

Detta är en tidigare opublicerad artikel, avsedd för medicinsk tidskrift.
Den beskriver den första svenska studien kring detta ämne.

Melatoninbehandling av insomningssvårigheter hos skolungdomar – en pilotstudie

SAMMANFATTNING

- Försenad sömnfas är ett numera vanligt sömnproblem hos skolungdomar.
- Melatoninbehandling kan ge snabb förbättring och behöver ofta endast ges kort tid.
- Uppgiften är väl lämpad för skolhälsovården.

Sömnproblem hos ungdomar har trefaldigats sedan 1980-talet och den snabbaste ökningen har skett under det senaste decenniet (1). Förklaringen till det är sannolikt främst förändrade levnadsvanor, även om några studier som klart visat detta mig veterligen inte publicerats. Ändrade kvälls- och morgonvanor har lett till att allt fler ungdomars inbyggda dygnsrytmer (Faktaruta 1) har försenats i förhållande till naturens, skolans och arbetslivets dygnsrytmer. Har man väl fått en försenad sömnfas kan man inte somna före midnatt hur man än försöker.

FAKTA 1: Dygnsrytm

Kroppens dygnsrytm är resultatet av ett komplicerat samspel mellan så kallade klockgener, som finns i alla kroppens celler, och omgivningens ljus (2). Samordningen av dygnsrytmen i alla kroppens celler sker i Nucleus suprachiasmaticus (NSC). Dessa små parade cellansamlingar styr bland annat de vakenhetshöjande signaler som är nödvändiga för att kompensera det sömnbehov som ackumuleras under vakenhet.

De flesta människors dygnsrytm har en något längre period än 24 timmar och deras inre klocka (NSC) måste ruckas litet framåt varje dag för att vara i fas med naturens eller arbetslivets dygnsrytm. Det sker främst med ljusets hjälp.

Ljus på morgonen ruckar klockan framåt, kvällsljus ruckar den bakåt. De ruckande ljussignalerna förs till NSC via särskilda celler i ögonbotten som inte har med synen att göra. De är särskilt känsliga för kortvågigt ljus, som naturens blåaktiga morgonljus. De har också en direkt vakenhetshöjande effekt via andra delar av hjärnan.

Även melatonin deltar i justeringen av dygnsrytmen – se Faktaruta 3.

Ungdomar har i alla tider tenderat att bli vad man kallar ”kvällsmänniskor” – incidensen ökar brant under andra levnadsdecenniet för att därefter långsamt minska resten av livet (3). Det gör många ungdomar särskilt beroende av mycket morgonljus och så litet kvällsljus som möjligt (Faktaruta 2). Utvecklingen av ungdomars skol- och fritidsrutiner har gått i rakt motsatt riktning.

FAKTA 2: Kvällsmänniskor

Flera variationer i olika klockgener och därmed i både NSC:s och kroppens övriga cellers funktioner kan förklara att man blir en kvällsmänniska (4). Kvällsmänniskors inre klocka går oftast långsammare än genomsnittet – har en längre period. Det gör dem särskilt beroende av morgonljus, som ruckar klockan framåt.

Hos andra är skillnader i den homeostatiska sömnbehovsfunktionen kanske den viktigaste förklaringen (5). Det innebär att de har lättare att kompensera en större sömnskuld på dagen men betalar av den långsammare på natten.

NSC sänder också ut sina uppiggande signaler litet annorlunda hos kvällsmänniskor än hos morgonmänniskor. Ökningen av kroppens cortisolproduktion och temperatur infaller till exempel senare under sömnfasen, vilket gör en kvällsmänniska mindre alert vid uppvaknandet. Man ligger gärna kvar i sängen på helgerna, även när man är utsövd, och missar därmed det tidigaste morgonljuset. På kvällen sänder NSC ut extra starka uppiggande signaler.

I vårt land har vi i alla tider fått mindre av det i sammanhanget viktiga utomhusljuset på morgnarna under hela vinterhalvåret. Men sedan skolungdomar börjat skjutas i bil eller buss till skolan har de fått mindre morgonljus även vårar och höstar. Dessutom får ungdomarna numera fråna och med högstadiet själva bestämma om de skall gå ut på rasterna eller ej. Valet blir dessvärre nästan alltid att de stannar inomhus.

Numera är det snarare regel än undantag att skolungdomar har både TV och dator i sitt sovrum och ofta har föräldrarna givit upp i sina försök att begränsa surfandet, spelandet, chattandet och messandet på kvällarna. Ljuset från dataskärmen eller rumsbelysningen har visat sig tillräckligt för att rucka den biologiska klockan bakåt (6).

