

Försenad sömnfas

Okänt, vanligt och behandlingsbart



ROMANA STEHLIK, ST-läkare
 romana.stehlik@ltdalarna.se
 JAN ULFBERG, docent,

överläkare; båda
 sömnlaboratoriet, Lasarettet,
 Avesta

Begreppet »försenad sömnfas« beskrevs så sent som 1981 av Weitzman och medarbetare, som också myntade den kliniska och vetenskapliga benämningen: delayed sleep phase syndrome (DSPS) [1]. Minst 10 000 vuxna svenskar besväras sannolikt av DSPS, en kraftig senareläggning av insomnandet [2]. Trots detta är fortfarande mycket lite forskning gjord på området, och syndromet tycks vara kraftigt underdiagnostiserat av läkare och tämligen okänt för allmänheten.

Skolsvårigheter i form av inlärningsstörningar och anpassning till arbetslivets krav är vanliga hos den som drabbas av försenad sömnfas. Eftersom det finns terapeutiska möjligheter vid DSPS, är det viktigt med klinisk medvetenhet och tidig diagnos vid denna typ av dygnsrytmstörning [3]. Tidig diagnos och effektiv behandling kan bidra till att förhindra stort lidande och oönskade konsekvenser i form av negativ påverkan på det sociala livet, som till exempel bristfälliga skolresultat eller svårigheter i samband med yrkesvalet.

Symptomatologi

Det är välbekant att vissa människor beskriver sig själva som morgon- eller kvällsmänniskor. Morningness-eveningness, (M/E) är en ofta använd term i anglosaxisk litteratur inom detta område [4]. Preferens för en viss dygnsrytm varierar med individens ålder och med en viss förskjutning mot »eveningness« under adolescensen och mot »morningness« under ålderdomen. En person som har en sömnförskjutning av typen »eveningness« lägger sig och somnar sent, kanske efter midnatt, men skulle möjligen kunna somna tidigare under kvällen eller natten efter en tids sömnrestriktion. En patient med DSPS vill somna tidigare på kvällen eller natten, men förmår inte hur han eller hon än försöker, även efter kronisk sömnrestriktion [1].

En typisk patient med DSPS är en tonåring som trots för få sovtimmar föregående natt inte blir naturligt sömnig förrän framåt småtimmarna, det vill säga vid 3–4 tiden på natten, således med extremt förskjuten dygnsrytm. Det är dessutom inte ovanligt med medelålders eller äldre personer som inte fått sina besvär med försenad sömnfas korrekt diagnostiserade under livet och därför inte erhållit lämplig behandling. Enligt American Sleep Disorders Associations föreslagna definition av DSPS, beskriven i den senaste manualen från 1997, har hos patienter med DSPS samma sömnhets- och insomningsmönster förelegat under minst en månad [5]. Huvudpunkterna i dessa kriterier är att den drabbade individen har en oförmåga att somna vid den tidpunkt han/hon önskar och att den individuella, habituella sömnperioden varje dygn är extremt förskjuten i tid jämfört med personer som har en sömn som är normalt anpassad till det egna sömnbehovet och kravet från omgivningen avseende sömn och vakenhet [5]. Några exakta tidsgränser har man

inte lagt in i definitionen av DSPS, men i praktiken har patienter med DSPS som söker sjukvården ofta en oförmåga att somna före 2–3-tiden på natten.

Personer med DSPS är mycket svåra att väcka på morgonen. Försök till väckning sker efter att den svärväckte personen sovit enbart några få timmar. Dessutom brukar DSPS-patienter få en del av djupa sömnen vid 5–6 tiden, det vill säga vid väckning. Sömniga och outvilade försöker patienterna med DSPS att få ett fungerande liv, men för att klara av att hålla sig vakna under dagen sover vissa ut på förmiddagen och missar därmed morgonlektioner i skolan eller kommer för sent till arbetet. Skolarbetet respektive arbetet blir därmed ständigt lidande [6].

Ett stort problem som bekymrar ett flertal av patienterna med DSPS är att de av omgivningen: föräldrar, bekanta, skola, arbetsgivare med flera, ofta uppfattas som varande lata, ointresserade, oengagerade, allmänt missanpassade och ovilliga att följa samhällets krav och förväntningar. Det är ett stort problem för denna patientgrupp att komma fram till den punkten i livet då man skaffar sig en yrkesutbildning. Personer med DSPS har ofta större potential än vad deras betyg visar, och de nödgas ofta söka utbildningar under deras möjligheter och ambitioner. Samtidigt är patienter med DSPS ofta långtidssjukskrivna på grund av sina kroniska sömnbesvär, och de heltidsarbetar sällan under längre perioder.

