

Insomnia in Children and adolescents with Autisme Spectrum Disorder (ASD)

Sluseholmen August 30, 2022

**Allan Hvolby
Speciallæge Børne- og ungdomspsykiatri**

Disclosure

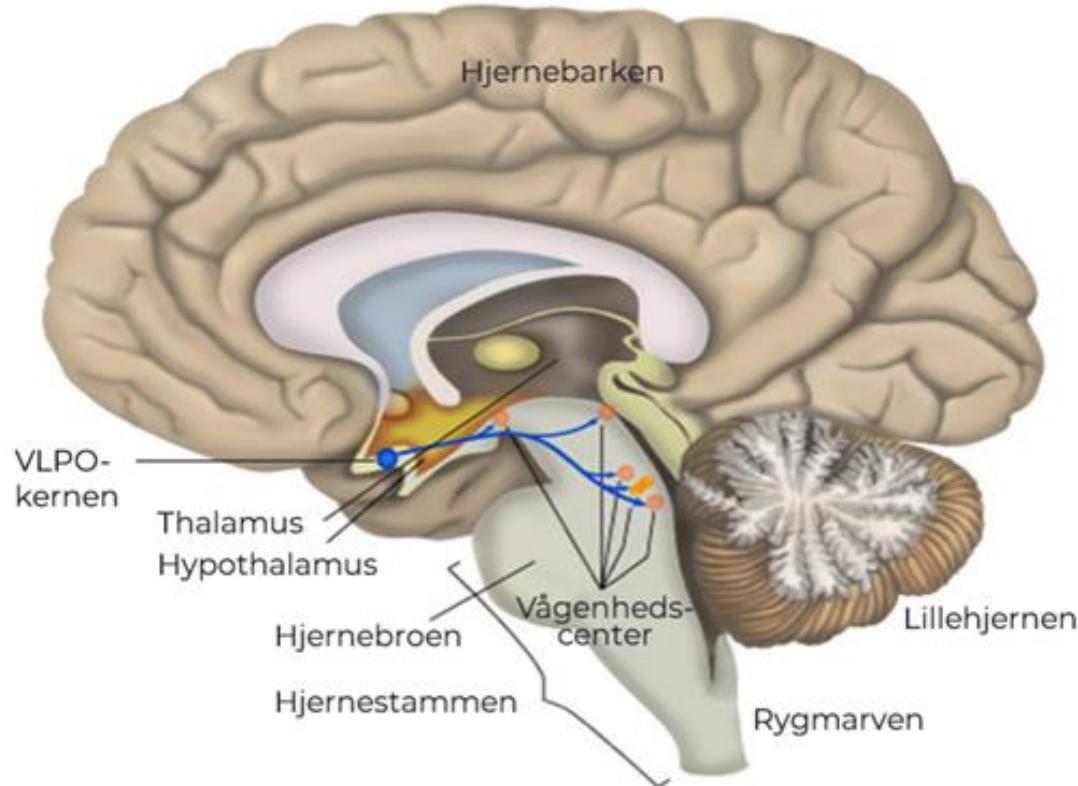
- Medice Nordic:
 - Speaker
- Takeda/Shire :
 - Advisory Board
 - Speaker
- Janssen
 - Speaker
- Neurim
 - Advisory Board

Hvad er søvn?

Søvn har stor indflydelse på sundhed og livskvalitet. Søvnforstyrrelser påvirker andre helbredsforhold, ligesom medicinske, neurologiske og psykiatriske sygdomme kan påvirke døgnrytme- og søvn-vågen-reguleringen.¹

1. Pickering, L., et al., Ugeskrift for Læger 2018. 180 (V05180319):1560-1563

De primære processer, der styrer vågenhed og søvn



Søvnen reguleres af to processer, den døgnrytmeregulerende proces (C) og den homeostatiske proces (S).

Processerne påvirkes bl.a. af alder, sengetider, sygdom og medicinbrug.¹

Illustrationen er tilpasset efter Harvard Medical School Division of Sleep Medicine (<http://healthysleep.med.harvard.edu/image/200>).