Försenad sömnfas

Den kliniskt vanligaste störningen av kroppens cirkadiska rytm är så kallad försenad sömnfas (7). Kroppens inre klocka ligger tidsmässigt konstant efter naturens och arbetslivets, som nämnts i inledningen. NSC fortsätter att sända ut sina uppiggande signaler till sent på kvällen eller natten eftersom den dämpande melatoninproduktionen i talldörteln kommer i gång för sent (Faktaruta 3). Innan dess kan man inte somna även om sömnskulden är stor.

FAKTA 3. Melatonin.

Melatonin, som bildas i tallkottkörteln under dygnets mörka timmar, har också en viktig roll i dygnsrytmens reglering. Produktionen kontrolleras av NSC via de ljussignaler som mottagits, men melatoninet styr i sin tur NSC via ett återkopplings-system, som har en stabiliserande effekt på dygnsrytmen (8).

Av melatoninets många effekter på cellerna i NSC är två av intresse i detta sammanhang, förmedlade via två olika receptorer. Bindning till receptor MT_1 får NSC att minska utsändandet av vakenhetshöjande impulser. Detta innebär att utifrån tillfört melatonin kan ha en viss sömn- eller rogivande effekt som blir tydligare ju större sömnskulden är – mest uttalad alldeles innan tallkottkörtelns produktion startar (9). Det sker oftast runt två timmar före insomnandet (10).

När melatoninet binds till MT_2 -receptorer i NSC kan det påverka sömnfasens tidsinställning. Detta kan man använda sig av terapeutiskt. Ges melatoninet flera timmar innan tallkottkörteln startat sin nattproduktion, tidigareläggs hela sömnfasen (11).

Melatonin finns i nästan alla celler i såväl växter som djur och har egenskaper som inte är klassiskt hormonella (12).

Melatonin är kroppens kanske viktigaste antioxidantium och har positiva effekter på hjärtkärllsystem, immunsystem och många andra organ. Det har redan använts terapeutiskt vid hypertoni, sepsis och cancer och mycket talar för framtida användning vid många sjukdomar relaterade till åldrande eller oxidativ stress. Demens, glaukom, katarakt, osteoporos, preeklampsi är några exempel (8, 13).

Ljusbehandling tidigt på morgonen kan minska sömnfasförseningen (7) men kan i praktiken vara svår att genomföra, inte minst när det handlar om tonåringar.

Redan 1991 visade Dahlitz och medarbetare att man vid DSPS kunde tidigarelägga sömnfasen med hjälp av melatonin, givet under några veckor fem timmar före den habituella insomningstiden (14). Detta har senare bekräftats av flera studier på både vuxna och barn (7, 15, 16, 17). Metoden är trots detta föga känd i vårt land.

Svenska förhållanden

I många länder säljs melatonin sedan flera decennier fritt som kosttillskott. Enligt National Center for Health Statistics används melatonin som sömnhjälp av 5,2 % av befolkningen i USA, motsvarande cirka femton miljoner människor (18). Hur många som intar det som antioxidantium saknas uppgift om. Trots denna utbredda användning har man inte kunnat påvisa några biverkningar av normala doser och det råder numera inom forskningen närmast konsensus om att melatonin är både biverkningsfritt och ofarligt vid behandling av sömnproblem (19).

I Sverige klassificeras melatonin däremot som läkemedel men är som sådant bara godkänt i en långverkande beredning (Circadin), som endast visat effekt på sömnproblem i åldersgruppen 55 år och äldre. Detta preparat är inte lämpat för behandling av försenad sömnfas, eftersom melatoninet verkar även timmarna före uppvaknandet och då kan ytterligare försena sömnfasen – så kallad spillover-effekt (20).

Vanligt kortverkande melatonin är däremot inte godkänt. Förklaringen är helt enkelt att ingen firma lämnat in någon ansökan om godkännande. Vanligt melatonin är inte patenterbart, preparatet är mycket billigt och det är därför inte lönsamt att genomföra alla de studier som Läkemedelsverket kräver för ett godkännande.

Vill man skriva ut melatonin i Sverige krävs licens från Läkemedelsverket. Det är först under det senaste decenniet förskrivningen börjat öka och den är fortfarande låg. Den vanligaste indikationen är sannolikt insomningssvårigheter vid neuropsykiatrisk problematik – autismspektrumtillstånd och ADHD – där försenad sömnfas är vanligare än genomsnittligt (21). Sömnbristen förstärker dessutom ADHD-symptomen. Oftast ges i vårt land melatonin i relativt hög dos som insomningshjälp relativt sent på kvällen. Man får då ingen fasförskjutning och måste ge melatonin varje kväll under långa tider.

Min egen erfarenhet av melatonin som insomningshjälp har varit att många ungdomar svarat dåligt även när man ökat dosen till 5 mg. Att ge högre doser ökar bara risken för spillover-effekt. Jag har därför sedan några år övergått till att ge en liten dos på eftermiddagen och då tyckt att effekten varit bättre.

