

Frank Kirchhoff, Dr. med.¹
Ekkehart Paditz, Prof. Dr. med.²
Thomas Erler, Prof. Dr. med.³
Sebastian Kerzel, PD Dr. med.⁴
Stephan Eichholz, Dr. med.⁵
Angelika Schlarb, Prof. Dr. rer. nat. Dipl.-Psych.⁶
Barbara Schneider⁷



Einsatz von Melatonin bei Kindern mit Schlafstörungen – Stellungnahme der Arbeitsgruppe Pädiatrie der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V. (DGSM)¹

¹ Kinderärztliche Gemeinschaftspraxis Kirchhoff und Hörning
D-18106 Rostock, Ehm-Welk-Str. 22
praxishoerkir@gmail.com

² Zentrum für Angewandte Prävention®
D-01307 Dresden, Blasewitzer Str. 41
praxis@paditz.eu

³ Kinder- und Jugendklinik, Klinikum Westbrandenburg GmbH
Standort Potsdam
D-14467 Potsdam, Charlottenstr. 72
thomas.erler@klinikumwb.de

⁴ Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Univ. Regensburg und
Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg – Klinik St. Hedwig
D-93049 Regensburg, Steinmetzstr. 1–3
Sebastian.Kerzel@barmehrzige-regensburg.de

¹ Diskussion des Entwurfs am 10.03.2017 innerhalb der Sitzung der Arbeitsgruppe Pädiatrie der DGSM in Regensburg. Bestätigung durch die Autoren am 19.01.2018, durch die Steuerungsgruppe der AG Pädiatrie DGSM am 25.01.2018 und durch den Vorstand der DGSM am 29.01.2018. Die Autoren geben an, dass in Bezug auf diese Stellungnahme keine Interessenkonflikte vorliegen. Wir danken Birgit Walther (OwSchlag), Anmarie Kramer (Berlin) und Alfred Wiater (Köln-Porz) für Ihre Hinweise zum Thema.

- ⁵ Städtisches Klinikum Dresden, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
D-01129 Dresden, Industriestr. 40
Stephan.Eichholz@khdn.de
- ⁶ Abteilung Psychologie, Fakultät für Psychologie und Sportwissenschaft,
D-33501 Bielefeld, PF 100131
angelika.schlarb@uni-bielefeld.de
- ⁷ Sozialpädiatrisches Zentrum Landshut am Kinderkrankenhaus
St. Marien gGmbH
D-84036 Landshut, Grillparzerstr. 9
barbara.schneider@st-marien-la.de

Einleitung

Schlafstörungen im Kindesalter sind relativ häufig. In der Literatur wird von einer Prävalenz von ca. 20% berichtet. Neben dem notwendigen und sehr wichtigen Einsatz von psychoedukativen Maßnahmen sowie altersangemessener Schlafhygiene und Verhaltenstherapie wird teilweise zur Therapie von Schlafstörungen auch eine medikamentöse Therapie angewendet. Ein unkritischer Einsatz von Medikamenten im Kindesalter kann nicht nur Nebenwirkungen verursachen, sondern auch den Beginn einer sinnvolleren Therapie verzögern. In Bezug auf Melatonin wurde z. B. auf häufig auftretende Kopfschmerzen und auf einen Fall mit schwerer Migräne nach Melatoningabe hingewiesen.^[1]

Melatonin ist ein körpereigenes Hormon, das an der Regulation des Schlafs beteiligt ist. Neben einer direkten Schlaf-induzierenden Wirkung hat es u. a. auch einen Einfluss auf die Synchronisation des inneren zirkadianen Rhythmus mit der Außenwelt. Melatonin wird international zunehmend zur Therapie von Schlafstörungen eingesetzt.

Melatonin wird von der Epiphyse gebildet. Die Hauptuhr des Körpers, auch Masterclock genannt, liegt im Nucleus suprachiasmaticus (NSC) des Gehirns. Durch den NSC wird zu einem bestimmten Zeitpunkt ein Signal zur Epiphyse ausgesendet, welches die Sekretion des Melatonins auslöst. Licht ist der entscheidende Zeitgeber dieses Systems. Durch Licht wird die Bildung von Melatonin supprimiert. Ist es zu dem bestimmten Zeitpunkt dunkel, steigt der Melatoninspiegel an. Dieser sogenannte Dim Light Melatonin Onset (DLMO) ist der Phasenmarker für die zirkadiane Rhythmik und signalisiert den anderen Körperzellen, dass es dunkel ist. Es werden Prozesse gestartet, die vorwiegend in der Nacht erfolgen,

wie z. B. die Verringerung des Wecksignals durch die Bindung des Melatonins an den MT₁-Rezeptor im NSC. Die Bindung des Melatonins an den MT₂-Rezeptor führt zur Synchronisation des zirkadianen Systems mit der Außenwelt.