»Morgonstund har guld i mun« gäller inte DSPS-patienter, som genom sin förskjutna fas därmed sover för få timmar när de skall adaptara sig till samhällets krav. De får därmed, på grund av för litet sömn, ofta psykiska besvär i form av framför allt depressiva symtom, irritabilitet, koncentrationssvårigheter, minnessvårigheter [3,6,7]. DSPS innebär ett stort lidande för patienter och anhöriga, framför allt för dem som förblir odagnostiserade eller som inte får korrekt diagnos och enbart symtombehandlas med sömnmediciner, vilka ofta fungerar mycket dåligt vid DSPS.

Tre patientfall med DSPS får belysa något av dessa patienters situation (Fakta 1).

Prevalens

Enligt amerikanska uppgifter uppfyller ca 5–10 procent av patienterna utredda för insomni vid sömnkliniker i USA kraven för diagnosen DSPS [5]. Det finns enbart tre kända epidemiologiska studier över förekomsten av DSPS. Dessa har olika studieupplägg och är utförda i olika världsdelar, vilket kan vara en förklaring till skillnader i resultat. Via en välgjord undersökning, utförd av Schrader och medarbetare i Trondheim, påvisades en prevalens av DSPS motsvarande 0,17 procent av den vuxna norska befolkningen [2]. Från Japan är det rapporterat en DSPS-prevalens på 0,13 procent [8]. En amerikansk studie över DSPS-symtom i befolkningen fann att hela 3,1 procent av vuxna amerikaner kan tänkas lida av försenad sömnfas [9]. Skulle man förlita sig på dessa

SAMMANFATTAT

Försenad sömnfas (delayed sleep phase syndrome, DSPS) förefaller vara ett tämligen okänt och kraftigt underdiagnostiserat syndrom trots att minst tio tusen vuxna svenskar troligen lider av detta tillstånd.

Patienter med DSPS har en extremt förskjuten endogen sömnrhythmus. De förmår inte somna förrän sent på natten,

och behöver därför sova första hälften av dagen. Detta resulterar i sin tur ofta i stora problem med skola och arbete.

Orsaker som diskuteras är rubbningar av homeostatiska och cirkadianska mekanismer.

Behandling kan ges enbart i form av kronoterapi, ljusterapi eller administrering av melatonin.

siffror kan det bara i USA finnas två hundra tusen till flera miljoner patienter. I Sverige blir den lägsta siffran, enligt de få tillgängliga data vi har, minst tio tusen personer med DSPS [2]. Så många patienter utredda för eventuell DSPS finns inte kända vare sig på sömnkliniker i USA eller någon annanstans i världen. Detta talar för att DSPS är ett underdiagnostiserat tillstånd. Det vill vi påstå även utifrån egna erfarenheter i den kliniska vardagen vid ett av landets sömnlaboratorier.

Patofysiologi bakom DSPS

Sömn är kontrollerad av både cirkadianska och homeostatiska mekanismer. Ljus-mörker-cykeln är ryggraden för dygnsrytmklockan, vilket är en anledning till att synskadade personer ofta lider av dygnsrytmstörningar.

Dygnsrytmklockan har man lokaliserat till nucleus suprachiasmaticus i hypotalamus. Den reglerar bland annat sömn och vakenhet. Denna endogena klocka är vanligtvis inställd på mer än 24 timmar och är normalt tränad till att anpassa sig till olika rytmer i vår yttre miljö (ljus/mörker, stimulans i form av arbete, ljud osv). Dålig anpassning av dygnsrytmklockan kan leda till dygnsrytmstörningar. Viktigt för sömninduktion är bland annat melatonin, som insöndras av talkottkörteln på natten. Melatonin fungerar inte endast som dygnsrytmregulator utan är involverad i kontrollen av sömn och reglering av kroppstemperatur [10]. Sannolikt har den endogena klockan hos patienter med DSPS »fastnat« i en senareläggning av dygnsrytmen jämfört med önskat sömn-vakenhetschema [3].

Patofysiologin vid DSPS är dock långt ifrån klarlagd. De flesta forskare inom området är visserligen övertygade om att grundproblemet är interna störningar inom de homeostatiska och cirkadianska mekanismerna [3]. Man har exempelvis visat att sömnlängd och intervall från den lägsta kroppstemperaturen under sömnen till uppvaknandet är längre hos patienter med DSPS [11]. Vid försök med sömndeprivation har man påvisat att sömnåterhämtning inte sker hos DSPS-patienter [12]. Det finns även tankar kring hypersensitivitet hos DSPS-patienter för ljus nattetid som påverkar melatonininsöndringen [13].