1. Pickering, L., et al., Ugeskrift for Læger 2018. 180 (V05180319):1560-1563

Hypothalamus

Thyrotropin-releasing hormone

Dopamine

Growth hormone-releasing hormone

Somatostatin

Gonadotropin-releasing hormone

Corticotropin-releasing hormone

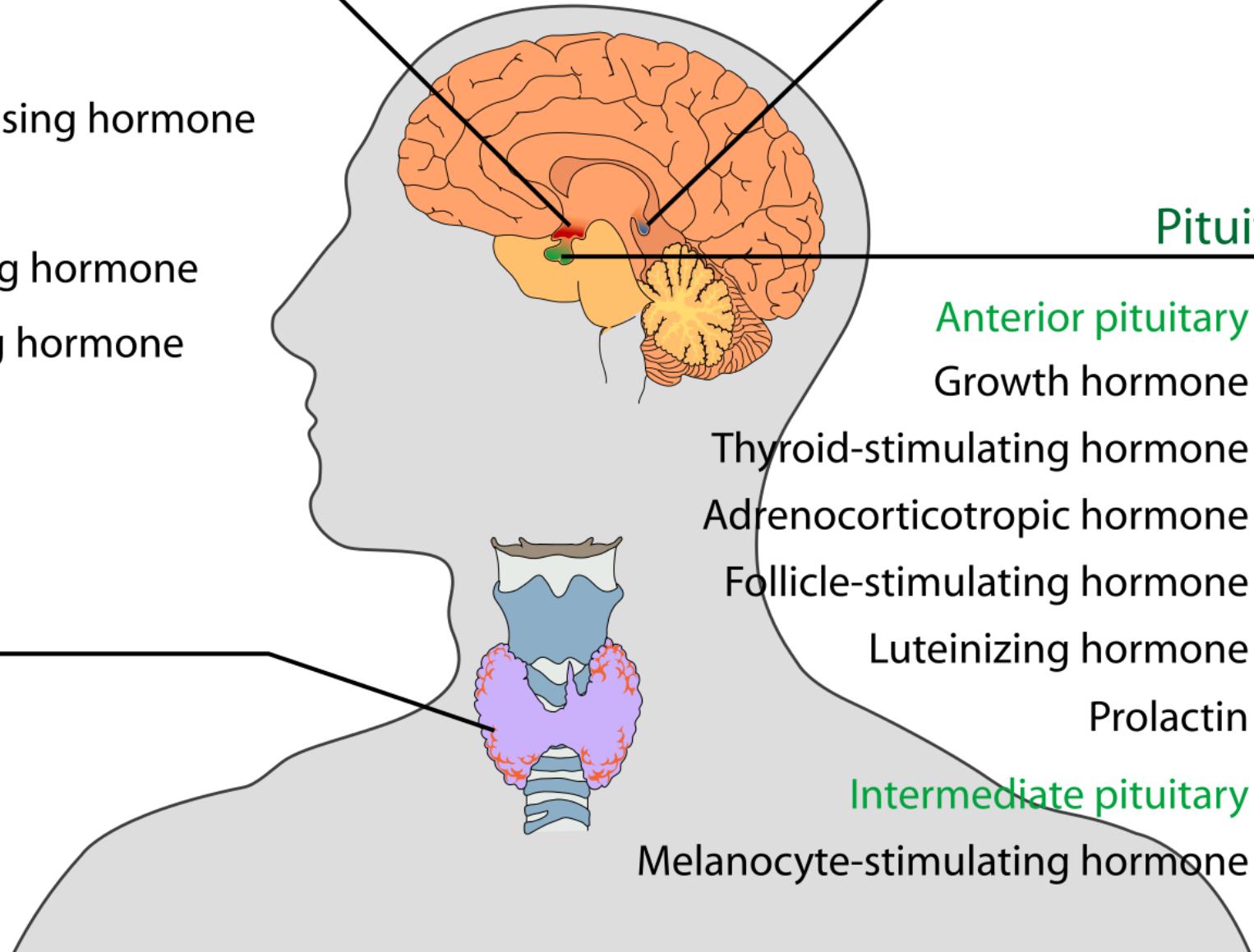
