



Effekte pharmakologischer und kognitiv-behavioraler Therapie von Schlafstörungen im Kindes- und Jugendalter

Prof. Dr. Dr. habil. Carmen M. Schröder, MD, PhD

Professorin für Kinder – und Jugendpsychiatrie & *European Board Certified Sleep Expert*

Leiterin der Abteilung für Kinder – und Jugendpsychiatrie, Universitätskliniken Strasbourg, Frankreich

Leiterin des Exzellenz-Zentrums für Autismus und Neuroentwicklungsstörungen [STRAS&ND](#)

Präsidentin, European Union for Medical Specialists – Child and Adolescent Psychiatry ([UEMS-CAP](#))

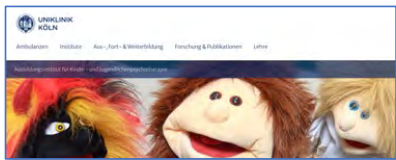
Bureau, European Society for Child and Adolescent Psychiatry ([ESCAP](#))

Treasurer, International Association of Child and Adolescent Psychiatry ([IACAPAP](#))

CIRCSom, Internationales Forschungszentrum für ChronoSomnologie, Strasbourg

CNRS UPR 3212, Institut für zelluläre und integrative Neurowissenschaften, Strasbourg

Universitätskliniken und Medizinische Fakultät, Strasbourg, Frankreich



e-Köln, 19.02.2025





BEYOND NATURE & NURTURE



SFPEADA

ESCAP
European Society for Child
and Adolescent Psychiatry

2025

21st International Congress, June 29 - July 1

www.ESCAP2025.eu

Short introduction of clinical and research setting

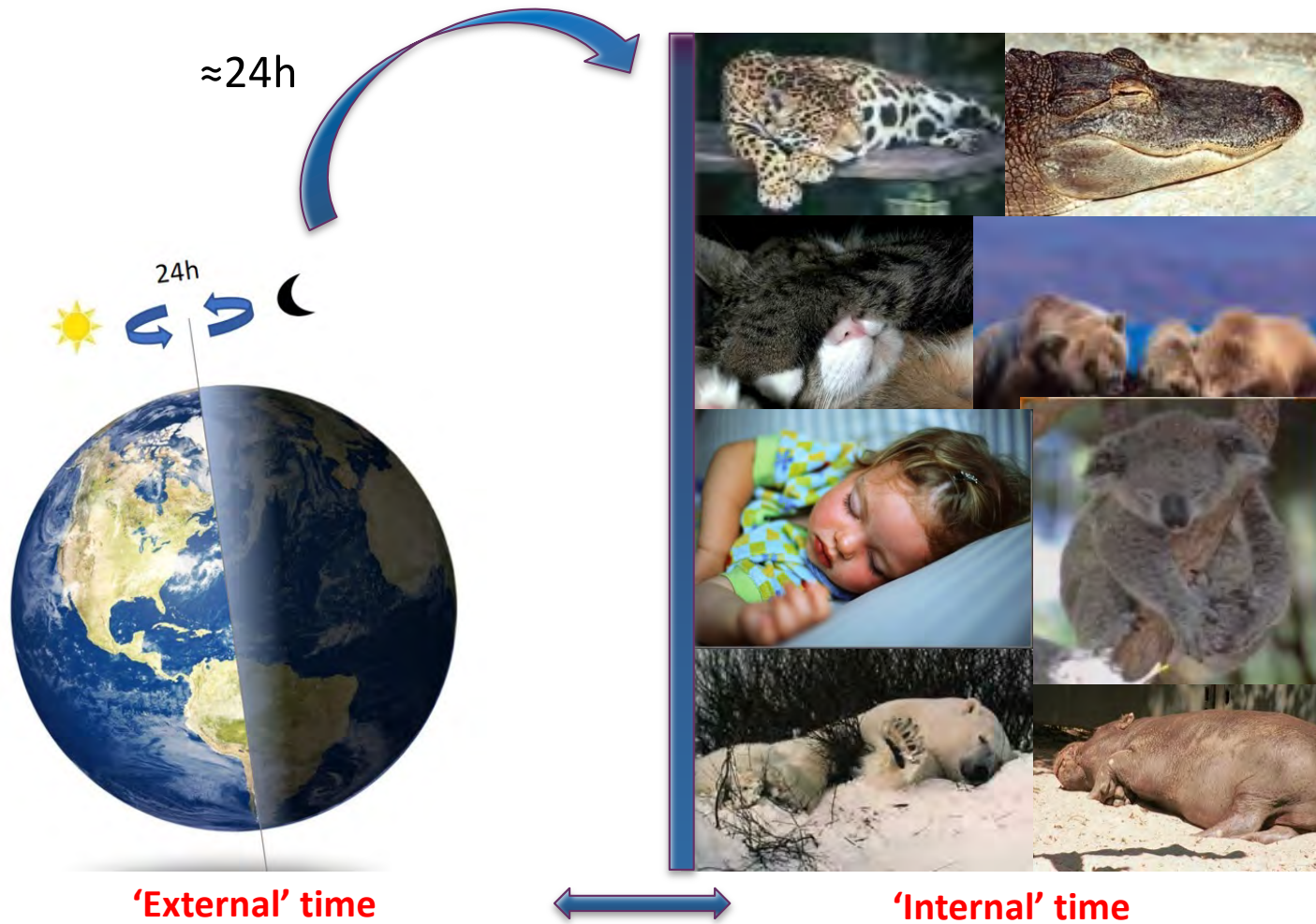


Research Axis CAP disorders
Autism / NDD
Psychotrauma



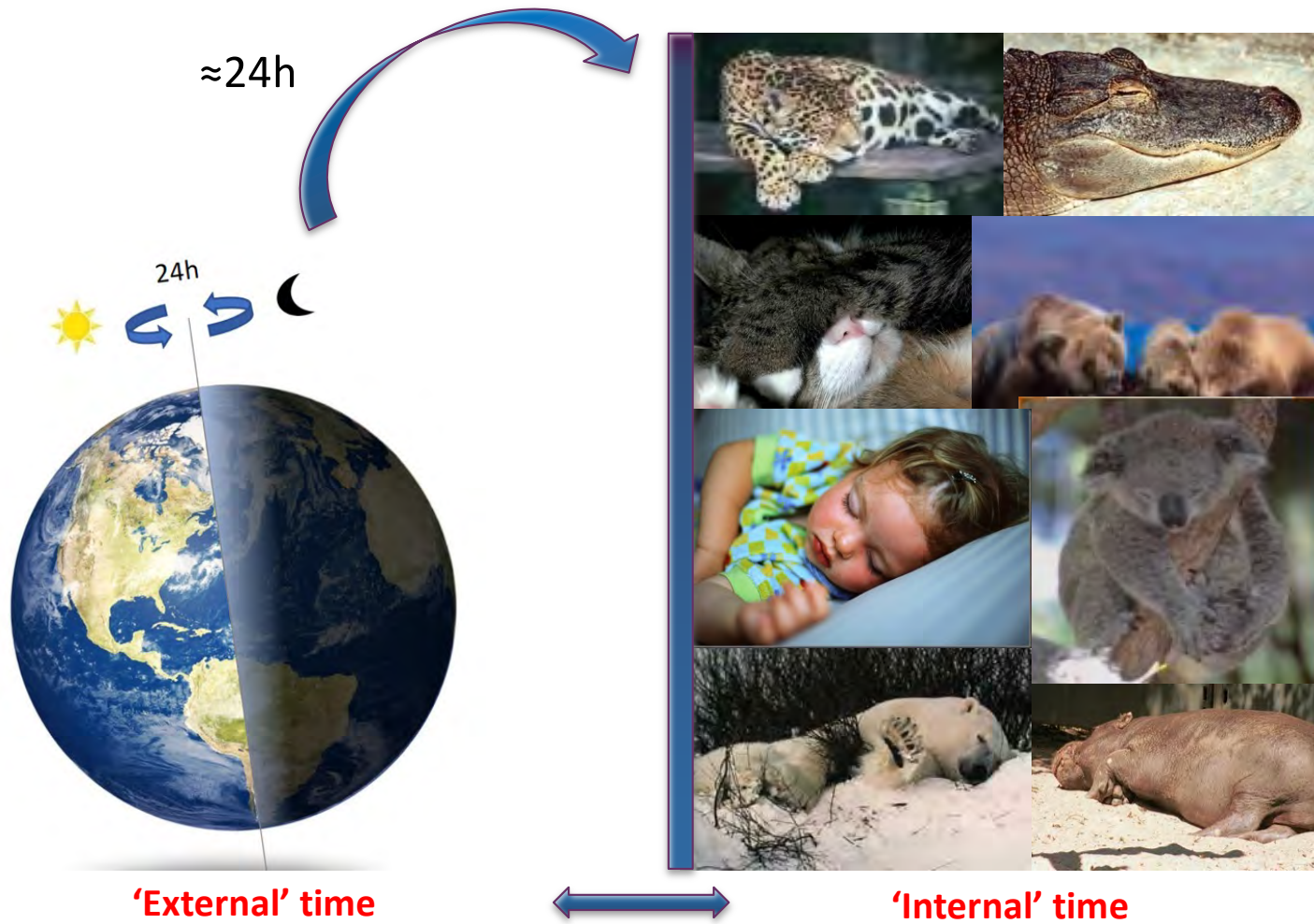
Research Axis
Sleep / Circadian Rhythms

+ The sleep-wake rhythm is a circadian rhythm



+

« Social jetlag »



- + The sleep-wake rhythm is a circadian rhythm



+ The sleep-wake rhythm is a circadian rhythm



Roles of sleep

- ✓ Energy restoration
- ✓ Elimination of « detritus » (neuronal garbage)
- ✓ Reduction of accumulating DNA damage
- ✓ Brain maturation (development)
- ✓ Memory consolidation (learning, brain plasticity)
- ✓ Mood and emotional regulation
- ✓ Immune balance
- ✓ Hormonal balance...

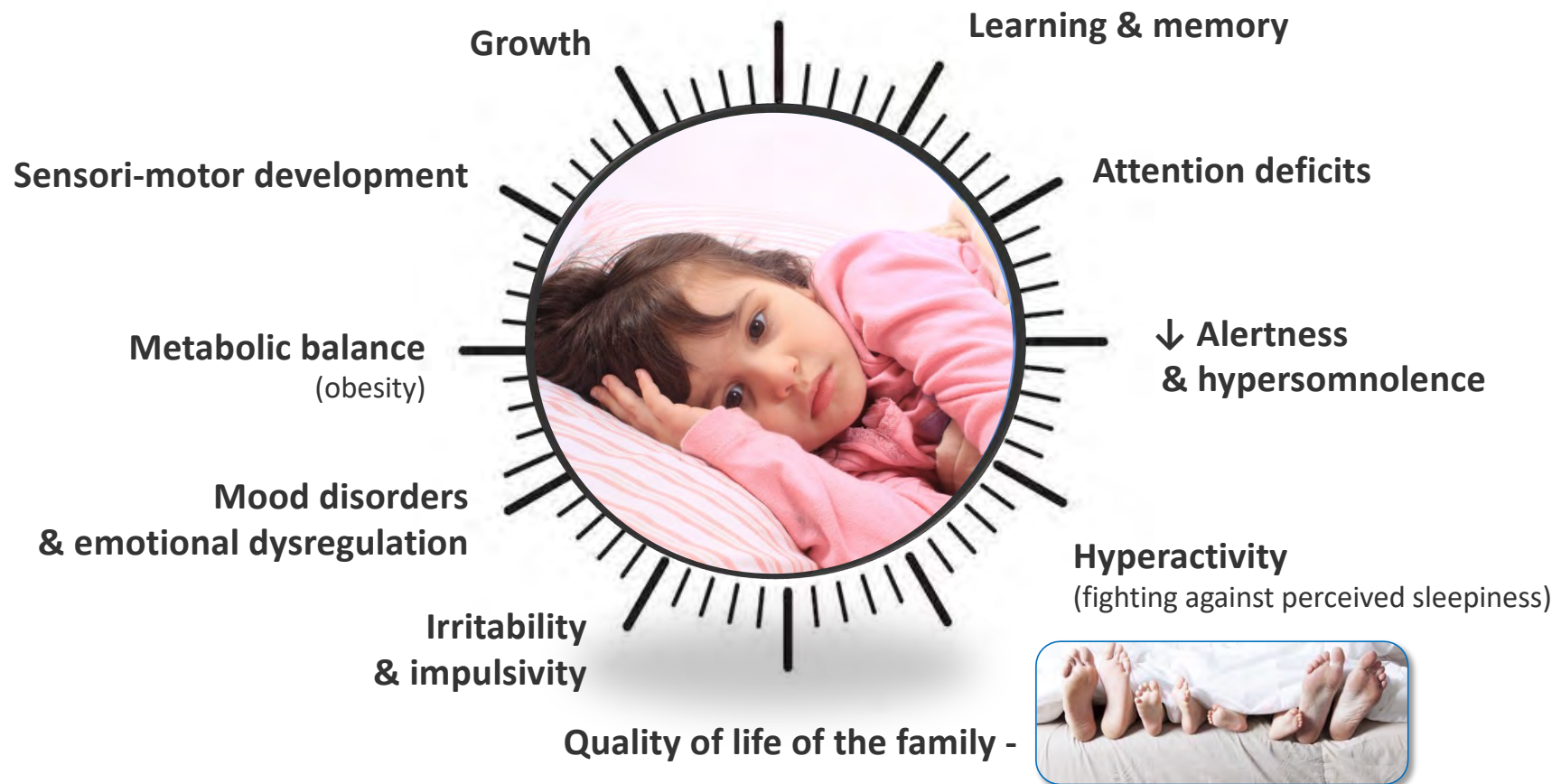
+ The sleep-wake rhythm is a circadian rhythm



Roles of sleep

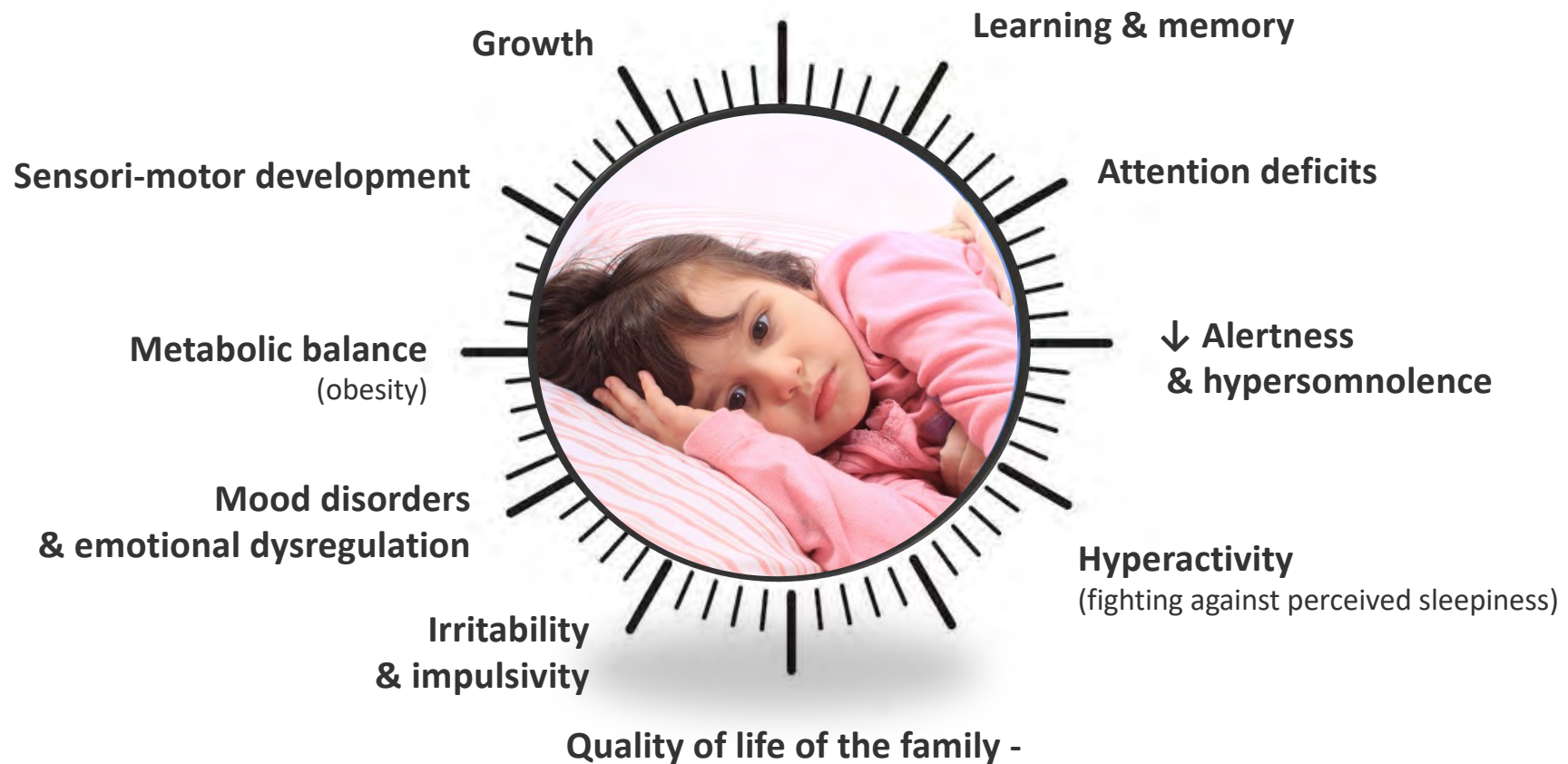
- ✓ Energy restoration
- ✓ Elimination of « detritus » (neuronal garbage)
- ✓ Reduction of accumulating DNA damage
- ✓ Brain maturation (development)
- ✓ Memory consolidation (learning, cerebral plasticity)
- ✓ Mood and emotional regulation
- ✓ Immune balance
- ✓ Hormonal balance...