Predisponerande faktorer

Psykologiska, fysiologiska och genetiska faktorer anses vara de mest betydande bakgrundsfaktorerna för uppkomsten av DSPS [3]. Dygnsrytmstörningar är beskrivna även efter traumatisk skallskada [14]. Emellertid behöver mycket mer forskning utföras för att bringa klarhet i orsaksmekanismerna vid DSPS. En grundlig litteraturgenomgång inom detta område är utförd av James K Wyatt, som dock menar att »so far no smoking gun has been identified for DSPS« [3].

Behandling

Försenad sömnfas är behandlingsbart, men man skall vara medveten om att terapivaret är synnerligen individuellt. Inom de terapier som föreslås vid DSPS finns ännu ingen övertygande evidens för god behandlingseffekt. Ibland måste man upprepa de terapeutiska försöken, eftersom recidiv dessvärre förekommer. Det är därför viktigt att patienter med DSPS erbjuds uppföljning under lång tid.

De terapeutiska modeller vid DSPS som står till buds i dag är: kronoterapi, ljusterapi och melatoninbehandling. Något av dessa tre terapialternativ kan i det individuella fallet fungera riktigt bra. Att förskriva hypnotika till patienter med DSPS är inte någon framkomlig väg.

Kronoterapi

Patienter med DSPS har principiellt en total oförmåga att genom sedvanliga sömnhygieniska råd lära sig tidigarelägga in-

FAKTA 1. DSPS – Tre patientfall

Fall 1

En nittonårig man kom på remiss från sin allmänläkare för sina extremt »sena sömnavanor«, vilka orsakade stora problem i skolan (gymnasium) och även i hans sociala liv. Patienten hade enligt modern sömnbesvär sedan tidiga barnår. Han kunde inte somna förrän under senare delen av natten från cirka tio års ålder. Patienten försökte gå till sängs vid 22–23-tiden nästan varje kväll, men låg vaken i flera timmar och började bli naturligt sömning först runt klockan 3–4 på morgonen. Han somnade lätt under lektioner och kände ett starkt behov av ibland ta en tupplur för att orka hålla sig vaken resten av dagen. Skolresultaten blev avsevärt lidande. Patienten upplevde sig kroniskt sömning. Under helgerna när han fick sova ut kände han sig mycket piggare.

Behandling med hypnotika hade endast gjort honom dåsig och energilös. Någon sömn blev det inte.

Patienten uppfyllde de diagnostiska kriterierna för DSPS. Behandling inleddes med kronoterapi i hemmet under påsklovet. Initialt var detta framgångsrikt, men vid en första försening av sänggåendet återföll han i sina gamla insomningsproblem. Ljusbehandling är planerad.

Fall 2.

Sextioettårig kvinna. Då patienten första gången kom till sömnkliniken hade hon sedan 30 års ålder behandlats för depression och ångest i flera omgångar samt provat i stort sett alla tillgängliga sömnmediciner, med mycket osäker effekt. Vid 48 års ålder upptäckte hon att hon kunde sova utan insomningstabletter, men enbart om hon sov på »fel« tider på dygnet. Patienten somnade först vid fyrtiden på morgonen och steg upp cirka halv två på eftermidd-

dagen. Hon upplevde att hon fungerade bra med detta sömnschema. Hon blev även av med känslan av »hang over«, som hon upplevde om hon sov med hjälp av sömnmediciner.

I stället fick hon sociala problem, hennes sovttider passade inte in i samhällets krav. På hennes bostadsort fanns inget nattarbete att uppbära. Diagnosen grundade sig på typisk anamnes på försenad sömnfas.

Patienten behandlades med kronoterapi med initialt god effekt, som dock bestod endast i några månader. Hon provade även ljusterapi. Detta hade ej avsedd effekt. Någon annan terapiform är inte igångsatt ännu.

Fall 3

Sextiofemårig kvinna, som sedan femton års ålder upplevt att hon haft svårt att somna före klockan tre på natten. Efter den tidpunkten hade hon däremot lätt för att somna. Hon sov sedan sammanhängande i 7–8 timmar och vaknade utsövd vid 10–11-tiden på förmiddagen. När detta problem började hade hon precis slutat folkskolan och sökte sig ut på arbetsmarknaden. Här uppstod genast problem. Mot bakgrund av att hon ofta försov sig och kom för sent till arbetet, uppstod problem att upprätthålla längre tids anställningar, varför patienten valde att i sitt fortsatta liv ägna sig åt hem och familj. Hon fick förskrivit olika typer av hypnotika, ingen av dessa gav dock avsedd effekt. Efter femtio års anamnes på DSPS rekommenderas hon kronoterapi. Effekten var utmärkt i en vecka. Hon somnade vid 23-tiden varje kväll, men sedan var hon tillbaka till samma sena insomningstid. Licens för förskrivning av melatonin är nyligen beviljad.