Die innere Uhr folgt einem zirkadianen Rhythmus, der bei den meisten Menschen minimal länger als 24 Stunden ist. Dieser Rhythmus wird durch die Uhrengene ausgelöst und durch zahlreiche Umweltfaktoren, wie z. B. Licht, Nahrungsaufnahme, Lärm, soziale Kontakte, modifiziert. Es gibt Störungen oder besondere Umstände, die zu einer Verkürzung, einer Verlängerung oder einer totalen Aufhebung der zirkadianen Rhythmik führen können. Bewirkt eine solche Störung eine Melatoninausschüttung zum falschen Zeitpunkt oder verursacht sie eine ungenügende Melatoninausschüttung, könnte eine gesteigerte Wachheit zum gewünschten Einschlafzeitpunkt und Schläfrigkeit am nachfolgenden Tag die Folge sein. Auffälliges Verhalten mit Konzentrationsproblemen und Hyperaktivität können daraus resultieren.

Schlafstörungen, die primär durch inadäquate Einschlaßassoziation oder Grenzsetzung ausgelöst werden, sollten nicht mit Melatonin therapiert werden. In diesem Fall sollte eine günstige Schlafhygiene etabliert werden (z. B. ab dem frühen Abend keine Bildschirmtätigkeit mehr).

Zielstellung

Das Ziel der vorliegenden Stellungnahme besteht darin, auf der Grundlage der kritischen Auswertung aktueller Studien und Metaanalysen zu beschreiben, bei welchen Indikationen, in welcher Dosierung und zu welchem Zeitpunkt Melatonin im Kindes- und Jugendalter mit nachvollziehbarer Evidenz zu therapeutischen Zwecken eingesetzt werden kann.

Methodik

Die systematische Recherche in PubMed zu den Begriffen „Melatonin“, „Child“ und „Meta-analysis“ ergab am 02.02.2017 20 Treffer, unter denen sich vier Meta-Analysen^[1-4] und drei systematische Reviews^[5-7] über randomisierte placebokontrollierte Studien (RCT)^[1, 2, 4-8] sowie zwei weitere RCT's inkl. des Health-Technology-Assessment-Reports (HTA-Report) von Gringras 2012 befanden.^[9, 10] Brigo et al. publizierten im August 2016 ein systematisches Review über den Einsatz

von Melatonin bei Epilepsie, in das nur RCT^c einbezogen wurden. Aufgrund der begrenzten Datenqualität, die keine Zusammenfassung zu einer Metaanalyse mit gepoolten Daten zuließ, qualifizierten Brigo et al. diese Arbeit nicht als Metaanalyse.^[7] Doppelt publizierte Arbeiten wurden nur einmal gezählt.^[3, 8, 10, 11] Updates zurückliegender Meta-Analysen wurden in der jeweils aktuellsten Variante einbezogen.^[7, 12] Bis zum 10.12.2017 ist eine weitere RCT erschienen, die in die vorliegende Auswertung einbezogen wird.^[13] Auf Überlegungen zum Einsatz von Melatonin im Rahmen der EEG- und BERA-Diagnostik^[14-16] oder im Rahmen der Narkosevorbereitung^[2] wird im vorliegenden Beitrag nicht eingegangen.

Nach Abschluss der Endfassung dieser Stellungnahme wurde am 20.01.2018 nochmals eine PubMed-Recherche mit den o. g. Stichworten erstellt. Unter nunmehr 22 Treffern fand sich die im Mai 2017 publizierte Übersicht von Cuomo über Interventionen bei Schlafstörungen bei Kindern mit Autismus-Spektrum, in der gleichlautend zur vorliegenden Stellungnahme auf den gemeinsamen Einsatz von Melatonin in Verbindung mit Verhaltenstherapie und Elternfortbildung hingewiesen wurde.^[17]

Ergebnisse

1. Indikationen, bei denen Melatonin positive Auswirkungen auf den Schlaf bei Kindern hat
- 1.1 Delayed sleep phase disorder (DSPD) = chronische Einschlafstörungen mit verzögertem Schlafphasensyndrom

Eine Phasendauer, die deutlich über 24 Stunden liegt, führt zu einem späteren Einsetzen der Melatoninsekretion bei Dunkelheit. Infolgedessen setzt die Schläfrigkeit später ein und es kann zu Einschlafproblemen kommen. Am Morgen dagegen wäre die normale Aufwachzeit dann auch deutlich später. Durch soziale Zwänge (Arbeit, Schule, Kindergarten etc.) wird der Schlaf aber schon deutlich früher abgebrochen, so dass eine nachfolgende Schläfrigkeit die Folge ist. Dies wird als verzögertes Schlafphasensyndrom bezeichnet. Es kann durch genetische Varianten entstehen, ist häufig in der Pubertät und vor allem bei Jungen anzutreffen und wird ebenfalls durch Umweltfaktoren beeinflusst. So kommt es durch helles Licht, vor allem im Blaubereich, am Abend zu einem späteren Einsetzen der Melatoninsekretion bei Dunkelheit.

