnrytme. Senere publikasjoner har rapportert gode resultater av melatoninbehandling av søvnforstyrrelser hos barn med veldefinerte tilstander som Retts syndrom (17, 18), Angelmans syndrom (19) og tuberøs sklerose (20). Overveiende gode erfaringer med melatonin gitt til synshemmede barn er beskrevet i flere studier (4, 21, 22). Andre rapporterer god effekt av melatonin gitt til barn med ulike typer nevrologiske utviklingsforstyrrelser og funksjonshemninger (23–27).

Friske barn som fikk melatonin før de sovnet, hadde samme søvnmønster på EEG som kontrollgruppen, bortsett fra noe redusert søvnlatenstid (28). En dobbeltblind placebokontrollert studie av melatoninbehandling av innsovningsproblemer hos 40 barn viste at melatonin førte til bedring (26). Av åtte funksjonelt blinde og mentalt retarderte barn med «ikke-24-timers søvn-våkenhetsyndrom» hadde sju forsinket tidspunkt for høyeste utskilling av melatonin (21). Kroppstemperaturvariasjonen var ute av fase relativt til søvn og melatonin hos fem, og disse hadde derfor intern desynkronisering av døgnrytmen. Melatonin gitt om kvelden bedret søvnmønstret hos alle åtte (21).

En oversiktsartikkel fra 1999 sammenfatter resultatene av 24 publiserte studier av melatoninbehandling av døgnrytme-forstyrrelser hos i alt 378 funksjonshemmede barn (11). Melatoninutskilling var målt hos 26 av barna (11). Ti av studiene var kasuistikker, sju åpne kliniske utprøvinger, fem dobbelt-

blindundersøkelser og fire placebokontrollerte studier. Ved vårt søk ble ytterligere seks nyere studier identifisert (14, 17, 19, 23, 24, 27). Disse er presentert i tabell 1.

I alle disse studiene hadde melatonin positiv effekt på søvnforstyrrelsene. En fersk litteraturstudie omtaler melatoninbehandling i et pediatrik perspektiv (29). Forfatterens konklusjon er at behandling med melatonin kan bedre søvnmønsteret og sekundært atferden hos barn med uttalte lærevansker og atferdsforstyrrelser (29). Sikkerheten ved langtidsbehandling er imidlertid ukjent, og det er derfor nødvendig med flere kliniske utprøvinger før melatonin kan bli generelt anbefalt (29). Til nå er ikke midlet sammenliknet med andre hypnotika, men det er likevel anbefalt hyppigere bruk av melatonin ved søvnforstyrrelser hos handikappede barn (25).

Egne erfaringer med melatoninbehandling er gode. 15 barn i alderen 2–14 år med nevrologiske funksjonshemninger eller utviklingsforstyrrelser og langvarige søvnproblemer fikk melatonin 1,5–9 mg cirka 30 minutter før ønsket innsovning. Ingen av barna var synshemmede. Effekten ble vurdert ved bruk av søvndagbok og foreldreintervju. To av barna hadde ingen effekt av melatoninbehandling, sju hadde noe effekt og seks hadde god effekt. Ingen rapporterte bivirkninger. Fire av barna har senere brukt melatonin sammenhengende i mer enn seks måneder, med bibeholdt godt søvnmønster og uten observerte bivirkninger.

Bivirkninger

Det er hevdet at sedasjon er den eneste bivirkningen av farmakologisk renfremstilt melatonin (25). Akutte bivirkninger som hodepine, uro, kvalme, hjertebank og kløe er rapportert anekdotisk, men kan skyldes urenheter i sammensatte preparater. Det ble heller ikke påvist bivirkninger hos 13 voksne som fikk så høy dose som 75 mg melatonin (13), og det er ikke rapportert tilfeller av overdosering. Det må allikevel understrekes at publiserte studier om erfaringer med langtidsbehandling med få unntak mangler (21).

Gjennomføring av behandling med melatonin

Det er anbefalt å starte med en lav dose melatonin, for eksempel 1–3 mg til spedbarn og småbarn og 2,5–5 mg til eldre barn (25). Store måltider kan forsinke absorpsjonen, og det anbefales derfor å gi melatonin på tom mage sammen med litt drikke. Avhengig av responsen i løpet av de første få dager eller ukene justeres dosen til det som synes å være den optimale. Omsorgspersonene kan selv justere dosen litt opp eller ned ved behov, fordi søvn så lett blir påvirket av hendelser som sykdom, reiser og endring i rutiner.

