

Søvnforstyrrelser hos pasienter med Alzheimers sykdom

Arvid Skjerve og Siri Skulstad

Søvnforstyrrelser hos pasienter med Alzheimers sykdom

Over en firedel av pasienter med Alzheimers sykdom har søvnforstyrrelser. Effektiv behandling av søvnvanskene kan redusere belastningen for pasienter og pårørende.

Innledning

Alzheimers sykdom er en progressiv nevrodegenerativ tilstand og den hyppigste årsaken til demens i vår del av verden. Sykdommen rammer hovedsakelig eldre personer og øker spesielt i aldersgruppen over 70 år. En regner at over 65 000 personer i Norge har en demenssykdom, og om lag 60 % har Alzheimers sykdom (se Engedal & Haugen, 2005). Diagnosen bygger på varige hukommelsesvansker og svikt i andre kognitive funksjonsområder som medfører vansker i dagliglivets aktiviteter (World Health Organization, 1992; American Psychiatric Association, 1994). En kan dele faser av sykdommen inn i mild, moderat og alvorlig demens. I en moderat og alvorlig fase har pasienten økende behov for tilsyn og hjelp, og de fleste med alvorlig grad av Alzheimers sykdom har behov for sykehjemsplass eller tilsvarende.

Mange pasienter med AS har søvnforstyrrelser. Blant hjemmeboende pasienter med mild eller moderat demens viser undersøkelser søvnforstyrrelser hos nær 30 % (Moran et al., 2005; Trachtenberg, Singer & Kaye, 2005). Ofte sees også forvirring og urolig atferd i forbindelse med våkenhetsperioder om natten, noe som representerer en betydelig belastning for både pasient og pårørende med økt risiko for tidlig innleggelse i sykehjem (Donaldson, Tarrier & Burns, 1998; Pollak & Perlick, 1991). Opp til 80 % av sykehjemspasienter har demens, og søvnforstyrrelser ser ut til å være svært utbredt på sykehjem (Fetveit & Bjorvatn, 2002; Martin et al., 2006). Forekomsten av søvnforstyrrelser hos pasienter med Alzheimers sykdom kan se ut til å følge en omvendt U-formet kurve, slik at pasienter med moderat grad av demens har større søvnplager enn dem med lett grad og alvorlig grad av demens (Reisberg et al., 1989; Van Someren et al., 1996). Effektiv behandling av søvnvansker kan redusere belastningen for både pasient og pårørende, og helsepersonell må være oppmerksom på søvnvansker ved Alzheimers sykdom. Artikkelen omtaler kjennetegn på søvnforstyrrelser hos disse pasientene, og presenterer metoder til kartlegging og behandling av søvnvanskene.

Kjennetegn og årsaker

Søvnforstyrrelser ved Alzheimers sykdom er ikke definert i gjeldende diagnosesystem ICD-10 eller i DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994; World Health Organization, 1992). Yesavage og medarbeidere har imidlertid utarbeidet egne kriterier for søvnforstyrrelser ved Alzheimers sykdom, som et hjelpemiddel ved vurdering av søvnforstyrrelser hos denne pasientgruppen (Yesavage et al., 2003).

Generelt kan søvnforstyrrelsene være sekundære til somatisk eller psykisk helsesvikt, legemiddelbruk og miljøfaktorer. Forvirringstilstander, søvnapné med pustestopp under søvn og periodiske beinbevegelser under søvn (PLMS) forekommer hyppig hos pasienter med Alzheimers sykdom (Ancoli-Israel & Ayalon, 2006). Mer spesifikke søvnforstyrrelser ved denne tilstanden kjennetegnes ifølge konsensuskriteriene av forandringer i døgnrytmen for søvn og våkenhet (Yesavage et al., 2003). Døgnrytmen fragmenteres med hyppige oppvåkninger nattetid og hyppige perioder med søvn på dagtid. Parallelt med dette sees endringer i søvnarkitekturen med reduksjon i slow-wave-søvn og REM- («rapid eye movement») søvn Pat-Horenczyk, Klauber, Shochat & Ancoli-Israel, 1998). Forskyvning i døgnrytmen kan gi økt uro og rastløshet hos pasientene om ettermiddagen og kvelden, kalt solnedgangssyndromet eller skumringsuro («sundown syndrome») (Bachman & Rabins, 2006; Skjerve, 2002).