In einer Metaanalyse wurde 2010 bei chronischer Einschlafstörung bei verzögertem Schlafphasensyndrom gezeigt, dass es unter Melatoningabe bei Kindern ab dem 6. Lebensjahr, bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen zu einer Vorverlagerung des DLMO um 1,18 Stunden und der Einschlafzeit um 0,68 Stunden kommt.^[1] Die Aufwachzeit und die totale Schlafdauer änderten sich nicht signifikant. In dieser Metaanalyse wurden 5 Studien an Erwachsenen und 4 Studien an Kindern inkludiert. In einer weiteren Metaanalyse über 19 RCT's, unter denen sich drei RCT bei Kindern befanden, wurde neben einer signifikanten Reduktion der Einschlafdauer durch Melatonin zusätzlich eine Verlängerung der Schlafdauer und eine Verminderung der Tagesschläfrigkeit nachgewiesen.^[18] Nachfolgende Studien zeigten bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen bis zum 25. Lebensjahr ähnliche Ergebnisse, teilweise auch eine längere Schlafdauer und unterschiedliche Ergebnisse bzgl. der nächtlichen Wachzeiten.^[19, 20] Melatonin war jeweils gut verträglich und führte zu keinen gravierenden Nebenwirkungen.

1.2 Kinder mit ADHS und Einschlafproblemen

Kinder mit ADHS und chronischen Einschlafproblemen zeigten bei einer Thera­piedauer von ca. 4 Wochen eine Verkürzung der Einschlaf­latenz, eine Vorverlagerung des DLMO und eine erhöhte Nachtschlafdauer.^[21–23] Die ADHS-Symptome, das Verhalten und die Lebensqualität besserten sich in diesen Studien jedoch nicht. Systematische Metaanalysen wurden zum Einsatz von Melatonin bei Kindern mit ADHS bisher nicht publiziert.

1.3 Kinder mit Autismus-Spektrum-Störung und Schlafstörungen

Bei diesen Patienten kommt es häufig zu einer abnormalen zirkadianen Rhythmi­zität der Melatonin­freisetzung und es werden häufig sehr niedrige physiologische Melatoninwerte gemessen. Teilweise konnte auch ein Zusammenhang zwischen auffälligen Werten und autistischem Verhalten nachgewiesen werden. In die Metaanalyse von Rossignol et al. flossen 5 randomisierte, doppelblind, plazebo­kontrollierte Studien ein.^[3, 8] Melatonin führte zu einer deutlich verlängerten Schlaf­dauer bei verkürzter Einschlafzeit. Unterschiede beim nächtlichen Er­wachen bestanden nicht. Es traten keine bis minimale Nebenwirkungen auf. Eine weitere Studie unterstützt diese Befunde.^[13] Eine zusätzliche kognitive Verhaltenstherapie bei Melatoningabe kann das Ergebnis noch weiter verbessern.^[24]

1.4 Kinder mit neurologischer Entwicklungsstörung und Schlafstörung

In einer Metaanalyse von Braam et al. 2009 (9 eingeschlossene Studien mit insgesamt 183 Kindern) wurde nachgewiesen, dass Melatonin bei Kindern mit neurologischer Entwicklungsstörung die Einschlafzeit um durchschnittlich 34 Minuten verkürzt, die Schlafdauer um ca. 50 Minuten verlängert und die Anzahl der nächtlichen Wachphasen verringert.^[4] In einer weiteren Studie, die nach dieser Metaanalyse zweimal veröffentlicht und an 146 Kindern mit neurologischen Entwicklungsstörungen durchgeführt wurde, konnte durch die Gabe von Melatonin die Einschlafzeit ebenfalls verkürzt und die Gesamtschlafdauer verlängert werden. Die Aufwachzeit war jedoch früher. Das Verhalten der Kinder am Tage besserte sich nicht signifikant.^[10, 11]

1.5 Spezielle Syndrome mit Schlafstörung

Die nachstehend aufgelisteten Syndrome sind selten. Metaanalysen zum Einsatz von Melatonin sind daher zu diesen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter kaum zu erwarten. Da ein hoher Leidensdruck besteht und in kleinen Fallserien in Einzelfällen zum Teil deutliche Effekte angegeben worden sind, wird über diese Beobachtungen und Hinweise an dieser Stelle berichtet.

