

Register for søvnforstyrrelser

– nytt doktorgradsprosjekt

Obstruktiv søvnapné (OSA) er en vanlig søvnforstyrrelse som karakteriseres av pustestopp under søvn og som rammer 8–16 % av befolkningen [1]. Pasienter med OSA har ofte komorbide sykdommer som diabetes, kardiovaskulær sykdom, insomni og psykiske lidelser [2, 3]. OSA har sterk sammenheng med overvekt og høy alder, og forekomsten stiger i takt med økende fedme og alder [4]. Med andre ord er det en svært hyppig tilstand med store helse- og samfunnsmessige konsekvenser.



Foto: Siri Waage

Ragnhild Stokke Lundetræ

Stipendiat, Institutt for global helse og samfunnsmedisin, Universitetet i Bergen

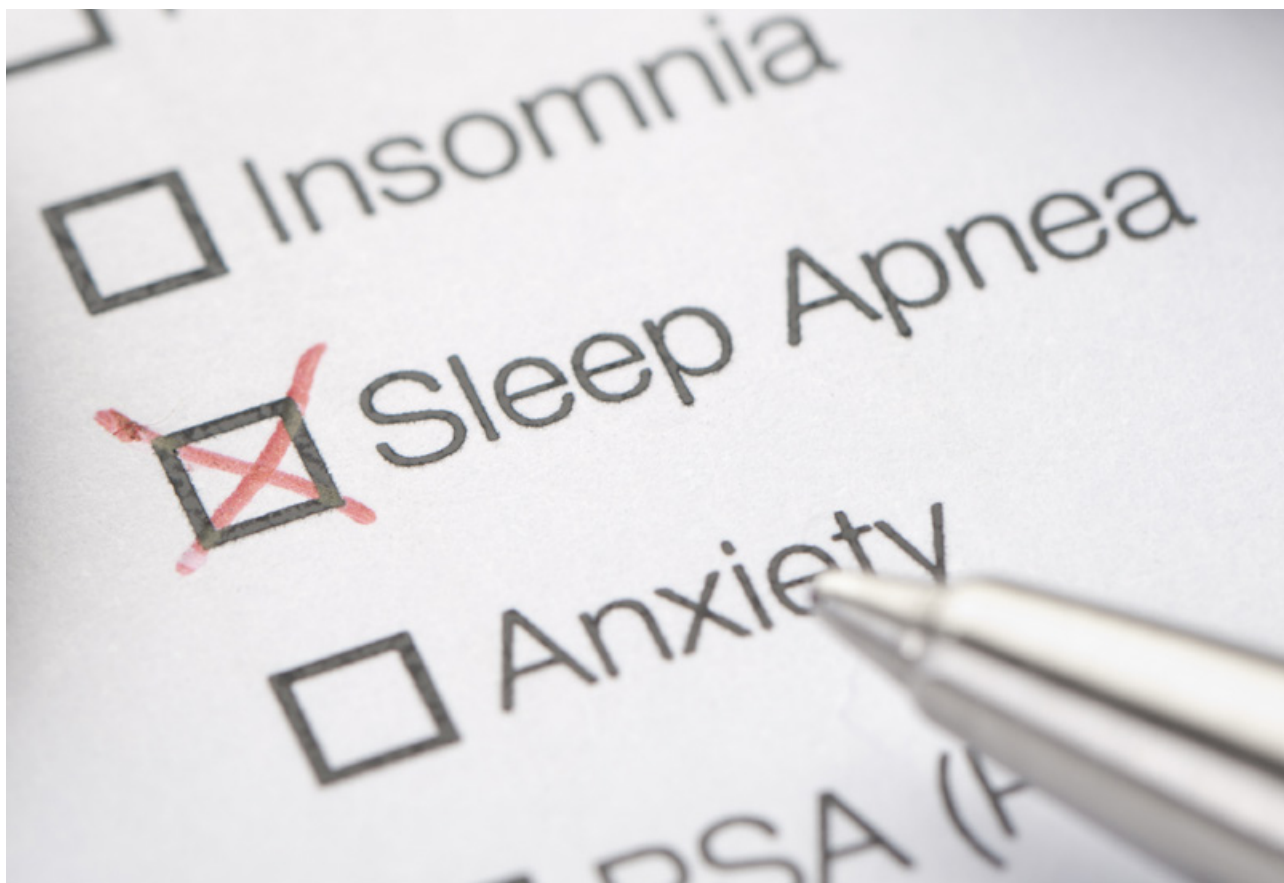
Lege

Ved moderat eller alvorlig OSA hos voksne anbefales behandling med kontinuerlig overtrykksbehandling («continuous positive airway pressure» – CPAP) [5]. CPAP anbefales også til pasienter med lett grad av OSA hvis de har mye subjektive plager eller komorbiditeter, som for eksempel uttalt dagtidstretthet eller diabetes. Behandlingen virker ved at luftveiene holdes åpne ved hjelp av et kontinuerlig lufttrykk. Den har blant annet vist seg å være effektiv i å redusere kardiovaskulær risiko og er en kostnadseffektiv behandling [6, 7].