somnandet. Czeisler och medarbetare lanserade därför kronoterapi som behandlingsförslag vid DSPS [15]. Detta innebär att man varje dygn skjuter fram läggdags med 1–2 timmar. Första dygnet startar man behandlingen från tiden man känner sig som mest sömning (för DSPS-patienter brukar detta oftast betyda mellan klockan 02–04 på morgonen) och sover ca 8 timmar. Därefter är det viktigt att patienten håller sig vaken fram till

morgonen därpå, och skjuter fram sänggåendet 1–2 timmar. Detta schema upprepas varje dygn. Efter ca 10–14 dygn har patienten till slut kommit fram till ett socialt acceptabelt läggdags, vilket exempelvis kan vara vid 23-tiden på kvällen. Efter behandlingen är det ytterst viktigt att patienten strikt håller sina lägnings- och uppvakningstider eftersom varje rubbning innebär en stor risk för återfall.

Ljusterapi

Ljusterapi vid DSPS är en möjlig väg att gå, men erfarenheten av denna typ av behandling vid försenad sömnfas är inte stor. Från amerikanskt håll menar man att ljusterapi har en potential vid behandling av DSPS [16]. Innan man startar behandlingen är det viktigt att undersöka patientens dygnsrytmfas genom att mäta kroppstemperaturen och/eller melatonin i serum eller saliv under kontrollerade förhållanden. Detta är viktigt eftersom ljusterapi vid DSPS skall ges med rätt dos vid rätt tid på dygnet, annars kan patientens insomnande förskjutas i fel riktning. Ljusterapi som ges för tidigt på morgonen kan således vara direkt olämplig och kan till och med försämra dygnsrytmförskjutningen [3]. Behandlingen bör ges senare på förmiddagen i direkt anslutning till patientens uppvaknande. Det finns en hel del oklarheter kring behandlingstidens längd, både longitudinellt och avseende varje behandlingstillfälle. Behovet av ljusintensitet är också oklart.

Melatonin

I flera studier har det bekräftats att man genom att ge melatonin under ett varierande antal timmar före önskvärd insomningstid hos DSPS-patienter tidigarelägger insomnandet signifikant [6, 17, 18]. Melatoninbehandling vid sömnsvårigheter är dock fortfarande en kontroversiell behandlingsmetod. De studier som är gjorda har metodologiska svårigheter, och varaktigheten av effekten är sällan studerad [3]. Dock rapporterade Dagan och medarbetare i Israel att efter att man ordinerat 5 mg melatonin till natten i sex veckor och 59 av 61 patienter rapporterat en klar initial förbättring av tillståndet, så återföll hela 92 procent av patienterna i DSPS inom ett år, och 29 procent inom en vecka efter behandlingens slut [19].

Ett antal aspekter återstår att belysa avseende melatoninbehandling vid DSPS, exempelvis behandlingstidens längd, dosfrågan och identifiering av de patienter som är bäst lämpade för den här typen av behandling [20].

Melatonin är inte ett registrerat läkemedel i Sverige och kan förskrivas enbart genom att man ansöker om licens hos Läke-medelsverket. Melatoninbehandling av DSPS bör övervägas först om kronoterapi eller ljusterapi inte gett avsedd effekt.

Om patienten lyckas komma in i rätt insomningsfas med hjälp av någon av de tre behandlingsmetoder som föreslås, så måste han/hon räkna med att problemet inte är löst för all framtid. För att reducera risken för recidiv är det viktigt bland annat att sänggåendet sker vid samma tidpunkt varje kväll, tyvärr även i samband med festligheter. Patienten får inte tillåtas att ta tupplurar. På kvällen skall ljuset i sovrumsmiljö släckas ned maximalt. Däremot skall patienten försöka komma i kontakt med så mycket ljus som möjligt under förmiddagen.

Finns en trösterik framtid för patienter med DSPS?