Beim **Smith-Magenis-Syndrom** führt eine inverse Melatoninfreisetzung zu Tagesschläfrigkeit, nächtlichem und frühem Erwachen.^[25] Eine Besserung der Symptomatik wurde durch Melatoninblockade mittels Betablocker am Tage und Melatoningabe zur Nacht beobachtet.^[26–29]

Beim **Angelman-Syndrom** bestehen häufig Ein- und Durchschlafstörungen. Eine Melatoningabe besserte die Symptomatik bei zwei Kindern, sollte jedoch niedrig dosiert sein (0,3 mg), da bei diesem Syndrom eine sehr hohe Prävalenz an langsamen Melatoninmetabolisierern vorliegt.^[30] Bei hoher Dosierung kommt es zu hohen Spiegeln am Tage und aufgehobener Melatoninrhythmik.

Mehrfaches nächtliches Erwachen ist beim **Rett-Syndrom** zu finden. Die Gabe von Melatonin war bei neun Mädchen mit einer kürzeren Einschlafzeit verbunden.^[31]

Bei **tuberöser Sklerose** im Kindesalter wird oft über häufiges nächtliches Erwachen und über eine verminderte Schlafdauer berichtet. Melatoningabe reduzierte in einer placebokontrollierten RCT die Einschlafzeit und verbesserte die Schlafdauer.^[32]

2. Weitere potenzielle Einsatzgebiete bei Schlafstörungen bei Kindern

Vier blinde Kinder im Alter von 4–12 Jahren sowie ein fünfjähriger Junge mit mentaler Behinderung mit **freilaufendem Rhythmus (Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Störung, Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder, „Non-24“)** profitierten von der Gabe von Melatonin.^[33–35] Der Nachweis der Wirksamkeit in randomisiert kontrollierten Studien ist jedoch bisher nur bei Erwachsenen erfolgt.^[36, 37]

Kinder mit **atopischer Dermatitis („Neurodermitis“)** und Schlafstörung profitierten in einer doppelblind placebokontrollierten Studie von der Gabe von Melatonin über 4 Wochen. Der SCORAD (Score zur Erfassung des Schweregrades) reduzierte sich von durchschnittlich 49 auf 40 Punkte, die Einschlafzeit um 21 Minuten, wobei es keine signifikante Korrelation zwischen SCORAD und Einschlafzeit gab.^[38] Grundsätzlich sollte das Ziel des Neurodermitis-Managements eine bestmögliche Ekzemkontrolle durch rückfettende Basistherapie und entzündungshemmende Externa sein. Eine Schlafinduktion ohne gleichzeitige ursachenorientierte Therapie der atopischen Dermatitis sollte unterbleiben. Auch bei atopischer Dermatitis sollte die Umsetzung von Schlafhygieneregeln entsprechend dem Alter des Kindes sowie unter Beachtung der Erkrankung erfolgen. Zudem können gelernte Schlafassoziationen („Wenn ich im Bett liege juckt es mich“) mittels kognitiver Verhaltenstherapie bearbeitet werden.

Kinder mit **FASD (fetal alcohol spectrum disorder)** zeigten in einer kleinen Fallserie von 6 Kindern oft Schlafprobleme^[39] und in größeren Serien von 33 bzw. 36 Kindern im Alter von 4–18 Jahren in 58–85 % der Fälle verschiedene Schlafstörungen inkl. Insomnie und verlängerte Einschlafzeiten.^[40, 41] Bei 79 % der Kinder fanden sich von der Norm abweichende Melatoninprofile.^[40] Studien zur Wirksamkeit von Melatonin bei Kindern mit FASD und Einschlafstörungen liegen bisher nicht vor. Aufgrund des gleichzeitigen Vorliegens von Schlafstörungen und Veränderungen der Melatoninspiegel liegt es nahe, dass Kinder mit FASD als Teil der Gruppe der Kinder mit neurologischer Entwicklungsstörung im Einzelfall von einem Therapieversuch mit Melatonin profitieren könnten.

3. Indikation, bei denen die Wirksamkeit von Melatonin nicht nachgewiesen werden konnte

Jain et al. fanden in einer randomisierten kontrollierten Studie positive Auswirkungen von Melatonin auf die Einschlafzeit bei Einschlafstörungen, die mit Epilepsie im Kindes- und Jugendalter assoziiert waren.^[42] Die Anfallshäufigkeit und die Lebensqualität wurde durch die Gabe von Melatonin nicht beeinflusst bzw. konnte aufgrund der unzureichenden Qualität der bei Brigo et al. ausgewerteten Studien nicht ausreichend eingeschätzt werden.^[7, 12]

4. Wie sollte Melatonin bei Kindern gegeben werden, wenn es indiziert ist?

Vor dem Einsatz von Melatonin sollte darauf hingewiesen werden, dass Lichtexposition (Raumbeleuchtung, TV und weitere Lichtquellen) das Einschlafen stören können. Blaulichtanteile sind ein besonders starker Reiz für Wachsein. Aus schlafmedizinischer Sicht besteht Konsens, dass Maßnahmen der Schlafhygiene in Verbindung mit kognitiver Verhaltenstherapie (KVT) im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter aufgrund entsprechender Evidenzen zur KVT im Vordergrund stehen.²

Nicht retardiertes Melatonin hat eine Halbwertszeit von ca. 40 Minuten. Der maximale Plasmaspiegel wird 30–60 Minuten nach Einnahme erreicht. 2 mg Melatonin führen für eine Dauer von ca. 2–3 Stunden zu erhöhten Melatoninkonzentrationen. Auf Grund dessen sollte nicht retardiertes Melatonin vor allem bei Einschlafstörungen eingesetzt werden.

