

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V02230114

Udredning af søvn- og døgnrytmeforstyrrelser

Charlotte Bjerg Petersen¹, Natallia Suhak², Laura B. Ponsaing² & Poul Jørgen Jennum²

1) Afdeling for Hjerne- og Nervesygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Dansk Center for Søvn sygdomme, Afdeling for Hjerne- og Nerveundersøgelser, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2023;185:V02230114

HOVEDBUDSKABER

- Udredning af søvnsygdomme omfatter flere kliniske og parakliniske metoder.
- Udredningsprogrammet bør tilrettelægges afhængigt af søvnforstyrrelsestype samt patientens alder og komorbiditet.
- Diagnostiske metoder udvikles med stigende grad af hjemmemonitorering og brug af elektroniske wearables.

Udredningen af søvn- og døgnrytmeforstyrrelser indeholder et stort antal modaliteter, der sikrer en mere præcis diagnose. Klassisk måling af søvn, polysomnografi (PSG), indebærer bestemmelse af multiple samtidige fysiologiske parametre, og det er en metode, der har høj diagnostisk værdi, men er tids- og arbejdskrævende at udføre. Traditionelt udføres PSG indlagt eller ambulante. I de senere årtier har man fundet alternative, simple målinger, der har givet mulighed for, at de diagnostiske undersøgelser har kunnet flytte hjem til patienterne. Eksempelvis findes nu simple udstyr såsom kardiorespiratorisk monitorering (CRM) til bestemmelse af søvnapnø og kommercielt, elektronisk, bærbart udstyr (wearables), som patienterne i stigende grad anvender. Hjemmediagnosticering har flere fordele: søvnsygdomme er hyppige, ofte udiagnosticerede, patienterne kan sove i vante omgivelser med udstyr, der fylder mindre, data kan overføres direkte til klinikken etc. [1].

For patienter med mere kompliceret søvnsygdom (f.eks. ved neurodegenerative eller anfaldssygdomme), er der dog fortsat behov for udredning ved indlæggelse og observation på hospitalet. For de fleste sygdomme vil en grundig anamnese og objektiv undersøgelse også fortsat have høj værdi og i mange tilfælde kunne give en tentativ diagnose [2].

Yderligere kan automatiseret software, f.eks. i form af maskinindlæring eller kunstig intelligens til databehandling, bruges til beslutningsunderstøttelse. Samlet har disse tiltag givet mulighed for øget diagnostisk aktivitet som led i udredning af søvnsygdomme [3].

Vi præsenterer her et overblik over tilgængelige udredningsværktøjer for søvn- og døgnrytmeforstyrrelser (Tabel 1). For nærmere gennemgang af søvnsygdomme henviser vi til den neurologiske nationale behandlingsvejledning og Lægehåndbogen.

TABEL 1 Oversigt over tilgængelige udredningsværktøjer for søvn- og døgnrytme-forstyrrelser.

	Obstruktiv søvnapnø	Central søvnapnø	Hyper-somni	Døgnrytme-forstyrrelser	REM-parasomni	NREM-parasomni	Bevægerelaterede søvnforstyrrelser
Anamnese og objektiv undersøgelse	+	+ ^a	+	+	+	+	+
Billediagnostik	-	+ ^b	(+) ^b	-	+ ^c	-	-
Biokemi	-	-	+	+ ^d	-	-	+
Aktigrafi	-	-	(+)	+	-	-	-
CRM	+	+	-	-	-	-	+
PSG							
Uden video	(+)	(+)	+	+	-	+	-
Med video	-	-	+	+	+	+	+
MSLT	-	-	+	-	-	-	-
Wearables	+	-	-	+	-	-	-

CRM = kardiorespiratorisk monitorering; MSLT = multiple sleep latency test; NREM = non-rapid eye movement; PSG = polysomnografi; REM = rapid eye movement.

+ = bør udføres; (+) = kan evt. udføres; - = ikke indiceret.

a) Ofte også indiceret med kardiologisk udredning hos voksne.

b) MR-skanning af cerebrum.

c) Evt. PET-PE2I-skanning.

d) Evt. spytpøver med måling af melatonin- og kortisolniveauer over 24 t.

