

Terapianbefaling

# Behandling av søvnvansker

## Utgitt av

Statens legemiddelkontroll (SLK)  
Sven Oftedals vei 6, 0950 Oslo  
Telefon sentralbord: 22 89 77 00  
Telefon redaksjon: 22 89 77 26  
Telefaks: 22 89 77 99  
E-post redaksjon: terapi@slk.no

## Ansvarlig redaktør

direktør Gro Ramsten Wesenberg

## Faglig redaktør

seniorrådgiver William Bredal

## Redaksjon

seniorrådgiver William Bredal  
konsulent Inger Vågen  
konsulent Heidi Reinnel

Opplag: 28 200  
Grafisk utforming: Uniform/SLK  
Dekorfoto: Laszlo Borka  
Papir: 90 g Partner Offset  
Sats og trykk: PDC Tangen, Oslo  
Distribusjon: Fellesekspedisjonen for medisinsk informasjon

Abonnementet er gratis. Bestilling av abonnement og melding om ny adresse rettes til:  
Fellesekspedisjonen for medisinsk informasjon  
att. Rita Eklund  
Postboks 6 Leirdal  
N-1008 Oslo  
Telefon: 22 30 50 06  
Telefaks: 22 30 50 66

ISSN 1502-2692

Elektronisk versjon: [http://www.slk.no/terapi/publiserte\\_terapi.htm](http://www.slk.no/terapi/publiserte_terapi.htm)

Ettertrykk tillatt med kildeangivelse

## Merknader

- Det er tilstrebet at doseringsanvisninger og bruksmåte for omtalte medikamenter er i tråd med den generelle oppfatning og utvikling innen fagfeltet. Nye studier og erfaring kan føre til at anbefalinger over tid vil endre seg. Dette gjelder særlig nye medikamenter og nye behandlingsprinsipper.
- Terapianbefalingen er av generell karakter og er rådgivende for behandling av en pasientgruppe. Behandlingen av den enkelte pasient må tilpasses individuelt.
- I en del situasjoner vil anbefalingene angi bruk som ikke dekkes i gjeldende preparatomtaler. Det er likevel viktig at forskriverne i hvert enkelt tilfelle gjør seg kjent med preparatomtalen, da det ofte finnes generelle råd som bør følges også ved bruk på ikke godkjent indikasjon.
- Anbefalingene på side 5–16 er et resultat av felles diskusjon og gruppearbeid, men er ikke basert på formell konsensus.
- Vedleggene på side 17–82 inneholder informasjon som ligger til grunn for anbefalingene, og den enkelte forfatter står faglig ansvarlig for innholdet. Synspunktene deles ikke nødvendigvis av ekspertpanelet som helhet.

## Innhold

### Terapianbefaling

Innledning	5
Epidemiologi	5
Søvnfysiologi	5
Søvnvanser (insomni)	6
Farmakoepidemiologi	7
Diagnostikk og utredning	8
Generelle behandlingsprinsipper	9
Ikke-farmakologiske behandlingsmetoder	9
Valg av legemidler	10
Behandling av noen spesifikke tilstander	12
Søvnvanser hos eldre	13
Søvnvanser og psykiske lidelser	14
Behandling av pasienter med kronisk sovemiddelbruk	15

### Vedlegg

1. Ursin R. Søvnfysiologi	17
2. Straand J. Epidemiologiske aspekter ved behandling av søvnvanser	23
3. Hetta J, Broman JE. Klinik og diagnostik	30
4. Bjorvatn B. Ikke-farmakologisk behandling av søvnvanser	35
5. Hedner J. Bensodiazepiner og bensodiazepinliknande hypnotika	39
6. Dehlin O. Sömnmedel och trafiksäkerhet	49
7. Aarbakke J. Melatonin: Hva er dokumentert av virkninger og sikkerhet?	55
8. Bjorvatn B. Søvnvanser ved jet lag, nattarbeid og søvnfaseforstyrrelser	58
9. Holsten F. Søvnvanser ved psykiske lidelser	64
10. Laake K. Søvnvanser hos eldre	73
11. Moulard G. Håndtering av kroniske sovemiddelbrukere, inkludert seponeringsstrategi	79
12. Terapiverksted: program og deltakere	83



## Innledning

Statens legemiddelkontroll og det svenske Läkemedelsverket arrangerte 21.-22. april 1999 et terapiverksted om behandling av sønnavnsker. Søvnnykdommer er et stort fagfelt. Vi har derfor begrenset terapiverkstedet til å omhandle vanlige typer sønnavnsker som diagnostisk og terapeutisk har særlig relevans for allmennpraksis.

Søvnforstyrrelser som for eksempel narkolepsi, søvnapnésyndrom og parasomnier, samt sønnavnsker hos barn, er ikke omtalt.

Interessen for terapiområdet har øket den senere tid, blant annet som følge av styrket dokumentasjon av ikke-farmakologiske behandlingsmetoder. Dessuten har nye benzodiazepin-lignende sovemidler kommet på markedet de siste årene.

## Epidemiologi

### I befolkningen

Omkring en tredjedel av befolkningen har sønnavnsker fra tid til annen. Kvinner angir oftere sønnavnsker enn menn. Forekomsten av sønnavnsker stiger med økende alder hos menn og kvinner. Alvorlige og langvarige sønnavnsker er assosiert med redusert livskvalitet, økt morbiditet og økt mortalitet. Kausale sammenhenger er likevel komplekse. De samfunnsmessige og økonomiske konsekvenser av sønnavnsker antas å være betydelige.

### I allmennpraksis

Sønnavnsker rangerer blant de fem vanligste årsaker til lege-pasient kontakt og til legemiddelforskrivning i allmennpraksis, og man kan forvente å ha i gjennomsnitt omtrent én pasientkontakt daglig hvor problemstillingen sønnavnsker foreligger.

## Søvnfysiologi

Gjennomsnittlig søvnlenge er 7–7,5 timer (6–9 timer) hos voksne, mer hos barn. Hos eldre er den gjennomsnittlige søvn lengden omtrent som hos voksne, men den individuelle spredningen er større (4–11 timer), og søvnkvaliteten oppleves ofte dårligere.

### Søvnstadier

Fysiologisk deles søvnen inn i fem stadier (faktarute 1). Søvnspindler og delta-aktivitet gir direkte uttrykk for de nevrofysiologiske søvnprosessene. Det å gå til sengs i et mørkt stille rom med avspent muskulatur reduserer den sensoriske informasjonsstrømmen til hjernen. Søvnspindlene opptrer på en bakgrunn av blant annet slik redusert sensorisk informasjonsstrøm. Søvnspindlene bidrar sterkt til å blokkere strømmen av sanseinntrykk til hjernebarken, og er derfor kjennetegnet på at søvn er inntrådt. Delta-aktiviteten oppstår ved ytterligere redusert sensorisk informasjonsstrøm og blokkerer sanseinntrykkene enda mer, søvnen blir dypere. Mengden av delta-aktivitet anses som et uttrykk for akkumulert søvnbehov.

Første tredjedel av nattesøvnen domineres av stadium 3 og 4. Disse stadiene anses som den restaurerende komponenten av søvnen. Veksthormon utskilles i disse stadie-

Faktarute 1. Søvnstadiene: Stadium 1–4 (non-REM-søvn) og REM-søvn. Inndelingen er basert på EEG, EMG og øyebevegelser

Stadium 1 er døsighet

Stadium 2 er lett søvn (EEG viser karakteristiske forandringer: søvnspindler og noe delta-aktivitet)

Stadium 3 og 4 er dyp søvn (EEG viser økende mengde delta-aktivitet)

I REM-søvn er EEG som i stadium 1. Det er dessuten raske øyebevegelser og skjelettmuskelatoni

ne. Særlig under denne delen av søvnen foregår sårtilheling, mineralisering av skjelettet og andre reparative prosesser. Under den følgende delen av natten ses stadium 2 og REM-søvn. REM-søvnen opptrer syklisk ca. hvert 90 minutt og varer 5–60 minutter. Varigheten øker utover natten. Under REM-periodene opptrer store variasjoner i puls og blodtrykk, noe som kan gi øket hjertebelastning og dermed utløse iskemiske episoder i hjertet. Drømmer finnes i alle søvnstadier, men de fleste og de lengste drømmene finnes i REM-søvn.

Respirasjonen er under automatisk kontroll under søvn. Sensitiviteten for CO<sub>2</sub>-nivå i blod er lavere i non-REM-søvn enn i våken tilstand, og respirasjonen er langsommere. Under REM-søvn er CO<sub>2</sub>-sensitiviteten ytterligere redusert, og det er også en nevrogen komponent i respirasjonskontrollen. Respirasjonen er uregelmessig og apnéperioder er ikke uvanlig. Under REM-søvn er det ikke temperaturregulering. Dette medfører oppvåkning når omgivelsestemperaturen er for høy eller for lav.

## Søvnregulering

Søvnen reguleres ved et samvirke mellom oppbygget søvnbehov og døgnrytme. Aktiveringskurven for døgnrytmen har et maksimum om ettermiddagen og et minimum («nadir») 1–2 timer før oppvåkning. Tidspunktet for når man står opp stiller inn «døgnrytmeklokken» og bør holdes stort sett konstant, spesielt ved søvnforstyrrelser. Søvnbehovet bygger seg opp fra dette tidspunktet. Det er vanskelig å sove på «oppadstigende» aktivering, og det er vanskelig å holde seg våken når døgnrytmen er på sitt laveste aktiveringsnivå. Søvn lengden er således avhengig av når man sover i forhold til egen døgnrytme. Søvn dybden er avhengig av oppbygget søvnbehov.

## Søvnvansker (insomni)

Med søvnvansker forstår vi en utilstrekkelig eller inadekvat søvn som gjør at man ikke føler seg uthvilt. Dette gir nedsatt funksjonsnivå på dagtid i form av tretthet, humørsvingninger og redusert yte- og konsentrasjonsevne.

I praksis regner man at søvnvansker foreligger når det er:

- forlenget innsøvningstid (> 30 minutter)  
og/eller
- avbrutt søvn (> 45 minutter våkenhet, eller ≥ 3 oppvåkninger per natt)  
og/eller

- for tidlig morgenoppvåkning (total søvntid < 6 timer, eller < 80 % av forventet søvntid) og når dette er forbundet med symptomer på dagtid som beskrevet. Det finnes en rekke internasjonale klassifiseringssystemer av søvnvansker. I allmennpraksis kan det være hensiktsmessig å inndele søvnvansker etter om de er
- kortvarige/akutte eller langvarige/kroniske; eventuelt intermitterende
- primære eller sekundære  
Akutte søvnvansker er som regel situasjonsbetingede hvor årsaken(e) er åpenbar(e). Både akutte og langvarige søvnforstyrrelser hos pasienter i allmennpraksis kan være sekundære til:
- fysisk ubehag (smerter, kløe, pustebesvær, halsbrann, hjertebank, hetetokter). Alle somatiske sykdommer kan medføre søvnvansker
- miljømessige forhold (støy, temperatur, lukt)
- døgnrytmeforstyrrelser (reiser, skiftarbeid)
- sosiale problemer (konflikter, bekymringer)
- psykiatriske symptomer (angst, depresjon)
- livsstilsfaktorer (bruk/misbruk av kaffe, alkohol, tobakk, narkotika, medikamenter)
- legemiddelbivirkninger

## Farmakoepidemiologi

Bare et fåtall av alle mennesker med søvnvansker mottar legemiddelbehandling for dette.

Ulike legemiddelgrupper brukes i den medikamentelle behandling av søvnvansker. Diagnose-reseptundersøkelsen fra Norge (1996) viser at nærmere fire av fem pasienter som behandles medikamentelt for indikasjonen søvnvansker, får et hypnotikum (ATC-gruppe N05C). De resterende 22 % behandles med sederende antihistaminer (10 %), antipsykotika (6 %), anxiolytika (4 %), eller antidepressiva (2 %). Til sammenligning var tallene i en svensk diagnose-reseptundersøkelse (1997): Hypnotika 76 %, propiomazin 17 %, andre antihistaminer 2 %, antipsykotika 2 % og andre legemidler 3 %.

Omsetningstallene for hypnotika i 1998 tilsvarte omtrent 16 sovetabletter per innbygger i Sverige per år og 11 i Norge. Både i Sverige og Norge er det store geografiske forskjeller i bruken av hypnotika. Høyest forbruk i henholdsvis Sverige og Norge har Göteborg og Oslo, mens det er lavest i Norrbotten og Finnmark.

To av tre resepter i norsk allmennpraksis på benzodiazepin-hypnotika skrives ut til kvinner, og mer enn halvparten av reseptene er til pasienter  $\geq 65$  år. Eldre pasienter får vanligvis utskrevet større medikamentvolum per ordinasjon enn yngre, og en større andel av forskrivningene til de eldre er reseptfornyelser. I de fleste tilfeller får eldre pasienter ikke forskrevet redusert døgndose i forhold til normaldosering (1 DDD per dose).

Tilgjengelige pakningsstørrelser, prispolitikk («billigere å kjøpe stor pakning») og refusjonsordninger har trolig også innflytelse på allmennlegenes forskrivningsvaner av medikamenter for indikasjonen søvnvansker.

Dokumentert effektiv ikke-farmakologisk behandling av søvnvansker har til nå i liten grad vært praktisert i allmennpraksis.

## Diagnostikk og utredning

Søvnforstyrrelser kan være primære eller sekundære til andre tilstander som for eksempel somatiske sykdommer, psykiske lidelser, døgnrytmeforstyrrelser, alkoholmisbruk eller annet stoffmisbruk, respirasjonsforstyrrelser, medikamentbivirkninger, uheldige omgivelsesfaktorer, sosiale problemer, bevegelsesforstyrrelser og parasomnier. Et flertall tilfeller av insomni anses å være sekundære.

### Anamnese

Adekvat diagnostikk er viktig før behandling innsettes, spesielt gjelder dette ved langvarig insomni. Det er vesentlig ikke bare å spørre om nattesøvnen, men også å få belyst funksjonsevnen på dagtid (faktarute 2). Et spørreskjema kan her være til hjelp. Søvndagbok over minst én til to uker bør inngå som en del av utredningen av kroniske søvnvansker. Eksempel på søvndagbok gis i Tabell 1 i vedlegg 4<sup>1</sup>.

Kroniske søvnvansker er ofte sekundære til psykiske tilstander som depresjon eller angst. Pasienter med langvarige søvnvansker bør derfor vurderes med tanke på eventuelle underliggende psykiske lidelser.

Faktarute 2. Når pasienten klager over dårlig søvn, bør man kartlegge følgende

1. Type av søvnforstyrrelse (innsovningsproblem, avbrutt søvn, tidlig morgentoppvåkningen)
2. Virkningen av søvnforstyrrelsen på dagfunksjonen
3. Hyppighet
4. Varighet
5. Søvnhygieniske forhold
6. Forekomst av underliggende sykdom(mer) som kan være årsak til/forklare søvnvanskene

### Supplerende prøver

Prøver tas på indikasjon i forhold til mistenkt primærårsak, for eksempel thyreoidea-prøver.

### Henvisning til søvnlaboratorium

Ved utredning av pasienter med langvarige invalidiserende søvnvansker uten klar årsak og hvor man ikke har lykket med behandling, kan undersøkelse i søvnlaboratorium (som kan inkludere polysomnografi) gi verdifull diagnostisk tilleggsinformasjon. Det foreligger begrenset kapasitet for slik spesialistvurdering av søvnvansker både i Norge og Sverige.

<sup>1</sup> Bjørn Bjorvatn: Ikke-farmakologisk behandling av søvnvansker

## Generelle behandlingsprinsipper

### Akutt situasjonsbetinget insomni ( $\leq 3$ uker)

Kortvarig farmakologisk behandling kan være indisert ved akutt situasjonsbetinget insomni. Korttidsvirkende hypnotika (for eksempel zaleplon, zolpidem, zopiklon, eller triazolam i Sverige) anses best egnet i slike situasjoner. Ikke-farmakologisk behandling med søvnhygieniske tiltak kan være et godt alternativ også ved slike plager.

### Kronisk insomni ( $> 3$ uker)

Ikke-farmakologiske metoder anses som primærbehandling og skal alltid forsøkes først ved kronisk primær insomni. Ikke-farmakologiske metoder er godt dokumentert, og viser bibeholdt effekt ved to års oppfølging. Ved kronisk sekundær insomni kan også disse metodene benyttes, i tillegg til spesifikk terapi mot underliggende årsaker til at søvnen forstyrres. Diagnosen bør revurderes jevnlig ved kronisk insomni.

Initialt krever ikke-farmakologisk behandling tett oppfølging fra legens side. Undersøkelser viser at gjennomsnittlig antall konsultasjoner ved denne type behandling er fra fem til seks.

Det er ikke dokumentert at hypnotika er effektive ved kroniske søvnvansker. Ved fast bruk av hypnotika, bør man tilstrebe intermitterende behandling. Mange pasienter med kronisk insomni bruker hypnotika regelmessig, selv om indikasjonen er tvilsom. Etter nøye vurdering og eventuelt seponeringsforsøk kan langvarig hypnotikabehandling likevel være berettiget for enkelte pasienter.

## Ikke-farmakologiske behandlingsmetoder

### Informasjon

Enkle råd (gjærne sammen med skriftlig informasjon) kan være nyttige, og er vist å øke pasientens motivering for og etterlevelse av behandlingen. Veiledningen må individualiseres og forklares pasienten. Søvnhygieniske råd følger tre hovedlinjer:

- Ta vare på oppbygget søvnbehov
- Bevar god døgnrytme
- Redusert aktivering om kvelden og natten

Dessuten bør regelmessig bruk av hypnotika og alkohol unngås.

For en mer fullstendig gjennomgang av søvnhygieniske råd henvises det til Tabell 2 i vedlegg 4<sup>2</sup> om ikke-farmakologisk behandling av søvnvansker.

### Stimuluskontrollbehandling

Stimuluskontrollbehandling går ut på å korrigere uheldig søvnatferd og styrke pasientens assosiasjoner mellom «søvn og seng». Pasienten får instruksjoner som skal følges nøyaktig. Det understrekes at sengen skal brukes til å sove i. Får man ikke sove, skal man heller stå opp, gå ut av soverommet, og ikke returnere til sengen igjen før man er trett. Man skal stå opp til samme tid hver morgen. Behandlingen er krevende og forutsetter en motivert pasient.

<sup>2</sup> Bjørn Bjorvatn: Ikke-farmakologisk behandling av søvnvansker

## Søvnrestriksjon

Søvnrestriksjon tar sikte på å redusere tiden i sengen til den tiden pasienten reelt sover (bruk av søvndagbok som utgangspunkt). Man bør dog ikke redusere tiden i sengen til under fem timer per døgn. Hvis for eksempel den utregnede søvnlengde per natt er seks timer, begrenses pasientens tid i sengen til seks timer. Man bestemmer seg for når man ønsker å stå opp, og regner seg tilbake til korrekt sengetid, for eksempel legge seg kl. 0100 og stå opp kl. 0700. Søvnrestriksjon kan kombineres med stimuluskontrollbehandling.

## Avspenning

Høyt spenningsnivå motvirker søvnen. Avspenningsbehandling er godt dokumentert, men effekten er dårligere enn for andre ikke-farmakologiske metoder, som stimuluskontroll og søvnrestriksjon.

## Lysbehandling

Lys er den viktigste innstilleren av døgnrytmen, og lysbehandling har derfor en spesiell plass i behandling av døgnrytmeforstyrrelser (som jet lag, skiftarbeid og søvnfaseforstyrrelser). Det er usikkert om lys i tillegg har en effekt på søvn per se. Sentralt i forståelsen av hvordan lys påvirker døgnrytmen er bunnpunktet («nadir») for aktiveringskurven, som vanligvis ligger 1–2 timer før normal oppvåkning. Lyseksponering *før* nadir forskyver døgnrytmen til et senere tidspunkt, mens lyseksponering *etter* nadir gir en fasefremskynding. Det betyr at ved lysbehandling etter nadir, for eksempel om morgenen, vil døgnrytmen kunne flyttes slik at pasienten våkner opp tidligere neste dag. Lysbehandling om kvelden har motsatt effekt på døgnrytmen, med det resultat at pasienten sover lenger om morgenen. Valg av tidspunkt for lyseksponering er derfor avhengig av pasientens søvn/døgnrytmeforstyrrelse.

## Valg av legemidler

Ingen av dagens hypnotika er ideelle. Følgende egenskaper er ønskelige:

- Raskt innsettende effekt
- Induksjon av normal søvn
- Virkningstid som dekker normal søvnperiode
- Ingen residualeffekt som affiserer normal dagfunksjon
- Ingen «rebound-insomni» ved seponering
- Ingen toleranseutvikling
- Ikke misbruks- eller ruspotential

Benzodiazepinene nitrazepam, flunitrazepam og triazolam har en rekke doseavhengige egenskaper felles: reduserer søvnlatens, forlenger søvntid, reduserer delta-søvn, reduserer REM-søvn og bedrer selvopplevd søvnkvalitet. Benzodiazepinene virker også anxiolytisk og muskelrelakserende.

Oksazepam er på grunn av langsom absorpsjon ikke markedsført som et tradisjonelt hypnotikum, og gir sent inntredende hypnotisk effekt. Diazepam har også vært anvendt som hypnotikum, men stoffet selv og en aktiv metabolitt har meget lang halveringstid som gjør det lite egnet for denne indikasjonen.

Tabell 1. Eliminasjonskinetikk ved benzodiazepiner og benzodiazepinliknende hypnotika. Hos eldre pasienter er eliminasjonshalveringstiden vanligvis lengre enn angitt nedenfor.

Kjemisk klasse	Legemiddel	Eliminasjon T $\frac{1}{2}$ (timer)
Benzodiazepiner	Nitrazepam	21–28
	Flunitrazepam	13–19
	Oksazepam	6–12
	Triazolam (S)	2–6
Benzodiazepinliknende	Zopiklon	4–6
	Zolpidem	1–3
	Zaleplon	1,0–1,4

S: Sverige

De benzodiazepinliknende midlene zopiklon, zolpidem og zaleplon har også disse doseavhengige egenskaper, men påvirker i mindre utstrekning delta-søvn og REM-søvn. De benzodiazepinliknende hypnotika har ikke dokumentert anxiolytisk eller muskelrelakserende effekter.

Residualeffekt, reboundeffekter, toleranseutvikling og fare for misbruk og avhengighet er bivirkninger som man i varierende grad kan finne ved både benzodiazepiner og benzodiazepin-liknende hypnotika. Bivirkningene er avhengig av dose og behandlingsvarighet, samt pasientens personlighet, reseptorfunksjon og samtidig behandling med andre legemidler. Residualeffekt dagen etter inntak er mest uttalt for midler med lang halveringstid. Rebound-insomni ved seponering etter ukers behandling er mer uttalt for hypnotika med kort halveringstid.

Antihistaminpreparater (alimemazin, propiomazin) har begrenset dokumentasjon som hypnotika, og residualeffekter ses ofte neste dag. Klometiazol er mangelfullt dokumentert som hypnotikum, men brukes forsøksvis på begrensede indikasjoner som konfusjon/delirium hos eldre pasienter. Trisykliske antidepressiva samt mianserin, mir-tazapin og nefazodon brukes i behandling av pasienter med depresjon og vil da også ha effekt på ledsagende søvnvansker. Selektive serotoninreopptakshemmere kan i behandlingen av depresjoner ha gunstige effekter på søvnen når depresjonen bedres. Den sederende effekt av lavdose trisykliske antidepressiva og mianserin kan i enkelte tilfeller utnyttes i behandlingen av søvnvansker. Nevroleptika har ingen plass i behandlingen av insomni, hvis ikke pasienten har en underliggende psykose. Selv om flere nevroleptika har sederende egenskaper, frarådes slik bruk på grunn av risikoen for alvorlige bivirkninger.

Visse medikamenter som for eksempel ketokonazol, flukonazol og erytromycin, som metaboliseres av leverens cytokrom P-450-system, kan forsinke eliminasjonen og øke effekten av benzodiazepiner og ikke-benzodiazepiner. Interaksjoner kan også forventes ved samtidig bruk av psykofarmaka og enkelte andre legemidler.

## Melatonin

Kunnskapen om melatonins effekt ved søvnforstyrrelser er begrenset og gir ikke gode nok holdepunkter for anbefaling ved insomni. Dette gjelder spesielt for kvinner i fertil alder siden teratogenitet ikke er undersøkt. Dessuten er sikkerheten ved langtidsbehandling ukjent.

## Kliniske synspunkter ved valg av hypnotika

Valg av legemiddel bør individualiseres og baseres på legemidlets egenskaper, pasientens alder, situasjon, og søvnforstyrrelsens art og varighet. I prinsippet skal lavest mulig relevant terapeutisk dose anvendes i kortest mulig tid. Forsiktighet bør utvises ved samtidig forskrivning av andre psykofarmaka sammen med hypnotika.

Ved valg av hypnotikum bør et benzodiazepinliknende preparat vanligvis foretrekkes fremfor benzodiazepiner, blant annet siden faren for misbruk og avhengighet muligens kan være noe mindre. Flunitrazepam og nitrazepam vil dessuten akkumuleres ved gjentatt dosering.

## Ved isolerte innsøvningsvansker

Her anbefales et hypnotikum med kort halveringstid (zaleplon, zolpidem, zopiklon eller triazolam i Sverige).

## Ved insomni med forkortet søvndurasjon, avbrutt søvn eller for tidlig oppvåkning

Her anbefales et hypnotikum som mest mulig dekker nødvendig søvnperiode (for eksempel zopiklon, men også zolpidem tilfredsstillende krav om søvnlengde) og som ikke akkumuleres ved gjentatt daglig dosering.

Ved mistanke om rusmiddelmissbruk tilsier klinisk erfaring at man kan benytte et sedende antihistamin (alimemazin, propiomazin) som hypnotikum.

# Behandling av noen spesifikke tilstander

## Jet lag

Rask forflytting over flere tidssoner fører til desynkronisering mellom egen døgnrytme og lokal tid og medfører ofte et ubehag som kalles jet lag. Diagnostikken baseres på symptomene som særlig kjennetegnes av innsøvningsproblemer, søvnforstyrrelser og dagtrettighet, men også milde mage-tarmsymptomer kan forekomme. Vanligvis kompenserer man spontant for tidsforskyvningen i løpet av en ukes tid, men det er store individuelle forskjeller i adaptasjonsevne. Enkle regler, som tilpasning av søvn- og spisevaner til den lokale døgnrytmen, letter overgangen. Ved reiser over mange tidssoner over kortere tidsrom (2–3 dager) kan det være nyttig å beholde den opprinnelige døgnrytmen. Da gjelder det ikke å utsette seg for sterkt lys i den tiden av døgnet man normalt skulle sove. Lysbehandling av jet lag har dokumentert effekt og kan av og til være indisert, men behandlingen krever kunnskap om døgnrytmeregulering. Melatonin benyttes i et visst omfang mot jet lag, men dokumentasjonen er for mangelfull og gir ikke grunnlag for å anbefale slik behandling på det nåværende tidspunkt.

## Skift- og nattarbeid

Skiftarbeid med roterende syklus og permanent nattarbeid innebærer i varierende grad forstyrrelse av døgnrytmen. Også her forekommer søvnforstyrrelser, men vanligvis varierer symptomenes alvorlighetsgrad mellom ulike individer og skiftturnus. Lysbehandling kan lindre plagene forårsaket av permanent nattarbeid, men det er viktig at slik behandling ikke gis for å opprettholde uheldige arbeidsforhold.

## Søvnfaseforstyrrelser

Søvnfaseforstyrrelse medfører oftest normal søvnlengde og normalt søvnmønster, men karakteriseres av for tidlig eller for sen innsøvning. Dette kan ikke uten videre korrigeres av pasienten selv. Et slikt søvnmønster kan innebære problemer med tilpasning til arbeids- og samfunnsliv.

Forsinket søvnfasesyndrom, som forekommer hos inntil 7 % av befolkningen, er den vanligste formen og opptrer typisk i tenårene. Den mest effektive behandling av forsinket søvnfasesyndrom er lysterapi. Når pasienten oppnår normal innsøvningstid, er det viktig at denne opprettholdes for å unngå residiv. En mindre aktuell behandlingsform er kronoterapi, som innebærer at man utnytter pasientens tendens til sen innsøvning gjennom en gradvis forskyvning av innsøvningstidspunktet med cirka to timer per døgn inntil man når ønsket tidspunkt for innsøvning på kvelden. Melatonin har vært benyttet ved denne tilstanden, men virkningen er uklar og resultatene av de kliniske studiene er usikre, og sikkerheten ved langstidsbehandling er også uavklart. Av den grunn kan denne behandlingen på nåværende tidspunkt ikke anbefales. For tidlig søvnfasesyndrom er mer uvanlig og innebærer som regel ikke så store problemer med tilpasning til arbeidstider, men har ofte sosiale konsekvenser. Lysbehandling om kvelden kan korrigere forstyrrelsen. Medikamentell behandling har ingen plass i terapien.

## Andre forstyrrelser av døgnrytmen

Andre sjeldne forstyrrelser av døgnrytmen forekommer for eksempel hos pasienter med neurologiske og psykiatriske tilstander, samt hos blinde uten lyspersepsjon. Disse pasientene bør henvises til spesialist.

## Trafikksikkerhet og bruk av sovemidler

Søvnighet og/eller hypnotikabruk kan redusere psykomotoriske og kognitive funksjoner og dermed evnen til å manøvrere kjøretøyer og annet maskinelt utstyr. For sovemidlene er graden av påvirkning avhengig av dose, tid fra inntak, alder, andre somatiske/psykiatriske problemer og eventuell kombinasjon med andre legemidler som har psykomotoriske effekter. Legen bør gi informasjon om risikoen for bivirkninger ved søvnighet og hypnotikabruk. Av tilgjengelige hypnotika foretrekkes de midlene som har kort halveringstid.

## Søvnvansker hos eldre

Prevalensen av kroniske søvnvansker øker med alderen. Det skjer fysiologiske endringer i søvnen hos eldre; delta-aktiviteten avtar og søvnen blir lettere. Dette oppleves sjelden som et eget helseproblem, men kan medføre at søvnen lettere forstyrres. Hyppige nattlige oppvåkninger og tidlig morgenoppvåkning er vanlig.

Eldres søvnvansker er også ofte sekundære til somatiske og alderspsykiatriske helseproblemer og i noen tilfeller til legemiddelbruk. Ved demens vanskeliggjør ofte døgnrytmeforstyrrelser omsorgssituasjonen og dette kan derfor kreve behandling.

Ved kroniske søvnvansker hos eldre er informasjon om god søvnhygiene, stimuluskontrollbehandling og søvnrestriksjonsbehandling dokumenterte alternativer til kronisk sovemiddelbruk. Nytteten av og sikkerheten ved langstidsbehandling av eldre med

sovemidler er ikke dokumentert. Selv om det for den hypnotiske/sedative effekten kan påvises betydelig toleranseutvikling, vil negative effekter på psykomotorisk tempo og kognisjon kunne vedvare og ha negative konsekvenser. Observasjonsstudier og også en metaanalyse har vist en signifikant sammenheng mellom bruk av benzodiazepiner med lang halveringstid og fall samt brudd hos gamle, men det mangler intervensjonsstudier som viser redusert falltendens etter seponering av hypnotika/sedativa. Det anbefales intermitterende behandling (1–2 ganger i uken) for å bibeholde hypnotisk effekt, men det er liten dokumentasjon for dette.

Følsomheten for sederende legemiddel øker med alderen. Det skjer også forandringer som har en tendens til å gi lengre biologisk halveringstid for lipofile medikamenter samt endret distribusjonsvolum. Hos eldre er vanlig startdose derfor halvparten av ordinær voksen dose.

Ved behandlingstrengende, akutte primære søvnvansker hos eldre er det logisk å velge et medikament med middels biologisk halveringstid (zopiklon eller oksazepam, samt triazolam i Sverige). Halveringstiden må være lang nok til at middelet har effekt mot nattlige oppvåkninger eller tidlig morgenoppvåkning. Antihistaminer (propiomazin i Sverige), nevroleptika, og trisykliske antidepressiva har dårlig dokumentert effekt ved søvnforstyrrelser og større bivirkningspotensiale, og bør ikke brukes ved insomni hos eldre med mindre det foreligger primær indikasjon for deres bruk. Utelukk alltid depresjon som årsak til søvnvansker hos eldre.

Eldre som er kroniske brukere av sovemidler, må motiveres for langsom nedtrapping med formål seponering.

## Søvnvansker og psykiske lidelser

En betydelig andel av de som første gang får diagnosen insomni har symptomer på en psykisk lidelse. De vanligste er depresjoner og angst. Ved psykiske lidelser kan man se alle typer søvnforstyrrelser og faseforskyvning av søvn.

### Depresjon

Søvnen er forstyrret hos 90 % av pasientene med depresjon. Tidlig oppvåkning er vanlig. Hos pasienter med depresjon finner man en assosiasjon mellom subjektiv dårlig søvnkvalitet og suicidalitet.

De mest typiske symptomene ved vinterdepresjon er foruten depresjon økt matlyst, vektøkning, søthunger og ofte uttalt tretthet flere ganger om dagen. Noen klarer seg med seks timers søvn om sommeren, men er ikke uthvilt etter 11 timers søvn om vinteren. Tilstanden er også beskrevet hos barn og ungdom, men hos disse er det ikke hypersomni og overspising, men anergi som er det mest fremtredende symptom.

2–5 % av befolkningen har alvorlig vinterdepresjon (Seasonal Affective Disorder = SAD).

### Søvn som prognostisk faktor ved depresjon

Søvnproblemer er kanskje det viktigste prodromalsymptomet ved depresjoner, angstlidelser og misbrukstilstander. Epidemiologiske studier viser at personer med søvnvansker av minst to ukers varighet har tre ganger økt risiko for å utvikle depresjon i løpet av de neste to år. Pasienter med endret sammensetning av søvnen, det vil si som har

endringer i søvnstadieinndeling, har også dårligere effekt av psykoterapi.

Faren for tilbakefall er større hos personer som under behandling for depresjon har oppnådd normalt stemningsleie, men har beholdt sine søvnproblemer. De som gjenvin-ner normal søvn under en antidepressiv terapi, har større sjanse for å holde seg friske etter at behandlingen er avsluttet.

Pasienter uten underliggende psykiatrisk problematikk som årsak til sine søvnproblemer er sannsynligvis vanligere i de høyere aldersgruppene.

## Angstlidelser

Ved angstlidelser ser man også tilsvarende søvnendringer som ved depresjon. Mange angstpasienter har nattlige panikkanfall.

## Prinsipper for behandling av insomni ved psykiske lidelser

- Adekvat behandling av den psykiske lidelse og lysbehandling av vinterdepresjon
- Styrke døgnrytmen (stimuluskontroll, lysterapi)
- Øke søvnbehovet (ved å forlenge våkenperioden; søvndeprivasjon, søvnrestriksjon)
- Oppøve atferd som letter innsovning
- Eventuelt tillegg av sederende antidepressiva hos pasienter med depressive symptomer eller angst. Det anbefales da et sedativt virkende antidepressivum i lav dose om kvelden, som for eksempel mianserin eller trimipramin. Unntaksvis brukes hypnotika de første 2–3 ukene, vanligvis som intermitterende behandling.

Ved behandling av søvnforstyrrelser hos pasienter med psykiske lidelser er det ofte et høyt forbruk av hypnotika. Mange får ikke diagnostisert og behandlet sin psykiske lidelse fordi søvnproblemet overskygger den psykiatriske problematikken. Dette kan føre til en kronifisering og gjøre tilstanden behandlingsrefraktær. Det er dokumentert at jo lengre tid en depresjon er til stede før behandling, jo større risiko er det for at den blir behandlingsrefraktær.

## Behandling av pasienter med kronisk sovemiddelbruk

I møte med den kroniske sovemiddelbruker er det viktig ikke å moralisere, men heller å stille spørsmål om pasientens behandling er god. Effekten av langtidsbruk av hypnotika er ikke dokumentert – den hypnotiske effekten kan gå tapt, mens kognitive- og motoriske bivirkninger kan vedvare. Dessuten har kronisk hypnotikabruk økonomiske konsekvenser og kan være betenkelig med tanke på spredning i misbrukermiljøer. Indikasjonen for symptomatisk langtidsbehandling med hypnotika bør alltid revurderes med jevne mellomrom. Det som var en god indikasjon ved igangsettelse av behandlingen, behøver ikke være det i dag. Langvarig hypnotikabruk kan være med på å opprettholde et søvnproblem hos noen pasienter. Det vil da være hensiktsmessig å oppfordre pasientene til å gjøre et forsøk med langsom nedtrapping (faktarute 3). Undersøkelser fra allmennpraksis har vist at dette kan føre til en forskrivningsreduksjon på inntil 50 % uten store anstrengelser fra legens side. Mange av pasientene klarer å seponere uten store problemer, mens noen får forbigående forverret søvn i forbindelse med nedtrapping. Noen får vedvarende tilbakefall av sine søvnvansker.

### Faktarute 3. Strategi for nedtrapping av sovemidler

- Nedtrappingsprogrammet må skje i samarbeid og forståelse med pasienten
- Velg riktig tidspunkt for nedtrapping
- Sett opp skriftlig nedtrappingsprogram
- Målet er å redusere bruken til null
- Vær forberedt på at intervallene mellom de oppsatte doseendringene noen ganger må forlenges, men unngå doseøkning
- Lov pasienten medisiner til bruk ved ekstraordinære søvnproblemer
- Unngå andre medikamenter for å dempe seponeringssymptomene
- Unngå alkohol i nedtrappingsperioden. Klinisk erfaring viser at selv små mengder alkohol kan gi plagsomme symptomer i en nedtrappingsperiode
- Forbered pasienten på at seponeringsreaksjonene kan være alvorlige og vare i måneder
- Ikke idyllisér livet etter seponering
- Legg vekt på ikke-medikamentell behandling av stress og søvnproblem

Samme metode bør også kunne prøves hos pasienter på alders- og sykehjem.