Retardiertes Melatonin hat eine verzögerte Freisetzung, so dass sich die Wirkdauer auf 5–7 Stunden erhöht. Es ist somit besser für Störungen mit nächtlichem Aufwachen geeignet.^[43] Es liegen Erfahrungen bzgl. der Langzeitanwendung von retardiertem Melatonin bei Kindern mit neurologischen Entwicklungsstörungen über 13 Wochen^[13] bis über 6–72 Monate vor.^[26]

2 Zur Behandlung der Insomnie im Erwachsenenalter wird entsprechend der AWMF-Leitlinie Nr. 063–001 „Nichterholsamer Schlaf“ v. 23.12.2016 zuerst die kognitive Verhaltenstherapie empfohlen. Gleichlautend dazu wurde in der AWMF-Leitlinie Nr. 028/012 der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP) „Nichtorganische Schlafstörungen“ (2013–2015, zur Zeit in Überarbeitung) betont, dass für die Verhaltenstherapie bei kindlichen Insomnien bessere Evidenzen als für die pharmakologische Behandlung vorlagen. Auch hier standen die Verhaltenstherapie und Empfehlungen zur Schlafhygiene im Vordergrund. Bei nichtorganisch bedingten Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus wurde bei Kindern und Jugendlichen Chronotherapie in Verbindung mit Lichttherapie empfohlen. Die Gabe von Melatonin oder anderen schlafunterstützenden Medikamenten sollte deshalb mit Vorsicht und mindestens unter Berücksichtigung und Umsetzung der kognitiven Verhaltenstherapie erfolgen.

Melatonin sollte, wenn es als Chronobiotikum zur Vorverlagerung des DLMO gegeben wird, 2–3 Stunden vor dem DLMO eingenommen werden, da dann bei Erwachsenen der maximale Effekt zu beobachtet wurde.^[44] Wenn der DLMO nicht gemessen werden kann,³ erfolgt die Gabe bei dieser Indikation 3–4 Stunden vor dem aktuellen Schlafbeginn. Als Schlafinduktor wird Melatonin 30 Minuten vor der Zubettgehzeit gegeben.^[46]

Beim Einsatz als Chronobiotikum bringen höhere Dosen keinen Vorteil gegenüber niedrigeren Dosen, nur eine verstärkte Schläfrigkeit. Daher sollte mit einer niedrigen Dosis von 0,2–0,5 mg gestartet werden. Falls kein Effekt erkennbar ist, kann eine wöchentliche Dosissteigerung um 0,2–0,5 mg erfolgen, bis ein Effekt auftritt. Bei effektiver Dosis kann ein erneuter Versuch einer Dosisreduktion erfolgen. Eine Maximaldosis von 3 mg bei Kindern unter 40 kg bzw. 5 mg bei Jugendlichen über 40 kg sollte nicht überschritten werden. Als Schlafinduktor wird eine Dosis von 1–3 mg angegeben.^[46]

Medikamente, die den Melatoninabbau hemmen, können dazu beitragen, dass höhere Melatoninkonzentrationen erreicht werden. Dazu gehören z. B. trizyklische Antidepressiva und Cimetidine.^[6]

Die Therapie sollte an die individuellen Bedürfnisse angepasst werden, im Allgemeinen jedoch nicht kürzer als ein Monat sein. Eine erfolgreiche Therapie zu früh, d. h. bereits nach 4 Wochen, zu beenden, scheint häufig zum Rezidiv der Insomnie beizutragen.^[47] Die Therapie sollte einmal pro Jahr für die Dauer von einer Woche, am besten im Sommer, unterbrochen werden, um zu sehen, ob noch eine Notwendigkeit der Therapie besteht. Eine Beendigung der Therapie ist meist kurz vor der Pubertät mit ca. 12 Jahren oder kurz nach der Pubertät mit 18–24 Jahren möglich.^[46]

Berichte über Langzeitanwendung von durchschnittlich 3–4 Jahren zeigten eine bleibende Effektivität und keine gravierenden Nebenwirkungen, auch nicht auf den Verlauf der Pubertät.^[1]

Melatonin ist als Nahrungsergänzungsmittel in Deutschland bis 1 mg/ Tablette verfügbar und so auch in Drogerien erhältlich. Melatoninbestellungen über das Internet erfolgen ebenfalls im Rahmen von Nahrungsergänzungsmitteln und