Jag ställde i höstas den litet okunniga frågan till Läkemedelsverket varför det ofarliga melatonin är licensbelagt (22) och fick då förklaringen som lämnats ovan. I svaret (23) skrev verket även att man ”under flera år försökt stimulera professionen till att studera melatonin på barn och ungdom”, dock utan framgång.

Debattartiklarna ledde till att jag efter en tid fick ett erbjudande från professor Yngve Bergqvist vid Högskolan Dalarna om kostnadsfria melatoninanalyser om jag ville genomföra en studie. Den schweiziska firman Bühlmann ville ha hjälp med utvärdering av ett reviderat ELISA-kit för mätning av melatonin i saliv och detta kunde göras som led i ett examensarbete vid högskolans biomedicinska analytikerprogram under våren 2009.

Om studien skulle göras måste det bli i början av vårterminen när dagsljusförhållandena på morgnarna fortfarande var någorlunda konstanta. Förberedelse tiden var inte tillräcklig för en placebokontrollerad studie och den som här redovisas är att betrakta som en pilotstudie.

Syftet med studien var att dokumentera hur dygnsrytmen påverkas hos ungdomar med försenad sömnfas när de tar en liten dos melatonin i god tid innan tallkottkörteln startat sin nattproduktion av melatonin. Avsikten var att försöka uppskatta sömnfasens tidsinställning dels med hjälp av registrering av sömntider, dels genom att mäta melatonin i saliv vid samma tidpunkter på dygnet flera gånger under studien.

Melatoninhalterna i kroppen varierar mycket mellan olika individer men halterna och dygnskurvorna är relativt lika från dygn till dygn hos den enskilda individen (24). Det innebär att om man vid två olika tillfällen mäter melatonin vid samma klockslag någon gång under melatoninkurvans uppgångsfas på kvällen eller nedgångsfas på morgonen kan man få indikationer på eventuella förskjutningar av sömnfasen. En höjning av kvällsvärdet och en sänkning av morgonvärdet talar för att sömnfasen tidigarelagts, motsatsen för en senareläggning.

Den hypotes som skulle provas var att det räcker med en veckas melatoninbehandling för att påtagligt tidigarelägga sömnfasen.

Metod

Material

Under veckorna 2 och 3 i år (2009) fick eleverna i grundskolans årskurs 8 och gymnasiets årskurs 2 i Leksands skolor fylla i en kort enkät om sina sömnvanor. Frågorna handlade främst om ungefärliga insomningstider före skoldagar och helgdagar, hur trött man kände sig vid olika tider på dagen och om man ville ha hjälp med att kunna somna tidigare.

Av de 335 elever som besvarade enkäten (179 i högstadiet och 156 i gymnasiet) var det många som enligt sina svar kunde misstänkas ha problem med försenad sömnfas men flertalet av dessa ville inte ha någon hjälp att somna tidigare. Inga försök gjordes att närmare penetrera deras sömnförhållanden. Endast 18 elever, 7 från högstadiet och 11 från gymnasiet, önskade hjälp med sömnproblem som kunde tänkas vara försenad sömnfas.

De aderton eleverna och deras föräldrar fick information om studien i ett samtal med skol-läkaren. Villkor för deltagande var att föräldrarna påminde eleverna att föra sömn/vakenhetsbok samt ta ordinerade melatoninkapslar och salivprov vid förutbestämda tidpunkter. Andra åtgärder för att tidigarelägga sömnfasen, som dagsljuslampa på morgonen, fick inte vidtagas så länge studien pågick.

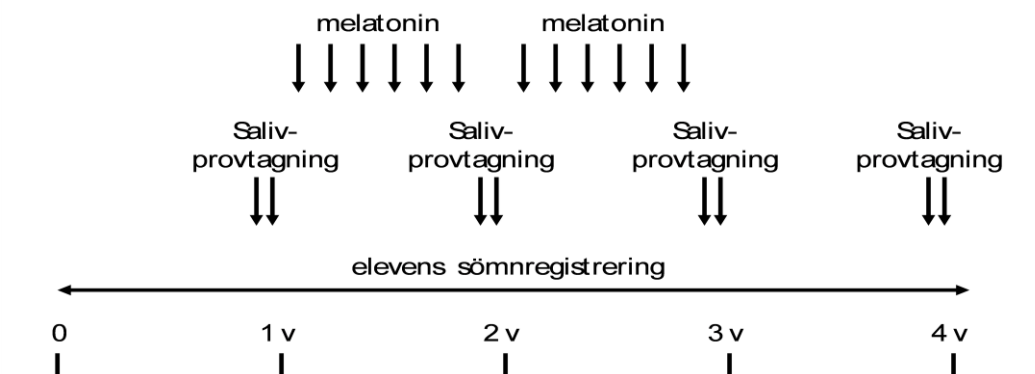
Licensansökan på melatoninkapslar 1 mg skrevs för varje elev individuellt och beviljades inom några dagar. Studien startade under veckorna 3 och 4.