DIAGNOSTISKE VÆRKTØJER

Anamnese, spørgeskemaer og søvndagbog

Den grundige søvnanamnese bør indeholde oplysninger om: 1) debut og varighed af søvnrelaterede klager, 2) aktuelt og tidligere søvnmønster, evt. helt fra barndommen, 3) indsovning, søvnlatens og opvågninger, herunder forekomst af nykturi, søvnparalyse, søvnmyoklonier, hypnagoge og/eller hypnopompe hallucinationer, 4) snorken og vejrtrækningspauser under søvn, 5) oplevet drømmeaktivitet, livlige drømme, mareridt/konflikter, 6) observeret abnorm aktivitet under søvn, herunder talen/råben i søvne, søvngænger, konfuse opvågninger, anden motorisk aktivitet, tilskadekomst under søvn, udleven af drømme, 7) bevægetrang/uro i ekstremiteter med forværring i hvile/ro og døgnvariation, 8) dagsøvnighed og utilsigtede søvnanfald og 9) tilstedeværelse af katapleksi (emotionelt udløste episoder i vågentiden af partiel eller komplet atoni uden påvirket bevidsthed).

Herudover afdækkes komorbiditet, medicin-, alkohol- og tobaksforbrug, stofmisbrug, koffeinindtag, medieforbrug, særligt om aftenen og natten, fysisk aktivitet samt skifteholdsarbejde. Desuden bør man spørge til familiær disposition til søvnsygdomme, da flere søvnsygdomme har ophobede tilfælde i en familie, f.eks. idiopatisk insomni, obstruktiv søvnapnø, narkolepsi, restless legs syndrom (RLS) og parasomni [2, 4].

For at skabe overblik over patienternes søvnvaner, både for sundhedspersonalet og ikke mindst patienten selv, kan der udleveres en søvndagbog, som patienten kan udfylde. Derudover findes det forskellige spørgeskemaer til screeningsbrug, f.eks. Epworth Sleepiness Scale til afdækning af graden af dagssøvnighed, Pittsburghs Sleep Quality Index til vurdering af søvnkvalitet og -kvantitet, og STOP-BANG til afdækning af risiko for søvnapnø [4, 5].

Objektiv somatisk og neurologisk undersøgelse

Objektiv somatisk og neurologisk undersøgelse kan være et brugbart værktøj i forhold til at skelne primære søvnsygdomme fra tilstande med sekundære søvnforstyrrelser. Derudover findes der hyppige, objektive fund ved f.eks. obstruktiv søvnapnø i form af høj vægt, snævre pladsforhold i cavum oris, vigende hage og/eller stort halsomfang (> 40 cm) [6]. Den somatiske undersøgelse bør indeholde vurdering af almen tilstand, højde, vægt og BMI, halsomfang, inspektion af ansigt, inspektion af cavum oris (med fokus på tonsil-, uvula- og tungestørrelse)

og stetoskopi af hjerte og lunger.

Desuden bør der laves en standard neurologisk undersøgelse med udgangspunkt i symptomerne. F.eks. kan der hos patienter med symptomer på RLS lægges vægt på kraft, dybe senerefleksor og sensoriske forhold i ekstremiteterne mht. differentialdiagnostik med f.eks. polyneuropati eller rodaffektion, og ved REM-sleep behaviour disorder (RBD) undersøges der for symptomer på parkinsonisme herunder ændringer i lugtesansen [4].

Biokemiske undersøgelser

Hos patienter med udtalt dagsøvnighed er første skridt efter anamneseoptagelsen ofte en række screeningsblodprøver med måling af hæmatologi, væske- og leverparametre, jernstatus, D-vitaminsniveau, B12, TSH og HbA_{1c} [2, 7]. Det samme gælder ved anamnese forenelig med RLS med eller uden polyneuropatisymptomer [8].

Hos patienter med mistanke om narkolepsi, er lumbalpunktur med bestemmelse af niveauet af hypokretin i cerebrospinalvæsken indiceret. Af differentialdiagnostiske hensyn analyseres for kerneholdige celler, erythrocytter, glukose, protein, albumin, IgG-index og oligoklonale bånd. Det vigtigste i forhold til narkolepsimistanke er dog analyse af hcrt-1-spinalvæsken (Tabel 2), der er lavt hos patienter med narkolepsi type 1. Ved mistanke om narkolepsi kan en blodprøve screenes for vævstypen HLA-DQB1*0602, der findes hos ca. 12-30% af befolkningen, men hos op mod 98% af patienter med narkolepsi type 1 og hos ca. 50% med narkolepsi type 2 [4, 11]. Vævstypebestemmelse er ikke nødvendigt for diagnosen, men kan underbygge den i tvivlstilfælde.