Repercussions of a sleep deficit or circadian dysregulation in typically developing children & adolescents



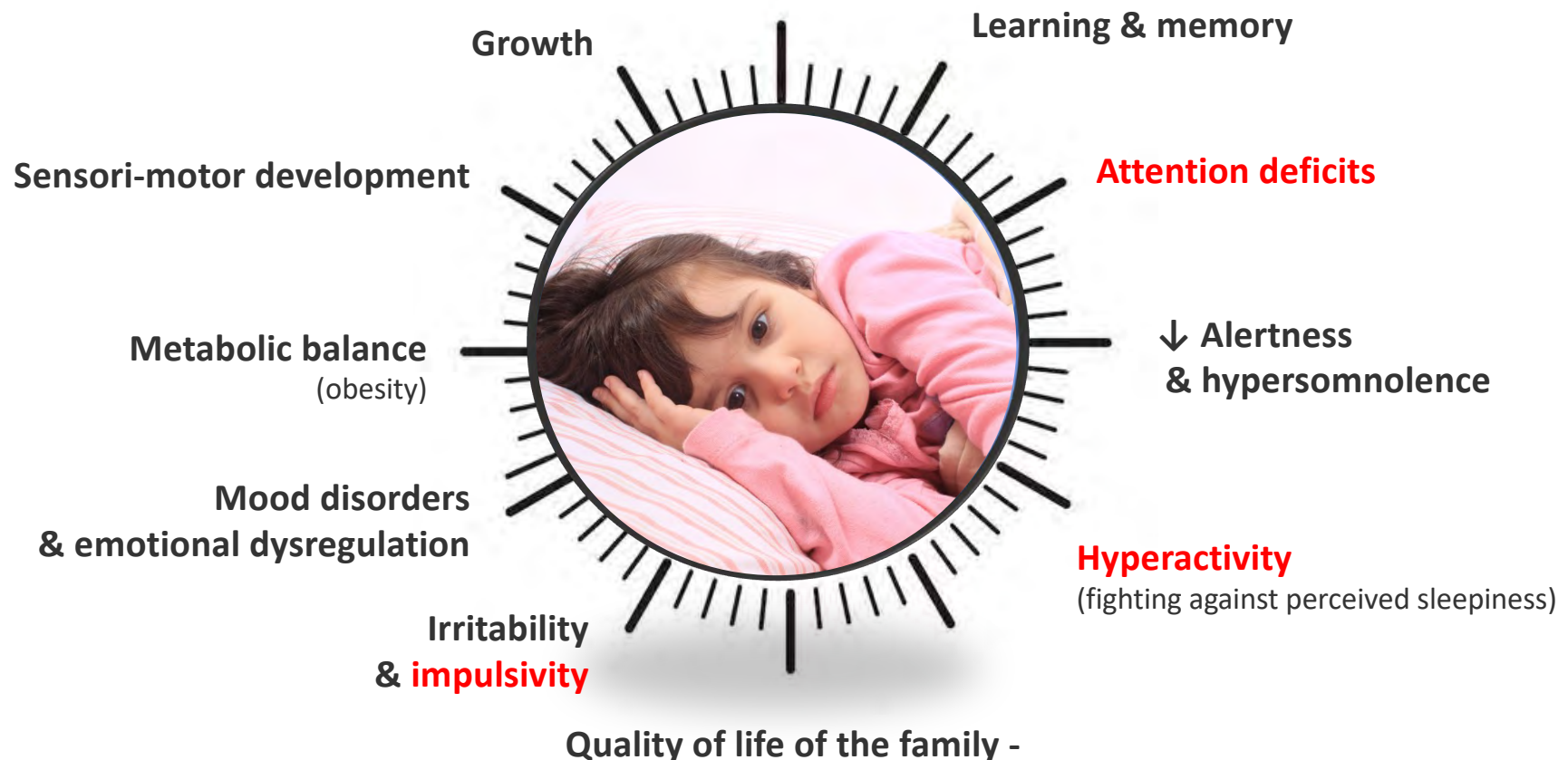
Revue dans: Chevrot & Schroder 2020; Saadi & Schroder, 2020; Monnier & Schroder 2023

Repercussions of a sleep deficit or circadian dysregulation in children & adolescents in CAP



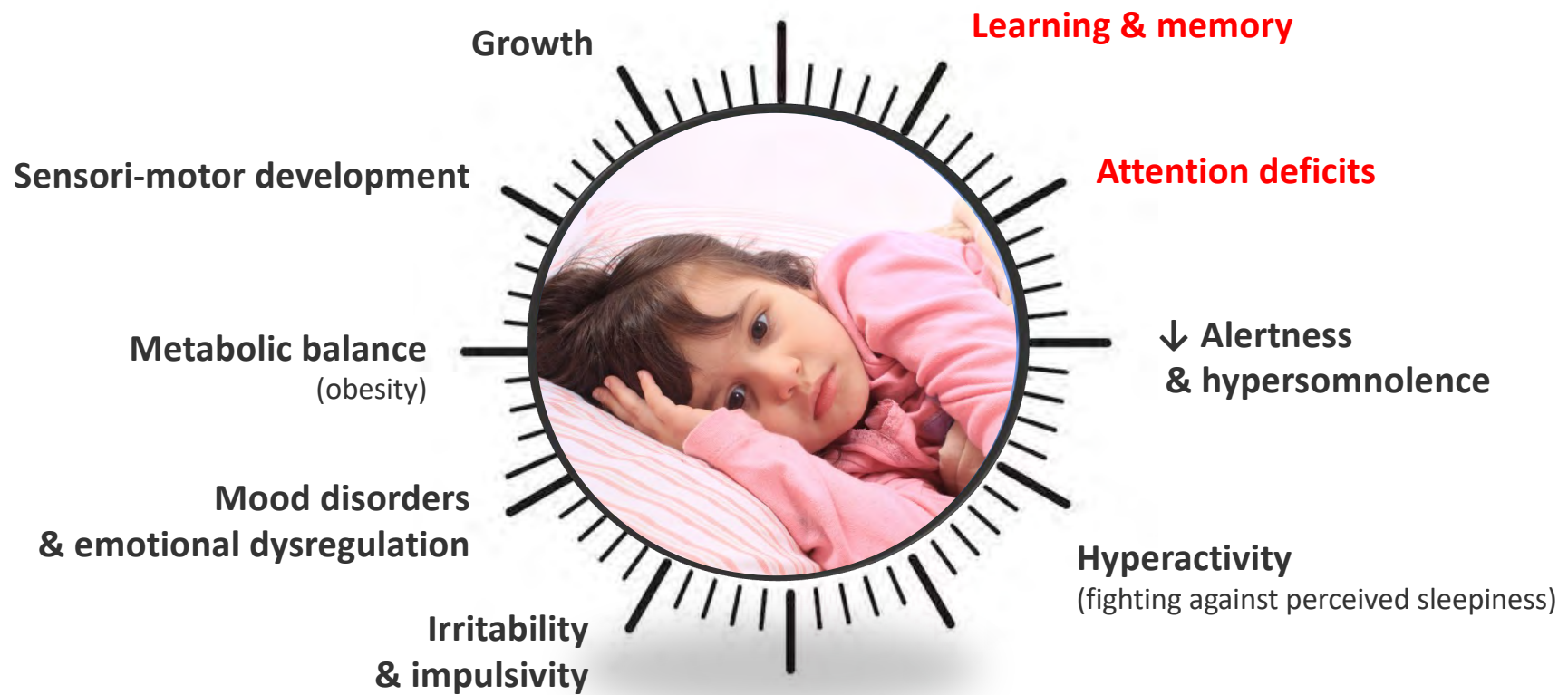
Revue dans: Chevrot & Schroder 2020; Saadi & Schroder, 2020; Monnier & Schroder 2023

Repercussions of a sleep deficit or circadian dysregulation in children & adolescents in CAP



... mimicking / worsening Attention Deficit Hyperactivity Disorders (ADHD) ?

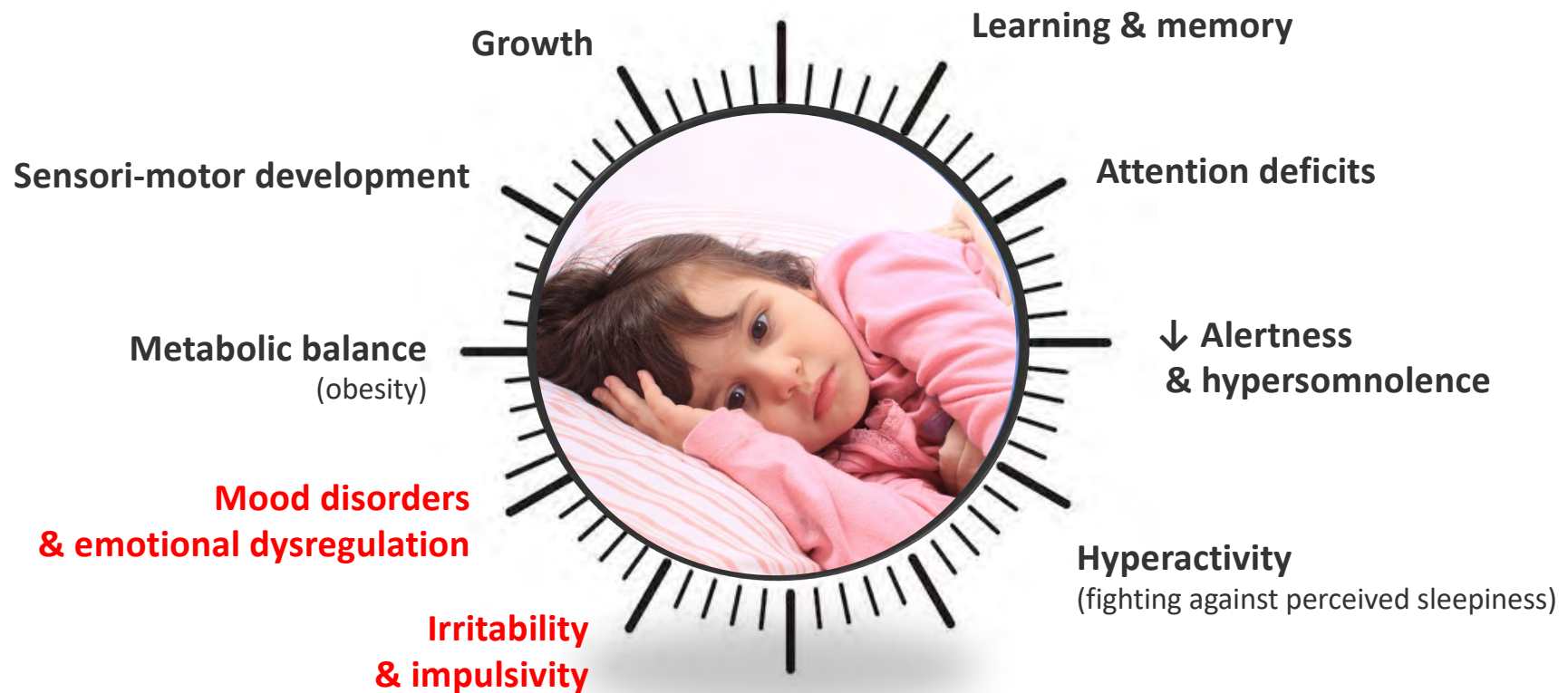
Repercussions of a sleep deficit or circadian dysregulation in children & adolescents in CAP



Quality of life of the family -

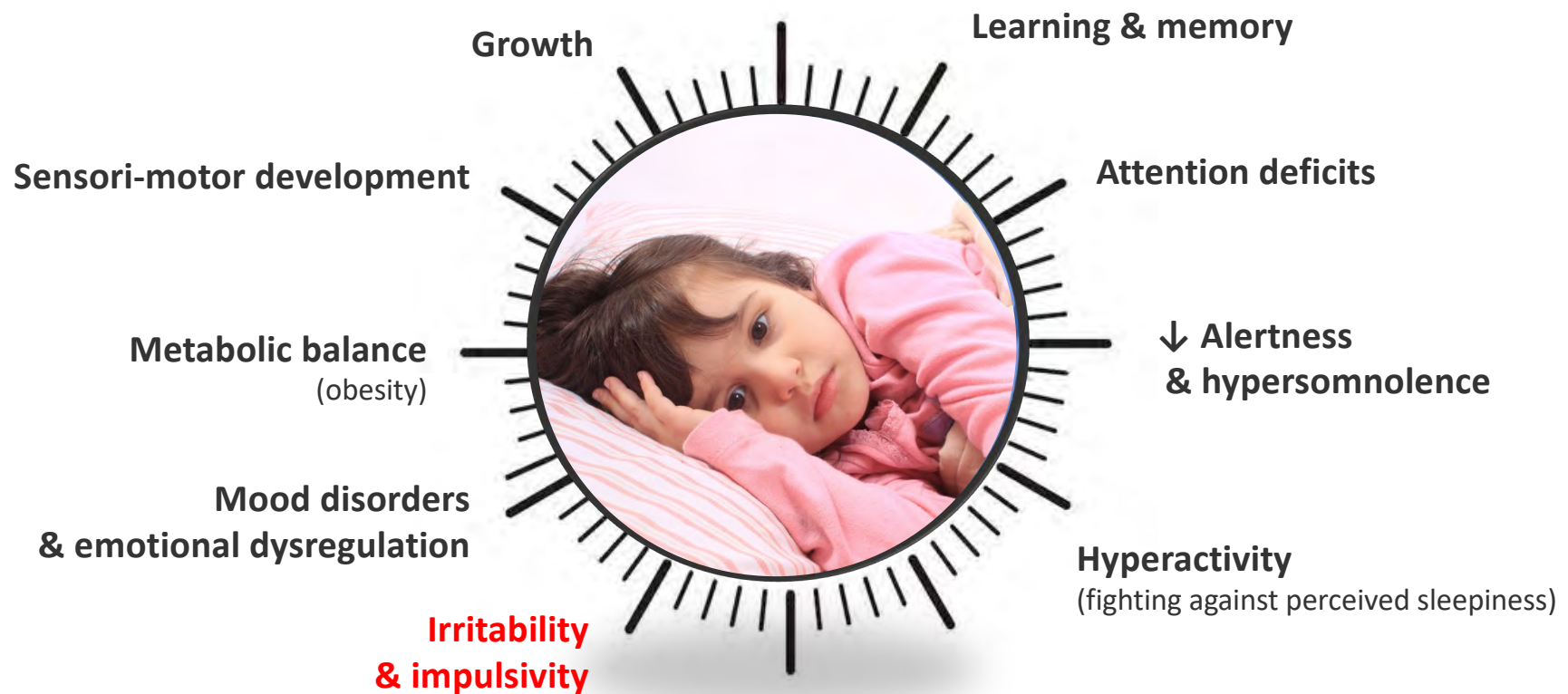
... ... mimicking / worsening certain learning disabilities ?

Repercussions of a sleep deficit or circadian dysregulation in children & adolescents in CAP



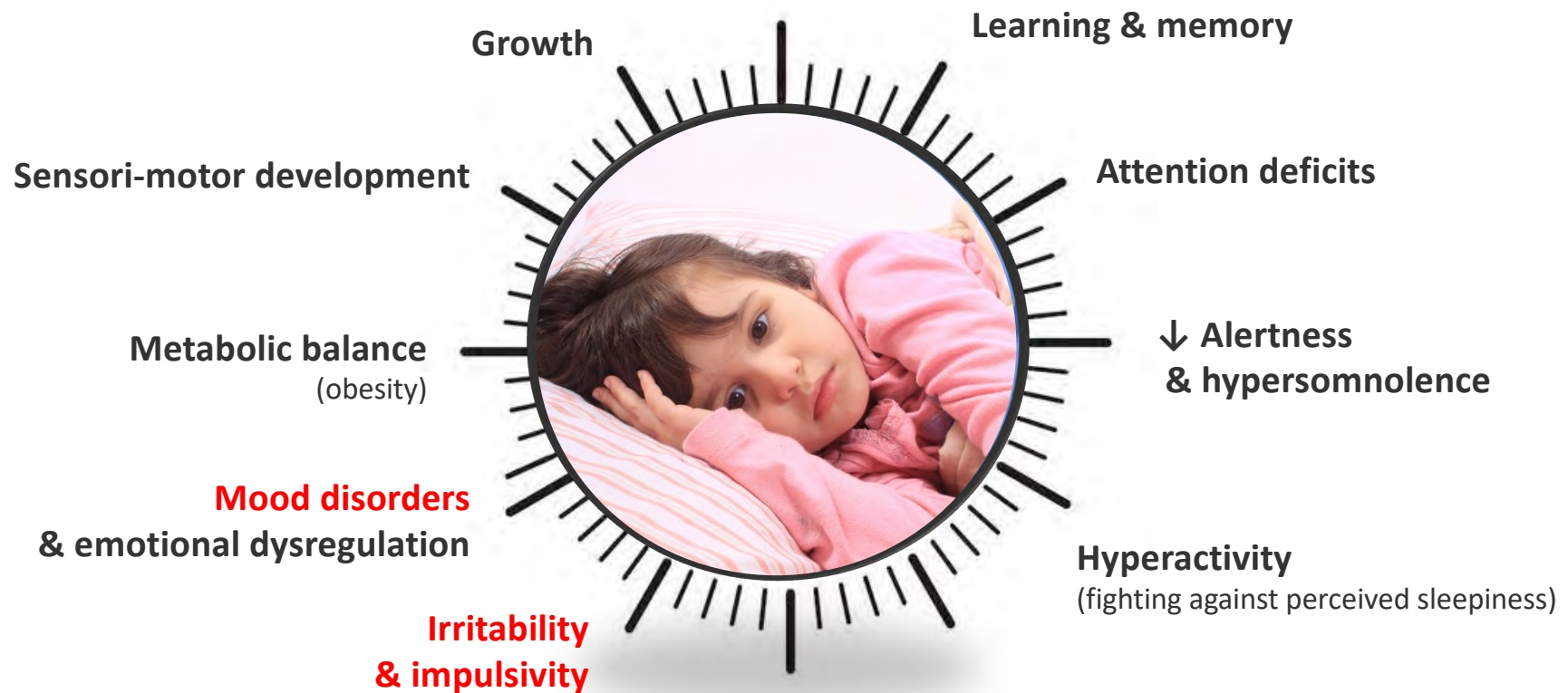
... ... mimicking / worsening an oppositional defiant disorder (ODD) or disruptive mood dysregulation disorder (DMDD) ?