3 Der Zeitpunkt des abendlichen Melatoninanstiegs (Dim Light Melatonin Onset – DLMO) wird mittels fünf Speichelproben im Abstand von einer Stunde vom Patienten selbst im häuslichen Setting bestimmt. Der Beginn der Speichelsammlung beginnt üblicherweise 5 bis 6 Stunden vor der üblichen Bettgehzeit.^[45]

unterliegen somit nicht der Kontrolle der Arzneimittelsicherheit, z. B. in Bezug auf die Melatoninmenge je Tablette. Als verschreibungspflichtiges Retardpräparat kann Melatonin bisher nur außerhalb der Zulassung nach Aufklärung und Einwilligung der Eltern auf Privatrezept oder nach Kostenzusage der Krankenkasse zu einem deutlich höheren Preis bezogen werden, da in Deutschland bisher nur eine Zulassung als Monotherapie vorliegt – für die kurzzeitige Behandlung der primären, durch schlechte Schlafqualität gekennzeichneten, Insomnie bei Patienten ab 55 Jahren.

Wird Melatonin verwendet und das Retardpräparat geviertelt oder gemörsert, hat es eher die Wirkung wie ein nicht retardiertes Präparat.^[48] Der Kapselinhalt ist bis zu 6 Stunden in Wasser, Orangensaft, Milch oder Joghurt stabil.^[49] Kürzlich wurde retardiertes Melatonin für Kinder mit extra kleinem Durchmesser (3 mm) auf den Markt gebracht, das für Kinder mit Autismus-Spektrum-Störung und zusätzlichen Schlafproblemen in einer placebokontrollierten Studie in einem Zeitraum von 13 Wochen in Bezug auf die Beeinflussung der Einschlafzeit und der Gesamtschlafzeit sicher und wirksam war.^[13]

Zusammenfassung

Empfehlungen zum Einsatz von Melatonin bei Schlafstörungen im Kindes- und Jugendalter

Schlafhygienische und schlafedukative Maßnahmen sollten bei Schlafstörungen im Kindes- und Jugendalter immer an erster Stelle stehen. Dies gilt auch für Kinder mit psychischen Störungen und komorbider Schlafproblematik.

Melatonin kann bei Kindern mit chronischer Einschlafstörung infolge verzögerten Schlafphasensyndroms und bei Kindern mit neuropsychiatrischen Erkrankungen (wie ADHS, Autismus-Spektrum-Störung und neurologische Entwicklungsstörung) und Schlafproblemen zu einer verkürzten Einschlafzeit und meist zu einer längeren Gesamtschlafdauer führen. Dosierung und Zeitpunkt der Gabe sind von entscheidender Bedeutung für die Wirksamkeit. Die Bestimmung des DLMO ist beim Einsatz von Melatonin von Vorteil, da sowohl die Diagnose als auch die Therapie an die individuellen Gegebenheiten angepasst werden können. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass Melatonin nicht im Sinne einer primären Monotherapie eingesetzt werden sollte, sondern immer erst dann in Betracht gezogen werden sollte, wenn das Problem noch besteht, obwohl Hinweise zur Schlafhygi-

ene gegeben wurden und geprüft wurde, in welchem Umfang eine psychologische Behandlung zur Linderung oder Beseitigung des Problems beitragen kann.

Literatur

- [1] van Geijlswijk IM, Korzilius HP, Smits MG: The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: a meta-analysis. *Sleep* 2010;33:1605–1614.
- [2] Mihara T, Nakamura N, Ka K, Oba MS, Goto T: Effects of melatonin premedication to prevent emergence agitation after general anaesthesia in children: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *European journal of anaesthesiology* 2015;32:862–871.
- [3] Rossignol DA, Frye RE: Melatonin in autism spectrum disorders. *Current clinical pharmacology* 2014;9:326–334.
- [4] Braam W, Smits MG, Didden R, Korzilius H, Van Geijlswijk IM, Curfs LM: Exogenous melatonin for sleep problems in individuals with intellectual disability: a meta-analysis. *Developmental medicine and child neurology* 2009;51:340–349.
- [5] Phillips L, Appleton RE: Systematic review of melatonin treatment in children with neurodevelopmental disabilities and sleep impairment. *Developmental medicine and child neurology* 2004;46:771–775.
- [6] Damiani JM, Sweet BV, Sohoni P: Melatonin: an option for managing sleep disorders in children with autism spectrum disorder. *Am J Health Syst Pharm* 2014;71:95–101.
- [7] Brigo F, Igwe SC, Del Felice A: Melatonin as add-on treatment for epilepsy. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016:Cdo06967.
- [8] Rossignol DA, Frye RE: Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Developmental medicine and child neurology* 2011;53:783–792.
- [9] Malow B, Adkins KW, McGrew SG, Wang L, Goldman SE, Fawkes D, Burnette C: Melatonin for sleep in children with autism: a controlled trial examining dose, tolerability, and outcomes. *Journal of autism and developmental disorders* 2012;42:1729–1737; author reply 1738.
- [10] Gringras P, Gamble C, Jones AP, Wiggs L, Williamson PR, Sutcliffe A, Montgomery P, Whitehouse WP, Choonara I, Allport T, Edmond A, Appleton R: Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: randomised double masked placebo controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)* 2012;345:e6664.