Oxytocin

Vasopressin

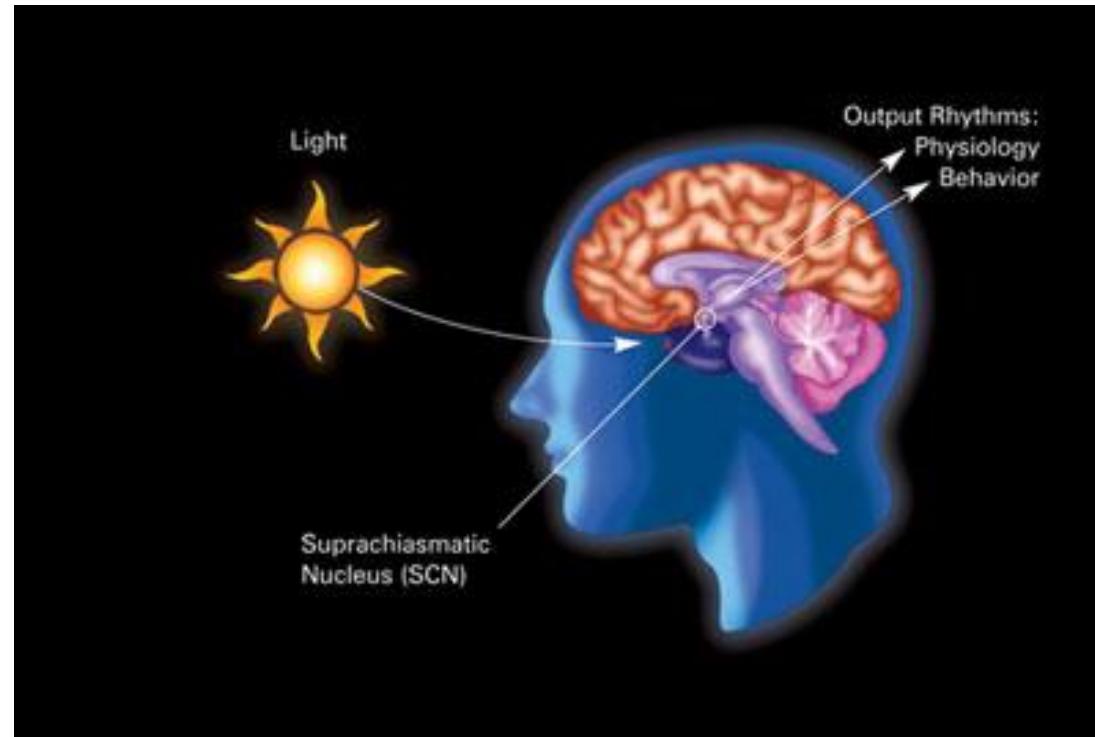
Thyroid

Triiodothyronine

Thyroxine

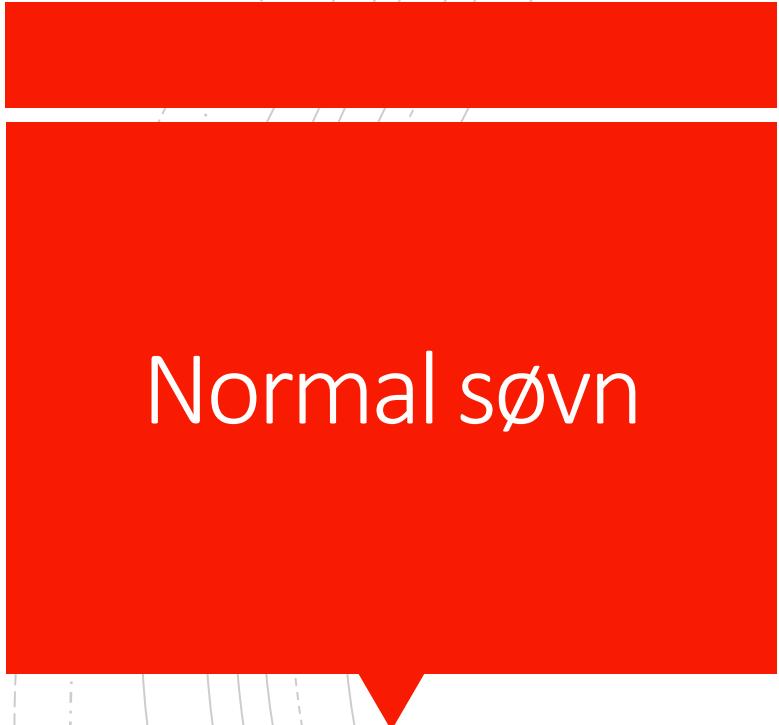


Lys og melatonin

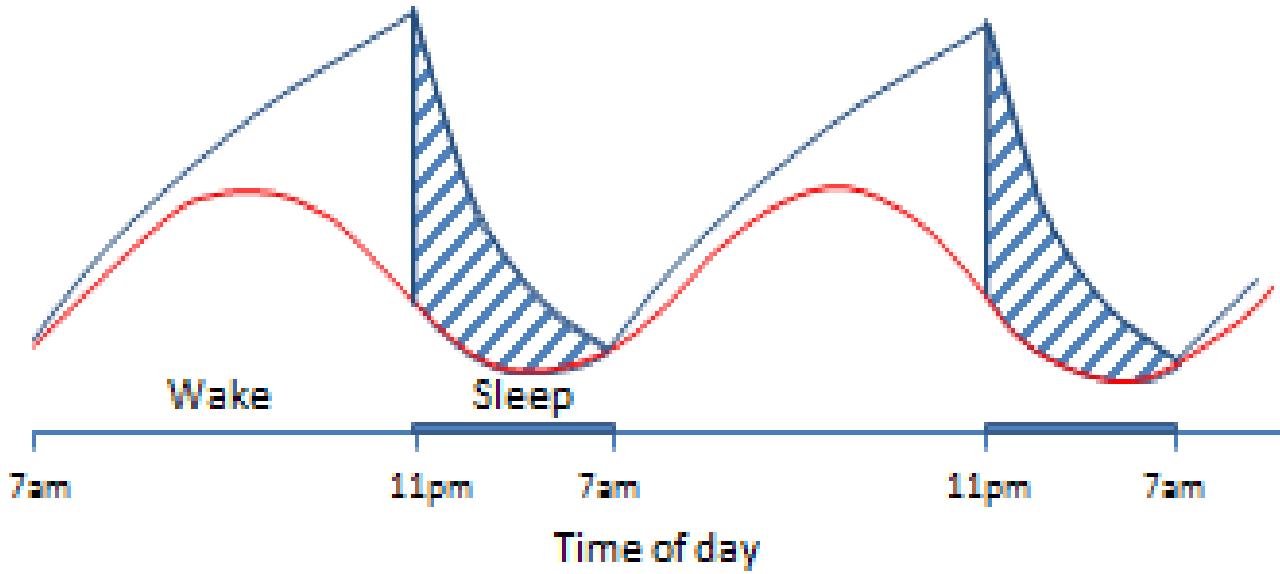


Hjernens ur = Nucleus suprachiasmaticus (SCN)

