

Monatsschr Kinderheilkd 2024 · 172:44–51
<https://doi.org/10.1007/s00112-023-01874-9>
 Angenommen: 10. Oktober 2023
 Online publiziert: 13. November 2023
 © The Author(s) 2023

Redaktion
 Reinhold Kerbl, Leoben
 Alfred Wiater, Köln



Melatonin bei Schlafstörungen im Kindes- und Jugendalter

Ekkehart Paditz
 Zentrum für Angewandte Prävention®, Dresden, Deutschland

In diesem Beitrag

- **Einleitung: vom Molekül zur randomisierten Studie**
- **Intestinale Resorption und nächtliche pulsatile Synthese in der Zirbeldrüse**
- **Zulassungen für das Kindes- und Jugendalter**
- **Methodik**
- **Ergebnisse**
- **Dosierung zur Behandlung von nichtorganischen Schlafstörungen**
- **Nebenwirkungen und Komplikationen**

Zusammenfassung

Stand der Forschung: Bisher liegen 33 randomisierte kontrollierte Studien (RCT) unterschiedlicher Qualität zu den Effekten oraler Melatoningaben im Vergleich zu Placebo bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren vor; diese werden in der vorliegenden Übersicht in Bezug auf Diagnosegruppen vorgestellt. Zusätzlich existieren zu einigen Erkrankungen Fallbeschreibungen oder -serien.

Hinweise zur Verordnung: Aus diesen klinischen Daten werden orientierende Empfehlungen zur Dosierung, zum Applikationszeitpunkt und zur Behandlungsdauer abgeleitet. Auf den aktuellen Stand der Zulassungen in Deutschland, Österreich und der Schweiz (D-A-CH) wird hingewiesen.

Nebenwirkungen und Komplikationen: Möglichst niedrige Dosierungen und mehrwöchige Auslassversuche werden empfohlen, damit ein Resetting der Melatoninrezeptoren erfolgen kann. Bisher sind keine ausreichenden Daten zu Langzeiteffekten, die sich u. a. auch auf die Auslösung der Pubertät beziehen könnten, verfügbar. Des Weiteren wurde kürzlich über Todesfälle bei Säuglingen und Kleinkindern im zeitlichen Zusammenhang mit erheblichen Melatoninüberdosierungen berichtet.

Differenzialdiagnostik vorab: Vor Behandlungsbeginn sollten eine ausführliche Anamnese und ein neurologischer Status erhoben werden (insbesondere bezüglich Sehstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel, Polyurie, Polydipsie), damit klinisch bedeutsame Pinealiszysten, Pinealistumoren und supraselläre Tumoren nicht übersehen werden.

Schlüsselwörter

Verabreichung und Dosierung · Behandlungsdauer · Toxizität · Glandula pinealis · Randomized Controlled Trial

Einleitung: vom Molekül zur randomisierten Studie

Melatonin wurde 1958 durch Lerner entdeckt [1]. Die erste placebokontrollierte randomisierte Studie zum Einsatz von Melatonin bei Kindern und Jugendlichen mit Schlafstörungen folgte 1998 [2], nachdem 1991 schon über die Gabe von Melatonin bei einem blinden Kind berichtet worden war [3]. Illnerova et al. wiesen 1993 erstmals nach, dass auch in der Muttermilch nur nachts hohe Melatoninkonzentrationen messbar sind [4].

Intestinale Resorption und nächtliche pulsatile Synthese in der Zirbeldrüse

Melatonin wird aus der essenziellen Aminosäure L-Tryptophan gebildet. Nach der Resorption im Darm wird L-Tryptophan an das Trägerprotein Albumin gebunden und muss die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Das L-Tryptophan kann die Blut-Hirn-Schranke nur überwinden, wenn ein relativ straff eingestelltes Konzentrationsverhältnis zwischen L-Tryptophan und den damit konkurrierenden langkettigen neutralen Aminosäuren (LNAA; Leucin, Isoleu-

Ein Verzeichnis der genannten sowie weiterführender Literatur ist beim Verfasser erhältlich.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