TABEL 2 Information om hypokretin.

Produktion Hcrt-1 og Hcrt-2 produceres af få 1.000 nerveceller lokaliseret i den laterale hypothalamus
Receptorer Hcrt-1- og Hcrt-2-receptorer findes i flere områder af hjernen og er involveret i en central regulering af søvn-vågen-cyklus samt i andre fysiologiske funktioner bl.a. energibalance, autonom regulering og følelsesrelateret adfærd
Koncentration Måling af Hcrt-1-koncentrationen i spinalvæske indgår i narkolepsiudredningen Hos raske personer er referenceværdien > 200 pg/ml og der ses en døgnvariation med peak om formiddagen samt sæsonvariation med peak om sommeren
NT1 Personer med NT1 har derimod lavt niveau af Hcrt-1 sandsynligvis pga. autoimmunt medieret destruktion af de hypokretinerge neuroner i hypothalamus Resultatet er instabil søvn-vågenheds-regulering med dagsøvnighed og katapleksi Hcrt-1-koncentration < 110 pg/ml er diagnostisk for NT1
Behandling Behandlingen af narkolepsi er aktuelt udelukkende symptomatisk Der pågår en udvikling af en række hypokretinbaserede behandlinger som er de mest lovende patofysiologisk specifikke terapiformer for NT1 og som formentlig vil få betydning også i behandlingen af andre søvnsygdomme [9, 10]

Hcrt = hypokretin (også kaldet orexin); NT1 = narkolepsi type 1.

Ved mistanke om døgnrytmeforstyrrelser, kan melatonin- og kortisolniveauet i udvalgte tilfælde bestemmes ud fra spytpøver opsamlet over 24 t. (for uddybet metode se [12]). Disse undersøgelser er ikke tilgængelige i alle

søvnklinikker, men ved indikation kan patienterne henvises til Dansk Center for Søvn sygdomme. Målingerne kan dog ikke bruges alene, og skal således altid fortolkes i den kliniske sammenhæng, evt. sammen med søvndagbog og aktigrafimålinger.

Billeddiagnostik

Billeddiagnostik af hjernen (MR-skanning og PET) er mest relevant ved sygdomme, hvor man har mistanke om strukturelle læsioner, f.eks. central søvnapnø forårsaget af hjernesygdom, ved parasomni, hvor epilepsi ikke kan udelukkes, sekundær narkolepsi eller neurodegenerative sygdomme [4], f.eks. RBD med klinisk mistanke om alfa-synucleinopater (Parkinsons sygdom, Lewy body-demens og multipel system-atrofi) [13, 14].

Andre parakliniske undersøgelser

I udvalgte tilfælde, f.eks. ved uforklarlig central søvnapnø, kan en relevant, individuelt tilrettelagt kardiologisk udredning være indiceret f.eks. ekg, Holtermontoring og ekkokardiografi. Ved vejrtrækningsproblemer bør det foretages en lungemedicinsk vurdering. Polyneuropatiudredning er indiceret hos patienter, som er henvist med RLS, hvor de kliniske kriterier ikke er opfyldt og/eller ved objektive neurologiske tegn på neuropati [4].