-
- [11] Appleton RE, Jones AP, Gamble C, Williamson PR, Wiggs L, Montgomery P, Sutcliffe A, Barker C, Gringras P: The use of Melatonin in children with neurodevelopmental disorders and impaired sleep: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel study (MENDS). *Health technology assessment (Winchester, England)* 2012;16:i-239.
- [12] Brigo F, Del Felice A: Melatonin as add-on treatment for epilepsy. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012;6:CD006967.
- [13] Gringras P, Nir T, Breddy J, Frydman-Marom A, Findling RL: Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2017;56:948–957.e944.
- [14] Ashrafi MR, Mohammadi M, Tafarroji J, Shabani R, Salamati P, Zamani GR: Melatonin versus chloral hydrate for recording sleep EEG. *European journal of paediatric neurology: EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society* 2010;14:235–238.
- [15] Eisermann M, Kaminska A, Berdougou B, Brunet ML: Melatonin: experience in its use for recording sleep EEG in children and review of the literature. *Neuropediatrics* 2010;41:163–166.
- [16] Schmidt CM, Bohlender JE, Deuster D, Knief A, Matulat P, Dinnesen AG: [The use of melatonin as an alternative to sedation in children undergoing brainstem audiometry]. *Laryngo- rhino- otologie* 2004;83:523–528.
- [17] Cuomo BM, Vaz S, Lee EAL, Thompson C, Rogerson JM, Falkmer T: Effectiveness of Sleep-Based Interventions for Children with Autism Spectrum Disorder: A Meta-Synthesis. *Pharmacotherapy* 2017;37:555–578.
- [18] Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH: Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PloS one* 2013;8:e63773.
- [19] Eckerberg B, Lowden A, Nagai R, Akerstedt T: Melatonin treatment effects on adolescent students' sleep timing and sleepiness in a placebo-controlled crossover study. *Chronobiology international* 2012;29:1239–1248.
- [20] Wilhelmsen-Langeland A, Saxvig IW, Pallesen S, Nordhus IH, Vedaa O, Lundervold AJ, Bjorvatn B: A randomized controlled trial with bright light and melatonin for the treatment of delayed sleep phase disorder: effects on subjective and objective sleepiness and cognitive function. *Journal of biological rhythms* 2013;28:306–321.
- [21] Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM, Rea KJ, Freeman RD: Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2006;45:512–519.

- [22] Van der Heijden KB, Smitsmg, Van Someren EJ, Ridderinkhof KR, Gunning WB: Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2007;46:233–241.
- [23] Mohammadi MR, Mostafavi SA, Keshavarz SA, Eshraghian MR, Hosseinzadeh P, Hosseinzadeh-Attar MJ, Kooshesh SM, Chamari M, Akhondzadeh S: Melatonin effects in methylphenidate treated children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized double blind clinical trial. *Iranian journal of psychiatry* 2012;7:87–92.
- [24] Cortesi F, Giannotti F, Sebastiani T, Panunzi S, Valente D: Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. *Journal of sleep research* 2012;21:700–709.
- [25] De Leersnyder H, De Blois MC, Claustrat B, Romana S, Albrecht U, Von Kleist-Retzow JC, Delobel B, Viot G, Lyonnet S, Vekemans M, Munnich A: Inversion of the circadian rhythm of melatonin in the Smith-Magenis syndrome. *The Journal of pediatrics* 2001;139:111–116.
- [26] De Leersnyder H: Inverted rhythm of melatonin secretion in Smith-Magenis syndrome: from symptoms to treatment. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 2006;17:291–298.
- [27] Cornelissen G, Halberg F, Tarquini R, Perfetto F, Salti R, Laffi G, Otsuka K: Point and interval estimations of circadian melatonin ecpasia in Smith-Magenis syndrome. *Biomedicine & pharmacotherapy* 2003;57 Suppl 1:31s–34s.
- [28] Carpizo R, Martinez A, Mediavilla D, Gonzalez M, Abad A, Sanchez-Barcelo EJ: Smith-Magenis syndrome: a case report of improved sleep after treatment with beta₁-adrenergic antagonists and melatonin. *The Journal of pediatrics* 2006;149:409–411.
- [29] Van Thillo A, Devriendt K, Willekens D: [Sleep disturbances in Smith-Magenis syndrome: treatment with melatonin and beta-adrenergic antagonists]. *Tijdschrift voor psychiatrie* 2010;52:719–723.
- [30] Braam W, van Geijlswijk I, Keijzer H, Smitsmg, Didden R, Curfs LM: Loss of response to melatonin treatment is associated with slow melatonin metabolism. *Journal of intellectual disability research : JIDR* 2010;54:547–555.
- [31] McArthur AJ, Budden SS: Sleep dysfunction in Rett syndrome: a trial of exogenous melatonin treatment. *Developmental medicine and child neurology* 1998;40:186–192.