Vær oppmerksom på at en slik nedtrapping kan demaskere en psykisk lidelse, for eksempel depresjon, som da krever spesifikk behandling. De fleste vellykkede nedtrappingprogrammer kan gjennomføres på 1–6 måneder, men hos enkelte kan det være nødvendig å bruke over et år. Man må være forberedt på at det hos noen få pasienter ikke er mulig å komme bort fra kronisk bruk av hypnotika. Er det nødvendig med langvarig bruk av hypnotika til tross for alternativ ikke-farmakologisk behandling og seponeringsforsøk, er intermitterende bruk av laveste effektive hypnotiske dose kanskje et alternativ. Unngå sederende antihistaminer, nevroleptika og antidepressiva som behandling for kroniske søvnproblemer uten at det foreligger primære indikasjoner for midlene.

# Søvnfysiologi

REIDUN URSIN

## Søvnstadier og søvnens neurofysiologi

Søvn inndeles gjerne i stadier. De ulike søvnstadi-er representerer ulik kvalitet eller intensitet av søvnen. Kvantifisering av søvnstadiene gir derfor både et kvalitativt og et kvantitativt mål på søvn.

Inndelingen i søvnstadier er vesentlig basert på EEG. Kun én avledning benyttes i rutinepolysomnografi (C4/A1 eller C3/A2). I tillegg registreres øyebevegelser og muskeltonus for å skåre REM-søvn (1).

Nyere data tyder på at endringer i signal-transmisjonen i thalamus er av grunnleggende betydning for de endringene som skjer i EEG un-

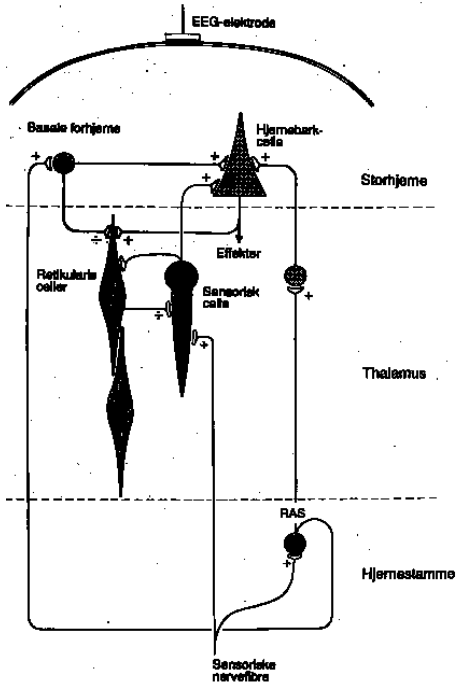
der søvn, og at disse langt på vei kan forklare den reduksjon av sensorisk informasjonsbehandling som karakteriserer søvn (2, 3). En mer detaljert fremstilling av søvnens neurofysiologi er gitt tidligere (4).

I våken tilstand er det høy sensorisk eksitatorisk input til thalamus. Dette fører til depolarisering og høy fyringsfrekvens i thalamokortikale celler, med transmisjon av sensorisk informasjon. Ved litt lavere eksitatorisk input sees rytmisk alfaaktivitet, med bevart sensorisk transmisjon, man er fortsatt våken.

*Søvnstadium 1* er døsighet, der alfaaktiviteten gradvis avløses av litt langsommere aktivitet.

*Stadium 2* er lett søvn og er karakterisert ved søvnspindler og såkalte K-komplekser. K-komplekser sees ofte som reaksjon på plutselige stimuli. Søvnspindler er en rytmisk aktivitet 7–14 Hz, som genereres i et nettverk bestående av GABA-erge neuroner i n. reticularis thalami, sensoriske reléceller i thalamus, og kortikale celler (begge glutamaterge). I våken tilstand er n. reticularis thalami under hemmende innflytelse fra kolinerge neuroner i basale forhjerne, som selv eksiteres blant annet av fibre fra hjernestammens aktiveringssystem (Figur 1). Når aktiveringen avtar, som når man går til sengs i et mørkt og stille rom, blir de sensoriske relécellene i thalamus mindre eksitert. Aktiviteten i hjernestammens aktiveringssystem avtar, og aktiviteten i de serotonerge og noradrenerge systemer reduseres.

Hemmingen av n. retikularis avtar, og de GABA-erge retikularis-neuronene sender inhibitoriske potensialer til relécellene med en frekvens på 7–12 Hz. Dette er basis for søvnspindlene, som er det viktigste kjennetegnet på at søvn er inntrådt. Individets atferd, det at man går til sengs i et mørkt og stille rom, er altså en viktig del av den prosessen som fører til innsovning.



Figur 1. Forenklet, skjematisk oversikt over celler involvert i søvn- og våkenregulering. RAS: Hjernestammens aktiveringssystem.

*Søvnstadium 3 og 4* er dyp søvn. Disse stadiene er karakterisert av økende mengde EEG-aktivitet med lav frekvens og høy amplitude (deltaaktivitet, 0,5–4 Hz). Denne oppstår når de kortikale cellene og de thalamiske relécellene blir ytterligere hyperpolarisert ved sterkt redusert eksitatorisk input. Deltaaktiviteten genereres i kortikale celler ved spesifikke jonestrømmer som trigges av hyperpolarisering og som er rytmisk tilbakevendende inntil cellene igjen depolariseres ved økende eksitatorisk input. Deltarytmen kan så spre seg over thalamus og hjernebarken. Deltaaktiviteten regnes gjerne som et uttrykk for oppmagasinert søvnbehov eller såkalt homeostatisk faktor (5). Stadium 3, og særlig stadium 4 med mest deltaaktivitet, anses idag som den søvnstype som er viktigst for søvnens restituerende effekt.

#### Søvnprosessen blokkerer sensorisk informasjon til hjernen

Både søvnspindler og deltarytme blokkerer informasjonsstrømmen gjennom thalamus og stenger dermed av kontakten med den ytre verden, individet sover. Innsovning er en dynamisk prosess, der det sentrale er redusert transmisjon av nerveimpulser til thalamus og cortex, utløst av individets atferd: Både redusert sensorisk input og redusert aktivitet i hjerne-stammens aktiverings-system bidrar til innsovning, samtidig reduseres aktiviteten i de serotonerge og noradrenerge systemer. På den annen side vil sterk sensorisk eller annen stimulering føre til vekking: aktiviteten i thalamus' sensoriske reléceller øker, og søvnspindler og deltaaktivitet avløses av høyfrekvent våken-aktivitet både i thalamus og hjernebark. Vekketerskelen vil avhenge av søvnstadium og er høyere i stadium 3 og 4 enn i stadium 2 og REM-søvn. Dersom individet er påvirket av farmaka, for eksempel GABA-erge medikamenter, kan dette påvirke vekketerskelen.

Det finnes også GABA-erge neuroner i den basale forhjerne-preoptiske region. Disse er antatt å være søvninduserende, muligens via inhibisjon av hjernestammens aktiveringsystem (6).

*REM-søvn.* Stadium 1–4 blir ofte med en fellesbetegnelse kalt non-REM eller NREM-søvn.

Det femte søvnstadiet er 'Rapid eye movement'-søvn eller REM-søvn. REM-søvn-EEG ligner det man har i stadium 1, men i tillegg sees raske øyebevegelser samt muskelatoni. De raske øyebevegelserne er synkrone med en aktivitet som oppstår i pons og brer seg til corpus geniculatum laterale og synsbarken (ponto-geniculo-occipital eller PGO-aktivitet). Fluktuasjoner i hjertefrekvens og blodtrykk er også synkrone med denne aktiviteten. PGO-aktiviteten er hemmet av serotonerge neuroner i våken tilstand og under søvnstadiene 1–4, men denne hemningen bortfaller under REM-søvn. Paradoksalt nok er transmisjonen gjennom thalamus tilsynelatende ikke ulik den i våken tilstand, men den eksitatoriske input er annerledes. Det er høy kolinerg input til thalamus fra REM-søvn genererende områder i hjernestammen, men i motsetning til under våkenhet er det ingen aktivitet i det noradrenerge og serotonerge system. Muskelatoni er forårsaket av en tonisk inhibisjon av fleksor- og ekstensormuskulatur, med bortfall av dype reflekser. Atonien kontrolleres fra områder i pons og medulla oblongata. Det er fortsatt ikke klart om REM-søvnen har noen spesiell funksjon. De fleste og de lengste drømmer finnes i REM-søvn, men drømmer finnes også i andre søvnstadier, og 60-årenes oppfatning av REM-søvn som nødvendig for den psykiske helse er ikke dokumentert.

Den dype søvnen (stadium 3 og 4) dominerer første del av natten. REM-søvnen kommer cirka hvert 90 minutt, og lengden av hver episode øker utover natten. Den siste del av natten består stort sett av stadium 2 og REM-søvn.

#### Fysiologiske endringer hos eldre

Hos eldre ser man reduksjon av deltaaktiviteten under søvn (7). Denne reduksjonen starter tidlig i livet, fra cirka 20-års alder, og er jevnt progredierende, slik at stadium 3 og 4 kan være forsvunnet ved 90-års alder. Endringene i deltaaktivitet er sannsynligvis bakgrunn for at søvnen oppleves lett, at det er mange oppvåkninger og tendens til tidlig morgenoppvåkning, og at eldre mennesker har lavere vekketerskel. Disse endringene kan i seg selv bidra til opplevelse av dårlig søvn og til kortere søvn. Sammen med aktiverende faktorer

som støy, nokturni eller smerter kan de i utstrakt grad forstyrre søvnen. Gjennomsnittlig søvnmengde hos eldre er ikke redusert når ettermiddagslur medregnes, men variasjonen er større.

### Fysiologiske funksjoner under søvn

En rekke fysiologiske funksjoner varierer i stor utstrekning med søvnstadium. Utfyllende litteratur om dette finnes hos Orem og Barnes (8).

*Hjerte-kar.* I NREM-søvn er det lett reduksjon av pulsfrekvens og blodtrykk, mest under stadium 3–4. Under REM-søvn kan man se stor fluktusjon i begge disse, fra verdier lavere enn under søvnstadium 4 til verdier like høye eller høyere enn i våken tilstand. Fluktusjonene er i takt med den fasiske aktiviteten som oppstår i hjernestammen under REM-søvn og som også er opphav til øyebevegelsene (PGO-aktivitet). Fasisk eksitasjon av hjerte og koronarsirkulasjon kan føre til iskemisk hjerteanfall under REM-søvn. Den regionale blodstrøm er også endret under søvn. Hjernen har lavere blodstrøm under stadium 3 og 4 enn under våkenhet, mens under REM-søvn varierer blodstrømmen i ulike deler av hjernen (9). Det er øket blodstrøm til tarmene under søvn, mens blodstrømmen til muskulaturen er nedsatt. Regulering av blodstrømmen i kjønnsorganer og lille bekken er endret under søvn, spesielt i REM-søvn. Dette fører til peniseksjon under REM-søvn hos menn i alle aldre, såfremt det nervøse apparat er i orden.

*Respirasjonen* under søvn er automatisk regulert (styrt av CO<sub>2</sub>-nivået). Den sentrale CO<sub>2</sub>-sensitiviteten er redusert under søvn, og respirasjonen blir langsommere. Under innsovning der man fluktuerte litt mellom søvn og våkenhet, kan respirasjonen bli periodisk. Når CO<sub>2</sub>-nivået øker ved hindret respirasjon, som ved obstruktiv søvnapné, vil dette virke aktiverende og kan føre til oppvåkning eller at søvnen blir lettere (stadium 1–2). Pasienter med obstruktiv søvnapné får derfor lite av søvnstadium 3 og 4 med delaktivitet, og dette medfører øket grad av tretthet om dagen. Sovemedisiner kan imidlertid forverre søvnapnéproblemet, både ved å virke respirasjonsdempende, via reduksjon av tonus i de øvre luftveier, og ved at øket vekketerskel kan

forlenge apné-periodene (se Hedner, vedlegg 5).

Under REM-søvn er CO<sub>2</sub>-sensitiviteten ytterligere redusert, og det er også en neurogen komponent i respirasjonskontrollen. Respirasjonen blir uregelmessig både i frekvens og dybde. Apnéperioder (sentral apné) er ikke uvanlig under REM-søvn.

*Kroppstemperaturen* reguleres automatisk under våkenhet og under stadium 2–4, mens det under REM-søvn ikke er noen temperaturregulering. Derfor hverken svetter eller fryser man under REM-søvn, men våkner ved ekstreme temperaturer, fordi organismen da velger å temperaturregulere i stedet for å gå i REM-søvn. For å unngå dette må omgivelsestemperaturen (mellom den sovende og teppe/dyne) være mellom 24 °C og 28 °C.

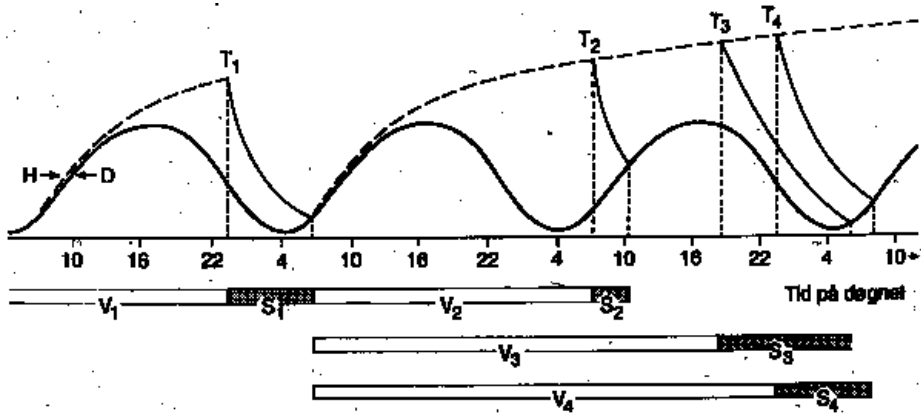
*Hormoner.* Mange hormoner har endret utskillelse om natten. Noen er avhengig av søvn generelt, noen av et bestemt søvnstadium, noen er døgnrytmeavhengige.

Veksthormon utskilles for en stor del under søvnstadiene 3 og 4 (10). Før puberteten skjer nesten all veksthormonutskillelse under søvn. Hos voksne skjer det meste av sekresjonen tidlig i søvnen. Sekresjonen er episodisk og avhenger direkte av søvn, dersom søvntidspunktet endres vil også tidspunkt for veksthormonutskillelse endres. Denne avhengigheten av søvn kan potensielt gi vekstproblemer hos barn der stadium 3–4-søvn er redusert som ved adenoide vegetasjoner som forårsaker søvnapné.

Det luteiniserende hormon og testosteron utskilles under puberteten i stor grad under søvnen, og forsinket kjønnsmodning er beskrevet hos pubertetsbarn med søvnapné og dermed forstyrret søvn. Prolaktin utskilles også under søvn, men er ikke avhengig av søvnstadium.

Utskillelse av adrenokortikotrop hormon (ACTH) og kortisol er avhengig av døgnrytmen. Maksimal utskillelse skjer tidlig om morgenen, mot slutten av søvnperioden (11).

Melatoninsekresjonen viser en klar døgnrytme med maksimum i 4–5 tiden om morgenen. Lys hemmer melatoninsekresjonen, og denne hemningen av melatonin er viktig for innstillingen av døgnrytmen. Effekten går via melatoninreseptorer i hjernen.



Figur 2. Modell for samvirke mellom døgnrytmen i aktivering (D) og søvnbehov eller homeostatisk faktor (H), i kontroll av søvnlengden. Søvnbehovet (H) bygges opp i løpet av våkenperioden (V) og brytes ned i løpet av søvnperioden (S). Oppvåkning skjer når kurven H krysser kurven D. Vane og atferd bestemmer tidspunktet (T) der søvnen starter.

T1: Ved vanlig sengetid cirka kl. 23 etter en vanlig våkenperiode V1, får man vanlig søvnlengde S1, 7 – 8 timer. T2: Dersom en senere sengetid T2 velges, vil søvntiden S2 bli kortere enn S1 selv om den etterfølger en lengre våkenperiode (V2) enn V1. T3: Når våkenhetsperioden V3 forlenges over maksimum på aktiviseringsrytme-kurven, kan søvntiden S3 bli svært lang. T4: Ved enda senere sengetid blir søvntiden S4 kortere enn S3, fordi sengetiden er nærmere den stigende delen av aktiviseringsrytmen. Innsøvnningstidspunktet T4 er samme klokkeslettet som T1. Til tross for stor forskjell i lengden av forutgående våkenperioder V1 og V4 er søvnlengden S4 bare ubetydelig lenger enn S1. Forskjellen mellom de to søvnperioder er kvalitativ, med øket mengde deltaaktivitet i søvnen i S4. (4).

## Søvnregulering

Søvn er et komplekst fenomen. Søvnen reguleres gjennom et dynamisk samspill mellom mange hjernefunksjoner der en rekke strukturer og mange ulike neurotransmittorer deltar. Både søvnbehov (homeostatisk faktor), døgnrytme og atferd er faktorer av betydning i søvnregulering.

### Homeostatisk faktor

Den homeostatiske søvnfaktor bygges opp under våkenhet og aktivitet (fig. 2) og fører etterhvert til tretthet, som så elimineres under søvn (5). Deltaaktiviteten i søvn-EEG (stadium 3 og 4) samvarierer med den homeostatiske faktoren og har et nesten lineært forhold til lengden av forutgående våkenperiode. Utskillelse av veksthormon er som nevnt i alt overveiende knyttet til denne søvnstypen. Deltaaktiviteten, og dermed søvndybden, øker ytterligere etter søvnmangel, etter fysisk aktivitet og etter temperaturforhøyelse som ved feber eller etter et varmt bad.

Deltasøvnen blir ansett som en homeostatisk, restaurerende komponent av søvnen. Hva som er det fysiologiske substrat for dette er ikke klart. Den kan være en substans som øker eller nedbygges under våkenhet, eller det kan dreie seg om endringer i reseptorsensitivitet. Kaffe og te reduserer deltaaktiviteten og gjør søvnen lettere (12). Det er antakelig koffeinets egenskap som adenosinreseptorantagonist som gir denne effekten på søvnen.

### Døgnrytme og aktivering

Døgnrytmen som finnes i mange fysiologiske funksjoner er basert på den aktivitet-hvile-syklus som følger alterneringen mellom lys og mørke. Døgnrytmen i kroppstemperaturen er vel kjent. En døgnrytme i aktivering er synkron med temperaturrytmen og har maksimum i 16–17 tiden om ettermiddagen og minimum i 4–5 tiden om morgenen (fig. 2). Rytmen er endogen og er antatt å være lenger enn 24 timer hos de fleste,

gjennomsnittlig 24,8 timer (circadian rytme, cirka 24 timer).

Døgnrytmen stilles normalt hver morgen til en 24 timers rytme ved det tidspunktet man står opp. Tidgiver ('zeitgeber') er lys, aktivitet og sosiale faktorer. Døgnrytmen reguleres fra nucleus suprachiasmaticus (SCN) i fremre del av hypothalamus. Hormonet melatonin produseres i epifysen i mørke og synkroniserer de biologiske rytmene slik at disse tilpasses lys og mørke i det geofysiske døgnet.

### Samvirke homeostatisk faktor og døgnrytme

Både oppbygget homeostatisk faktor og døgnrytme bidrar til den tretthet man føler mot kvelden. Bevisstheten om at man må være i funksjon til en viss tid neste morgen medfører at man går til sengs før optimalt tretthetsnivå nåes, som vil være ved døgnrytmens minimum utpå morgensiden. Hvor lenge man sover er primært avhengig av søvnperiodens plassering i forhold til døgnrytmen i aktivering (13). Går man sent til sengs, etter at døgnrytmen har passert minimum, blir søvntiden kort, fordi det er vanskelig å sove på stigende døgnrytme (figur 2). Forskyvninger i døgnrytmen og konsekvenser av dette for søvnen er nærmere beskrevet av Bjorvatn (vedlegg 4).

### Atferdsfaktorer i søvnkontroll

Begrepet aktivering er et uttrykk for graden av våkenhet. Aktiveringen holdes oppe ved en strøm av sanseinntrykk og andre nerveimpulser til sentrale hjernedeler (jf. ovenfor om eksitatorisk input til thalamus) og er et resultat av at vi er aktive og i funksjon. Når man går til sengs reduseres denne strømmen av nerveimpulser til sentrale hjernedeler. Atferdsfaktorer er altså viktige for reduksjon av den aktiverende impulsstrømmen. Reduksjonen fører til deaktivering som etter hvert oppleves som søvnighet. Individets atferd spiller en rolle for søvnreguleringen på flere måter. Tidspunktet for å gå til sengs er atferdsbestemt. Gode søvnvaner omfatter blant annet et noenlunde fast tidspunkt for å gå til sengs og for å stå opp. Individets atferd spiller også stor rolle for graden av aktivering ved sengetid. Høy aktivitet, fysisk som mentalt,

umiddelbart før man går til sengs, øker aktiveringen og vanskeliggjør innsøvning. Selve prosedyren ved å gå til sengs bidrar i stor grad til den grad av deaktivering som er nødvendig for innsøvning. Man legger seg ned i et mørkt og stille rom, og reduserer derved strømmen av sanseinntrykk til hjernen fra omgivelsene og fra ens eget proprioceptive system. Og man søker å holde bekymringene og spenningene unna.

Søvnvanene, og særlig det tidspunktet man står opp og begynner å være aktiv, er uhyre viktige som tidgiver for døgnrytmen. Endrer man tidspunktene for våkenaktiviteten og dermed for søvnfasen, vil det føre til at døgnrytmen i fysiologiske funksjoner, og med dette den perioden man sover (søvnfasen) forskyves i forhold til klokken.

### Hvor mye søvn er nødvendig?

Det er store individuelle forskjeller i hvor mye søvn som er nødvendig for at man skal fungere optimalt om dagen. De fleste vet selv hvor mye søvn de trenger for god funksjon.

Gjennomsnittlig søvntid angis hos voksne gjerne mellom 7 og 7,5 timer, med variasjonsbredde 6–9 timer (14). Hos eldre er variasjonsbredden enda større. Forventinger til søvnmengde er ofte urealistiske og kan være medvirkende til opplevet søvnforstyrrelse (subjektiv insomni).

### Søvmangel – søvndeprivasjon

Effekter av søvmangel er stort sett undersøkt hos friske forsøkspersoner og ikke hos insomnipasienter. Bonnet og Arand (15, 16) har imidlertid studert insomnipasienter og friske kontroller, der kontrollene ble søvndeprivert like mye som insomnipasientenes søvn var nedsatt. Insomnipasientene var trette men hadde symptomer på overaktivering og hadde forhøyet søvnlatens om dagen. Kontrollene med like mye søvn som pasientene var også trette, men hadde redusert søvnlatens og ingen tegn på overaktivering. De symptomer insomnipasienter klager over som sekundære til deres insomni ble tolket som en følge av insomni problemet i seg selv, sekundært til sentralnervøs hyperaktivering.

Hos friske forsøkspersoner finner man relativt få biologiske endringer etter to netters total

søvndeprivasjon . Effekter på immunfunksjonen er ikke entydige. Det ser imidlertid ut til at en natts søvndeprivasjon kan gi noen grad av immunsuppresjon, mens søvndeprivasjon i 64 timer (to netter) kan gi uspesifikt øket immunrespons, uten at dette er ledsaget av feber eller andre tegn på infeksjon (17). Kropstemperaturen er uendret. Fysisk arbeidsevne er ikke nedsatt etter 30 timers søvnmangel. Det er litt mer å finne når det gjelder atferd og EEG-variabler. Prestasjoner i monotone situasjoner (overvåkning) og der oppgavene krever konsentrasjon over lengre tid, er redusert. Det er imidlertid ikke noen gradvis nedsettelse av funksjonen med økende søvnmangel, graden av prestasjonsnedsettelse varierer i stor utstrekning med døgnrytmen. Prestasjoner som bare krever kort tids konsentrasjon er derimot lite redusert, selv om oppgaven er komplisert. Subjektivt sett er tretthet det eneste symptomet. En viktig helsemessige konsekvens av tretthet er øket ulykkesrisiko (18). Bruk av sovemedisiner reduserer ikke nødvendigvis denne risiko (19).

## Referanser

1. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Bethesda, Maryland: National Institute of Health, 1968.
2. Steriade M, Gloor P, Llinas RR, Lopes da Silva FH, Mesulam MM. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990, 76: 481–508.
3. Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*, 1993, 262: 679–85.
4. Ursin R. Søvn. En lærebok om søvnfysiologi og søvnsykdommer. Oslo: Cappelen Akademisk forlag 1996.
5. Borbely, AA. A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiol* 1982, 1: 195–204.
6. Szymusiak R. Magnocellular nuclei of the basal forebrain: substrates of sleep and arousal regulation. *Sleep* 1995, 18: 478–500.
7. Bliwise DL. Sleep in normal aging and dementia. *Sleep* 1993, 16: 40–81.
8. Orem J, Barnes CD, red. *Physiology in Sleep*. London, Academic Press, 1980.
9. Madsen PL, Schmidt JF, Wildschjødtz G, Friberg L, Holm S, Vorstrup S, Lassen NA. Cerebral O<sub>2</sub> metabolism and cerebral blood flow in humans during deep and rapid-eye-movement sleep. *J Appl Physiol* 1991, 70: 2597–2601.
10. Sassin JF, Parker DC, Mace JW, Gotlin RW, Johnson LC, Rossman LG. Human growth hormone release: Relation to slow-wave sleep and sleep-waking cycles. *Science* 1969, 165: 513–5.
11. Weitzman ED. Chronobiology of man. Sleep, temperature and neuroendocrine rhythms. *Human Neurobiol* 1982, 1: 173–183.
12. Landolt HP, Werth E, Borbely AA, Dijk DJ. Caffeine intake (200 mg) in the morning affects human sleep and EEG power spectra at night. *Brain Res* 1995, 675: 67–74.
13. Åkerstedt T, Gillberg M. The circadian variation of experimentally displaced sleep. *Sleep* 1981, 4: 159–69.
14. Webb WB. Twenty-four-hour sleep cycling. I: Kales A, red. *Sleep. Physiology & Pathology*. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1969: 53–65.
15. Bonnet M, Arand D. The consequence of a week of insomnia. *Sleep* 1996, 19: 453–61.
16. Bonnet M, Arand D. The consequence of a week of insomnia. II. Patients with insomnia. *Sleep* 1998, 21:359–68.
17. Dinges DF, Douglas SD, Hamarman S, Zaugg L, Kapoor S. Sleep deprivation and immune function. *Advan Neuroimmunol* 1995, 5: 97–110.
18. Dinges DF. An overview of sleepiness and accidents. *J Sleep Res* 1995, 4 (Suppl. 2): 4–14.
19. Barbone F, McMahan AD, Davey PG, Morris AD, Reid IC, McDevitt DG, MacGonald TM. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet* 1998, 1331–1336.

## Vedlegg 2

## Epidemiologiske aspekter ved behandling av søvnvansker

JØRUND STRAAND

Innledningsvis gis noen nøkkeltall for forekomst av søvnvansker i befolkningen, og om søvnvansker som kontaktårsak og diagnostisk indikasjon for legemiddelforskrivning i allmennpraksis.

Etter noen generelle vurderinger av forskjellige datakilder som grunnlag for å beskrive bruk av hypnotika i Norge, blir nasjonale salgstall for hypnotika og sedativa presentert basert på statistikk fra Norsk Medisinal Depot. Denne statistikken gjør det mulig å følge utviklingen i markedet siden 1962. Det gies også noen nøkkeltall fra Sverige, men framstillingen her er ikke fullstendig.

Deretter blir det gitt noen aktuelle resultater fra Diagnose-reseptundersøkelsen i Norge (1990-1996). Avslutningsvis belyses forskrivningsmønstre for benodiazepinhypnotika i allmennpraksis basert på en undersøkelse i norsk allmennpraksis.

### Søvnvansker i befolkningen

Søvn er en viktig del av livet og søvnvansker en del av det «livstrøbbel» de fleste må slite med fra tid til annen. Søvnløshet er et av de vanligste helseproblemene i befolkningen. I Helseundersøkelsen i Nord Trøndelag 1984-86 rapporterte 25-30 % av alle menn over 20 år og 25-40 % av kvinnene at de den siste måneden hadde hatt søvnvansker av og til.<sup>1</sup> Fra 3% (menn 20-29 år) til 20 % (kvinner over 80 år) beskrev søvnproblemer ofte eller hver natt.<sup>1</sup> Befolkningsundersøkelser i mange andre land har vist tilsvarende tall: Mellom 20-40 % av befolkningen opplever søvnvansker hvert år, og for 17 % oppleves søvnproblemene som alvorlige.<sup>2</sup> Søvnvansker blir mer vanlig med økende alder, og i aldersgruppen 60-80 år rapporterer nærmere 90 % av alle at de opplever søvnvansker nå og da.<sup>3</sup> At søvnvansker øker med alderen, bidrar til at eldre

mennesker også bruker mest hypnotiske legemidler. I befolkningsundersøkelsen i Nord Trøndelag oppgav 2 % av kvinnene i aldersgruppen 20-29 år at de hadde brukt søvnmidler eller beroligende midler ukentlig eller daglig den siste måneden, mens det tilsvarende tallet for kvinner eldre enn 80 år var 37 %.<sup>1</sup>

Søvnvansker forårsaket av ytre fysiske faktorer, uheldig livsstil eller situasjonsbestemt livsstress er ofte kortvarige og forbigående. At kroniske søvnvansker og fast bruk av søvnmidler er funnet å være forbundet med økt sykklighet og økt dødlighet avspeiler trolig at søvnvansker så ofte opptrer sekundært til ulike fysiske (alle typer fysisk ubehag) eller psykiske (angst, depresjon) symptomer og sykdommer. De samfunnsøkonomiske konsekvensene av søvnvansker er vanskelig å estimere, men er trolig formidable ettersom økt tretthet på dagtid både senker produktiviteten samtidig som forekomsten av feil og (trafikk)ulykker) øker.

### Søvnvansker i allmennpraksis

Selv om bare et fåtall av de som opplever søvnvansker oppsøker lege på grunn av dette, er søvnvansker en svært vanlig kontaktårsak i allmennpraksis. Omtrent en tredjedel av alle som oppsøker allmennpraktiker-kontoret, har problemer med nattesøvnen - selv om dette ikke var hovedgrunnen til at de oppsøkte lege.<sup>4</sup> I Diagnose-Reseptundersøkelsen i Møre og Romsdal (MRPS) i 1988 og 1989, der alle allmennpraktikerne registrerte samtlige (inkludert indirekte kontakter) lege-pasient-kontakter (n = 90 458) og alle legemiddelordinasjoner (n = 74 079) i to måneder, var søvnvansker den fjerde viktigste kontaktårsaken (3.9 % av alle) [MRPS, upubliserte data]. I samme undersøkelsen ble søvnvansker funnet å utgjøre omtrent 7 % (menn 6.5 %,

kvinner 7.8 %) av alle diagnostiske indikasjoner for ordinerings av legemiddel, og var dermed den hyppigst forekommende diagnostiske indikasjon for å skrive ut en resept.<sup>5</sup>

To av tre som konsulterer allmennpraktikeren for søvnvansker er kvinner, og omtrent ni av ti resepter på hypnotika blir skrevet ut i allmennpraksis.<sup>4</sup>

Når det gjelder insomni-diagnostikk i allmennpraksis, bør vi ha in mente muligheten for den diagnostiske ringslutningen som trolig ganske ofte gjør seg gjeldende: forespørselen om et søvnmiddel blir gjort ensbetydende med diagnosen insomni, som i sin tur rettferdiggjør forskrivning av et hypnotikum. Avgjørelsen om en bestemt behandling bestemmer derfor diagnosen, istedet for omvendt.<sup>6</sup>

## Forskrivning og bruk av hypnotika - datakilder

Opplysninger om forskrivning og bruk av hypnotika kan hentes fra ulike datakilder:

- fra legene som skriver ut legemidlene
- fra apotekene som ekpederer ordinasjonene
- fra grossistene som selger til apotekene
- fra fylkeslegene som har rett til innsyn i forskrivning av potensielt vanedannende legemidler
- fra institusjonseier (sykehjem; sykehus)
- fra pasientene (befolkningsundersøkelser; spørreundersøkelser)

Avhengig av hvor dataene skriver seg fra, vil det være ulik tilgang på relevante data som hypnotikabruk kan knyttes opp mot, så som pasientdata, diagnosedata, reseptdata, kontaktdata eller legedata.

Ved siden av spesielle tidsavgrensede undersøkelser, som for eksempel MRPS, har det i Norge vært to ulike statistikker for legemiddelbruk: Norsk reseptstatistikk, og Salgsstatistikken basert på grossistdata (Legemiddelforbruket i Norge).<sup>7,8</sup> Motsvarende undersøkelser i Sverige er Diagnos- Reseptundersøkningen og Svensk Läkemedelsstatistik (Apoteksbolaget).<sup>9</sup>

*Norsk reseptstatistikk* ble etablert i 1990 etter mønster av den tilsvarende svenske Diagnos-reseptundersøkningen, og Møre og Romsdal undersøkelsen (MRPS). Hvert år ble ca 250 leger invitert til å registrere alle pasientkontakter og alle legemiddel-forskrivninger over noen uker. Norsk Medisinaldepot (NMD) stod for datainnsamlingen, mens datane ble analysert av det internasjonale legemiddel-statistikkfirmaet, IMS, som også bekostet undersøkelsen. Enkelresultater er publisert av NMD sammen med den årlige salgsstatistikken.<sup>7,8</sup> Fra 1996 tok IMS over hele ansvaret for undersøkelsen, men pga. dårlig rekruttering blant legene, teknisk problemer knyttet til elektronisk uthenting av data fra legenes datajournaler, og økte kostnader, stoppet undersøkelsen opp i 1996.

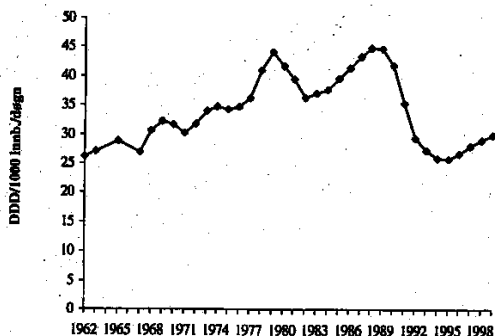
*Legemiddelforbruket i Norge* publiseres årlig av NMD på oppdrag fra Statens Helsetilsyn.<sup>7,8</sup> Her finnes salgstallene for solgte legemidler både nasjonalt og fylkesvis, gitt som Definerte Døgn Doser i forhold til folketallet (DDD/1000 innbyggere/døgn) og som omsetningstall i form av apotekenes utsalgspris. Denne statistikken har vi hatt i Norge i ca 30 år slik at dette er en viktig kilde for å følge trender i markedet. For psyko-farmaka har NMD omsetningstall helt tilbake fra 1962.

## Salgsstatistikk («Legemiddelforbruket i Norge») fra Norsk Medisinal Depot (NMD)

Så lenge denne statistikken har vært tilgjengelig, har omsetningstallene fra NMD vist at det er store regionale forskjeller i bruken av hypnotika, Tabell 1. Disse relative regionale forskjellene har stort sett vært uendret de siste 30 årene uten at det egentlig har vært gitt noen fyldestgjørende gode forklaringer på dem. Mens det relativt høye forbruket i Oslo er forklart som et storbyfenomen, har det vært spekulert i ulike sosiale eller kulturelle forskjeller som forklaring på den store forskjellen mellom Agderfylkene lengst sør og Finnmark lengst nord i landet. Kanskje er finnmarkingene noe raskere til å bruke alkohol ved søvnvansker sammenliknet med «avholdsfylke

Tabell 1. Fylkesvis (utdrag) av hypnotika og sedativa (N05C) i Norge i 1998 angitt i DDD/innbygger/år og DDD/1000 innbyggere/døgn og i % av landsgjennomsnittet (8)

Fylke	DDD/innb./år	DDD/1000 innb./døgn	% av landsgjennomsnitt
Oslo	14,6	40,1	136
Aust-Agder	13,9	38,1	130
Møre og Romsdal	9,9	27,1	92
Sogn og fjordane	6,9	18,8	64
Finnmark	5,4	14,9	51
Hele landet	10,7	29,4	100



Figur 1. Salgsutviklingen av hypnotika (N05C) i Norge 1962–1999 målt som DDD/1000 innbyggere/døgn (8).

ne» sør på Agderkysten? At menn oftere enn kvinner tyr til alkohol ved søvnsvaker, kan også for en del forklare at menn bruker relativt mindre sovepiller enn kvinner.

Figur 1 viser det samlede omsatte volum av hypnotika i Norge i tidsperioden 1962-1998.<sup>8</sup> Puklene på kurven illustrerer vekst knyttet til nye og «ufarlige» hypnotika, og fallende kurve når det i ettertid ble klart at middelet ikke var fullt så uproblematisk som først antatt. Den sterke stigningen på slutten av 1970-tallet skyldes i stor grad flunitrazepam som ble lansert som et nær ideelt hypnotikum, nå er det politisk bestemt at misbruksproblemene knyttet til flunitrazepam (Rohypnol) gjør at dette skal rubriseres som et narkotikum på linje med opiater. Stigningen i

hypnotikasalg på slutten av 1980-tallet skyldes så og si utelukkende triazolam (Halcion) som ble introdusert i 1983. Triazolam fikk etterhvert dårlig omdømme både i fagpresse og massmedia pga. bivirkningene før det ble fjernet fra markedet i 1991. Det var en gradvis nedgang i totalt forbruk av sovemidler og beroligende midler hvert år i perioden 1988-1996, Tabell 2.