Hos noen barn forsvinner søvnforstyrrelsen etter første dose melatonin, hos andre tar det flere dager, og noen ganger går det uker før endring kan observeres. Dette kan skyldes at omlæring (entraining) av det endogene rytmegenererende systemet skjer både ved hjelp av eksogent tilført melatonin og etablering og styrking av omgivelsesfaktorer som tidgiver. Varighet av behandlingen vil variere. Målet er å etablere sunne søvnvaner ved hjelp av laveste effektive dose melatonin og omlæring. Når en bedret døgnrytme er etablert, kan det være mulig å seponere melatonin etter noen måneders behandling. Det er ikke rapportert uheldige effekter av seponering. Noen barn har nytte av periodisk melatoninbehandling ved sykdom, reiser eller endring i rutiner som for eksempel i ferier. Livslang behandling kan være aktuelt, særlig for dem som ikke har mulighet til å forstå betydningen av omgivelsesfaktorer som tidgiver. Søvnloggbok er et nødvendig hjelpemiddel før, under og etter behandling for å kartlegge søvnproblemets type og omfang og evaluere behandlingseffekten. For mer utførlig omtale av generelle prinsipper for behandling av søvnforstyrrelser hos barn henvises til egen lærebok (30).

Preparater

Syntetisk fremstilt melatonin til oralt bruk produseres som tablett (5 mg og 2 mg). Det finnes to typer – en raskt absorberbar og en langsomt absorberbar. Den raskt absorberbare typen finnes også som kapsler (3 mg) og sublingvale tablett (1 mg). Et flytende preparat er også tilgjengelig (0,25 mg/ml og 1 mg/ml). I Norge er melatonin uregistrert og reseptbelagt. Norsk Medisinaldepot lagerfører de vanligst brukte typene. Døgnoseprisen sammenliknet med andre sovemidler som brukes til funksjonshemmede barn kan ikke angis nøyaktig, fordi dosene vil variere og det er sparsomt med generelle anbefalinger. Som eksempel vil en dose på 3 mg raskt absorberbar melatonin koste halvannen til to ganger så mye som 5 mg nitrazepam, 0,5 mg flunitrazepam eller 10 mg alimemazin og vel to ganger så mye som 10 mg prometazin. Den langsomt absorberbare typen er 60 % dyrere. Preparatet bør forskrives i sin rene form, ikke med tillegg av vitaminer, som man kan finne i kost-

tilskudd som kan kjøpes over disk blant annet i USA. Den sublingvale tablett absorberes litt raskere, men har ingen praktiske fordeler fremfor de andre typene (11). En sammenliknende studie av raskt absorberbar og langsomt absorberbar melatonin gitt til funksjonshemmede barn viste at den raskt absorberbare typen var mest effektiv når problemet bare var forsinket innsøvn, mens den langsomt absorberbare typen var nyttigst for å bibeholde søvnen gjennom natten (14).

Konklusjon

Søvnforstyrrelser av klinisk betydning er så vanlig hos barn med neurologisk betingede utviklingsforstyrrelser og funksjonshemninger at leger med ansvar for denne gruppen barn og deres familier må ha kunnskap om problemet og mulige tiltak. Legen har en viktig rolle i å fange opp og anerkjenne søvnforstyrrelsene som en utfordring for behandlingene, ikke bare for foreldrene. Spørsmål om døgnrytme og søvnrelaterte problemer bør derfor være en del av rutineoppfølgingen. Behandling vil ofte kreve tverrfaglig innsats. Føring av søvnloggbok er et enkelt og nødvendig hjelpemiddel før, under og etter avsluttet behandling. God søvnhygiene kombinert med forsterking av tidgiver (faste rutiner som gjennomføres før sengetid) bør være første trinn i behandlingen. Tillegg av registrerte medikamenter er neste trinn. Hvis dette ikke er tilstrekkelig, er det grunnlag for å vurdere melatoninbehandling. Inn-til mer dokumentert kunnskap foreligger bør ansvaret for melatoninbehandling forbeholdes spesialister som arbeider innen nevrohabilitering.

Vi takker Ola Hunsbeth Skjeldal for veiledning og kommentarer til manuskriptet.