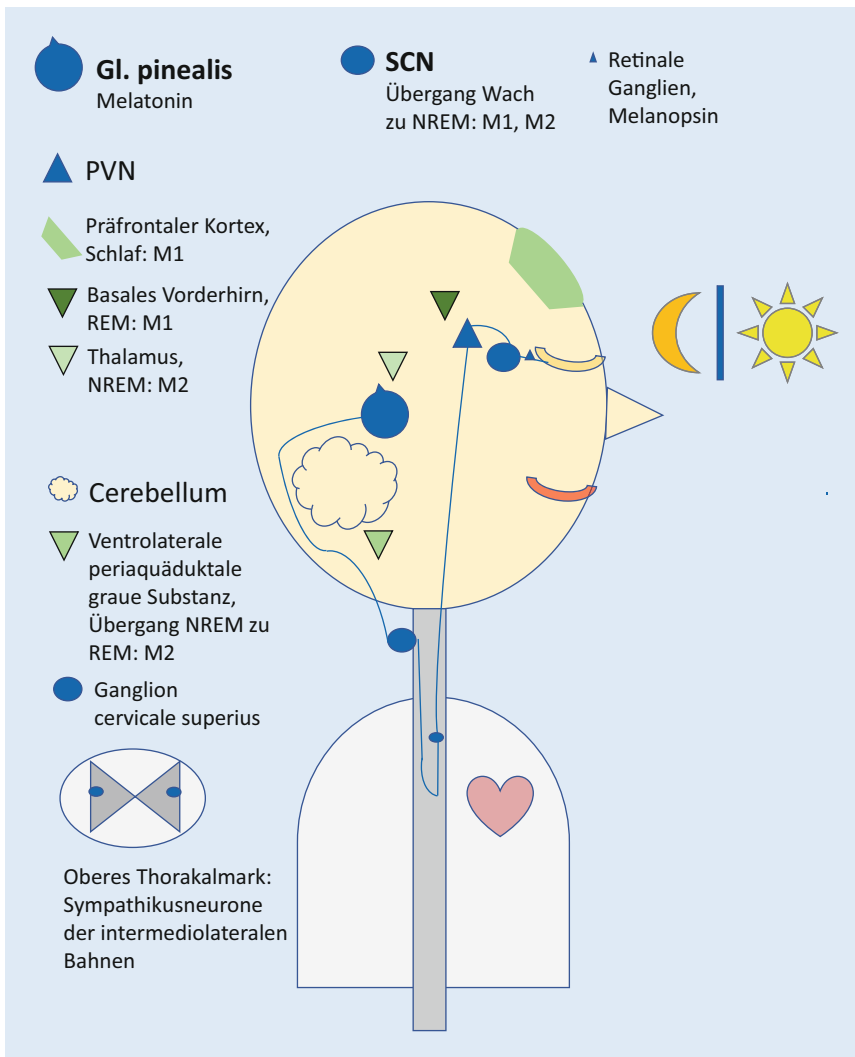


Abb. 1 ▲ Der Signaltransduktionsweg zwischen der Master-Clock, dem Nucleus suprachiasmaticus (SCN), und der Zirbeldrüse. Obwohl SCN und die Glandula (Gl.) pinealis in anatomischer Nähe liegen, erfolgt die Kommunikation über Nervenfasern, die zunächst bis in den Halsbereich und im weiteren Verlauf am Kleinhirn vorbeiziehen und erst nach Verschaltung im Ganglion cervicale superius zur Zirbeldrüse gelangen. NREM „non-rapide eye movement“, M1, M2 Melatoninrezeptoren, PVN „paraventricular nucleus“ (Nucleus paraventricularis), REM „rapid eye movement“. (Aus Paditz et al. [8], mit freundl. Genehmigung, © Prof. E. Paditz, alle Rechte vorbehalten)

cin, Tyrosin, Phenylalanin, Valin, Histidin, Threonin und Methionin) vorliegt [5]. Die Einschlafzeit bei Säuglingen wird verbessert, wenn das Konzentrationsverhältnis zwischen L-Tryptophan und den LNAA in industriell hergestellter Säuglingsnahrung an den Goldstandard Muttermilch angepasst wird [6]. Bei Erwachsenen wurden vergleichbare Effekte auf ein verbessertes Verhältnis dieser beiden Substanzgruppen und auf verminderte Schläfrigkeit am Morgen nach der Gabe von Laktalbumin, das mit L-Tryptophan angereichert war, nachgewiesen [7].

Der Zirbeldrüse (Glandula pinealis) ist die chronobiologisch-pulsatile Synthese von Melatonin aus L-Tryptophan vorbehalten. Melatonin stellt einen fotooptischen Gegenspieler zum Vitamin D dar. Während die Synthese von Vitamin D durch UV-Licht gestartet wird, wird die pineale Melatoninsynthese durch das Signal „Licht aus“ (Dunkelheit) initiiert. Dieses Signal wird über die Retina und den Nucleus suprachiasmaticus („suprachiasmatic nucleus“, SCN) über eine mehrgliedrige Signaltransduktionskette an die Zirbeldrüse übermittelt (Abb. 1; [8, 9]).

Noradrenalin aktiviert in der Zirbeldrüse eine Gruppe von Enzymen, die für die Umwandlung von L-Tryptophan über die Zwischenstufe Serotonin in Melatonin sorgen. Das evolutionsbiologisch alte Enzym „Timezyme“ (Arylalkylamin-N-acetyltransferase, AANAT) bildet den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt. Timezyme ist vor ca. 500 Mio. Jahren zur Synthese von Melatonin als Radikalfänger entstanden, um gegen UV-Strahlung zu schützen. Erst im Laufe der Entwicklung der Vertebraten kam die Funktion von Melatonin als Zeitgeberhormon zur Förderung des Einschlafens hinzu. Inzwischen ist weitgehend geklärt, an welchen Strukturen des Gehirns die Melatoninrezeptoren M1 und M2, die mit der Induktion des „Rapid-eye-movement“ (REM)- und des „Non-rapid-eye-movement“ (NREM)-Schlafs assoziiert sind, platziert sind (Abb. 1; [8, 10, 11]). Möglicherweise ist die Ausreifung des REM-Schlafs im frühen Säuglingsalter mit der Präsenz von Melatonin assoziiert [12].

» Säuglinge sind in den ersten 3 Lebensmonaten auf die Melatoninzufuhr über die Muttermilch angewiesen

Da die Synthese von Noradrenalin im Rahmen der oben genannten Signalübertragung noch nicht ausgereift ist, sind Säuglinge in den ersten 3 Lebensmonaten auf die Zufuhr von Melatonin über die Muttermilch angewiesen. Für Kinder, die nicht gestillt werden, könnte in absehbarer Zeit erstmals eine Formulanahrung in Form einer Chrononutrition mit natürlichem Melatonin ohne externe Melatoninsupplementation, die aus nichtgepoolter Kuhmilch hergestellt wird, zur Verfügung stehen. Nicht gepoolt bedeutet, dass die „Nachtmilch“ mit hoher Melatoninkonzentration [13] separat zur „Tagmilch“ ohne hohe Melatoninkonzentration gesammelt und als Ausgangsmaterial für die Herstellung von Säuglingsnahrung verwendet wird [14].

Im Alter von 5 Jahren erreicht die nächtliche Melatoninsekretion ein Maximum, das im späten Erwachsenenalter einer deutlichen Abnahme der Fähigkeit zur Melatoninbildung weicht [15].

Zu den Genen, die mit dem „Melatonin-Pathway“ in Verbindung gebracht werden, zählen jene, die für Timezyme,

Tab. 1 Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) zur Wirksamkeit oraler Melatoningaben bei Kindern und Jugendlichen mit Schlafstörungen, nach Diagnosen geordnet. (Vorab und verkürzt aus Paditz et al. [18])

| Diagnose | Anzahl (n) der RCT | | | Zulassungsstatus in der D-A-CH-Region für das Kindes- und Jugendalter |
|------------------------------|--------------------|--|--|---|
| | Gesamt | Ohne Zusatzdiagnosen und ohne Zusatzbehandlung | Mit Zusatzvariablen | |
| Insomnie ^a (CSOI) | 12 | 4 [23–26] | 8: Insomnie + ADHS [27]; ADHS + Methylphenidat [28, 29]; Insomnie + Epilepsie [30] Insomnie bei persistierenden Postkontusionssymptomen [31]; Insomnie + Lichttherapie („bright light“) [32]; Insomnie + atopische Dermatitis ohne bedeutsamen Pruritus [33, 34] | OLU In Österreich bei ADHS mit Insomnie für das 6.–17. Lebensjahr zugelassen |
| ASS | 8 | 6 [35–40] | 2: ASS und/oder Fragiles-X-Syndrom [41]; Diagnosenmix ohne Auswertung nach Diagnosen: n = 121 ASS, n = 4 Smith-Magenis-Syndrom, weitere mit ADHS oder Epilepsie [42] | In Deutschland und Österreich für das 2. bis 18. Lebensjahr bei ASS und bei Smith-Magenis-Syndrom zugelassen; in der Schweiz bis zum 18. Lebensjahr nicht zugelassen; Kostenübernahme durch die Invalidentversicherung im OLU-Verfahren bei anerkanntem Geburtsgebrechen GG-Ziffer 405 (ASS) u. a. jedoch möglich (s. Text) |
| DSPS ^a | 3 | 2 [43, 44] | 1: ASS + Lichttherapie („bright light“) [45] | OLU |
| NDD | 4 | 4 [46–49] | 1: Mentale Retardierung mit/ohne Epilepsie [47] | OLU |
| Tuberöse Sklerose | 2 | 2 [50, 51] | – | OLU |
| Rett-Syndrom | 1 | 1 [2] | – | OLU |
| Angelman-Syndrom | 2a | 1 [52] | 1: Mentale Retardierung mit Angelman-Syndrom ohne Epilepsie [47] | OLU |
| Dravet-Syndrom | 1 | 1 [53] | – | Nicht wirksam ^b |