-
- [32] Hancock E, O'Callaghan F, Osborne JP: Effect of melatonin dosage on sleep disorder in tuberous sclerosis complex. *Journal of child neurology* 2005;20:78–80.
- [33] Palm L, Blennow G, Wetterberg L: Correction of non-24-hour sleep/wake cycle by melatonin in a blind retarded boy. *Annals of neurology* 1991;29:336–339.
- [34] Okawa M, Nanami T, Wada S, Shimizu T, Hishikawa Y, Sasaki H, Nagamine H, Takahashi K: Four congenitally blind children with circadian sleep-wake rhythm disorder. *Sleep* 1987;10:101–110.
- [35] Akaboshi S, Inoue Y, Kubota N, Takeshita K: Case of a mentally retarded child with non-24 hour sleep-wake syndrome caused by deficiency of melatonin secretion. *Psychiatry and clinical neurosciences* 2000;54:379–380.
- [36] Sack RL, Brandes RW, Kendall AR, Lewy AJ: Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people. *The New England journal of medicine* 2000;343:1070–1077.
- [37] Hack LM, Lockley SW, Arendt J, Skene DJ: The effects of low-dose 0.5-mg melatonin on the free-running circadian rhythms of blind subjects. *Journal of biological rhythms* 2003;18:420–429.
- [38] Chang YS, Lin MH, Lee JH, Lee PL, Dai YS, Chu KH, Sun C, Lin YT, Wang LC, Yu HH, Yang YH, Chen CA, Wan KS, Chiang BL: Melatonin Supplementation for Children With Atopic Dermatitis and Sleep Disturbance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA pediatrics* 2016;170:35–42.
- [39] Ipsiroglu OS, McKellin WH, Carey N, Looock C: “They silently live in terror...” why sleep problems and night-time related quality-of-life are missed in children with a fetal alcohol spectrum disorder. *Social science & medicine* 2013;79:76–83.
- [40] Goril S, Zalai D, Scott L, Shapiro CM: Sleep and melatonin secretion abnormalities in children and adolescents with fetal alcohol spectrum disorders. *Sleep medicine* 2016;23:59–64.
- [41] Chen ML, Olson HC, Picciano JF, Starr JR, Owens J: Sleep problems in children with fetal alcohol spectrum disorders. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2012;8:421–429.
- [42] Jain SV, Horn PS, Simakajornboon N, Beebe DW, Holland K, Byars AW, Glauser TA: Melatonin improves sleep in children with epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Sleep medicine* 2015;16:637–644.
- [43] Jan JE, Hamilton D, Seward N, Fast DK, Freeman RD, Laudon M: Clinical trials of controlled-release melatonin in children with sleep-wake cycle disorders. *Journal of pineal research* 2000;29:34–39.
-

- [44] Burgess HJ, Revell VL, Molina TA, Eastman CI: Human phase response curves to three days of daily melatonin: 0.5 mg versus 3.0 mg. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2010;95:3325–3331.
- [45] Garbazza C, Cajochen C: Innere Uhr und psychische Gesundheit. *Psychiatrie & Neurologie* 2017;5:7.
- [46] Bruni O, Alonso-Alconada D, Besag F, Biran V, Braam W, Cortese S, Mavero R, Parisi P, Smits M, Van der Heijden K, Curatolo P: Current role of melatonin in pediatric neurology: clinical recommendations. *European journal of paediatric neurology: EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society* 2015;19:122–133.
- [47] van Maanen A, Meijer AM, Smits mg, Oort FJ: Termination of short term melatonin treatment in children with delayed Dim Light Melatonin Onset: effects on sleep, health, behavior problems, and parenting stress. *Sleep medicine* 2011;12:875–879.
- [48] Chua HM, Hauet Richer N, Swedrowska M, Ingham S, Tomlin S, Forbes B: Dissolution of Intact, Divided and Crushed Circadin Tablets: Prolonged vs. Immediate Release of Melatonin. *Pharmaceutics* 2016;8.
- [49] Shah T, Tse A, Gill H, Wong I, Sutcliffe A, Gringras P, Appleton R, Tuleu C: Administration of melatonin mixed with soft food and liquids for children with neurodevelopmental difficulties. *Developmental medicine and child neurology* 2008;50:845–849.