Senter for søvnmedisin ved Haukeland Universitetssjukehus (HUS) opprettet i 2011 et kvalitets- og forskningsregister. Her henvises pasienter på mistanke om søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser, der OSA er den klart vanligste. Alle over 16 år som møter til konsultasjon ved Senter for søvnmedisin blir spurt om å delta, og over 10.000 personer er så langt inkludert i Søvnregisteret. Pasientene fyller ut et firesiders spørreskjema som dekker de fleste aspekter av søvnmedisin, inkludert spørsmål om parasomnier, insomni og komorbide lidelser som angst og depresjon. Pasientene gjennomgår også en diagnostisk polygrafi (søvnregistrering), og resultatene legges inn i registeret. De som oppfyller kriterier for CPAP får denne utlevert etter første konsultasjon. I tillegg tas det blodprøver av pasientene, der det blant annet måles blodprosent, kolesterol, langtidsblodsukker (HbA1c) og C-reaktivt protein (CRP).

Et nytt doktorgradsprosjekt har tittelen «*Obstructive sleep apnea and comorbidity: Treatment outcomes, influence on other sleep disorders, and the impact on inflammatory and metabolic biomarkers*». Prosjektet er en videreføring av forskning utført som forskerlinjestudent på medisinstudiet ved Universitetet i Bergen med professor Bjørn Bjorvatn (leder av Nasjonal kompetansetjeneste for søvnsykdommer, SOVno) som hovedveileder og avdelingsdirektør Sverre Lehmann ved Lungeavdelingen på HUS som biveileder. Som forskerlinjestudent har jeg publisert tre artikler basert på data fra Søvnregisteret, og to av disse skal inngå i doktorgraden. Søvnregisteret gjør det mulig å forske på en stor, variert og klinisk representativ populasjon av pasienter med OSA. Målet med doktorgradsprosjektet er å kartlegge sammenhengen mellom OSA og komorbiditeter, samt å undersøke behandlingseffekter av CPAP.

Den første artikkelen i prosjektet er en tverrsnittsstudie der vi så på forekomsten av parasomnier blant 4372 pasienter som ble henvist til Haukeland Universitetssjukehus med mistanke om OSA [8]. Parasomnier er en samlebetegnelse på uønskede motoriske fenomener eller opplevelser som skjer under innsovning, i løpet av søvnperioden eller i forbindelse med oppvåkning fra søvn [9]. Dette er hendelser som skjer utenfor normal bevissthet, noe som kan ha stor betydning i juridiske sammenhenger, for eksempel dersom en person har begått voldelige



eller seksuelle handlinger i søvne (sexsomni). Det er gjort lite forskning på sammenhenger mellom OSA og parasomnier, og de største studiene har begrensninger i form av at diagnosen OSA er basert på subjektiv rapportering i stedet for objektiv polygrafi [10, 11]. Likevel er OSA ifølge «International Classification of Sleep Disorders-3» (ICSD-3) en kjent utløsende faktor for flere parasomnier, inkludert sexsomni [9]. Det har blant annet vært foreslått at hypoksemi forårsaket av pustestoppene kan trigge oppvåkninger med seksuell atferd hos pasienter med OSA [12, 13]. Vi undersøkte forekomsten av søvngjengeri, søvnrelatert vold, sexsomni, søvnrelatert spiseforstyrrelse og marerittslidelse. Søvngjengeri ble oftere rapportert hos pasienter med alvorlig OSA sammenlignet med mild OSA, også etter å ha justert for kjønn, alder, sivilstatus, røyking og alkoholinntak. Med unntak av søvngjengeri fant vi ingen sammenheng mellom alvorlighetsgrad av OSA og parasomnier. Disse funnene var uventede og ikke i samsvar med tidligere publiserte studier. Vi mener derfor det er behov for flere store studier med objektiv diagnostisering av OSA for å undersøke sammenhenger mellom OSA og ulike parasomnier.