Årsakene til søvnendringene ved Alzheimers sykdom er sannsynligvis sammensatte og kan dels skyldes hjerneorganiske endringer i hjernestammen, hjernebarken og nucleus suprachiasmaticus i hypothalamus (Turek, Dugovic & Phyllis, 2001). Genetiske endringer blir i økende grad fremhevet og vil kunne forklare individuelle forskjeller i søvnforstyrrelser hos pasienter med Alzheimers sykdom (Craig, Hart & Passmore, 2006). I tillegg til strukturelle endringer kan funksjonelle forhold som utilstrekkelige holdepunkter for tid eller «tidsgivere» (Zeitgebers) påvirke døgnrytmeregulering (Van Someren, 2000). Dagslys regnes som den viktigste tidsgiveren, og undersøkelser viser at både hjemmeboende og sykehjemsbeboere med Alzheimers sykdom får mye mindre dagslys enn eldre uten demens (Campbell, Kripke, Gillin & Hrubovcak, 1988; Shochat, Martin, Marler & Ancoli-Israel, 2000). Lite dagslys kan derfor medvirke til forstyrrelse i døgnrytmen hos pasientene. Mangelfull opplevelse av tid på døgnet og vansker med å nyttiggjøre seg av holdepunkter som sosiale rutiner i omgivelsene representerer, vil også kunne forstyrre døgnrytmen. I tillegg kan initiativløshet og

passivitet som følge av Alzheimers sykdom medføre hyppigere søvn på dagtid med påfølgende dårlig søvn om natten.

En har mindre kunnskap om søvnforstyrrelser ved andre demenssykdommer enn ved Alzheimers sykdom, men endret døgnrytme er også beskrevet ved andre primære demenssykdommer (Fuh, Wang & Cummings, 2005; Morton et al., 2005). Ved Parkinsons sykdom og lewylegemesykdom kan motorisk aktivitet under søvn skade pasienten eller pasientens partner, kalt REM-assosiert atferdsforstyrrelse (Ferini-Strambi & Zucconi, 2000). REM-assosiert atferdsforstyrrelse er etter Yesavage et al. (2003) kriterier en differensialdiagnose hos pasienter med Alzheimers sykdom.

Kartleggingsmetoder

Kartlegging av søvn hos pasienter med Alzheimers sykdom vil kunne påvise søvnforstyrrelser, deres alvorlighetsgrad og mulige årsaker, og danne grunnlag for behandling og vurdering av ønsket behandlingseffekt.

Anamnesen bør inneholde informasjon om både nåværende søvn og tidligere søvnvaner. I tillegg bør det innhentes opplysninger om pasientens somatiske og psykiske helse, bruk av legemidler samt søvnvanskens konsekvens for pårørende. Pasientens kognitive funksjon, spesielt hukommelse, vurderingsevne og innsikt i vanskene, er viktig for valg av metode ved kartlegging av søvnforstyrrelser. Selv i en mild fase av Alzheimers sykdom bør opplysninger fra pasienten suppleres med informasjon fra ektefelle eller andre pårørende. En må imidlertid være oppmerksom på at pårørende kan overrapportere pasientens søvnforstyrrelser. I en undersøkelse hvor pårørendes beskrivelse av søvnforstyrrelser hos pasientene ble sammenlignet med mer objektive mål på søvnforstyrrelse, fant man at pårørende overrapporterte hyppighet av søvnforstyrrelser (McCurry, Vitiello, Gibbons, Logsdon & Teri, 2006). Ved nærmere analyse av dataene fant en sammenheng mellom overrapportering og større bruk av kritisk atferd mot pasienten, hvor funnet ble tolket som en sannsynlig mestringsstrategi hos pårørende.

Blant sykehjemsbeboere bør det innhentes informasjon fra både dagvaks- og nattevaktspersonalet. Det kan være aktuelt å kartlegge avdelingens døgnrutiner, spesielt tidspunkt for legging og når beboerne står opp, grad av tilrettelagte aktiviteter på dagtid, mulighet for å komme ut i dagslys og omfanget av støy i avdelingen om natten. Dette kan gjøres ved å intervju

avdelingspersonalet og pasienter, og observere sykehjemsmiljøet. Denne fremgangsmåten kan bevisstgjøre sykehjemspersonalet om gode og mindre gode rutiner i sykehjemshverdagen.