- Ligger i den basale del af hypothalamus



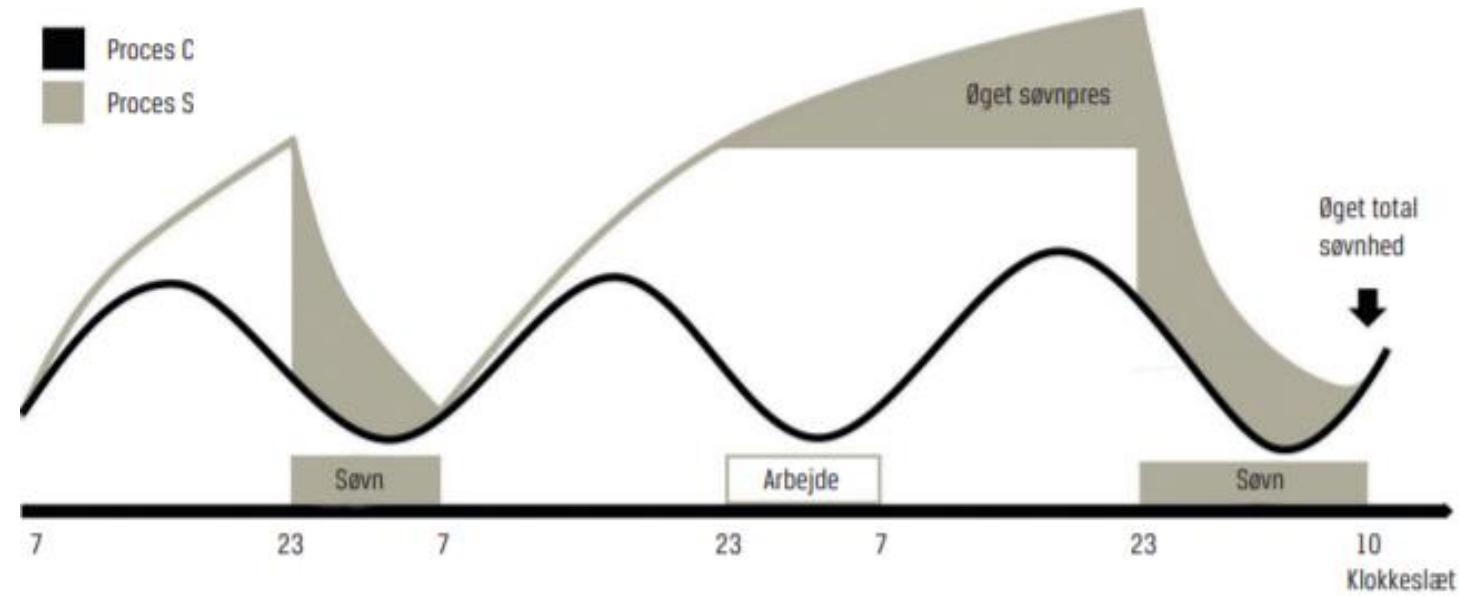
■ Søvnbalance og døgnrytme



Søvnen bestemmes af to processer: Søvnbalance (den homeostatiske faktor) (blå) og Døgnrytmens (den circadiane faktor) (rød). Afstanden mellem de 2 kurver viser det samlede søvnbehov.