ADHS Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom, *ASS* Autismus-Spektrum-Störungen, *CSOI* „chronic sleep onset insomnia“, *D-A-CH* Deutschland, Österreich, Schweiz, *DSPS* „delayed sleep phase syndrome“, *NDD* „neurodevelopmental disabilities“, *OLU* Off-Label-Use

^aIn der Tabelle werden die durch die AutorInnen verwendeten Diagnosen angegeben. Diese stimmen z.T. nicht mehr mit den aktuellen Leitlinien überein, sodass einzelne Diagnosen heute anders klassifiziert würden (z. B. Insomnie anstelle DSPS oder umgekehrt). Die Studie von Coppola et. al. wurde doppelt gezählt, da der darin enthaltene Fall mit Angelman-Syndrom gesondert ausgewertet wurde [47].

^bEine andere Autorengruppe zeigte in einem RCT, dass die Insomnie und einige Verhaltensvariablen bei 7 von 10 Kindern mit pharmakoresistenter Enzephalopathie durch einen Mix von Mozart-Melodien (2h/Tag) gebessert werden konnten [54]

für das vorgeschaltete Enzym zur Synthese von Melatonin aus Serotonin sowie für die Melatoninrezeptoren M1 und M2 kodieren. Mutationen bzw. Polymorphismen in diesen Genen scheinen bei einem Teil der untersuchten Patienten mit einem Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom (ADHS), Autismus oder intellektuellen Einschränkungen mit verminderter Melatoninsynthese und/oder -effektivität am Rezeptor assoziiert zu sein.

Zulassungen für das Kindes- und Jugendalter

In Österreich und in Deutschland liegt eine Zulassung für Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Insomnie bei Autismus bzw. Smith-Magenis-Syndrom vor (Retardpräparat 1 mg, 5 mg). In

Österreich ist Melatonin zusätzlich als individuell dosierbare Lösung (1 mg/ml in alkoholischer Lösung) sowie als Tablette (0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg in nicht retardierter Form) für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit Insomnie bei ADHS zugelassen. Schlüter hat eine Rezeptur für Tropfen ohne alkoholisches Lösungsmittel angegeben [16] In der Schweiz sind bis zum 18. Lebensjahr keine Melatoninpräparate zugelassen; im Off-Label-Use (OLU) können die Kosten für eine Melatoninmagistralrezeptur oder für ein Retardpräparat, das für Erwachsene ab dem 55. Lebensjahr zugelassen ist, im Zusammenhang mit einigen bestätigten angeborenen Erkrankungen (Geburtsgebrechen, die mit Ziffern kodiert werden und an definierte Zugangskriterien wie z. B. fachärztliche Diagnosestellung gebun-

den sind) nach vorheriger Antragstellung übernommen werden. Dies sind gemäß der „Verordnung über Geburtsgebrechen“ [17]:

- neurodegenerative Erkrankungen (z. B. GG-Ziffer 383),
- kongenitale Epilepsien, die über den Notfall hinaus mit Antiepileptika behandelt werden (GG-Ziffer 387),
- Hirnfehlbildungen (GG-Ziffer 381, heredodegenerative Erkrankungen des Nervensystems),
- schwere Sehbehinderung bei Kindern, die eine frei laufende innere Uhr aufweisen (z. B. GG-Ziffer 415),
- tuberöse Hirnsklerose (GG-Ziffer 487),
- ADHS beim Vorliegen mehrerer Merkmale, die kumulativ vorliegen sollen (GG-Ziffer 404) und

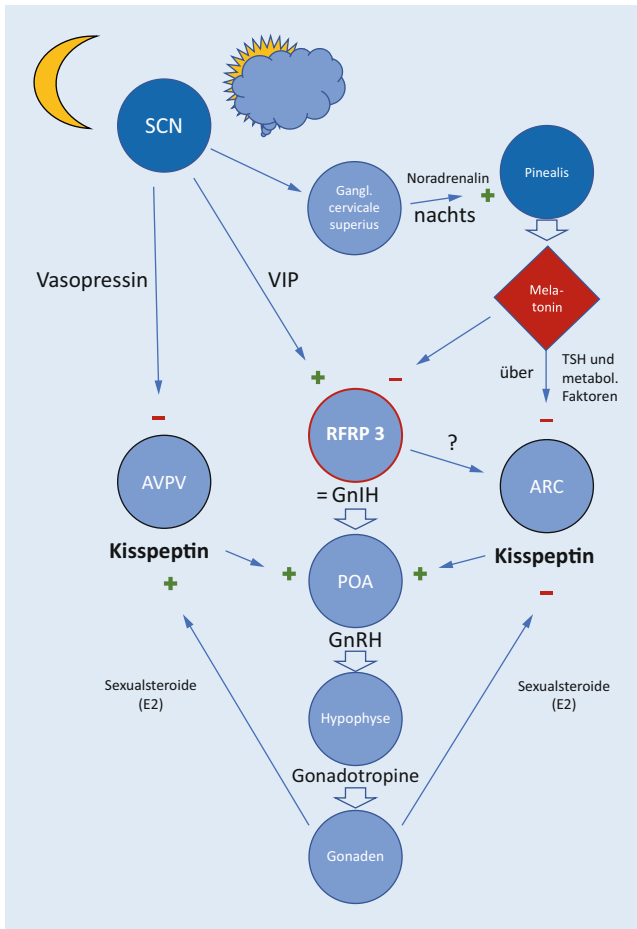


Abb. 2 ▲ Einfluss von Melatonin auf pubertätsauslösende Hormone. Regulationsmodell auf der Grundlage tierexperimenteller Daten zu verschiedenen Spezies. ARC Nucleus arcuatus, AVPV anteroventraler periventriculärer Nucleus, GnIH „gonadotropin-inhibiting hormone“, GnRH „gonadotropin-releasing hormone“, POA „preoptic area“ (präoptische Region), RFRP-3 „RFamide-related-peptide-3“, SCN „suprachiasmatic nucleus“ (Nucleus suprachiasmaticus), TSH thyreoidstimulierendes Hormon, VIP vasoaktive intestinale Peptid. Erklärungen s. Text. (Aus Paditz et al. [10]. Mit freundl. Genehmigung, © Prof. E. Paditz, alle Rechte vorbehalten; in Anlehnung an [64; 65])

- Autismus-Spektrum-Störungen, die fachärztlich diagnostiziert wurden (Kinder- und Jugendpsychiatrie, Neuropädiatrie oder Pädiatrie mit dem Schwerpunkt Entwicklungsdiagnostik) (GG-Ziffer 405).