Design

En översikt av studien lämnas i figur 1. För varje elev inleddes studien en torsdag med en veckas registrering av sömn och vakenhet på särskilda formulär. Det omfattade för varje dag ungefärliga insomnings- och uppvakningstider, eventuella tupplurar samt en skattning av hur pigg eller trött eleven känt sig vid olika tidpunkter under dagen (Karolinska Sleepiness Scale). Registreringen fortsatte ytterligare tre veckor. För sömnregistrering med hjälp av aktigraf fanns inte ekonomiska resurser.

Fig. 1.

Studiens design



Följande onsdag kväll och torsdag morgon lämnade eleven salivprov i särskilda förmärkta provrör efter att 15 minuter tidigare ha sköljt munnen noggrant. Bägge rören skickades på torsdagsförmiddagen i ett tidigare utdelat kuvert till avdelningen för klinisk kemi på Falu lasarett. Där förvarades de i frysbox tillsammans med senare prover för att slutligen analyseras i maj.

Tidpunkterna för proven valdes individuellt för att kunna motsvara två krav. Dels skulle de kunna upprepas vid exakt samma tid följande tre onsdagskvällar och torsdagsmorgnar. Dels skulle de tas under melatoninets uppgångsfas på kvällen och nedgångsfas på morgonen.

Med de deltagande elevernas sömnenkättsvar som grund framgick att kvällsprovet borde tas så sent som möjligt på kvällen (25). De tider som passade bäst varierade mellan 22.00 och 23.00. På morgonen togs prover så snart som möjligt efter uppvaknandet med variationer från 06.20 till 08.00. Vid samtliga provtagningstillfällen fick både eleven och en förälder en automatisk påminnelse via sms 15 minuter innan provet skulle tas (SM-Ace, Pixie Data 1.9.0).

Salivprover bör avspegla växlingar i kroppens melatoninhalt med en för denna studie tillräcklig precision (26). Den metod som stod till hands var en nyutvecklad, ännu inte kommersiellt tillgänglig ELISA-metod från Bühlmann, som dessvärre visade sig ge ibland osäkra resultat (27).

Under de två följande studieveckorna intog eleverna 1 mg melatonin (Natural Pharma International, NPI AB) kl. 18.00 \pm 15 minuter under sex dagar med uppehåll onsdagar, då salivprov senare skulle tas. Tidpunkten valdes främst för att föräldrarna då oftast hade kommit hem från jobbet och kunde påminna om kapselintaget, samtidigt som tallkottkörtelns nattproduktion med stor sannolikhet ännu inte startat. För maximal effekt hade en något tidigare tidpunkt sannolikt varit bättre (17).

Både elever och föräldrar fick en sms-påminnelse 15 minuter före varje melatoninintag. Den fjärde studieveckan var medicinfri och avslutades med salivprov.

Bortfall

Två av deltagarna lämnade aldrig in sina sömn/vakenhetsböcker trots upprepade påminnelser och hade inte heller skickat in alla sina salivprov, varför de fick utgå ur studien. Bägge sade sig ha haft hjälp av melatonin.

Flera elever hade även ofullständiga salivprov eller delar av sömn/vakenhetsregistreringen, varför det blev ett visst varierande ytterligare bortfall i alla variabler.

Statistik

Data analyserades med användning av SPSS, version 17. Parade t-tester användes för beräkning av signifikans mellan två medelvärden. Repeated measures ANOVA användes för att analysera förändringar av melatoninvärden, sömntider och trötthet. Post hoc tester utfördes med Bonferronikorrektion. Förändring över tid analyserades genom att jämföra värdet vid en tidpunkt med värdet vid närmsta föregående tidpunkt. Alla p-värden under 0.05 räknades som signifikanta.

Studien hade godkänts av Forskningsetiska nämnden vid Högskolan Dalarna.

Resultat

Melatonin i saliv

Endast nio av de sexton eleverna lämnade både morgon- och kvällssalivprov från alla fyra undersökningstillfällena. Ytterligare tre elever lämnade kvällssalivprov från samtliga veckor. Övriga elever har av en eller annan anledning misslyckats med att skicka samtliga prover och deras melatoninvärden har därför inte medräknats i sammanställningen. Medelmelatoninvärden i saliv redovisas i tabell I och figur 2.

Tabell I

Melatonin i saliv. Medelvärden (pg/ml)

	Vecka 1	Vecka 2	Vecka 3	Vecka 4
Morgon (n=9)	26,9 (13,7)	13,4 (8,0)*	15,6 (11,7)	20,8 (12,0)
Kväll (n=12)	7,5 (7,0)	14,4 (8,2)*	17,4 (11,2)	16,7 (11,4)

Standarddeviation inom parentes.

n = antal elever.