Modellen for søvnregulering

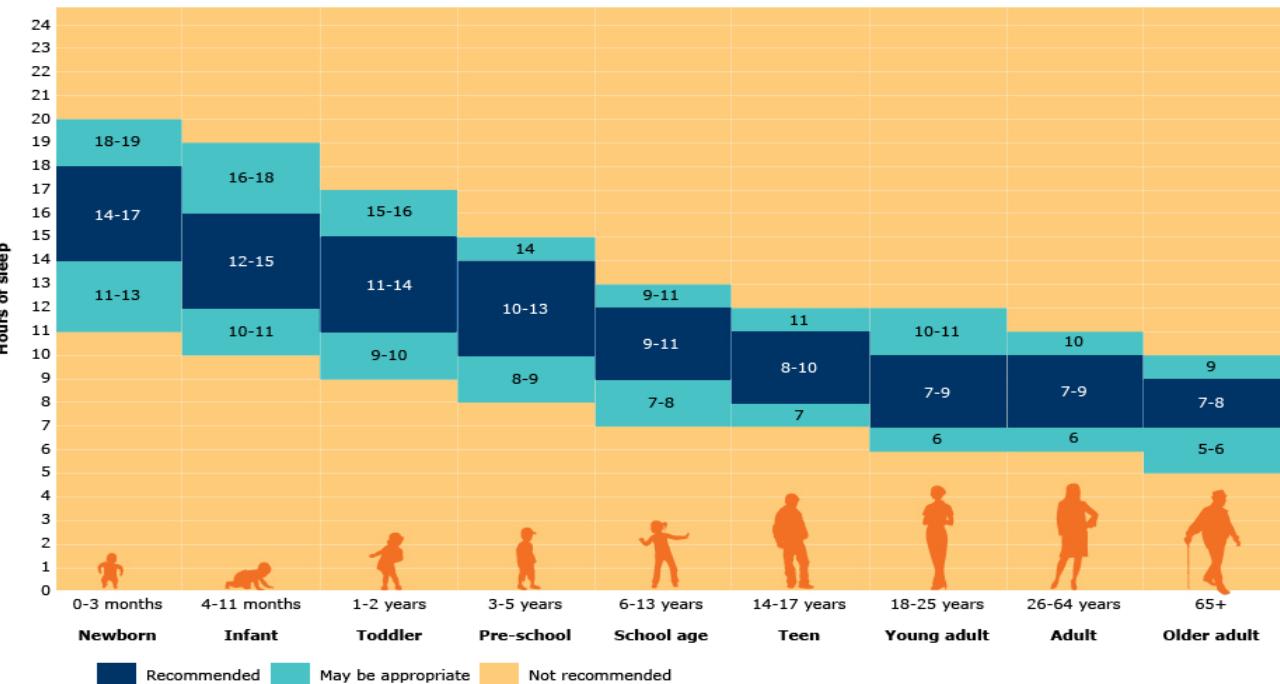
Søvnpresset/-behovet (S) øges under vågentilstanden og aftager under søvn. Proces C styres af den cirkadiane rytme, der sender signaler om vågenhed i dagtimerne, for at aftage igen om aftenen. Søvn-vågen-cyklus er således bestemt af sammenfald af disse to processer.¹



1. Pickering, L., et al., Ugeskrift for Læger 2018; 180 (V05180319):1560-1563

Hvor meget søvn?

Sleep duration recommendations by age from the National Sleep Foundation*



* These recommendations are very similar, but not identical to those from the American Academy of Sleep Medicine (AASM).^[1,2]

1. Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C, et al. Recommended amount of sleep for pediatric populations: A statement of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2016; 12:785.
2. Consensus Conference Panel, Watson NF, Badr MS, et al. Recommended amount of sleep for a healthy adult: A Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. *J Clin Sleep Med* 2015; 11:591.

Republished with permission of National Sleep Foundation, 2016; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

UpToDate®

Søvnforstyrrelser hos børn

Søvn er uundværlig¹

Mangel på søvn kan have alvorlige konsekvenser:

- Træthed, søvnighed
- Koncentrationsbesvær
- Hukommelsesbesvær
- Humørsvingninger, øget irritabilitet
- Nedsat energi
- Øget risiko for fejl og ulykker
- Bekymringer angående søvnen

1. Søvnloshed, Lægehåndbogen via sundhed.dk, opdateret juli, 2019



ASD og
søvnøjshed

Pædiatriske populationer i særlig risiko for søvnøjshed

Søvnproblemer er associeret med psykiatriske lidelser, og søvnproblemer er definerende for flere psykiatriske lidelser.¹

- 40-80% af patienter med ASD lider af søvnproblemer²
- 55-74% af forældre til børn med Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) rapporterer, at deres børn har søvnproblemer⁴
- 65-100 % af patienter med Smith-Magenis syndrom (SMS) (deletion 17p11.2 (1/20.000) har fremtrædende søvnproblemer³ - (slappe, korte, tykke kinder, opstopper næse, m.m.)