Repercussions of a sleep deficit or circadian dysregulation in children & adolescents in CAP



... ... mimicking / worsening an adolescent crisis ?

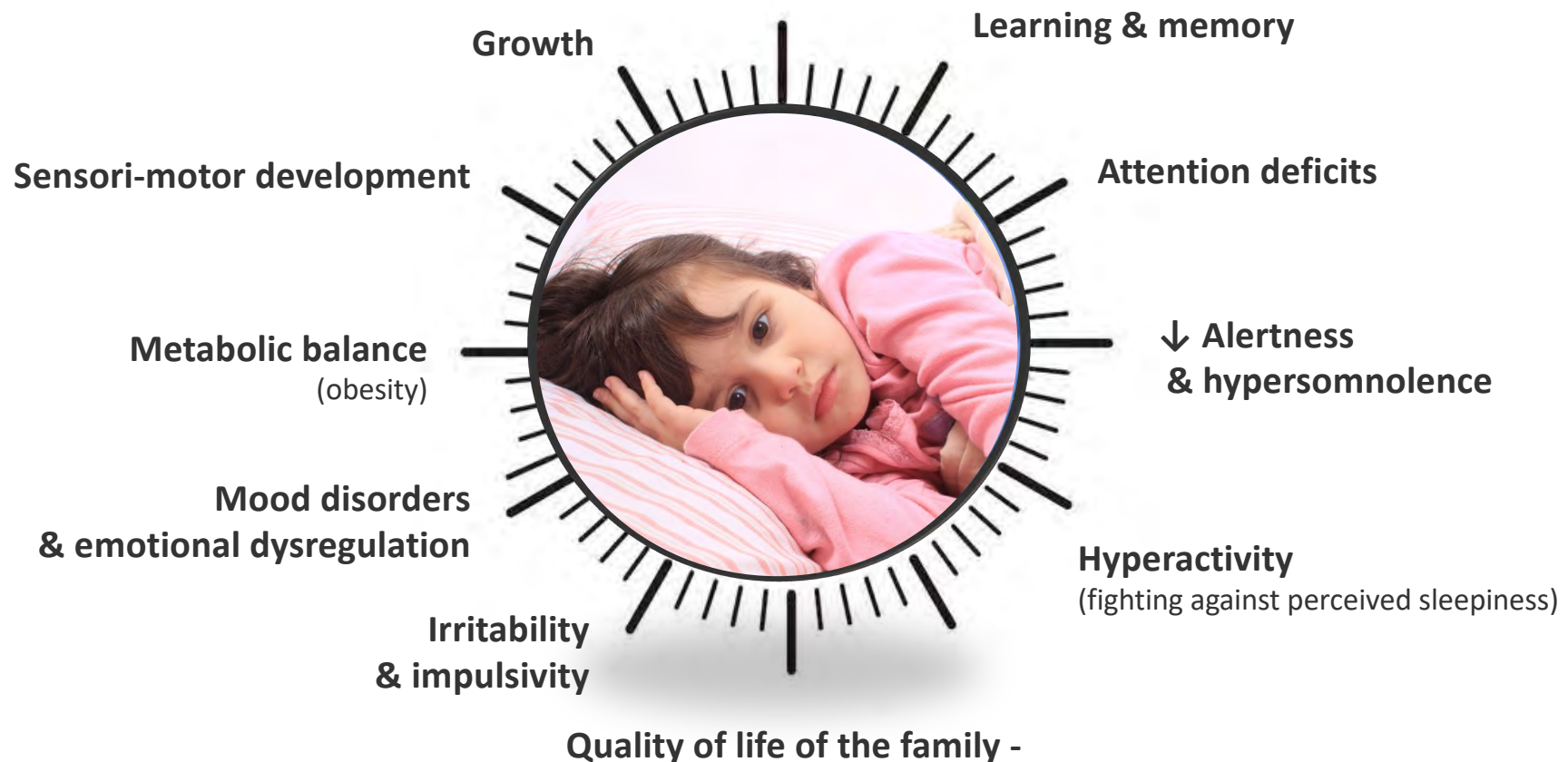
Repercussions of a sleep deficit or circadian dysregulation in children & adolescents in CAP



Quality of life of the family -

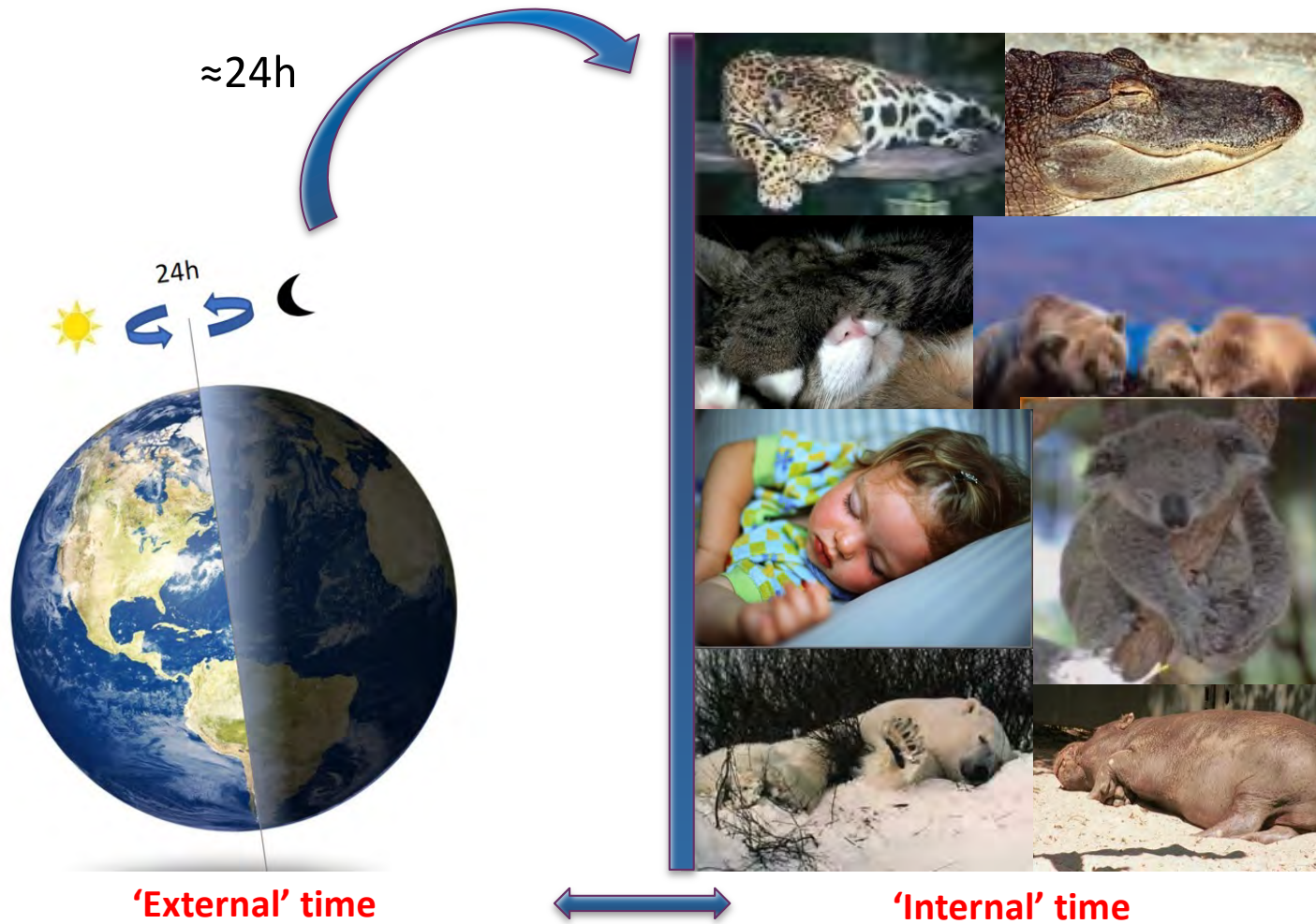
... ... mimicking / worsening depression (with higher risk of suicide attempts) ?

Repercussions of a sleep deficit or circadian dysregulation in children & adolescents in CAP

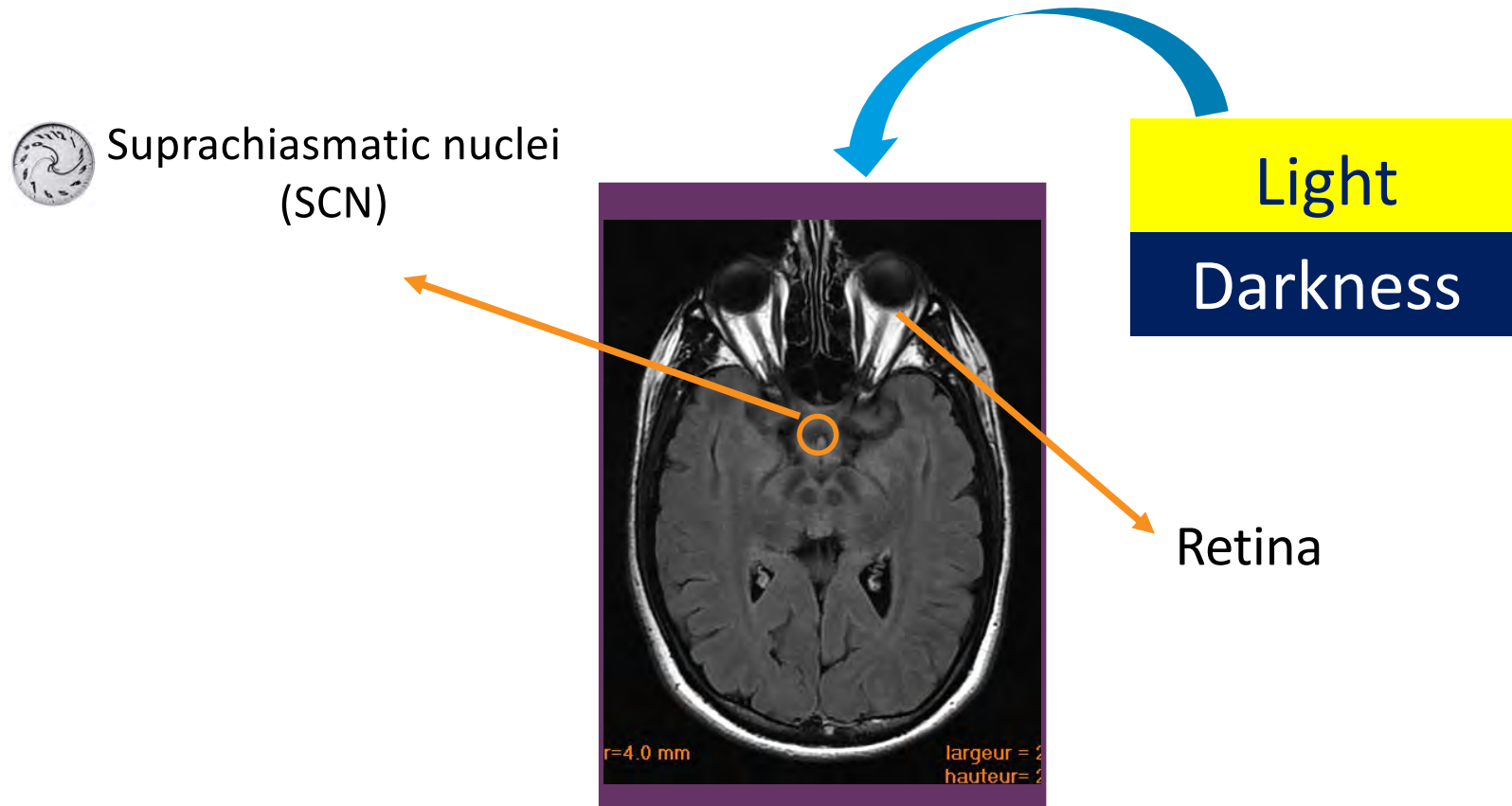


... etc. etc. ...

+ The sleep-wake rhythm is a circadian rhythm



+ The biological clock – in phase with our environment



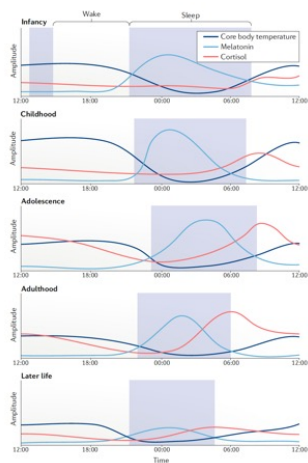
Logan & McClung, Nat Rev Neurosc 2019

+

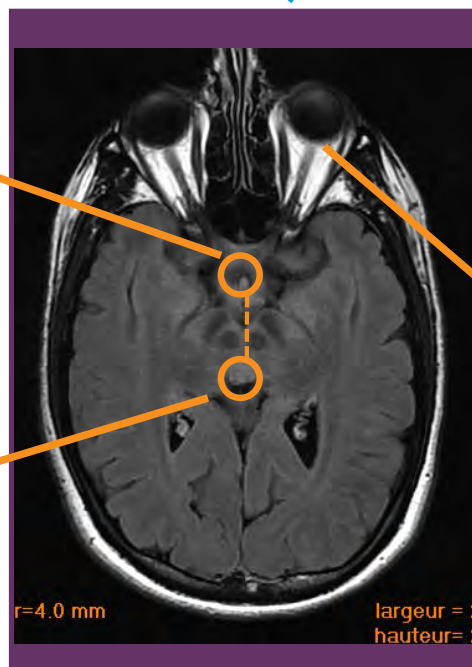
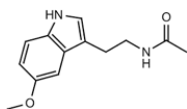
The biological clock – in phase with our environment



Suprachiasmatic nuclei (SCN)



Pineal gland:
Melatonin



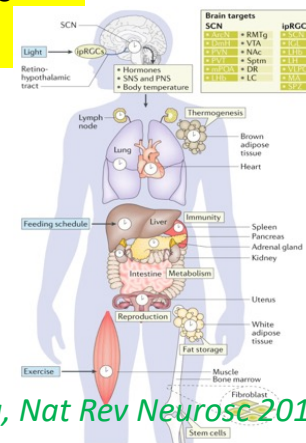
Rhythms & behaviours

Light

Darkness

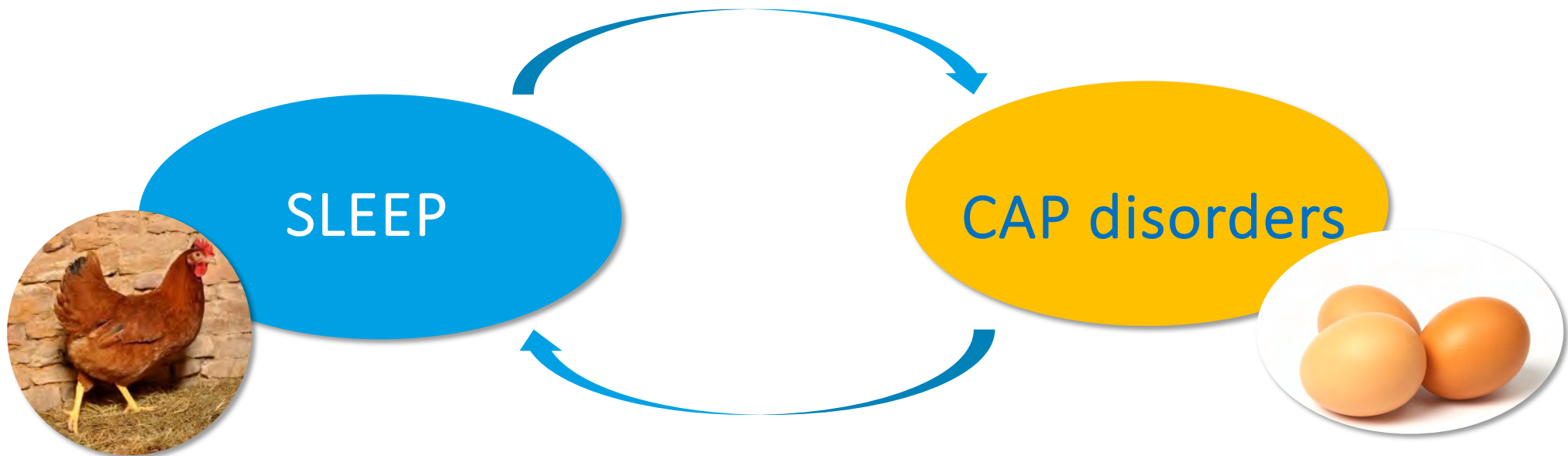
other ZEITGEBERS:

- ✓ Physical activity
- ✓ Social interactions
- ✓ Food intake

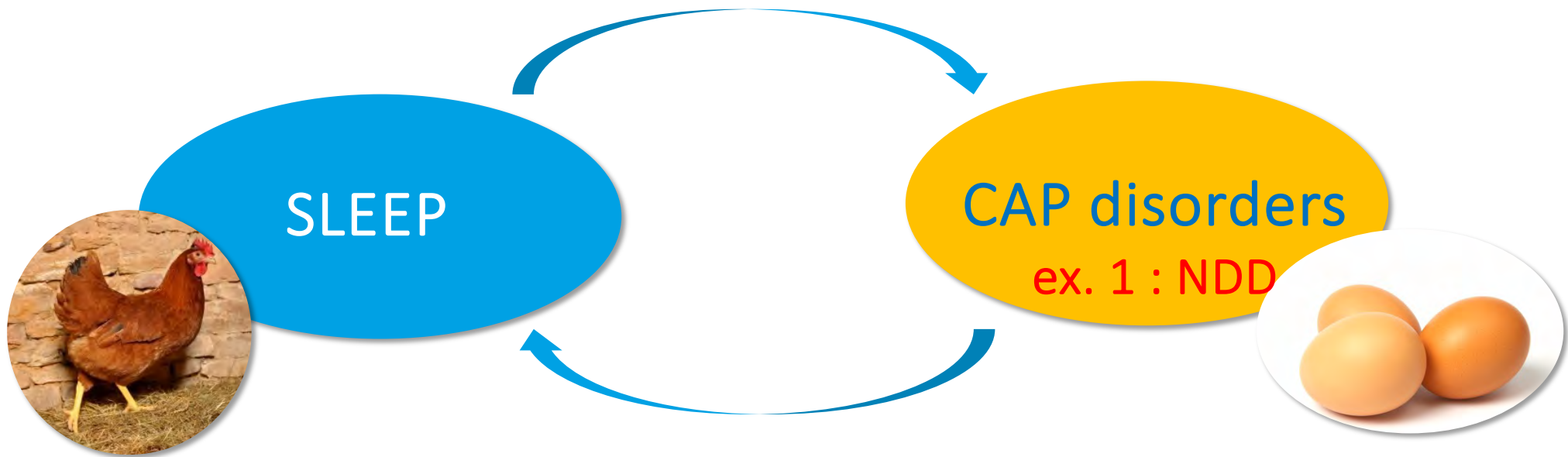


Logan & McClung, Nat Rev Neurosci 2019

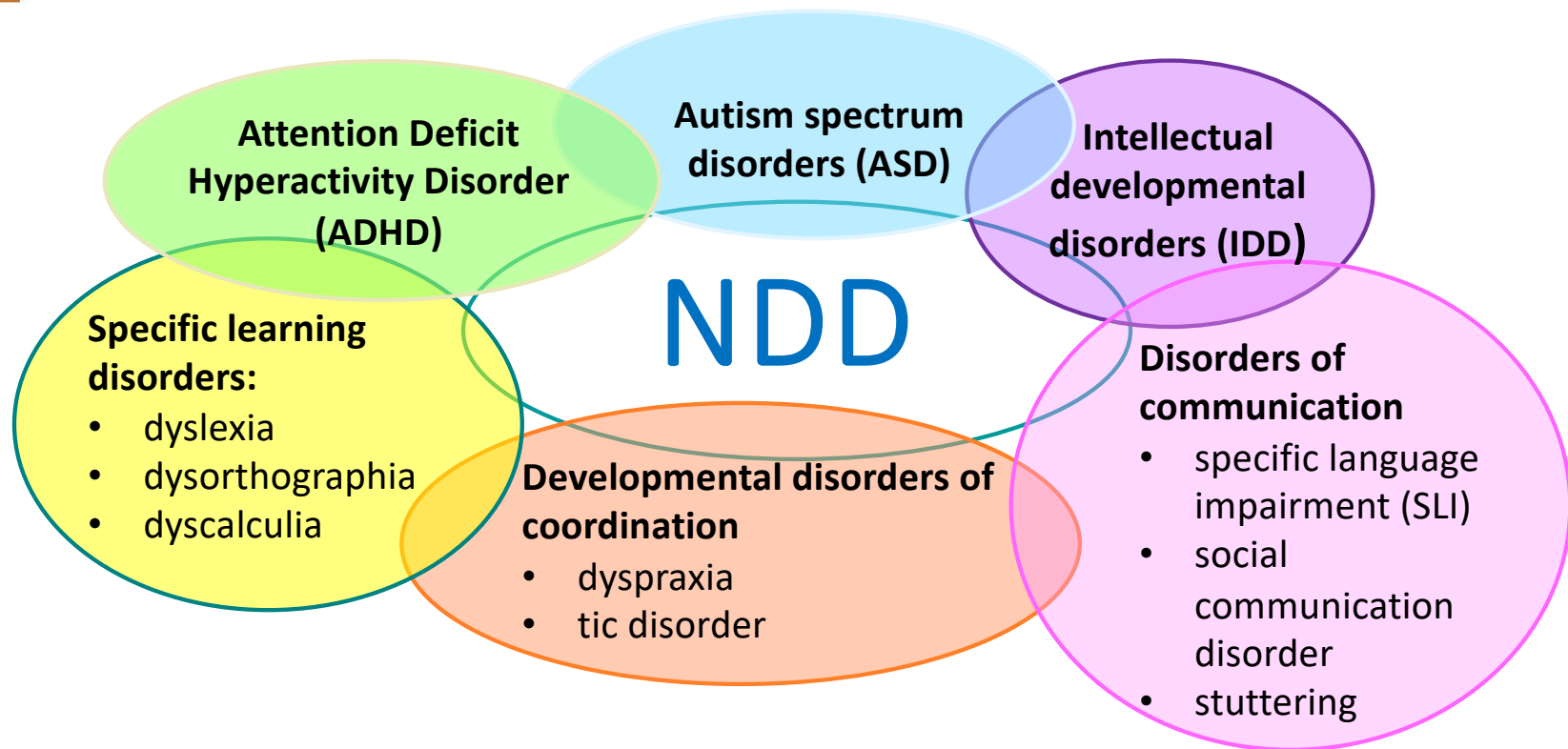
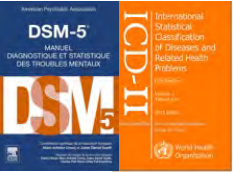
Sleep is strongly linked to CAP symptomatology,
and the interaction is reciprocal



Sleep is strongly linked to CAP symptomatology,
and the interaction is reciprocal



Neurodevelopmental disorders (NDD)

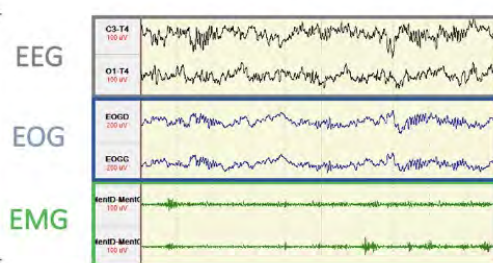
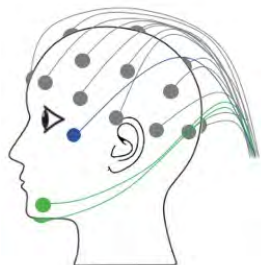
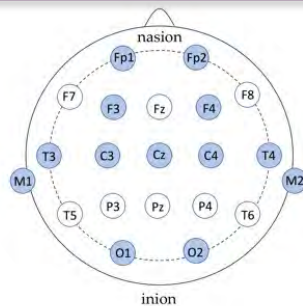


Global prevalence: **12 - 18 %!**

Prevalence of **sleep and circadian rhythm disorders in NDD: 30-80 %**

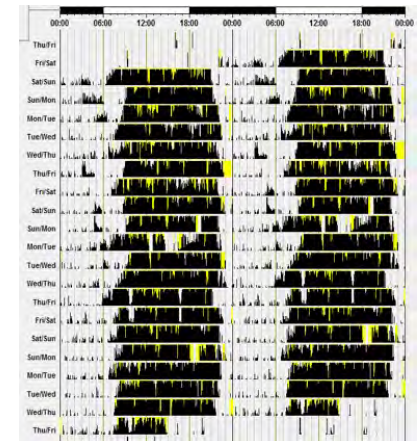
Validity of Actigraphy Compared to Polysomnography for Sleep Assessment in Children With Autism Spectrum Disorder

Enise Yavuz-Kodat¹, Eve Reynaud^{1*}, Marie-Maude Geoffray^{2,3}, Nadège Limousin⁴, Patricia Franco⁵, Patrice Bourgin^{1,6} and Carmen M. Schroder^{1,6,7}



=

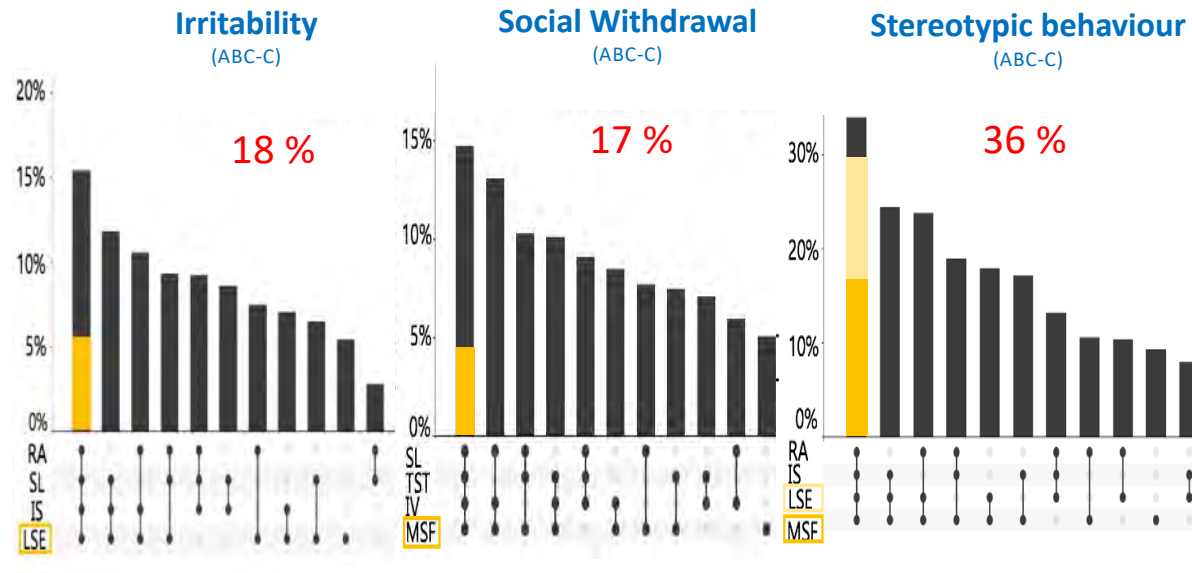
- TST
- SOL
- Effic.
- WASO



Link between sleep and daytime problem behaviours in ASD

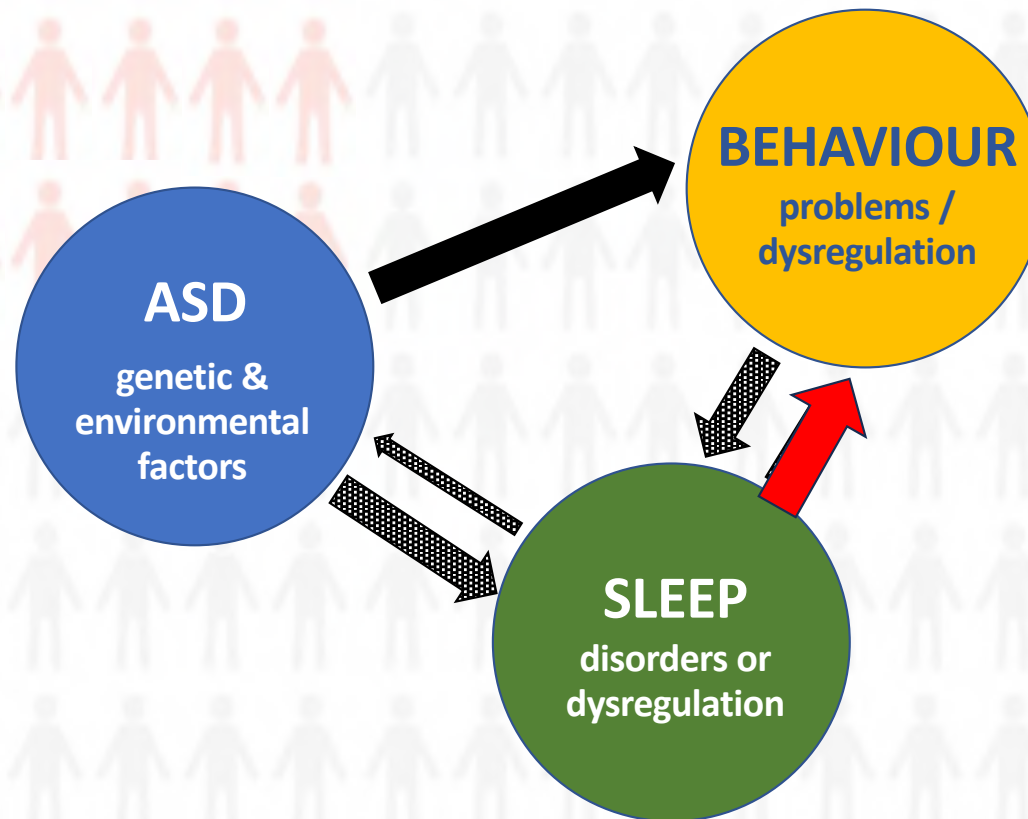
n= 52 children with ASD, 3-10 years old (mean age 5.39)

- Both sleep and circadian rhythm disturbances explain problem behaviours in children with ASD.

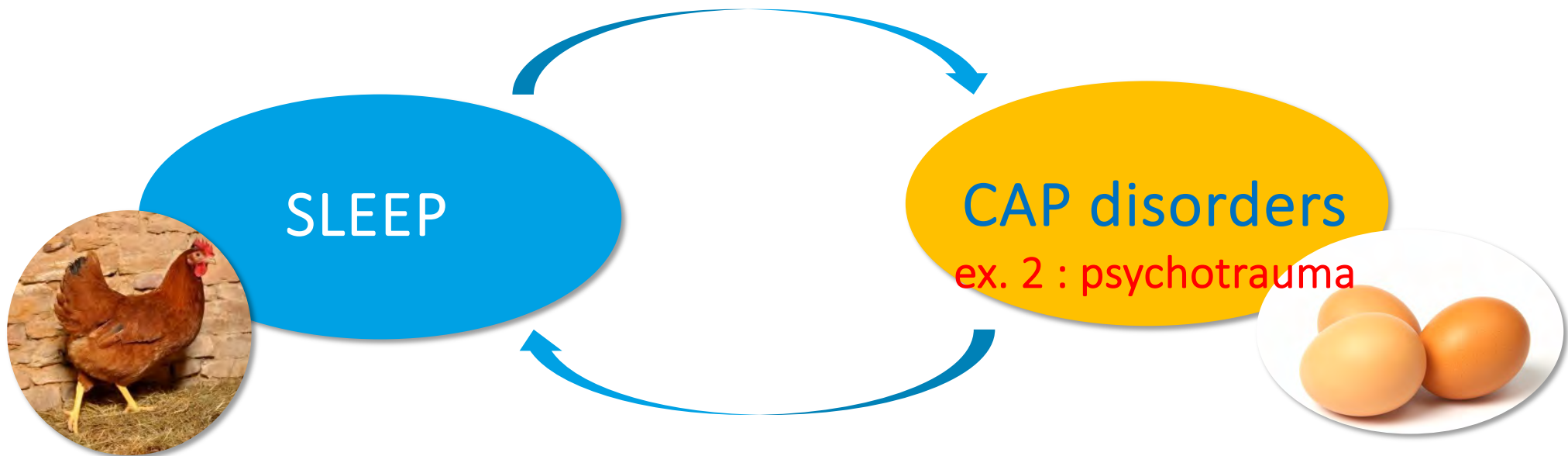


Yavuz-Kodat et al. Disturbances of Continuous Sleep and Circadian Rhythms Account for Behavioral Difficulties in Children with Autism Spectrum Disorder, J. Clin. Med. 2020; doi:10.3390/jcm9061978

... thus: sleep is among parents' highest ranked research outcomes



Sleep is strongly linked to CAP symptomatology,
and the interaction is reciprocal



Sleep disturbances and PTSD in children

- Insomnia and parasomnias (nightmares) in **> 50% of children 1 year after an initial traumatic event** *(Nader 1990, Kovachy 2013).*
- Significant repercussions on mental health outcomes *(Brown 2011, Fan 2017, Noll 2006, Thordardottir 2016).*
- If not treated, sleep disturbances associated with PTSD are predictive of :
 - **long-term PTSD persistence**
 - **↑ of anxiety disorders**
 - **↑ of associated depressive symptomatology**
 - **↓ response to trauma-oriented CBT** *(Brownlow, 2016)*



Julie Rolling



Sleep disturbances in children with PTSD

Subjective data

- Increased sleep latency^{1,2}
- Decrease in total sleep time^{1,2}
- More fragmented sleep (frequent awakenings)³
- **Frequent nightmares (+/- night terrors)**^{2,4}
- Decreased sleep quality

- **Pb... mostly subjective data**

(1) Kovachy, 2013 ; (2) Van Lier, 2006 ; (3) Maher, 2006 ; (4) Raboni, 2006



Nightmares

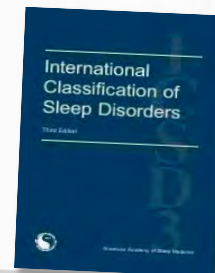
Johann Heinrich Füssli (1781)



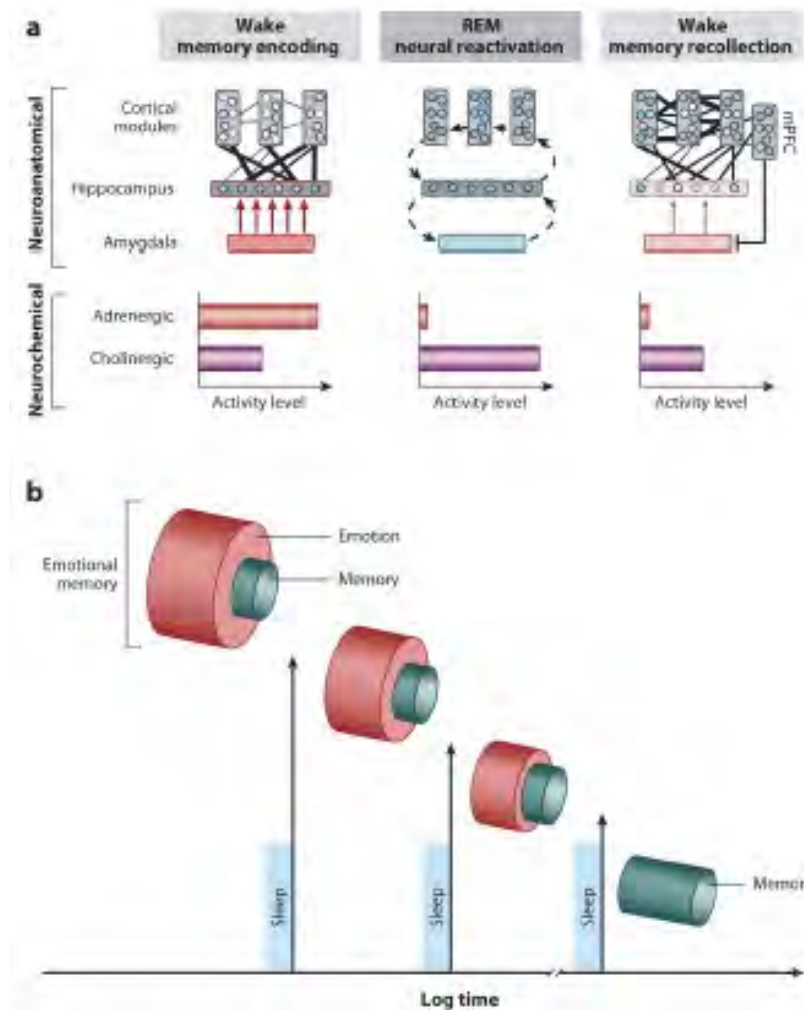
- “mare”= phantom, spectre → ‘oppressing spectre’
- Nightmare: dream activity associated with intense dysphoric and anxiogenic