Signifikans räknas i förhållande till föregående värde.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Av tabellen framgår att eleverna redan efter en veckas medicinering med melatonin hade fått signifikant lägre melatoninvärden på morgnarna ($p=0,015$) och signifikant högre värden på kvällarna ($p=0,017$). Detta talar för att de signifikant tidigarelagt sin sömnfas.

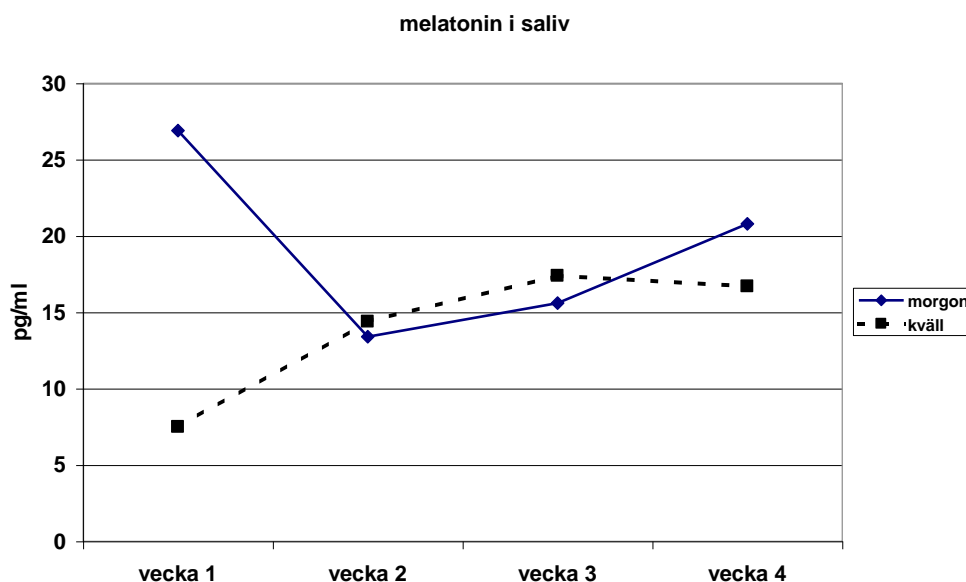


Fig. 2

Notabelt är även att kvällsvärdet fortfarande var signifikant högre än utgångsvärdet vid slutet av fjärde veckan, då eleverna varit utan melatonin en vecka ($p=0,006$).

Sömntider

Fjorton av de sexton eleverna hade på det hela taget väl ifyllda sömn/vakenhetsdagböcker med bara enstaka utelämnade insomnings- och uppvaknandetider. Samtliga värden från dessa har använts för att beräkna elevernas uppskattning av sina sömntider. Först har medelvärdet för varje elev beräknats, därefter medelvärdet av elevernas medelvärden. Dessa redovisas i tabell II där åtskillnad även gjorts mellan nätter före skoldag och nätter före ledig dag.

Tabell II

Sömntider. Medelvärden i minuter

	Vecka 1	Vecka 2	Vecka 3	Vecka 4
Skolnätter (n=14)	396 (46,6)	461 (64,3)**	474 (75,7)	454 (64,8)
Helgnätter (n=14)	540 (74,3)	608 (50,9)**	538 (114,5)*	548 (64,5)
Alla nätter (n=14)	438 (40,2)	502 (50,9)**	497 (73,8)	489 (47,2)

Standarddeviation inom parentes.

Signifikans räknas i förhållande till föregående värde.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Under första veckan med melatonin ökade sömntiden före skoldagar med signifikanta 65 minuter ($p=0,005$) och denna signifikanta ökning kvarstod under andra veckan med melatonin ($p=0,006$) liksom den avslutande veckan utan melatonin ($p=0,009$), då sömntiden fortfarande var 58 minuter längre än före medicineringen.

Under de skolfria nätterna i vecka 2, vilka var andra och tredje nätterna med melatoninintag på kvällen, sov eleverna signifikant längre än helgen före ($p=0,002$) då man ännu inte börjat medicinera. Efter ytterligare en veckas medicinering återgick sömntiden emellertid till den ursprungliga.

När genomsnittet för veckans samtliga nätter beräknas får man en signifikant ökad sömntid under den första medicineringsveckan ($p=0,001$) och därefter i stort sett lika värden.

Den tidigarelagda sömnfasen och förlängda sömntiden återspeglades också i elevernas genomsnittliga insomningstider under skolveckorna. Under den första veckan somnade de fjorton eleverna i genomsnitt kl. 00.55 kväll före skoldag. Under den första medicineringsveckan tidigarelades insomningen signifikant ($p < 0,001$) till 23.23, under andra medicineringsveckan 23.20. Den vecka eleverna sedan var utan melatonin somnade de i genomsnitt kl.00.09.