Depresjonsskalaer og skalaer for kartlegging av psykiske og atferdsmessige symptomer inneholder gjerne ett eller flere ledd som gjelder søvn, og kan brukes som screening av søvnforstyrrelser. Flere av disse skalaene er nyttige i forhold til pasienter med Alzheimers sykdom. Det gjelder blant annet MADRS (Montgomery & Asberg, 1979), Cornell scale for depression in dementia (Alexopoulos, Abrams, Young & Shamoian, 1988), BEHAVE-AD (Reisberg et al., 1987) og Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cummings et al., 1994). Skalaene gir imidlertid begrenset informasjon om type og omfang av søvnforstyrrelser.

Søvnskalaer kan brukes for en mer detaljert kartlegging av søvn. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) er en hyppig anvendt selvrapporteringskala som kartlegger søvnvaner, opplevelse av søvnvansker, bruk av sovemidler og vanskenes innvirkning på sosial funksjon (Buysse, Reynolds III, Monk, Berman & Kupfer, 1989; norsk versjon: Pallesen et al., 2005). Skalaen inneholder også tilleggsspørsmål til pårørende som er relevante for vurdering av tegn til søvnapné og PLMS. Vi kjenner ikke til at PSQI er validert i forhold til pasienter med Alzheimers sykdom, men skalaen vil kunne være nyttig i forhold til pasienter i en tidlig fase forutsatt at det også foreligger opplysninger fra pårørende. Sleep Disorders Inventory (SDI) (Tractenberg, Singer, Cummings & Thal, 2003) er en pårørendebasert søvnskala som primært er rettet mot hjemmeboende pasienter med demens. Skalaen er en utvidelse av søvn-leddet i måleinstrumentet NPI (Cummings et al., 1994). SDI består av åtte ledd og beskriver innsovningsvansker, oppvåkninger i løpet av natten, nattlig vandring, tidlig morgenoppvåkning og søvnighet på dagtid. Den kategoriserer leddene i forhold til hyppighet, alvorlighetsgrad og belastning. Skalaen inneholder ikke spesifikke kategorier for søvnapné og PLMS, men kan suppleres med disse leddene i PSQI. Skalaen viser tilfredsstillende korrelasjon med kvantitative søvnmål basert på aktigrafimålinger (elektronisk måling av motorisk aktivitet, se under).

En annen observasjonsbasert metode er søvnlogg, hvor en krysser av på et skjema for tidspunkt for søvn og våkenhet. Erfaringsmessig er metoden nyttig dersom pasienten er i sykehjem, men metoden er i liten grad sammenlignet med kvantitative mål.

Polysomnografi (PSG) regnes som gullstandarden for søvnmåling. Metoden krever høy grad av spesialisering og må være knyttet til spesialavdelinger. PSG-opptak kan gjennomføres i et søvnlaboratorium eller med bærbar registreringsenheter. Metoden krever at pasienten forstår

hensikten med målingen og kan følge instruksjonene som gis, noe som kan være vanskelig hos pasienter med moderat og alvorlig Alzheimers sykdom.

Aktigrafi er en annen kvantitativ metode. Måleinstrumentet er på størrelse med et armbåndsur og kan festes rundt håndleddet. Det inneholder et akselerometer hvor data om bevegelser lagres, og denne informasjonen kan brukes til å estimere ulike søvnparametere. Flere dagers målinger kan gjøres sammenhengende. Spesielt hos pasienter med demenssykdom som ikke selv kan rapportere om søvnforstyrrelser, vil metoden være nyttig. Sammenhengen mellom aktigrafimål og korresponderende informantbaserte mål er tilfredsstillende for denne gruppen (Hoekert, der Lek, Swaab, Kaufer & Van Someren, 2006). Aktigrafi kan også være nyttig for å kartlegge solnedgangssyndromet hos pasienter med demens (Skjerve & Nygaard, 2000).