Mange pasienter med OSA har i tillegg komorbid insomni («comorbid insomnia and sleep apnea» – COMISA). Kronisk insomni er definert som dårlig eller lite søvn enten på grunn av innsovningsvansker, urolig nattesøvn eller tidlig

morgenoppvåkning, i tillegg til nedsatt dagtidfunksjon i en periode på tre måneder eller mer [14]. Insomni regnes som den vanligste søvnforstyrrelsen og forekommer hos opp til 20 % av den norske befolkning [15]. Tidligere studier har vist at 29–67 % av pasienter med insomni oppfyller kriteriene for OSA, mens 39–58 % av pasienter med OSA rapporterer insomnisymptomer [16–19]. COMISA kan gjøre det vanskeligere å behandle OSA med CPAP fordi pasienter med kronisk insomni typisk er mer sensitive for forstyrrende faktorer ved sengetid, som for eksempel lyd fra maskinen, lekkasje og andre problemer tilknyttet masken. Dette er vist i flere studier og fører til dårligere behandlingsetterlevelse av CPAP [20, 21]. Ved kronisk insomni anbefales kognitiv atferdsterapi for insomni («cognitive behavioral therapy for insomnia» – CBTi) som førstelinjebehandling [22]. Evidensen er økende for at pasienter med COMISA bør få multidisiplinær behandling med både CBTi og CPAP parallelt [23, 24]. CBTi er effektivt, men i mange tilfeller både tidkrevende og lite tilgjengelig behandling. Selv om mange studier konkluderer med at CBTi er nødvendig for å redusere symptombyrden av insomni hos pasienter med COMISA er det få studier som har undersøkt om CPAP kan påvirke alvorlighetsgraden av insomnisymptomer. Vi ønsket derfor å undersøke effekten av CPAP på insomnisymptomer og diagnosen kronisk insomni hos pasienter med OSA. I den andre artikkelen i doktorgradsprosjektet fant vi at pasienter med god etterlevelse av CPAP, definert som ≥ 4 timers bruk per natt, hadde større nedgang i



insomnisymptomer enn pasienter med dårlig eller manglende etterlevelse. Nær halvparten (48,2 %) av pasientene med COMISA ved første konsultasjon oppfylte ikke lenger diagnosekriteriene for insomni på oppfølgingskontrollen etter rundt tre måneder. Dette tyder på at CPAP kan være effektiv behandling for å redusere både insomnisymptomer og forekomsten av kronisk insomni hos pasienter med OSA, og vi mener det er et klinisk relevant og viktig funn da CBTi sjelden blir tilbudt på klinikker som driver søvnapnébehandling. Studien har imidlertid flere svakheter, blant annet manglet vi data på om pasienter fikk andre typer behandling i oppfølgingsperioden (f.eks. eksempel hypnotika eller CBTi), og det trengs derfor mer forskning på effekter av CPAP på insomni hos denne pasientgruppen.

Den tredje artikkelen skal blant annet ta for seg sammenhenger mellom OSA og inflammatoriske- og metabolske biomarkører målt som CRP, kolesterol og HbA1c i blod. Mye av den underliggende patofysiologien bak sammenhengen mellom søvn og helse er fremdeles ukjent, men flere studier antyder at kronisk, systemisk lavgradig inflammasjon kan spille en rolle [25, 26]. Hos pasienter med søvnforstyrrelser har man blant annet

sett økt nivå av biomarkører som fremmer inflammasjon, slik som interleukin-6 og CRP [25, 26].

Insulinresistens og åreforkalkning er to viktige konsekvenser av lavgradig inflammasjon, og tidligere studier har rapportert en sammenheng mellom alvorlighetsgrad av OSA og høyt blodsukker [27–29]. Sammenhengen mellom OSA og kolesterolnivå i blod er i mindre grad undersøkt, og publiserte studier viser motstridende funn [27, 29, 30]. Videre vet man lite om hvordan komorbid insomni påvirker kardiovaskulær sykdom og diabetes, og vi kjenner ikke til studier som ser på hvordan COMISA påvirker CRP, HbA1c og kolesterol i blod.

Vi vil også undersøke om forskjeller i blodprøveverdiene er relatert til søvnlengde (< 6 timer vs. ≥ 8 timer) og om pasienter med COMISA har større grad av inflammasjon og metabolske forstyrrelser på blodprøver enn pasienter med OSA uten komorbid insomni. Hypotesen er at det vil være en dose-respons-sammenheng der økende alvorlighetsgrad av OSA er assosiert med høyere CRP-, kolesterol- og HbA1c-verdier på blodprøvene.

Vi mener det er behov for flere store studier med objektiv diagnostisering av OSA for å undersøke sammenhenger mellom OSA og ulike parasomnier.