Reduksjonen disse årene skyldes antakelig økt fokusering på bruken av vanedannende medikamenter generelt, og at triazolam ble fjernet fra markedet i 1991 spesielt. Økningen i 1997 og 1998 har sammenheng med det økte salget av zopiclone, et benzodiazepinlignende (men som *ikke* er et benzodiazepin) sovemiddel som kom på markedet i Norge i 1994.<sup>8</sup> Etter at triazolam

Tabell 2. Omsatt volum (DDD/1000innb./døgn) i perioden 1989-1998 for ulike hypnotika (N05C), og for alimemazin og mianserin (7,8)

SUBSTANS (DDD)	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998
Flurazepam (20mg)	1,0	-								
Nitrazepam (5mg)	8,8	9,3	9,9	11,9	10,8	9,9	8,2	7,6	6,7	6,1
Flunitrazepam (1mg)	10,8	11,7	13,4	17,7	16,6	15,4	13,4	12,2	11,6	10,7
Triazolam (0,25mg)	22,0	18,9	11,8	-						
Zopiclone (7,5mg)						0,8	4,2	6,9	9,7	12,1
Zolpidem (10mg)									0,2	0,3
SUM	42,6	39,9	35,1	29,6	27,4	26,1	25,8	26,7	28,2	29,2

**Andre midler som i en viss grad skrives ut mot søvnsvaker:**

Alimemazin (30mg)	1,1	1,4	1,5	1,7	1,9	1,9	1,9	2,0	1,9
Mianserin (60mg)	1,8	2,0	2,2	2,6	3,0	3,1	3,0	3,0	2,8
SUM	2,9	3,4	3,7	4,3	4,9	5,0	4,9	5,0	4,7

Tabell 3 Sammenlikning av markedsutviklingen (DDD/1000innb./dag) for triazolam (1983-1989) og zopiclone (1994-1998-?)

Triazolam	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989
Zopiclone	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Triazolam (0,25mg)	1,2	4,4	8,1	12,5	16,7	19,9	22,0
Zopiclone (7,5mg)	0,8	4,2	6,9	9,7	12,1	?	?

Basert på referansene 7 og 8 samt tidligere utgaver av samme.

ble avregistrert økte omsetningen av det sederende antihistaminet alimemazine og det sederende antidepressive middelet mianserin, Tabell 2.

Tabell 3 sammenlikner markedsutviklingen i omsatt volum av henholdsvis triazolam og zopiclone. Salgsutviklingen til zopiclone har foreløpig ikke vært fullt så bratt som den var for triazolam. Dette kan skyldes at legene fortsatt er noe reserverte, men det kan også skyldes noe ulik intensitet i markedsføringen hos de to respektive legemiddelfirmaene. Spørsmålet mange nå stiller seg, er om vi kan forvente at salget av zopiclone vil skyte ytterligere fart slik som vi så det for triazolam?

### Hypnotikabruk i Sverige

Sverige har et noe høyere forbruk av hypnotika sammenliknet med Norge. I perioden 1993-1997 har omsatt volum av hypnotika vært henholdsvis 37,7, 38,6, 40,1, 43,7, og 41,4 DDD/1000 innbyggere/døgn.<sup>9</sup> Landsgjennomsnitt i 1997, 41,4 DDD/1000innbyggere/døgn, motsvarer nivået i Oslo. Også i Sverige er det store regionale forskjeller i bruken av søvnmidler. Hypnotikaforbruket (1997) er størst i Göteborgs og Bohus län (53,8 DDD/1000innbyggere/dag eller 19,6 DDD per innbygger per år) og lavest i Norrbottens län (28,3 DDD/1000 innb./dag eller 10,3 DDD/innb./år.<sup>9</sup> Målt i DDD utgjør hypnotikaforbruket innom institusjonshelsetjenesten (sluten vård) 8-9% av totalforbruket.

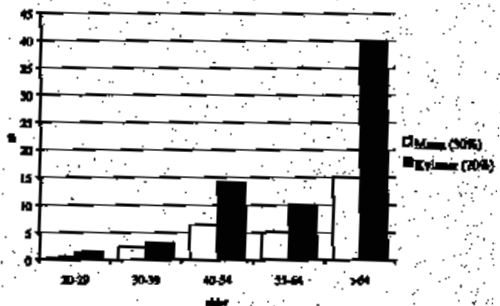
Diagnosereceptundersøkningen (1997) viste følgende fordeling mellom ulike medikamentgrupper som ble skrevet ut for søvnevansker: hypnotika 76 %, propiomazin 17 %, antihistaminer 2 %, antipsykotika 2 %, og andre 3 %.<sup>9</sup> Propiomazin er ikke registrert i Norge.

### Forskrivningsmønster av hypnotika i allmennpraksis

#### Norsk Reseptstatistikk (1990-1996)

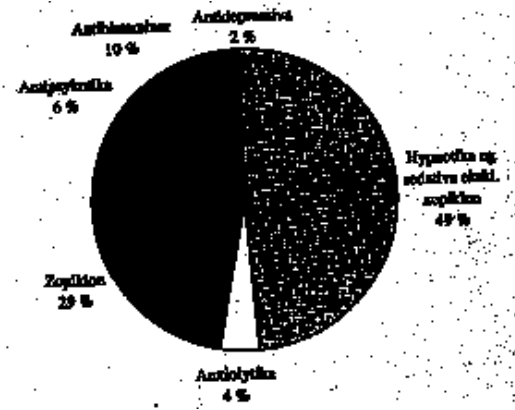
Datagrunnlaget for 1996 består av 18 982 lege-pasient kontakter hvor det tilsammen ble gitt 21 696 diagnoser og ordinert 14 924 legemidler, dvs. at det ble gitt legemiddel for 61 % av diagnosene.<sup>7</sup>

Undersøkelsen bekrefter at søvnforstyrrelser er vanlige (3,7 % av alle diagnoser) i allmennpraksis, dvs. nest hyppigst stilte diagnose etter hypertensjon (3,9 %).



Figur 2. Norsk Reseptstatistikk (1996): alder- og kjønnsfordeling for diagnosen søvnforstyrrelser (ICD-9, 780-5). Fra (7).

Figur 2 viser alders- og kjønnsfordeling for pasienter som fikk diagnose søvnforstyrrelse.<sup>7</sup> Det er interessant å merke seg den lille toppen for middelaldrende kvinner. Hetetokter og hjertebank er trolig viktige årsaker til søvnevansker for kvinner i klimakteriet, og er derfor en mulig årsak til oppstarting med lengre tids bruk av hypnotika. I regi av Hordalandsundersøkelsen følger vi nå en kohort med 40-44 år gamle kvinner for blant annet å besvare denne hypotesen.

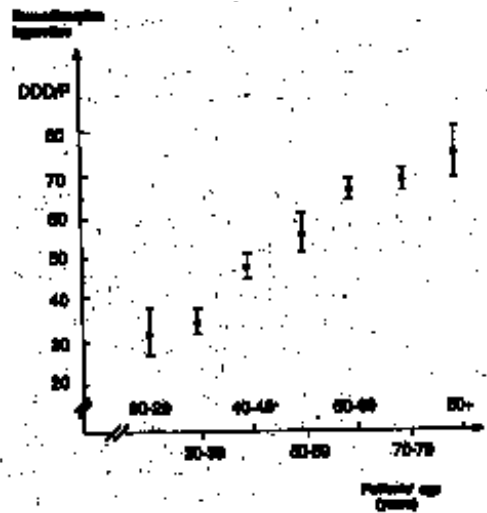


Figur 3. Norsk Reseptstatistikk (1996): fordeling av de ulike medikamentgrupper som skrives ut for diagnosen søvnforstyrrelser (ICD-9, 780-5). Fra (7).

Figur 3 viser de forskjellige typer medikamenter som blir gitt pga. indikasjonen søvnvansker.<sup>7</sup> Nesten hver 6 pasient (18 %) som fikk utskrevet et søvnmiddel fikk resept på enten et sederende antihistamin, et nevroleptikum eller et sederende antidepressivum. Denne fordelingen mellom ulike medikamentgrupper gitt for søvnvansker stemmer bra overens med hva vi fant i Møre og Romsdal noen år tidligere.<sup>10</sup> Hensiktsmessigheten ved å bruke sederende antihistaminer, nevroleptika eller antidepressiva som *rene hypnotika* er dårlig dokumentert og dette bør i hovedsak ansees å være en tvilsom behandling ut fra deres langt kraftigere virkninger og bivirkninger enn benzodiazepiner, og ikke minst sammenliknet med de «nye» hypnotika (zopiclone, zolpidem).

#### Møre og Romsdal undersøkelsen 1988-1989 (MRPS)

I Diagnose-Reseptundersøkelsen i Møre og Romsdal (The Møre & Romsdal Prescription Study, MRPS) er insomni som kontaktårsak og diagnostisk indikasjon for hypnotikabehandling diskutert i flere av enkeltarbeidene, men i hovedsak i en artikkel som omhandler 3452 ordinasjoner på benzodiazepinhypnotika til voksne pasienter.<sup>11</sup> Noen av resultatene i dette arbeidet vil bli omtalt nærmere: 68 % av reseptene var til kvin-



Figur 4. The Møre og Romsdal Prescription Study (MRPS): Forskrivninger av benzodiazepinhypnotika i allmennpraksis vist som antall definerte døgndoser (95 % konfidensintervall) per ordinasjon for pasienters ulike aldersgrupper. Fra (10).

nelige pasienter; 53 % ble skrevet ut til pasienter som var 65 år eller eldre; 60 % av forskrivningene fant sted ved indirekte kontakter; og 82 % av alle var reseptfornyelser.<sup>11</sup> Medikamentmengde per ordinasjon økte med pasientens alder: de på 65 år eller eldre fikk i gjennomsnitt 70 Definerte Døgn Doser (DDD) eller 77 forskrevne (Prescribed) Døgn Doser (PDD) per ordinasjon, mens unge voksne (20-29 år) i snitt fikk resept på 34 DDD (37 PDD), Figur 4.

Mens nitrazepam utgjorde en relativt større andel av hypnotikareseptene til eldre (7 % hos 20-29 åringene, 27% av alle reseptene hos de på 80 år og over), gjorde den motsatte tendensen seg gjeldende for flunitrazepam (31% av alle hypnotikareseptene til 20-29 åringene, 15 % av alle reseptene til aldersgruppen 80 år og eldre).

Omtrent fire av fem av reseptene var på «sterk» tablettstyrke (1 tbl = 1DDD), uavhengig av pasientens alder eller om dette var en første gangsforordning eller reseptfornyelse. Bruksanvisning notert på reseptene indikerte 1 tablett daglig i 55 %, og bare ved behov i 38 % av tilfellene.

Skriftlig angivelse av behandlingens planlagte varighet var bare påført en eneste av samtlige resepter.

Med økende pasientalder ble stadig større andel av reseptene skrevet ut via indirekte kontakter og større andel av ordinasjonene var reseptfornyelser, Tabell 4.

Funnet at eldre pasienter (65 år og over) i snitt fikk skrevet ut sovemediner per ordinasjon svarende til 11 ukers forbruk, og at 87 % av ordinasjonene var reseptfornyelser, tyder på at kronisk hypnotikabruk synes å være regelen mer enn unntaket for eldre pasienter med søvnvan-sker i allmennpraksis.

Bruk av benzodiazepinhypnotika til hjemmeboende eldre med søvnvan-sker har vært gjenstand for forbausende få klinisk kontrollerte undersøkelser.<sup>12</sup> Dette kan være forklaringen på den åpenbare mangel på evidensbaserte retningslinjer på dette området. Forskrivningsmønsteret av benzodiazepin-hypnotika som vist i Møre og Romsdalundersøkelsen, er ikke i samsvar med ulike terapeutiske anbefalinger.<sup>1,13-16</sup> Det anbefales at eldre pasienter normalt sett bør få skrevet ut lavere døgndose enn vanlig voksen døgndose for benzodiazepin hypnotika.<sup>14-16</sup> Denne anbefalingen står i kontrast til vårt funn at allmennpraktikerne i fire av fem tilfeller skrev ut tablettstyrke svarende til 1 DDD for de eldre og at dette både gjaldt ved reseptfornyelser og ved førstegangsfor-skrivninger.

At de fleste ordinasjonene (82 %) på benzo-diazepin hypnotika var reseptfornyelser som i de fleste tilfellene (60 %) ble utstedt via indirekte lege-pasientkontakter, indikerer et forskrivnings-mønster som kan karakteriseres som et «repeat prescription syndrome», der forskrivningen ofte skjer uten at diagnosen revurderes eller følges opp.

Det er anbefalt at legemiddelbehandling for søvnvan-sker i prinsippet bør være intermitterende i stedet for kontinuerlig.<sup>14-15</sup> At «bare ved behov» kun var påført reseptene i omtrent en tredjedel av tilfellene, er derfor noe skuffende. Det er dessuten oppsiktsvekkende at det bare på en eneste en av de 3 452 reseptene var påført opplysninger om behandlingens planlagte varighet.

Når det gjelder behandling av søvnforstyrrelser hos barn, fant vi at det sederende antihistaminet alimemazin også i en viss grad ble gitt til spebarn under ett år gamle.<sup>17</sup> Ettersom bruk av dette fenotiazinet hos de aller yngste er forbundet med økt risiko for krybbedød, er dette anført som kontraindisert hos barn yngre enn 1-2 år gamle.<sup>18</sup> Fordi søvnvan-sker i denne aldersgruppen vanligvis skyldes fysisk ubehag, kan det være mer hensiktsmessig å gi et enkelt analgetikum (f.eks paracetamol) i stedet.<sup>17</sup>

Vi konkluderer at forskrivningsmønsteret av benzodiazepin hypnotika ikke er i samsvar med terapeutiske rekommendasjoner hverken når det gjelder anbefalt dosering eller behandlingens varighet. Det generelle mønster av reseptfornyelser via indirekte lege-pasientkontakter, og en behandling som (trolig ofte) er initiert og kontinuert uten adekvat diagnostikk, reiser et alvorlig spørsmål ved det medisinske fundamentet for farmakologisk behandling av søvnvan-sker i allmennpraksis. Siden dette uhensiktsmessige mønsteret er mest uttalt for eldre pasienter, er det først og fremst disse som er mest utsatt for legemiddelrelaterte side effekter av denne forskrivningspraksisen.

## Referanser

1. Holmen J, Midthjell K, Bjartveit K, Hjort PF, Lund-Larsen PG, Moum T, et al. The Nord-Trøndelag Health Survey 1984-86. Report No. 4. Oslo: The National Institute of Public Health, 1990.
2. Gillin JC, Byerley WF. The diagnosis and management of insomnia. *N Engl J Med* 1990; 322: 239-48.
3. Reynolds CF, Kupfer DJ, Hoch CC, Sewitch DE. Sleeping pills for the elderly : are they ever justified? *J Clin Psychiatry* 1985; 46: 9-12
4. Straand J. Søvnvan-sker. I: Hunskaar S, red. Allmenn-medisin. Klinisk arbeide. Oslo: Ad Notam Gyldendal, 1997: 84-8.
5. Rokstad K, Straand J, Fugelli P. General practitioners drug prescribing practice and the diagnoses for prescribing. The Møre & Romsdal Prescription Study. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 485-94.
6. Marinker M. the doctor's role in prescribing. *J Roy Coll Gen Pract* 1973; 23: 26-9.

7. Øydvinn K, red. Legemiddelbruken i Norge 1992 - 1996. Oslo: Norsk Medisinal Depot (NMD), 1997.
8. Øydvinn K, red. Legemiddelbruken i Norge 1994 - 1998. Oslo: Norsk Medisinal Depot (NMD), 1999.
9. Svensk Läkemedelstatistik 1997. Stockholm: Apoteksbolaget, 1998.
10. Rokstad K, Straand J, Fugelli P. Can drug treatment be improved by feedback on prescribing profiles combined with therapeutic recommendations? A prospective, controlled trial in general practice. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 1061-8.
11. Straand J, Rokstad K. General practitioners' prescribing patterns of benzodiazepine hypnotics: are elderly patients at particular risk for overprescribing? A report from the Møre & Romsdal Prescription Study. *Scand J Prim Health Care* 1997; 15: 16-21.
12. Grad RM. Benzodiazepines for insomnia in community-dwelling elderly: a review of benefit and risk. *J Fam Pract* 1995; 41: 473-81.
13. Ballinger BR. Anxiolytics and hypnotics. In: Feely J, editor. *New drugs*. London: The BMJ Publishing Group, 1994: 318-25.
14. Royal College of Psychiatrists: College statement. *Bull Roy Coll Psychiatr* 1988; 12: 107-9.
15. Shapiro CM, ed. *ABC of sleep disorders*. London: The BMJ Publishing Group, 1993.
16. World Health Organization. *Rational use of benzodiazepines. Programme on substance abuse*. Geneva: WHO, 1996
17. Straand J, Rokstad K, Heggedal U. Drug prescribing for children in general practice. A report from the Møre & Romsdal Prescription Study. *Acta Pædiatr* 1998; 87: 218-24.
18. Matheson I. Drug utilization in non-hospitalized newborns, infants and children. Kapittel 49 i: Yaffe SJ, Aranda JV, red. *Pediatric pharmacology. Therapeutic principles in practice*. 2nd ed. Philadelphia: WP Saunders, 1992: pp 557-65.

# Klinik och diagnostik

JERKER HETTA och JAN-ERIK BROMAN

## Inledning

I och med att "sömnmedicin" vuxit fram som en specialitet i det medicinska arbetsfältet har det presenterats utförliga diagnostiska nomenklaturer, där den mest inflytelserika var "Diagnostic classification of sleep and arousal disorders" (1). I detta klassificeringssystem finns 68 olika diagnoser. Dessa olika klassificeringssystem kan i klinisk vardag sammanfattas enligt följande: Sömnstörningar kan indelas i fyra huvudgrupper:

1. Insomnier (otillräcklig nattsömn)
2. Hypersomnier (ofrivilligt dagtidsinsomnade)
3. Parasomnier (sömnrelaterade fenomen)
4. Dygnsrytmsstörningar

## Definition

Insomni kan definieras som klagomål på otillräcklig sömntid eller sömnkvalitet, vilket medför en nedsättning av individens välbefinnande och funktionsförmåga. Den viktigaste avspeglingen av insomni är således en förekomst av dagtidssymtom. De dagtidssymtom som avspeglar sömnbrist är vanligen följande symtom: kroppslig trötthet, energiförlust, värk- och stelhetskänsla, sömnhet med eller utan ofrivillig insomningstendens, irritabilitet, nedstämdhet, minnes- och koncentrationssvårigheter.

Symtom av denna typ skall därför efterfrågas och kan också graderas så att förändringar i dagtidssymtomatologin kan värderas under behandlingen. Förändringar i dagtidssymtomatologin är den viktigaste informationen om effekterna av insatt behandling.

## Diagnostiska kriterier

### DSM-IV och ICD-10

I DSM-IV anges först två huvudgrupper Primära och sekundära sömnstörningar (dysomnier och parasomnier) av s k primära sömnstörningar.

Beteckningen "primär" syftar på att det ej skall finnas någon känd bakomliggande sjuklighet.

### Primära sömnstörningar

Primär insomni (307.42) F 51.0

- A. Svårigheter att somna, täta uppvaknanden eller en känsla av att inte bli utsövd under minst en månad.
- B. Sömnstörningen (eller den åtföljande tröttheten under dagen) orsakar kliniskt signifikant lidande eller försämrad funktion i arbete, socialt eller i andra viktiga avseenden.
- C. Ej relaterat till annan sjuklighet eller substans.

I DSM-IV krävs således för diagnosen "primär insomni" en varaktighet på minst en månad, vilket också krävs i ICD-10s forskningskriterier, där det dessutom anges att sömnstörningen skall förekomma minst tre gånger i veckan.

I den officiella och vardagligt använda ICD-10 anges dock som beskrivning av diagnosen F 51.0 (som här kallas "icke-organisk sömnlösning"): "Ett tillstånd med otillfredsställande kvalitet eller kvantitet på sömnen under en längre tid. Sömnstörningen innefattar insomningssvårigheter, avbruten sömn och tidigt morgonuppvaknande. Kan anges om insomni dominerar den kliniska bilden". I denna beskrivning saknas angivandet av dagtidssymtom som dock har angivits på följande sätt i ICD-10s forskningskriterier: "sömnstörningen resulterar i tydligt personligt bekymmer eller interfererar med det personliga fungerandet i det dagliga livet."

Således är DSM och ICD tämligen lika i angivandet av hur insomni kan klassificeras och båda tar upp den viktiga aspekten att man skall se det hela i ett 24 timmarsperspektiv (både natt- och dagtidssymtom). Det är också klart att diag-

noserna baseras på patientens subjektiva klagomål.

## Deskriptiv indelning

Tre former av insomnia och dess deskriptiva kriterier kan anges enligt følgende:

1. Förlängt insomnande (mer än 30 minuter)
2. Avbruten sømn (vakenhet under natten overstigande 45 minuter eller fler än fem oppvåkningen)
3. Før tidigt oppvåkning (total sømmtid mindre än seks timmar eller mindre än 80% av tidigare sømmtid)

Denna deskriptiva indelning kan ge en viss diagnostisk vägledning. Så er t ex insomningsstørningen oftare forknippede med psykologiske orsaker, bristende sømnhygien, dygnsrytmsstørning eller forekomst av sømnstørere, t ex koffein.

Den avbrutne sømnen kan sammanhenge med psykologiske orsaker men har oftare än insomningsstørningen somatiske orsaker t ex smærta, kardiell inkompensasjon, respirasjonspåverkan eller er orsakad av lækemedel.

Insomnia med før tidigt oppvåkning assosieres fræmst till den melankoliske depressionen, men ses også ibland vid hypertoni, efter alkoholintag eller som en lækemedelseffekt (inkluderande hypnotikatolerans eller abstinens). Hos ældre menniskor finns ibland en dygnsrytmsstørning med tidigt oppvåkning.

## Tidsforløpp

Den ovan angivne beskrivningen av sømnstørningens typ bør kompletteres med ett tidskriterium. Fyra avgrænsninger kan då gøres: tillfællig sømnstørning forekommer enstake dager (1–7 dager), den kortvarige sømnstørningen foreligger under en periode opp till tre vecker. Sømnstørning overstigande tre vecker kan betraktas som lækvarig og termen kronisk kan anges før en sømnstørning som forelegat mer än sex månader.

## Klinisk bild

Insomnia relatert till psykologiske og psykiatriske tilstænde

Den vanligaste kopplingen mellom insomnia og psykologiske mekanismer finns mellom tillfællig

eller kortvarig insomnia og økad stress, ængst og oro inför besværlige livsomstændigheter. Dessa kan ibland behandlas farmakologisk, om dagtidfunksjonen er påtagligt stødrt. Det skall då betonas att lækemedlet er en tillfællig hjælp ("ett tillfællig stødforbånd"), og en kortvarig behandling kan då motverka oppkomsten av en ond sirkel dær forvæntningsoronen inför natten øker som ett resultat av opplevd sømnløshet. Bestående sømnløshet kan næmligen ge opphov till en negativt laddad inlærning (betingning) till nattsømnen og de foregæende kvællsrutinerna. Tillsammans med inslag av økad muskulær spæning oppkommer då hovedkomponenterna i den sk psykofysiologiske insomni. Inslag av detta finns vid flere ulike typer av insomnia.

Det er vanlig att insomnia debuterer vid en tidpunkt av økad stress eller andre besværlige livsomstændigheter (2). Dessa omstændigheter er oftast relativt lækta att identifera, medan de faktorer som vidmakthæller sømnstørningen kræver en ingående undersøkning før att kunna identiferas (3). En vanlig vidmakthællende mekanisme er utvecklandet av "onda sirkler" (4, 5, 6). Oro over sømnløshet, frustration, negative forvæntninger på ytterligere sømnløshet, og så vidare. Maladapative beteenden utvecklas ofta, t ex att forsøke att med viljekraft styra insomnandet ("trying too hard to sleep"), vilket øker aktiveeringsnivåen og dærmed forlænger sømnlætsen (eg Hauri (7)). Sovrummet kan betingas till frustration og olustforknippad vakenhet, og insomni-patienten med detta mønster kan oppleva att sømn nagon annanstans paradoxalt nog fungerer bættre. Vid primær insomni har en koppling mellom kognitiv og somatisk aktivering og total sømmtid beskrivts (5).

Under dagtid skulle man forvænta sig att insomni-patienten er sømnløse og sømnløst. Emellertid har det i flere ulike studier vist at MSLT-testing påviser att insomni-patienten er mindre sømnløse än normalsovare (8). Vid studier med andre psykofysiologiske metoder som t ex elektrodermal aktivitet, framkommer ytterligere belæg for en hyperaktivering hos insomni-patienter (5). Ett vanlig symptom hos insomni-patienter er "trøtthet" som dock skall skiljas från sømnlø-

het. När det gäller dagtidfunktion har patienterna trots att de klagat över nedsatt funktion sällan en påvisbar nedsättning när resultaten från psykomotoriska tester jämförs med normalsovare (9). I en undersökning påvisades att trots att insomniapatienterna hade samma prestationsnivå som normalsovarna, så skattade de sitt resultat som sämre än dessa (10). Detta pekar på att insomniapatienter ställer höga krav på sin dagtidfunktion, vilket kan vara en vidmakthållande faktor i insomnibilden.

Insomnia relaterat till en psykiatrisk störning är vanligt. Vid genomgång av stora material med patienter med långvarig och kronisk insomnia kan uppemot 50–60% av patienterna diagnostiseras inom gruppen depressiva störningar (egentlig depression, melankoli och dystymi). Detta liksom klinisk erfarenhet understyker vikten av att alltid efterforska depressiv genes till långvariga insomnier. Andra psykiatriska tillstånd som har insomnia är ångesttillstånden (framför allt generaliserad ångeststörning, ibland panikstörning). Vid personlighetsstörning är insomnia ibland framträdande. Vid demenssjukdom, andra organiska hjärnskador och vid förvirringstillstånd är sömnstörningen oftast det som i första hand kräver behandlingsinsatser.

### Komorbiditet och differentialdiagnostik

I många fall av insomni finns psykiatriska eller fysiska faktorer närvarande. I ICD-10 skall insomni diagnostiseras närhelst det utgör ett dominerande besvär och betraktas som kliniskt oberoende. Huruvida insomni är ett oberoende tillstånd eller ett drag av en annan störning skall bestämmas på grundval av dess kliniska framställning och förlopp. Det bör noteras att så många diagnoser som anses riktigt kan användas samtidigt.

Liknande diagnostiska regler kan användas för DSM-IV-klassifikationen men en klar distinktion görs här mellan primär insomni, insomni relaterat till annan psykisk/mental störning, och övriga störningar av insomnityp (d v s sömnstörning beroende på ett allmänt medicinskt tillstånd och substansförsakad sömnstörning).

En serie studier har undersökt sambanden

mellan insomni och andra mentala störningar. I en multi-center studie (11) med 1 214 patienter vid sömnutredningskliniker fann man att hos 35% av insomnipatienterna fanns en relaterad mental störning enligt DSM-III. I en annan undersökning av 100 insomnipatienter (12) fann man en komorbiditet på 65% för insomni och mentala störningar. Ungefär hälften av dessa patienter hade en dystym disorder. I DSM-IV-förstudien av sömnstörningar (13, 14) rapporterades att insomni relaterat till mentala störningar fanns i 46%, och primär insomni i 22% av de 216 patienterna som utreddes vid fem sömnstörningsenheter. I en rapport från Israel (15) rörande 100 patienter som remitterats till ett sömnlaboratorium på grund av sömnbesvär, hade 43% åtminstone en mental störning med avseende på DSM-III-R och det fanns en stor förekomst av mood(förstämnings)-störningar (24%).

När 2 512 besökare till allmänpraktiker undersöktes (16) fann man att 105 av dessa patienter rapporterade insomnibesvär. Med avseende på DSM-III-R-kriterier hade 66 patienter en insomni. Hälften av dessa insomnipatienter hade ytterligare en annan mental störning eller personlighetsstörning, och en affektiv störning var den vanligaste huvuddiagnosen. I ett community urval på 7 954 individer fann Ford och Kamerow (2) att 10,2% rapporterade insomni och 40% av dessa fall hade en mental störning jämfört med 16% av dem utan insomnibesvär. Vid en uppföljning efter ett år visades att risken för att utveckla en ny egentlig depression var väsentligt högre hos dem som hade insomni vid bägge intervjuutifrällena.

Förhållandet mellan insomni, depression och ångest i normalpopulationen studerades nyligen (17). Resultaten visade att 17,7% angav insomnibesvär. Genom att använda strikta DSM-IV-kriterier delades dessa individer in i fem diagnostiska kategorier och en residualkategori. Individerna i den senare kategorin uppfyllde inte kriterierna för insomnistörning. Resultaten visade att den övervägande majoriteten av individer med insomni hade en samtidig mental störning. Ett annat viktigt fynd i denna studie var att insomni hade olika karakteristika beroende på hu-

ruvida den var relaterad till en depressiv störning eller ångeststörning å ena sidan, eller om den inträffar som ett symptom på en depressiv eller ångeststörning å andra sidan. Individer med insomni relaterad till en mental störning hade en längre anamnes av insomnibesvär och var oftast yngre än dem med mental störning åtföljd av insomni-symtom. Individer med insomni relaterad till en depressiv störning rapporterade fler följdver-ningar än någon annan grupp. Sömnighet under dagen var vanligast hos individer med depressiva störningar med insomnismptom, och hos indivi-der med insomni relaterad till en ångeststörning. Tupplurar förekom oftast hos individer med isolerade insomnismptom. Slutsatsen var att den bästa diskriminerande faktorn mellan primär och sekundär insomni tycks vara hur länge besvären förekommit – tidigare debut och längre duration tyder på en bakomliggande depressiv störning.

Att skilja mellan primär och sekundär insomni är uppenbarligen ingen enkel uppgift. I förstudien till DSM-IV för sömnstörningar (13, 14) var samstämmigheten mellan sömnspecialister med avseende på diagnoser ganska låg. Det fanns uppenbara svårigheter att skilja mellan dessa diagnoser i de individuella fallen. Dessa patienters journaler analyserades därför ånyo i efterhand och sömnspecialisterna skattade den relativa betydelsen av vissa faktorer i den diagnostiska utvärderingen (18). Icke att förvåna skattade sömnspecialisterna en psykiatrisk störning som den viktigaste faktorn för insomni relaterad till mentala störningar. De skattade även beteendemässiga faktorer (e g negativ betingning, dålig sömnhygien, etc.) som viktiga faktorer för primär insomni. Det bör noteras att dessa faktorer icke är specificerade som diagnostiska kriterier i DSM-IV. Samtidigt fann dessa skattare att i så många som 77% av fallen med primär insomni ansågs en psykiatrisk störning vara en bidragande faktor.

## Referenser

1. ASDC. Association of Sleep Disorders Centers. Diagnostic classification of sleep and arousal disorders. Prepared by the Sleep Disorders Classification Committee. Roffwarg HP, chairperson. *Sleep* 1979; 2: 1–137.
2. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA*. 1989; 262: 1479–84.
3. Novak M, Shapiro CM. Drug-induced sleep disturbances. Focus on nonpsychotropic medications. *Drug Saf* 1997; 16: 133–49.
4. Borkovec TD. Insomnia. *J Consult Clin Psychol* 1982; 50: 880–95.
5. Broman J-E, Hetta J. Perceived pre-sleep arousal in patients with persistent psychophysiologic and psychiatric insomnia. *Nordic J Psychiatr* 1994, 48, 203–7.
6. Lundh L-G, Lundqvist K, Broman J-E, Hetta J. Vicious cycles of sleeplessness, sleep phobia, and sleep-incompatible behaviours in patients with persistent insomnia. *Scand J Behav Ther* 1991; 20: 100–14.
7. Hauri P. Insomnia. I: Kryger MH, Roth T, Dement WC, red. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1994.
8. Stepanski E, Zorick F, Roehrs T, Young D, Roth T. Daytime alertness in patients with chronic insomnia compared with asymptomatic control subjects. *Sleep* 1988; 11: 54–60.
9. Sugerma J, Stern J, Walsh J. Daytime alertness in subjective and objective insomnia: Some preliminary findings. *Biol Psychiatry* 1985; 20: 741–50.
10. Broman J-E, Lundh L-G, Aleman K, Hetta J. Subjective and objective performance in patients with persistent insomnia. *Scand J Behav Ther* 1992; 21: 115–26.
11. Coleman RM, Roffwarg HP, Kennedy SJ, Guilleminault C, Cinque J, Cohn MA, Kaeacan I. Sleep-wake disorders based on a polysomnographic study: a national cooperative study. *JAMA* 1982; 247: 997–1003.
12. Tan TL, Kales JD, Kales A, Soldatos CR, Bixler EO. Biopsychobehavioral correlates of insomnia: IV Diagnosis based on DSM-III. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 357–62.
13. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Kupfer DJ et al. Clinical diagnoses in 216 insomnia patients using the International Classification of Sleep Disorders (ICSD), DSM-IV and ICD-10 categories: a report from the APA/NIMH DSM-IV Field Trial. *Sleep* 1994; 17: 630–7.

14. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Hauri PJ et al. Diagnostic concordance for DSM-IV sleep disorders: a report from the APA/NIMH DSM-IV field trial. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1351–60.
15. Balan S, Spivak B, Mester R, Leibovitz A, Habot B, Weizman A. Psychiatric and polysomnographic evaluation of sleep disturbances. *J Affect Disord* 1998; 49: 27–30.
16. Schramm E, Hohagen F, Kappler C, Grasshoff U, Berger M. Mental comorbidity of chronic insomnia in general practice attenders using DSM-III-R. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 91: 10–7.
17. Ohayon MM, Caulet M, Lemoine P. Comorbidity of mental and insomnia disorders in the general population. *Compr Psychiatry* 1998; 39: 185–97.
18. Nowell PD, Buysse DJ, Reynolds CF 3rd et al. Clinical factors contributing to the differential diagnosis of primary insomnia and insomnia related to mental disorders. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1412–6.

## Ikke-farmakologisk behandling av sønnavsker

BJØRN BJORVATN

Søvnproblemer kan skyldes flere faktorer. Det er derfor viktig å bruke god tid på sykehistorien for å kunne avdekke årsaksforhold. Finner man en sannsynlig bakenforliggende årsak rettes behandlingen primært mot denne. Hvis for eksempel pasienten er deprimert, konsentreres behandlingen om depresjonen. Ofte forsvinner søvnproblemer når den bakenforliggende årsaken behandles. Det er imidlertid ikke alltid like lett å finne en spesifikk årsak til sønnavskene, eller årsaken har forsvunnet, bare symptomet er igjen. Jeg vil her beskrive ulike ikke-farmakologiske behandlingsprinsipper som er aktuelle ved insomni. Disse er spesielt effektive ved primære insomnier, men kan også benyttes ved enkelte sekundære insomnier, da gjerne sammen med annen terapi (Morin 1993). Listen bør ikke oppfattes som komplett, men jeg har valgt å konsentrere meg om noen behandlingsprinsipper som er spesielt effektive og godt vitenskapelig dokumenterte.

### Søvnregulering

For å effektivt behandle pasienter med søvnproblemer trenger man å ha en god forståelse av hvordan søvn reguleres. Sentralt her står samspillet mellom homeostatisk faktor, sirkadian faktor og vaner/atferdsfaktorer (Ursin 1996). Kortfattet fortalt er det slik at søvnlengden ikke bestemmes av hvor lenge det er siden man sov sist.

Døgnrytmen (sirkadian faktor) bestemmer i hovedsak hvor mange timer man sover, og hvor trett man er når man legger seg. Dette betyr at søvnlengden varierer betydelig etter når på døgnet man legger seg, nesten helt uavhengig av hvor lenge man har vært våken. Antall timer i våken tilstand bestemmer imidlertid hvor dypt man sover. Homeostatisk faktor bygger seg opp mens man er våken, og søvnen blir dypere (mer langsomme deltabølger) jo lenger det er siden

man sov sist. Samspillet mellom den homeostatiske og sirkadiane faktoren er derfor vesentlig for søvnregulering, og denne forståelsen benyttes i moderne søvnbehandling. Vaner og atferdsfaktorer regulerer imidlertid også hvordan og når man sover. Sengetiden er ikke nødvendigvis i overensstemmelse med når man er trett. Faktisk viser forskning at man er mindre trett om kvelden enn tidligere på dagen, som for eksempel sent på ettermiddagen (Dijk og Czeisler 1994). Likevel legger man seg stort sett til samme tid hver kveld, fordi man vet at man trenger et visst antall timer med søvn for å fungere neste dag. Søvnen er veldig avhengig av slike faste vaner. For å understreke betydningen av atferdsfaktorer kan vi tenke oss en nattarbeider. Midt på natten tilsier både den homeostatiske og den sirkadiane faktoren at han burde sove, likevel klarer nattarbeideren å holde seg våken ved hjelp av ulike atferdsfaktorer som for eksempel inntak av kaffe, bevegelse, samtale med andre osv. Atferdsfaktorer, eller mangel på slike, kan også forklare at noen kan sovne under en kjedelig forelesning i et mørkt rom kl 10 om formiddagen, selv om både den homeostatiske og den sirkadiane faktoren tilsier at det skulle være lett å holde seg våken. Redusert sensorisk input forklarer den uimotståelige trettheten i slike sammenhenger.

### Søvnloggbøker

For å kunne behandle søvnproblemer på en best mulig måte er søvnloggbøker (Tabell 1) svært nyttige, og ofte uunnværlige. Søvnloggbøker benyttes til å få et klart bilde av pasientens subjektive søvn, og man benytter denne informasjonen i tilrettelegging av behandling. I tillegg er føring av søvnloggbøker nyttige i oppfølgingen av pasienten, hvor en eventuell bedring kan følges fra uke til uke. Sentralt her står utregning av søvn-

effektiviteten. Søvn effektiviteten er definert som total søvntid dividert på tid i sengen multiplisert med 100 %. Normalt ligger søvn effektiviteten på over 85 %, dvs man aksepterer at 15 % av tiden i sengen tilbringes i våken tilstand (Morin 1993). I pasientbehandling er det godt samsvar mellom subjektivt bedre søvn og en økning i utregnet søvn effektivitet. Jeg mener at utfylling av søvndagbøker er like viktige for effektiv søvnbehandling som PEF-målinger er for effektiv behandling av obstruktive lungelidelser. Min erfaring er at også pasientene synes føring av søvndagbøker er nyttig, og enkelte forteller at de endrer syn på sine søvnproblemer etter dette. For å implementere bruk av søvndagbøker i allmennpraksis kan innføring av en refusjonstakst være nyttig, slik vi har sett det ved depresjonsskalaer, PEF-målinger og lignende.