Trötthet

Samtliga sexton elever hade fyllt i sina sömn/vakenhetsdagböcker med angivande av hur pass pigga eller trötta på en niogradig skala de kände sig vid olika tider på dygnet. En elev hade inte fyllt i vecka 4. Bortfallet av enstaka registreringar hos övriga femton var så litet att samtliga värden har medräknats vid beräkning av medelvärden för morgon, förmiddag, eftermiddag och kväll. Först har medelvärden för varje elev beräknats för varje vecka, därefter medelvärden av elevernas medelvärden. Dessas förändring över tid redovisas i tabell III.

Tabell III

Trötthet under dagen. Förändring över tid.

		Vecka 1	Vecka 2	Vecka 3	Vecka 4
Morgon	(n=15)	6,66 (1,3)	6,24 (1,2)	5,83 (1,4)	6,02 (1,5)
Dag (m+fm+em)	(n=15)	5,6 (1,1)	5,04 (0,9)	4,73 (1,0)	4,98 (1,0)
Kväll	(n=15)	4,26 (1,2)	5,64 (1,4)**	5,33 (1,5)	4,83 (1,2)

Tröttheten registrerades på en niogradig skala där 1 = extremt pigg, 9 = mycket sömning

Standarddeviation inom parentes.

Signifikans räknas i förhållande till föregående värde.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Av tabellen framgår att eleverna under dagen registrerade sig som tröttast på morgonen och piggast på kvällen under den första veckan utan melatonin. Morgontröttheten tenderade att minska under melatoninveckorna, dock ej signifikant. Först vid beräkning av den genomsnittliga tröttheten under hela dagen, kvällen borträknad, sågs en signifikant minskning under den andra veckan med melatonin. ($p=0,03$). Redan första veckan med melatonin var eleverna signifikant tröttare på kvällen ($p < 0,01$). Kvällströttheten minskade därefter något och var fjärde veckan signifikant mindre uttalad än andra veckan ($p=0,03$).

Tio av de sexton eleverna uppgav att de blev litet trötta redan någon halvtimme efter melatoninintaget klockan 18, fyra endast första kvällen, fyra de två första kvällarna, en de tre första kvällarna. En av eleverna tyckte sig märka viss dåsighet efter melatoninkapseln vid alla tillfällen som den togs.

Diskussion

Detta är en pilotstudie med uppenbara brister i metodiken. Frånvaron av en kontrollgrupp är en sådan. En annan är att värdena för sömntider och trötthet under dagen enbart bygger på ungdomarnas egna skattningar. Dessa är givetvis både osäkra och påverkbara och en placeboeffekt kan inte uteslutas. Däremot är det osannolikt att ändrade ljusförhållanden under de fyra studieveckorna påverkat utfallet eftersom det fortfarande var lika mörkt på morgnarna vecka 1 och 3.

Diagnosen försenad sömnfas har satts med endast elevernas egna uppgifter som grund. Sannolikt fyllde de flesta AASM:s kriterier för lätta fall (28).

Tyvärr visade sig den metodik som användes för bestämning av melatoninhalterna vara osäker (27). Samtliga melatoninprover hade emellertid lagrats för att slutligen analyseras samtidigt med samma analys-kit. Detta medför att man inte har anledning befara att värdena ändrades över tid på något konsekvent sätt. De signifikanta förändringar över tid som uppmättes är därför sannolikt äkta.

Melatoninet ökade signifikant på kvällen och minskade på morgonen, vilket talar för att sömnfasen tidigarelags redan efter en vecka. Ungdomarna kunde enligt egna skattningar också somna cirka en och en halv timme tidigare kvällarna före skoldagar, vilket tyder på samma sak. Att detta gav dem mer än en timmes längre sömn bör ha påverkat deras skolprestationer positivt. Några signifikanta förbättringar inträffade inte efter ytterligare en veckas medicinering, vilket kan bero på att materialet var litet.

Medicineringen medförde inte att eleverna kände sig piggare på morgnarna, vilket inte var att förvänta hos kvällsmänniskor som dessa. Efter två veckors medicinering angav de emellertid mindre sammanlagd trötthet under dagen som helhet, kvällen borträknad. Det kan tala för att en del av deras kroniska sömnskuld då avbetalats. Kvällströttheten ökade signifikant, mest första veckan med melatonin, då sömnskulden fortfarande fanns kvar.

Den signifikant längre helgsömntiden efter några dagars melatoninmedicinering förklaras sannolikt också av att ungdomarna då fortfarande hade kvar en del av sin sömnskuld. Efter ytterligare en vecka var skulden i stort sett avbetald och sömntiden åter densamma som tidigare.