REFERANSER:

1. Hrubos-Strøm H, Randby A, Namtvedt SK, Kristiansen HA, Einvik G, Benth J, et al. A Norwegian population-based study on the risk and prevalence of obstructive sleep apnea. The Akershus Sleep Apnea Project (ASAP). *J Sleep Res.* 2011;20(1 Pt 2):162-70.
2. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research [National Institutes of Health]. *Circulation.* 2008;118(10):1080-111.
3. Kendzerska T, Mollavey T, Gershon AS, Leung RS, Hawker G, Tomlinson G. Untreated obstructive sleep apnea and the risk for serious long-term adverse outcomes: a systematic review. *Sleep Med Rev.* 2014;18(1):49-59.
4. Gabbay IE, Lavie P. Age- and gender-related characteristics of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2012;16(2):453-60.
5. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Jr., Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(3):263-76.
6. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(3):Cd001106.
7. Jullian-Desayes I, Joyeux-Faure M, Tamié R, Launois S, Borel AL, Levy P, et al. Impact of obstructive sleep apnea treatment by continuous positive airway pressure on cardiometabolic biomarkers: a systematic review from sham CPAP randomized controlled trials. *Sleep Med Rev.* 2015;21:23-38.
8. Lundetræ RS, Saxvig IW, Pallesen S, Aurlien H, Lehmann S, Bjorvatn B. Prevalence of Parasomnias in Patients With Obstructive Sleep Apnea. A Registry-Based Cross-Sectional Study. *Front Psychol.* 2018;9:1140.
9. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders.* Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014. p. 383.
10. Pressman MR. Prevalence and comorbidity of nocturnal wandering in the U.S. adult general population. *Neurology.* 2013;80(2):226.
11. Ohayon MM, Schenck CH. Violent behavior during sleep: prevalence, comorbidity and consequences. *Sleep Med.* 2010;11(9):941-6.
12. Soca R, Keenan JC, Schenck CH. Parasomnia Overlap Disorder with Sexual Behaviors during Sleep in a Patient with Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med.* 2016;12(8):1189-91.
13. Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and practice of sleep medicine:* Elsevier; 2017.
14. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®):* American Psychiatric Pub; 2013.
15. Bjorvatn B, Waage S, Pallesen S. The association between insomnia and bedroom habits and bedroom characteristics: an exploratory cross-sectional study of a representative sample of adults. *Sleep Health.* 2018;4(2):188-93.
16. Krakow B, Melendrez D, Ferreira E, Clark J, Warner TD, Sisley B, et al. Prevalence of insomnia symptoms in patients with sleep-disordered breathing. *Chest.* 2001;120(6):1923-9.
17. Luyster FS, Buysse DJ, Strollo PJ, Jr. Comorbid insomnia and obstructive sleep apnea: challenges for clinical practice and research. *J Clin Sleep Med.* 2010;6(2):196-204.
18. Björnsdóttir E, Janson C, Gíslason T, Sigurdsson JF, Pack AI, Gehrman P, et al. Insomnia in untreated sleep apnea patients compared to controls. *J Sleep Res.* 2012;21(2):131-8.
19. Bjorvatn B, Lehmann S, Gulati S, Aurlien H, Pallesen S, Saxvig IW. Prevalence of excessive sleepiness is higher whereas insomnia is lower with greater severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2015;19(4):1387-93.
20. Eysteinsdóttir B, Gíslason T, Pack AI, Benediksdóttir B, Arnardóttir ES, Kuna ST, et al. Insomnia complaints in lean patients with obstructive sleep apnea negatively affect positive airway pressure treatment adherence. *J Sleep Res.* 2017;26(2):159-65.
21. Wickwire EM, Smith MT, Birnbaum S, Collop NA. Sleep maintenance insomnia complaints predict poor CPAP adherence: A clinical case series. *Sleep Med.* 2010;11(8):772-6.
22. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* 2017;26(6):675-700.
23. Sweetman A, Lack L, Bastien C. Co-Morbid Insomnia and Sleep Apnea (COMISA): Prevalence, Consequences, Methodological Considerations, and Recent Randomized Controlled Trials. *Brain Sci.* 2019;9(12).
24. Ong JC, Crawford MR, Wallace DM. Sleep Apnea and Insomnia: Emerging Evidence for Effective Clinical Management. *Chest.* 2020.
25. Besedovsky L, Lange T, Haack M. The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease. *Physiol Rev.* 2019;99(3):1325-80.
26. Irwin MR, Olmstead R, Carroll JE. Sleep Disturbance, Sleep Duration, and Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Experimental Sleep Deprivation. *Biol Psychiatry.* 2016;80(1):40-52.
27. Kono M, Tatsumi K, Saibara T, Nakamura A, Tanabe N, Takiguchi Y, et al. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest.* 2007;131(5):1387-92.
28. Gasa M, Salord N, Fortuna AM, Mayos M, Vilarrasa N, Dorca J, et al. Obstructive sleep apnoea and metabolic impairment in severe obesity. *Eur Respir J.* 2011;38(5):1089-97.
29. Kent BD, Grote L, Bonsignore MR, Saaresranta T, Verbraecken J, Lévy P, et al. Sleep apnoea severity independently predicts glycaemic health in nondiabetic subjects: the ESADA study. *Eur Respir J.* 2014;44(1):130-9.
30. McArdle N, Hillman D, Beilin L, Watts G. Metabolic risk factors for vascular disease in obstructive sleep apnea: a matched controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(2):190-5.