## Behandlingsalternativer

### Søvnhygieneråd

Dette er generelle leveregler for god søvn. I Tabell 2 (modifisert fra Zarcone 1994) er rådene inndelt etter om de i hovedsak påvirker den homeo-statiske faktoren, den sirkadiane faktoren, eller vaner/atferdsfaktorer. Rådene dreier seg om å sørge for en viss oppbygging av søvnbehov, å

## Tabell 2. Søvnhygiene

### Råd for å ta vare på oppbygget søvnbehov

- regelmessig mosjon, avslutt minst 3 t før sengetid
- unngå søvn om dagen (evtuelle middagslur < 20 min)
- ikke opphold deg i sengen lenger enn forventet sovetid

### Råd for å bevare god døgnrytme

- stå opp til omtrent samme tid hver dag, også i helger
- få minst 1/2 time med dagslys daglig, helst tidlig om morgenen (innen 2 t etter at du har stått opp)
- unngå sterkt lys dersom du må opp om natten

### Råd for å redusere aktivisering om kvelden og natten

- unngå kaffe, te og cola etter kl. 17. Stump røyken
- unngå kraftig mosjon siste timer før sengetid
- unngå å være sulten/innta tungt måltid ved sengetid
- bruk soverommet til å sove i, ikke til arbeid
- lag deg et sengetidsrituale
- sørg for mørke, ro og moderat temperatur på soverommet. Bruk evtuelle maske og øreplugg
- ikke se på klokka hvis du våkner om natten
- lær deg en avspenningsteknikk, bruk den ved oppvåkninger
- sett av en "problemtime" om ettermiddagen/tidlig kveld

Unngå regelmessig bruk av hypnotika og alkohol

Tabell 1

## SØVNDAGBOK

Navn: \_\_\_\_\_ Spørsmål 1 og 2 fylles ut før sengetid, resten av skjemaet fylles ut om morgenen. Husk å notere dato.

	Eksempel 5.5.2000	Mand-Tirs	Tirs-Ons	Ons-Tors	Tors-Fre	Fre-Lør	Lør-Søn	Søn-Man
1. Hvor lenge har du fungert i løpet av dagen? 1 = veldig bra, 2 = bra, 3 = verken dårlig, 4 = dårlig, 5 = veldig dårlig.	4							
2. Jeg tok en hånd fra kl. ___ til kl. ___ (notér tidspunktene for alle håndene).	16-16.30 og 18.15-18.30							
3. Jeg tok ___ mg med sovemedisin og/eller ___ glass med alkohol som hjelp til å sove.	7,5 mg Trorvane							
4. Jeg gikk til sengs kl. ___ og skrudde av lyset kl. ___.	22.30 23.00							
5. Etter at lyset var skrudd av, sovnet jeg på ___ minutter.	45 min							
6. Hvor mange ganger våknet du i løpet av natten?	3							
7. Oppvåkningene var på ___ minutter (oppgi antall minutter for hver oppvåkning).	15, 30, 80							
8. Jeg våknet endelig opp kl. ___ (notér tidspunktet du våknet opp uten å få sove igjen).	06.15							
9. Jeg stod opp kl. ___.	06.40							
10. Siste natt søvn totalt sett var ____, 1 = veldig lett, 2 = lett, 3 = middels, 4 = dyp, 5 = veldig dyp.	1							

spektere døgnrytmen, og å unngå høy aktivisering om kvelden og natten. Det er viktig at pasienter med dårlig søvn forstår viktigheten av disse rådene. Å stå opp til samme tid søndag som hverdag, kan høres lite attraktivt ut for noen, men pasienter med dårlig søvn er ofte villige til å ofre visse «gleder» hvis det medfører bedre søvn. I behandlingsøymed har det lite for seg å kun dele ut en slik stensil med søvnhygieneråd, og overlate resten til pasienten (Morin 1993, Morin et al. 1994). Man må plukke ut de rådene som er aktuelle for hver enkelt pasient (Hauri 1993). Det kreves derfor en nøye kartlegging av pasientens livsførsel. Det er viktig at behandleren bruker tid på å forklare rasjonale bak rådene.

### Stimuluskontrollbehandling

Stimuluskontrollbehandling går ut på å korrigere uheldig søvnatferd, og å styrke assosiasjonen mellom søvn og seng (Bootzin 1972). Pasienten får et sett med instruksjoner som skal følges nøyaktig (Tabell 3). Det understrekes at sengen skal brukes til å sove i. Får man ikke sove, skal man stå opp, gå ut av soverommet, og ikke returnere til sengen før man igjen er trett. Tidspunktet for å stå opp om morgenen er bestemt på forhånd, og skal ikke justeres etter hvor mye søvn pasienten reelt får hver natt. Denne behandlingsformen krever en motivert pasient som klarer å følge instruksjonene. Behandlingen er krevende, og ofte sees en forverring av søvnplagene de første 1–2 ukene før bedring inntreffer. Det er viktig å forberede pasienten på dette. I følge en metaanalyse (59 behandlingsundersøkelser; 2102 pasienter) var stimuluskontrollbehandling den mest effektive

#### Tabell 3. Stimuluskontrollbehandling

- Gå til sengs kun når du er trett/søvnig.
- Får du ikke sove innen 15 minutter, stå opp og gjør noe annet til du igjen blir trett. Gjelder også ved oppvåkninger om natten. Dette gjentas så ofte som nødvendig natten gjennom.
- Stå opp til samme tid hver dag, uavhengig av antall timer med søvn.
- Sengen/soverommet brukes for søvn og sex. Ikke les, spis eller se TV i sengen.
- Sov ikke om dagen (forstyrrer døgnrytmen)

behandlingsformen (Morin et al. 1994). Resultatene av slik behandling viser at rundt 80 % av pasientene rapporterer bedre søvn. Det ser også ut til at effekten av behandling vedvarer etter avsluttet behandling (Morin et al. 1994).

### Søvnrestriksjon

Mange pasienter med dårlig søvn kompenserer med å tilbringe lang tid i sengen, i håp om å få sove, og iallfall få noe hvile. Faktisk er det ikke uvanlig at pasienter med rundt fem timers nattesøvn ligger i sengen i 9–10 timer. Dette ansees som en viktig faktor i opprettholdelse av søvnvanskene. Søvnrestriksjon tar sikte på å redusere tiden i sengen, til den tiden pasienten reelt sover (Spielman et al. 1987). Behandleren benytter søvndagboken til å regne ut hvor lang tid pasienten sover, man bør ikke stole på hva pasienten selv tror er søvnlengden. Man bør uansett ikke redusere tid i sengen til under 4–5 timer (Morin 1993). Hvis den utregnede søvnlengde per natt er på fem timer, begrenses pasientens tid i sengen til fem timer. Man bestemmer seg for når man ønsker å stå opp, og regner seg tilbake til korrekt sengetid, for eksempel legge seg kl. 02 og stå opp kl. 07. Tiden pasienten får oppholde seg i sengen justeres fra konsultasjon til konsultasjon basert på endringer i søvneffektiviteten (monitort ved hjelp av søvndagbøker). Er søvneffektiviteten over 85 % økes tid i sengen med 15 minutter (Morin 1993). Hvis søvneffektiviteten er under 85 % kan man redusere tid i sengen med 15 minutter eller velge å fortsette uendret. Som man kan forstå, er denne behandlingen krevende for pasientene. Ofte forverres søvnen initialt, før bedring inntreffer. Det er viktig å forberede pasienten på dette. I følge ovennevnte metaanalyse er resultatene av søvnrestriksjon på nivå med stimuluskontrollbehandling (Morin et al. 1994).

### Avspenningsteknikker

Avspenningsbehandling tar sikte på å redusere somatisk eller mental aktivisering. Det finnes ulike typer for avspenning, som for eksempel progressiv avspenningstrening, autogen trening (Alnæs 1999), mental avspenning og meditasjon. Fysioterapeuter og annet helsepersonell benytter

ofte slike metoder. Effekten er veldokumentert, men ser ikke ut til å gi like gode resultater som stimuluskontrollbehandling og søvnrestriksjon (Morin et al. 1994). Slik avspenningsbehandling er gjerne best egnet til engstelige insomnipasienter med økt fysiologisk og kognitiv aktivering.

### Lysbehandling

Lys regulerer døgnrytmen, og lysbehandling har derfor en spesiell plass i behandling av døgnrytmeforstyrrelser (Bjørvatn og Holsten 1997). Lys har neppe effekt på søvn per se. Mange pasienter med kronisk insomni kan ha en komponent av døgnrytmeforstyrrelse i sin symptomatologi, og da kan lysbehandling være aktuelt, gjerne kombinert med annen behandling. Lysbehandling omtales grundig under artikkelen om jet lag, skiftarbeid, og søvnfaseforstyrrelser.

### Sammenfatning

I klinisk praksis kombineres ofte ulike behandlingsprinsipper (Neckelmann 1996). I egen praksis har jeg god erfaring med en kombinasjon av stimuluskontrollbehandling og søvnrestriksjon. Ved kronisk primær insomni kan man forvente en betydelig forbedring av søvnen ved slik strukturert ikke-farmakologisk behandling, der de fleste pasienter responderer. Forskningsdata understreker også at kombinert ikke-farmakologisk terapi har god effekt ved kronisk insomni i alle aldre (Morin 1993, Morin et al. 1999, Bjørvatn 2000). En motivert pasient er en forutsetning for at ikke-farmakologisk behandling skal lykkes. Stimuluskontrollbehandling og søvnrestriksjon er krevende behandlingsopplegg for pasienten. Ofte forverres søvnen initialt. Slik behandling er derfor vanskelig å gjennomføre hos pasienter som kun kommer på kontoret for å få hypnotika, og som ikke er interessert i egeninnsats. Her gjelder det å gi grundig informasjon om ulemper ved langvarig hypnotikabruk, samt å motivere pasienten for annen type behandling. Det ble nylig publisert en randomisert kontrollert undersøkelse som sammenliknet effekten av farmakoterapi og atferdsterapi (kombinert stimuluskontroll, søvnrestriksjon, søvnhygiene og kognitiv terapi) hos pasientgruppen over 55 år. Både farmakote-

rapit og atferdsterapi var effektive initialt, men den positive behandlingseffekten vedvarte kun for gruppen som fikk atferdsterapi (Morin et al. 1999). Oppfølgingstiden var på to år.

### Referanser

- Alnæs R. Autogen trening. Autohypnoide metoder. Kristiansand: Høyskoleforlaget, 1999.
- Bjørvatn B, Holsten F. Lysbehandling ved jet lag, nattarbeid og søvnlidelser. *Tidsskr Nor Lægefor* 1997; 117: 2489–92.
- Bjørvatn B. Do non-pharmacological interventions help chronic insomniacs? 8. Scandinavian Sleep Research Congress, 1999. Abstract.
- Bjørvatn B. Langvarige søvnvansker – kan de behandles? *Tidsskr Nor Lægefor* 2000; 120: 579–82.
- Bootzin RR. Stimulus control treatment for insomnia. *Proc Am Psychol Ass* 1972; 7: 395–6.
- Dijk D-J, Czeisler CA. Paradoxical timing of the circadian rhythm of sleep propensity serves to consolidate sleep and wakefulness in humans. *Neurosci Lett* 1994; 166: 63–8.
- Hauri PJ. Consulting about insomnia: a method and some preliminary data. *Sleep* 1993; 16: 344–50.
- Morin CM. *Insomnia: psychological assessment and management*. New York: Guildford Press, 1993.
- Morin CM, Colecchi C, Stone J, Sood R, Brink D. Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281: 991–9.
- Morin CM, Culbert JP, Schwartz SM. Nonpharmacological interventions for insomnia: a metaanalysis of treatment efficacy. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1172–80.
- Neckelmann D. Behandling av kronisk insomni. En anbefaling med særlig vekt på eldres problemer. *Tidsskr Nor Lægefor* 1996; 116: 854–9.
- Spielman AJ, Saskin P, Thorpy MJ. Treatment of chronic insomnia by restriction of time in bed. *Sleep* 1987; 10: 45–56.
- Ursin R. *Søvn. En lærebok om søvnfysiologi og søvn sykdommer*. Oslo: Cappelen Akademisk forlag 1996.
- Zarcone VP. *Sleep hygiene. I: Kryger MH, Roth T, Dement WC, red. Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1994, 542–548.

## Bensodiazepiner och bensodiazepinliknande hypnotika

JAN HEDNER

Bensodiazepiner introducerades 1960 i form av klordiazepoxid (Librium). I förhållande till de tidigare använda barbituraterna innebar introduktionen ett signifikant framsteg i form av ökad säkerhet vid läkemedelsanvändning i syfte att uppnå anxiolys och sedation. Snart därefter introducerades diazepam (Valium) vilket var det första bensodiazepin som marknadsfördes specifikt som ett hypnotikum. En lång rad studier har utförts i syfte att fastställa effekten av denna typ av läkemedel vid insomni. Den första sömnlaboratoriebaserade undersökningen publicerades 1965. Idag kan barbiturater och vissa icke-barbiturat, icke-bensodiazepiner, till exempel kloralhydrat generellt sägas ha spelat ut sin roll som hypnotika med tanke på den höga incidens av oönskade biverkningar, snabb toleransutveckling och/eller beroendutveckling som ses vid långtidsanvändning.

Den neutrala aminosyran gamma amino smörsyra (GABA) identifierades redan på 1960-talet som en konstituent i centrala nervsystemet. På senare tid har kunskapsmassan kring GABA-systemets struktur och funktion ökat dramatiskt. Med den ökade förståelsen om GABA<sub>A</sub>-receptorns uppbyggnad har vi erhållit nya potentiella måltavlor för hypnosedativa läkemedel. Vi har också vunnit en ökad förståelse av såväl traditionella bensodiazepinernas, som de nyare så kallade icke-bensodiazepinernas verkningsmekanismer. Den följande sammanställningen avser att sammanfatta dessa mekanismer samt farmakokinetiska data och effektdokumentation för hypnotika inom bensodiazepin- och icke-bensodiazepingruppen som för närvarande finns kommersiellt tillgängliga i Sverige och Norge.

### GABA<sub>A</sub>-receptorer – klassifikation och subtyper

GABA utgör en av de absolut vanligast förekommande signalsubstanserna i det centrala nervsystemet. Beroende på hjärnregion, utnyttjar cirka 20–50% av alla synapser GABA som transmittor vilket antyder att en stor andel, om inte de flesta, står under GABAerg kontroll (1). Tre typer av membranbundna receptortyper kan nås av synaptiskt frisatt GABA. Dessa har på basen av funktionella och farmakologiska egenskaper klassificerats som GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub> och GABA<sub>C</sub>. I nästan samtliga hjärnområden är GABA<sub>A</sub>-receptorn den mest frekvent förekommande typen. Den centrala komponenten i GABA-receptorn utgörs av en snabb, ligandstyrd kloridjonkanal. Vid aktivering av GABA eller olika receptoragonister ökar membranets genomsläpplighet för anjoner, framför allt kloridjoner, vilket orsakar en hyperpolarisation och reducerad excitabilitet hos mottagarneuronet. GABA<sub>A</sub>-receptorer innehåller allosteriska bindningsställen för bland annat bensodiazepiner, barbiturater och vissa steroidföreningar. Ligander som på detta sätt binder till receptorn inducerar en strukturell förändring av receptorn och därmed modifierad funktion. Såväl föreningar som ökar (agonistiska modulatorer) som attenuerar (inversa agonistiska modulatorer) GABA-inducerade GABA<sub>A</sub>-receptorströmmar är kända. Även substanser som hämmar effekten av agonistiska modulatorer (antagonistiska modulatorer) har beskrivits.

GABA<sub>A</sub>-receptorkomplexet utgörs av ett pentameriskt glykoprotein sammansatt av olika kombinationer av multipla polypeptidsubenheter. Till dags dato har man klonat 19 olika relaterade

GABA<sub>A</sub>-receptorsubenheter, alla kodade av olika gener. Minst fem strukturellt relaterade subenheterfamiljer (alfa, beta, gamma, delta, rho), de flesta med egna isoformer (benämnda alfa1, alfa2-alfa6, beta1, beta2-beta4, gamma1, gamma2, gamma3, etc.), har identifierats (2).

Sekvensidentiteten är cirka 70–80% inom varje subenheterfamilj. Det förefaller som om det i de flesta (men inte alla) GABA<sub>A</sub>-receptorer coexisterar åtminstone en alfa, beta- och gamma-subenhet. Den exakta sammansättningen av proteinsubenheter kommer att avgöra de fysiologiska och farmakologiska egenskaperna hos en given GABA<sub>A</sub>-receptor. Receptorpopulationen blir naturligtvis teoretiskt mycket heterogen och omfattande. Många GABA<sub>A</sub>-receptorer är okänsliga för bensodiazepiner och i själva verket kräver bensodiazepinkänslighet coexpression av en gamma2-subenhet tillsammans med alfa- och beta-subenheter. Bindningsegenskaperna för bensodiazepiner avgörs också av vilken typ av  $\alpha$ -subenhet som föreligger i receptorn. Den så kallade "bensodiazepin-typ I" ( $\omega$ 1) receptorn, som uttrycker hög affinitet för vissa bensodiazepinlika gifter som quazepam och cinolazepam och imidazopyridinerna zolpidem och alpidem, förefaller innehålla en alfa1-subenhet. Bensodiazepin-typ II-receptorn som uppvisar låg affinitet för dessa substanser innehåller alfa2- eller alfa3-subenheter. Även om båda receptortyper finns väl

representerade i hela hjärnan är de olika distribuerade. Medan typ I-receptorn är speciellt väl representerad i cerebellum, överväger typ II-receptorn i limbiska strukturer som hippokampus men även i spinala motorneuroner.

Om det vore möjligt att identifiera selektiva agonistiska modulatorer för specifika receptorer skulle man teoretiskt kunna uppnå mycket selektiva beteendemässiga effekter och därmed terapeutiska applikationer. Till exempel skulle en selektiv höjning av GABA<sub>A</sub> transmission på "rätt" typ av GABA<sub>A</sub>-receptor kunna innebära en separation av de anxiolytiska från de sedativa-hypnotiska och ataktiska egenskaper som karakteriserar klassiska bensodiazepiner. En selektiv reduktion av GABA<sub>A</sub> transmission skulle kunna innebära läkemedel med potentiell effekt på kognition, vigilans, minne och inlärningsprocesser men utan konvulsiva och ångestframkallande effekter. Dessa moderna aspekter på

**Tabell 1. Affinitet (K<sub>i</sub>, nM) till rekombinanta GABA<sub>A</sub>-receptorer för bensodiazepinliknande läkemedel**

Substans	$\alpha$ 1 $\beta$ 2 $\gamma$ 2	$\alpha$ 2 $\beta$ 1 $\gamma$ 2	$\alpha$ 5 $\beta$ 3 $\gamma$ 2	$\alpha$ 6 $\beta$ 2 $\gamma$ 2
	Typ 1	Typ 2		
Zaleplon	66±11	830±149	2550±600	>100 000
Zolpidem	14±0,8	131±54	>20 000	>20 000
Zopiklon	19±6	33±9	>20 000	>20 000

**Tabell 2. Farmakokinetisk översikt**

Kemisk klass	Läkemedel	Dosintervall (mg)	Plasma/protein-binding (%)	Biologisk tillgängligh. (%)	Distrib. volym (L/kg)	Aktiva metabol.	T <sub>1/2</sub>
<i>Benzodiazepin</i>							
Långverkande (>24 timmar)	nitrazepam	5, 10	85-90	80	1,6-2,6	0	25
Medellångverkande (6-24 timmar)	flunitrazepam	0,5, 1,0	80	85	4	+	13-19
Kortverkande (>6 timmar)	triazolam	0,125, 0,25	80-90	60	ca. 0,7	+	1,8-5,9
<i>Benzodiazepin-liknande</i>							
Cyclopyrrolon	zopiklon	5, 7,5	45-80	80	1,3	+	4-6
Imidazopyridin	zolpidem	5, 10	92	ca. 70	0,5	0	1,5-3,2
Pyrazolo-pyrimidin	zaleplon	5, 10	60	30	4-6	0	1,0-1,4

0 = inga aktiva metaboliter, + = aktiva metaboliter förekommer

GABAerg receptorfarmakologi har inledningsvis börjat appliceras vid framtagningen av så kallade "bensodiazepinliknande" hypnotika. En jämförelse mellan de olika preparatens relativa bindingsaffinitet visar att åtminstone läkemedlen zolpidem och zaleplon sannolikt uttrycker en viss selektivitet för GABA<sub>A</sub>-receptorn av alfa1-beta2-gamma2-subtyp.

### Långverkande bensodiazepiner

Nitrazepam genomgår en förhållandevis långsam absorptionsfas på cirka två timmar men som kan variera mellan 0,7 och 6 timmar. Den biologiska tillgängligheten är cirka 80% och plasmaproteinbindningsgraden överstiger 85%. Två huvudsakliga metaboliter, 7-aminonitrazepam och 7-acetamidonitrazepam, har beskrivits men dessa har troligtvis ingen betydelse för effekthalveringstiden. Genomsnittlig eliminationshalveringstid som har angivits till cirka 25 timmar var förlängd från 20 till 28 timmar i en grupp av äldre (3). Ökad distributionsvolym hos kvinnor och överviktiga kan vara associerad med förlängd elimineringstid.

### Medellångverkande bensodiazepiner

Maximal plasmakoncentration av flunitrazepam uppnås inom 1-1,5 timmar efter administration. Biologisk tillgänglighet är cirka 85% och plasmaproteinbindningsgraden cirka 80%. Efter en snabbare distributionsfas uppvisar flunitrazepam en långsammare eliminationsfas med en halveringstid som varierar mellan 13 och 19 timmar. Det har rapporterats att en desmetylerad metabolit är biologiskt aktiv men denna har troligen ringa betydelse för effekthalveringstiden. Eliminationshalveringstiden påverkades endast i måttlig grad vid samtidig leversjukdom men kan möjligen vara förlängd hos överviktiga och hos kvinnor på grund av ökad distributionsvolym.

### Kortverkande bensodiazepiner

Det kortverkande bensodiazepinpreparatet triazolam absorberas relativt snabbt för att nå maximal plasmakoncentration cirka en till två timmar efter dosintag. Plasmaproteinbindningsgraden varierar mellan 80 och 90%. Triazolam metabo-

liseras i huvudsak till två lipidlösliga hydroxymetaboliter som är biologiskt aktiva men som sannolikt har kortare halveringstid (cirka 3,8 timmar) än modersubstansen. Eliminationshalveringstiden har angivits till 1,8–5,9 timmar och är förlängd vid samtidig leversjukdom (4). Halveringstiden förefaller dock vara väsentligen oförändrad vid upprepad dosering och hos äldre i kontrollerade studier.

### Zopiklon

Zopiklon är en cyklopyrrolon. Substansen, som föreligger i racemisk form, absorberas snabbt och har en cirka 80%-ig biotillgänglighet. Graden av plasmabindning rapporteras vara mellan 45 och 80%. Zopiklon genomgår en snabb och omfattande distribution till kroppens vävnader inklusive hjärnan och utsöndras i urin, saliv och bröstmjölk. Zopiklon genomgår delvis metabolism i levern till ett inaktivt N-demetylerat derivat och en aktiv N-oxidmetabolit. Cirka 50% av administrerad dos utsöndras i dekarboxylerad form via lungorna. Mindre än 7% utsöndras i oförändrad form i urin. Terminal halveringstid har angivits till 3,5–6,5 timmar (5). Eliminationshastigheten är nedsatt hos äldre och halveringstiden ökade från 5,1 till 8,1 timmar. Hos patienter med nedsatt leverfunktion var halveringstiden 8,4 timmar.

### Zolpidem

Zolpidem som är ett imidazopyridin har en 70%-ig absolut biotillgänglighet. Plasmaproteinbindningsgraden är 92%. Absorptionen är förhållandevis snabb och maximal plasmakoncentration uppnås mellan 0,75 och 2,6 timmar efter dosintag. Zolpidem metaboliserar delvis via leverns cytokrom P450-system (CYP 3A4). Terminal halveringstid har rapporterats mellan 1,5 och 3,2 timmar (6) och farmakokinetiken är oförändrad vid upprepad dosering. Clearance är dock nedsatt hos äldre där i medeltal 80% förhöjd maximal plasmakoncentration har beskrivits. Eliminationshalveringstiden är förlängd vid samtidig leversjukdom. Elimination sker i form av inaktiva metaboliter via urin och feces.

## Zaleplon

Zaleplon är en så kallad pyrazolopyrimidin. Absorbtionen är snabb och maximal plasmakoncentration uppnås efter 0,9 till 1,3 timmar efter dosintag. Zaleplon metaboliseras i huvudsak vid via cytokrom CYP 3A4 till en inaktiv desetylmetabolit. Farmakokinetiken förefaller vara icke-dosberoende och är inte påtagligt förändrad hos äldre. Terminal halveringstid varierar mellan 1,0 och 1,4 timmar (6). Eliminationshalveringstiden torde vara förlängd vid samtidig leversjukdom.

## Effektstudier vid insomni

### Bensodiazepiner

Bensodiazepinernas hypnotiska effekt är mycket väldokumenterad. Samtliga preparat leder till en förkortning av sömnlattens samt ökad total sömntid och förbättrad sömneffektivitet (Tabell 3).

Effekten på total sömntid och sömneffektivitet är som kan förväntas minst uttalad efter ett *kortverkande* bensodiazepin som triazolam. Andelen stadium I och deltasömn tenderar att minska medan andelen stadium II-sömn ökar. Samtliga bensodiazepiner reducerar och senarelägger REM-sömn. Detta kan efter längre tids användning och abrupt utsättning leda till så kallad REM-rebound vilket innebär en kraftig ökning av andelen REM-sömn.

Samtliga tillgängliga bensodiazepiner, det *kortverkande* triazolam, det *medellångverkande*

flunitrazepam och i viss mån det *långverkande* nitrazepam har i omfattande grad dokumenterats som referenssubstanser i studier av de nyare icke-bensodiazepinerna. Flunitrazepam och nitrazepam har framför allt använts vid insomnibesvär av typ bristande sömnunderhåll och tidigt uppvaknande. Vid intag före sänggående uppnås denna effekt i större utsträckning än vad som är fallet efter *kortverkande* preparat. Både flunitrazepam och nitrazepam har tveklöst en potentiellt negativ effekt på dagtidsvigilans på grund av sin långa halveringstid (7). Denna effekt har dokumenterats i flera jämförande studier med icke-bensodiazepiner (tabell 4, se även nedan). Vid upprepad dosering av framför allt nitrazepam, men troligtvis också flunitrazepam, kan man dessutom förvänta sig att det sker en ackumulatoin. Det kan tilläggas att den dagtidsanxiolytiska effekt som kan förväntas efter *medellångverkande* och *långverkande* bensodiazepiner ibland kan utnyttjas kliniskt.

Den direkta toxiciteten av bensodiazepiner är låg. Bieffekter som uppträder, framför allt vid högre doser och längre tids användning, omfattar dagtidssedation, reboundinsomni och antero-grad amnesi. Missbrukspotentialen vid bensodiazepinanvändning är inte oföraktlig men ändå förhållandevis låg (se vidare beroendeavsnittet) så länge korta behandlingsperioder används. Vid regelbunden användning under längre tid ökar risken för toleransutveckling mot den hypnotiska

Tabell 3. Effekter på olika sömnvariabler (avser gängse rekommenderade doser)

Kemisk klass	Läkemedel	Sömnlattens	Total sömntid	Deltasömn (St. 3-4%)	REM-sömn (%)	Sömnkvalitet
<i>Benzodiazepin</i>						
Långverkande (>24 timmar)	nitrazepam	minskar	ökar	minskar	minskar	förbättrad
Medellångverkande (6-24 timmar)	flunitrazepam	minskar	ökar	minskar	minskar	förbättrad
Kortverkande (<6 timmar)	triazolam	minskar	ökar	minskar	minskar	förbättrad
<i>Benzodiazepin-liknande</i>						
Cyclopyrrolon	zopiklon	minskar	ökar	ökar	oförändrad	förbättrad
Imidazopyridin	zolpidem	minskar	ökar	ökar	oförändrad	förbättrad
Pyrazolo-pyrimidin	zaleplon	minskar	ökar el. oförändrad	ökar*	oförändrad*	förbättrad

\* Vid höga doser (40-60 mg) har ökad deltasömn och reducerad REM-sömn rapporterats

effekten och abstinensfenomen kan uppträda vid plötslig dosreduktion. Det har hävdats att denna typ av tolerans kan utvecklats snabbare (1–2 veckor) efter *kort- och medellångverkande* bensodiazepiner jämfört med vad som är fallet efter de *långverkande* preparaten där benägenheten till bibehållen effekt under längre tid är större (8).

### Zopiklon

Zopiklon är ett bensodiazepinlik hypnotikum med sannolikt mindre uttalad selektivitet för alfa1-beta2-gamma2-subtypsreceptorn jämfört med övriga preparat i gruppen (Tabell 1). Zopiklon reducerar sömnlåtens och minskar antalet nattliga uppvaknanden samt ökar total sömntid vid insomni. Andelen stadium I-sömn förefaller minska till förmån för stadium II-sömn (Tabell 1). Deltasömn kan öka men sannolikt i marginell utsträckning medan andelen REM-sömn förblir oförändrad (9). I jämförande effektstudier (10) hos äldre insomnipatienter (dos 7,5 mg) har zopiklon visats ha en hypnotisk effekt jämförbar med triazolam 0,25 mg, nitrazepam 5

mg och det långverkande bensodiazepinpreparatet flurazepam 15 mg. Dessa dosjämförelser gäller väsentligen också yngre individer där också en effekt på de flesta sömnvariabler jämförbar med flunitrazepam 2 mg har visats.

Tidiga jämförande studier mot bensodiazepiner visade mindre uttalade negativa effekter på psykomotorkapacitet och mental aktivitet morgonen efter dosintag. Zopiklon resulterade i en dubbelblind, randomiserad fyraveckors studie avseende multipla insomni-relaterade variabler hos 1507 patienter en jämförbar eller större andel responders jämfört med flunitrazepam och triazolam (11). I denna studie kunde man inte påvisa någon påtaglig grad av reboundinsomni efter avslutad behandling, men detta har visats i andra kontrollerade studier. Risken för toleransutveckling vid zopiklonbehandling förefaller förhållandevis låg. Fysiskt beroende har inte påvisats i kliniska studier men har dokumenterats i isolerade spontanrapporter. En specifik biverkan för zopiklon är en smakbiverkan (bitter eftersmak) som dock har varit relativt infrekvent (3,6%) i kliniska uppföljningsstudier.

Tabell 4. Önskade effekter av bensodiazepiner och bensodiazepinliknande hypnotika

Kemisk klass	Läkemedel	Hang-over-effekt	Rebound-insomni	Tolerans-utveckling*	Beroende/missbruk	Övrigt
<i>Benzodiazepin</i>						
Långverkande (>24 timmar)	nitrazepam	+++	+	+	++	Uttalad risk för dagtidssedation
Medellångverkande (6-24 timmar)	flunitrazepam	+ / ++	++ / +++	++ / +++	++	Grad av hang-over-effekt dosrelaterad
Kortverkande (<6 timmar)	triazolam	0 / +	+++	+++	++	Gradvis utsättning kan minska grad av reboundfenomen
<i>Benzodiazepin-liknande</i>						
Cyclopyrrolon	zopiklon	+	+ (+)	+	(+)	Ökad biverkningsrisk om dos >7,5 mg
Imidazopyridin	zolpidem	0 / +	0	+	(+)	
Pyrazolo-pyrimidin	zaleplon	0	0 / +	EK	EK	Otillräcklig klinisk dokumentation

0 = ingen effekt, + = mild effekt, ++ = moderat effekt, +++ = uttalad effekt, EK = ej känd

+ = ingångsam toleransutveckling (3 veckor-månader), ++ = snabb toleransutveckling (1-2 veckor), +++ = tolerans utvecklas mycket snabbt (dagar)

Vanligen rekommenderad dos av zopiklon vid behandling av insomni hos vuxna är 7,5 mg. Dosen bör reduceras vid behandling av äldre och hos patienter med nedsatt leverfunksjon. Dokumentasjonen for anvending hos barn er bristfällig.

### Zolpidem

Zolpidem registrerades som första bensodiazepin-lika hypnotika med selektiv GABA<sub>A</sub>-receptor-binding (se ovan). Som fördelar med denna selektivitet har hävdats en mindre uttalad muskelrelaxerande och anxiolytisk effekt. Graden av selektivitet är dock sannolikt avhengig dos och såväl antikonvulsiv som muskelrelaxerande effekt har noterats vid högre doser. Det har också hävdats att selektivitet skulle innebära en mindre uttalad tolerans och missbrukspotential (12), men inte heller detta är med sikkerhet fastställt. Till exempel det långverkande bensodiazepinderivatet quazepam som uttrycker en motsvarande selektivitet oppvisar bieffekter liknande dem som ses hos icke-selektiva bensodiazepinpreparat med lång halveringstid.

Zolpidem har i en stor mængd studier visats forkorta sömnlattens och öka total sömntid vid insomni. Sömnkvaliteten förefaller förbättras och de flesta men inte alla studier visar ett minskat antal nattliga oppvaknanden. Jämförande effektstudier tyder på en hypnotisk effekt jämförbar med triazolam och möjligen även flunitrazepam. Andelen REM-sömn förefaller inte påverkas negativt och deltasömn förblir oförändrad eller ökar marginellt (Tabell 3). Graden av hang-over-effekt är låg och i enlighet med den korta halveringstiden påverkas inte kognitiv funksjon eller dagtidskapacitet i påtaglig grad med tillgängliga mätinstrument (Tabell 4). Förekomsten av minnesstörning och nedsatt psykomotorfunksjon var mycket låg sex till åtta timmar efter intag och jämförbar med den som sågs efter triazolam. Det förefaller inte finnas någon uttalad reboundeffekt efter utsättning av zolpidem. En behandlingsperiod på 14 dagar inducerade inte mätbara förändringar under tre dygn efter utsättning i en sömnpolygrafisk studie (13). Jämfört med triazolam (0,5 mg) gav zolpidem i en dos av 10 mg

lägre grad av reboundinsomni även om dosjämförelsen kan hävdas vara haltande.

Långtidseffektiviteten av zolpidem har utretts i undersökningar som sträcker sig över längre perioder än vad som utgör gängse rekommendation vid insomnibehandling. Polygrafiskt dokumenterade effekter vid insomni bibehölls i oförändrad grad under 35 nätter i en dubbelblind placebo-kontrollerad multicenterstudie (14). I två singelblinda studier över sex månader visade också frånvaro av toleransutveckling hos insomnipatienter i öppen vård respektive bibehållen hypnotisk effekt hos en mindre grupp äldre patienter i psykiatrisk vård. Den möjlige risken for tillvænning utvärderas på annan plats i denna workshop.

Vanligt rekommenderad dos av zolpidem vid behandling av insomni hos vuxna är 10 mg. Hos eldre (>65 år) rekommenderas 5 mg. Dosreduksjon skall ske vid nedsatt leverfunksjon. Dokumentasjonen for anvending hos barn er bristfällig.

### Zaleplon

Zaleplon är ett nytt bensodiazepinlikt hypnotikum som liksom zolpidem oppvisar selektivitet for GABA<sub>A</sub>-receptoren av alfa1-beta2-gamma2-subtyp (Tabell 1). I rekommenderte dosområdene hos patienter med insomni forkortas sömnlattens og latens till deltasömn medan sömneffektiviteten økade og en tendens till økning av deltasömn noterades framfor allt under første delen av natten (Tabell 3). Høge doser av zaleplon (40–60 mg) var assosierede med en reduksjon av REM-sömn. Forkortningen av insomningslattens efter 10 mg zaleplon var jämförbar med den som sågs efter 0,25 mg triazolam (15). Total sömntid tenderar att øke efter zaleplon i studier med polygrafisk sömndokumentation men ikke genomgående i studier som anvender sig av sjelvs-kattade data. Reduksjonen av antallet nattlige oppvaknanden förefaller vara svag og mindre uttalad efter zaleplon jämfört med zolpidem, en effekt som sannolikt kan förklarav av läkemedlets farmakokinetiske egenskaper. Forkortningen av insomningstid är dosberoende i intervallet fem till 20 mg og förefaller bibehållas under en behand-

lingstid av minst fyra veckor. Korttidsstudier av säkerhet, effekt och tolerabilitetsstudier har inte visat tecken på tolerabilitets- eller reboundfenomen.

Farmakokinetiska data visar ett snabbt upptag och en terminal halveringstid på cirka en timme. Denna korta halveringstid har hävdats kunna innebära fördelar i form av mindre uttalad grad av dagtidssedation. Jämförande studier hos friska frivilliga (6) omfattande själv- och observerskattad sedation, digital symbol substitution test (DSST), minnesfunktion samt EEG aktivitet i beta-frekvens området antyder en mindre uttalad påverkan fyra timmar efter dosintag efter zaleplon 10 och 20 mg jämfört med zolpidem 10 och 20 mg. Ökningen av beta-EEG-aktiviteten var exponentiellt relaterad till reduktionen av DSST-score. Således skulle dessa dynamiska data kunna relateras till den kortare halveringstiden. En jämförande studie i bilförarmiljö (16) kunde ej skilja zaleplon 10 eller 20 mg från placebo medan zopiklon 7,5 mg var associerat med en försämring fem timmar efter dosintag.

Rekommenderad dos av zaleplon vid behandling av insomni hos vuxna är 10 mg.

Dokumentation hos barn saknas.

Långtidserfarenhet saknas.

## Oönskade effekter

### Sedation och resteffekter

De vanligaste biverkningarna vid bensodiazepin-användning är relaterade till läkemedlets sederande effekter. Generellt gäller att denna typ av biverkningar är dosberoende och avhängiga halveringstiden. I enlighet med vad som angivits ovan talar jämförande studier att medel med längre verkningsduration givna i högre dos tenderar att resultera i en mer uttalad hang-over effekt i form av dagtidssedation och inskränkning av såväl koncentrations- och reaktionsförmåga som prestationskapacitet (Tabell 4).