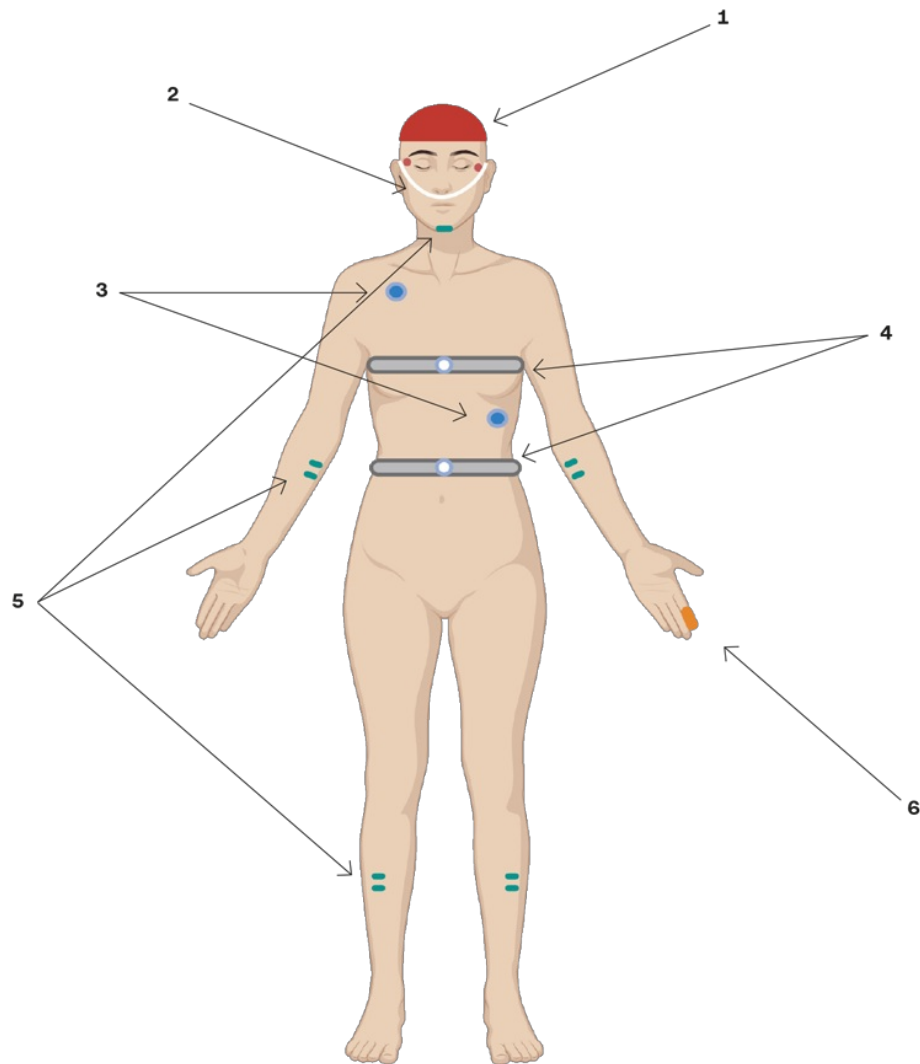
Kardiorespiratorisk monitorering

CRM bruges primært til undersøgelse af søvnapnø, men kan også bruges til udredning af periodiske benbevægelser. Under CRM bestemmes respirationsbevægelser, oronasalt luftflow, hjerterytme, ilt saturation og evt. døgnblodtryk (via f.eks. pulse transit time [7, 15]). Desuden kan bevægelser i benene eventuelt registreres (vha. overfladeelektroder). De fleste CRM-undersøgelser udføres i patientens eget hjem over min. én nat, hvor patienten enten får udstyret udleveret med brugervejledning, eller får det påsat i en speciallægeklinik eller på en hospitalsafdeling. En CRM skal indeholde min. fire timers optagelse under søvn i god teknisk kvalitet for at være diagnostisk valid [16].