Criteria A–C must be met:

- Repeated occurrences of extended, extremely dysphoric, and well-remembered dreams that usually involve threats to survival, security, or physical integrity.
- On awakening from the dysphoric dreams, the person rapidly becomes oriented and alert.
- The dream experience, or the sleep disturbance produced by awakening from it, causes clinically significant distress or impairment in social, occupational, or other important areas of functioning as indicated by the report of at least one of the following:
 - Mood disturbance (e.g., persistence of nightmare affect, anxiety, dysphoria)
 - Sleep resistance (e.g., bedtime anxiety, fear of sleep/subsequent nightmares)
 - Cognitive impairments (e.g., intrusive nightmare imagery, impaired concentration, or memory)
 - Negative impact on caregiver or family functioning (e.g., nighttime disruption)
 - Behavioral problems (e.g., bedtime avoidance, fear of the dark)
 - Daytime sleepiness
 - Fatigue or low energy
 - Impaired occupational or educational function
 - Impaired interpersonal/social function

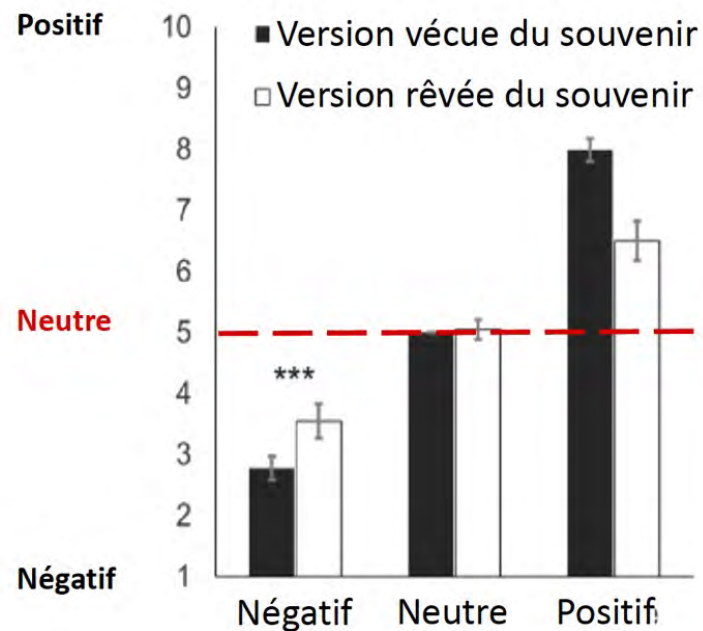


Role of (REM) sleep in emotion regulation



Goldstein & Walker 2014

Dreams and emotion regulation

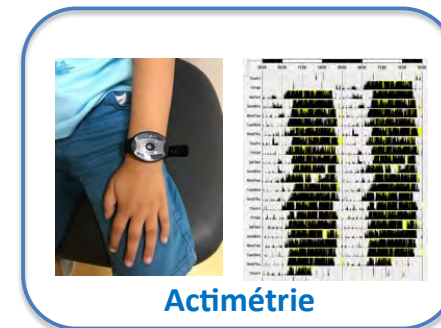
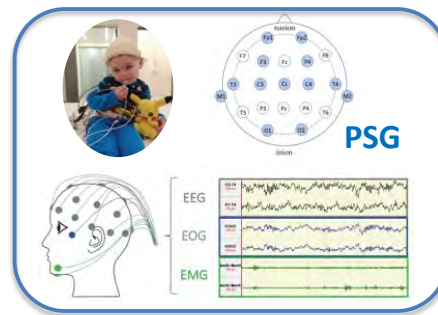
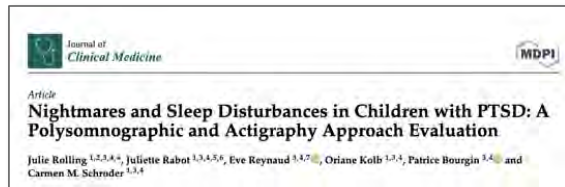


La version rêvée d'un souvenir a une intensité émotionnelle plus faible que la version vécue

Dreams attenuate the intensity of emotional memories

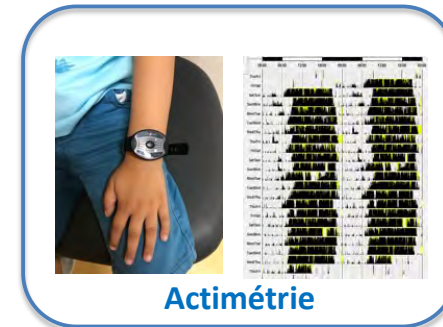
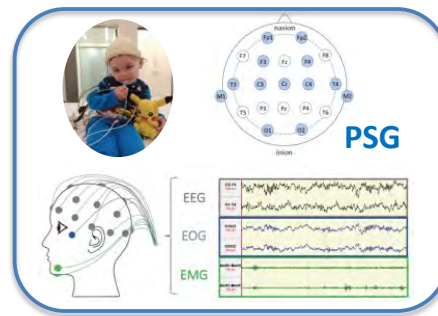
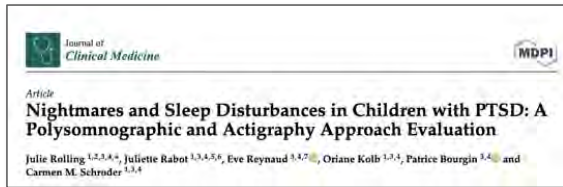
Vallat et al., Plos One 2017

Evaluation *objective* des troubles du sommeil et des rythmes circadiens

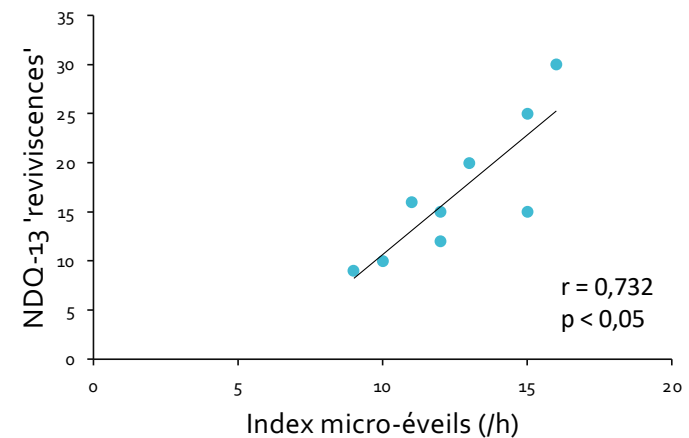
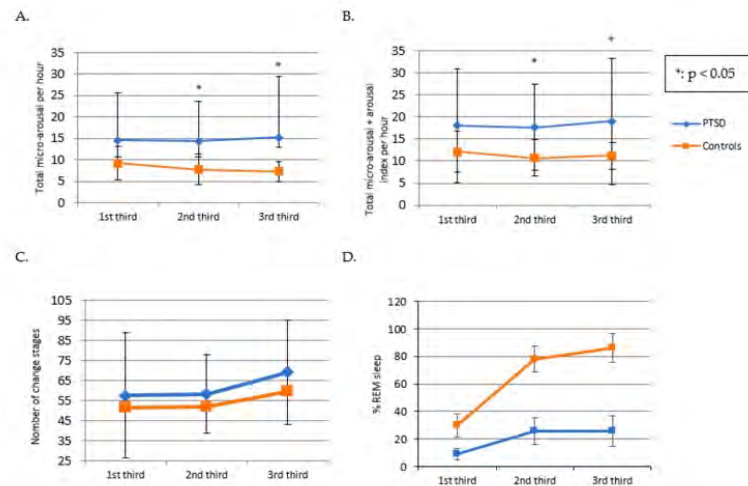


Julie Rolling

Evaluation *objective* des troubles du sommeil et des rythmes circadiens



Julie Rolling

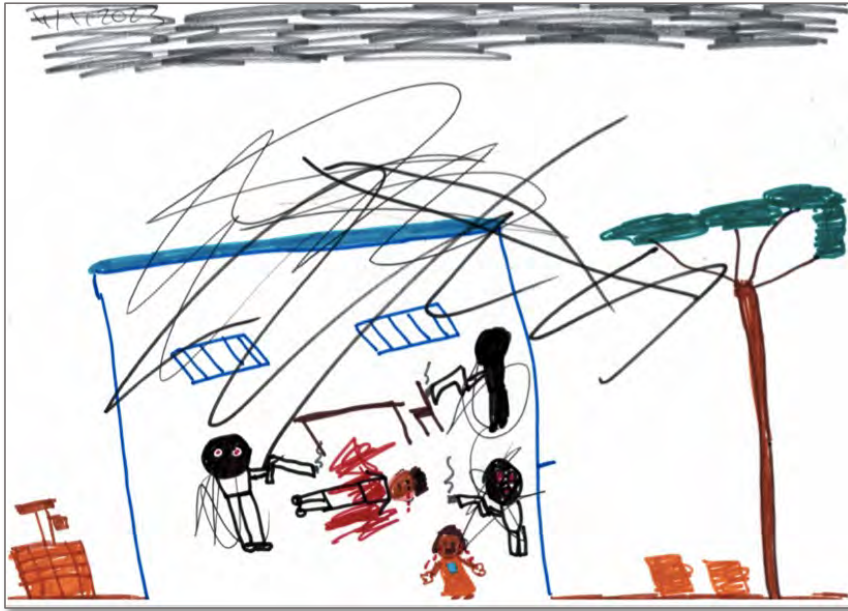


Treatment of nightmares in children with PTSD

- **Non-pharmacological ttt:**

- parental psychoeducation and sleep hygiene
- EMDR
- trauma-focused CBT
- **Imagery rehearsal therapy (IRT)**





Avant RIM



Après RIM



Avant RIM



Après RIM



Lucile Monnier
Interne FST sommeil

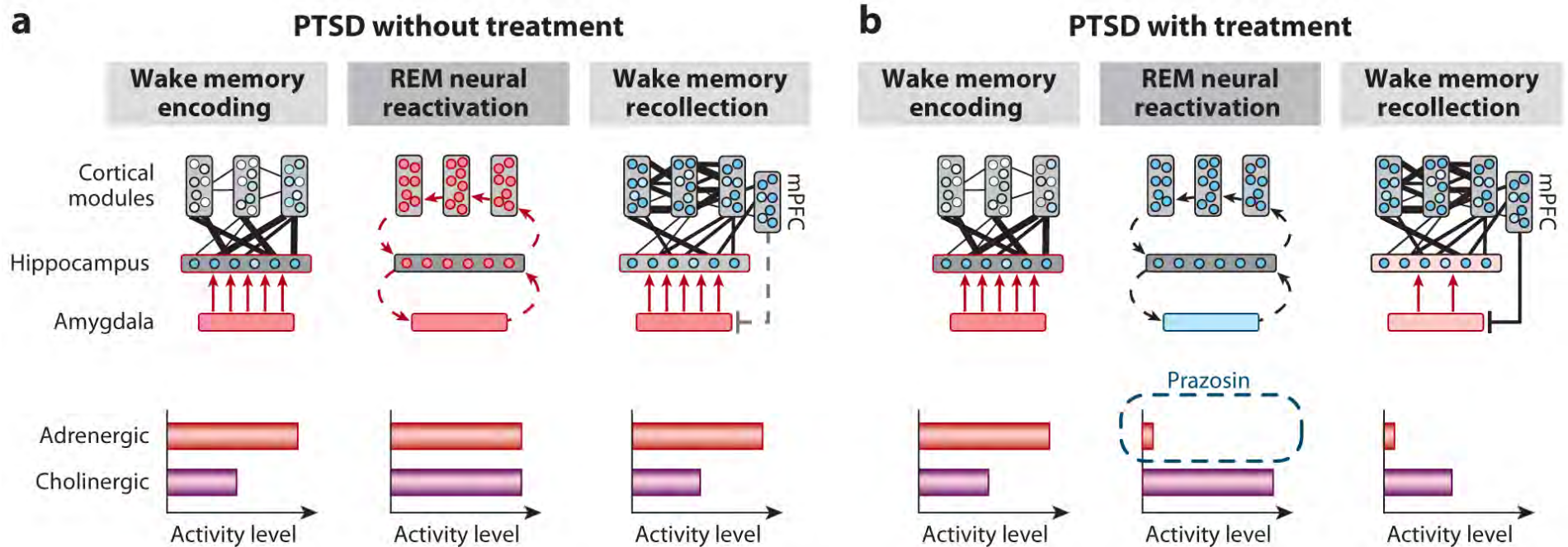
Etude « RIM teens PTSD » Efficacité de la RIM

Variables	Avant RIM	Après RIM	p
PCL-5 total (n = 7)	56,1 (± 12,6)	44,9 (± 21,1)	0,034*
NDQ-13 total	35,9 (± 8,1)	29 (± 10,6)	0,011*
Items de la NDQ-13 : Peur	15,3 (± 4,8)	12,4 (± 4,6)	0,012*
PSQI total	12,8 (± 3,3)	9,1 (± 3,5)	0,007*
ISI total	17,2 (± 2,7)	12,2 (± 5)	0,005*
EVA qualité du sommeil (/10)	6,6 (± 1,4)	4,7 (± 2,3)	0,01*
EVA qualité de vie (/10)	6,9 (± 1,6)	4,7 (± 2,6)	0,014*
EVA anxiété en lien avec les cauchemars (/10)	7,4 (± 2,3)	4,4 (± 3,3)	0,004*

N = 13

Données personnelles,
L Monnier, J Rolling, C
Schröder, 2023

Pharmacological therapy (1) : Prazosin



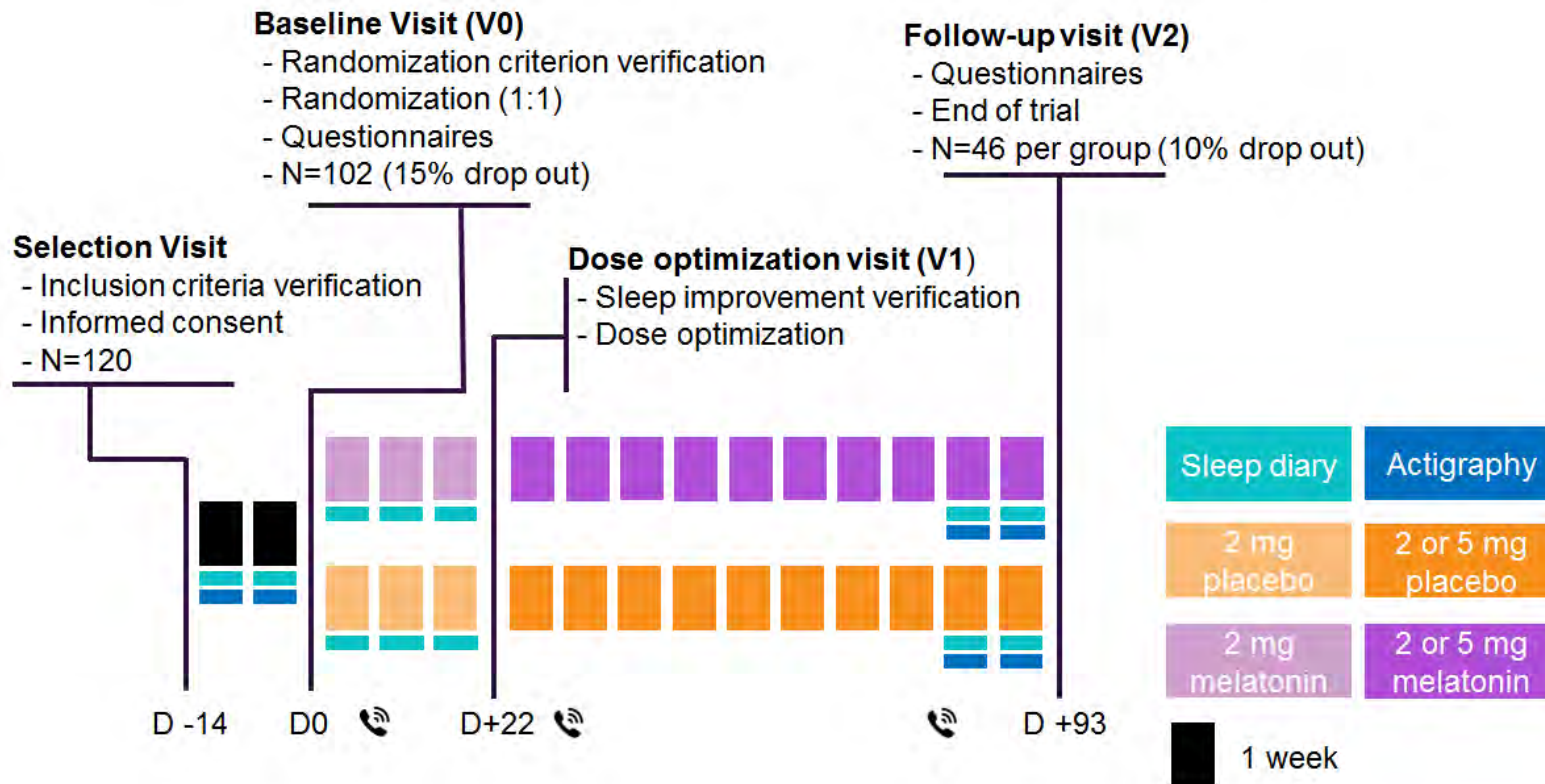
Goldstein & Walker 2014

Pharmacological therapy (2) : melatonin (ER)