1. Krystak, A., Neurol Clin. 2012. 30(4): 1389-1413

2. Accorda, J. A. og Malow, B. A., Epilepsy Behav Rep 2015. 47: 202-206

3. Smith, AC., et al., Am J Med Genet 1998. 28;81(2): 186-91

4. Efron, D., et al., Sleep Medicine 2014. 15(4): 472-475

Søvnproblemer ved ASD

- Søvnproblemer rapporteres almindeligvis af forældre¹
- Søvnlosshed kan ofte være mere udfordrende hos børn end hos voksne. Det skyldes bl.a., at børn sjældent klager over træthed²
- Der er registreret en højere forekomst af psykiatriske symptomer hos børn/unge, som sover for lidt³

1. Krakowiak, P., et al., J Sleep Res 2008. 17(2): 197–206

2. Owens, J. A., Pediatr. Clin. North Am 2011. 58(3): 555-569

3. Søvnlosshed, Lægehåndbogen via sundhed.dk, opdateret juli, 2019

Søvnproblemer ved ASD

- Søvnproblemer optræder langt hyppigere og er mere intense blandt børn med ASD, end de er blandt børn, der udvikler sig normalt¹
- Søvnproblemer er karakteriseret ved gennemsovningsproblemer, opvågning, besvær med at falde i søvn igen, for tidlig opvågningen eller oplevelsen af ikke at være udhvilet²
- Indsovningsbesvær, længere end 30 minutter²
- Søvnløshed er en selvstændig sygdom, som kan være kortvarig eller kronisk af varighed på mere end tre måneder²

1. Accardo, J. A. og Malow, B. A, Epilepsy Behav Rep 2015. 47: 202-206

2. Søvnsløshed, Lægehåndbogen via sundhed.dk, opdateret juli, 2019

Søvnproblemer ved ASD

Børn med ASF lider oftere af søvnproblemer sammenlignet med andre jævnaldrende.¹

Søvnproblemerne viser sig som:

- Problemer med at falde i søvn²
- Problemer med at opretholde søvn²
- Ualmindelig søvnrytme²

Søvnproblemer har vidtrækkende konsekvenser for adfærd i dagtimerne hos børn med ASF.³

1. Krakowiak, P., et al., J Sleep Res 2008. 17(2): 197-206

2. Accardo, J. A. og Malow, B. A, Epilepsy Behav Rep 2015. 47: 202-206

3. Malow, B. A., Pediatrics 2016. 137(S2): e20152851H

Konsekvenser af søvnsløshed for barnets udvikling

- En normal søvn/døgnrytme lader til at være afgørende for kognitiv udvikling hos børn.¹

Konsekvenser af søvnsløshed (og søvnighed i dagtimerne) ved autisme:

- Mere uharmoniske relationer²
- Sårbarhed over for negativitet i venskabelige relationer²
- Reducerede akademiske - og erhvervsmæssige færdigheder³

1. Bourgeron, T., Cold Spring Harbor Laboratory Press 2007. 72: 645-654

2. Phung, J. N. og Goldberg, W. A., Res Autism Spectr Disord 2017. 34: 10-18

3. Reynolds, K. C., Res Autism Spectr Disord 2017. 39

Konsekvenser af søvnsløshed for barnets adfærd¹

- **En forstyrret søvn/døgnrytmme kan være årsag til, at børn med ASF:**
 - Fungerer dårligere i dagligdagen
 - Udviser en øget repetitiv adfærd
 - Forvolder skade på sig selv
 - Har en mere indadvendt/udadvendt opførsel
- Børn med ASF lider oftere af angst, hvilket kan prædisponere dem for søvnproblemer.

1. Reynolds, A. M., Pediatrics 2019. 143(3): e20180492

Konsekvenser af søvnsløshed for omsorgspersonerne¹

Søvnproblemer relateret til ASD er associeret med:

- En øget grad af bekymring hos mødrene
- Søvnproblemer hos forældre
- Dårlig livskvalitet blandt omsorgspersonerne

Søvnforstyrrelser hos barnet har negativ indflydelse på hele familiens helbred og velbefindende.

1. Maras A. et al. J Child Adolesc Psychopharmacol 2018; 28(10):699-710

Årsager til søvnproblemer ved ASD

- Et abnormt niveau af søvn-hormonet melatonin er hyppigt ved ASD¹
- Forandringer i gener, der er involveret i reguleringen af døgnrytmens (clock-generne), korrelerer med den alvorligste form for ASD. Disse forandringer ses ikke i mildere former for ASD²
- 70% af børn med ASD oplever forsinkelser i cirkadian rytmeudviklingen på minimum fem måneder sammenlignet med børn, der udvikler sig normalt³