Methodik

In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, welche randomisierten placebokontrollierten Studien zur Behandlung von Schlafstörungen im Kindes- und Jugendalter mit Melatonin vorliegen. Es handelt sich um Zwischenergebnisse der in Arbeit befindlichen, durch die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) koordinierten S2e-Leitlinie zum Einsatz von Melatonin

bei Schlafstörungen im Kindes- und Jugendalter [18]. Diese Leitlinie stellt eine Erweiterung und Vertiefung der Stellungnahme der Arbeitsgruppe Pädiatrie der Deutschen Gesellschaft für Schlaforschung und Schlafmedizin (DGSM) aus dem Jahr 2018 dar [19]. Zusätzlich wurde nach klinischen Fallserien gesucht, um Hinweise auf nachweisbare oder fehlende Effekte oraler Melatoningaben zu erfassen.

Zu der zeitweilig aktuellen Debatte, ob man Kindern Melatonin z.B. in Form von Gummibärchen geben sollte, ist bereits mehrfach Stellung bezogen worden [20, 21]. Aktuelle Angaben zur Pharmakokinetik und Toxikologie, einschließlich der aktuellen Berichte über einzelne Todesfälle bei Säuglingen und Kleinkindern im zeitlichen Zusammenhang mit einer Melatoninüber-

dosierung sowie zu Pinealustumoren im Kindes- und Jugendalter, liegen ebenfalls vor [10, 22].

Ergebnisse

Bisher sind 33 randomisierte kontrollierte Untersuchungen (RCT) zur Wirksamkeit der oralen Gabe von Melatonin in retardierter oder nichtretardierter Form im Vergleich zu Placebo zu finden [18]. Die Qualität dieser RCT ist heterogen [18]. In **Tab. 1** wird ein orientierender Eindruck vermittelt, wie viele RCT pro Diagnose vorliegen (**Tab. 1**).

Hinweise auf die Wirksamkeit von oralen Melatoningaben wurden in einigen Fallberichten bzw. -serien dokumentiert. Diese betrafen Patienten mit dem Smith-Magenis-Syndrom, blinde Kinder, die Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Störung (Non-24) und 2 von 10 Fällen mit „X-linked alpha thalassaemia mental retardation (ATR-X) syndrome“. Auf der Grundlage von Eltern-Reports fanden sich fragliche Hinweise bei CHARGE-Syndrom (C: Klobom des Auges, H: Herzfehler, A: Atresie der Choanen, R: retardiertes Längenwachstum und Entwicklungsverzögerung, G: Genitalfehlbildung und E: Ohrfehlbildungen), Sanfilippo-Syndrom und Williams-Syndrom sowie bei REM-Schlaf-bezogener Bewegungsstörung („rapid eye movement behavior disorder“, RBD).

Jan et al. berichteten über ein 12-jähriges Mädchen mit Asperger-Syndrom, Schlafphasenverschiebung und heftigem Pavor nocturnus, der bereits 2 Tage nach abendlichen Gaben von 5 mg Melatonin für mehrere Monate sistierte [55]. In einem aktuellen Review zur Behandlung des Pavor nocturnus wird dieser Fallbericht erwähnt; eine Empfehlung als therapeutische Option wird daraus aber nicht abgeleitet. Bei Kindern und Jugendlichen mit „fetal alcohol spectrum disorder“ (FASD) sowie Cockayne-Syndrom liegen häufig Ein- und Durchschlafstörungen sowie Hinweise auf eine verminderte oder verzögerte Melatoninsekretion vor, sodass vorbehaltlich noch ausstehender Interventionsstudien vermutet werden kann, dass auch diese Kinder und Jugendlichen von abendlichen Melatoningaben profitieren [56–61].

Zu folgenden Diagnosen gibt es bisher keine Hinweise zu Störungen der Melatoninsekretion oder zur Wirksamkeit von Melatoningaben bei Schlafstörungen im Kindes- und Jugendalter: Alpträume, Somnambulismus, Restless-Legs-Syndrom (RLS), „SATB2-associated syndrome“, Potocki-Lupski-Syndrom, Down-Syndrom, Prader-Willi-Syndrom sowie bei Regulationsstörungen im Säuglings- und Kleinkindalter. Ucuncu Egili et al. wiesen jedoch kürzlich nach, dass Säuglingskoliken mit verminderten Melatoninkonzentrationen im Schlaf assoziiert sein können [62]. Da gestillte Säuglinge mütterliches Melatonin aufnehmen und derartige Störungen seltener haben, kann angenommen werden, dass aus Nachtmilch hergestellte Formulanahrung [14] vergleichbare Effekte hat.

Dosierung zur Behandlung von nichtorganischen Schlafstörungen

Sofern eine der oben genannten Indikationen für einen Behandlungsversuch mit einer oralen Melatoninformulierung vorliegt sowie ärztliche Hinweise zur Schlafhygiene und an kognitiver Verhaltenstherapie (KVT) orientierte Interventionen keinen Effekt hatten, sollte eine möglichst geringe Melatoninmenge (< 1 mg/Dosis für Erwachsene, [63]) gegeben werden. Das heißt, Kinder erhalten je nach Alter und Körpergewicht 0,25–0,5 mg/Dosis eines nichtretardierten Präparats etwa 3–5 h vor dem Zubettgehen. Van Geijlswijk et al. [25] verabreichten in ihrer Dosisfindungsstudie aus dem Jahr 2010 sechs- bis 19-jährigen Kindern und Jugendlichen stufenweise gesteigerte Dosierungen von 0,05–0,25 mg/kgKG ($\hat{=}$ 1,60–4,39 mg/Dosis) im Zeitfenster von 18:00 bis 20:15 Uhr oral. Die Autoren konnten zeigen, dass die geringste verwendete Dosis besser wirksam war, wenn diese mit diesem größerem zeitlichen Abstand vor dem Zubettgehen verabreicht wurde.

Bei Kindern und Jugendlichen mit Smith-Magenis-Syndrom sollte die bei diesem Leiden vorliegende endogene Melatonausschüttung am Tage zusätzlich durch die morgendliche Gabe eines zugelassenen β -Blockers gebremst werden, falls diesbezüglich keine Kontraindikationen bestehen.