Polysomnografi

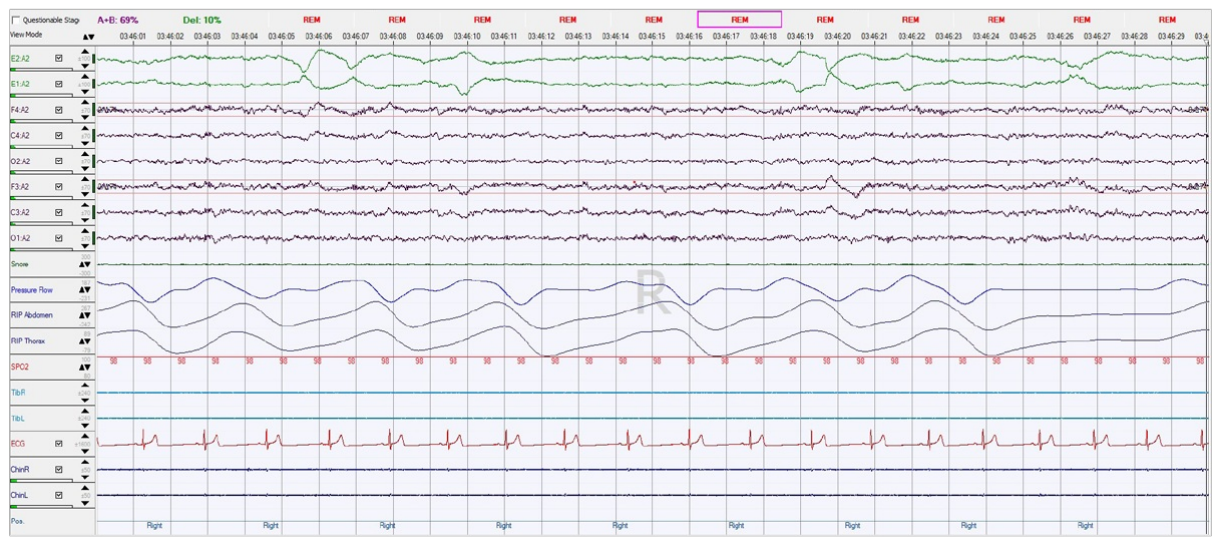
PSG er guldstandarden ved udredning for en række af søvn sygdomme. PSG bruges fortrinsvist til diagnostik af hypersomni og parasomni/anfaldssygdomme, uafklarede diagnostiske forhold, f.eks. hvis en forudgående CRM har været inkonklusiv i forhold til søvnapnøafklaring. PSG anvendes også som led i udredning af søvn sygdomme hos børn. En PSG (**Figur 1** og **Figur 2**) består af elementerne fra en CRM plus registrering af søvnstadier vha. eeg og elektrookulografi samt registrering af muskelaktivitet i hagen (chin-elektrode) samt i ben (m. tibialis anterior) og eventuelt i arme (m. flexor digitorum superficialis). PSG udføres som udgangspunkt med få eeg-elektroder jf. guidelines fra American Academy of Sleep Medicine (AASM) [17], hvorfor eeg-data primært bruges til bestemmelse af søvnstadier/vågenhed. Undersøgelsen kan suppleres med et fuldt eeg med eller uden tilhørende synkroniseret videooptagelse, hvilket er relevant ved f.eks. vurdering af epileptisk anfaldssygdom. Undersøgelser med fuldt eeg og video kan desuden bidrage med oplysninger om tilstedeværelse epileptiform aktivitet i eeg og visualisering af natlige, motoriske episoder. PSG kan foretages i patientens eget hjem, men ved behov for registrering med fuldt eeg og/eller video skal patienten indlægges over min. en nat. En PSG skal jf. AASM indeholde min. seks timers optagelse under søvn og 24 timers optagelse i alt i god kvalitet for at være diagnostisk valid til diagnose af hypersomni eller parasomni [17, 18].

FIGUR 1 Polysomnografiopsætning: 1) Elektroencefalografi i American Academy of Sleep Medicine-setup, dvs. frontal-, central- og occipitalelektroder med reference til modsidige mastoidelektrode samt to øjenelektroder, der er asymmetrisk placeret. 2) Nasalflowmåler. 3) 1-aflednings-ekg. 4) Respirationsbælter på thorax og abdomen. 5) EMG-elektroder under hagen samt på under- (m. tibialis anterior) og eventuelt overekstremiteter (m. flexor digitorum superficialis). 6) Saturationsmåler.



Figuren er lavet med BioRender.

FIGUR 2 Polysomnografi: eksempel på epoke (30 s) med rapid eye movement (REM)-søvn. Der registreres øjenbevægelser (E1, E2), elektroencefalografi over højre (F4, C4, O2) og venstre hemisfære (F3, C3, O1), snorkesensor, nasalt luftflow, respirationsbælter (abdomen og thorax), ilt saturation, elektromyografi (EMG)-elektroder på benene (m. tibialis anterior højre og venstre), 1-aflednings-ekg, EMG-elektroder under hagen samt positionsregistrering (patienten ligger her på højre side). Der ses i denne epoke normale fund under REM-søvn med øjenbevægelser, let uregelmæssig vejrtrækning, lav muskeltonus og eeg med lav amplitude mixed frequencies.