Medikamentell behandling

En betydelig andel av hypnotiske legemidler blir brukt av populasjoner med en høy andel demente (Holsten, 2000; Ohayon, Caulet, Priest, Guilleminault, 1998; Ohayon & Lader, 2002; Opedal, Schjøtt & Eide, 1998; Shorr & Robin, 1994; Yesavage et al., 2003), men effekten av legemidler ved søvnforstyrrelser er i liten grad blitt særskilt kartlagt hos pasienter med Alzheimers sykdom. Vi har ikke funnet placebokontrollerte studier hvor effekten av sovemidler eller kombinasjonsbehandling med sovemidler og ikke-medikamentelle tiltak er vurdert for pasientgruppen. Noen studier viser økt REM-søvn under symptomatisk behandling av demens med kolinesterasehemmere, men behandlingen kan også medføre søvnforstyrrelser og plagsomme drømmer for pasienten (Bliwise, 2004). Videre er effekten av melatonin ikke entydig hos pasienter med Alzheimers sykdom (Singer et al., 2003).

I klinisk praksis brukes ofte de samme retningslinjer ved medikamentell behandling av søvnvansker hos pasienter med Alzheimers sykdom som for søvnforstyrrelser hos eldre uten demens. Benzodiazepinderivatene nitrazepam og flunitrazepam, og de benzodiazepinlignende derivatene zopiklon og zolpidem, har en mer selektiv virkning på søvn enn eldre hypnotika (Gottesmann, 2002). Disse legemidlene omtales ofte som nyere hypnotika og foreskrives hyppigst (Folkehelseinstituttet, 2005). Andre virkestoffer som barbital og klometiazol har fortsatt begrensede bruksområder ved søvnvansker knyttet til alkoholabstinens og betydelig uro. I tillegg har enkelte antihistaminer og nevroleptika en sederende effekt, men generelt bør der vises stor tilbakeholdenhet ved bruk av disse

medikamentene for søvnvansker. Ved sekundære søvnvansker, spesielt søvnvansker ved depresjon, er antidepressiver med sederende effekt, som mianserin og mitrazapin, velegnet.

En rekke kliniske studier viser en liten, men signifikant effekt ved bruk av nyere hypnotika på søvnlatens (tid fra en legger seg til en sovner), total søvntid og antall oppvåkninger (Drover, 2004; Holbrook, Crowther, Lotter, Cheng & King, 2000; Holm & Goa, 2000). Det fysiologiske søvnmønsteret endres under bruk av hypnotika, men benzodiazepinlignende derivater påvirker søvnmønsteret minst og spesielt de dypere søvnfasene, sammenlignet med benzodiazepinderivater (Parrino & Terzano, 1996). Flere meta-analyser har imidlertid reist tvil om nytteverdien av hypnotika hos eldre grunnet høy risiko for bivirkninger (Holbrook et al., 2000; Glass, Lanctot, Herrmann, Sproule & Busto, 2005), og Glass og medarbeidere konkluderer med en hyppigere forekomst av uønsket enn ønsket effekt (Glass, Lanctot, Herrmann, Sproule & Busto, 2005). Bruk av hypnotika, spesielt benzodiazepinderivater, kan også forverre søvnvansker ved seponering (Hajak, Muller, Wittchen, Pittrow & Kirch, 2003; Kales, Scharf, Kales & Soldatos, 1979).

Eldre har ofte sammensatte helseproblemer og er brukere av flere legemidler samtidig. Spesiell oppmerksomhet for å hindre uønskete effekter av farmakologisk behandling er nødvendig for denne pasientgruppen. Generelt bør det utvises stor forsiktighet ved farmakologisk behandling av primære søvnvansker hos eldre, og spesielt ved samtidig forekomst av sykdommer med økt fallrisiko eller ved kognitiv svikt. Behandlingen bør være kortvarig og med laveste effektive dose, eventuelt tilrådes intermitterende behandling med hyppig oppfølging under behandlingen.