Av intresse var också att studera hur länge och i vilken mån tidigareläggningen av sömnfasen kvarstod, när melatoninnet sattes ut. Man ser en tendens till försening av sömnfasen under den medicinfria veckan, både vad gäller morgonmelatoninvärdet och sömntider men kvällsmelatoninvärdet var fortfarande signifikant högre än utgångsvärdet. Detta förklarar att eleverna fortfarande kunde somna tidigare och sova en timme längre per natt under skolveckan, som deras skattningar tyder på.

Att sömntiden under skolnätterna fortfarande var signifikant längre sista veckan, alltså även utan melatoninhjälp, talar för att det kan vara tillräckligt att ge ungdomar en kort medicinhjälp för att komma över tröskeln till goda regelbundna sömnvanor.

Jag har vid det här laget flera elever som tar några melatoninkapslar då och då, till exempel under helger när de sovit ut länge, för att förebygga den sömnfasförskjutning som annars skulle ha skett. En studie har också visat att detta kan fungera (29).

De flesta eleverna reagerade den första eller de två första kvällarna med lätt sömnhet redan någon halvtimme efter melatoninintaget klockan 18. Endast en elev tyckte sig märka antydan till dåsighet direkt efter alla melatoninintag. Det talar för att melatoninets rogvande MT₁-effekt är märkbar endast då sömnskulden är stor och tiden fram till egenproduktionen liten (9), åtminstone i denna relativt lilla dos. Denna effekt är sannolikt dosberoende (30). När sömnfasen senarelagts efter några dygn försvann effekten.

Att så många elever reagerade med trötthet direkt efter melatoninnet talar för att det gavs för sent (9). Hade det givits klockan 16 eller 17 i stället, hade denna effekt sannolikt varit mindre. Den ruckande effekten hade sannolikt också varit större (17). Tidpunkten för tallkottkörtelns produktionsstart, benämnd Dim Light Melatonin Onset (DLMO), är oftast runt två timmar före normal insomningstid men kan vara upp till drygt fyra timmar före (10).

En fördel med att ge melatonin redan på eftermiddagen i stället för på kvällen är att dosen kan vara mycket låg och kanske bara ges under korta perioder. Även om några auktoriteter skrivit att det råder konsensus om melatoninets ofarlighet (19), har det också gjorts vissa förbehåll för behandling av barn och ungdomar (31). Om melatonin av sociala och andra skäl är den enda realistiska hjälpen att ge en elev med stora sömnproblem, är det dock enligt mitt förmenande fel att inte ge det. Att ge lägsta möjliga dos är kanske än så länge en god regel.

I Leksand får elever med insomningssvårigheter och deras föräldrar alltid först sömnhygieniska råd av skolsköterskan, vilka de även kan läsa sig till på min hemsida (32). Först när dessa inte ger tillräcklig effekt eller inte är genomförbara, ges melatonin. Detta eftersom följderna av otillräcklig sömn under skolveckorna inte bara negativt påverkar inläringen utan på sikt även den fysiska och psykiska hälsan.

Denna pilotstudie motiverar en grundligare, placebokontrollerad utredning, vilket också planeras.