Multiple sleep latency test

En multiple sleep latency test (MSLT) bruges til udredning af hypersomnier og udføres kun efter forudgående PSG. Under MSLT lægges patienten i et mørkt rum med minimale lydstimuli i 4-5 test a 20 minutters varighed, 1-3 timer efter morgenopvågning. Under MSLT har patienten PSG-udstyr på, hvorved det kan registreres tid til evt. søvn under de enkelte test. Man vurderer spontan søvn og søvnstadier. En undersøgelse er kun valid, hvis patienten har sovet i min. seks timer natten før undersøgelsen [4].

Aktigrafi

Aktigrafi bestemmer alene aktivitetsmønster til vurdering af døgnrytme, da man undersøger over længere tid i patientens eget hjem. Aktigrafen ligner et armbåndsursur, som sættes omkring håndled (eller ankelled) og registrerer motorisk aktivitet og lysniveau. Apparatet optager døgnet rundt, helst over min. ti dage, hvorved man kan opnå et indirekte billede af patientens søvn- og døgnrytme. Undersøgelsens værdi kan dog være begrænset hos patienter med høj motorisk aktivitet under søvn eller hos personer, der klager over f.eks. insomni klager, men ligger stille, selvom de er vågne, da man ud fra aktigrafens data ikke kan vurdere, om patienterne er vågen eller ej. Derfor anbefales det, at patienterne samtidig med aktigrafi fører søvndagbog [19, 20].

Andre elektroniske wearables

De senere år er der kommet mange forskellige relativt billige udstyr til søvnmonitorering på det kommercielle marked, f.eks. i form af fingerringe, armbånd, pandebånd og smartwatches [21]. Derfor har flere patienter allerede inden kontakten til sundhedsvæsenet fulgt med i deres søvn. På den positive side betyder det mere velinformerede patienter, og mange af de tilgængelige udstyr efterhånden er af så god kvalitet, at resultaterne derfra kan sammenlignes med traditionelle metoder til søvnudredning (aktigrafi, CRM og PSG) [22, 23]. På den negative side af den diagnostiske værdi mangler der ofte information om fortolkning af undersøgelsesresultaterne, hvilket kan resultere i fejltolkning, forvirring og bekymring hos patienterne. F.eks. kan patienter med RBD få en meddelelse om, at de ikke har REM-søvn pga. bevægelser, da REM-søvn defineres

ud fra atoni. Desuden er de kommercielle udstyr ofte valideret til raske, voksne mennesker, hvilket betyder, at data kan være sværere at fortolke hos patienter med søvnsygdomme samt hos børn og ældre, hvor søvnkvaliteten er forskellig fra referencegruppens [9]. Der kan derudover være bekymringer ift. beskyttelse af private data hos de kommercielle firmaer.

I sundhedsvæsenet er elektroniske wearables, som er valideret til klinisk brug, ved at vinde indpas til især detektion af obstruktiv søvnapnø [24]. Nyere undersøgelser viser, at nogle udstyr potentielt har diagnostisk værdi som led i diagnosticering af andre typer af søvnsygdomme, men skal valideres på større patientmaterialer [25]. Dette kan gøre diagnosticeringen langt mere tilgængelig for færre ressourcer samt for flere patientgrupper, når mængden af optageudstyr mindskes.

Korrespondance *Natallia Suhak*. E-mail: natallia.suhak@regionh.dk

Antaget 1. juni 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 26. juni 2023

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V02230114

SUMMARY

Investigation of sleep and circadian rhythm disorders

Charlotte Bjerg Petersen, Natallia Suhak, Laura B. Ponsaing & Poul Jørgen Jennum

Ugeskr Læger 2023;185:V02230114

Diagnosis of a sleep disorders is multimodal. An overview is presented in this review. The medical history leads to a tentative diagnosis supported by questionnaires, sleep diary and objective methods. Examination may reveal upper airway problems in a patient suspected to have obstructive sleep apnoea or rigidity in an elderly patient with shouting during sleep, suggestive of rapid eye movement sleep behaviour disorder. The choice of diagnostic sleep test is based on the tentative diagnosis. Other tests (e.g., lumbar puncture, brain scan) may be indicated. Wearables pose the advantage of documenting the patients' habitual sleep and circadian rhythm.