Ikke-medikamentell behandling

Systematiske litteraturundersøkelser viser effekt av behandlingsmetoder for atferdsbaserte og kognitive tilnærminger av insomni for eldre uten demens (Palleesen, Nordhus & Kvale, 1998; Nau, McCrae, Cook & Lichstein, 2005). Metoder som benyttes, er søvnhygiene, stimuluskontroll, søvnrestriksjon, avslapningsteknikker, kognitiv terapi og kombinasjoner av disse. Det er imidlertid få studier som har undersøkt disse metodene i forhold til hjemmeboende pasienter med Alzheimers sykdom, men en kan anta at pasienter i en mild fase av sykdommen kan nyttiggjøre seg tilnærmingene. Behandlingen krever tilpasninger som kompenserer for kognitiv svikt, og pårørende må ha en sentral rolle i organisering og oppfølging av behandlingen. I en nyere kontrollert studie ble effekt av atferdsbaserte teknikker undersøkt hos 17 hjemmeboende pasienter med AS

(McCurry, Gibbons, Logsdon, Vitiello & Teri, 2005). Pårørende fikk hjelp til å lage og utføre et program basert på søvnhygienetiltak i forhold til pasientene. En kontrollgruppe på 19 pasienter fikk vanlig informasjon om demens og støttesamtale. Behandlingseffekt målt med aktigrafi og standardiserte skalaer viste en større reduksjon i symptomer på søvnforstyrrelser og også redusert depresjon hos pasientene i behandlingsgruppen sammenlignet med kontrollgruppen ved to måneders oppfølging. Denne effekten ble ytterligere forsterket etter seks måneder. Ikke-medikamentelle behandlingstilnærminger som omfatter samarbeid mellom ulike helsetjenestetilbud i kommunen, har også vist seg å ha effekt for pasienter med Alzheimers sykdom og deres pårørende (Callahan et al., 2006).

Sykehjemsmiljø kjennetegnes tradisjonelt av lite aktivitet, at beboerne tilbringer mye tid i sengen, og at det er et lavt lysnivå og begrenset mulighet for å komme ut i dagslys. En undersøkelse basert på aktigrafimåling viser at nær halvparten av nattlige oppvåkninger skyldes forstyrrelse gjort av sykehjemspersonalet, både at personalet slår på lyset når de skal se til eller hjelpe beboeren, og av høye lyder (Cruise, Schnelle, Alessi, Simmons & Ouslander, 1998). En rekke ulike søvntiltak kan benyttes i sykehjem (Alessi & Schnelle, 2000; Fetveit & Bjorvatn, 2005). To kontrollerte undersøkelser har kartlagt effekten av kombinerte ikke-medikamentelle tiltak som fysisk aktivitet på dagtid, økt tid som beboerne var ute av sengen om dagen, lysbehandling, justering av rutiner for søvntid, og ulike tiltak for å minimere forstyrrelser fra personalet om natten (Alessi et al., 2005; Ouslander et al., 2006). I undersøkelsen til Alessi et al. (2005) fant en bedret søvnmål basert på aktigrafi og strukturerte observasjoner. Ouslander et al. (2006) sin undersøkelse viste imidlertid ikke tilsvarende effekt.

Lysbehandling er forsøkt for pasienter med Alzheimers sykdom og andre typer demens. Lysbehandlingen består vanligvis av at pasienten sitter foran et lysapparat fra ½ til 1 time hver dag i noen ukers tid. En rekke tidligere studier med pasienter i sykehjem tydet på at lysbehandling er effektiv behandling av både søvnforstyrrelser og atferdsmessige symptomer hos pasienter med Alzheimers sykdom og andre demenssykdommer. De fleste av disse undersøkelsene har imidlertid ikke vært kontrollerte studier, og størrelsen på pasientutvalgene har vært små (for oversikt, se Forbes et al., 2005; Skjerve, Bjorvatn & Holsten, 2004). Større kontrollerte studier av nyere dato viser generelt liten effekt av lysbehandling på søvnforstyrrelser utenom en viss styrking av døgnrytmen (Ancoli-Israel, Martin, Kripke, Marler & Klauber, 2002; Dowling et al., 2005; Ouslander et al., 2006).

Konklusjon

Søvnforstyrrelser er hyppigere og mer alvorlige hos pasienter med Alzheimers sykdom enn det som sees hos eldre uten demens. Konsekvensene er alvorlige for både pasienten og pårørende, og vanskene fortjener økt oppmerksomhet fra helsepersonell. Årsakene er sammensatte; både hjerneorganiske, genetiske og miljømessige faktorer synes å spille inn. Ulike standardiserte kartleggingsmetoder tilpasset pasientgruppen er utviklet og bør anvendes i ulike faser av en demenssykdom. Ikke-medikamentelle behandlingstilnæringer av søvnvansker ved Alzheimers sykdom er rapportert å være effektive. Videre studier av både ikke-medikamentelle tilnæringer og medikamentell behandling samt kombinasjonsbehandling er nødvendig for et bedret behandlingstilbud i fremtiden.