1. Bourgeron, T., Cold Spring Harbor Laboratory Press 2007. 72: 645-654

2. Hu, V., et al., Autism Res. 2009. 2(2): 78–97

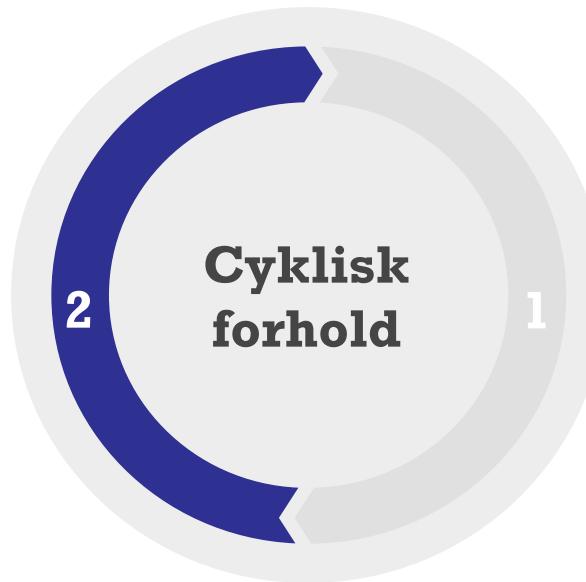
3. Cortesi, F., et al., Sleep Medicine 2010. 11(7): 659-664

Søvnlosshed og ASD påvirker hinanden negativt

ASD/NGD (neurogenetiske sygdomme)

Børn med ASD har ofte et abnormt niveau af melatonin sammenlignet med børn uden disse lidelser.¹

Den mangefulde melatonin-syntese kan ændre effekten af og balancen mellem forskellige neurotransmittere (serotonin og GABA), hvilket kan øge risikoen for ASD.¹



Søvnlosshed

Børn/unge med ASD og søvnproblemer opfører sig dårligere i dagtimerne, hvis de har sovet dårligt den foregående nat.²

Søvnlosshed hos børn/unge med ASD er associeret med mangel på sociale færdigheder, stereotypisk opførsel, samt øget 'overall autism scores'.²

1. Bourgeron, T., Cold Spring Harbor Laboratory Press 2007. 72: 645-654

2. Cortesi, F., et al., Sleep Medicine 2010. 11(7): 659-664

Autismespektrumsforstyrrelser

- Søvnvanskelighederne er multifaktorielle og kan være påvirket af evt. medicinsk behandling.
- Vanskelliggjort ved den adfærdsmæssige udfordring og manglende forståelse
- Søvnforstyrrelsen er ofte associeret med graden, komorbiditet og stress
- Oftest problemer med indsovning og gennemsovning
- Nogle studier tyder på 50-80% af børn med autisme har insomni

(Accardo, J. A. og Malow, B. A, Epilepsy Behav Rep 2015. 47: 202-206)

Neurologisk udviklingsforstyr relse

- En hjerneskade eller neurologisk udviklingsforstyrrelse kan f.eks også resultere i en skade på de funktioner der styrer døgnrytmen.
- Børn med neuropsykiatriske lidelser (ADHD, autisme, Tourette) har oftere problemer med regulering af døgnrytme.

(Cortese S et al. JAACAP 2009, Hvolby et al, J Sleep Res 2021)

- Der ses problemer med indsovning, urolig søvn, natlige opvågninger samt dagstræthed.

(Kaplan et al. Pediatrics 1987, Dahl & Puig-Antich, Pediatrician. 1990)

J Sleep Res. 2021 Jun;30(3):e13122. doi: 10.1111/jsr.13122.

Cumulative incidence and relative risk of sleep problems among children and adolescents with newly diagnosed neurodevelopmental disorders: A nationwide register-based study

Allan Hvolby^{1 2}, Jakob Christensen^{3 4 5}, Christiane Gasse⁶, Søren Dalsgaard^{3 7}, Julie Werenberg Dreier^{3 4}

Abstract

We estimated the absolute and relative risk of sleep problems in children and adolescents with newly diagnosed neurodevelopmental disorders. This was a population-based cohort study of individuals born in Denmark in 1993-2014 and followed in nationwide registers in 2011-2016. We estimated the 5-year cumulative incidence of sleep problems in incident cases of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD; n = 12,844), autism spectrum disorder (ASD; n = 8,073), oppositional defiant disorder/conduct disorder (ODD/CD; n = 2,234) and epilepsy (n = 3,709). Hazard ratios (HRs) for sleep problems were estimated by Cox regression. The 5-year risk of sleep problems was highest in ADHD (29.2%; 95% CI, 28.4-30.1), ASD (24.2%; 95% CI, 23.1-25.3) and ODD/CD (27.1% 95% CI, 25.0%-29.2%) and lowest in epilepsy (11.3%; 95% CI, 10.2%-12.6%).

- 5- års cumulative incidens af søvnforstyrrelser hos børn og unge med nyligt diagnostiseret 2011-2016
- ADHD – n = 12844
- ASD – n = 8073
- ODD – n = 2234
- Epilepsi – n = 3709

(Hvolby et al, J Sleep Res 2021)

- Fundet betyder vi skal være mere obs på søvnproblemer I udredning af neuro-udviklings-sygdomme.
- Særligt ADHD eller ADHD som comorbid lidelse til anden neuro-udviklings-sygdom synes at have søvnproblemer.