REFERENCER

1. Iber C, Redline S, Gilpin AMK et al. Polysomnography performed in the unattended home versus the attended laboratory setting – Sleep Heart Health Study Methodology. *Sleep*. 2004;27(3):536-40.
2. Malhotra RK. Evaluating the sleepy and sleepless patient. *Continuum (Minneap Minn)*. 2020;26(4):871-889.
3. Bianchi MT. Sleep devices: wearables and nearables, informational and interventional, consumer and clinical. *Metabolism*. 2018;84:99–108.
4. Bassetti C, McNicholas W, Paunio T, Peigneux P. *Sleep medicine textbook*. 2nd ed. European Sleep Research Society, 2021.
5. Ibáñez V, Silva J, Cauli O. A survey on sleep questionnaires and diaries. *Sleep Med*. 2018;42:90-96.
6. Ashraf A, Menon I, Gupta R et al. Oral findings as predictors of obstructive sleep apnea – a case-control study. *J Family Med Prim Care*. 2022;11(9):5263-5267.
7. Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and practice of sleep medicine*. Elsevier, 2017.
8. Manconi M, Garcia-Borreguero D, Schormair B et al. Restless legs syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):80.
9. Pizza F, Barateau L, Dauvilliers Y, Plazzi G. The orexin story, sleep and sleep disturbances. *J Sleep Res*. 2022;31(4):e13665.

10. Boddum K, Hansen MH, Jennum PJ, Kornum BR. Cerebrospinal fluid hypocretin-1 (orexin-a) level fluctuates with season and correlates with day length. *PLoS ONE* 2016;11(3):e0151288.
11. Scammell TE. Narcolepsy. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2654-62.
12. Pickering L, Main KM, Feldt-Rasmussen U et al. Brain tumours in children and adolescents may affect the circadian rhythm and quality of life. *Acta Paediatr*. 2021;110(12):3376-3386.
13. Dauvilliers Y, Schenck CH, Postuma RB et al. REM sleep behaviour disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):19.
14. Schenck CH, Montplaisir JY, Frauscher B et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder: devising controlled active treatment studies for symptomatic and neuroprotective therapy – a consensus statement from the International Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Study Group. *Sleep Med*. 2013;14(8):795–806.
15. SOMNOmedics GmbH. Compedium.The SOMNOmedics Pulse Transit Time (PTT) Method – blood pressure measurement reinvented. Germany; 2022. Rev.6.
16. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American academy of sleep medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):479–504.
17. Berry RB, Quan SF, Abreu AR et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Vol. 2,6. Darien, Illinois, 2020.
18. Lammers GJ, Bassetti CLA, Dolenc-Groselj L et al. Diagnosis of central disorders of hypersomnolence: a reappraisal by European experts. *Sleep Med Rev*. 2020;52:101306.
19. Martin JL, Hakim AD. Wrist actigraphy. *Chest*. 2011;139(6):1514-27.
20. Sadeh A. The role and validity of actigraphy in sleep medicine: an update. *Sleep Med Rev*. 2011;15(4):259–67.
21. de Zambotti M, Cellini N, Goldstone A et al. Wearable sleep technology in clinical and research settings. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(7):1538–57.
22. Roberts DM, Schade MM, Mathew GM et al. Detecting sleep using heart rate and motion data from multisensor consumer-grade wearables, relative to wrist actigraphy and polysomnography. *Sleep*. 2021;43(7):zsaa045.
23. Chinoy ED, Cuellar JA, Huwa KE et al. Performance of seven consumer sleep-tracking devices compared with polysomnography. *Sleep*. 2021;44(5):zsaa291.
24. Körküyu E, Düzlü M, Karamert R et al. The efficacy of Watch PAT in obstructive sleep apnea syndrome diagnosis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol*. 2015;272(1):111-6.
25. Brink-Kjaer A, Gupta N, Marin E et al. Ambulatory detection of isolated rapid-eye-movement sleep behavior disorder combining actigraphy and questionnaire. *Mov Disord*. 2023;38(1):82-91.