Arvid Skjerve

Hukommelsesklinikken, NKS Olaviken alderspsykiatriske sykehus

Ulriksdal 8

5009 Bergen

E-post arvid.skjerve@olaviken.no

Referanser

- Alessi, C. A. & Schnelle, J. F. (2000). Approach to sleep disorders in the nursing home setting. *Sleep Medicine Reviews*, 4, 45–56.
- Alessi, C. A., Martin, J. L., Webber, A. P., Cynthia Kim, E., Harker, J. O. & Josephson, K. R. (2005). Randomized, controlled trial of a nonpharmacological intervention to improve abnormal sleep/wake pattern in nursing home residents. *Journal of American Geriatric Society*, 53, 803–810.
- Alexopoulos, G. S., Abrams, F. C., Young, R. C. & Shamoian, C. A. (1988). Cornell Scale for Depression in Dementia. *Biological Psychiatry*, 23, 271–284.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed.: DSM-IV*. Washington, DC: American Psychiatric Association.

- Ancoli-Israel, S., Martin, J. L., Kripke, D. F., Marler, M. & Klauber, M. R. (2002). Effect of light treatment on sleep and circadian rhythm in demented nursing home patients. *Journal of American Geriatric Society*, 50, 282–289.
- Ancoli-Israel, S. & Ayalon, L. (2006). Diagnosis and treatment of sleep disorders in older adults. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 14, 95–103.
- Bachman, D. & Rabins, P. (2006). «Sundowning» and other temporally associated agitation states in dementia patients. *Annual Review of Medicine*, 57, 499–511.
- Bliwise, D. L. (2004). Sleep disorders in Alzheimer's disease and other dementias. *Clinical Cornerstone*, 6, S16–S28.
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F. 3rd, Monk, T. H., Berman, S. R. & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 28, 193–213.
- Callahan, C. M., Boustani, M. A., Unverzagt, F. W., Austrom, M. G., Damush, T. M., Perkins, A. J. et al. (2006). Effectiveness of collaborative care for older adults with Alzheimer disease in primary care: A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 295, 2148–2157.
- Campbell, S. S., Kripke, D. F., Gillin, J. C. & Hrubovcak, J. C. (1988). Exposure to light in healthy elderly subjects and Alzheimer's patients. *Physiology & Behavior*, 42, 141–144.
- Craig, D., Hart, D. J. & Passmore, A. P. (2006). Genetically increased risk of sleep disruption in Alzheimer's disease. *Sleep*, 29, 1003–1007.
- Cruise, P. A., Schnelle, J. F., Alessi, C. A., Simmons, S. F. & Ouslander, J. G. (1998). The nighttime environment and incontinence care practices in nursing homes. *Journal of American Geriatric Society*, 46, 181–186.
- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A. & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44, 2308–2314.
- Donaldson, C., Tarrier, N. & Burns, A. (1998). Determinants of carer stress in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 13, 248–256.
- Dowling, G. A., Hubbard, E. M., Mastick, J., Luxenberg, J. S., Burr, R. L. & Van Someren, E. J. (2005). Effect of morning bright light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with severe Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, 17, 221–236.