Effekte des Melatonins können z.T. bereits nach den ersten Gaben oder auch erst nach 2 Wochen gesehen werden [44, 45]. Eine zusätzliche Lichttherapie kann diese Effekte verstärken [45]. Deshalb sollten ärztliche Kontrollen und Dosisanpassungen mit Verminderung oder Erhöhung bis zu 1–3–5 mg/Dosis abends erst nach diesem Zeitraum in Betracht gezogen werden. Eine Behandlungszeit von 4 Wochen scheint zu kurz zu sein. Die abendliche Dosis von 3 mg Melatonin wurde in der Untersuchung von van Maanen et al. (2017) bei 10-jährigen Kindern mit „delayed sleep phase syndrome“ (DSPS) und Insomniebeschwerden als zu hoch eingeschätzt, da diese Dosis mit einer Zunahme nächtlicher Wachperioden verbunden war [32]. Fallserien scheinen darauf hinzuweisen, dass bei Kindern mit Insomnie und Angelman-Syndrom bereits niedrige Melatindosen von 0,3 mg wirksam und ausreichend sind; diese führten zu sehr hohen Melatinkonzentrationen.

Liegen Hinweise auf positive Melatoneffekte vor, sollte nach 6 Monaten Behandlungsdauer ein Auslassversuch von mindestens 2 Wochen erfolgen. Eine Wash-out-Zeit von einer Woche erscheint zu kurz, um die Effekte externer Melatoningaben zu egalisieren [26].

» Nach 6 Monaten Behandlungsdauer sollte ein Auslassversuch von mindestens 2 Wochen erfolgen

Da Daten zu Langzeiteffekten fehlen und Hinweise auf mögliche endokrine Nebenwirkungen u.a. auf den Pubertätseintritt vorliegen, sollte im Kindes- und Jugendalter nicht länger als 6 (bis 12) Monate mit Melatonin behandelt werden. Nach dieser Zeit und einem mindestens zweiwöchigen Auslassversuch sollte die Indikation erneut kritisch geprüft werden.

Der Einfluss von Melatonin auf pubertätsauslösende Hormone ist in **Abb. 2** schematisch dargestellt. Innerhalb der Fortpflanzungsfähigkeit scheinen „RFamide-related-peptide-3“ (RFRP-3)-Neurone im Hypothalamus eine zentrale Rolle zu spielen. Rfamide-related-peptide-3 ist ein aktueller Begriff für das „gonadotropin-inhibiting hormone“ (GnIH). Die Aktivierung dieser Neurone führt zur Stimulation der präoptischen Region (POA)

mit Ausschüttung von „gonadotropin-releasing hormone“ (GnRH) und Stimulation der Hypophyse zur Bildung von Gonadotropinen. Von dort erfolgen Rückkopplungen zu dem erst in den letzten Jahren entdeckten Neuropeptid Kisspeptin, das über eine POA-/GnRH-Stimulation wesentlichen Einfluss auf die Auslösung der Pubertät zu haben scheint. Kisspeptin wird insbesondere im Nucleus arcuatus (ARC) und im anteroventralen periventriculären Nucleus (AVPV) gebildet. Die beiden Effektoren Vasopressin und das vasoaktive intestinale Peptid (VIP) der Master-Clock, des SCN, wirken hemmend bzw. aktivierend auf die Kisspeptinsynthese im AVPV bzw. auf die RFRP-3-Aktivität. Gleichzeitig stimuliert SCN bei Wegfall des Lichts das Ganglion cervicale superius mit konsekutiver Noradrenalinabgabe an die Zirbeldrüse, in der damit die Melatonsynthese und -sekretion ausgelöst werden. Melatonin scheint einen direkt supprimierenden Effekt auf die RFRP-3-Neuronen zu haben. Zusätzlich gibt es Hinweise auf indirekte Melatoneffekte auf die Kisspeptinsynthese im ARC, die über metabolische Melatoneffekte und über thyreoidstimulierendes Hormon (TSH) vermittelt werden [64; 65].

Da die oben genannte geringe Dosierung derzeit nur über eine individuell zubereitete Rezeptur außerhalb der Zulassung oder über die in Österreich zugelassenen Melatoninpräparate möglich ist, kann in Deutschland alternativ auf das Retardpräparat ab 1 mg Melatonin ausgewichen werden. Für das in Deutschland und Österreich für Kinder mit Autismus-Spektrumstörung oder Smith-Magenis-Syndrom ab dem 2. bis 18. Lebensjahr zugelassene Retardpräparat mit 1 mg Melatonin wird durch den Hersteller empfohlen, dass die orale Gabe 30–60 min vor dem Schlafen erfolgen sollte. Es sollte berücksichtigt werden, dass diese Tabletten 8,32 mg Laktose/Tbl. enthalten. Die in Österreich zugelassenen Tropfen enthalten 150 mg/ml Propylenglycol. In allen anderen Fällen sollten die Eltern sowie alle Kinder und Jugendlichen im einwilligungsfähigen Alter darauf aufmerksam gemacht werden, dass die Verordnung außerhalb der Zulassung als Off-Label-Use (OLU) erfolgt und die Frage der Kostenerstattung jeweils individu-

ell mit der zuständigen Kasse abgestimmt werden sollte.

Nebenwirkungen und Komplikationen

Bisher galt Melatonin bis auf leichte Nebenwirkungen wie z.B. gelegentliche Kopfschmerzen als gut verträglich. Kürzlich ist jedoch im zeitlichen Zusammenhang mit Überdosierungen im 1. und 2. Lebensjahr über mehrere Todesfälle berichtet worden [10; 66].

» Todesfälle im zeitlichen Zusammenhang mit Überdosierungen im 1. und 2. Lebensjahr wurden berichtet

Diese lassen u.a. vermuten, dass in dieser Altersgruppe weitere Abbauewege über den Kynuraminstoffwechsel, die bislang nicht ausreichend untersucht worden sind, eine Rolle spielen [10].

Melatonin hat nicht nur chronobiologische Effekte als schlafförderndes Hormon. Zahlreiche weitere Wirkungen beziehen sich auf immunologische Effekte, auf das hypothalamisch-hypophysär-gonadale System (■ Abb. 2), auf die Wachstumshormonachse, die Schilddrüse, die Temperaturregulation, kardiale und mesenteriale Gefäßregulationen, den Augeninnendruck, die Synthese von Glukokortikoiden sowie die Beeinflussung von Redoxpotenzialen u. a. [10, 67].