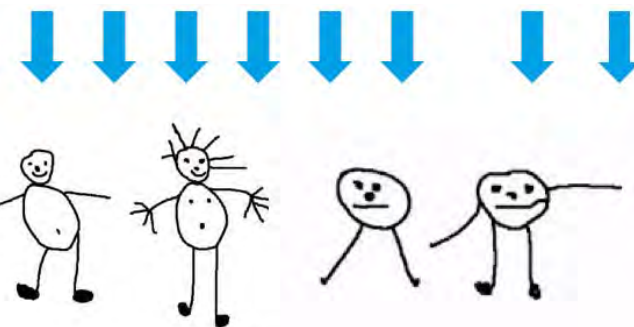
Ongoing multicentre PTSD intervention study



Julie Rolling

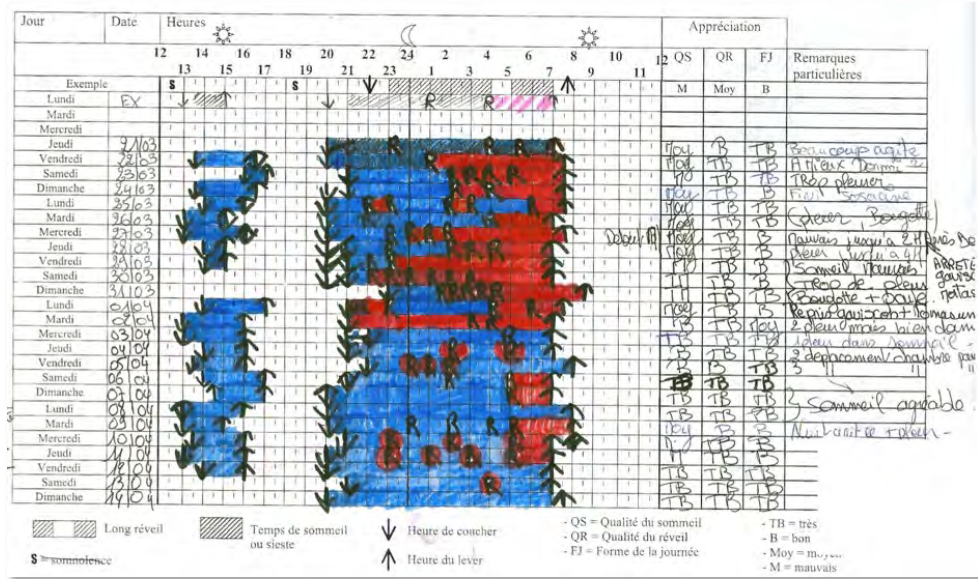
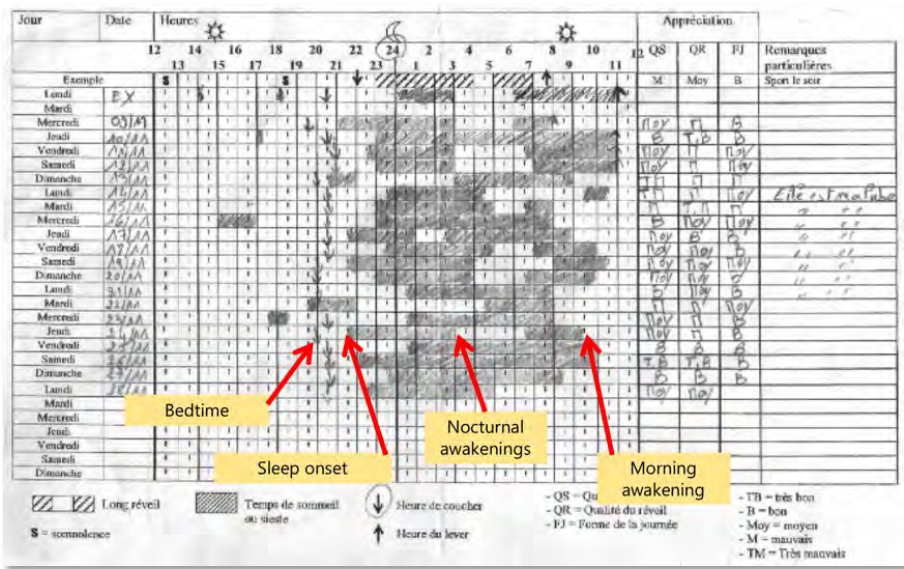
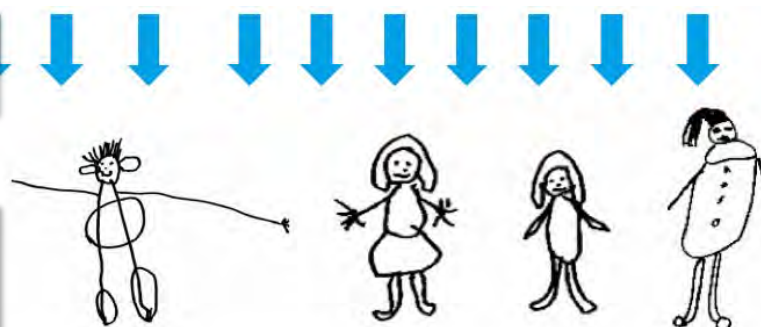


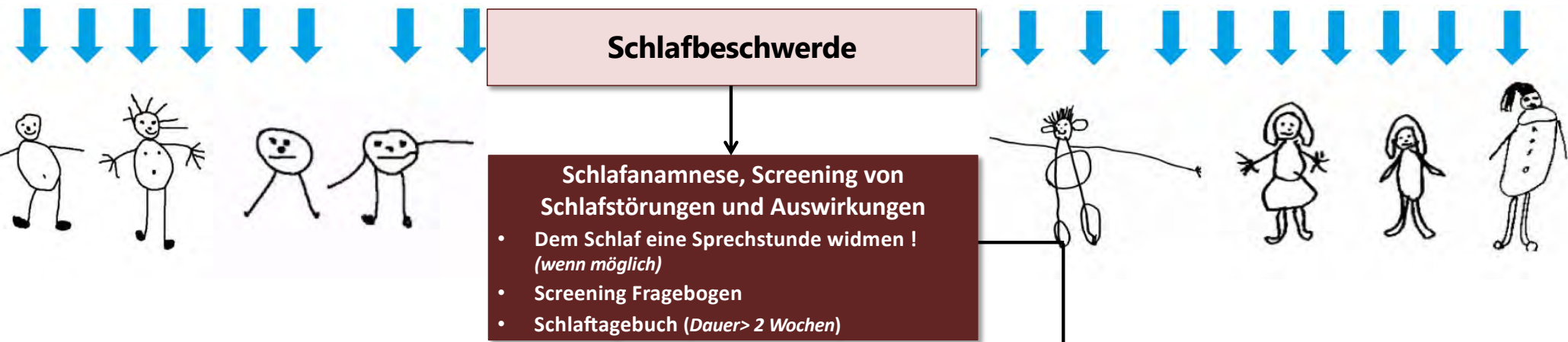
Rolling et al., European Journal of Psychotraumatology 2025, in press



Schlafbeschwerde

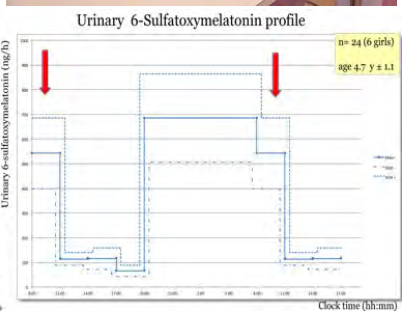
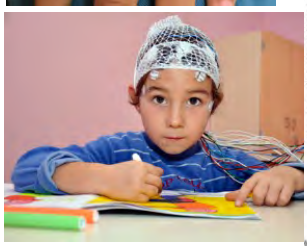
- Schlafanamnese, Screening von Schlafstörungen und Auswirkungen**
- Dem Schlaf eine Sprechstunde widmen ! (wenn möglich)
 - Screening Fragebogen
 - Schlafstagebuch (Dauer > 2 Wochen)

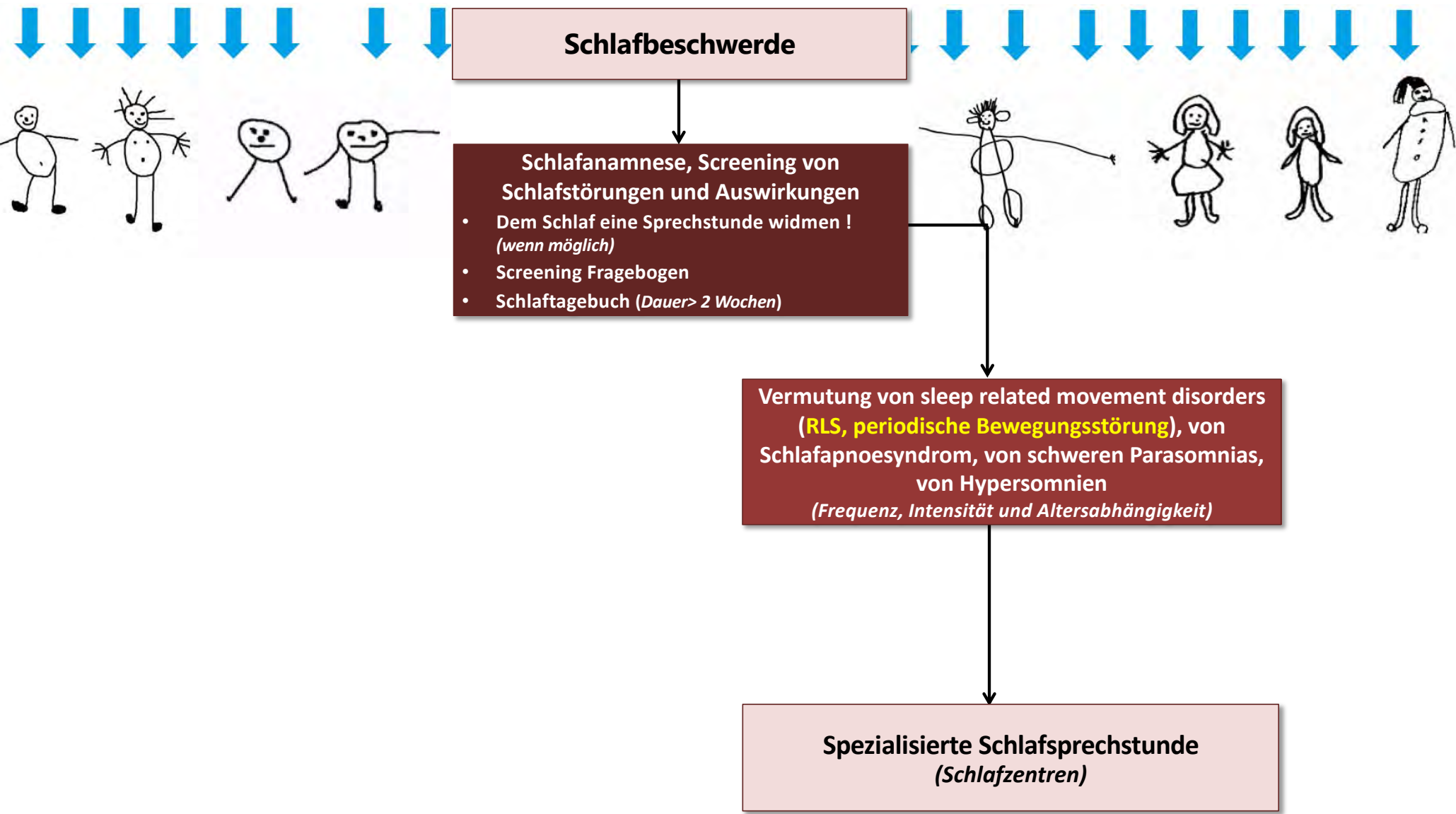




Vermutung von sleep related movement disorders (RLS, periodische Bewegungsstörung), von Schlafapnoesyndrom, von schweren Parasomnias, von Hypersomnien
(Frequenz, Intensität und Altersabhängigkeit)

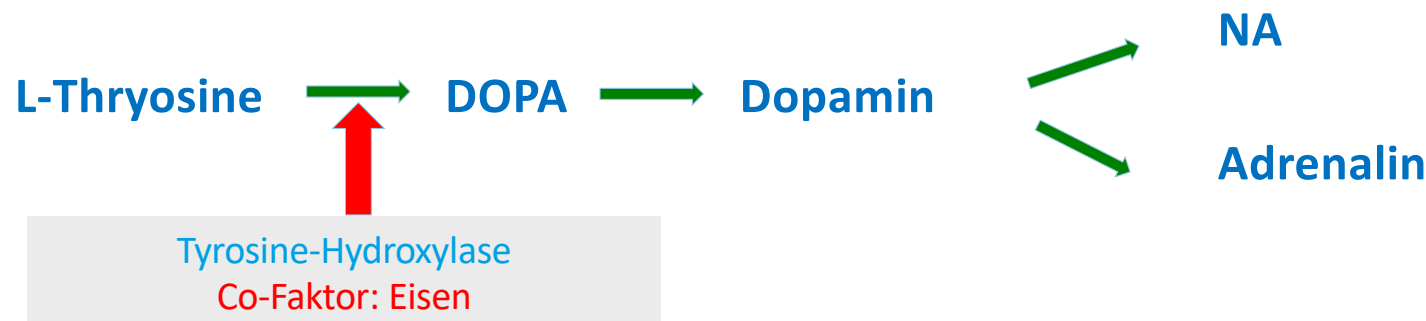
**Spezialisierte Schlafsprechstunde
(Schlafzentren)**





+ *Restless legs syndrome* in Kindern – wichtig zu kennen v.a. bei ADHS

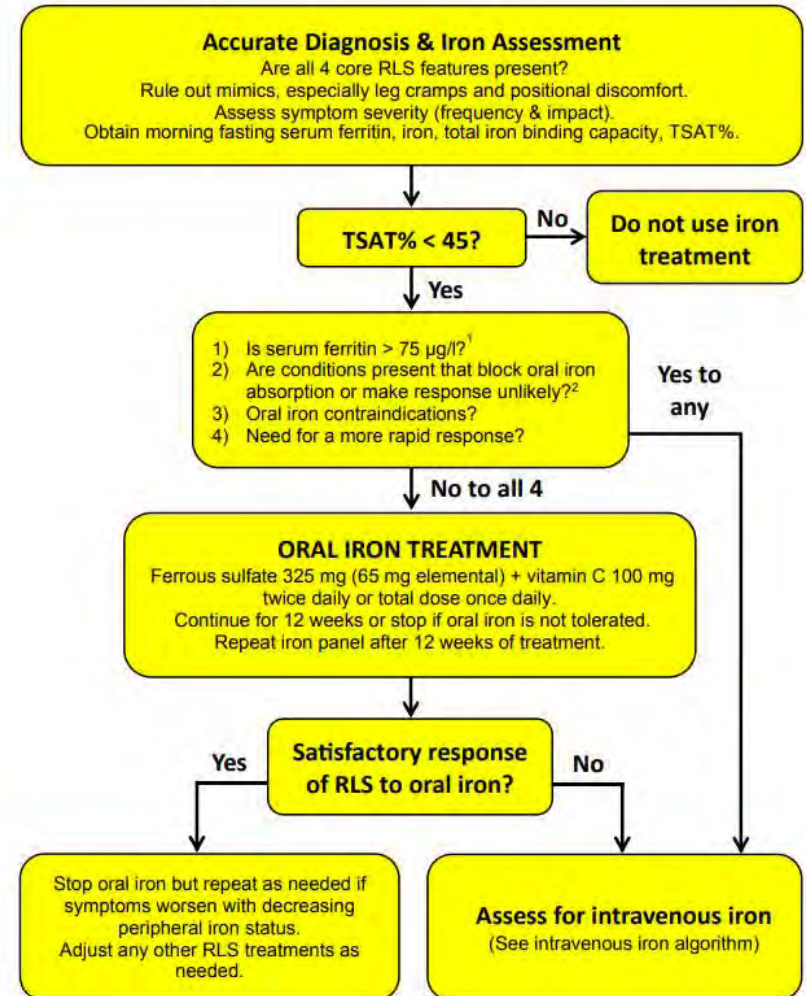
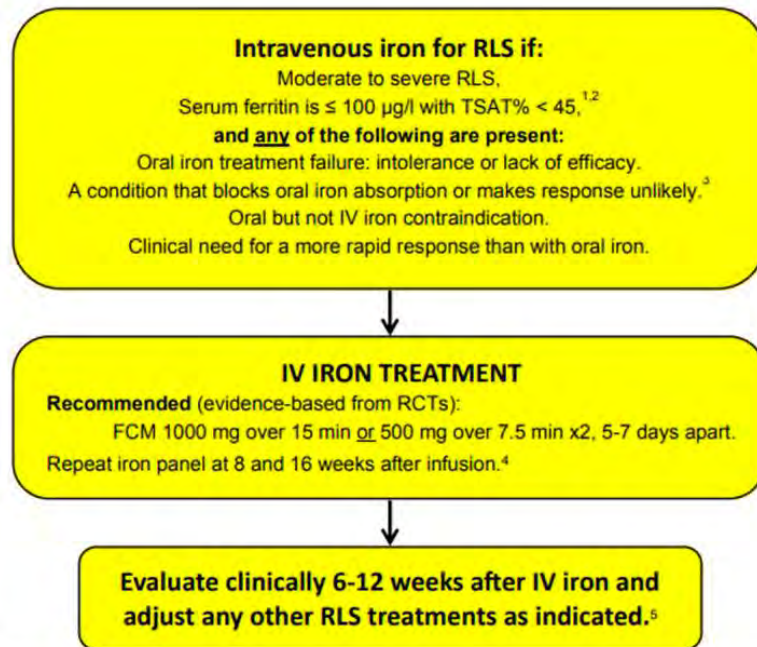
- RLS kann ADHS Symptome verschlimmern
- RLS zeigt eine höhere Prävalenz in Kindern mit ADHS:
 - 5-20% Allgemeinbevölkerung, >2% der 8-17 jährigen
 - Kinder mit ADHS Diagnose: 11-44%
- wahrscheinlich deutlich unterdiagnostiziert
- in Kindern mit RLS und ADHS: deutlich mehr Eisenmangel und schwereres Krankheitsbild