Minnestörningar i form av anterograd amnesi har beskrivits för såväl bensodiazepiner som för de bensodiazepinliknade substanserna och finns i det svenska biverkningsregistret (SWE-DIS) för triazolam samt zolpidem och zopiklon. Det har hävdats att dessa störningar är vanligare

efter intag av substanser som karaktäriseras av snabbt upptag och tillslag. En annan bieffekt som associerats med framför allt kortverkande bensodiazepinpreparat är ökad förekomst av ångestsymtom dagtid. Denna typ av biverkning har till biverkningsregistret även rapporterats för zolpidem och zopiklon.

Det har hävdats att de muskelrelaxerande effekterna kan vara mer uttalade för bensodiazepiner jämfört med de bensodiazepinliknade substanserna och att detta hos framför allt äldre patienter skulle kunna innebära nattlig muskelsvaghet, ataxi och därmed en ökad risk för nattliga fallolyckor. Andra data antyder att sedationsgraden är av större betydelse och att bensodiazepiner med längre halveringstid skulle medföra högre risk för dessa olyckor jämfört med de kortverkande preparaten (17). Flertalet av det 50-tal epidemiologiska observationstudier som publicerats inom detta område har dock kritiserats på grund av metodologiska problem med associerade confounders (18) och sambandet mellan sedativa-hypnotiska läkemedel och ökad frekvens fallolyckor med frakturer är ännu ej helt klarlagt.

### Risker vid sömnapné och kronisk obstruktiv lungsjukdom

De respirationsdeprimerande egenskaperna hos bensodiazepiner är svaga men kan ha en negativ betydelse hos vissa utsatta patientgrupper.

Obstruktiv sömnapné har visats kunna generellt provoceras efter bensodiazepiner hos äldre patienter och hos i övrigt asymtomatiska individer.

Förändringen är dock ganska ringa i absoluta termer med endast marginell ökning av antalet nattliga apneer (19). Andra kontrollerade undersökningar har inte påvisat någon försämring av mild till måttlig obstruktiv sömnapné efter medellångverkande och långverkande bensodiazepiner. Det finns dock fallrapporter med mera uttalad försämring hos enskilda patienter (20). Den apnéprovocerande effekten påminner om den som ses efter alkohol i denna patientgrupp och har antagits bero på en minskning av tonus i övre luftvägsmuskulatur snarare än en andningsinhiberande effekt. Den senare effekten skulle dock möjligen kunna förklara den paradoxala

positiva effekt av bensodiazepiner som noterats ved vissa former av central sømnapné (21). Centrala apneer av den typ som forekommer ved Cheyne-Stokes-andning har assosierats med en redusert kemoreseptortrøskel (potentierad kemoreflex) som underholder apneerna. En attenuering av reflexen efter bensodiazepiner reduserer mengden apneer.

Den kliniske anvendningen av bensodiazepiner hos pasienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom er sannolikt mykje omfattande. Litteraturen er dock motsagande og medan en depresjon av såvel hypoxisk som hyperkapnisk ventilasjonssvar har visats i denna pasientgruppe finns det andra studier som inte funnit någon påverkan på ventilasjonen ens efter förhållandevis höga doser av kortverkande bensodiazepiner. Det bör dock påpekas att det saknas systematiske studier av pasienter med dagtidshyperkapni, en teoretisk sett känslig grupp avseende läkemedel med andningsdeprimerande effekt.

Vad gäller bensodiazepinliknande hypnotika, resulterade en hög zolpidemdos i en lätt ökning av sømnapnéaktivitet medan zopiklon inte hade någon effekt på respiratoriske parametere i en kontrollert studie av pasienter med "upper airway resistance syndrome", ett tillstånd närbesläktat med obstruktiv sømnapné (22). En jämförande studie visade lägre grad av ventilationspåverkan hos pasienter med obstruktiv lungsjukdom efter zolpidem jämfört med bensodiazepinerna triazolam och flunitrazepam (23). Zopiklon resulterade dock i en studie i en mild respiratorisk depresjon hos pasienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom men detta fynd har inte verifiserats i andra undersökningar omfattande terapeutiske doser av läkemedlet. Den negativa effekten av zaleplon ved obstruktiv sømnapné förefaller svag men en eventuell påverkan på ventilationskontroll är ännu ofullständigt utredd. Generellt sett kan sägas att de apnéprovocerande och respirationshämmande effekterna av dessa läkemedel är svaga men att de kan vara betydelsefulla hos enskilda pasienter. Behandlingsindikationerna bör således övervägas noggrant i varje enskilt fall. En faktor som inte tillfredsställande utretts i detta sammanhang är en möjlig additiv

eller potentierande effekt av alkohol och dessa typer av läkemedel hos pasienter med nattliga andningsstörningar.

### Reboundfenomen

Reboundfenomen förefaller generellt vara mer vanligt förekommande efter kort- och medellångverkande bensodiazepiner samt zopiklon och behandlas separat för dessa läkemedel ovan (Tabell 4).

### Beroendeframkallande effekter

Samtlige läkemedel ur såvel bensodiazepin- som den bensodiazinliknande gruppen har assosierats med en beroendeframkallande potential (Tabell 4). Undantaget är zaleplon där kliniske erfaringer ännu ej vunnits. Dessa aspekter samt risken för missbruk behandlas separat på annan plats i denna workshop.

### Interaksjoner

Erytromycin har visats reducera metabol clearance av såvel nitrazepam som flunitrazepam som triazolam med förhöjd plasmakonsentrasjon og möjligen effektförstärkning som följd. Ketokonazol samt triazolderivaten flukonazol og itrakonazol har visats hämma metabolismen av triazolammetabolism og leda till effektförstärkning. Samtlige dessa interaksjoner medieres via en hämning av isoenzymet CYP 3A4 som metaboliserer triazolam. Minskad clearance av triazolam har också visats efter cimetidin medan ranitidin ökade biotillgängligheten av triazolam med cirka 30%.

Motsvarande interaksjoner har också rapporterats för zopiklon. Förlångsammad metabolism og effektförstärkning via CYP 3A4 interaksjon har rapporterats efter erytromycin medan itrakonazol ökade den biologiske tillgängligheten med cirka 70%. Rifampicin inducerade kraftigt metabolismen av zopiklon sannolikt via samme isoenzym. Zolpidem förstärkte i en fallrapport warfarineffekter men dette kunde inte verifiseres i en kontrollert studie. En interessant observation er att sedative effekter av zolpidem, till skillnad från vad som er fallet för traditionelle bensodiazepiner, inte kunde antagoniseres med koffein (24).

## Kliniska synpunkter vid användning av bensodiazepiner och bensodiazepinliknande farmaka

### Patientperspektivet

Ställningstagandet till terapi vid insomni skall alltid föregås av en noggrann medicinsk utvärdering och fastställande av diagnos. Såväl medicinska som beteendemässiga och psykiatriska orsaker skall behandlas och blandtillstånd är vanligt förekommande. Kontraindikationer, framför allt nattliga andningsstörningar och beroendesjukdom, till behandling med bensodiazepiner och bensodiazepinliknande läkemedel skall övervägas. Insomni kan också förekomma som delfenomen vid andra sömnrelaterade sjukdomstillstånd. Restless legs och periodiska benrörelser (RLS/PLMS) kan leda till såväl insomningsproblem som nattliga uppvaknanden. Långtidsbehandling med bensodiazepiner, framför allt klonazepam, är en icke ovanlig behandlingsstrategi.

Durationen av symtomen utgör en viktig uppgift vid ställningstagandet till terapiform vid insomni. Transient insomni orsakad av omgivningsfaktorer eller dygnsrytmstörningar kan lämpa sig väl för farmakologisk behandling. Hypnotika i kombination med andra sömnhygieniska råd kan också vara en adekvat åtgärd vid insomni av några veckors duration, som till exempel vid stress eller sjukdom. Vid kronisk insomni kan läkemedel övervägas för tidsbegränsade behandlingsperioder (2–4 veckor) och då alltid i kombination med icke-farmakologiska behandlingstoder.

Prevalensen av insomni är högst hos äldre och ålder påverkar omsättningen i kroppen av de vanligast använda läkemedlen i detta sammanhang. Det bör övervägas att de starkaste prediktorerna för bieffekter vid hypnotikaterapi omfattar dos och eliminationstid. Rent generellt kan sägas att äldre kräver lägre doser. Valet mellan bensodiazepiner och bensodiazepinliknande läkemedel är inte självklart i denna patientgrupp. Även om långverkande preparat kan ha en tilläggseffekt ur anxiolytisk synpunkt dagen efter intag bör de dock undvikas med tanke på risken för en oönskad dagtidssedation och möjligtvis därmed också en ökad risk för fallskador.

### Läkemedelsperspektivet

Lägsta möjliga underhållsdos bör eftersträvas vid all form av farmakologisk behandling av insomni.

Vid användning av hypnotika, framförallt läkemedel med tendens till toleransutveckling, bör doseringen kontinuerligt övervägas.

När en terapeutisk dosnivå en gång uppnåtts bör ytterligare, senare dosökning undvikas.

En bristande effekt bör signalera om utsättning av läkemedlet – inte en doshöjning.

Utsättning av läkemedel som tenderar att leda till reboundinsomni bör ske gradvis.

Faktorer som läkemedlets tendens till reboundinsomni, toleransutveckling och beroendeframkallande potential kan vara avgörande i läkemedelsvalet. Substanser med minsta möjliga inslag av dessa faktorer torde vara att föredra.

### Referenser

1. Bloom FE, Iversen LI. Localizing 3H-GABA in nerve terminals of rat cerebral cortex by electron microscopic autoradiography. *Nature* 1971; 229: 628–30.
2. Sieghart W. Structure and pharmacology of gamma-aminobutyric acidA receptor subtypes. *Pharmacol Rev* 1995; 47: 181–234.
3. Grenblatt DJ, Abernethy DR, Locniskar A, Ochs HR, Harmatz JS et al. Age, sex and nitrazepam kinetics: relation to antipyrine disposition. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 38: 697–703.
4. Garzone PD, Kroboth PD. Pharmacokinetics of the newer benzodiazepines. *Clin Pharmacokinet* 1989; 16: 337–64.
5. Fernandez C, Martin C, Gimenez F, Farinotti R. Clinical pharmacokinetics of zopiclone. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 431–41.
6. Grenblatt DJ, Harmatz JS, von Moltke LL, Ehrenberg BL, Harrel L et al. Comparative kinetics and dynamics of zaleplon, zolpidem, and placebo. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 553–61.
7. Mendelson WB. Clinical distinctions between long-acting and short-acting benzodiazepines. *J Clin Psychiatry* 1992; 53 (Suppl. 12): S4–7.
8. Vgontas AN, Kales A, Bixler EO. Benzodiazepine side effects: role of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacology* 1995; 51: 205–23.

9. Yamadera H, Kato M, Tsukahara Y, Kajimura N, Okuma T. Relationship between the effects of a hypnotic drug, zopiclone, on polysomnography and on daytime EEGs. *Neuropsychobiology* 1997; 35: 152–5.
10. Wadsworth AN, McTavish D. Zopiclone. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as an hypnotic. *Drugs Aging* 1993; 3: 441–59.
11. Hajak G, Clarenbach P, Fischer W, Haase W, Ruther E. Zopiclone improves sleep quality and daytime well-being in insomniac patients: comparison with triazolam, flunitrazepam and placebo. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9: 251–61.
12. Sanger DJ, Zivkovic B. Differential development of tolerance to the depressant effects of benzodiazepine and non-benzodiazepine agonists at the omega (BZ) modulatory sites of GABAA receptors. *Neuropharmacology* 1992; 31: 693–700.
13. Monti JM. Effect of zolpidem on sleep in insomniac patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36: 461–6.
14. Schlich D, L'Heritier C, Coquelin JP, Attali P. Long-term treatment of insomnia with zolpidem: a multicentre general practitioner study of 107 patients. *J Int Med Res* 1991; 19: 271–9.
15. Walsh JK, Fry J, Erwin CW, Scharf M, Roth T, Vogel GW. Efficacy and tolerability of 14-day administration of zaleplon 5 mg and 10 mg for the treatment of primary insomnia. *Clin Drug Invest* 1998; 16: 347–54.
16. Vermeeren A, Danjou PE, O'Hanlon JF. Residual effects of evening and middle-of-the-night administration of zaleplon 10 and 20 mg on memory and actual driving performance. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 1998; 13: S98–S107.
17. Grad RM. Benzodiazepines for insomnia in community-dwelling elderly: a review of benefit and risk. *J Fam Pract* 1995; 41: 473–81.
18. Cumming RG. Epidemiology of medication-related falls and fractures in the elderly. *Drugs Aging* 1998; 12: 43–53.
19. Dolly FR, Block AJ. Effect of flurazepam on sleep-disordered breathing and nocturnal oxygen desaturation in asymptomatic subjects. *Am J Med* 1982; 73: 239–43.
20. Mendelson WB, Garnett D, Gillin JC. Flurazepam-induced sleep apnea syndrome in a patient with insomnia and mild sleep-related respiratory changes. *J Nerv Ment Dis* 1981; 169: 261–4.
21. Bonnet MH, Dexter JR, Arand DL. The effect of triazolam on arousal and respiration in central sleep apnea patients. *Sleep* 1990; 13: 31–41.
22. Lofaso F, Goldenberg F, Thebault C, Janus C, Harf A. Effect of zopiclone on sleep, night-time ventilation, and daytime vigilance in upper airway resistance syndrome. *Eur Respir J* 1997; 10: 2573–7.
23. Murciano D, Armengaud MH, Cramer PH, Neveux E, L'Hertier C et al. Acute effects of zolpidem, triazolam and flunitrazepam on arterial blood gases and control of breathing in severe COPD. *Eur Respir J* 1993; 6: 625–9.
24. Mattila MJ, Nurminen ML, Vainio P, Vanakoski J. Zolpidem 10 mg given at bedtime is not antagonized by 300 mg caffeine in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 421–5.

## Sömnmedel och trafiksikkerhet

OVE DEHLIN

### Allmänt

De studier som finns av sømnmedels inverkan på funksjoner i kroppen som anses vara av betydelse i en trafiksituasjon skiljer sig når det gjelder oppleggning og metoder varfor det er svært å dra generelle slutsatser. Det finns en oskarp overgang mellom normalt bruk og missbruk av sømnmedel, det vill säga normal kvallsdos eller en for kraftig dos. Sømnmedlet kan tänkas ha en viss effekt vid insättandet och en annan effekt efter en tids bruk. Det kan även tänkas ske en adaptation till biverkningarna så att de upplevs mindre eller så kan biverkningarna faktisk minska efter en tids bruk. En person med behandlad insomni kan vara en bättre trafikant än samma person med obehandlad insomni även om läkemedlet kan medföra viss påverkan på den psykomotoriska prestationen.

Istället for trafiksikkerhet används i denna framställning ofta ordet bilkörning eftersom de allra flesta studier – bland de relativt få studier som finns publicerade – just analyserat bilkörning i relation till sømnmedelsanvändning.

Äldre trafikanter eller fordonssörare kan erbjuda spesiella problem. Äldre personer tar fler läkemedel än yngre med därtill hörande risk for interaksjoner och är mer känsliga for biverkningar. Funksjoner som anses vara av betydelse for trafiksikkerheten – perception, kognition och koordinasjon – försämras under åldrandet. Detta leder till längre reaktionstid, förlångsammad informationsbehandling, sämre psykomotorisk förmåga och sämre mørkerseende. I vissa fall tillkommer också en intelleuell funksjonsnedsättning under åldrandet (1).

I en studie jämfördes två grupper av friska äldre med en yngre kontrollgrupp vid virkelig bilkörning for att testa hypotesen att åldersbetingade förändringar i funksjon kunde påverka bilkör-

ningsförmågan. De äldre förarna hade färre blickriktningsförändringar och styrutslag och hade svårare med kursstabiliteten än de yngre, som i sin tur körde fortare och bromsade mer än de äldre (2). I en liknande studie där äldre personer, medelålder 69 år, jämfördes med yngre, medelålder 36 år, vid simulert bilkörning, hade de äldre sämre körförmåga, som visade sig i mer omotiverat bromsande, långsammare körning, större fartvariasjon, fler krockar och de tog mer tid på sig vid vänstersvängar (3).

Dessa studier viser at eldre som gruppe har ett annat kørsatt än yngre.

### Metodologiska synpunkter

Epidemiologiska studier har ofta visat samband mellom inntag av psykofarmaka av ulike slag og trafikulykker (1, 4, 5). Konventionelle epidemiologiske studier har svagheter som till stor del kan övervinnas genom så kallad case-crossover metode och även i en sådan design framgår ett klart samband mellom inntag av bensodiazepiner og trafikulykker (5).

De funksjoner som är av betydelse vid bilkörning är inte fullständigt kartlagda men brukar anses vara syn, igenkenningsförmåga, oppmärksamhet, informationsbehandling under ulike omständigheter, risiktagande, beslutsfattande och sensorisk og motorisk kontroll (1). Andre faktorer kan vara motivation, vana, tobaksrökning og användande av mobiltelefon under körning (6).

De testmetoder som finns at tilgå vad gäller sømnmedels inverkan på trafiksikkerheten är i hovedsak tester på vakenhet og psykomotorik, simulert bilkörning og virkelig bilkörning.

Ulike psykomotoriske tester – ensamme eller i kombinasjon – har anvendt for att studere eventuell prestasjonspåverkan efter inntag av sømnme-

del. Testerna omfattar som regel moment som inefattar diskriminering av ljud och ljusstimuli, reaktionsnabbhet och spatial förmåga och många tester skall göras så fort som möjligt efter att ett stimuli har givits. Validiteten hos dessa tester för att predicera trafiksäkerheten eller bilkörningsförmågan är inte klarlagd och det finns ingen enig uppfattning om det lämpligaste enskilda prestationstestet för att förutsäga en bilförarens beteende i trafiken (6). I en studie med personer 81 år gamla försökte man med ett stort testbatteri som omfattade fysiska och kognitiva tester kartlägga vilken eller vilka tester som bäst kunde predicera trafikincidenter, definierat som kollision, undanmanöver eller att bli stoppad av polisen. De tre test som bäst predicerade trafikincidenter var synnedläggning, inskränkt halsrotation och nedsatt prestation på ett sifferstrykningstest (7).

Mer realistiska tester är däremot simulerad bilkörning och naturligtvis verklig bilkörning på landsväg och i tätort. Vid simulerad bilkörning kan man mäta reaktioner och tiden för sådana vid olika trafik hinder och vid verklig bilkörning har man som regel mätt farthållning, manöverförmåga och kursstabilitet.

Det finns få jämförelser mellan olika sömnmedel när det gäller effekten på verklig bilkörning. Det är också svårt att avgöra om de använda doserna av sömnmedlen varit ekvipotenta. Försöksbetingelserna kan också skilja sig från den reella trafiksituationen. Studierna är som regel gjorda på unga friska, ej sömnmedelsbehövande, personer och inte på äldre sömnmedelskrävande patienter. Försökspersonerna tar endast det aktuella sömnmedlet och inte som patienter kanske även andra medel med centralnervösa effekter. Oftast så ges sömnmedlet endast under några dagar till några veckor och inte under längre tid.

### Olika sömnmedels inverkan på psyko-motorisk prestation, vid simulerad bilkörning och vid verklig bilkörning

Skillnaden mellan lugnande medel och sömnmedel kan för många vara en dosfråga. Här berörs endast medel som återfinns under rubriken

sömnmedel i svenska FASS 1999. Vi vet dock att exempelvis oxazepam i Sverige ibland används som sömnmedel. Avsnittet N 05C i FASS *sömnmedel och lugnande medel* innehåller följande substanser:

Nitrazepam  
Flunitrazepam  
Triazolam  
Midazolam  
Zopiklon  
Zolpidem  
Klometiazol  
Propiomazin  
Valeriana  
Zaleplon (har tillkommit under 1999)

För samtliga dessa gäller att de har en varningstriangel som anger att preparatet bedömts av Läkemedelsverket som ett trafikfarligt läkemedel.

Framställningen nedan baserar sig på data-sökningar; dessutom har samtliga fabrikanter av originalsubstanserna tillskrivits med begäran om relevant litteratur.

#### Nitrazepam

Arton friska personer intog nitrazepam 5 mg, brotizolam 0,25 mg (ej registrerat i Sverige) och placebo till kvällen under tre på varandra följande nätter. På morgonen den fjärde dagen testades personerna med simulerad enformig bilkörning och reaktionstid för ljud samt självskattad vaknenhet. Inga signifikanta förändringar noterades mellan de olika behandlingarna men nitrazepam tenderade att ha mest ogynnsam inverkan på effektvariablerna (8).

I en annan studie testades 12 kvinnor med insomni och som regelmässigt använde sömnmedel med 10 mg nitrazepam eller 20 mg temazepam (ej registrerat i Sverige) i en dubbel-blind cross-over placebokontrollerad studie. Aktiv drog gavs under åtta kvällar. Bilkörningsförmågan testades under landsvägskörning på morgonen och på eftermiddagen, 10–11 och 16–17 timmar efter intag av drogen. Nitrazepam men inte temazepam försämrade signifikant körförmågan (9).

Se även avsnittet nitrazepam och triazolam.

### Nitrazepam och triazolam

Arton friska personer av båda könen, 20–34 år gamla, fick antingen triazolam 0,25 mg, nitrazepam 5 mg eller placebo till natten och testades med simulerad bilkörning och verklig bilkörning efter första och tredje natten. Studien var dubbel-blind, randomiserad, cross-over med minst sju dygns wash-out mellan de tre behandlingsperioderna. Nitrazepam medförde försämrad simulerad bilkörning efter en men inte efter tre natters behandling. Triazolam en natt tenderade att försämrade simulerad bilkörning med ett resultat mitt emellan placebo och nitrazepam; för övriga nätter ingen skillnad jämfört med placebo. Vid verklig bilkörning tenderade nitrazepam att ge störst negativ påverkan medan det inte fanns någon säker skillnad mellan placebo och triazolam (10).

### Flunitrazepam, triazolam och zopiklon

I en randomiserad dubbel-blind cross-over-studie på tio friska personer jämfördes effekten av 7,5 mg zopiklon, 0,25 mg triazolam, 1 mg lormetazepam (ej registrerat i Sverige), 1 mg flunitrazepam och placebo. Morgonen efter intag testades försökspersonerna psykomotoriskt och med test som skulle simulera bilkörning. Flunitrazepam försämrade signifikant reaktionstiden morgonen efter intag vilket inte de andra medlen gjorde (11).

Se även avsnittet zolpidem.

### Triazolam och zolpidem

Självskattad och observatörskattad psykomotorisk och kognitiv funktion jämfördes hos 11 personer efter engångs peroral dos i en dubbel-blind placebokontrollerad cross-over design.

Triazolam gavs i dosen 0,125, 0,25 och 0,5 mg/70 kg och zolpidem i dosen 5, 10 och 20 mg/70 kg. Båda drogerna gav likartade dosrelaterade nedgångar i flera tester men skilde sig åt något vad gäller minnespåverkan, tidsuppfattning och prestationspåverkan (12).

Hos 18 friska yngre individer jämfördes triazolam 0,25 mg med zolpidem 10 mg och placebo. Psykomotorisk förmåga, minne och balans försämrades efter bägge medlen men ingen påverkan kunde ses efter sex och åtta timmar. Det var ingen skillnad mellan de båda medlen (13).

### Midazolam

Midazolam finnes endast för injektion och har indikationen "sedering, induktion och underhåll av anestesi", är inte aktuellt för peroral behandling av insomni och avhandlas därför ej i denna framställning.

### Zopiklon

Hos friska personer jämfördes i engångsdos 7,5 mg zopiklon med diazepam 5 mg och lorazepam 1 mg i en placebokontrollerad dubbel-blind cross-over studie. Den psykomotoriska förmågan var oförändrad jämfört med placebo sex och åtta timmar efter intag (14).

Tolv personer jämfördes psykomotoriskt och med simulerad bilkörning en, tre och en halv och fem timmar efter intag av zopiklon 7,5 mg, zolpidem 15 mg, diazepam 15 mg, oxazepam 30 mg, placebo och en dos alkohol. Zolpidem försämrade koordination, reaktionsförmåga och kognition mer än vad de andra medlen gjorde efter en och tre och en halv timme och jämfört med placebo försämrade alla aktiva medel inlärningsförmåga och minne (15).

I en annan studie gav zopiklon 5 mg till friska försöks personer inga restsymtom vid ett flertal psykomotoriska tester vilket däremot 10 mg-dosen gjorde medan dosen 7,5 mg gav mer obetydliga restsymtom (16).

I en översikt jämfördes studier som använt olika doser av zopiklon vad gäller effekt dagen efter på psykomotoriska tester som ansetts vara av betydelse för bilkörning. En slutsats var att dosen 7,5 mg ofta inte gav några påtagliga försämringar i tester som kan vara relevanta för att bedöma bilkörningsförmågan. Man framhöll dock svårigheten att jämföra studier med olika design (17).

I en mycket stor epidemiologisk studie där personer exponerade för antidepressiva, anxiolytika och sömnmedel tjänstgjorde som sina egna kontroller – case-crossover metod – medförde intag av zopiklon som sömnmedel en ökad risk för trafikolyckor (5).

Se även avsnittet flunitrazepam, triazolam och zopiklon, propiomazin och zaleplon.

### Zolpidem

I en studie jämfördes 10 mg zolpidem till natten i två konsekutiva nätter med bland annat temazepam 30 mg (ej registrerat i Sverige) och placebo. Sextio friska försökspersoner testades psykomotoriskt och med simulerad bilkörning. Zolpidem försämrade inte testresultaten jämfört med placebo vilket däremot de andra testade medlen gjorde (18).

I en annan studie gav zolpidem 10 mg till kvällen hos kvinnor med insomni ingen påverkan på körförmågan nästa dag vilket däremot flunitrazepam gjorde (19).

En tredje studie jämförde 10 mg zolpidem med 2 mg flunitrazepam hos 17 kvinnor med kronisk insomni. Flunitrazepam försämrade minnesfunktioner dagen efter intag vilket inte zolpidem gjorde medan det inte var någon skillnad – eller försämring – vid verklig bilkörning (20).

Zolpidem 10 mg till natten gav ingen förändring jämfört med placebo vid test i flygsimulator dagen efter intag hos flygare och markpersonal (21).

Se även avsnittet triazolam och zolpidem.

### Klometiazol

Hos 40 äldre icke-dementa patienter jämfördes 384 mg klometiazol (bas) med 20 mg temazepam (ej registrerat i Sverige) i en cross-over-studie. Under temazepambehandlingen angav signifikant fler patienter dåsighet dagtid och hade försämrad psykomotorisk prestation jämfört med under klometiazolbehandling (22).

Ingen vetenskaplig dokumentation funnen vad gäller påverkan på trafiksäkerheten.

### Propiomazin

I en studie i öppen vård med i genomsnitt 60 år gamla patienter jämfördes effekten av propiomazin 25 mg med zopiklon 5 mg. Skattningar av effekt och biverkningar genom patientdagbok och intervju av behandlande läkare. Patienterna i propiomazingruppen kände sig signifikant oftare sömniga morgonen efter tablettintag än vad patienterna i zopiklongruppen gjorde (23).

Ingen vetenskaplig dokumentation funnen vad gäller påverkan på trafiksäkerheten.

### Valeriana

Ingen vetenskaplig dokumentation funnen vad gäller påverkan på trafiksäkerheten.

### Zaleplon

Tjugoåtta friska unga personer jämfördes efter intag av zaleplon 10 och 20 mg, zopiklon 7,5 mg och placebo med verklig bilkörning. Medlen togs både vid sänggående och efter väckning fem timmar senare. Resultaten visade att zaleplon 10 mg och även 20 mg kunde tas till kvällen eller senare, upp till fem timmar före bilkörning, utan risk för trafikpåverkan. Zopiklon 7,5 mg försämrade signifikant körförmågan (24).

De kliniska erfarenheterna av detta nyregistrerade medel är begränsade.

### Övrigt

Oxazepam är inte registrerat som sömnmedel men används ändå i viss utsträckning som sådant. Oxazepam 50 mg till natten klockan 22 jämfördes i en studie som bestod av 18 friska unga män med lormetazepam 1 mg (ej registrerat i Sverige) och placebo vid verklig och simulerad bilkörning morgonen efter intag. Under oxazepambehandling försämrades körförmågan vid verklig bilkörning morgonen efter intag signifikant medan den under lormetazepambehandling påverkades endast obetydligt. Vid test på eftermiddagen märktes ingen påverkan från någon av drogerna. Ingen av drogerna påverkade förmågan vid simulerad bilkörning (25).

Se även avsnittet zopiklon.

### Sammanfattning

Jämförande studier – med hänsyn till dosstorlek, tiden efter intag och försökspersonernas ålder – av olika sömnmedels påverkan på körförmågan eller trafiksäkerheten saknas. Relevansen av påverkan på psykomotoriska funktioner för trafiksäkerheten är svårbedömbart. Studierna är oftast gjorda på unga friska ej sömnmedelsbehövande personer och inte på personer med insomni och sällan på äldre personer. Av tillgängliga studier synes kortverkande medel ge minst påverkan på trafiksäkerheten. Dosens storlek, tiden efter intag, annan samtidig medicinering, ålder på per-

sonen som intar medlet samt individuell känslighet är dock avgörande för eventuell påverkan på trafiksäkerheten.

## Referenser

1. Ray WA, Thapa PB, Shorr RI. Medications and the older driver. *Clin Ger Med* 1993; 9: 413–38.
2. Perryman KM, Fitten LJ. Effects of normal aging on the performance of motor-vehicle operational skills. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1996; 9: 136–41.
3. Quillian WC, Cox DJ, Kovatchev BP, Phillips C. The effects of age and alcohol intoxication on simulated driving performance, awareness and self-restraint. *Age Ageing* 1999; 28: 59–66.
4. Ray WA, Fought RL, Decker MD. Psychoactive drugs and the risk of injurious vehicle crashes in elderly drivers. *Am J Epidemiology* 1992; 136: 873–83.
5. Barbone F, McMahon D, Davey PG, Morris AD, Reid IC, McDevitt DG, MacDonald TM. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet* 1998; 352: 1–6.
6. O'Neill D. Benzodiazepines and driver safety. Commentary. *Lancet* 1998; 352: 4–5.
7. Marottoli RA, Richardson ED, Stowe MH, Miller EG, Brass LM, Tinetti ME et al.. Development of a test battery to identify older drivers at risk for self-reported adverse driving events. *JAGS* 1998; 46: 562–8.
8. Törnros J, Laurell H. Acute and carry-over effects of brotizolam compared to nitrazepam and placebo in monotonous simulated driving. *Pharmacol-Toxicol* 1990; 67: 77–80.
9. O'Hanlon JF, Volkerts ER. Hypnotics and actual driving performance. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1986; 332: 95–104.
10. Laurell H, Törnros J. The carry-over effects of triazolam compared with nitrazepam and placebo in acute emergency driving situations and in monotonous simulated driving. *Acta Pharmacol Toxicol* 1986; 58: 182–6.
11. Harrison C, Subhan Z, Hindmarch I. Residual effects of zopiclone and benzodiazepine hypnotics on psychomotor performance related to car driving. *Drugs Exp Clin Res* 1985; 11: 823–9.
12. Mintzer MZ, Frey JM, Yingling JE, Griffiths RR. Triazolam and zolpidem: a comparison of their psychomotor, cognitive, and subjective effects in healthy volunteers. *Behav Pharmacol* 1997; 8: 561–4.
13. Berlin I, Warot D, Hergueta T, Molinier P, Bagot C et al. Comparison of the effects of zolpidem and triazolam on memory functions, psychomotor performances, and postural sway in healthy volunteers. *J Clin Psychopharm* 1993; 13: 100–6.
14. Saano V, Hansen PP, Paronen P. Interactions and comparative effects of zopiclone, diazepam and lorazepam on psychomotor performance and on elimination pharmacokinetics in healthy volunteers. *Pharmacol Toxicol* 1992; 70: 135–9.
15. Mattila MJ, Vanakoski J, Kalska H, Seppala T. Effects of alcohol, zolpidem, and some other sedatives and hypnotics on human performance and memory. *Pharmacol Biochem Behav* 1998; 59: 917–23.
16. Lader M, Denney SC. A double-blind study to establish the residual effects of zopiclone on performance in healthy volunteers. *Pharmacology* 1983; 27 (Suppl 2): 98–108.
17. O'Hanlon JF. Zopiclone's residual effects on psychomotor and information processing skills involved in complex tasks such as car driving: a critical review. *Eur Psychiatry* 1995; 10 (Suppl 3): 137–3.
18. Gengo FM, Owudzinski DM, Manning E. Residual daytime effects of zolpidem, temazepam and doxylamine in healthy volunteers. Abstract. I: Undén M, Roth Schechter B. Next day effects after nighttime treatment with zolpidem: a review. *Eur Psychiatry* 1996; 11 (suppl 1): 21–30.
19. Declerck A, Ruwe F, O'Hanlon J, Wauquier A. Effects of zolpidem and flunitrazepam of women subjectively complaining of insomnia. *Psychopharmacology* 1992; 106: 497–501.
20. Vermeeren A, O'Hanlon JF. Acute effects of zolpidem and flunitrazepam on sleep, memory and driving performance, compared to those of partial sleep deprivation and placebo. *Acta Therapeutica* 1995; 21: 1–16.
21. Sicard B, Trocherie S, Moreau J et al. Evaluation of zolpidem on alertness and psychomotor abilities among aviation ground personnel and pilots. *Aviat Space Environ Med* 1993; 64: 371–5.
22. Pathy MSJ, Bayer AJ, Stoker MJ. A double-blind comparison of chlormethiazole and temazepam in elderly patients with sleep disturbances. *Acta Psych Scand* 1986; 73(Suppl 329): 99–103.
23. Dehlin O, Bengtsson C, Rubin B. A comparison of zopiclone and propiomazine as hypnotics in outpatients: A multicentre, double-blind, randomized, parallel-

- group comparison of zopiclone and propiomazine in insomniacs. *Curr Med Res Opinion* 1997; 13: 565–2.
24. O'Hanlon JF, Vermeeren A, Fournie P, Danjou P. Effects on sleep quality, memory functions and actual driving performance of zaleplon 10 and 20 mg, versus those of zopiclone 7.5 mg and placebo, after evening and late-night administration to volunteers. *J Sleep Res* 1998; 7 (Suppl 2): 191.
25. van Laar MW, van Willigenburg APP, Volkerts ER. Over-the-road and simulated driving: comparison of measures of the hangover effects of two benzodiazepine hypnotics. I: Utzelman/Berghaus, red. *Alcohol, Drugs and Traffic Safety*. Köln: Kroy Verlag, 1993.

## Melatonin: Hva er dokumentert av virkninger og sikkerhet?

JARLE AARBAKKE

Melatonin kan kjøpes på supermarkeder i USA der det er klassifisert som kosttilskudd. I Norge er melatonin klassifisert som legemiddel, og det er reseptpliktig, liksom i Danmark, Sverige og England.

### Melatonins fysiologi og biokjemi

Melatonin syntetiseres av pinealocyttene i epifysen. Melatonin har en sentral rolle i å opprettholde biologiske sirkadiane rytmer (1). Hos pattedyr er melatoninutskillelsen hovedsakelig styrt fra nucleus suprachiasmaticus (SCN) i hypothalamus. Lys-mørke-syklus synkroniserer denne rytmen i løpet av 24 timer. Lyssignalet formidles i en direkte bane fra retina til nucleus suprachiasmaticus. Herfra sendes rytme-signaler gjennom en multisynaptisk bane til epifysen. Melatonin syntetiseres i epifysen fra serotonin (5-hydroksytryptamin 5-HT) og det hastighets-regulerende trinn er acetylering av 5-HT ved arylalcyllamin n-acetyltransferase. Dette enzymet er under kontroll fra nucleus suprachiasmaticus, med høy aktivitet om natten i alle vertebrater. Melatonininnivåene er derfor høye om natten, og lave om dagen.

Melatonin binder seg til to familier av melatoninreseptorer hos vertebrater, inklusive menneske (2). Den første familien, ML1, har tre undertyper, som alle hemmer syklisk AMP-produksjon via G-proteinkobling. Den andre familien, ML2, er også koblet til G-proteiner, men er forbundet med fosfoinositolhydrolyse. ML1-reseptorene er -lokalisert til områder hvor melatonin utfører sine biologiske virkninger, blant annet i nucleus suprachiasmaticus, hvor en del av rytme-effektene av melatonin sannsynligvis utøves. Videre finnes melatonin-reseptorer i deler av hypothalamus hvor de synes å være involvert i produksjon hos gnagere. Andre lokalisasjoner er

i area preoptika, cortex cerebri og i talamus, det siste kan kanskje forklare melatonins hypnotiske effekt. Utenom nervesystemet er høyaf-finitets-melatoninreseptorer lokalisert i kar i gnageres cerebrum og hale, hvilket kan være av betydning for den termoregulatoriske funksjon som er påvist for melatonin i gnagere.

ML1 (subtype 1a) hemmer SCN og påvirker circadiane og reproduktive effekter, mens ML1 subtype 1b regulerer delvis jet lag-funksjoner (1).

### Melatonin og biologiske rytmer

Melatonin har en sikker rolle i regulering av biologiske rytmer. Hos en del pattedyr har denne rytmen også klar sammenheng med den reproduktive periodisitet. Hos mennesker er den siste sammenhengen ikke avklart. Sammenlignet med lys har melatonin en svak virkning på reguleringen av biologiske rytmer, og hverken nucleus suprachiasmaticus eller melatonin er enerådende når det gjelder regulering av sirkadiane rytmer. Interessant nok er melatonins rolle i forhold til lys av størst betydning under fosterlivet, da morens melatonininnhold regulerer fosterets døgnrytme. Det er vist at melatonininnivåene er lavere hos mennesker over 40 år enn hos yngre (3).

Melatoninrytmen kan blant annet påvirkes av etanol (4). Etanol dosert til konsentrasjoner fra 0,5–1 % reduserte den nattlige økningen av melatonin, noe som kan være en komponent av den søvnforstyrrende effekten av etanol.