Fazit für die Praxis

- Melatonin ist ein stark wirksames Hormon, das bei Dunkelheit in der Zirbeldrüse (Glandula pinealis) synthetisiert sowie pulsatil ins Blut und ins Gehirn sezerniert wird.
- An eine Behandlung mit Melatonin kann beim Vorliegen folgender 4 Bedingungen gedacht werden:
 - a) Es existieren Hinweise auf nichtorganische Ein- oder Durchschlafstörungen sowie
 - b) in der Anamnese und in der klinisch-neurologischen Untersuchung bestehen keine Auffälligkeiten wie Schwindel, anhaltende oder rezidivierende Kopfschmerzen und Erbrechen, Sehstörungen, Polyurie, Polydipsie u. a., die eine bildgebende Diagnostik (kraniale Magnetresonanztomographie, cMRT) nach sich ziehen sollten sowie
 - c) Hinweise zur Schlafhygiene und verhaltenstherapeutische Interventionen hat-

ten keinen Effekt auf die Schlafstörung sowie

d) es besteht eine Diagnose, zu der Randomized Controlled Trials (RCT) oder Fallberichte bzw. -serien mit Hinweisen auf die Wirksamkeit einer Behandlung mit Melatonin vorliegen.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. med. Ekkehart Paditz
Zentrum für Angewandte Prävention®
Blasewitzer Str. 41, 01307 Dresden,
Deutschland
praxis@paditz.eu

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. E. Paditz ist seit 20.07.2023 Inhaber einer Patentanmeldung, die im Beitrag zitiert wird [14]. E. Paditz ist Geschäftsführender Gesellschafter der kleanthes Verlag für Medizin und Prävention GmbH & Co. KG in Dresden, siehe www.kleanthes.de, und gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W (1958) Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc* 80:2587–2587
2. McArthur AJ, Budden SS (1998) Sleep dysfunction in rett syndrome: a trial of exogenous melatonin treatment. *Dev Med Child Neurol* 40:186–192
3. Palm L, Blennow G, Wetterberg L (1991) Correction of non-24-hour sleep/wake cycle by melatonin in a blind retarded boy. *Ann of Neurol* 29:336–339
4. Illnerova H, Buresova M, Presl J (1993) Melatonin rhythm in human milk. *J Clin Endocrinol Metab* 77:838–841
5. Fernstrom JD (2005) Branched-chain amino acids and brain function. *J Nutr* 135:1539s–1546s
6. Steinberg LA, O'Connell NC, Hatch TF, Picciano MF, Birch LL (1992) Tryptophan intake influences infants' sleep latency. *J Nutr* 122:1781–1791
7. Markus CR, Jonkman LM, Lammers JH, Deutz NE, Messer MH, Rigtering N (2005) Evening intake of alpha-lactalbumin increases plasma tryptophan availability and improves morning alertness and brain measures of attention. *Am J Clin Nutr* 81:1026–1033
8. Paditz E, Erler T, Kirchhoff F, Schlarb A (2019) Melatonin im Kindes- und Jugendalter. *Kinderärztl Prax* 6:402–406
9. Gupta BB, Spessert R, Vollrath L (2005) Molecular components and mechanism of adrenergic signal transduction in mammalian pineal gland: regulation of melatonin synthesis. *IJEB* 43:115–149
10. Paditz E, Renner B, Bauer M (2023) Melatoninstoffwechsel im Kindes- und Jugendalter. In: Schneider B, Aschmann-Mühlhans D (Hrsg) *Aktuelle Kinderschlafmedizin 2023*. kleanthes, Dresden, S 40–62
11. Gobbi G, Comai S (2019) Differential function of melatonin MT1 and MT2 receptors in REM and NREM sleep. *Front Endocrinol* 10:87
12. Sandyk R (1992) Melatonin and maturation of REM sleep. *Int J Neurosci* 63:105–114
13. Eriksson L, Valtonen M, Laitinen JT, Paananen M, Kaikkonen M (1998) Diurnal rhythm of melatonin in bovine milk: pharmacokinetics of exogenous melatonin in lactating cows and goats. *Acta Vet Scand* 39:301–310
14. Paditz E (2023) Chronobiologische Säuglingsnahrung und Verfahren zu deren Herstellung. WIPO/PCT/WO2023134856A1 v. 20.07.2023. <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/080123321/publication/WO2023134856A1?q=Paditz>
15. Paredes SD, Barriga C, Reiter RJ, Rodríguez AB (2009) Assessment of the potential role of tryptophan as the precursor of serotonin and melatonin for the aged sleep-wake cycle and immune function: streptopelia risoria as a model. *Int J Tryptophan Res* 2:23–36
16. Schlüter B (2020) *Frei verkäufliche Melatoninzubereitungen sind keine Arzneimittel*. *Kinderärztliche Praxis* 91 (2): 88. <https://www.kinderaerztliche-praxis.de/a/leserbrief-frei-verkaeuflliche-melatoninzubereitungen-sind-keine-arzneimittel-2141492>
17. Geburtsgebrechen-Verordnung GgV-EDI: [https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2021/708/desowie IV-Rundschreiben Nr. 390: https://sozialversicherungen.admin.ch/de/d/12270/download](https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2021/708/desowie-IV-Rundschreiben-Nr-390)
18. Paditz E, Kirchhoff F, Quante M, Rohrer T, Erler T, Schlarb A, Ipsiroglu O, Rona Z, Dück A, Cajochen C, Datta A, Fölster-Holst R, Landgraf M, Renner B,

Antonich M, Waldmann W, Kerzel S, Wiater A, Hahn G, Schneider B, Hödlmoser K (externe Gutachterin), Bauer M (externer Gutachter), Hardeland R (externer Experte): Indikationen für Melatonin als schlafförderndes Mittel bei Schlafstörungen im Kindes- und Jugendalter. S2e-Leitlinie AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), DGSM (Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin), DGKJ (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin), DGKJP (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik u. Psychotherapie), DGKED (Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie), ÖGKJ (Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde), ÖGSM (Österreichische Gesellschaft für Schlafmedizin und Schlafforschung), SGSSC (Schweizerische Gesellschaft für Schlafforschung, Schlafmedizin und Chronobiologie), DDG (Deutsche Dermatologische Gesellschaft, angefragt), GNP (Gesellschaft für Neuropädiatrie, DGKliPha (Deutsche Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie), GPR (Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie), BSD (Bundesverband Schlafapnoe und Schlafstörungen Deutschland). AWMF, Nr 063-005 (Anmeldung v 03.09.2022).