- Drover, D. R. (2004). Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnotosedatives: zaleplon, zolpidem and zopiclone. *Clinical Pharmacokinetics*, 43, 227–238.
- Engedal, K. & Haugen, P. K. (2005). *Demens – fakta og utfordringer* (4. utgave). Tønsberg: Aldring og helse.
- Ferini-Strambi, L. & Zucconi, M. (2000). REM sleep behavior disorder. *Clinical Neurophysiology*, 111 Suppl 2: S136–140.
- Fetveit, A. & Bjorvatn, B. (2005). Søvnforstyrrelser hos sykehjemspasienter – praktiske behandlingsråd. *Tidsskrift for Den norske lægeforening*, 125, 1676–1678.
- Fetveit, A. & Bjorvatn, B. (2002). Sleep disturbances among nursing home residents. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17, 604–609.
- Folkehelseinstituttet (2005). *Legemiddelforbruket i Norge 2000–2004*, Folkehelseinstituttet, 27. utg.
- Forbes, D., Morgan, D. G., Bangma, J., Peacock, S., Pelletier, N. & Adamson, J. (2004). Light therapy for managing sleep, behaviour, and mood disturbances in dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2.
- Fuh, J. L., Wang, S. J. & Cummings, J. L. (2005). Neuropsychiatric profiles in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76, 1337–1341.
- Glass, J. Lanctot, K. L., Herrmann, N., Sproule, B. A. & Busto, U. E. (2005). Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risk and benefits. *British Medical Journal*, 331, 1169–1173.
- Gottesmann, C. (2002). GABA mechanisms and sleep. *Neuroscience*, 111, 231–239.
- Hajak, G., Muller, W. E., Wittchen, H. U., Pittrow, D. & Kirch, W. (2003). Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone: A review of case reports and epidemiological data. *Addiction*, 98, 1371–1378.
- Hoekert, M., der Lek, R.F., Swaab, D. F., Kaufer, D. & Van Someren, E. J. (2006). Comparison between informant-observed and actigraphic assessment of sleep-wake rhythm disturbances in demented residents of homes for the elderly. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 14, 104–111.
- Holbrook, A. M., Crowther, R., Lotter, A., Cheng, C. & King, D. (2000). Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *Canadian Medical Association Journal*, 162, 225–233.

- Holm, K. J. & Goa, K. L. (2000). Zolpidem: an update of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability in the treatment of insomnia. *Drugs*, 59, 865–889.
- Holsten, F. (2000). Søvnvansker ved psykiske lidelser. *Statens legemiddelkontroll SLK-publikasjon*, 8, vedlegg 9, 64–72.
- Kales, A., Scharf, M. B., Kales, J. D. & Soldatos, C. R. (1979). Rebound insomnia. A potential hazard following withdrawal of certain benzodizepines. *Journal of the American Medical Association*, 241, 1692–1695.
- Martin, J. L., Webber, A. P., Alam, T., Harker, J. O., Josephson, K. R. & Alessi, C. A. (2006). Daytime sleeping, sleep disturbance, and circadian rhythms in the nursing home. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 14, 121–129.
- McCurry, S. M., Gibbons, L. E., Logsdon, R. G., Vitiello, M. V. & Teri, L. (2005). Nighttime insomnia treatment and education for Alzheimer's disease: A randomized, controlled trial. *Journal of American Geriatric Society*, 53, 793–802.
- McCurry, S. M., Vitiello, M. V., Gibbons, L. E., Logsdon, R. G. & Teri, L. (2006). Factors associated with caregiver reports of sleep disturbances in persons with dementia. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 14, 112–120.
- Montgomery, S. A. & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry*, 134, 382–389.
- Moran, M., Lynch, C. A., Walsh, C., Coen, R., Coakley, D. & Lawford, B. A. (2005). Sleep disturbances in mild to moderate Alzheimer's disease. *Sleep Medicine*, 6, 347–352.
- Morton, A. J., Wood, N. I., Hastings, M. H., Hurelbrink, C., Barker, R. A. & Maywood, E. S. (2005). Disintegration of the sleep-wake cycle and circadian timing in Huntington's disease. *Journal of Neuroscience*, 25, 157–163.
- Nau, S. D., McCrae, C. S., Cook, K. G. & Lichstein, K. L. (2005). Treatment of insomnia in older adults. *Clinical Psychology Review*, 25, 645–672.
- Ohayon, M., M., Caulet, M., Priest, R. G., Guilleminault, C. (1998). Psychotropic medication consumption patterns in the UK general population. *Journal of Clinical Epidemiology*, 51, 273–283.
- Ohayon M. M. & Lader, M. H. (2002). Use of psychotropic medication in the general population of France, Germany, Italy and the United Kingdom. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63, 817–825.