Litteratur

1. Blum NJ. Severe sleep problems among infants. *Acta Paediatr* 1999; 88: 1318–9.
2. Jan JE, O'Donnell ME. Use of melatonin in the treatment of paediatric sleep disorders. *J Pineal Res* 1996; 21: 193–9.
3. Palm L, Hellsten H. Sömnstörningar hos friska barn är ofta ett «inlärt» beteende. Hos barn med funksjonshinder dominerar rubbningar i dygnrytmen. *Läkartidningen* 1999; 96: 5200–6.
4. 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.
5. Wiggs L, Stores G. Severe sleep disturbance and daytime challenging behaviour in children with severe learning disabilities. *J Intellect Disabil Res* 1996; 40: 518–28.
6. Clements J, Wing L, Dunn G. Sleep problems in handicapped children: a preliminary study. *J Child Psychol Psychiatry* 1986; 27: 399–7.
7. Quine L. Sleep problems in children with mental handicap. *J Ment Defic Res* 1991; 35: 269–90.
8. Richdale AL. Sleep problems in autism: prevalence, cause, and intervention. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 60–6.
9. Lancioni GE, O'Reilly MF, Basili G. Review of strategies for treating sleep problems in per-

- sons with severe or profound mental retardation or multiple handicaps. *Am J Ment Retard* 1999; 104: 170–86.
10. Patzold LM, Richdale AL, Tonge BJ. An investigation into sleep characteristics of children with autism and Asperger's disorder. *J Paediatr Child Health* 1998; 34: 528–33.
11. 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.
12. Sasaki H, Nakata H, Murakami S, Uesugi R, Harada S, Teranishi M. Circadian sleep-waking rhythm disturbance in blind adolescents. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1992; 46: 209.
13. Behandling av søvnvansker. Terapi-anbefaling 2000; 8. Oslo: Statens legemiddelkontroll, 2000.
14. Jan JE, Hamilton D, Seward N, Fast DK, Freeman RD, Laudon M. Clinical trials of controlled-release melatonin in children with sleep-wake cycle disorders. *J Pineal Res* 2000; 29: 34–9.
15. 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.
16. 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.
17. Miyamoto A, Oki J, Takahashi S, Okuno A. Serum melatonin kinetics and long-term melatonin treatment for sleep disorders in Rett syndrome. *Brain Dev* 1999; 21: 59–62.
18. McArthur AJ, Budden SS. Sleep dysfunction in Rett syndrome: a trial of exogenous melatonin treatment. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40: 186–92.
19. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Wagstaff J. Effects of a low dose of melatonin on sleep in children with Angelman syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12: 57–67.
20. O'Callaghan FJ, Clarke AA, Hancock E, Hunt A, Osborne JP. Use of melatonin to treat sleep disorders in tuberous sclerosis. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 123–6.
21. 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.
22. Davitt BV, Morgan C, Cruz OA. Sleep disorders in children with congenital anophthalmia and microphthalmia. *J AAPOS* 1997; 1: 151–3.
23. Ishizaki A, Sugama M, Takeuchi N. [Usefulness of melatonin for developmental sleep and emotional/behavior disorders – studies of melatonin trial on 50 patients with developmental disorders]. *No To Hattatsu* 1999; 31: 428–37.
24. Pillar G, Shahar E, Peled N, Ravid S, Lavie P, Etzioni A. Melatonin improves sleep-wake patterns in psychomotor retarded children. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 225–8.
25. Jan MM. Melatonin for the treatment of handicapped children with severe sleep disorders. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 229–32.
26. Smits MG, Nagtegaal EE, van der HJ, Coenen AM, Kerkhof GA. Melatonin for chronic sleep onset insomnia in children: a randomized placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2001; 16: 86–92.
27. Dodge NN, Wilson GA. Melatonin for treatment of sleep disorders in children with developmental disabilities. *J Child Neurol* 2001; 16: 581–84.
28. Wassmer E, Quinn E, Whitehouse W, Seri S. Melatonin as a sleep inductor for electroencephalogram recordings in children. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 683–5.
29. Gordon N. The therapeutics of melatonin: a paediatric perspective. *Brain Dev* 2000; 22: 213–7.
30. Ferber R, Kryger M. Principles and practice of sleep medicine in the child. Philadelphia: Saunders, 1995. ○