Det finns många frågetecken att rätta ut kring DSPS, exempelvis frågor kring patofysiologi, genes och behandlingsformer. Ännu finns få rapporter kring kombinationsbehandlingar med ljusterapi och melatonin vid DSPS. Utvecklingen inom det här området går dessvärre långsamt, då det är få forskargrupper i världen som för närvarande arbetar med »kronobiologi«. Under tiden är det viktigt att den kliniska kunskapen kring denna vanliga

sömnrubning ökar. Ofta funderar patienter med DSPS över möjliga somatiska eller mentala orsaker till sina problem. Det är även viktigt att patienter med förskjuten sömnfas blir sedda och bekräftade av omgivningen. De kan lätt drabbas av dåligt självförtroende och psykiska besvär på grund av att föräldrar, kamrater och arbetsgivare inte inser att deras problem med att anpassa sig till normala och socialt accepterade sömn- och vakenhetstider är orsakat av en sjuklig process, och inte allmän ovilja och missanpassning. Det är således av stort värde för personer med DSPS att få en förklaring till sina mångåriga sömnsförändringar.

För många personer med DSPS som inte får rätt diagnos eller misslyckas med behandlingen återstår emellertid alternativa möjligheter att klara sig igenom livet – många försöker exempelvis anpassa sig till sin handikappande situation genom att söka sig till nattarbeten.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Weitzman ED, Czeisler CA, Coleman RM, Spielman AJ, Zimmerman JC, Dement W, et al. Delayed sleep phase syndrome. A chronobiological disorder with sleep-onset insomnia. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:737-46.
- Schrader H, Bovim G, Sand T. The prevalence of delayed and advanced sleep phase syndrome. *J Sleep Res* 1993;2:51-5.
- Wyatt JK. Delayed sleep phase syndrome: Pathophysiology and treatment options. *Sleep* 2004;27(6):1195-203.
- Horne JA, Östberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol* 1976;4:97-110.
- The international classifications of sleep disorders-revised: Diagnostic and coding manual. Rochester, MN: American Sleep Disorders Associations; 1997.
- Nagtegaal JE, Laurant MW, Kerckhof GA, Smits MG, van der Meer YG, Coenen AM. Effects of melatonin on the quality of life in patients with delayed sleep phase syndrome. *J Psychosom Res* 2000;48:45-50.
- Takahashi Y, Hohjoh H, Matsuura K. Predisposing factors in delayed sleep phase syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000;54(3):356-8.
- Yasaki M, Shirakawa S, Okawa M, Takahashi K. Demography of sleep disturbances associated with circadian rhythm disorders in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999;53:267-8.
- Ando K, Kripke DF, Ancoli-Israel S. Delayed and advanced sleep phase symptoms. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2002;39:11-8.
- Arendt J. Melatonin: characteristics, concerns, and prospects. *J Biol Rhythms* 2005;20:291-303.
- Uchiyama M, Okawa M, Shibui K, Kim K, Tagaya H, Kudo Y, et al. Altered phase relation between sleep timing and core body temperature rhythm in delayed sleep phase syndrome and non-24-hour sleep-wake syndrome in humans. *Neurosci Lett* 2000;294(2):101-4.
- Uchiyama M, Okawa M, Shibui K, Kim K, Kudo Y, Hayakawa T, et al. Poor recovery sleep after sleep deprivations in delayed sleep phase syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999;53(2):195-7.
- Aoki H, Ozeki Y, Yamada N. Hypersensitivity of melatonin suppression in response to light in patients with delayed sleep phase syndrome. *Chronobiol Int* 2001;18(2):263-71.
- Quinto C, Gellido C, Chokroverty S, Masdeu J. Posttraumatic delayed sleep phase syndrome. *Neurology* 2000;54:250-2.
- Czeisler CA, Richardson CS, Coleman RM, Zimmerman JC, Moore-Ede MC, Dement W, et al. Chronotherapy: resetting the circadian clocks of patients with delayed sleep phase insomnia. *Sleep* 1981;4:1-21.
- Chesson AL Jr, Littner M, Davila D, Anderson WM, Grigg-Damberger M, Hartse K, et al. Practice parameters for the use of light therapy in the treatment of sleep disorders. Standards of Practice Committee, American Academy of Sleep Medicine. *Sleep* 1999;22:641-60.
- Dahlitz M, Alvarez B, Vignau J, English J, Arendt J, Parkes JD. Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. *Lancet* 1991;337:1121-4.
- Kayumov L, Brown G, Jindal R, Buttoo K, Shapiro CM. A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of the effect of exogenous melatonin on delayed sleep phase syndrome. *Psychosom Med* 2001;63:40-8.
- Dagan Y, Yovel I, Hallis D, Eisenstein M, Raichik I. Evaluating the role of melatonin in the long-term treatment of delayed sleep phase syndrome (DSPS). *Chronobiol Int* 1998;15:181-90.
- Sack RL, Hughes RJ, Edgar DM, Lewy AJ. Sleep promoting effects of melatonin: at what dose, in whom, under what conditions, and by what mechanisms? *Sleep* 1997;20:908-15.