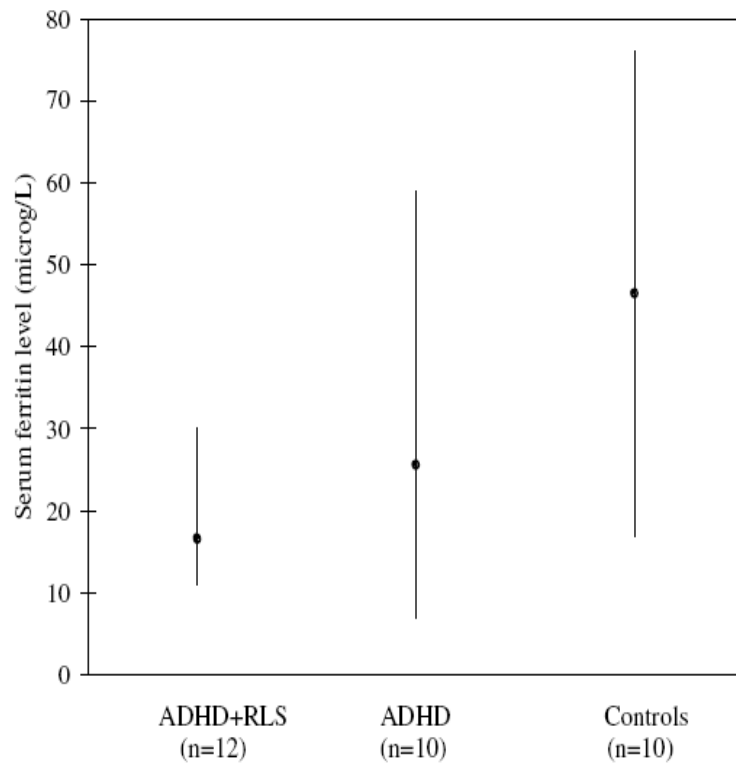
Konafal et al., 2007, 2008; Cortese et al., 2013; Angriman et al. 2017; Golan et al., 2004; Chevrin et al. 2002; Pullent et al., 2011

+ Eisen-Supplementation bei RLS

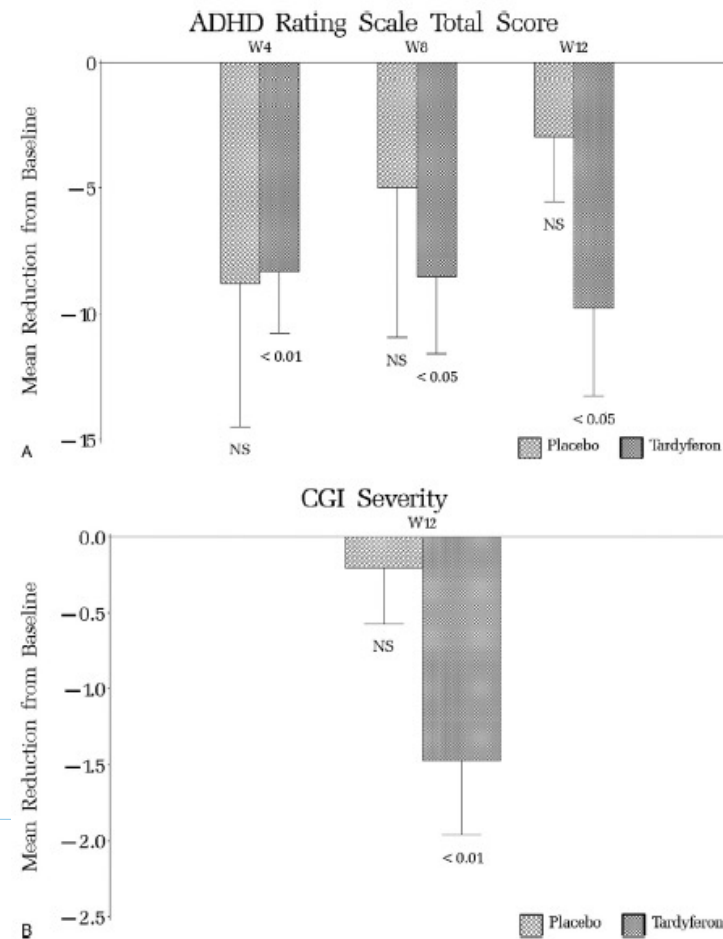
- wenn Serum Ferritin <75 ng/ml
- Consensus IRLSSG

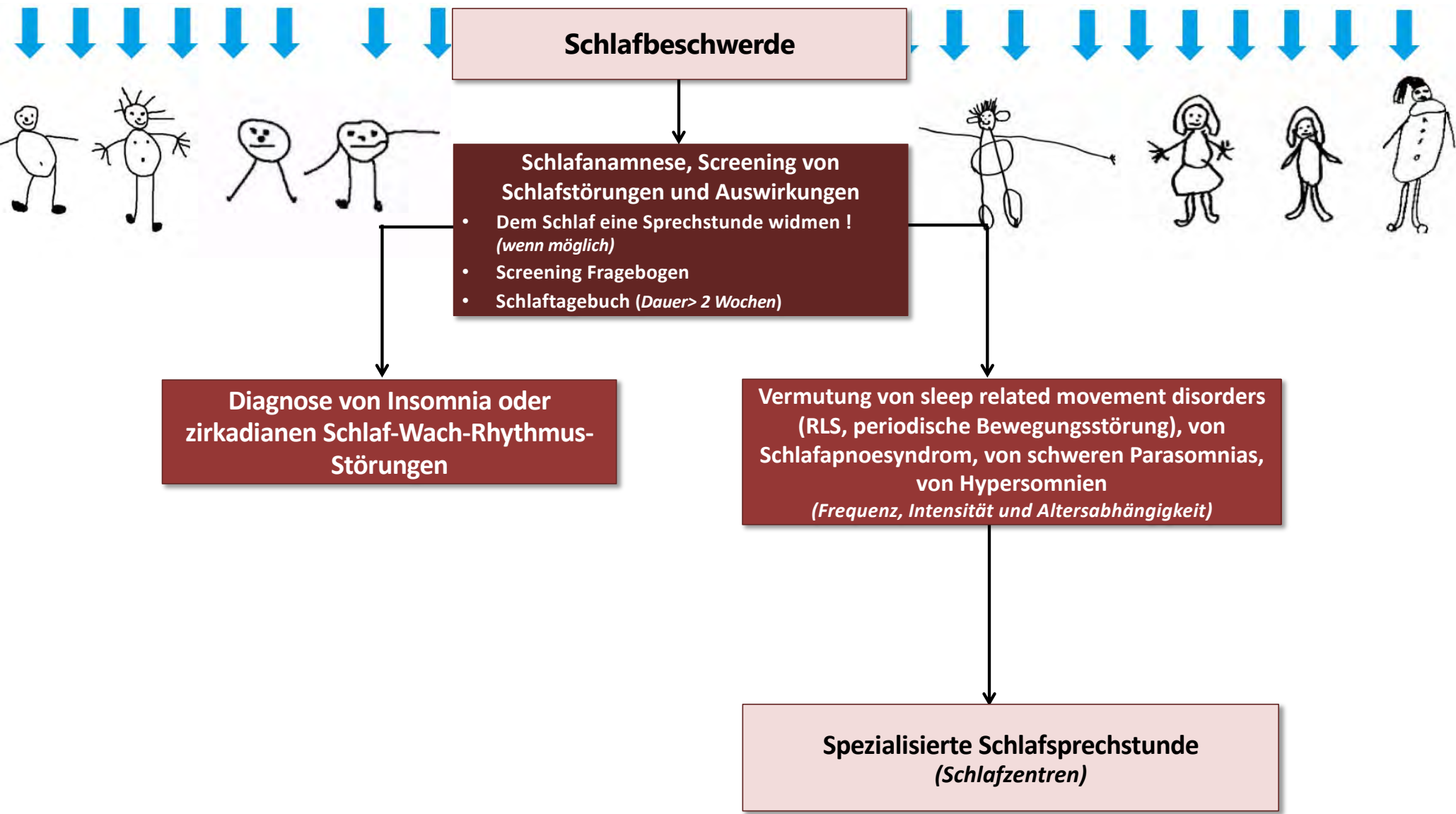


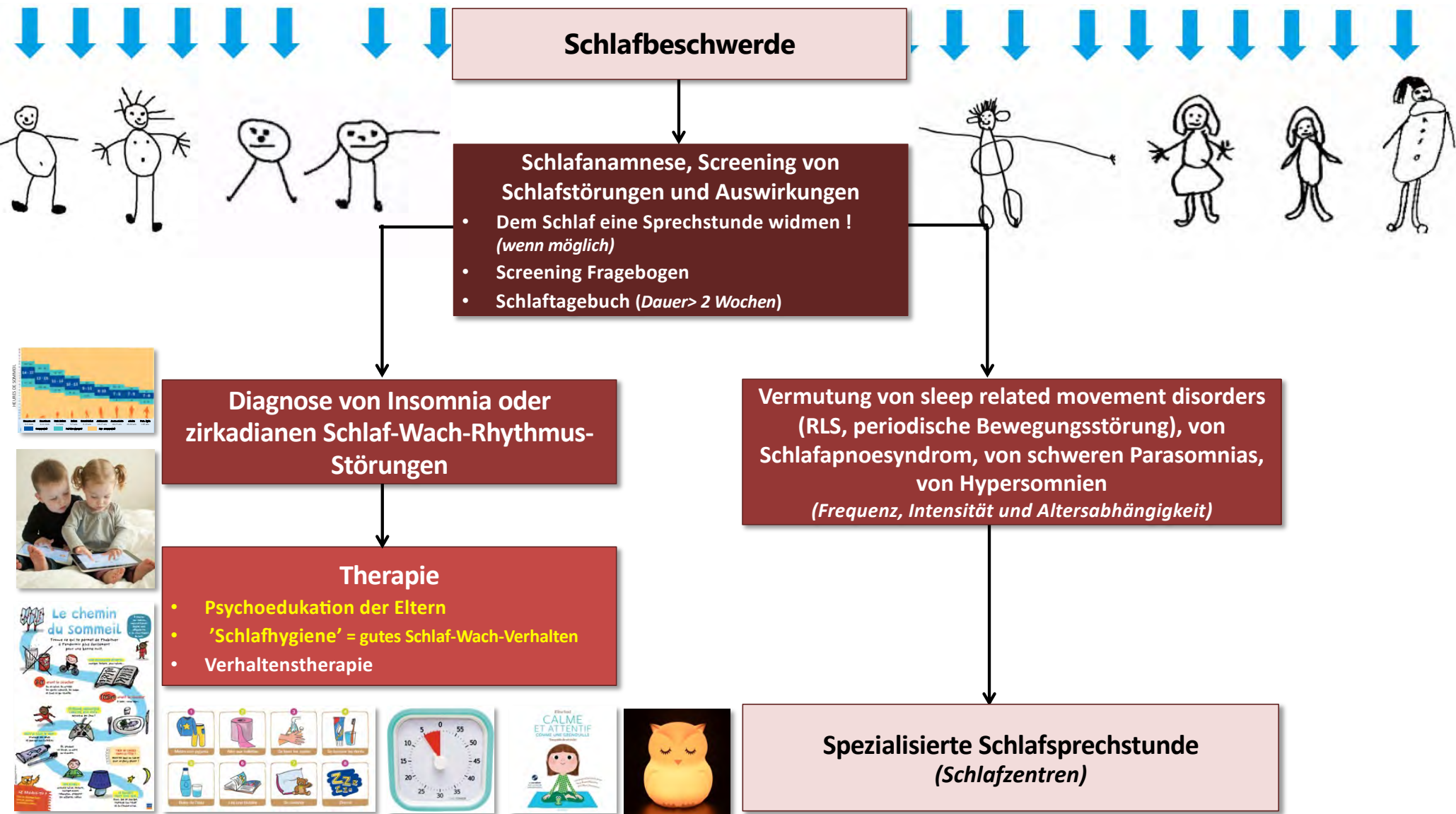
+ ADHS & RLS: die Wirkung von Eisensupplementation



Konofal et al., 2007, 2008





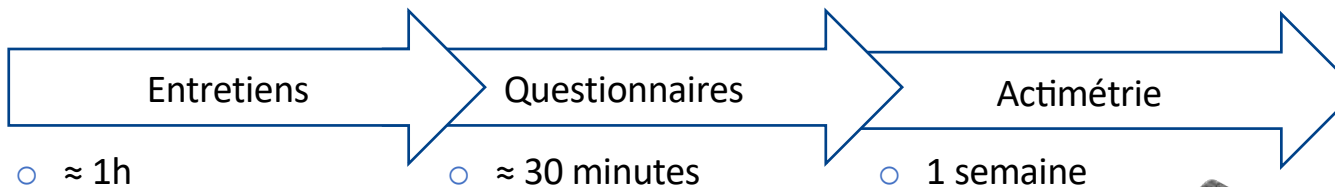
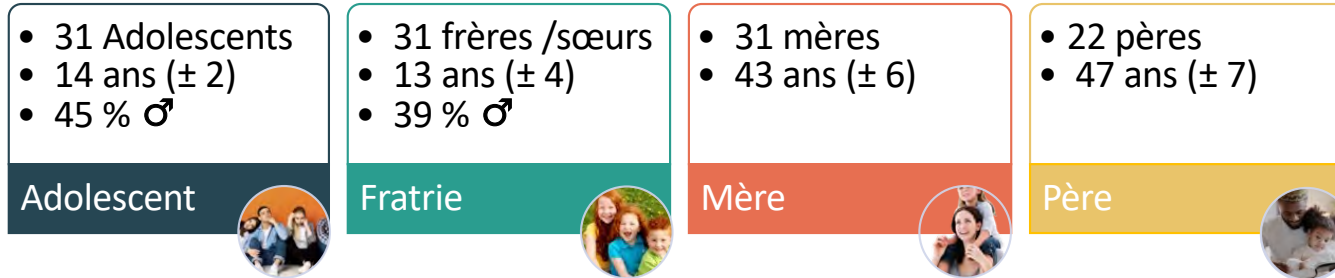


Der Schlaf der Jugendlichen – eine Familienangelegenheit



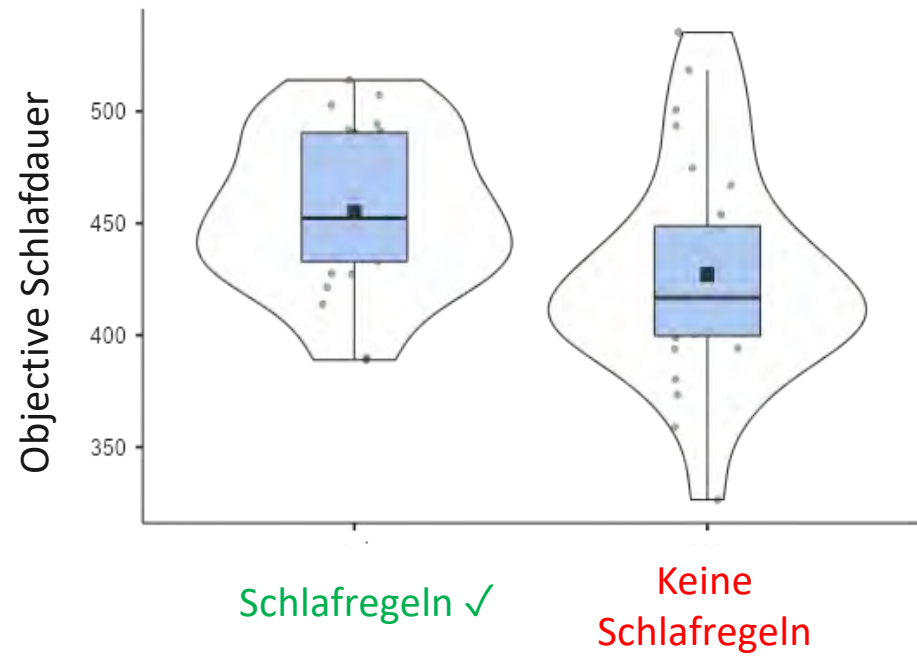
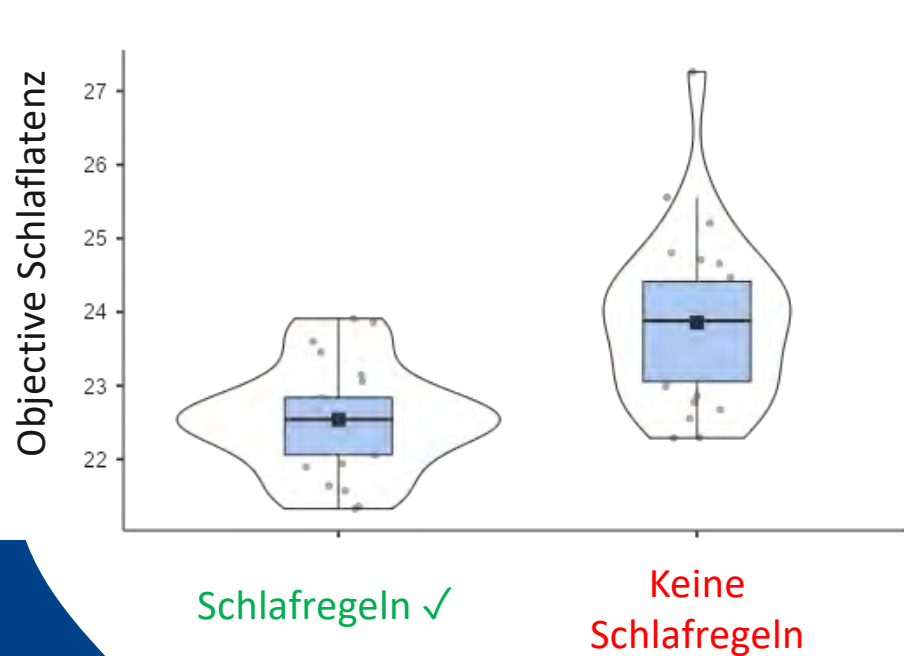
Recrutement