(Hvolby et al, J Sleep Res 2021)

Andel med søvnforstyrrelse

- ADHD – n = 12844 – 29,2% (28,4-30,1)
- ASD – n = 8073 – 24,2% (23,1-25,3)
- ODD – n = 2234 – 27,1 (25,0-29,2)
- Epilepsi – n = 3709 – 11,3 (10,2-12,6)

- baggrundsbefolkning < 5 år – 1%
- baggrundsbefolkning 5-10 år – 1,2 %
- Baggrundsbefolkning > 10 år – 2,5 %

- Kohorte på 1.397.850 (født 1993-2014) identificeredes
- 25.178 (0-17 år) diagnose i perioden (2011-2016)
- 1661 havde eksisterende søvndiagnose (6,6 %)

(Hvolby et al, J Sleep Res 2021)

	Children^a n	Sleep problems n	Cumulative risk of sleep problems at 5 years of follow-up % (95% CI)
Children with ADHD^a			
All	12,844	3,402	29.2 (28.4-30.1)
With concomitant ASD	665	214	34.7 (30.7-38.6)
With concomitant conduct disorder	179	72	45.0 (36.5-53.1)
With concomitant epilepsy	274	82	33.7 (27.3-40.2)
With neither epilepsy, autism or conduct disorder	11,765	3,046	28.6 (27.7-29.5)

(Hvolby et al, J Sleep Res
2021)

	Rate of sleep problems per 1,000 person years	Model 1 Hazard ratio (95% CI)	Model 2 Hazard ratio (95% CI)	Model 3 Hazard ratio (95% CI)
ADHD				
No	2.03 (1.99-2.06)	1.00 (ref)	1.00 (ref)	1.00 (ref)
Yes	74.91 (73.26-76.59)	33.81 (32.78-34.87)	22.91 (22.10-23.74)	20.83 (20.07-21.63)
ASD				
No	2.67 (2.63-2.71)	1.00 (ref)	1.00 (ref)	1.00 (ref)
Yes	55.02 (53.24-56.87)	16.77 (16.15-17.41)	3.25 (3.12-3.39)	3.34 (3.20-3.49)
ODD/CD				
No	3.01 (2.96-3.05)	1.00 (ref)	1.00 (ref)	1.00 (ref)
Yes	60.93 (57.54-64.52)	14.73 (13.88-15.64)	1.34 (1.26-1.42)	1.27 (1.19-1.36)
Epilepsy				
No	3.01 (2.97-3.06)	1.00 (ref)	1.00 (ref)	1.00 (ref)
Yes	22.19 (20.98-23.48)	6.01 (5.67-6.37)	2.75 (2.60-2.92)	2.74 (2.58-2.91)

(Hvolby et al, J Sleep Res 2021)

Behandling – Non- farmakologisk

■ Søvnhygiejne

- Sengetid når pt. er træt
 - Gradvis tilvænning til "normal" sengetid
- Fast og alderssvarende sengetid og vækning (ugedage, weekend og ferier)
- Undgå "blåt lys"
- Rutiner omkring sengetid
- Mørkt, stille rum (evt. lille vågelampe)
- Ingen stimulation (PC, iPad, tv-kiggeri, læsning mv. minimeres)
- For megen "vågentid" i sengen
- Undgå lang eller sen eftermiddagssøvn
- Undgå koffeinholdige drikke sidst på dagen(Kaffe, Cola, the, energidrikke)

- Kognitive terapeutiske metoder
- Tyngdedydne
- Dagslys



Ratio	Odds
Utilstrækkelig mængde søvn (p<0,001)	2,17
Dårlig søvnkvalitet (p<0,003)	1,46
Øget dagtræthed (p<0.001)	2,72

(Metaanalyse Carter B et al; JAMA Pediatr. 2016)

Søvnforstyrrelser hos børn

“Blåt” lys versus “Rødt” lys

- Studie af melatonin-påvirkning og søvn ved anvendelse af
"Blå" briller versus "Orange/røde" briller
- Signifikant forsinket melatonin frigivelse og senere
søvn i begge grupper sammenlignet med "ingen" lys
- Mindre forsinket melatonin/søvn ved Orange/rødt lys
- Tyder på "night-shift-funktion" er bedre men ikke uden
betydning

(Skeldon A og Wright K, Presentation at WSS Prag 2017)

ADHD/ADD/ASF

- Søvnregulering og regulering af opmærksomhed overlapper
- Mange behandles med centralstimulerende medicin der øger vågenheden

(Owens JA; J.Dev.Behav:Pediatr 2005).