19. Kirchoff F, Paditz E, Erler T, Kerzel S, Eichholz S, Schlarb A, Schneider B (2018) Einsatz von Melatonin bei Kindern mit Schlafstörungen – Stellungnahme der Arbeitsgruppe Pädiatrie der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V. (DGSM). In: Erler T, Paditz E (Hrsg) Zeit Alter Schlaf. Aktuelle Kinderschlafmedizin 2018. kleanthes, Dresden, S68–82
20. Quante M Fragwürdiger TikTok-Trend. Melatonin-Gummibärchen für Kinder zum Einschlafen? Medizinerin warnt vor Folgen. Interview mit PD Dr. med. Mirja Quante aus Tübingen v. 02.08.2022. FOCUS. https://www.focus.de/familie/kindergesundheit/tiktok-trend-melatonin-gummibaerchen-sollen-kinder-schnell-einschlafen-lassen-es-haut-sie-um_id_128081868.html 2022
21. Schuster N: Melatonin. Bei Kindern oft nicht die beste Wahl. Immer mehr Menschen greifen bei Schlafstörungen zu Nahrungsergänzungsmitteln mit Melatonin. Bei Kindern sollte die Ursachensuche an erster Stelle stehen. Interview mit Prof. Dr. med. Ekkehart Paditz. Pharmazeutische Zeitung (online 12.01.2023) 2023.
22. Paditz E, Hahn G (2023) Schlafstörungen infolge von Pinealustumoren im Kindes- und Jugendalter. In: Schneider B, Aschmann-Mühlhans D (Hrsg) Aktuelle Kinderschlafmedizin 2023. kleanthes, Dresden, S63–80
23. Smits MG, Nagtegaal EE, van der Heijden J, Coenen AM, Kerkhof GA (2001) Melatonin for chronic sleep onset insomnia in children: a randomized placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 16:86–92
24. Smits MG, van Stel HF, van der Heijden K, Meijer AM, Coenen AM, Kerkhof GA (2003) Melatonin improves health status and sleep in children with idiopathic chronic sleep-onset insomnia: a randomized placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42:1286–1293
25. van Geijlswijk IM, van der Heijden KB, Egberts AC, Korzilius HP, Smits MG (2010) Dose finding of melatonin for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia: an RCT. *Psychopharmacology* 212:379–391
26. Eckerberg B, Lowden A, Nagai R, Akerstedt T (2012) Melatonin treatment effects on adolescent students' sleep timing and sleepiness in a pla-

Melatonin for sleep disorders in childhood and adolescence

State of research: To date 33 randomized controlled trials (RCT) of varying quality on the effects of oral melatonin administration in comparison to placebo in children and adolescents aged 2–18 years are available, which are presented in this review with respect to the diagnosis groups. In addition, case reports or case series are available for some diseases.

Notes on prescription: From these clinical data, orienting recommendations on dosage, time of administration and duration of treatment are derived. The current status of marketing authorization in Germany, Austria and Switzerland (D-A-CH) is referred to.

Side effects and complications: Doses as low as possible and several weeks of discontinuation testing are recommended to enable resetting of the melatonin receptors. So far insufficient data on long-term effects are available, which could also relate to the triggering of puberty. Furthermore, deaths in infants and young children have recently been reported in temporal association with substantial overdoses of melatonin.

Differential diagnostics in advance: Before starting treatment, a detailed medical history and neurological status should be ascertained (especially with respect to visual disturbances, headaches, dizziness, polyuria, polydipsia) so that clinically significant pineal cysts, pineal tumors and suprasellar tumors are not overlooked.

Keywords

Administration and dosage · Duration of treatment · Toxicity · Pineal gland · Randomized controlled trial

- cebo-controlled crossover study. *Chronobiol Int* 29:1239–1248
27. Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, Ridderinkhof KR, Gunning WB (2007) Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46:233–241
28. Mohammadi MR, Mostafavi SA, Keshavarz SA, Eshraghian MR, Hosseinzadeh P, Hosseinzadeh-Attar MJ, Kooshesh SM, Chamari M, Akhondzadeh S (2012) Melatonin effects in methylphenidate treated children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized double blind clinical trial. *Iran J Psychiatry* 7:87–92
29. Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM, Rea KJ, Freeman RD (2006) Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45:512–519
30. Jain SV, Horn PS, Simakajornboon N, Beebe DW, Holland K, Byars AW, Glauser TA (2015) Melatonin improves sleep in children with epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Sleep Med* 16:637–644
31. Barlow KM, Kirk V, Brooks B, Esser MJ, Yeates KO, Zemek R, Kirton A, Mikrogianakis A, MacMaster F, Nettel-Aguirre A, Hutchison J, Turley B, Cameron C, Hill M, Boyd R, Dewey D (2021) Efficacy of melatonin for sleep disturbance in children with persistent post-concussion symptoms: secondary analysis of a randomized controlled trial. *J Neurotrauma* 38:950–959
32. van Maanen A, Meijer AM, Smits MG, van der Heijden KB, Oort FJ (2017) Effects of melatonin and bright light treatment in childhood chronic sleep onset insomnia with late melatonin onset: a randomized controlled. *Study Sleep* 40:
33. 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 (2016) Melatonin supplementa-
- tation for children with atopic dermatitis and sleep disturbance: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 170:35–42
34. Taghavi Ardakani A, Farrehi M, Sharif MR, Ostadmohammadi V, Mirhosseini N, Kheirkhah D, Moosavi SGA, Behnejad M, Reiter RJ, Asemi Z (2018) The effects of melatonin administration on disease severity and sleep quality in children with atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol* 29:834–840
35. Garstang J, Wallis M (2006) Randomized controlled trial of melatonin for children with autistic spectrum disorders and sleep problems. *Child Care Health Dev* 32:585–589
36. Wright B, Sims D, Smart S, Alwazeer A, Alderson-Day B, Allgar V, Whitton C, Tomlinson H, Bennett S, Jardine J, McCaffrey N, Leyland C, Jakeman C, Miles J (2011) Melatonin versus placebo in children with autism spectrum conditions and severe sleep problems not amenable to behaviour management strategies: a randomised controlled crossover trial. *J Autism Dev Disord* 41:175–184
37. Cortesi F, Giannotti F, Sebastiani T, Panunzi S, Valente D (2012) Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. *J Sleep Res* 21:700–709
38. Schroder CM, Malow BA, Maras A, Melmed RD, Findling RL, Bredly J, Nir T, Shahmoon S, Zisapel N, Gringras P (2019) Pediatric prolonged-release melatonin for sleep in children with autism spectrum disorder: impact on child behavior and caregiver's quality of life. *J Autism Dev Disord* 49:3218–3230
39. Malow BA, Findling RL, Schroder CM, Maras A, Bredly J, Nir T, Zisapel N, Gringras P (2021) Sleep, growth, and puberty after 2 years of prolonged-release melatonin in children with

- autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 60:252–261 (e253)
40. Hayashi M, Mishima K, Fukumizu M, Takahashi H, Ishikawa Y, Hamada I, Sugioka H, Yotsuya O, Yamashita Y (2022) Melatonin treatment and adequate sleep hygiene interventions in children with autism spectrum disorder: a randomized controlled trial. *J Autism Dev Disord* 52:2784–2793
 41. Wirojanan J, Jacquemont S, Diaz R, Bacalman S, Anders TF, Hagerman RJ, Goodlin-Jones BL (2009) The efficacy of melatonin for sleep problems in children with autism, fragile X syndrome, or autism and fragile X syndrome. *J Clin Sleep Med* 5:145–150
 42. Gringras P, Nir T, Breddy J, Frydman-Marom A, Findling RL (2017) Efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 56:948–957 (e944)
 43. Wasdell MB, Jan JE, Bomben MM, Freeman RD, Rietveld WJ, Tai J, Hamilton D, Weiss MD (2008) A randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities. *J Pineal Res* 44:57–64
 44. Wilhelmsen-Langeland A, Saxvig IW, Pallesen S, Nordhus IH, Vedaa O, Lundervold AJ, Bjorvatn B (2013) 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. *J Biol Rhythms* 28:306–321
 45. Saxvig IW, Wilhelmsen-Langeland A, Pallesen S, Vedaa O, Nordhus IH, Bjorvatn B (2014) A randomized controlled trial with bright light and melatonin for delayed sleep phase disorder: effects on subjective and objective sleep. *Chronobiol Int* 31:72–86
 46. Dodge NN, Wilson GA (2001) Melatonin for treatment of sleep disorders in children with developmental disabilities. *J Child Neurol* 16:581–584
 47. Coppola G, Iervolino G, Mastro Simone M, La Torre G, Ruiu F, Pascotto A (2004) Melatonin in wake-sleep disorders in children, adolescents and young adults with mental retardation with or without epilepsy: a double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. *Brain Dev* 26:373–376
 48. Appleton RE, Jones AP, Gamble C, Williamson PR, Wiggs L, Montgomery P, Sutcliffe A, Barker C, Gringras P (2012) The use of Melatonin in children with neurodevelopmental disorders and impaired sleep: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel study (MENDS). *Health Technol Assess (Winchester, England)* 16:i–239
 49. Gringras P, Gamble C, Jones AP, Wiggs L, Williamson PR, Sutcliffe A, Montgomery P, Whitehouse WP, Choonara I, Allport T, Edmond A, Appleton R (2012) Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: randomised double masked placebo controlled trial. *BMJ* 345:e6664
 50. O'Callaghan FJ, Clarke AA, Hancock E, Hunt A, Osborne JP (1999) Use of melatonin to treat sleep disorders in tuberous sclerosis. *Dev Med Child Neurol* 41:123–126
 51. Hancock E, O'Callaghan F, Osborne JP (2005) Effect of melatonin dosage on sleep disorder in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 20:78–80
 52. Braam W, Didden R, Smits MG, Curfs LM (2008) Melatonin for chronic insomnia in angelman syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 23:649–654
 53. Myers KA, Davey MJ, Ching M, Ellis C, Grinton BE, Rothen A, Lightfoot PA, Scheffer IE (2018) Randomized controlled trial of melatonin for sleep disturbance in dravet syndrome: the DREAMS study. *J Clin Sleep Med* 14:1697–1704
 54. Coppola G, Operto FF, Caprio F, Ferraioli G, Pisano S, Viggiano A, Verrotti A (2018) Mozart's music in children with drug-refractory epileptic encephalopathies: comparison of two protocols. *Epilepsy Behav*: E&B 78:100–103
 55. Jan JE, Freeman RD, Wasdell MB, Bomben MM (2004) „A child with severe night terrors and sleep-walking responds to melatonin therapy“. *Developmental medicine and child neurology* 46:789
 56. Paditz E (2012) Melatonin? In: Paditz E: Schlafstörungen bei Kindern mit FASD – Häufigkeit, Ursachen und Praxistipps. In: Paditz E, Ipsiroglu O, FASD Deutschland (Hrsg) FASD 2011. Facetten eines Syndroms 13. Fachtagung in Neumünster 23–24.09.2011. kleanthes, Dresden, S82–85
 57. Goril S, Zalai D, Scott L, Shapiro CM (2016) Sleep and melatonin secretion abnormalities in children and adolescents with fetal alcohol spectrum disorders. *Sleep Med* 23:59–64
 58. Ipsiroglu OS (2012) FASD und Schlaf-Störungen – ein transdisziplinärer Zugang. Beurteilungskriterien für Eltern, Ärzte und Therapeuten im niedergelassenen Bereich. In: Paditz E, Ipsiroglu OS, FASD Deutschland (Hrsg) FASD 2011. Facetten eines Syndroms. 13. Fachtagung in Neumünster 23.–24.09.2011. kleanthes, Dresden, S 93–110
 59. Ipsiroglu OS, Carey N, Collet JP, Fast D, Garden J, Jan JE (2012) De-medicalizing sleep: sleep assessment tools in the community setting for clients (patients) with FASD & Prenatal substance exposure. *NOFAS-UK: fetal alcohol. Forum*: 33–41
 60. Ipsiroglu OS, McKellin WH, Carey N, Look C (1982) „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. *Soc Sci Med* 2013(79):76–83
 61. Ipsiroglu OS, Wind K, Hung YA, Berger M, Chan F, Yu W, Stockler S, Weinberg J (2019) Prenatal alcohol exposure and sleep-wake behaviors: exploratory and naturalistic observations in the clinical setting and in an animal model. *Sleep Med* 54:101–112
 62. Ucuncu Egeli T, Tufekci KU, Ural C, Durur DY, Tuzun Erdogan F, Cavdar Z, Genc S, Keskinoglu P, Duman N, Ozkan H (2023) A new perspective on the pathogenesis of infantile colic: is infantile colic a biorhythm disorder? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 77:171–177
 63. Hardeland R (2021) Divergent importance of chronobiological considerations in high- and low-dose melatonin therapies. *Diseases (Basel, Switzerland)* 9:1–16
 64. Simonneaux V, Ancel C, Poirel VJ, Gauer F (2013) Kisspeptins and RFRP-3 act in concert to synchronize rodent reproduction with seasons. *Front Neurosci* 7:22
 65. Angelopoulou E, Quignon C, Kriegsfeld LJ, Simonneaux V (2019) Functional implications of RFRP-3 in the central control of daily and seasonal rhythms in reproduction. *Front Endocrinol* 10:183
 66. Boutin JA, Kennaway DJ, Jockers R. (2023) Melatonin: Facts, Extrapolations and Clinical Trials. *Biomolecules* 13(6):943
 67. Gheban BA, Rosca IA, Crisan M (2019) The morphological and functional characteristics of the pineal gland. *Med Pharm Reports* 92:226–234
- nungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeich-