

Døgnrytmeforstyrrelser

Sammendrag

Bakgrunn. Døgnrytmeforstyrrelser leder ofte til søvnighet og søvnvansker. Disse forstyrrelsene er kjennetegnet av et misforhold mellom den indre døgnrytmen og det ytre sosiale og fysiske miljøet.

Materiale og metode. Oversikten er basert på egen klinisk og forskningsbasert erfaring og artikler funnet ved ikke-systematisk søk i PubMed og ISI Web of Knowledge.

Resultater. Døgnrytmeforstyrrelser deles inn i seks undergrupper: Forsinket søvnfase-syndrom, fremskyndet søvnfase-syndrom, irregulær søvn-våkenhets-rytme, frittstående døgnrytme, jet lag og skiftarbeidslidelse. Ved å administrere lys og melatonin på riktig tidspunkt i henhold til fase-respons-kurver kan pasientens døgnrytme endres. Det er i dag forholdsvis god dokumentasjon for effekten av disse tiltakene, men flere godt kontrollerte studier med langtidsoppfølging trengs.

Fortolkning. Lys og melatonin er i dag de best dokumenterte behandlingstilnærmingene ved døgnrytmeforstyrrelser og bør enkelt kunne administreres av leger.

Ståle Pallesen

staale.pallesen@psysp.uib.no
Det psykologiske fakultet
Christiesgt. 12
5015 Bergen
og
Nasjonalt kompetansesenter for søvn sykdommer
Haukeland universitetssykehus

Bjørn Bjorvatn

Institutt for samfunnsmedisinske fag
Universitetet i Bergen
og
Nasjonalt kompetansesenter for søvn sykdommer
Haukeland universitetssykehus

Hos mennesker har mange av kroppens funksjoner døgnrytme eller cirkadian (gresk: cirka = omtrent, dias = dag) rytme. Eksempler er utskilling av hormoner som melatonin og kortisol, fordøyelse og søvn-våkenhet. Kroppstemperaturen følger også en cirkadian rytme (1). Den laveste temperaturverdien (nadir) inntreffer tidlig om morgenen, normalt mellom kl 04 og 06. Fra dette tidspunktet stiger kroppstemperaturen frem til kl 13–15 og holder seg stabilt høyt til ca. kl 20–22 da den begynner å synke ned mot nadir. Vanligvis finner søvnen sted fra ca. seks timer før til ca. to timer etter nadir for kroppstemperatur. Det er vanskeligst å holde seg våken rundt nadir (2). Evnen til å sovne er lav like etter nadir, noe høyere mellom kl 14 og kl 17 og avtar igjen inntil den normalt stiger mellom kl 21 og kl 01 (3).

Døgnrytmen kontrolleres av en kjerne i hypothalamus, nucleus suprachiasmaticus. Hos de fleste har denne en egenrytme (endogen) på 24–25 timer (4). Normalt justeres den endogene rytmen til en 24 timers rytme av ytre påvirkninger, såkalte tidsgivere, der lys er den viktigste (5). Lys påvirker nucleus suprachiasmaticus via en monosynaptisk forbindelse fra retina. Nucleus suprachiasmaticus projiserer til epifysen som produserer melatonin. På grunn av dette er det også døgnrytme i melatoninproduksjonen, men denne er nærmest et speilbilde av døgnrytmen for kroppstemperatur. Melatoninproduksjonen undertrykkes av lyseksponering (3). For de fleste personer er døgnrytmen stabil, og perioden med lav kroppstemperatur sammenfaller normalt med perioden når vi ønsker å sove (normalt i tidsrommet kl 23–07). Døgnrytmen er av stor betydning for lengden på søvnperioden. Legger man seg svært sent, vil man ofte sove vesentlig kortere enn vanlig fordi den endogene døgn-

rytmen bidrar til våkenhet når personen enter sin biologiske morgenfase. I artikkelen tar vi for oss det grunnleggende behandlingsprinsippet for døgnrytmeforstyrrelser og gir en kort beskrivelse av disse forstyrrelsene.

Materiale og metode

Grunnlaget for artikkelen er et ikke-systematisk litteratursøk i PubMed og ISI Web of Knowledge og er forankret i et utvalg av artikler som er valgt ut på basis av forfatterens kliniske og forskningsmessige erfaring innen feltet.

Måling av døgnrytme

Objektive mål på døgnrytme består av kroppstemperaturmålinger eller målinger av melatoninnivået. Slike målinger gjennomføres stort sett i kontrollerte laboratorieomgivelser og er lite egnet i en travel klinisk praksis. Som en tommelfingerregel kan man heller ta utgangspunkt i det tidspunktet personen våkner etter å ha fått anledning til å sove ut, som i helger og i ferier. Nadir for kroppstemperatur vil da normalt være ca. to timer før dette (2). Om en person som får sove ut våkner kl 13, vil nadir for kroppstemperatur således estimeres til ca. kl 11. Dette er viktig klinisk informasjon som direkte benyttes i behandlingssopplegget (6). Vi anbefaler bruk av søvndagbok i minst sju dager for å få en oversikt over pasientens døgnrytme før behandling initieres.

Endring av døgnrytmen

Effekten av både lys og melatonin på døgnrytmen følger en såkalt fase-respons-kurve. I henhold til denne er den biologiske effekten av lys og melatonin helt avhengig av tidspunktet for når de administreres (fig 1) (1, 7, 8). Lyseksponering etter nadir (normalt om morgenen) har en fasefremskyndende ef-

Hovedbudskap

- Døgnrytmeforstyrrelser innebærer at den biologiske døgnrytmen ikke er synkronisert med miljøet
- Døgnrytmen kan primært påvirkes av lyseksponering og administrasjon av eksogent melatonin
- Når lys og melatonin administreres i henhold til fase-respons-kurver, vil ofte døgnrytmelidelser kunne behandles

fekt, mens lyseksponering før nadir (normalt om kvelden) har en faseforsinkende effekt på døgnrytmen (7). For melatonin er det motsatt. Administrasjon av melatonin i personens biologiske morgenfase har en faseforsinkende effekt på døgnrytmen, mens administrasjon i personens biologiske kveld har en fasefremskyndende effekt (8).

Forflytning av døgnrytmen kan således fremmes ved lyseksponering og melatoninadministrering til bestemte tidspunkt. For å oppnå optimale behandlingseffekter er det også viktig å unngå lyseksponering (for eksempel ved bruk av mørke solbriller) på tidspunkt der lyseksponering har motsatt effekt av den ønskede (9). Normalt administreres lys i det synlige spekteret ved hjelp av portable lyskilder som gir 10 000 lux. Eksponeringstiden ved behandling er normalt 30–45 minutter per døgn. Er lyskilden svakere, anbefales lengre eksponeringstid. Eksponering til dagslys kan være et godt alternativ, særlig om sommeren (10). Melatonin gis peroralt, og vanligvis brukes engangsdoser på 0,3–5 mg per døgn (11).

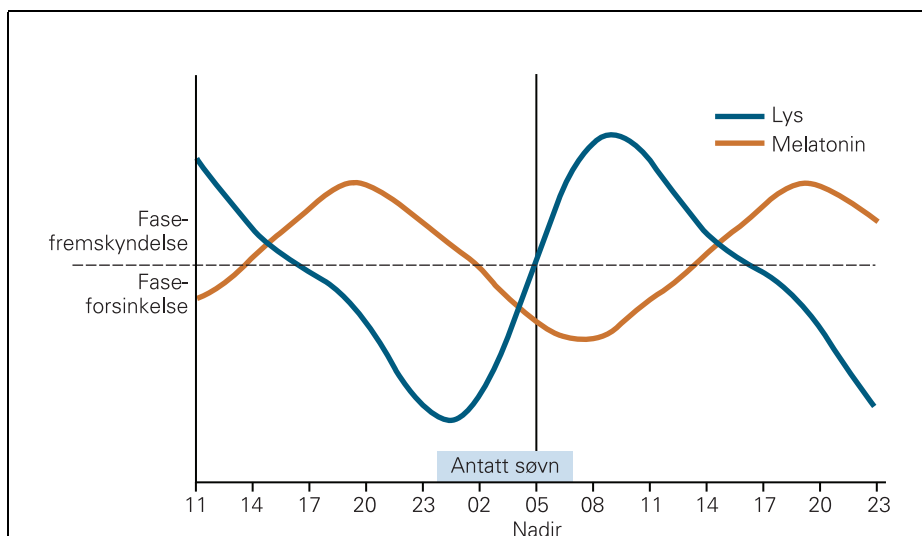
Ved behandling av døgnrytmeforstyrrelser brukes normalt melatonin uten depotfunksjon. Her er halveringstiden ca. 30 minutter. Dette forskrives på registreringsfrikak. Nylig ble melatonin med depotfunksjon (Circadin), med halveringstid 3,5–4 timer, registrert i Norge (12). Indikasjonen for dette preparatet er insomni hos eldre. Vi anbefaler derfor primært bruk av melatonin uten depotfunksjon ved behandling av døgnrytmeforstyrrelser.

Døgnrytmeforstyrrelser

I henhold til American Academy of Sleep Medicine (13) foreligger det en døgnrytmeforstyrrelse når personen har forstyrret søvn grunnet endringer i døgnrytme-regulerings-systemet eller et misforhold mellom den endogene rytmen og ytre faktorer som påvirker tidspunktet for og varigheten av søvnen. Ved døgnrytmeforstyrrelser oppstår det ofte søvnløshet (i den ønskede søvnperioden) og søvnighet (i den ønskede våkenperioden). Som en følge av dette opplever personen svekket fungering på flere områder. Det er vanlig å skille mellom seks spesifikke døgnrytmeforstyrrelser (13). Figur 2 viser en oversikt over disse (1). Insidensen av disse lidelsene er ikke kjent. Det ser ikke ut til å være kjønnsforskjeller i forekomsten av døgnrytmeforstyrrelser, og man vet lite om hvordan livsstil innvirker.

Forsinket søvnfase-syndrom

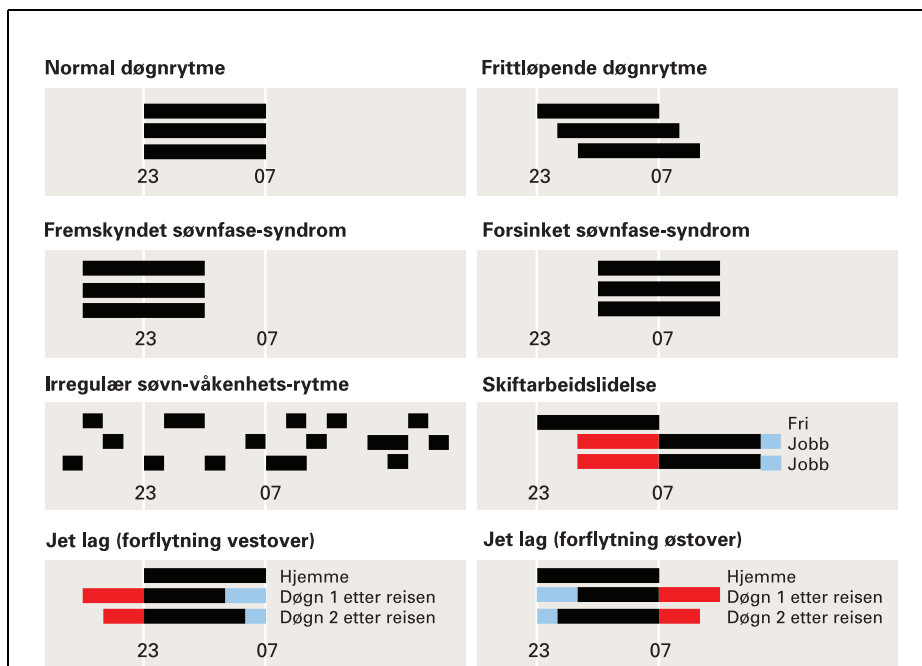
Ved forsinket søvnfase-syndrom er søvnvåkenhets-rytmen forsinket i forhold til det som er ønskelig. Typiske symptomer er derfor vansker med å sovne inn og våkne til ønsket tidspunkt. Når pasienten kan sove uten restriksjoner, er søvnen av normal lengde og kvalitet, og søvnen finner sted til et stabilt, men forsinket tidspunkt (13). Prevalenstallene spriker mellom noen få promille (14) til



Figur 1 Fase-respons-kurve for lys og melatonin

over 7% (15), trolig grunnet ulike måter å måle og definere syndromet på. Forsinket søvnfasesyndrom er mest hyppig hos ungdom og unge voksne. Det er funnet familieopphopning av forsinket søvnfase-syndrom, og noen gener som kan gi økt sårbarhet, er identifisert (13). Lidelsen er assosiert med depresjon (13). Behandlingen består primært av lysterapi og melatonin. Lysterapi gis etter nadir (for eksempel etter endelig oppvåkning) (7), mens melatonin normalt administreres ca. fem timer før normalt innsovningstidspunkt (8). For hvert døgn i behandlingen kan lyseksponeringen og mela-

tonintilførselen fremskyndes med 30–60 minutter i takt med fremskyndelsen av døgnrytmen. For en pasient som normalt sover fra kl 03 til kl 11, vil man gjerne første døgn starte med melatonin kl 22. Pasienten går til sengs kl 03, og så tas lysterapi kl 10. Neste dag i behandlingen tas melatonin kl 21, pasienten går til sengs kl 02 og tar lys kl 09. Slik skrider behandlingen fremover til pasienten er kommet i ønsket fase. Etter endt behandling må noen pasienter ha vedlikeholdsbehandling med lys/melatonin for å opprettholde effektene (6). Ofte vil vaner interagere med lys og påvirke døgnrytmen.



Figur 2 Skjematisert oversikt over døgnrytmeforstyrrelser. De tre linjene for hver døgnrytme-forstyrrelse representerer tre konsekutive døgn. Svart indikerer søvn, rødt indikerer uønsket søvnighet, blått indikerer uønsket våkenhet

Å stå opp senere enn vanlig ser for eksempel ut til å forsinke døgnrytmen, trolig gjennom redusert lyseksponering om morgenen (16). Pasienter med forsinket søvnfase-syndrom bør derfor være nøye med å overholde søvnhygieneregler for å opprettholde behandlingseffekten (17).

Fremskyndet søvnfase-syndrom

Ved fremskyndet søvnfase-syndrom er søvn-våkenhets-rytmen fremskyndet i forhold til det som er ønskelig. Syndromet vil derfor arte seg som vansker med å holde seg våken frem til ønsket leggetidspunkt om kvelden og å være ferdig utsovet tidligere enn ønsket. Vanligvis er søvnen av normal lengde og kvalitet, men den finner sted til et stabilt og fremskyndet tidsrom (13). Prevalensen av syndromet er meget lav (14). Denne lidelsen er mest utbredt blant eldre (13). Det er også en viss familieoppheving av fremskyndet søvnfase-syndrom. Irregulariteter i døgnrytmereguleringsmekanismer, mulig med en genetisk basis, er antatt årsak for noen (18), mens for andre kan lidelsen forklares bedre ut fra fasefremskyndelse i døgnrytmen som inntreffer med økende alder (19). Lys før nadir (7) og melatonin-administrasjon etter nadir (8) vil normalt kunne faseforsinke døgnrytmen. Fordi melatonin kan fremkalle døsighet, bør man ikke gi det om morgenen (etter at personen er utsovet) (20).

Irregulær søvn-våkenhets-rytme

Ved denne døgnrytmeforstyrrelsen har pasientene gjentatte uregelmessige og minst tre ulike søvnperioder i løpet av en 24-timers periode. På grunn av dette rapporterer de om kronisk søvnløshet, søvnighet eller begge deler. Den totale søvnlengden som oppnås per døgn er normalt for alderen. Søvnforstyrrelsen oppstår ved dårlige søvnvaner og når personen lever isolert fra tidsgivere, som dagslys eller regelmessige aktiviteter. Forstyrrelsen er forbundet med nevrologiske lidelser som demens og er hyppig hos eldre som bor på institusjon (21). Den forekommer også hos barn med mental retardasjon (13). Målet med terapien er å øke amplituden på døgnrytmen, målt for eksempel med kroppstemperatur, og å få søvn og aktivitet inn i regulære mønstre. Eksponering for tidsgivere, som lys om morgenen og melatonin om kvelden, og deltakelse i strukturerte aktiviteter på dagtid har i enkelte studier gitt lovende resultater (22, 23).

Frittstående døgnrytme

Pasienter med frittstående døgnrytme viser et søvn-våkenhets-mønster som indikerer at den indre døgnrytmen ikke blir justert av ytre stimuli. Søvnloggbok viser derfor typisk at søvnperioden forsinkes omtrent med en time for hvert suksessive døgn. Lidelsen er ganske vanlig blant blinde, fordi mange av dem ikke får justert den endogene rytmen av dagslys grunnet skader/dysfunksjon i øyet. Lidelsen

forekommer også hos personer med normalt visus, da vanligvis hos personer med demens, psykiske utviklingshemninger eller psykiske lidelser (13), eller hos personer som er i spesielle miljøer uten dagslys (for eksempel ved ubåtteneste) (24). Personer med normalt visus kan behandles med lyseksponering på tidspunkt som i henhold til fase-respons-kurven for lys gir fremskyndelse av døgnrytmen). For blinde anbefales melatonin på tidspunkt i fase-respons-kurven for melatonin som gir fremskyndelse av døgnrytmen (6, 24).

Jet lag

Jet lag (tidssoneendringssyndrom) omfatter søvnløshet, søvnighet, svekket dagtidfungering, generelt ubehag og somatiske symptomer, som for eksempel mage-tarm-behov. Det kan oppstå ved rask forflytning over minst to tidssoner (13). Normalt er problemene verre når man reiser østover enn vestover, fordi lengden på perioden til den endogene døgnrytmen er noe lengre enn 24 timer. Derfor er det lettere å forsinke døgnrytmen, som vi må gjøre for å tilpasse oss tidssoneforflytninger i vestlig retning, enn å fasefremskynde døgnrytmen, som vi må gjøre for å tilpasse oss tidssoneforflytninger i østlig retning (2). Ved kortvarige opphold (opptil et par døgn) på den nye destinasjonen anbefales ikke å endre døgnrytmen, men å holde på søvn-våkenhets-rytmen man hadde på avreisestedet. I noen tilfeller, særlig ved forflytninger over minst seks tidssoner, kan man naturlig bli utsatt for dagslys på uhen-siktsmessige tidspunkter, slik at jet lagen forverres (13). Lysterapi gitt i henhold til fase-respons-kurven for lys kan brukes for å faseforsinke (ønskelig ved reiser vestover) eller fasefremskynde (ønskelig ved reise østover) døgnrytmen (25). Reisende bør også passe på å unngå dagslyseksponering på ugunstige tidspunkt. For en person som er tilpasset New York-tid og som reiser til Norge, vil nadir for kroppstemperatur være omtrent kl 11 norsk tid. Eksponering for lys før dette tidspunkt første døgnet i Norge vil faseforsinke personens døgnrytme og bør derfor unngås (2), mens lys mellom kl 12 og kl 13 første døgnet i Norge vil fasefremskynde døgnrytmen og således bedre tilpasningen til døgnet i Norge.

Det er godt dokumentert at melatonin i doser på 0,5–5 mg gitt mellom kl 22 og 24 på den nye destinasjonen motvirker jet lag og fremmer hurtig tilpasning (26). Hvis lys og melatonin brukes i kombinasjon, er det vanlig at tidspunktet for administrasjon av lys og melatonin er atskilt med 12 timer. Slik kombinasjonsbehandling vil trolig kunne fremskynde tilpasningen ytterligere enn lys og melatonin brukt separat (2).

Jet lag vil gå over av seg selv uten lys- eller melatoninbehandling. I slike tilfeller kan man gå ut ifra at man bruker ca. et døgn per tidssone i forskjell mellom avreisested og destinasjon for å oppnå full tilpasning til den nye destinasjonen (13). Korrekt behand-

ling med lys og/eller melatonin antas imidlertid å kurere jet lag raskere.

Skiftarbeidslidelse

Ved skiftarbeidslidelse forekommer insomni eller søvnighet på dagtid. Disse symptomene er relatert til en arbeidstidsordning der arbeidstiden overlapper med tidsrommet som personen normalt sover i. Symptomene må ha vart i over en måned. Søvnloggbok ført i minst sju dager viser at døgnrytmen er forstyrret og at søvn finner sted på tider som er uvanlige ved normal døgnrytme. Fordøyelsesbesvær er vanlig (13). Prevalensen av skiftarbeidslidelse blant personer som arbeidet nattskift eller roterende skift ble i en undersøkelse estimert til 10% (27). Skiftarbeidslidelse er en ny diagnose, og dens validitet må sies å være noe usikker. Det har vært påpekt at det foreligger etiske problemer med å sykeliggjøre en naturlig reaksjon på en unaturlig arbeidstid (28). Ved hjelp av lysterapi om kvelden/tidlig natt og melatonininntak ved hjemkomst kan døgnrytmen forsinkes, slik at fungering på nattevakt og påfølgende søvn etter endt nattevakt forbedres (6). Ved få nattevakter på rad er det imidlertid tvilsomt om en slik tilnærming er gunstig, da det tar tid å fremskynde døgnrytmen igjen etter endt nattevaktperiode (29). Ved lengre nattevaktperioder kan lys og melatonin brukes både til å forbedre tilpasningen til nattarbeid og til å endre døgnrytmen etter endt nattevaktperiode (30). Det er dokumentert at nattarbeid er forbundet med økt ulykkesrisiko (31).

Konklusjon

Ved bruk av lys og melatonin administrert i henhold til pasientens indre døgnrytme og fase-respons-kurvene for lys og melatonin kan man stabilisere, fremskynde og forsinke døgnrytmen. Alle leger kan administrere slik behandling. Flere behandlingsstudier med lys og melatonin er ønskelig (24, 25).

Oppgitte interessekonflikter: Begge forfatterne har arbeidet ved Bergen søvnsenter i løpet av de siste fem årene.

Litteratur

1. Pallesen S, Bjorvatn B, Nordhus IH et al. Søvn sykdommer – en oversikt. Tidsskr Nor Psykologforen 2007; 44: 378–93.
2. Bjorvatn B, Holsten F. Lysbehandling ved jet lag, nattarbeid og søvnlidelser. Tidsskr Nor Lægeforen 1997; 117: 2489–92.
3. Ursin R. Søvn. En lærebok om søvnfysiologi og søvn sykdommer. Oslo: Cappelen Akademisk, 1996.
4. Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL et al. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. Science 1999; 284: 2177–81.
5. Czeisler CA, Kronauer RE, Allan JS et al. Bright light induction of strong (type-0) resetting of the human circadian pacemaker. Science 1989; 244: 1328–33.
6. Bjorvatn B, Pallesen S. A practical approach to circadian rhythm sleep disorders. Sleep Med Rev 2009; 13: 47–60.
7. Khalsa SB, Jewett ME, Cajochen C et al. A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. J Physiol 2003; 549: 945–52.

>>>

8. Lewy AJ, Bauer VK, Ahmed S et al. The human phase response curve (PRC) to melatonin is about 12 hours out of phase with the PRC to light. *Chronobiol Int* 1998; 15: 71–83.
9. Santhi N, Duffy JF, Horowitz TS et al. Scheduling of sleep/darkness affects the circadian phase of night shift workers. *Neurosci Lett* 2005; 384: 316–20.
10. Hébert M, Martin SK, Lee C et al. The effects of prior light history on the suppression of melatonin by light in humans. *J Pineal Res* 2002; 33: 198–203.
11. Arendt J. In what circumstances is melatonin a useful sleep therapy? Consensus statement, WFSRS Focus Group, Dresden, November 1999. *J Sleep Res* 2000; 9: 397–8.
12. Zisapel N. Development of a melatonin-based formulation for the treatment of insomnia in the elderly. *Drug Dev Res* 2000; 50: 226–34.
13. American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders. 2. utg. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
14. Schrader H, Bovim G, Sand T. The prevalence of delayed and advanced sleep phase syndromes. *J Sleep Res* 1993; 2: 51–5.
15. Pelayo RP, Thorpy MJ, Glovinsky P. Prevalence of delayed sleep phase syndrome among adolescents. *Sleep Res* 1988; 17: 391.
16. Burgess HJ, Eastman CI. A late wake time phase delays the human dim light melatonin rhythm. *Neurosci Lett* 2006; 395: 191–5.
17. Pallesen S. Forsinket søvnfasesyndrom. *Tidsskr Nor Psykologforen* 2005; 42: 209–18.
18. Reid KJ, Chang AM, Dubocovich ML et al. Familial advanced sleep phase syndrome. *Arch Neurol* 2001; 58: 1089–94.
19. Campbell SS, Murphy PJ, van den Heuvel CJ et al. Etiology and treatment of intrinsic circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med Rev* 1999; 3: 179–200.
20. Barion A, Zee PC. A clinical approach to circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med* 2007; 8: 566–77.
21. Fetveit A, Bjorvatn B. Sleep disturbances among nursing home residents. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 604–9.
22. Dowling GA, Burr RL, Van Someren EJW et al. Melatonin and bright-light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 239–46.
23. Martin JL, Marler MR, Harker JO et al. A multi-component nonpharmacological intervention improves activity rhythms among nursing home residents with disrupted sleep/wake patterns. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 67–72.
24. Sack RL, Auckley D, Auger RR et al. Circadian rhythm sleep disorders: Part II, advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm. *Sleep* 2007; 30: 1484–501.
25. Sack RL, Auckley D, Auger RR et al. Circadian rhythm sleep disorders: Part 1, basic principles, shift work and jet lag disorders. *Sleep* 2007; 30: 1460–83.
26. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; nr. 1: CD001520.
27. Drake CL, Roehrs T, Richardson G et al. Shift work sleep disorder: Prevalence and consequences beyond that of symptomatic day workers. *Sleep* 2004; 27: 1453–62.
28. Cahill M, Balice-Gordon R. The ethical consequences of Modafinil use. *Penn Bioeth J* 2005; 1: 1–3.
29. Åkerstedt T, Landström U. Work place countermeasures of night shift fatigue. *Int J Ind Ergon* 1998; 21: 167–78.
30. Bjorvatn B, Stangenes K, Oyane N et al. Randomized placebo-controlled field study of the effects of bright light and melatonin in adaptation to night work. *Scand J Work Environ Health* 2007; 33: 204–14.
31. Folkard S, Tucker P. Shift work, safety and productivity. *Occup Med* 2003; 53: 95–101.

Manuskriptet ble mottatt 7.9. 2008 og godkjent 6.8. 2009. Medisinsk redaktør Trine B. Haugen.