Författare: Berndt Eckerberg, skolläkare, Leksand

Referenser

1. SOU 2006:77 (Ungdomar, stress och psykisk ohälsa), sid. 72.
2. Markov D, Goldman M: Normal Sleep and Circadian Rhythms: Neurobiologic Mechanisms Underlying Sleep and Wakefulness. *Psychiatr Clin N Am.* 2006;29:841-53.
3. Roenneberg T, Kuehnle T, Juda M, Kantermann T, Allebrandt K, Gordijn M et al. Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Medicine Reviews.* 2007;11:429-38.
4. Brown S, Kunz D, Dumas A, Westermark P, Vanselow K, Tilmann-Wahnschaffe A et al. Molecular insights into human daily behaviour. *PNAS.* 2008;5:1602-7.
5. Emens J, Yuhas K, Rough J, Kochar N, Peters D, Lewy A. Phase angle of entrainment in morning- and evening-types under naturalistic conditions. *Chronobiol Int.* 2009;26:474-93.
6. Zeitzer JM, Dijk DJ, Kronauer R, Brown E, Czeisler C. Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression. *J Physiol.* 2000;526:695-702.
7. Pandi-Perumal S, Trakht I, Spence W, Srinivasan V, Dagan Y, Cardinali D. The roles of melatonin and light in the pathophysiology and treatment of circadian rhythm sleep disorders. *Nat Clin Pract Neurol.* 2008;4:436-47.
8. Pandi-Perumal S, Trakht I, Srinivasan V, Spence W et al. Physiological effects of melatonin: Role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Progress in Neurobiology* 85 (2008) 335-53.
9. Wyatt J, Dijk D-J, Ritz-De Cecco A, Ronda J, Czeisler C: Sleep-Facilitating Effect of Exogenous Melatonin in Healthy Young Men and Women Is Circadian-Phase Dependent. *Sleep* (2006) 5, 609-18.
10. Duffy J, Wright K. Entrainment of the Human Circadian System by Light. *J Biol Rhythms.* 2005;20:326-38.
11. Lewy A, Bauer V, Ahmed S, Thomas K, Cutler N, Singer C et al: The human phase response curve (PRC) to melatonin is about 12 hours out of phase with the PRC of light. *Chronobiol Int.* 1998;15:71-83.
12. Tan DX, Manchester L, Hardeland R, Lopez-Burillo S, Mayo J, Sainz R, Reiter J. Melatonin: a hormone, a tissue factor, an autocoid, and an antioxidant vitamin. *J Pineal Res.* 2003;34:75-8.
13. Gitto E, Pellegrino S, Gitto P, Barberi I, Reiter J. Oxidative stress of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin. *J Pineal Res.* 2009;46:128-39.
14. Dahlitz M, Alvarez B, Vignau J, English J, Arendt J, Parkers JD. Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. *Lancet* 1991;337:1121-4.
15. Nagtegaal J, Kerkhof G, Smits M, Swart A, van der Meer Y. Delayed sleep phase syndrome: A placebo-controlled crossover study on the effects of melatonin administered five hours before the individual dim light melatonin onset. *J Sleep Res.* 1998;7:135-43.
16. Smits MG, van Stel HF, van der Heijden K, Meijer AM, Coenen AM, Kerkhof GA. Melatonin improves health status and sleep in children with idiopathic chronic sleep-onset insomnia: a randomized placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003;42(11):1286-93.
17. Munday K, Benloucif S, Harsanvi K, Dubocovich ML, Zee PC. Phase-dependent treatment of delayed sleep phase syndrome with melatonin. *Sleep.* 2005;28(10):1271-8.
18. Bliwise D, Ansari F. Insomnia Associated with Valerian and Melatonin Usage in the 2002 National Health Interview Survey. *Sleep* 2007;30:881-4.
19. Arendt J, van Someren E, Appleton R, Skene D, Åkerstedt T. Clinical update: melatonin and sleep disorders. *Clin Med.* 2008;8:381-3.
20. Lewy A, Emens J, Jackman A, Yuhas K. Circadian uses of melatonin in humans. *Chronobiol Int.* 2006;23:403-12.
21. Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, Gunning WB. Idiopathic chronic sleep onset insomnia in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A circadian rhythm sleep disorder. *Chronobiol Int.* 2005;22:559-70.
22. Eckerberg B. Melatonin vid försenad sömnfas – varför licensbelagt? *Läkartidningen.* 2008;36:2429-30.
23. Wallenbeck I, Forslund L. Licenser beviljas inte när godkända läkemedel finns. *Läkartidningen.* 2008;40:2791.

24. Selmaoui B, Touitou Y. Reproducibility of the circadian rhythms of serum cortisol and melatonin in healthy subjects: a study of three different 24-h cycles over six weeks. *LifeSciences* 2003;73:3339-49.
25. Martin S, Eastman C. Sleep logs of young adults with self-selected sleep times predict the dim light melatonin onset. *Chronobiol Int.* 2002;19:695-707.
26. Benloucif S, Burgess H, Klerman E, Lewy A, Middleton B, Murphy P et al. Measuring melatonin in humans. *J Clin Sleep Med.* 2008;4:66-9.
27. Rick Löfgren S. Evaluation of Melatonin Concentrations in Saliva in Teenagers with Delayed Sleep Phase Syndrome using a Direct Enzyme-linked Immunosorbent Assay. Examensarbete 15 hp VT 2009. Biomedicinska analytikerprogrammet, Högskolan Dalarna.
28. American Academy of Sleep Medicine (2001) International Classification of Sleep Disorders, Revised: Diagnostic and Coding Manual. Chicago, IL: American Academy of Sleep Medicine.
29. Yang C, Spielman A, D'Ambrosio P, Serizawa S, Nunes J, Birnbaum J. A Single Dose of Melatonin Prevents the Phase Delay Associated with a Delayed Weekend Sleep Pattern. *Sleep.* 2001;24:272-81.
30. Van Den Heuvel C, Kennaway D, Dawson D. Effects of daytime melatonin infusion in young adults. *Am J Physiol.* 1998;275:E19-26.
31. Millman RP; Working Group on Sleepiness in Adolescents/Young Adults; AAP Committee on Adolescence. Excessive sleepiness in adolescents and young adults: causes, consequences, and treatment strategies. *Pediatrics.* 2005;115:1774-86.
32. www.eckerberg.se