### Human «farmakologi»

Melatonins halveringstid er relativt kort, under 60 min. (5). Peak konsentrasjon etter peroral dosering er innen 20 min. Elimineringen skjer ved hepatisk metabolisme.

Det er holdepunkter for at melatonin distribueres til sentralnervesystemet, og doser fra

0,1–0,3 mg som gir en klar økning av melatonin-konsentrasjonene i blod, gir søvninduksjon hos friske frivillige på dagtid (6). Ytterligere doseøkning til 1 og 10 mg ga ikke bedre hypnotisk effekt, men derimot ugunstige effekter etter oppvåkning som trøtthet og nedsatt våkenhet.

Det er ikke kjent hvordan melatonin inducerer søvn.

## Jet lag

Rask forflytning over flere tidssoner fører til desynkronisering mellom intern human circadian rytme og den lokale fotoperioden. Det er gjennomført flere placebo-kontrollerte, dobbeltblinde, randomiserte studier på effekten av melatonin ved jet lag, for oversikt se (5) og (7). Dosering i studiene varierer betydelig, de fleste har gitt 5 mg/dag, men administrert på svært forskjellige måter i de ulike studier. Studiene viser at melatonin synes å redusere, men ikke å fullstendig eliminere, jet lag symptomer og fører til en raskere tilbakevending av normal våkenhet og energitilstand (8). Studiene gir ikke noen entydig veiledning om melatonin skal tas før avreise eller bare etter at man er kommet fram. Det trengs flere undersøkelser for å finne den optimale dose, tidspunkt for dosering og varighet av behandling.

## Skiftarbeid

Det er gjort randomiserte placebokontrollerte dobbeltblinde forsøk med melatonin og med melatonin og lysbehandling (5). Undersøkelsene viser at melatonin hjelper skiftarbeidere til å komme over døgnforstyrrelser i korte perioder, øker kvaliteten på søvn og er til hjelp også i å reverse fase-skift som er induert av lys.

## Søvnvansker

Det er gjort en rekke randomiserte dobbeltblinde placebokontrollerte crossover-studier med melatonin i varierende doser og til pasienter med varierende alder (5, 7). Ulike variabler ble forbedret i disse studiene, såsom søvnkvalitet og tid til søvn. Det ble ikke funnet forandring i REM søvn. I en studie ble først to pasienter med kroniske søvnproblemer testet med doser fra 2,5 opp til 100

mg i døgnet (9). Begge personene fikk bedring først ved 75 mg dose. Ved 100 mg dose fikk de hangover og hodepine. Deretter ble 13 pasienter i alder 25–65 år med kroniske søvnvansker inkludert på dosen 75 mg kl 22 om kvelden sammenlignet med placebo. Melatonin ga en bedring på lengden av søvn og dagtidsvåkenhet. Interessant nok ble det ikke funnet bivirkninger på de svære dosene.

## Søvnvansker hos pasienter med neurologiske symptomer

Det er rapportert god effekt av melatonin hos blinde voksne (10). Hos barn med neurologiske symptomer forbundet med okulær eller kortikal blindhet ble det funnet bedring av søvnvansker, særlig med hensyn til mindre fragmentert søvn (11).

## Toksikologi

Data er meget begrenset, særlig med hensyn til langtidseffekter. Fordi ingen har dokumentert melatonin som legemiddel, er det ikke gjennomført systematiske toksikologiske undersøkelser verken på dyr eller mennesker. I dyreforsøk på mus har doser inntil 800 mg/kg ikke forårsaket død (12). Fra kliniske forsøk er de mest frekvente bivirkninger tretthet, hodepine, depresjon og takykardi (5).

Det er imidlertid potensielle interaksjons- og bivirkningsprofiler som hittil ikke er utredet. Mulige forstyrrelser i befruktning og hos gravide, hos ammende mødre, pasienter med autoimmune sykdommer, svær allergi samt betydelig koronarsykdom. Datagrunnlaget er sparsomt, men for eksempel er melatonin vist å øke aktiviteten i collagen induert artritt hos mus (13). Høye doser virker kontraseptivt hos kvinner. Mekanismen kan være forandring i gonadotropinfrigjørende hormon fra hypothalamus.

## Farmakologiske og farmasøytiske aspekter

Doseringen er fortsatt uklar. Selv de minste 0,3 mg tablettene gir plasmakonsentrasjoner som er over de fysiologiske. Undersøkelser i USA har vist at melatonin inneholder en rekke forurens-

ninger av ukjent karakter (5). De fleste preparater er kjemisk syntetisert, men noe er også laget fra bovin epifyse.

## Konklusjon

Melatonin har i flere studier vist effekt ved jet lag, nattskiftarbeid, søvnvansker og hos enkelte pasienter, blant annet blinde, med neurologiske sykdommer. Det kreves flere undersøkelser for å fastslå korrekt dose, tid for dosering, bivirkninger og langtidstoksicitet før man kan gi generelle anbefalinger om bruk av dette middel.

## Referanser

1. Liu C, Weaver DR, Jin X, Shearman LP, Pieschl RL, Gribkoff VK, Reppert SM. Molecular dissection of two distinct actions of melatonin on the suprachiasmatic circadian clock. *Neuron* 1997; 19: 91–102.
2. Reppert SM, Weaver DR, Godson C. Melatonin receptors step into the light: cloning and classification of subtypes. *TIPS* 1996; 17: 100–2.
3. Haimov I, Laudon M, Zisapel N, Souroujon M, Nof D, Shlitner A, et al. Sleep disorders and melatonin rhythms in elderly people. *BMJ* 1994; 309: 167.
4. Ekman AC, Leppäluoto J, Huttunen P, Aranko K, Vakkuri O. Ethanol inhibits melatonin secretion in healthy volunteers in a dose-dependent randomized double blind cross-over study. *J Clin Endocrinol and Metabol* 1993; 77: 780–3.
5. Chase JE, Gidal BE. Melatonin: therapeutic use in sleep disorders. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 1218–26.
6. Dollins AB, Zhdanova IV, Wurtman RJ, Lynch HJ, Deng MH. Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91: 1824–8.
7. Editorial: Melatonin. Interesting, but not miraculous. *Rev Prescr* 1998; 185: 445–55.
8. Suhner A, Schlagenhauf P, Johnson R, Tschopp A, Steffen R. Comparative study to determine the optimal melatonin dosage form for the alleviation of jet lag. *Chronobiol Int* 1998; 15: 655–66.
9. MacFarlane JG, Cleghorn JM, Brown GM, Streiner DL. The effects of exogenous melatonin on the total sleep time and daytime alertness of chronic insomniacs: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 371–6.
10. Sack RL, Lewy AJ, Blood ML, Stevenson J, Keith LD. Melatonin administration to blind people: phase advances and entrainment. *J Biol Rhythms* 1991; 6: 249–61.
11. Jan JE, Espezel H, Appleton RE. The treatment of sleep disorders with melatonin. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 97–107.
12. Waldhauser F, Saletu B, Trinchard-Lugan I. Sleep laboratory investigations on hypnotic properties of melatonin. *Psychopharmacology* 1990; 100: 222–6.
13. Hansson I, Holmdahl R, Mattsson R. The pineal hormone melatonin exaggerates development of collagen-induced arthritis in mice. *J Neuroimmunol* 1992; 39: 23–31.

## Søvnvansker ved jet lag, nattarbeid og søvnfaseforstyrrelser

BJØRN BJØRVATN

Det er mange årsaker til dårlig søvn. Her skal jeg beskrive søvnvansker som kan oppstå i forbindelse med jet lag, nattarbeid og søvnfaseforstyrrelser. Slike plager er relatert til forstyrrelser i døgnrytmen. Døgnrytmeproblemer har vært mye omtalt de siste årene, kanskje spesielt fordi lysbehandling har vært lansert som en effektiv måte å behandle slike plager på. Jeg vil i denne artikkelen konsentrere meg om lysbehandling, men avslutningsvis også diskutere effekten av melatonin og hypnotika ved disse tilstandene. For å forstå hvordan lysbehandling kan ha effekt, trenger man en forståelse av hvordan døgnrytmen regulerer søvnen.

### Basale virkningsmekanismer

Søvn reguleres i hovedsak av tre faktorer; våkenhetslengde (homeostatisk faktor), døgnrytme (cirkadian faktor) og vaner/adferd. Lys påvirker den cirkadiane faktoren (Czeisler 1995).

Mange av kroppens funksjoner følger en døgnrytme, det vil si en rytme som varierer med døgnet. Som eksempler kan nevnes kroppstemperatur, aktiveringsnivå, utskillelse av visse hormoner som for eksempel kortisol og melatonin, magesyreproduksjon og urinutskillelse. For til i hypothalamus og rett over synsnervekrysningen ligger nucleus suprachiasmaticus (SCN). Denne kjernen genererer døgnrytmen (Czeisler 1995). Kjernen har direkte forbindelse med retina via tractus retinohypothalamicus. I tillegg mottar nucleus suprachiasmaticus viktig afferent informasjon fra tractus geniculohypothalamicus og fra de serotonerge raphekjernene i hjernestammen. Det finnes også melatoninreseptorer i kjernen, og effekten av melatonin på døgnrytmen går via disse.

Døgnrytmen er relativt stabil og vil opprettholdes selv om forsøkspersoner isoleres fra fak-

torer som påvirker rytmen. Selv uten påvirkning av lys-mørke-syklus fortsetter man å følge sin egen indre klokke. Det har imidlertid vist seg at «klokken» ikke følger et 24-timers døgn. Faktisk er den endogene døgnrytmen i gjennomsnitt på nærmere 25 timer (Czeisler 1995), og det innebærer at «klokken» må justeres hver dag. Viktige tidgivere er lyset og sosiale faktorer. Tidligere trodde man at sosiale faktorer var de viktigste, men nyere forskning har entydig understreket at lyset er klart viktigst i innstilling av rytmen (Czeisler 1995). Det byr ikke på problemer for de fleste å korrigere den indre klokken med en time daglig, iallfall ikke ved tilstrekkelig lysstimulering. Problemene er naturlig nok mer uttalte hos personer med større døgnrytmeavvik.

Døgnrytmen i aktivering har et bunnpunkt (= nadir) cirka klokken fem om natten. Det er på dette tidspunktet man har vanskeligst for å holde seg våken. Det er ikke slik at man blir tretttere jo lenger man er oppe. Dette har mange nattarbeidere opplevd; man er gjerne stuptrett i 4-5-tiden for så å våkne til igjen. Døgnrytmen forklarer også hvorfor man etter en nattevakt ofte våkner opp etter relativt få timers søvn. Det er vanskelig å sove lenge på stigende aktivering. Undersøkelser av søvnlengde ved forskjellige sengetidspunkter understreker døgnrytmens betydning for søvnen. Ved sengetid klokken 23 sov personene i åtte timer, ved sengetid klokken 07 sov personene bare 4,5 timer selv om de da hadde vært våkne mye lenger (Åkerstedt 1995).

Lyset er altså den viktigste tidgiveren for døgnrytmen. Effekten på rytmen er imidlertid helt avhengig av når på døgnet lyset påvirker nucleus suprachiasmaticus. Sentralt i forståelsen av lysbehandling er bunnpunktet eller nadir for aktiveringskurven. Nadir bestemmes ved kontinuerlig kroppstemperatur- eller melatoninmålinger,

noe som er upraktisk i klinisk hverdag. Som en tommelfingerregel regner vi med at nadir ligger 1-2 timer før normal oppvåkning (Dijk et al. 1995), altså hos de fleste i fem-tiden om natten. Lyseksposering før nadir gir en faseforsinkelse, mens lyseksposering etter nadir gir en fasefremskynding. Effekten av lys (det vil si graden av faseforskyving) er større jo nærmere nadir eksponeringen finner sted (Czeisler 1995, Dijk et al. 1995). I store deler av døgnet har lys liten effekt på døgnrhythmen, det vil si den tid på døgnet hvor aktiverings-/kroppstemperaturkurven er relativt flat. Usikkerhet rundt tidspunktet for nadir kan medføre at lyseksposeringen gis på feil side av bunnpunktet. Lyset vil da ha motsatt effekt på døgnrhythmen enn den tilsiktede.

Effekten av lyseksposering er også avhengig av lysintensiteten. Det er omdiskutert hvor sterkt lyset må være for å ha effekt, men nyere forskning kan tyde på at selv vanlig innelys (150-300 lux) har en viss innvirkning (Czeisler 1995). Effekten er imidlertid langt større ved sterkere lysintensitet. Vi regner med at 30 minutters lyseksposering i 10 000 lux tilsvarer to timers eksponering i 2 500 lux. 10 000 lux tilsvarer sollyset ved soloppgang. Til sammenlikning kan sollyset på en nydelig sommerdag komme opp i over 100 000 lux.

## Jet lag

De fleste som har reist over tidssoner vet hvordan det føles å være døgnvill. Blant symptomene er innsovningsvansker og urolig søvn, tretthet på dagtid, nedsatt prestasjonsnivå, gastrointestinalt ubehag og andre psykosomatiske plager (Boulos et al. 1995). Spesielt alvorlig er dette for flygere og andre som er avhengige av å fungere optimalt. Det tar tid for kroppen å omstille seg til en ny døgnrhythme. Vanligvis klarer vi å korrigere døgnrhythmen med 1-1,5 timer per døgn. Tiden det tar er imidlertid avhengig av flere faktorer, og kan påvirkes. I hvilken retning reisen foretas er av stor betydning for graden av jet lag. Det oppleves som verre å reise østover enn vestover, uavhengig av om det er hjem- eller utreise (Boulos et al. 1995). De fleste har erfaring med å forlenge døgnet, og er vant til å legge seg senere enn vanlig.

Slik blir det også ved reiser vestover. Ved reiser østover derimot taper man timer, og sengetid blir tidligere enn vanlig, noe som gjør innsovning vanskelig. At den endogene døgnrhythmen er på rundt 25 timer gjør også at reiser vestover oppleves mindre plagsomt. Ved reise til New York (seks timers tidsforskjell) oppleves ikke tidsforskjellen på mer enn fem timer, fordi hjernens rytme er innstilt på et forlenget døgn. Ved reise tilbake til Norge vil imidlertid tidsforskjellen oppleves som sju timer.

Det er som nevnt lyset og sosiale faktorer som hjelper til med å snu døgnrhythmen til den gjeldende rytmen på destinasjonsstedet. Lyset kan derfor utnyttes til å snu døgnrhythmen raskere. Lyseksposering på «feil» tidspunkt vil imidlertid gi forverring av jet lag og forlenge tiden det tar å snu døgnet. Ved reiser østover vil mange få lyseksposering på ugunstige tidspunkter, noe som også kan forklare problemene ved slike reiser.

Ved lysbehandling av jet lag må man altså bestemme nadir på avreisestedet, deretter korrigere tidspunktet til den nye tidssonen. Nadirtidspunktet på destinasjonsstedet brukes til å avgjøre når lyseksposering bør finne sted, og når eksponering bør unngås. Et eksempel belyser dette (som forutsetning antas nadir på avreisestedet å være klokken fem om natten): Ved reise fra New York til Norge (seks timers tidsforskjell) vil nadir i Norge være klokken 11 om formiddagen. Ved ankomst Norge bør derfor lyseksposering gis etter klokken 11, da fasefremskyndes den biologiske klokken. I tillegg er det vesentlig at man unngår lyseksposering før klokken 11 (man bør oppholde seg innendørs eller bruke mørke solbriller), siden slik eksponering vil gi faseforsinkelse og dermed forverre jet lag-plagene. Dette gjelder første dag etter ankomst. Deretter justeres lyseksposeringen med to timer daglig, det vil si neste dag anbefales lyseksposering fra klokken ni. På denne måten vil tiden det tar å snu døgnet kunne reduseres betraktelig (Boulos et al. 1995). Korrekt lyseksposering antas å kunne korrigere den biologiske klokken til en hvilken som helst fase innen 1-3 dager (Czeisler et al. 1989). Det er lettere å faseforsinke enn å fasefremskynde (fordi den biologiske klokken er cirka 25 timer). Dette

innebærer at ved reiser i østlig retning på over 9-10 tidssoner anbefales lyseksposering for å faseforsinke døgnrytmen.

## Nattarbeid

Ved oppstart av nattarbeid oppleves mange av de samme symptomene som ved jet lag. Man får imidlertid sjelden hjelp av lyset eller sosiale faktorer til å snu døgnrytmen, slik tilfellet er ved jet lag. Undersøkelser viser at selv ved permanent nattarbeid kan det ta lang tid å forskyve døgnrytmen, ofte sees få endringer etter en uke, og først etter 12-14 døgn har de fleste tilpasset seg nattarbeid (Czeisler og Dijk 1995, Eastman et al. 1995, Åkerstedt 1995). Grunnen til at det tar lang tid er sannsynligvis konflikt mellom hvileaktivitet-rytmen og den naturlige lys-mørke-rytmen samt de sosiale aktivitetene som man bedriver i fritiden. Nyere forskning viser at dagslyseksposering mange nattarbeidere opplever på vei hjem etter arbeid kan være en spesielt viktig årsak til manglende rytmetilpasning (Bjorvatn et al. 1998, Czeisler og Dijk 1995). Lyseksposering etter nattarbeid vil fasefremskynde døgnrytmen (jf. tidligere diskusjon om faseforskyvinger).

Ved nattarbeid vil lysbehandling før nadir medvirke til at døgnrytmen snus raskere, slik at man kan fungere bedre om natten og sove bedre om dagen. En endring i døgnrytmen vil imidlertid medføre behov for endring tilbake til normal rytme i friperioder og ferie. Derfor er slik behandling mest aktuell ved arbeid over flere netter i strekk. Raskere tilpasning av rytmen vil kunne redusere de subjektive plagene ved nattarbeid, og kanskje også øke produktiviteten samt redusere risikoen for arbeidsuhell om natten. Vår vanlige døgnrytme tilsier at vi normalt er mer trette, uopplagte og uoppmerksomme om natten, noe som gjenspeiles i økt antall ulykker rundt nadir (Åkerstedt 1998).

Lyseksposering før nadir kan redusere søvnløshet om natten og gi bedre søvnkvalitet etter nattarbeidet allerede fra første natt (Badia et al. 1991, Costa et al. 1993). Dette kan bety at lysbehandling også har nytte ved spredte nattevakter. Nyten av slik behandling begrenses av at en

eventuell faseforskyving vil forlenge tiden det tar å justere tilbake til «normal» rytme.

Flere undersøkelser med simulert nattarbeid i laboratorier antyder at eksponering for sterkt lys vil medføre minst en halvering av tiden det tar å snu døgnrytmen (Czeisler et al. 1990, Dawson et al. 1995, Eastman et al. 1995). Få feltundersøkelser foreligger, men undersøkelser fra NASA (Stewart et al. 1995) og Nordsjøen (Bjorvatn et al. 1999) er lovende.

Det er skrevet gode oversikter over søvnproblemer som oppstår ved skift/nattarbeid (Åkerstedt 1998). Her beskrives fordeler og ulemper ved ulike arbeidstidsordninger, individuelle forskjeller, nytten av hvileperioder (naps) o.a. Selv om lysbehandling kan vise seg å lette plagene ved nattarbeid er det viktig at slik behandling ikke blir et påskudd for å opprettholde uheldige arbeidstidsordninger.

## Forsinket søvnfasesyndrom

Forsinket søvnfasesyndrom betyr at hele søvnfasen er forskjøvet til et senere tidspunkt. Slike pasienter har vanskelig for å sovne om kvelden, og ligger gjerne våkne til klokken to eller senere. Pasientene har ingen problemer med å opprettholde søvnen, og søvnlengden er normal, slik at de (hvis de ikke vekkes) sover til langt ut på formiddagen. Problemer oppstår hvis de må stå opp til vanlig tid pga. jobb, skole o.l. Pasientene fungerer svært dårlig om morgenen, fordi de da befinner seg rundt nadir.

Prevalensen varierer sterkt etter hvilke kriterier man benytter, fra 0,17 % til 7 % (Schrader et al. 1993), og lidelsen sees spesielt hos unge mennesker. Det regnes ikke som forsinket søvnfasesyndrom hvis pasientene voluntært klarer å normalisere døgnrytmen. Mange unge mennesker adopterer en forskjøvet søvnfase, men kan uten vansker normalisere rytmen. Man regner med at den biologiske klokken går langsommere enn normalt hos pasienter med forsinket søvnfasesyndrom, det vil si at den endogene døgnrytmen er på > 25 timer (Terman et al. 1995).

Lysbehandling ser ut til å være effektivt til å korrigere søvnfasen tilbake til det normale (Terman et al. 1995). Lyseksposeringen gis etter

normal oppvåkning, og rytmen vil dermed frem-skyndes. Eksponeringstidspunktet flyttes deretter tidligere fra dag til dag til pasienten er i ønsket rytme. Etter behandling er faren for tilbakefall til stede, og pasientene må følge strenge søvn-rutiner, eventuelt lysbehandles regelmessig. Det er viktig ikke å vekke pasientene tidlig om mor-genen for å gi lysbehandling. Det medfører gjer-ne at lyseksponeringen skjer på feil side av nadir, med forverring av symptomene som resul-tat.

Kronoterapi er en annen form for behandling av forsinket søvnfasesyndrom. Her forsinkes tidspunktet for å gå til sengs med tre timer fra dag til dag, inntil pasienten har oppnådd ønsket døgnrytme (Terman et al. 1995). Slik behandling tar gjerne 1 uke, og er krevende for pasient og omgivelser. Det er risiko for tilbakefall av døgn-rytmeforstyrrelsen. Lysbehandling er å foretrekke ved denne tilstanden (Terman et al. 1995).

### For tidlig søvnfasesyndrom

Her er hele søvnfasen forskjøvet til et tidligere tidspunkt. Denne lidelsen er sjeldnere enn forsin- ket søvnfasesyndrom, og sees helst hos eldre. Sengetid er tidlig på kvelden, mens søvnen regnes for å være av normal lengde og kvalitet (Terman et al. 1995). Den biologiske klokken følger sann- synligvis en rytme på < 24 timer (Lack og Wright 1993, Terman et al. 1995).

Behandling med lys bør gis rett før sengetid. Dette gir faseforsinkelse. Eksponeringstidspunk- tet kan justeres fra dag til dag til ønsket plasse- ring av søvnfasen er oppnådd.

### Non-24-timers søvn-våkenhets-rytme

Dette er en tilstand som karakteriseres av pro- gressive faseforsinkelser av innsovningstid og oppvåkning relativt til 24-timersdøgn. Kropps- temperaturretmen og søvn-våkenhets-rytmen går inn og ut av fase med hverandre. Dette resulterer i tretthet, nedsatt funksjonsevne og søvnvansker når kroppstemperatur og søvn er desynkronisert (Terman et al. 1995).

Lysbehandling tar her sikte på å synkronisere rytmene, og følger samme prinsipp som ved for- sinket søvnfasesyndrom.

### Tidlig morgenoppvåkning/problemer med å opprettholde søvnen

Over 50 % av eldre over 65 år lider av kroniske søvnvansker (Campbell et al. 1993). De fleste eldre rapporterer mer problemer med å opprett- holde søvnen enn vansker med innsovning (Campbell et al. 1993). Det er vanlig å bli mer morgenmenneske jo eldre man blir. Det synes som om den biologiske klokken går fortere og fortere med alderen (Lack og Wright 1993). Dette vil medføre at nadir ligger tidligere på nat- ten, og som nevnt er det vanskelig å opprettholde søvnen på stigende aktiveringskurve. Resultatet kan bli tidlig morgenoppvåkning, gjerne i 3-4 ti- den. Det som skiller denne diagnosen fra diagno- sen «for tidlig søvnfasesyndrom» er at sengetiden ikke er forskjøvet til et tidligere tidspunkt.

Lysbehandling før sengetid vil kunne forsky- ve nadir mot et senere tidspunkt (Campbell et al. 1993, Dijk et al. 1995, Lack og Wright 1993). Dette vil kunne gi senere oppvåkning. Campbell og medarbeidere viste at slik lysbehandling til el- dre forsinket nadir med tre timer, samtidig som søvneffektiviteten (forholdet mellom tiden man sover og tiden tilbrakt i sengen) økte fra 77 til 90 %, og våkenhet under søvnperioden ble redu- sert med en time. Innsovningstidspunktet forblir uendret hos de fleste (Campbell et al. 1995, Lack og Wright 1993), men lyseksponering rett før sengetid kan virke aktiverende på noen og der- med forstyrre innsovning. Hvis så er tilfellet, an- befales det å flytte lysbehandlingen til litt tidlige- re på kvelden. Dette vil imidlertid redusere effek- ten av lys på faseforskyvingen.

### Bivirkninger av lysbehandling

Det er rapportert få bivirkninger av lysbehandling. Initialt opplever noen lett irritasjon av øynene og hodepine. For sikkerhets skyld anbefales at alle pasienter med øyesykdommer konsulterer øyele- ge før en eventuell lysbehandling. Forsiktighet anbefales også ved bruk av fotosensitive medika- menter. Det er rapportert at enkelte pasienter kan utvikle en mild hypomani. Ingen langvarige bivirkninger er rapportert, men siden lysbehand- ling er en relativ ny behandlingsform bør alle pa- sientene følges nøye.

## Melatonin ved døgnrytmeforstyrrelser

Melatonin er et effektivt behandlingsalternativ til lys (Lewy et al. 1995). Melatonin påvirker også døgnrytmen, men effekten er 12 timer faseforskjøvet i forhold til lys (Lewy et al. 1995). Det betyr at når lys er indisert om morgenen, er melatonin indisert om kvelden (12 timer tidligere). Det er omdiskutert om melatonin er en like potent tidgiver på døgnrytmen som lys. Det foreligger få undersøkelser hvor behandling med melatonin og lys sammenliknes. Dawson og medarbeidere (1995) har vist at på adaptering etter tre netter med simulert nattarbeid gav lysbehandling en forskyving i døgnrytmen på 8,8 timer, mens melatonin ikke endret rytmen sammenliknet med placebo (begge gav cirka fire timers forskyving). Søvnkvalitet og kognitiv funksjon ble også bedre av lysbehandling enn av melatonin (Dawson et al. 1995). Det trengs imidlertid langt flere undersøkelser for å avklare forholdet mellom lys og melatonin i behandling av døgnrytmelidelser. Noen mener at melatonin er å foretrekke fordi det er lettere å administrere (Lewy et al. 1995), mens andre er redd for mulige langtidsbivirkninger av melatonin (Wirz-Justice og Armstrong 1996, Aarbakke 1996). Det er også mulig å kombinere lys og melatonin for å potensere effekten på døgnrytmen. Foreløpig foreligger lite forskning på slik kombinasjonsbehandling.

## Hypnotika ved døgnrytmeforstyrrelser

Behandling med lys eller melatonin regnes som kausal behandling av døgnrytmeforstyrrelser. Hypnotika kan også benyttes ved disse tilstandene. Vi snakker her om en kortvarig behandling med sovemedisin til hjelp ved plagsomme døgnrytme-relaterte symptomer. Hypnotika vil for eksempel kunne lette innsovningen ved jet lag. Hypnotika har imidlertid liten effekt på selve døgnrytmen, og derfor ansees lys og melatonin som mer effektiv behandling av døgnrytmeforstyrrelser.

## Referanser

- Badia P, Myers B, Boecker M, Culpepper J, Harsh JR. Bright light effects on body temperature, alertness, EEG and behavior. *Physiol Behav* 1991; 50: 583–8.
- Bjorvatn B, Kecklund G, Åkerstedt T. Rapid adaptation to night work at an oil platform, but slow readaptation after returning home. *J Occup Environ Med* 1998; 40: 601–8.
- Bjorvatn B, Kecklund G, Åkerstedt T. Bright light treatment used for adaptation to night work and re-adaptation back to day life. A field study at an oil platform in the North Sea. *J Sleep Res* 1999; 8(2):105–12.
- Boulos Z, Campbell SS, Lewy AJ, Terman M, Dijk D-J, Eastman CI. Light treatment for sleep disorders: consensus report. VII. Jet lag. *J Biol Rhythms* 1995; 10: 167–76.
- Campbell SS, Dawson D, Anderson MW. Alleviation of sleep maintenance insomnia with timed exposure to bright light. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 829–36.
- Campbell SS, Dijk D-J, Boulos Z, Eastman CI, Lewy AJ, Terman M. Light treatment for sleep disorders: consensus report. III. Alerting and activating effects. *J Biol Rhythms* 1995; 10: 129–32.
- Costa G, Ghirlanda G, Minors DS, Waterhouse JM. Effects of bright light on tolerance to night work. *Scand J Work Environ Health* 1993; 19: 414–20.
- Czeisler cirka The effect of light on the human circadian pacemaker. I: Chadwick DJ, Ackrill K, red. *Circadian clocks and their adjustment*. Chichester: John Wiley & Sons Lt, 1995: 254–90.
- Czeisler CA, Dijk D-J. Use of bright light to treat maladaptation to night shift work and circadian rhythm sleep disorders. *J Sleep Res* 1995; 4: 70–3.
- Czeisler CA, Johnson MP, Duffy JF, Brown EN, Ronda JM, Kronauer RE. Exposure to bright light and darkness to treat physiologic maladaptation to night work. *N Engl J Med* 1990; 322: 1253–9.
- Czeisler CA, Kronauer RE, Allan JS, Duffy JF, Jewett ME, Brown EN et al. Bright light induction of strong (type 0) resetting of the human circadian pacemaker. *Science* 1989; 244: 1328–33.
- Dawson D, Encel N, Lushington K. Improving adaptation to simulated night shift: timed exposure to bright light versus daytime melatonin administration. *Sleep* 1995; 18: 11–21.

- Dijk D-J, Boulos Z, Eastman CI, Lewy AJ, Campbell SS, Terman M. Light treatment for sleep disorders: consensus report. II. Basic properties of circadian physiology and sleep regulation. *J Biol Rhythms* 1995; 10: 113-25.
- Eastman CI, Boulos Z, Terman M, Campbell SS, Dijk D-J, Lewy AJ. Light treatment for sleep disorders: consensus report. VI. Shift work. *J Biol Rhythms* 1995; 10: 157-64.
- Lack L, Wright H. The effect of evening bright light in delaying the circadian rhythms and lengthening the sleep of early morning awakening insomniacs. *Sleep* 1993; 16: 436-43.
- Lewy AJ, Sack RL, Blood ML, Bauer VK, Cutler NL, Thomas KH. Melatonin marks circadian phase position and resets the endogenous circadian pacemaker in humans. I: Chadwick DJ, Ackrill K, red. *Circadian clocks and their adjustment*. Chichester: John Wiley & Sons Lt, 1995: 303-17.
- Schrader H, Bovim G, Sand T. The prevalence of delayed and advanced sleep phase syndromes. *J Sleep Res* 1993; 2: 51-5.
- Stewart KT, Hayes BC, Eastman CI. Light treatment for NASA shiftworkers. *Chronobiol Int* 1995; 12: 141-51.
- Terman M, Lewy AJ, Dijk D-J, Boulos Z, Eastman CI, Campbell SS. Light treatment for sleep disorders: consensus report. IV. Sleep phase and duration disturbances. *J Biol Rhythms* 1995; 10: 135-47.
- Wirz-Justice A, Armstrong SM. Melatonin: nature's soporific? *J Sleep Res* 1996; 5: 137-41.
- Åkerstedt T. Work hours, sleepiness and the underlying mechanisms. *J Sleep Res* 1995; 4: 15-22.
- Åkerstedt T. Shift work and disturbed sleep/wakefulness. *Sleep Med Rev* 1998; 2: 117-28.
- Aarbakke J. Melatonin - myter og virkelighet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1996; 116: 1660.

## Søvnvansker ved psykiske lidelser

FRED HOLSTEN

### Epidemiologi og klinikk

Prevalensen av insomni i befolkningen er anslått til mellom 10 % og 30 %. Den er høyere blant kvinner, eldre, separerte og skilte og blant personer med lav utdanning. (Dealberto 1992).

Breslau og medarbeidere finner en livstidsrisiko for insomni på 16,6 %, hypersomni 8,2 % og for begge 8 % (Breslau et al. 1996).

Tall fra NIMHs Epidemiologiske catchment area-studie hvor man intervjuet personer med et års mellomrom viste at 10.2 % av befolkningen hadde insomni og 3.2 % hadde hypersomni, altså 13.4 %. Av de med insomni hadde 40 % en psykisk lidelse mot 46.5 % av dem med hypersomni (Ford & Kamerow 1989). Tilsvarende finner Dealberto depressive lidelser hos 21 %–40 % av personer med insomni mot 0–1 % hos dem som ikke har insomni, og angstlidelser hos 13 %–24 % av dem som har insomni mot 3 %–10 % av dem som har normal søvn. Nowell og medarbeidere fant psykiske lidelser hos minst 77 % av de som første gang fikk diagnosen primær insomni (Nowell et al. 1997). Undersøkelse av pasienter med søvnproblemer i søvnlaboratorium viser at 40 %–50 % også har en psykisk lidelse (Zucconi et al. 1996, Balan et al. 1998).

De søvnendringene man oftest ser ved psykiske lidelser er vansker med innsovning og vedlikehold av søvn, mindre dyp søvn, mindre REM søvn, kortere REM-latens og større REM-tetthet. De siste to ser ut til å være mer spesifikke for depressive lidelser (Dealberto 1992). Forsinket søvnfasesyndrom er ofte assosiert med depresjoner (Regestein et al. 1995). Søvn er forstyrret hos 90 % av deprimerte pasienter. Man finner alle typer søvnforstyrrelser hos deprimerte (Kripke et al. 1992). Man finner også en assosiasjon mellom subjektivt dårlig søvnkvalitet og suicidalitet (Agargun et al. 1997).

Nye undersøkelser viser at det er et bredt spektrum av subaffektive lidelser som tidligere har blitt karakterisert som neurotiske, eksistensielle eller karakterologiske tilstander. Mange av disse subsyndromale og langvarige tilstandene vil over tid endres til alvorlige depresjoner eller bipolare lidelser. Mange subsyndromale depressive har de klassiske karakteristika man ellers ser ved depresjoner: forkortet REM-latens, øket REM-tetthet, forskjøvet REM-søvn til tidlig på natten, typisk endring i stemningsleiet fra morgen til kveld, høy grad av familiehistorie med affektive lidelser, positiv effekt av antidepressiva og søvn-deprivasjon, og et langtidsforløp som leder til alvorlige depresjoner og bipolare tilstander. Disse funnene støtter antagelsen om et felles biologisk substrat for subaffektive lidelser og alvorlige depresjoner og bipolare tilstander, og styrker validiteten av diagnosene dystymi, sykloymi og tilbakevendende sub-syndromal depresjon (Akiskal et al. 1997).

Hos pasienter med diagnosen schizofreni finner man et heterogent bilde av søvnforstyrrelser, fra slike man ser ved depresjoner, til mer bisarre søvnmønstre. Ved schizoaffektive tilstander finner man samme søvn-forstyrrelser som ved psykotiske depresjoner.

Forkortet REM-latens er også rapportert hos pasienter med panikkangst og tvangslidelser. Pasienter med nattlige panikkanfall har større enn forventet tendens til depresjoner og selvmordsatferd (Agargun et al. 1998).

Personer med insomni og psykiske lidelser har ofte et overforbruk av hypnotika. Det er en tendens til at de ikke får diagnostisert og behandlet sin psykiske lidelse men bare søvnproblemene, noe som øker faren for kronisk utvikling (Ohayon et al. 1998).

En befolkningsundersøkelse av eldre mennes-

ker i Sverige viste at 23.8 % av kvinnene og 13.3 % av mennene hadde søvnproblemer. 29.8 % av de med søvnproblemer hadde depresjonssymptomer og 48.7 % hadde en mulig angstlidelse (Mallon & Hetta 1997).

Mange menneskers affektive velvære blir berørt av tilgangen på lys, særlig i den mørke årstid. Eldre mennesker, og særlig de med Alzheimers sykdom får langt mindre lys enn unge voksne, og dette kan være en av årsakene til den økende andel søvnforstyrrelser hos eldre. Dette understøttes av at lysbehandling bedrer søvnen hos mange eldre (Campbell et al. 1988, 1991). Senil degenerasjon av nucleus suprachiasmaticus kan også bidra til de døgnrytmeforstyrrelsene man ser hos eldre og demente pasienter (Culebras 1992).

Det er klare indikasjoner på at folk flest trenger lys opp mot 2000 lux for å kunne synkronisere døgnrytmen. Undersøkelser av lysforholdene i helseinstitusjoner viser at pasientene noen steder hverken får nok lys om dagen eller mørke om natten til å kunne opprettholde en normal døgnrytme. Tiltak for å bedre lysforholdene kan derfor være viktig både for pasienter og personale (Loving 1992).

### Vinterdepresjoner (SAD)

Vinterdepresjoner kan være like alvorlige som andre depresjoner, men skiller seg ut ved at man finner en utpreget sesongvariasjon, økt matlyst eller vektøkning, økt søvnbehov og søthunger. I den mørke årstid klager pasientene over «kveldstretthet» flere ganger i døgnet. Økt søvnbehov i den mørke årstid finner man hos de fleste mennesker, men hos personer med vinterdepresjoner kan det være ekstremt. Noen kan klare seg med seks timer søvn om sommeren, men er ikke utkvilt et-ter 11 timer om vinteren (Rosenthal et al. 1984, Lingjærde 1996). Kjernesymptomene er tretthet, hypersomni og økt appetitt. Hos noen finner man et rent tretthetssyndrom uten andre depressive symptomer. Depresjonssymptomene øker ofte med økende alder, og kan etter hvert løsrives fra et klart sesongmønster, slik at prevalensen igjen avtar etter 50 års alder (Partonen et al. 1994).

Gjennomsnittlig debutalder er cirka 20 år, og i de fleste undersøkelser er det en stor overvekt av kvinner. Tilstanden er også beskrevet hos barn og ungdom. Hos disse er det ikke hypersomni og overspising, men anergi som er det mest fremtredende symptom. Sonis finner at 1–2 % av barn i tempererte strøk har disse symptomene i en så stor grad at det er alvorlig, og anbefaler at man forsøker å fange opp disse barna så tidlig som mulig for å forhindre unødvendig lidelse (Sonis 1988).