- Opedal, K., Schjøtt, J. & Eide, E. (1998). Use of hypnotics among patients in geriatric institutions. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 13, 846–851.
- Ouslander, J. G., Connell, B. R., Bliwise, D. L., Endeshaw, Y., Griffiths, P. & Schnelle, J. F. (2006). A nonpharmacological intervention to improve sleep in nursing home patients: Results of a controlled clinical trial. *Journal of American Geriatric Society*, 54, 38–47.
- Pallesen, S., Nordhus, I. H. & Kvale, G. (1998). Nonpharmacological interventions for insomnia in older adults: A meta-analysis of treatment efficiency. *Psychotherapy*, 35, 472–482.
- Pallesen, S., Nordhus, I. H., Omvik, S., Sivertsen, B., Matthiesen, S. B. & Bjorvatn, B. (2005). Pittsburgh Sleep Quality Index. *Tidsskrift for Norsk Psykologforening*, 42, 714–717.
- Parrino, L. & Terzano, M. G. (1996). Polysomnographic effects of hypnotic drugs. A review. *Psychopharmacology*, 126, 1–16.
- Pat-Horenczyk, R., Klauber, M. R., Shochat, T. & Ancoli-Israel, S. (1998). Hourly profiles of sleep and wakefulness in severely versus mild-moderately demented nursing home patients. *Aging Clinical and Experimental Research*, 10, 308–315.
- Pollak, C. P. & Perlick, D. (1991). Sleep problems and institutionalization of the elderly. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 4, 204–210.
- Reisberg, B., Borenstein, J., Salob, S. P., Ferris, S. H., Franssen, E. & Georgotas, A. (1987). Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: Phenomenology and treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, 48 Suppl, 9–15.
- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., Kluger, A., Franssen, E., Borenstein, J. et al. (1989). The stage specific temporal course of Alzheimer's disease: functional and behavioral concomitants based upon cross-sectional and longitudinal observation. *Progress in Clinical and Biological Research*, 317, 23–41.
- Shochat, T., Martin, J., Marler, M. & Ancoli-Israel, S. (2000). Illumination level in nursing home patients: Effects on sleep and activity rhythms. *Journal of Sleep Research*, 9, 373–379.
- Shorr, R. I. & Robin, D. W. (1994). Rational use of benzodiazepines in the elderly. *Drugs Aging*, 4, 9–20.
- Singer, C., Tractenberg, R. E., Kaye, J., Schafer, K. Gamst, A., Grundman, M. et al. (2003). A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep*, 26, 893–901.

- Skjerve, A. & Nygaard, H. A. (2000). Improvement in sundowning in dementia with Lewy bodies after treatment with donepezil. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *15*, 1147–1151.
- Skjerve, A. (2002). Solnedgangssyndromet ved demens: kjenntegn og behandlingstiltak. *Tidsskrift for Norsk Psykologforening*, *39*, 362–366.
- Skjerve, A., Bjorvatn, B. & Holsten, F. (2004). Light therapy for behavioural and psychological symptoms of dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *19*, 516–522.
- Tractenberg, R. E., Singer C. M., Cummings, J. L. & Thal, L. J. (2003). The Sleep Disorders Inventory: An instrument for studies of sleep disturbance in persons with Alzheimer's disease. *Journal of Sleep Research*, *12*, 331–337.
- Tractenberg, R. E., Singer, C. M. & Kaye, J. A. (2005). Symptoms of sleep disturbances in persons with Alzheimer's disease and normal elderly. *Journal of Sleep Research*, *14*, 177–185.
- Turek, F. W., Dugovic, C. & Zee, P. C. (2001). Current understanding of the circadian clock and the clinical implications for neurological disorders. *Archives of Neurology*, *58*, 1781–1787.
- Van Someren, E. J., Hagebeuk, E. E., Lijzenga, C., Scheltens, P., de Rooij, S. E., Jonker, C. et al. (1996). Circadian rest-activity rhythm disturbances in Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, *40*, 259–270.
- Van Someren, E. J. (2000). Circadian rhythms and sleep in human aging. *Chronobiology International*, *17*, 233–243.
- World Health Organization. (1992). Mental and behavioral disorders (F00-F99). In: The international classification of diseases, 10th rev.: ICD-10. Geneva: World Health Organization.
- Yesavage, J. A., Friedman, L., Ancoli-Israel, S., Bliwise, D., Singer C., Vitiello, M. V. et al. (2003). Development of diagnostic criteria for defining sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *16*, 131–139.