Lingjærde & Reichborn-Kjennerud undersøkte 128 personer fra Oslo-området for vinterdepresjoner etter at de hadde blitt screenet med SPAQ (Seasonal Pattern Assessment Questionnaire). 7 % var subsyndromale, gjennomsnittsbud var 24 år, og hele 12 % hadde hatt maniske eller hypomane symptomer i den lyse årstid (Lingjærde et al. 1993). I en dansk undersøkelse finner man at kun 9,4 % av befolkningen sier at årstidene ikke har innflytelse på deres søvn, matlyst, tiltakslust og stemningsleie. Hele 12,4 % oppfylte kriteriene for vinterdepresjon, og 4,8 % rapporterte subsyndromale tilstander (Dam et al. 1998).

Personer med SAD har samme genetiske disposisjon for depresjoner som de med vanlige depresjoner (Allen et al. 1993).

I diagnosesystemet ICD-10 har sesongavhengige affektive lidelser fått en provisorisk betegnelse. Etter at man har begynt å interessere seg for det har det kommet rapporter om andre typer psykiske lidelser med sesongvariasjon (Rao et al. 1992, Lacoste et al. 1988). I DSM-IV systemet har man derfor åpnet for muligheten å bruke termen "seasonal pattern specifier" også ved andre lidelser enn vinterdepresjoner. Noen pasienter har sommerdepresjon, preget av mindre matlyst, vekttap og søvnevansker. Disse anbefales temperaturregulering i tillegg til lysterapi (Lacoste et al. 1988).

Det har også kommet kasuistiske meddelelser om personer som har tvangslidelser med symptomer kun høst og vinter, ofte ledsaget av depresjoner. Disse har også effekt av lysbehandling (Hoflich et al. 1992). Tilsvarende finnes også en kasuistisk meddelelse om panikkangstlidelse med

sesongvariasjon (Sandyk et al. 1992). Det er sterk komorbiditet mellom panikkangst og depresjoner, så det er ikke uventet at noen pasienter med vinterdepresjoner har panikkangstsymptomer som sitt dominerende symptom.

### Vintersøvnløshet

Lingjærde og medarbeidere fant i 1986 at 23,6 % av voksne i Tromsø led av søvnløshet i desember (Lingjærde et al. 1986). De fant tegn på at det var en faseforsinket søvn, både ved å kartlegge døgnrytme og ved å studere melatonin om kvelden. Disse pasientene hadde god effekt av lysbehandling (Lingjærde et al. 1985).

### Søvnforstyrrelser som prognostiske tegn

Kvalitative endringer i søvnmønsteret kan komme før Depresjons symptomene og kan være nyttige markører for å identifisere de som er i risikozonen for å utvikle depresjoner. Forkortet søvnlatens og mangel på dyp søvn er et familietrekk assosiert med øket sårbarhet for depresjoner.

Forkortet REM-latens er assosiert med øket risiko for alvorlige depresjoner (Giles et al. 1998). 2 uker med konstant insomni er en meget robust markør for senere depresjoner, og risikoen er betydelig mindre for dem som blir kvitt sin insomni (Breslau et al. 1996).

Man finner i en rekke studier at faren for tilbakefall til en ny depressiv episode er overhengende hos personer som er blitt klinisk friske men har beholdt sine søvnproblemer. Dette gjelder også pasienter som kun har blitt behandlet med kognitiv terapi (Thase et al. 1998). Likeså finner man at mange pasienter med søvnproblemer uten manifeste depressive tegn har en rekke kliniske markører som ved depresjon (Lauer et al. 1998). Søvnproblemer er kanskje de mest robuste prodromalsymptomer for depresjon, angstlidelser og misbrukstilstander (Gillin 1998). Økt REM-tetthet og minsket total søvntid etter 2–3 ukers abstinens hos misbrukere øker sannsynligheten for tilbakefall sterkt (Clark et al. 1998).

Chang og medarbeidere fant at unge menn med søvnforstyrrelser hadde øket risiko for de-

presjoner i minst 30 år fremover (Chang et al. 1997).

Weissman og medarbeidere fant at ukomplisert insomni økte faren for utvikling av depressive plager, angst og misbruk i løpet av de neste 12 måneder meget sterkt. Kun 14,9 % av de med komplisert insomni (søvnvansker kombinert med psykiske lidelser) hadde søkt hjelp hos allmennlege for psykiske plager siste år, og kun 9,4 % hadde kontaktet psykiater (Weissman et al. 1997).

Personer med søvnproblemer ser også ut til å være langt mer utsatte for å utvikle symptomer på en posttraumatisk stresslidelse (PTSD) etter en katastrofe (Mellman et al. 1995).

De pasientene som hadde de mest alvorlige depresjonene og de som hadde en patologisk søvnprofil målt med søvn-EEG, har også mindre utbytte av kognitiv terapi (Thase et al. 1996).

Gjenvinner man søvnen under en antidepressiv terapi er faren for tilbakefall mindre etter seponering av medikamentene (Reynolds et al. 1997).

Behandling av søvnforstyrrelser ved psykiske lidelser

En av de mest spektakulære sammenhenger mellom søvn og psykisk lidelse er det stabile funn at søvndeprivasjon er en like effektiv behandling av pasienter med depresjon som noen annen antidepressiv terapi. Ca. 60 % av deprimerede pasienter får et normalisert stemningsleie etter en natts søvndeprivasjon. Dessverre vil mange av disse få tilbakefall når de igjen har sovet. PET-scan studier tyder på at man får en normalisering av patologisk hjerneaktivitet i enkelte regioner hos noen depressive etter søvndeprivasjon.

*Prinsipp for behandlingsintervensjon ved insomni hos psykiatriske pasienter*

- Adekvat behandling av psykisk lidelse
- Styrke døgnrytmen
- Øke søvnbehovet
- Oppøve atferd som letter innsovning

Lysterapi er et interessant behandlingsalternativ ved en rekke psykiske lidelser, både fordi den kan brukes til å korrigere faseforskjøvet søvn

(Bjørvatn et al. 1997) og fordi man har funnet tegn til at lys også stimulerer produksjonen av serotonin og kanskje også andre neurotransmittere (Wirz-Justice et al. 1993).

Man finner ikke samme gode behandlingsresultater av lysbehandling ved ikke-sesongrelaterte depresjoner som ved vinterdepresjoner (Thase 1988, Mackert et al. 1991), men flere forfattere har funnet at lysbehandling har en positiv effekt hos 12–35 % i løpet av en uke, og man antyder at lysbehandling med fordel kan kombineres med annen antidepressiv behandling for å få frem synergistiske effekter (Kripke 1985, 1998, van den Burg et al. 1990). Vår foreløpige erfaring er at lysbehandling sammen med antidepressiver kan gi en raskere normalisering av søvn og muligens også en raskere antidepressiv effekt, særlig hos de som har søvnfaseforstyrrelser (Holsten et al. 1997).

Levitt og medarbeidere fikk god effekt av lysbehandling hos syv av ti alvorlig deprimerte pasienter som ikke hadde fått effekt eller hadde fått tilbakefall ved bruk av antidepressiver (Levitt et al. 1991). Det ser ut til at bipolare depressive pasienter har bedre effekt av lysbehandling enn unipolare. Noen kan få effekt allerede etter to dagers behandling, og lysbehandling om sommeren er like effektiv som om vinteren (Deltito et al. 1991, Kripke et al. 1992).

Det er også rapportert at man har gitt pasienter med diagnosen schizofreni lysbehandling med generell bedring av symptomatologien, særlig anergi og depressive symptomer. En gunstig innflytelse på disse symptomene så også ut til å ha en generelt god effekt på psykotiske symptomer. Den gode effekten kan mest sannsynlig forklares ved at mange av disse pasientene hadde tydelige døgnrytmeforstyrrelser som ble korrigert av lysbehandlingen (Heim 1990, Gerbaldo et al. 1992).

Flere metaanalyser viser at søvnrestriksjon og stimuluskontrollbehandling er meget effektive hos pasienter med kronisk insomni, og effekten holder seg ved seks måneders kontroll. Søvnhygieneråd alene er sjelden nok (Morin et al. 1994, Baillar-geon 1997). Søvnrestriksjon ser ut til å være den meste effektive ikke-farmakolo-

giske behandling av insomni, og effekten holder seg godt over tid (Spielman et al. 1987). Program for søvnrestriksjon er beskrevet i appendiks 1.

Vanlig antidepressiv medikasjon har lang latensetid før ønsket effekt. Total søvndeprivasjon virker umiddelbart hos cirka 60 %, men ved neste natts søvn faller pasientene ofte tilbake i sitt depressive stemningsleie. Ved å sørge for søvnfasefremskyndelse den påfølgende uke beholder man den antidepressive effekten hos opp til 50 %–60 % (Berger et al. 1997, Albert et al. 1998). Bruk av lysbehandling om morgenen en til to uker etter total eller partiell søvndeprivasjon er også vist å kunne hindre tilbakefall av depressive symptomer etter neste natts søvn (Neumeister et al. 1996). Spesielt hos eldre, hvor man ofte trenger i gjennomsnitt 12 ukers antidepressiv behandling for å få remisjon, ville det være interessant å finne frem til behandlingsformer som gir en raskere antidepressiv effekt. Bump og medarbeidere har i et åpent behandlingsforsøk først gitt alvorlig deprimerte eldre en natt med søvndeprivasjon før de startet medikamentell behandling. Etter to uker hadde 62 % vist betydelig bedring, og etter 12 uker hadde 85 % respondert på kombinasjonen av antidepressiva og søvndeprivasjon (Bump et al. 1997).

Det er vel kjent at mange pasienter med bipolare lidelser lett får tilbakefall hvis søvnen blir forstyrret. Wehr og medarbeidere klarte å stabilisere en pasient med såkalt "rapid cycling" ved å stabilisere søvnen og legge forholdene til rette for lenger effektiv søvn over lang tid (Wehr et al. 1998).

## Vinterdepresjoner

Et av de mest karakteristiske trekkene ved vinterdepresjoner er disse pasientenes dramatiske respons på lysbehandling. Man finner en doseresponskurve hvor 2500 lux er mer effektivt enn placebo (400 lux). Med 10 000 lux trenger man kortere behandlingstid (Rosenthal et al. 1988). Noen mener at det sentrale ved vinterdepresjoner er at pasientenes søvn er faseforsinket. Således burde lys om morgenen være mest effektivt, mens lys om kvelden burde være ineffektivt eller forverre symptomene. Lys midt på dagen ville

ikke være effektivt siden det ikke påvirker døgnrytmen. Men kliniske studier viser at lysbehandling både morgen, middag og kveld er effektivt, selv om morgenlys oftest virker best (Terman 1988, Rosenthal et al. 1988). Terman og medarbeidere fant at lysbehandling har effekt både om morgenen (53 %), kvelden (38 %) og midt på dagen (32 %). Av dem som fikk lys både morgen og kveld hadde 51 % god effekt. 40 % av de med alvorlige depresjoner responderte, mot 67 % av de med lettere depresjoner. Forfatterne angir at de gav 5000–10000 lux 1/2 til 1 time om gangen (Terman et al. 1989).

Grunnen til at morgenlys er mest effektivt ved vinterdepresjoner kan være at man er mer sensitiv for lys ved oppvåkning. Det behøver ikke ha noe med faseforskyvning av døgnrytmen å gjøre.

Symptomer som predikerer god effekt av lysbehandling er utpreget sesongvariasjon, hypersomni, søthunger og muligens også tegn til bipolaritet hos pasienten eller i nærmeste familie (Lam 1994).

Vinterdeprimerte har samme effekt av søvndeprivasjon som andre med depresjon. Søvndeprivasjon kan derfor være et godt alternativ for noen i denne gruppen (Graw et al. 1998). Hos pasienter hvor lysbehandling enten ikke er gjennomførbar eller effekten er dårlig, kan medikamentell antidepressiv behandling eller kognitiv terapi også brukes (Marks et al. 1998, Ruhrmann et al. 1998). Behandlingsparadigme for vinterdepresjoner er vist i Figur 1.

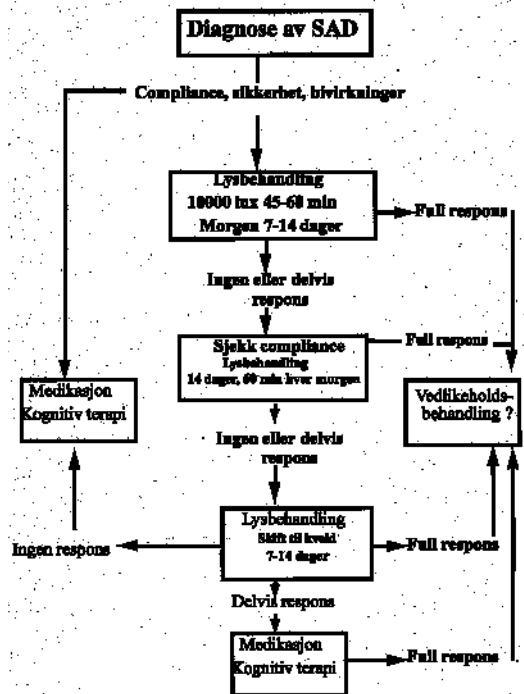
## Eldre

Mer enn 40 % av alle sovemidler blir gitt til eldre, og det er viktig å utvikle ikke-farmakologiske strategier for søvnbehandling hos denne gruppen, som er meget utsatt for blant annet døsigheit og fall ved bruk av sovemidler og nevroleptika. Den vanligste søvnforstyrrelse hos eldre er tidlig morgenoppvåkning (Bjorvatn et al. 1997). Lysbehandling om kvelden (1700–1900) ser ut til å gi best resultat, mens lysbehandling om morgenen eller midt på dagen ikke har særlig effekt.

Demente pasienter er spesielt utsatt for å utvikle et syndrom som omtales som skumringsuro

(sundowning). Tilstanden preges av tilbakevendende konfusjon og økende agitasjon på ettermiddag og kveld. Man har flere steder forsøkt å bruke lysterapi i behandlingen av primært demente pasienter med skumringsuro. Cirka halvparten av demente pasienter med uro og søvnvansker fikk god effekt av 1–3 måneders lysbehandling om morgenen. Når man forsøkte å skape en placebosituasjon med nøyaktig de samme prosedyrer, bare at lysapparatet ikke var slått på, eller avbrøt lysbehandlingen, fikk pasientene tilbakefall (Okawa et al. 1991, Mishima et al. 1994). Forfatterne mener at lysbehandling om morgenen synkroniserer søvn-våkenhetskurven og gjensker større amplitude. Lovell og medarbeidere viste også en god effekt på agitasjon og uro i de tidagersperiodene lysbehandling ble gitt, og at uroen kom tilbake i de periodene lysbehandling ikke ble gitt (Lovell et al. 1995).

Satlin og medarbeidere gav lysbehandling fra klokken 1900 til 2100 hver kveld i en uke til ti demente pasienter med skumringsuro og søvnforstyrrelser. Søvnkvaliteten bedret seg og aktivi-



Figur 1. Behandlingsparadigme for vinterdepresjoner (SAD).

teten gikk ned på natten for åtte av pasientene. Jo mer alvorlig atferdsforstyrrelsen var, desto bedre var resultatene (Satlin et al. 1992). At lyseksponering både morgen og kveld viser seg effektivt, kan tyde på at man etablerer en fastere døgnrytme hos pasienter som muligens er fullstendig asynkron, eller at lys virker ved å stimulere serotoninproduksjonen.

## Konklusjon

Pasienter med ukomplisert insomni er en risikogruppe for senere psykiske lidelser. En stor andel av de med insomni har også en behandlingstrequende psykisk lidelse som lett kan overses. Opp mot 80 % av pasienter med psykiske lidelser har også søvnforstyrrelser. Søvnvansker og kvalitative endringer i søvnmønsteret er robuste prognostiske markører for psykiske lidelser.

Søvnvansker er kanskje det vanligste prodromalsymptom ved en rekke psykiske lidelser og misbrukstilstander.

- Søvnvansker er en indikator på dårligere behandlingsrespons ved standard medikamentell behandling og psykoterapi.
- Fortsatte søvnvansker indikerer større fare for tilbakefall ved seponering av medikamenter etter behandling av depresjoner.
- Søvnvansker ved affektive lidelser og angstlidelser øker faren for suicidalitet.

Samtidig behandling av søvnvansker kan bedre prognosen ved psykiske lidelser ved at det åpner muligheten for raskere behandlingsrespons og muligens bedre behandlingseffekt. De beste behandlingsalternativene er å styrke døgnrytmen, øke søvnbehovet og oppøve atferd som letter innsøvning.

Ved vinterdepresjoner har lysbehandling ofte en dramatisk effekt.

## Appendiks 1.

### Program for søvnrestriksjon

(Spielman et al, 1987)

Denne behandlingen er basert på kunnskaper om at for lang tid tilbrakt i sengen er en av de viktigste faktorene som vedlikeholder søvnløshet.

Behandlingsprogrammet er godt dokumentert for

polikliniske pasienter, og har også med hell blitt brukt av innlagte pasienter. Behandlingsprogrammet er utformet i de følgende enkle punktene:

1. Regn ut gjennomsnittlig total søvntid (TST) for siste uke.
2. Sett den tiden som skal tilbringes i sengen (TIB) de neste tre dagene lik TST-verdien fra punkt 1.
3. Beregn tiden i sengen slik at det passer med den tiden man skal stå opp.
4. Følg dette opplegget i tre dager. Regn ut søvneffektivitet (SE) ( $SE = TST/TIB \times 100$ ) for disse tre nettene.
5. Hvis SE er  $> 80$  % av TIB, øk TIB med 15 minutter ved å la pasienten legge seg tidligere.
6. Hvis SE er  $< 80$  %, reduser TIB til TST siste tre netter.
7. Ikke la TIB bli mindre enn fem timer.

## Referanser

- Agargun MY; Kara H: Recurrent sleep panic, insomnia, and suicidal behavior in pa-tients with panic disorder. *Compr Psychiatry*. 1998; 39(3): 149–51
- Agargun MY; Kara H; Solmaz M: Sleep disturbances and suicidal behavior in pa-tients with major depression. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58(6): 249–51
- Agargun MY; Kara H; Solmaz M: Subjective sleep quality and suicidality in patients with major depression. *J Psychiatr Res*. 1997 M, 31(3): 377–81
- Akiskal HS; Judd LL; Gillin JC; Lemmi H: Subthreshold depressions: clinical and polysomnographic validation of dysthymic, residual and masked forms. *J Affect Disord*. 1997; 45(1–2): 53–63
- Albert R; Merz A; Schubert J; Ebert D: Schlafentzug und anschließende Schlafphasenvorverlagerung stabilisiert den positiven Schlafentzugseffekt bei depressiven Episoden. *Nervenarzt*. 1998 Jan; 69(1): 66–9
- Allen JM; Lam RW; Remick RA; Sadovnick AD: Depressive symptoms and family history in seasonal and nonseasonal mood disorders. *Am J Psychiatry*. 1993; 150(3): 443–8
- Anderson JL; Rosen LN, Mendelson WB; Jacobsen FM; Skwerer RG; Joseph Vanderpool JR et al. Sleep in fall/winter seasonal affective disorder: effects of light and changing seasons. *J Psychosom Res* 1994; 38: 323–37.

- Avery DH, Khan A, Dager SR, Cohen S, Cox GB, Dunner DL. Morning or evening bright light treatment of winter depression? The significance of hypersomnia. *Biol Psychiatry*. 1991; 29: 117–26.
- Avery DH; Khan A; Dager SR; Cox GB; Dunner DL. Bright light treatment of winter depression: morning versus evening light. *Acta Psychiatr Scand*. 1990; 82: 335–8.
- Balan S; Spivak B; Mester R; Leibovitz A; Habot B; Weizman A: Psychiatric and polysomnographic evaluation of sleep disturbances. *J Affect Disord*. 1998; 49(1): 27–30
- Berger M; Vollmann J; Hohagen F; Konig A; Lohner H; Voderholzer U; Rie-mann D: Sleep deprivation combined with consecutive sleep phase advance as a fast-acting therapy in depression: an open pilot trial in medicated and unmedicated patients. *Am J Psychiatry*. 1997; 154(6): 870–2
- Bjorvatn B, Holsten F. Lysbehandling ved jet lag, nattarbeid og søvnlidelser. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997; 117
- Breslau N; Roth T; Rosenthal L; Andreski P: Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry*. 1996; 15; 39(6): 411–8
- Brunner DP; Krauchi K; Dijk DJ; Leonhardt G; Haug HJ; Wirz Justice A :Sleep electroencephalogram in seasonal affective disorder and in control women: effects of mid-day light treatment and sleep deprivation. *Biol Psychiatry*. 1996;15; 40(6): 485–96
- Bump GM; Reynolds CF 3rd; Smith G; Pollock BG; Dew MA; Mazumdar S; Geary M; Houck PR; Kupfer DJ Accelerating response in geriatric depression: a pilot study combining sleep deprivation and paroxetine. *Depress Anxiety*. 1997; 6(3): 113–8
- Campbell SS, Kripke DF, Gillin JC, Hrubovac JC. Exposure to light in healthy elderly subjects and Alzheimer's patients. *Physiol Behav* 1988; 42; 141–4.
- Chang PP; Ford DE; Mead LA; Cooper Patrick L; Klag MJ : Insomnia in young men and subsequent depression. The Johns Hopkins Precursors Study. *Am J Epidemiol*. 1997 Jul 15; 146(2): 105–14
- Christensen EM; Gjerris A: Saesonrelaterede affektive lidelser. *Ugeskr Læger*. 1995; 157: 1185–8
- Clark CP; Gillin JC; Golshan S; Demodena A; Smith TL; Danowski S; Irwin M; Schuckit M: Increased REM sleep density at admission predicts relapse by three months in primary alcoholics with a lifetime diagnosis of secondary depression. *Biol Psychiatry*. 1998; 43(8): 601–7
- Culebras A: Update on disorders of sleep and the sleep-wake cycle. *Psychiatr Clin North Am* 1992; 15: 467–89.
- Dam H, Jakobsen K, Møllerup E: Prevalence of Winter depression in Denmark. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97: 1–4.
- Deltito JA, Moline M, Pollak C, Martin LY, Maremmani I. Effects of phototherapy on non-seasonal unipolar and bipolar depressive spectrum disorders. *J Affect Disord* 1991; 23: 231–7.
- Ford DE; Kamerow DB: Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA*. 1989; 262(11): 1479–84
- Gerbardo H, Demisch L, Cardinali DP. Light exposure patterns in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85: 94–5.
- Giles DE; Kupfer DJ; Rush AJ; Roffwarg HP: Controlled comparison of electrophysiological sleep in families of probands with unipolar depression. *Am J Psychiatry*. 1998; 155(2): 192–9
- Gillin JC: Are sleep disturbances risk factors for anxiety, depressive and addictive disorders? *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1998; 393: 39–43
- Graw P; Haug HJ; Leonhardt G; Wirz Justice A : *S J Affect Disord*. 1998; 48(1): 69–74
- Heim M. Bright light therapy in schizophrenic diseases. *Psychiatr Neurol Med Psychol Leipzig* 1990; 42: 146–50.
- Holsten F, Bjorvatn B: Lysbehandling: Et alternativ ved psykiske lidelser med sesongvariasjon eller søvnforstyrrelser. *T Nor Lægeforen* 1997, 2484–8.
- Kasper S, Wehr TA, Bartko JJ, Gaist PA, Rosenthal NE. Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior: a telephone survey of Montgomery County, Maryland. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 823–33.
- Kripke DF, Mullaney DJ, Gillin JC, Risch SC, Janowsky DS. Phototherapy of non-seasonal depression, in Shagass C, Josiassen RC, Bridger WH, Weiss KJ, Stoff B, Simpson GM, red: *Biological Psychiatry*. New York, Elsevier Science Publishing Co Inc, 1985: 993–5.
- Kripke DF, Mullaney DJ, Klauber MR, Risch SC, Gillin JC. Controlled trial of bright light for nonseasonal major depressive disorders. *Biol Psychiatry*. 1992; 15; 31: 119–34.
- Kripke DF: Light treatment for nonseasonal depression: Speed, efficacy, and combined treatment. *Journal of affective Disorders*, 1998, 49; 109–117

- Lam RW. Morning light therapy for winter depression: predictors of response. *Acta Psychiatr Scand*. 1994; 89: 97–101.
- Lauer CJ; Schreiber W; Modell S; Holsboer F; Krieg JC : Die Munchner Vulnerabilitäts Studie zu affektiven Erkrankungen. Überblick über die Ergebnisse der Index Untersuchung. *Nervenarzt*. 1998; 69(7): 574–85 Sleep deprivation response in seasonal affective disorder during a 40-h constant routine.
- Levitt AJ, Joffe RT, Kennedy SH. Bright light augmentation in antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry*. 1991; 52: 336–7.
- Lewy AJ, Sack RL, Singer CM, White DM, Hoban TM. Winter depression and the phase shift hypothesis for bright lights therapeutic effect: History, theory, and experimental evidence. *J Biol Rhythms* 1988; 3: 121–34.
- Lingjærde O, Bratlid T, Gøtestam KG. Seasonal affective disorder and midwinter insomnia in the far north: studies of two related chronobiological disorders in Norway. *Clin Neuropharmacol* 1986; 9, (suppl 4). 187–9.
- Lingjærde O, Bratlid T, Hansen T. Insomnia during the "dark period" in northern Norway. An explorative, controlled trial with light treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 71: 506–12.
- Lingjærde O, Reichborn-Kjennerud T. Characteristics of winter depression in the Oslo area (60°N). *Acta Psychiatr Scand* 1993; 88: 111–120.
- Lingjærde O. Vinterdepresjon. Hva det er og hvordan den kan behandles. Oslo. Universitetsforlaget, 1996.
- Lingjærde O. Vinterdepresjon. Hva det er og hvordan den kan behandles. Oslo. Universitetsforlaget, 1996.
- Livingston G; Watkin V; Milne B; Manela MV; Katona C: The natural history of depression and the anxiety disorders in older people: the Islington community study. *J Affect Disord*. 1997; 46(3): 255–62
- Lovell B, Ancoli Israel S, Gervitz R. Effect of bright light treatment on agitated behavior in institutionalized elderly subjects. *Psychiatry Res* 1995; 57: 7–12.
- Loving RT, Kripke DF. Daily light exposure among psychiatric inpatients. *J Psycho-soc Nurs Ment Health Serv* 1992; 30: 15–19.
- Mackert A, Volz HP, Stieglitz RD, Muller-Oerlinghausen B. Phototherapy in nonseasonal depression. *Biol Psychiatry*. 1991; 30: 257–68.
- Mallon L; Hetta J: A survey of sleep habits and sleeping difficulties in an elderly Swedish population. *Ups J Med Sci*. 1997; 102(3): 185–97
- Marks M, Hodges S: Cognitive characteristics of seasonal affective disorder: a preliminary investigation. *J Aff Dis* 1998; 50 (1) 59–64.
- Mishima K, Okawa M, Hishikawa Y, Hozumi S, Hori H, Takahashi K. Morning bright light therapy for sleep and behavior disorders in elderly patients with dementia. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: 1–7.
- Morin CM; Culbert JP; Schwartz SM : Nonpharmacological interventions for insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. *Am J Psychiatry*. 1994; 151(8): 1172–80
- Neumeister A; Goessler R; Lucht M; Kapitzky T; Bamas C; Kasper S Bright light therapy stabilizes the antidepressant effect of partial sleep deprivation. *Biol Psychiatry*. 1996; 1; 39(1): 16–21
- Neylan TC: Treatment of sleep disturbances in depressed patients. *J Clin Psychiatry*. 1995; 56 (suppl 2): 56–61.
- Nowell PD; Buysse DJ; Reynolds CF 3rd; Hauri PJ; Roth T; Stepanski EJ; Thorpy MJ; Bixler E; Kales A; Manfredi RL; Vgontzas AN; Stapf DM; Houck PR; Kupfer DJ: Clinical factors contributing to the differential diagnosis of primary insomnia and insomnia related to mental disorders. *Am J Psychiatry*. 1997; 154(10): 1412–6
- Ohayon MM; Caulet M; Lemoine P: Comorbidity of mental and insomnia disorders in the general population. *Compr Psychiatry*. 1998; 39(4): 185–97
- Okawa M, Hishikawa Y, Hozumi S, Hori H. Sleep-wake rhythm disorder and phototherapy in elderly patients with dementia. G Racagni, T Fukuda red. In: *Biological Psychiatry*. New York, Elsevier Science Publishers, 1991: 837–40.
- Partonen T, Partinen M. Light treatment for seasonal affective disorder. Theoretical considerations and clinical implications. *Acta Psychiatr Scand* 1994; (suppl 377), 89: 41–45.
- Partonen T, Partinen M. Light treatment for seasonal affective disorder. Theoretical considerations and clinical implications. *Acta Psychiatr Scand* 1994; (suppl 377), 89: 41–45. Partonen T: Effects of morning light treatment on subjective sleepiness and mood in winter depression. *J Affect Disord*. 1994; 30(2): 99–108.
- Regestein QR; Monk TH: Delayed sleep phase syndrome: a review of its clinical aspects: *Am J Psychiatry*. 1995; 152(4): 602–8
- Reite M: Sleep disorders presenting as psychiatric disorders. *Psychiatr Clin North Am*. 1998; 21(3): 591–607
- Reynolds CF 3rd; Frank E; Houck PR; Mazumdar S; Dew MA; Cornes C; Buysse DJ; Begley A; Kupfer DJ: Which

- elderly patients with remitted depression re-main well with continued interpersonal psychotherapy after discontinuation of antidepressant medication? *Am J Psychiatry*. 1997 Jul; 154(7): 958–62
- Riedel B; Lichstein K; Peterson BA; Epperson MT; Means MK; Aguillard RN: A comparison of the efficacy of stimulus control for medicated and nonmedicated insomniacs. *Behav Modif*. 1998; 22(1): 3–28
- Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC. Seasonal affective disorder: a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 72–80.
- Rosenthal NE, Sack DA, Skwerer RG, Jacobsen FM, Wehr TA. Phototherapy for seasonal affective disorder. *J Biol Rhythms* 1988. 3:189–207.
- Rosenthal NE. Winter blues. Seasonal affective disorder, what it is and how to overcome it. New York. Guilford Press, 1993 .
- Ruhrmann S; Kasper S; Hawellek B; Martinez B; Hoflich G; Nickelsen T; Moller HJ Effects of fluoxetine versus bright light in the treatment of seasonal affective disorder. *Psychol Med*. 1998; 28(4): 923–33
- Satlin A, Volicer L, Ross V, Herz L, Campbell S: Bright light treatment of behavioral and sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1992; 149:
- Sonis WA. Seasonal affective disorder of childhood and adolescence. A review. In Rosenthal NE, Blehar MC, red. Seasonal affective disorders and phototherapy. New York, Guilford, 1988.
- Spielman AJ; Saskin P; Thorpy MJ: Treatment of chronic insomnia by restriction of time in bed. *Sleep*. 1987; 10(1): 45–56
- TBaillargeon L: Behavior and cognitive treatments for insomnia. An alternative to pharmacotherapy; *Can Fam Physician*. 1997; 43: 290–6
- TDealberto MJ : Sleep disorders in psychiatric diseases. Epidemiological aspects: *Encephale*. 1992; 18(4): 331–40
- Terman M. On the question of mechanism in phototherapy: considerations of clinical efficacy and epidemiology. *J Biol Rhythms* 1988; 3:155–72.
- Terman MT, Terman JT, Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Rafferty B. Light therapy for seasonal affective disorder; a review of efficacy. *Neuropsychopharmacology* 1989; 2: 1–22.
- Thase ME. Comparison between seasonal affective and other forms of recurrent depression. In Rosenthal NE, Blehar MC red. Seasonal affective disorders and phototherapy. New York. Guilford, 1988.
- Thase ME; Fasiczka AL; Berman SR; Simons AD; Reynolds CF 3rd: Electroencephalographic sleep profiles before and after cognitive behavior therapy of depression.*Arch Gen Psychiatry*. 1998; 55(2): 138–44
- Thase ME; Simons AD; Reynolds CF 3rd: Abnormal electroencephalographic sleep profiles in major depression: association with response to cognitive behavior therapy. *Arch Gen Psychiatry*. 1996; 53(2): 99–108
- van den Burg W, Bouhuys AL, van den Hoofdakker RH, Beersma DG. Sleep deprivation in bright and dim light: antidepressant effects on major depressive disorder. *J Affect Disord*. 1990; 19: 109–17.
- Wehr TA; Turner EH; Shimada JM; Lowe CH; Barker C; Leibenluft E: Treatment of rapidly cycling bipolar patient by using extended bed rest and darkness to stabilize the timing and duration of sleep. *Biol Psychiatry*. 1998; 43(11): 822–8
- Weissman MM; Greenwald S; Nino Murcia G; Dement WC: The morbidity of insomnia uncomplicated by psychiatric disorders. *Gen Hosp Psychiatry*. 1997; 19(4): 245–50
- Wirz Justice A, Graw P, Krauchi K, Gisin B, Jochum A, Arendt J et al. Light therapy in seasonal affective disorder is independent of time of day or circadian phase. *Arch Gen Psychiatry*. 1993; 50: 929–37.
- Zucconi M; Ferini Strambi L; Gambini O; Castronovo C; Galli L; Campana A; Sca-rone S; Smirne S : Structured psychiatric interview and ambulatory sleep monitoring in young psychophysiological insomniacs. *J Clin Psychiatry*. 1996; 57(8): 364–70

## Søvnvansker hos eldre

KNUT LAAKE

Det er en betydelig bruk av hypnotika, anxiolytika og psykofarmaka generelt hos eldre (1). I en svensk populasjonsundersøkelse av hjemmeboende eldre fant Jörgensen et al. (2) en klar økning i forskrivningen med alderen. I en større norsk reseptundersøkelse i Møre og Romsdal observerte Straand og Rokseth (3) at eldre (65 år og eldre) i gjennomsnitt fikk forskrevet 70 DDD av benzodiazepiner ved hver forskrivningssituasjon, at over 80 % av forskrivningen var gjentatt forskrivning, og at godt over halvparten av forskrivningen ikke skjedde i forbindelse med direkte pasientkontakt. De mener at dette forskrivningsmønsteret bør endres. Mønsteret med høy forskrivning av lette dempende midler ses også i norske sykehjem (4), men de betydelige forskjellene i forbruk mellom institusjonene viser at det må være andre forhold enn pasientfaktorer som avgjør forbruket.

De høye prevalenstallene for hypnotikabruk indikerer at sovemiddelforbruket i eldre år er et kronisk fenomen. Heldigvis synes dette ikke å være forbundet med doseøkning og narkomantutvikling i særlig grad.

Dessverre mangler vi longitudinelle undersøkelser som viser «brukskarrieren» vedrørende sovemiddelbruken hos eldre. Vi vet således ikke om et fast bruksmønster videreføres fra yngre til eldre år, eller først starter i eldre år, for eksempel i forbindelse med sykdom, livskrise eller sykehusopphold. Vi vet heller ikke i hvilken grad toleranseutvikling og fysisk avhengighet bidrar til et kronisk bruksmønster.

Det kan være mange årsaker til det høye forbruket av sovemidler i eldre år. En del av dem er ført opp i Tabell 1.

Døgnrytmen ser ut til å endre seg noe med alderen, i form av en litt raskere «biologiske klokke» og også litt svakere amplitude. Det er usik-

kert om dette bidrar til den høye frekvens av rapporterte søvnforstyrrelser i eldre år (5). Elektrofysiologiske parametre relatert til søvn endrer seg også med alderen. Det typiske er færre REM-faser, mer lett søvn (stadium 1- og 2-søvn) og mindre dyp søvn (stadium 3-, stadium 4-søvn). Dette kan representere en svekkelse i funksjonen i de suprachiasmatiske kjernene basalt i hypothalamus som antas å være ansvarlige for døgnrytmen. Hos pasienter med Alzheimers sykdom, hvor det er ganske vanlig at det oppstår døgnrytmeforstyrrelser, er det observert typiske alzheimerforandringer i disse kjernene.

I hvilken grad disse elektrofysiologiske forandringene medvirker til den lengre søvnlatensen og de hyppigere oppvåkninger vi ser hos eldre er uklart. Uansett tenderer opplevd søvnkvalitet til å gå ned med alderen. Dette til tross for at det øyensynlig ikke skjer noen vesentlig endring i søvnbehovet fra 50-års alderen til seniet. I den svenske «Gøteborg-undersøkelsen» H-70 inkluderte man 70-åringer som ble fulgt opp flere ganger gjennom 15 år. Andelen som var misfornøyd med søvnen, steg gjennom observasjonsperioden fra 40 % mens individene var 70 år gamle til godt over 50 % da de var 85 år. Andelen misfornøyd var over dobbelt så stor hos kvinner

**Tabell 1. Mulig forklaringer på det høye forbruket av hypnotika/sedativa i eldre år**

- aldersrelaterte endringer i søvnbehov, søvnmønster og oppfatninger om søvnbehovet
- aldersrelaterte endringer i livsstil som influerer på søvnmønsteret
- sykkelighet med negativ effekt på nattesøvnen
- miljøforhold med negativ effekt på nattesøvnen
- toleranseutvikling overfor hypnotika/sedativa og 'rebound' av søvnforstyrrelser bidrar til å opprettholde bruken.

som hos menn. Allikevel sank andelen som klaget over søvnløshet noe gjennom observasjonsperioden, fra i underkant av 50 % til i underkant av 40 %, mens andelen som rapporterte bruk av hypnotika steg fra 15 % til over 25 % (6). Disse funnene passer godt med funnene til Livingston et al. (7) som fant at 1/3 av 705 eldre anga søvnproblemer. Dette var statistisk signifikant assosiert med det å være kvinne, å bo alene, å ha depressive symptomer, å være i begrenset aktivitet, og å bruke psykofarmaka.

I den amerikanske IOWA-studien av nesten 3000 hjemmeboende over 65 år, kartla man type søvnproblemer. Det hyppigst rapporterte var plagsomme oppvåkinger, 21 %, mens 13 % beskrev innsøvningsproblemer. Cirka 9 % opplevde at de ikke var utvilt om dagen. I den studien ble det observert at koffein i håndkjøpspreparater var en statistisk signifikant forklaringsvariabel for søvnproblemer (8).

Rapporterte søvnproblemer hos gamle må ikke ses isolert fra den kliniske kontekst. For legen er viktige spørsmål:

1. Dreier det seg om et reelt søvnproblem? I definisjonen av søvnforstyrrelse forventes det at pasienten som følge av søvnproblemet fungerer dårligere dagen etter. Mange gamle «tar seg en lur» flere ganger om dagen. Dette reduserer naturligvis behovet for søvn om natten.
2. Er årsaken til søvnproblemene dårlig søvnhygiene, sykdom som resulterer i søvnproblemer, eller medikamenter som forstyrrer nattesøvnen?
3. Hvis det er nødvendig med medikamentell behandling, hvilken preparatgruppe bør være første valg hos gamle?
4. Er det spesielle hensyn å ta vedrørende dosering av sovemidler til eldre?

## Helseproblemer som kan resultere i søvnproblemer hos eldre

En rekke typiske alderssykdommer kan bidra til å forstyrre søvnen. Disse må så langt råd er behandles før det iverksettes en symptomatisk behandling av søvnproblemene. Forut for forskriv-

ning av et hypnotikum/sedativum bør det derfor tas en skikkelig sykehistorie og gjøres en legeundersøkelse. Tabell 2 viser en liste over aktuelle somatiske og alderspsykiatriske årsaker til dårlig nattesøvn hos eldre.

**Tabell 2. En del aldersrelaterte helseproblemer som kan forstyrre nattesøvnen**

- Smerter
  - hoftelddsartrose, hvilesmerter i iskemisk underekstremitet, leggekramper, restless legs
- Hyppig vannlating
  - urinveisinfeksjon, 'urgency', dårlig kontrollert diabetes, hjertesvikt, inntak av diuretika for sent på dagen
- Tilstander med dyspné
  - kronisk obstruktiv lungesykdom, hjertesvikt, obstruktiv søvnapné, Cheyne Stokes respirasjon
- Mobilitetsforstyrrelser
  - hjerneslag, parkinsonisme
- Alderspsykiatriske problemer
  - depressiv episode, demens

Medikamentbruken generelt øker med alderen, og mange legemidler kan som bivirkning svekke søvnen. Tabell 3 viser noen av disse. Vær for øvrig klar over at en del legemidler, for eksempel antastmatika, som hos friske kan forstyrre søvnen, hos astmatikere kan bedre søvnen gjennom å bedre grunnlidelsen. Glem heller ikke at hypnotika kan bidra til alvorlig hyperkapni hos KOLS-pasienter og er risikomedikamenter hos slike pasienter. For øvrig henvises til Novak og Shapiro (9).

**Tabell 3. Virkestoffer som kan gi søvnløshet**

- diuretika gitt for sent på dagen
- betablokkere
- koffein (finnes i en del fenazon/propyfenazonpreparater)
- kortikosteroider i høy dose
- SSRI-antidepressiva
- symptomimetika (trolig kun når gitt systemisk)
- teofyllin
- tyroksin
- vanedannende medikamenter (gjennom abstinenssymptomer ved brå seponering)

## Ikke-medikamentelle behandlingsalternativer ved søvnløshet i eldre år

Kausal behandling er utvilsomt det beste også når det gjelder søvnløshet. Til eldre er det viktig å gi informasjon om betydningen av å ikke sove for mye på dagtid, av et høyest mulig aktivitetsnivå om dagen, og god søvnhygiene. For sykehjemspasienter kan slike tiltak være umulige å gjennomføre. Mange eldre spør om det er tilrådelig å forsøke alkohol som alternativ til sove-middel. Alkoholisme er en velkjent årsak til både søvnforstyrrelse og overforbruk av dempende midler, men risikoen knyttet til et lite forbruk i eldre år er ikke klarlagt.

Kognitiv atferdsterapi er blitt et godt etablert behandlingsalternativ ved angst. Det foreligger også positive resultater med denne behandlingsformen når det gjelder eldre med persisterende primære søvnforstyrrelser (10). Behandlingen ble gitt i gruppe over åtte uker, og et hovedformål var å endre negative holdninger til og oppfatninger om søvnløshet. Effekten holdt seg gjennom 12 måneder og kunne også registreres objektivt gjennom polysomnografiske registreringer.

## Effekter av aldring på legemiddeleffekter

Aldring innebærer reduserte organreserver, svekket homeostase, økt sykkelighet og, på grunn av utbredt polyfarmasi, økt fare for legemiddelinteraksjoner. Viktige homeostatiske reaksjoner som kan influeres både av sykdom og legemiddeleffekter er balanse, blodtrykkskontroll, væskebalanse, temperaturkontroll, psykomotorisk tempo og søvn-våkenhetssyklus. Vedrørende benzodiazepinene er det dokumentert økt effekt av nitrazepam hos eldre, til tross for uendret serumkonsentrasjon (11).

Når det gjelder farmakokinetiske forhold, skjer det en markert nedgang i både lever- og nyrefunksjon hos friske gamle. For enkelte dempende legemidler er det påvist en betydelig økning i distribusjonsvolumet, se Tregatis og Stevenson (12) for oversikt. Videre undergår mange syke eldre en så markert nedgang i kroppsvekt at det må få doseringsmessige konsekvenser.

Samlet vil alle disse forhold kunne ha store konsekvenser for dosebehovet. Dessverre har vi ingen metode for a priori å estimere dosebehovet når det gjelder dempende legemidler.

Konsekvensen av alt dette blir at vi må forvente sterkere virkning, større upredikerbarhet av legemiddeleffekten, og større bivirkningsrisiko i eldre år. Når det gjelder lette dempende midler, har bruken av disse vært satt i sammenheng med økt risiko for fall og bruddskader (spesielt brudd i øvre femurende) (13). Teoretisk kan dette tenkes å skyldes både den sederende og den muskelrelakserende effekten av denne medikamentgruppen, men det er heller ikke utelukket at konfunderende forhold (komorbiditet relatert til både fall og bruk av hypnotika/sedativa) spiller en betydelig rolle her. I en metaanalyse fra 1999 konkluderer Leipzig et al. (13) med at observasjonsstudier viser en signifikant men forholdsvis svak risikoøkning for fall hos brukere av hypnotika/sedativa og at det ikke er noen forskjell i risiko når det gjelder benzodiazepiner med kort og lang virketid i denne henseende. Dessverre mangler vi intervensjonsstudier over helseeffekter av å trappe ned og seponere hypnotika/sedativa.

## Medikamentell behandling av gamle med hypnotika/sedativa

Medikamenter representerer hovedtyngden i dagens behandlingstilbud til eldre med søvnproblemer, og dessverre er langtidsbehandling regelen. Dette til tross for at toleranseutviklingen vedrørende den sederende effekten av benzodiazepiner mv. også hos eldre antas å være så betydelig at det ikke lar seg gjøre å dokumentere noen særlig sedativ effekt utover noen ukers behandling, i alle fall når det gjelder benzodiazepinene. Dessverre er ingen av de vanligst brukte sovemidlene spesielt velegnet for eldre.

I mange sykehjem er det en forholdsvis høy andel pasienter som står fast på sovemidler. Spesielt uheldig er det hvis korttidsopphold i sykehjem, som i dag er svært vanlig, leder til fast bruk av sedativa/hypnotika. Legemidler må heller aldri brukes for å oppnå at institusjonspasienter går tidlig til ro slik at man på denne måten kan kompensere for underbemanning.

Tabell 4. Spesielle momenter vedrørende bruk av legemidler med hypnotisk/sedativ effekt hos eldre

Preparatgruppe	Aktuelle virkestoff	Biologisk halveringstid	Spesielle momenter i forhold til bruk hos eldre.
<i>Benzodiazepin-hypnotika</i>	nitrazepam	24–56 t hos gamle	Alle benzodiazepiner gir rask toleranseutvikling. Flere av dem har aktive metabolitter med lengre halveringstid enn virkestoffet. Den muskelrelaxerende effekten kan skape problemer. Oksazepam absorberes langsomt, men har en viss bruk hos demente med døgnrytmeforstyrrelse.
	flunitrazepam	20–30 t hos middelaldrende	
	oksazepam	uendret (5–15 t) hos gamle. Lite egnet som sovemiddel på grunn av sen absorpsjon	
<i>Benzodiazepinliknende hypnotika</i>	zopiklon	ca. 7 timer hos eldre	Zopiklon er mest brukte sovemiddel hos eldre, og skal ha samme virkningsprofil som benzodiazepiner. Zolpidem anføres å virke mindre muskelrelaxerende.
	zolpidem	1–4 t hos middelaldrende	
<i>Antihistaminer</i>	hydroksyzin	ca. 3 timer hos middelaldrende	Angivelig lite toleranseutvikling. Hydroksyzin er velegnet mot kløe. Den antikolinerge effekten er uheldig. Ikke første valg preparater ved søvnproblemer hos eldre.
	alimemazin	?	
<i>Høydosenevroleptika</i>	levomepromazin	?	Fare for ekstrapyramidale bivirkninger og blodtrykksfall hos eldre. Ikke første valg sovemiddel!
	klorprotiksen	ca. 10 timer hos middelaldrende	
<i>Trisykliske anti-depressiva (TCA)</i>	doksepin	ca. 16 t hos middelaldrende	Denne gruppen har en kraftig antikolinerg effekt som er uheldig hos gamle (konfusjon, blodtrykksfall mm.). Kan være hensiktsmessig ved kombinasjon av søvnproblem og depressiv episode. Noen TCA virker psykostimulerende og egner seg ikke ved søvnproblemer.
	amitriptylin	9–25 t hos middelaldrende	

## Dagens situasjon vedrørende bruk av sovemidler hos eldre

De vanligst brukte sovemidler til eldre er oppført i tabell 4. Benzodiazepiner er fortsatt i utstrakt bruk, men den lange halveringstiden, den muskelrelaxerende virkningen, toleranseutviklingen og det faktum at mange benzodiazepiner har aktive metabolitter med lang halveringstid, gjør dem langt fra ideelle i eldre år. Oksazepam er lite egnet som sovemiddel på grunn av langsom absorpsjon.

Zopiklon er for tiden det sovemiddel de fleste norske geriater anbefaler som første valg, kanskje spesielt fordi halveringsiden anses som velegnet for å redusere antallet oppvåkninger; det vanligste søvnproblemet hos gamle. Zopiklon har vært rapportert å gi noe mindre tendens til toleranseutvikling enn benzodiazepinene, men det er usikkert om dette også gjelder langtidsbehandling ut over fire uker (14). De senere årene har det kommet rapporter om misbruk av zopiklon.

Antihistaminer, klometiazol, trisykliske antidepressiva og nevroleptika er for dårlig dokumentert til å kunne anbefales ved primære søvnvansker hos eldre. Hos pasienter med søvnvansker relatert til psykiske lidelser kan antidepressiva og nevroleptika være indisert.

## Spesielle problemer ved søvnproblemer hos demente

Forstyrret døgnrytme er et vanlig, langvarig og tildels meget vanskelig problem ved demens. Fysisk aktivisering i kombinasjon med å unngå soving på dagtid kan i noen tilfelle bidra til å bedre nattesøvnen noe. Det er viktig at somatiske årsaker til søvnløshet utelukkes (Tabell 2). I Norge anvendes ofte oksazepam gitt noen timer før sengetid på denne indikasjonen, men i og med benzodiazepinenes tendens til toleranseutvikling er dette en ulogisk behandlingsform for et kronisk problem. Det samme må sies å gjelde de andre benzodiazepinene og zopiklon/zolpidem. Verken nevroleptika (parkinsonisme) eller trisykliske antidepressiva (delir) er egnet hos gamle med hjerneorganisk sykdom av denne type. Dette gjelder også antihistaminer, som også har en ikke ubetydelig antikolinerg effekt.

Delir er en tilstand preget av rask utvikling/forverring av kognitiv svikt, motorisk uro, og ofte hallusinasjoner. Årsaken er i høyeste grad multifaktoriell, men legemidler, spesielt trisykliske antidepressiva, men også en lang rekke andre, er en viktig årsak ved siden av infeksjonssykdommer, hjerneslag og kirurgisk inngrep. Hvis man finner å måtte roe ned delirpasienter medikamentelt, er små doser haloperidol (0,5-1,0 mg/døgn) et alternativ, men dokumentasjonen er langt fra fyldestgjørende. Sovemidler har til nå hatt liten plass i behandlingen av delirpasienter.

## Dosering av sovemidler til gamle

Økt følsomhet for sovemidler i eldre år og endringer knyttet til både alder og alderssykdommer tilsier stor grad av forsiktighet. Sovemidler bør bare forskrives til eldre som er i en spesielt vanskelig situasjon når det gjelder søvnen, og forskrivningen bør begrenses til maksimalt 3-4 ukers forbruk. Gamle, kroniske brukere av sove-

midler må motiveres for langsom dosenedtrapping og seponeringsforsøk. Det er viktig å være klar over at mange gamle kjører bil, og at ulykkesrisikoen øker en del med alderen. Ved forskrivning av sovemidler til gamle skal derfor legen rutinemessig spørre om vedkommende kjører bil.

## Seponering av sovemidler hos gamle

Upubliserte data fra et norsk sykehjem viste at gradvis dosenedtrapping av sovemidler med formål seponering kan være nærmest problemfritt. Dette er også dokumentert i Gunnar Moulands studie, omtalt i dette heftet, gjennomført på en eldre pasientgruppe (gjennomsnittsalder 67 år). Bråseponering kan utvilsomt ha negative effekter i form av "rebound", tilbakefall og abstinensreaksjoner. Abstinens er av mange årsaker til delir hos gamle; for øvrig er de kliniske manifestasjoner ved seponeringssyndrom neppe vesensforskjellige hos gamle og unge.

## Referanser

1. Swift CG, Shapiro CM. Sleep and sleep problems in elderly people. *BMJ* 1993; 306: 1468-71.
2. Jørgensen TM, Isacson DGI, Thorslund M. Prescription drug use among ambulatory elderly in a Swedish municipality. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 1120-5.
3. Straand J, Rokseth K. Do general practitioners' prescribing patterns of benzodiazepine hypnotics place elderly patients at particular risk? *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 48: A411.
4. Rørvik FB, Laake K. Medisinering hos pensjonærer i alders- og sykehjem. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1990; 110: 1335-8.
5. Richardson GS, Malin HV. Circadian rhythm sleep disorders: Pathophysiology and treatment. *J Clin Neurophysiol* 1996; 13: 17-31.
6. Skoog I, Steen B, Persson G et al. A 15 year longitudinal cross-sectional population study on sleep in the elderly. I: *Sleep Disorders and Insomnia in the Elderly*. Albaredo JL et al., red. Facts and Research in Gerontology, vol 7, 1993: 137-146.
7. Livingston G et al. Does sleep disturbance predict depression in elderly people? A study in inner London. *Br J Gen Pract* 1993; 43: 445-8.

8. Brown L, Salive M, Pahor M et al. Occult caffeine as a source of sleep problems in an older population. *J Am Ger Soc* 1995; 43: 860–4.
9. Novak M, Shapiro CM. Drug-induced sleep disturbances. Focus on nonpsychotropic medications. *Drug Safety* 1997; 16: 133–49.
10. Morin CM, Kowatch RA, Barry T, Walton E. Cognitive-behavior therapy for late-life insomnia. *J Consult Clin Psychol* 1993; 61: 137–46.
11. Castleden CM, George CF, Mercer D et al. Increased sensitivity to nitrazepam in old age. *BMJ* 1977; 1: 10–12. Tregatis BF, Stevenson IH. Pharmacokinetics in old age. *Br Med Bull* 1990; 46: 9–21.
12. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: A systematic review and meta-analysis. I. Psychotropic drugs. *J Am Ger Soc* 1999; 47(1): 30–9.
13. Noble S, Langtry HD, Lamb HM. Zopiclone. An update of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the treatment of insomnia. *Drugs* 1998; 55: 277–302.

## Håndtering av kroniske sovemiddelbrukere, inkludert seponeringsstrategi

GUNNAR MOULAND

### Bevisstgjøring av egen forskrivning

Leger i uselektert allmennpraksis vil vanligvis ha mange pasienter som er kroniske sovemiddelbrukere. Benzodiazepiner (BZD) utgjør en stor del av hypnotikavolumet. Mange leger føler ubehag ved mange av sine forskrivninger av BZD til dag- og nattbruk (og andre B-preparater) (1). Noe av årsaken kan være at vi føler at pasienten mer enn legen har styringen med forskrivningen. En annen årsak kan være usikkerhet om hvor god behandlingen egentlig er. Mange leger underestimerer hvor mye de egentlig forskriver av slike medikamenter (2) – man vil kanskje ikke vedkjenne seg sin forskrivning? Siden storparten av sovemiddelbrukerne er eldre mennesker, er kanskje argumentet «vi unner de eldre alt godt» en årsak til vår defensive holdning. En registrering av egen forskrivning kan være starten på en bevisstgjøringssprosess (2).

### Hva var diagnosen ved behandlingsstart, og er den fortsatt aktuell?

En revurdering av behandlingsindikasjon kan være nyttig med jevne mellomrom for de fleste typer behandling. Når det gjelder BZD-forskrivninger viser det seg at mange følger valgspørket «en gang speider, alltid speider». Men hvor godt underbygd var diagnosen ved første gangs forskrivning? Og enda viktigere: har sykdomstilstanden vært uforandret i alle år slik at samme medikasjon fortsatt er berettiget? Noen hevder at under halvparten av pasientene som bruker BZD, får dem på anerkjente indikasjoner og at enda færre får BZD i anbefalt tidsrom (3).

Når pasienten forteller om søvnproblemer, er det kort vei til reseptblokken for de fleste. En undersøkelse fra 286 australske allmennpraksiser viste at behandling med BZD alene var nesten

enerådende ved insomni (90 %), mens ved angst fikk bare 49 % BZD som eneste behandling (38 % fikk ikke-farmakologisk behandling).

Tendensen til å velge BZD som behandlingsalternativ øker når pasienten er kvinne, gammel og velkjent, og når legen har en travel praksis og jobber i en by (4).

### Stor tendens til langvarig behandling

Felleskatalogen anbefaler at BZD som hovedregel bare skal brukes i korte perioder. Dette er også en vanlig anbefaling i utenlandsk litteratur (3, 5). Virkeligheten er imidlertid at størstedelen av BZD-bruk er *langtidsbruk*. I Møre-og Romsdalundersøkelsen var 82 % av hypnotikafor-skrivningene *formyelser* av resept (6). Flere andre undersøkelser har også vist stor tendens til å fortsette igangsatt BZD-behandling i mange år, og de fleste bruker medikamentene hver dag. Økende alder disponerer for langvarig bruk (7). En rapport fra Danmark i 1990 kan tyde på at nyoppstått langvarig BZD-behandling er blitt sjeldnere de siste år (8). Hvis dette er en generell tendens, kunne man tenke seg at kohorten med dagligbrukere av BZD vil dø ut etter hvert. Hvis man ved førstegangsforskrivning av et BZD avtaler med pasienten at denne behandling bare skal brukes noen uker, vil problemet med langtidsbruk avta.

### Primær eller sekundær insomni?

Det er viktig å huske at søvnproblem er et *symp-tom* og ingen entydig sykdom. I de tilfellene det kan påvises underliggende årsaker (ytre faktorer, livsstil, stress, psykiske og somatiske faktorer, medikamentbivirkninger (se tabell 2.12.1 hos (9)), er det selvsagt viktig å behandle disse best mulig. Undersøkelser av personer med søvnpro-

blemer viser at omtrent halvparten samtidig har en eller flere av følgende tilstander: depresjon, dårlig fysisk helse, medikamentmisbruk og angstlidelser (10). En undersøkelse viste at de som fikk bare hypnotika, var eldre, hadde mer fysisk sykdom og brukte mer ikke-psykotrope medisiner enn de som fikk anxiolytika (11). Systematisk bruk av de nye psykiatriske diagnoseverktøyene tilpasset allmennpraksis (PrimeMD, SPIFA) og angst- og depresjonsskalaer (HAD, MADRS med flere) kan gi overraskelser om psykiatrisk sykkelighet også hos pasienter man har kjent lenge.

### Er langtidsbruk av BZD noe problem?

Er forklaringen på den store grad av langvarig bruk at vi behandler sykdommer som i sin natur er kroniske, eller kan noe av årsaken være at BZD gir tilvenning og dermed ubehag når man forsøker å seponere?

Det har vært mye diskusjon om det i det hele tatt er noe problem at en god del mennesker bruker BZD hver dag i mange år. Konsensuskonferansen om bruk av BZD i 1996 (1) avslørte at det er mange meninger om dette, men få skikkelig gjennomførte undersøkelser. Det finnes ikke god dokumentasjon på effekten utover 3–4 måneders bruk (12). Mange har klinisk erfaring for at *probleme*ne er langt større enn *nytte*n ved langtidsbruk (13), mens andre hevder at den store skepsis til BZD hindrer at mange pasienter får god behandling (14). Samme forfatter skriver dog at BZD ytterst sjelden er indisert ved *søvnforstyrrelser*, da det vanligvis finnes bedre alternativer ved både kort- og langtidsbehandling. Det fremheves følgende risikogrupper for avhengighet:

- Uselvstendig og unnvikende personlighet med lav angstterskel og problemer med å håndtere kriser
- Ustabil personlighet med svak impuls kontroll og tendens til forskjellige typer misbruk
- Tidligere alkohol- og medikamentavhengighet eller arvelig disposisjon

Ekspertgruppen fra WHO 1996 er streng på at BZD brukes på riktige indikasjoner og vanligvis til korttidsbehandling, men mener det er indika-

sjon for langtidsbruk ved visse former for generalisert angst. Ved søvnproblemer bør BZD helst bare brukes intermitterende (3).

### Hva skjer ved seponering?

Mens noen kan bråseponere BZD etter flere års bruk uten problemer, får andre store problemer (1). Seponeringssymptomer etter langtidsbehandling angis å forekomme hos mellom 5 og 75 % (3). Følgende problemer kan oppstå:

1. Tilbakefall («relapse», «recurrence»). De opprinnelige problemene kommer tilbake
2. Forbigående symptomforsterkning («rebound»-effekt), varer dager-uker. Reseptor-endring?
3. Abstinens «withdrawal»-symptomer).

Symptomer som er helt nye eller ligner på de opprinnelige. Uenighet om hvor lenge de kan vare (uker – få måneder). Hvis symptomene persisterer i flere måneder, er tilbakefall av angstlidelse den mest sannsynlig årsak.

Det er vanskelig å skille disse reaksjonsmåtene fra hverandre, og de kan dessuten opptre samtidig (3).

### Samtalen med den kroniske sovemiddelbruker

Mange av fornyelsene av sovemedisin skjer uten samtidig konsultasjon. Når man har gjort en registrering av alle kroniske sovemiddelbrukere, kunne man kanskje ha som mål i løpet av en periode å sette opp timeavtale med alle disse for å drøfte behandlingen nærmere. Første bud i et slikt møte (der pasienten ofte har skyldfølelse og føler seg underlegen) er at legen ikke opptre moraliserende. Legen har tross alt ved sin underskrift på resepten "godkjent" pasientens legemiddelbruk, kanskje i flere år. Pasienter som på alle måter har det bra, bare de får sin sovetablett, er det kanskje ikke viktig å bruke så mye energi på. Men min erfaring er at mange ikke har det bra på tross av daglig medikamentbruk. Denne pasientgruppen vil ofte være lydhøre for informasjon om mulige negative langtidseffekter av sovemidler (jeg kaller det "bivirkninger", noe folk flest har stor respekt for). Målet er å få pasienten selv motivert for å gjøre et nedtrappingsforsøk – jeg

kaller det gjerne et eksperiment som vi ikke på forhånd vet utfallet av. Men med kanskje 50 % utsikt til å få det like bra eller bedre uten medikamenter, har det ikke vært vanskelig å få pasientene til å prøve. Pasienten og ikke legen blir ofte selv pådriver i prosessen. Frivillighet er en betingelse for god medvirkning. Jeg har lovet de fleste å få fortsette med medikamentene hvis nedtrappingsforsøket mislykkes – målet er tross alt at pasienten skal ha det best mulig, ikke at salgsstatistikken skal se «pen» ut.

### Andre medikamenter som hjelpemiddel eller erstatning?

Før nedtrappingen begynner, kan det hos enkelte være fordelaktig å bytte fra mer korttidsvirkende BZD til diazepam. Likeledes kan flunitrazepam med fordel endres til nitrazepam. I første omgang bør man prøve å la det gå noen uker etter seponering før man stiller en ny diagnose eller prøver andre medikamenter. Propranolol, kloni-

din og karbamazepin har vært forsøkt som substitutt ved nedtrapping fra BZD med varierende hell (3). En studie viste at en måneds kur med et tricyklisk antidepressivum reduserte BZD-abstinenssymptomer i forhold til placebo. Selv har jeg flere ganger erfart at klare depresjoner har blitt "avdekket" etter seponering av BZD og at disse har latt seg vellykket behandle med SSRI-preparater.

Noen vil trenge noen ukers innleggelse i sykehus under nedtrapping.

### Er det vanskelig å få pasienter til å seponere?

Andres og mine erfaringer er at en stor del av BZD-brukerne klarer å seponere uten store problemer og uten så stor innsats fra legene (15, 16). Jeg har blitt overrasket om hvor positiv respons jeg har fått når jeg har tatt dette opp med pasientene. Flere ganger har jeg blitt spurt om hvorfor jeg ikke har sagt dette før!

Tabell 1. Strategi for nedtrapping av benzodiazepiner og sterke analgetika (15)

- Informer og motiver pasienten grundig (gjerne over flere konsultasjoner). Legg hovedvekt på at pasientens vedvarende plager kan skyldes tablettene og ikke underliggende angst, uro og søvnløshet. Ikke moraliser. Snakk om avhengighet, ikke misbruk. Utnytt at mange pasienter er lei av å måtte ta tabletter – mange har skyldfølelse for hver tablett de tar. Få pasienten med på å gjøre et nedtrappingsforsøk.
- Nedtrappingsprogrammet må skje i samarbeid og forståelse med pasienten.
- Velg riktig tidspunkt for start. Be pasienten være snill mot seg selv under nedtrappingen, unngå unødige ekstrabelastninger.
- Reduser bare ett preparat om gangen, start med analgetika. Fordel benzodiazepindosen slik at jevnest mulig serumkonsentrasjon oppnås. Trapp først ned preparatene med kort virkningstid (hypnotika), så dem med middels virketid (oksazepam) og til slutt de langtidsvirkende (diazepam).
- Sett opp et detaljert nedtrappingsprogram med doseendring 1–4 ganger per måned. Nedtrappingstid 1–6 måneder. Lengre tid hos eldre.
- Målet er å redusere fast dose til null.
- Vær forberedt på at intervallene mellom doseendringene må forlenges, men unngå å øke dosen igjen.
- Lov pasienten at han/hun skal få ha medisiner til bruk ved ekstraordinær og akutt angst (etter seponering av daglig medikasjon)
- Be pasienten om i størst mulig grad å unngå andre medikamenter til å dempe abstinenssymptomene, det kan forverre og forlenge plagene.
- Anmod pasienten om å unngå alkohol i nedtrappingsperioden.
- Forbered pasienten på at abstinensreaksjonene kan vedvare i mange uker (måned) etter seponering og at de kan reaktiveres i forbindelse med harde fysiske anstrengelser, psykisk stress, infeksjoner og alkoholinntak. Hold fast på at abstinensen går over.
- Ikke idylliser livet etter seponering, forklar at uten fast bruk av tabletter kan pasienten ha kvittet seg med ett av problemene.
- Legg vekt på ikke-medikamentell behandling av stress og søvnproblemer. Anbefal avspenningstrening og moderat mosjon, spaserturer, svømming, sykling.

Informasjon, motivasjon og råd om nedtrapping kan gis under konsultasjon, men brev til pasienten gir like gode resultater (17, 18). Jeg har selv flere eksempler på pasienter som har fått det bedre etter seponering, men det er bare få systematiske undersøkelser av livskvalitet etter seponering (16). Man kan tenke seg at enkelte pasienter etter seponering får det verre, men lar være å si det til legen for ikke å skuffe ham.

Det er få systematiske undersøkelser av ikke-medikamentell behandling av angst og søvnforstyrrelser i allmennpraksis, men det er rapporter om at stimuluskontrollmetoden (en slags atferds-terapi) kan benyttes med hell av allmennleger til behandling av pasienter med kronisk insomni (19). Tilgjengeligheten av slik behandling vil variere fra sted til sted.

### De som ikke lykkes i å seponere

Et pragmatisk syn kan være å si at de som ikke klarer å seponere, kanskje er de som virkelig trenger sovemidler i lang tid. Da mange BZD reduserer mengden dyp søvn (stadium 3 og 4) med så mye som 75 % (3), kan det hos kroniske BZD-hypnotikabrukere være et forsøk verd å bytte til for eksempel zopiklon. Zopiklon har vesentlige fordeler fremfor BZD med tanke på avhengighet og misbrukspotensiale, men det er viktig å være på vakt også overfor dette preparat siden det ikke har vært så mange år på markedet. Toleranseutvikling ved zopiklon forekommer ikke regelmessig og det har vært hevdet at krysstoleranse med BZD kan være til hjelp i opplegg med nedtrapping fra BZD. Min personlige erfaring er dog at det ikke er lettere å få pasienter til seponere zopiklon enn BZD.

### Referanser

1. Bruk av benzodiazepiner. Konsensuskonferanse. Rapport nr.10 fra Komiteen for medisinsk teknologivurdering, Oslo: Norges forskningsråd, 1996.
2. Moulard G. Jeg skriver da ikke ut mye B-preparater! (?) Utposten 1994; 23: 205–7.
3. WHO. Programme on substance abuse. Rational use of benzodiazepines. Technical report. WHO/PSA/96.11. WHO, Geneve 1996.
4. Mant A, Mattick RP, de Burgh S, Donnelly N, Hall W.

- Benzodiazepine prescribing in general practice: dispelling some myths. *Fam Pract* 1995; 12: 37–43.
5. Ashton H. Guidelines for rational use of benzodiazepines. When and what to use. *Drugs* 1994; 48: 25–40.
6. Straand J, Rokstad K. General practitioners' prescribing patterns of benzodiazepine hypnotics: are elderly patients at particular risk for overprescribing? A report from the More & Romsdal Prescription Study. *Scand J Prim Health Care* 1997; 15: 16–21.
7. Isacson D. Long-term benzodiazepine use: factors of importance and the development of individual use patterns over time – a 13-year follow-up in a Swedish community. *Soc Sci Med* 1997; 44: 1871–80.
8. Bjerrum L, Andersen Ulla A. Benzodiazepinordinationer i almen praksis. *Ugeskr Læger* 1996; 158: 5616–9.
9. Straand J. Søvnvansker. I: Hunskår S, red. *Allmenntmedisin*. Oslo: Ad Notam, Gyldendal, 1997.
10. Morgan K, Clarke D. Risk factors for late-life insomnia in a representative general practice sample. *Br J Gen Pract* 1997; 47: 166–9.
11. Simpson RJ, Power KG, Wallace LA, Butcher MH, Swanson V, Simpson EC. Controlled comparison of the characteristics of long-term benzodiazepine users in general practice. *Br J Gen Pract* 1990; 40: 22–6.
12. Shader RI, Greenblatt DJ. Use of benzodiazepines in anxiety disorders. *N Engl J Med* 1993; 328: 1398–1405.
13. Johansson K, Tönne U. Risk för tillvänjning föreligger – att bemöta och behandla läkemedelsberoende. Stockholm: Lic förlag, 1992.
14. Heilig M. Bensodiazepinerna är bara ett verktyg i det kliniske arbetet. *Läkartidningen* 1998; 95: 3628–9.
15. Moulard G, Rutle O. Reduksjon av B-preparatforskriving i allmennpraksis – stor gevinst med liten innsats. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1996; 116: 1889–92.
16. Bashir K, King M, Ashworth M. Controlled evaluation of brief intervention by general practitioners to reduce chronic use of benzodiazepines. *Br J Gen Pract* 1994; 44: 408–12.
17. Moulard G. Brev til brukere av benzodiazepiner – en effektiv måte å få ned forskrivningen på. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997; 117: 3097–100.
18. Cormack M, Sweeney K, Hughes-Jones H, Foot G. Evaluation of an easy, cost-effective strategy for cutting benzodiazepine use in general practice. *Br J Gen Pract* 1994; 44: 5–8.
19. Baillargeon L, Demers M, Ladauceur R. Stimulus-control: nonpharmacologic treatment for insomnia. *Can Fam Physician* 1998; 44: 73–9.

## Terapiverksted: program og deltakere

Anbefalingene ble utarbeidet på et terapiverksted arrangert av Statens legemiddelkontroll i samarbeid med Läkemedelsverket 21. og 22. april 1999 på Quality Airport Hotel på Gardermoen. Terapiverkstedet ble ledet av William Bredal.

På første dag ble følgende temaer diskutert (ordstyrere Mona Skard Heier og Lena Mallon):

- Søvnfysiologi (innleder: Reidun Ursin)
- Epidemiologi. Salgsutvikling og forskrivningsvaner av hypnotika (innleder: Jørund Straand)
- Diagnostikk og klinikk (innleder: Jerker Hetta)
- Ikke-farmakologisk terapi. (innleder: Bjørn Bjorvatn)
- Benzodiazepiner og benzodiazepinlignende hypnotika (innleder: Jan Hedner)
- Andre legemidler ved insomni (innleder: Jerker Hetta)
- Sovemidler og trafiksikkerhet (innleder: Ove Dehlin)
- Melatonin: Hva er dokumentert av virkninger og sikkerhet? (innleder: Jarle Aarbakke)
- Søvnvansker ved jet lag, nattarbeid og søvnfasestyrrelser (innleder: Bjørn Bjorvatn)
- Søvnvansker ved psykiatriske lidelser (innleder: Fred Holsten)
- Søvnvansker hos eldre (innleder: Knut Laake)
- Håndtering av kroniske sovemiddelbrukere, inkludert seponeringsstrategi (innleder: Gunnar Moulund)

Forut for terapiverkstedet var diskusjonsgrunnlag distribuert til deltakerne i form av manuskripter forfattet av innledere. Manuskriptene, til dels i sammendrag, er gjengitt i vedlegg 1–12 til terapianbefalingen.

Første dag ble utkast til terapianbefalinger forfattet av følgende arbeidsgrupper:

- Gruppe 1. Fysiologi, epidemiologi, hypnotika- bruk. Gruppeleder: Svein Reidar Kjosavik.

- Gruppe 2. Diagnose, klinikk. Behandlingsprinsipper, ikke-farmakologiske metoder. Gruppeleder: Bjørn Bjorvatn.
  - Gruppe 3. Valg av legemidler. Gruppeleder: Jan Hedner.
  - Gruppe 4. Trafikk, melatonin, "søvnfase-insomnier". Gruppeleder: Ove Dehlin.
  - Gruppe 5. Eldre pasienter, kroniske brukere. Gruppeleder: Dag Neckelmann.
- Terapianbefalingene ble drøftet i plenum andre dag (ordstyrer: Harald Olsen).

### Deltakere

Christer Allgulander, docent. Psykiatrisk klinikk, FOUU-enhet, Huddinge sjukhus, Huddinge.

Ragnar Asplund, docent. Mitthögskolan, Östersund.

Bjørn Bjorvatn, førsteamanuensis. Seksjon for allmenntilleggsmedisin, Universitetet i Bergen.

Ove Dehlin, professor. Geriatrik seksjon, Medisinkliniken, Universitetssjukhuset i Lund.

Mats Gillberg, docent. Avdelning för stressforskning, Institutionen för hälsovetenskap, Karolinska Institutet, Stockholm.

Jan Hedner, överläkare. Psyk. Seksjonen Norra, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

Mona Skard Heier, overlege. Klinisk nevrofysiologisk laboratorium, Ullevål sykehus, Oslo.

Fred Holsten, professor. Psykiatrisk institutt, seksjon Haukeland Sykehus, Bergen.

Kurt Johansson, överläkare. Trafikmedisinskt Centrum, geriatrika kliniken B 35, Huddinge sjukhus.

Khalil Kayed, overlege. Lysehagen 4, Oslo.

Svein Reidar Kjosavik, spesialist i allmenntilleggsmedisin. Varatun legesenter, Sandnes.

Knut Laake, professor. Geriatrisk avdeling, klinikk for geriatri og rehabilitering, Ullevål sykehus, Oslo.

Lena Mallon, overläkare. Psykiatriska sektorn, Falun.

Gunnar Moulund, dr. Legegruppen Grandgården, Arendal.

Dag Olav Neckelmann, assistentlege. Psykiatrisk institutt/klinikk, Haukeland sykehus, Bergen.

Harald Olsen, professor. Universitetsklinikken, Det Norske Radiumhospital, Oslo.

Jørund Straand, førsteamanuensis. Seksjon for allmennmedisin, Universitetet i Bergen.

Johan Torper, bydelslege 1. Stovner helsesenter, Oslo.

Reidun Ursin, professor. Fysiologisk institutt, Bergen.

Benkt Åbom, distriktläkare. Hälsocentralen, Ljusdal.

Jarle Aarbakke, professor. Institutt for farmakologi, Universitetet i Tromsø.

#### **Fra Läkemedelsverket**

Jane Ahlqvist Rastad, dr. Läkemedelsverket, Uppsala.

Björn Beermann, professor. Läkemedelsverket, Uppsala.

Christina Brandt, informasjonssekretærer. Läkemedelsverket, Uppsala.

Lars Gunne, professor. Läkemedelsverket, Uppsala.

#### **For statens legemiddelkontroll**

William Bredal, seniorrådgiver. Statens legemiddelkontroll, Oslo.

Lars Gramstad, overlege. Statens legemiddelkontroll, Oslo.

Sten Jacobsen, overlege. Statens legemiddelkontroll, Oslo.

Elmo Jensen, overlege. Statens legemiddelkontroll, Oslo.

Heidi Reinnel, konsulent. Statens legemiddelkontroll, Oslo.

Katrine Rutgerson, konsulent. Statens legemiddelkontroll, Oslo.