- 31 Familles
- 115 participants



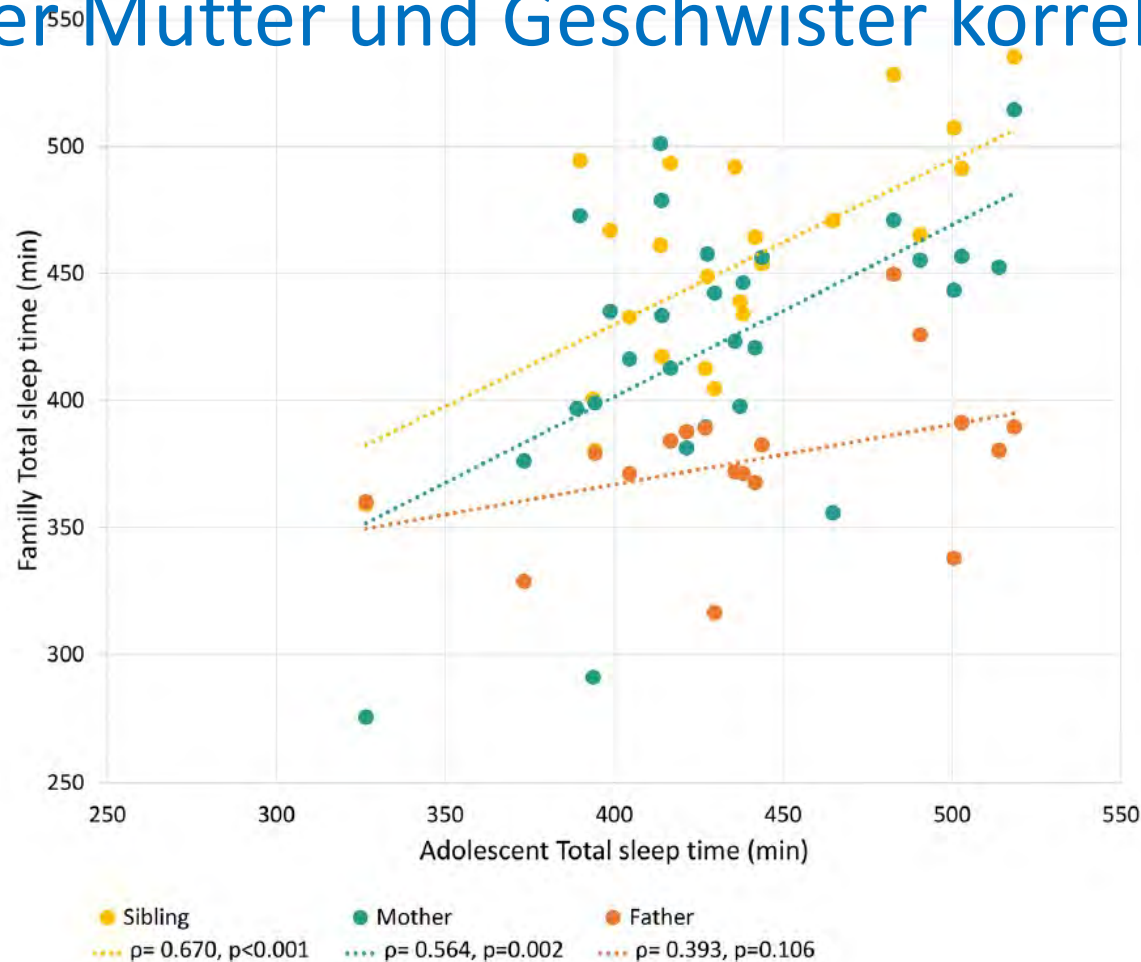
Reynaud et. Scientific Reports 2025, in press

Jugendliche, deren Eltern Schlafregeln setze, schlafen früher und länger !

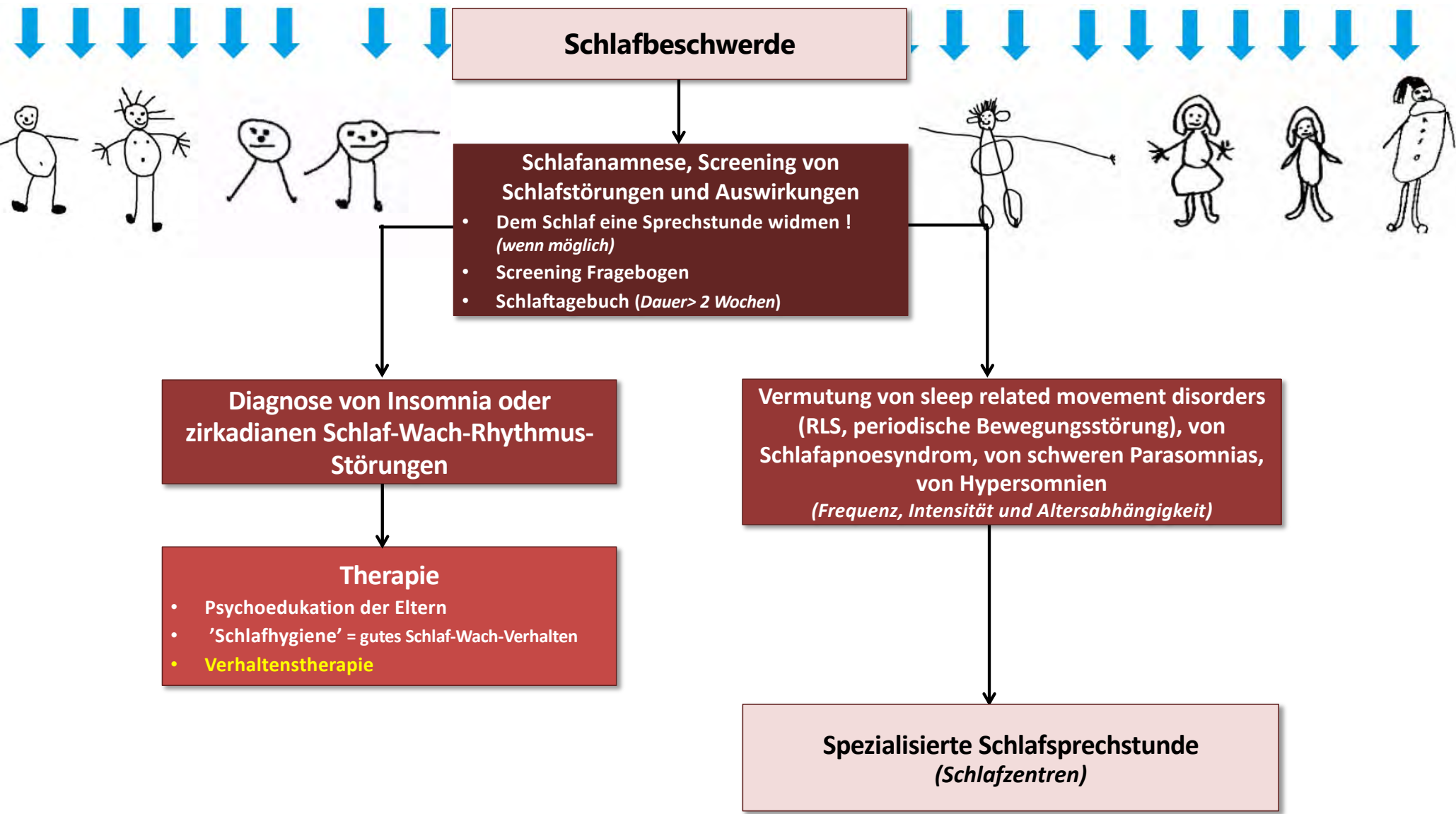


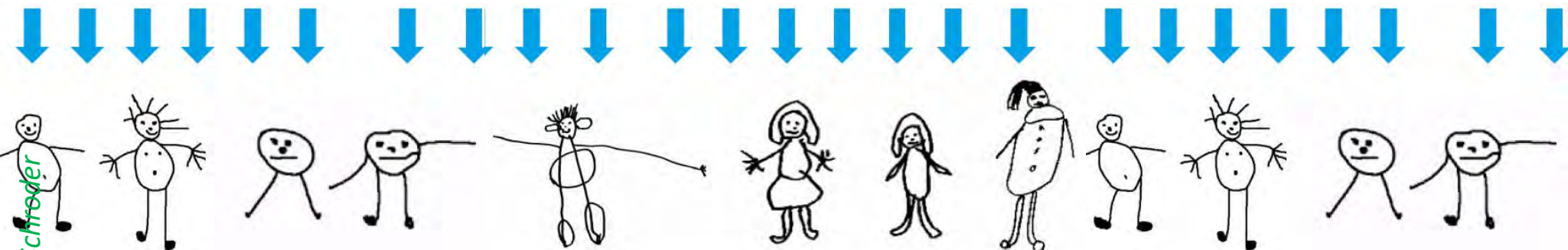
Reynaud et. Scientific Reports 2025, in press

Der Schlaf der Jugendlichen ist mit dem ihrer Mütter und Geschwister korreliert



Reynaud et. Scientific Reports 2025, in press





	Reco
1. Psychoedukation der Eltern bzgl. Schlaf	A
✓ En particulier adéquation de la durée totale du sommeil et des besoins de sommeil en fonction de l'âge et hygiène du sommeil.	
2. Regelmässige Bettzeitroutine	B
✓ tous les soirs, durée prévisible	
✓ partagés et co-construits avec les parents chez le petit enfant (berceuse, histoire...)	
✓ plus autonome chez l'enfant plus grand (lecture, écoute de musique calme...)	
3. Gradual Extinction = Ferber training	A
✓ éliminer l'attention parentale en tant que renforçateur des comportements non désirés (p.ex. résistance au coucher)	
✓ principe: modelage graduel des comportements	
✓ intervention parentale intermittente et courte (15 sec à 1 min max), d'après des intervalles prédéfinis qui sont espacés de plus en plus (p.ex.: après 3', puis 5', puis 10'...)	
✓ les pleurs et colères pendant des intervalles prédéfinis sont ignorés	
4. Bedtime fading	B
✓ retarder transitoirement l'heure du coucher (à l'heure de l'endormissement habituel) pour assurer un endormissement rapide	
✓ maintenir l'heure du lever habituel	
✓ quand l'enfant s'endort rapidement, avancer progressivement ('fading') l'heure du coucher jusqu'à l'heure souhaitée	
5. Positives reinforcement von angemessenem Verhalten	C
✓ Méthode des jetons, p.ex. autocollants le matin si l'enfant n'est pas sorti du lit le soir	

Ex. behavioural intervention: *bedtime fading*

Jour	Date	Heures													Appréciation			Remarques particulières
		12 14 16 18 20 22 24 2 4 6 8 10 12	QS	QR	FJ													
Exemple		13 15 17 19 21 23 1 3 5 7 9 11	M	Moy	B													
Lundi																		
Mardi	18																	
Mercredi	19																	
Jeudi	20																	
Vendredi	21																	
Samedi	22																	
Dimanche	23																	
Lundi	24																	
Mardi	25																	
Mercredi	26																	
Jeudi																		

Ex. behavioural intervention: *bedtime fading*

Jour	Date	Heures	Appréciation												Remarques particulières
		12 14 16 18 20 22 24 2 4 6 8 10 12	QS	QR	FJ										
		13 15 17 19 21 23 1 3 5 7 9 11	M	Moy	B										
Exemple		S													
Lundi															
Mardi	18														
Mercredi	19														
Jeudi	20														
Vendredi	21														
Samedi	22														
Dimanche	23														
Lundi	24														
Mardi	25														
Mercredi	26														
Jeudi	27														
Vendredi	28														
Samedi	29														
Dimanche	30														
Lundi	31														
Mardi	1														
Mercredi	2														
Jeudi	3														
Vendredi	4														
Samedi	5														
Dimanche	6														
Lundi	7														
Mardi	8														
Mercredi	9														
Jeudi	10														
Vendredi	11														
Samedi	12														
Dimanche	13														



Long réveil

Temps de sommeil ou sieste

↓ Heure de coucher

↑ Heure du lever

S = somnolence

P = pleurs

- QS = Qualité du sommeil

- QR = Qualité du réveil

- FJ = Forme de la journée

- TB = très bon

- B = bon

- Moy = moyen

- M = mauvais

- TM = Très mauvais

Ex. behavioural intervention for sleep specific CAP disorders (here : **ADHD**)

Sleep difficulty	Key strategies
<i>Sleep onset association</i> – child associates falling asleep with a person or object (e.g. television).	• Camping out – use of graduated extinction (i.e. adult fading) involving slow withdrawal of the parent from the child's bedroom over a 7–10 day period. • Checking method – parent checks on the child at set intervals, with more frequent checking to start with, increasing once the child is comfortable. • Positive reinforcement – rewarding brave behaviour.
<i>Delayed sleep phase</i> – child's sleep-wake cycle has shifted to falling asleep later and waking later in the morning.	• Bedtime fading – setting the child's bedtime later temporarily to when they are generally falling asleep and then slowly bringing bedtime forward every couple of nights by 15 min. • No napping. • Set morning wake time. • Early morning light exposure.
<i>Limit setting</i> – child refuses to go to bed and is oppositional at bedtime.	• Parenting support – consistent bedtime routine, ignoring child protests. • Bedtime pass – child can use this to leave the bedroom once before sleep. • Positive reinforcement – rewarding compliance with bedtime routines. • Consideration of bedtime fading and/or the checking method (as described above).
<i>Insomnia</i> – significant difficulty initiating and/or maintaining sleep even if bedtime is later.	• Progressive muscle relaxation and visual imagery. • Simple cognitive restructuring. • Restricting time in bed – this involved temporarily setting the bedtime later and/or getting out of bed and doing a relaxing activity if the child cannot sleep after 20 min.
<i>Night time anxiety</i> – worrying while in bed and/or specific night time fears (e.g. fear of the dark).	• Progressive muscle relaxation and visual imagery. • Planned worrying – discussing worries during the day with parent rather than before bedtime. • Positive reinforcement – rewarding brave behaviour. • Other – security object, no scary television shows, worry book.

Kognitiv-behaviorale Ansätze sind hocheffizient (bei 'neurotypischen' Kindern)

- 80-94% verbessern sich signifikant – v.a. Einschlaf latenz und nächtliches Erwachen
- systematischer Review der Literatur mit >120 Studien und >9500 Patienten, davon 6395 Kinder in randomisierten kontrollierten Studien
- **Recommendation: Grade A+**

Die genauen CBT Ansätze sind altersabhängig :

- **Kleinkinder < 3 Jahre** : Eltern-Psychoedukation, Bettzeitroutine +/- *gradual extinction*
- **Schulkinder** : Eltern-Psychoedukation, angemessenes Schlaf-Wachverhalten (! screen use !), Entspannung / *Mindfulness*
- **Jugendliche**: angemessenes Schlaf-Wachverhalten (! screen use !), kognitive Strategien, Stimulus-Kontrolle
- **Kinder mit Neuroentwicklungsstörungen**: Bettzeitroutine, *bedtime fading*, positives reinforcement

	Reco
1. Psychoedukation der Eltern bzgl. Schlaf	A
✓ En particulier adéquation de la durée totale du sommeil et des besoins de sommeil en fonction de l'âge et hygiène du sommeil.	
2. Regelmässige Bettzeitroutine	B
✓ tous les soirs, durée prévisible	
✓ partagés et co-construits avec les parents chez le petit enfant (berceuse, histoire...)	
✓ plus autonome chez l'enfant plus grand (lecture, écoute de musique calme...)	
3. Gradual Extinction = Ferber training	A
✓ éliminer l'attention parentale en tant que renforçateur des comportements non désirés (p.ex. résistance au coucher)	
✓ principe: modelage graduel des comportements	
✓ intervention parentale intermittente et courte (15 sec à 1 min max), d'après des intervalles prédéfinis qui sont espacés de plus en plus (p.ex.: après 3', puis 5', puis 10'...)	
✓ les pleurs et colères pendant des intervalles prédéfinis sont ignorés	
4. Bedtime fading	B
✓ retarder transitoirement l'heure du coucher (à l'heure de l'endormissement habituel) pour assurer un endormissement rapide	
✓ maintenir l'heure du lever habituel	
✓ quand l'enfant s'endort rapidement, avancer progressivement ("fading") l'heure du coucher jusqu'à l'heure souhaitée	
5. Positives reinforcement von angemessenem Verhalten	C
✓ Méthode des jetons, p.ex. autocollants le matin si l'enfant n'est pas sorti du lit le soir	

**Consensus Insomnie,
2019**



Mindell et al. Sleep 2006; Meltzer et al., Sleep Medicine Reviews 2021

Kognitiv-behaviorale Ansätze sind hocheffizient (bei 'neurotypischen' Kindern)

- 80-94% verbessern sich signifikant – v.a. Einschlaf latenz und nächtliches Erwachen
- systematischer Review der Literatur mit >120 Studien und >9500 Patienten, davon 6395 Kinder in randomisierten kontrollierten Studien
- **Recommendation: Grade A+**

Die genauen CBT Ansätze sind altersabhängig :

- **Kleinkinder < 3 Jahre** : Eltern-Psychoedukation, Bettzeitroutine +/- gradual extinction
- **Schulkinder** : Eltern-Psychoedukation, angemessenes Schlaf-Wachverhalten (! screen use !), Entspannung / *Mindfulness*
- **Jugendliche**: angemessenes Schlaf-Wachverhalten (! screen use !), kognitive Strategien, Stimulus-Kontrolle
- **Kinder mit Neuroentwicklungsstörungen**: Bettzeitroutine, *bedtime fading*, positives reinforcement... **aber nur in ca. 25% der Fälle ausreichend**

	Reco
1. Psychoedukation der Eltern bzgl. Schlaf	A
✓ En particulier adéquation de la durée totale du sommeil et des besoins de sommeil en fonction de l'âge et hygiène du sommeil.	
2. Regelmässige Bettzeitroutine	B
✓ tous les soirs, durée prévisible	
✓ partagés et co-construits avec les parents chez le petit enfant (berceuse, histoire...)	
✓ plus autonome chez l'enfant plus grand (lecture, écoute de musique calme...)	
3. Gradual Extinction = Ferber training	A
✓ éliminer l'attention parentale en tant que renforceur des comportements non désirés (p.ex. résistance au coucher)	
✓ principe: modelage graduel des comportements	
✓ intervention parentale intermittente et courte (15 sec à 1 min max), d'après des intervalles prédéfinis qui sont espacés de plus en plus (p.ex.: après 3', puis 5', puis 10'...)	
✓ les pleurs et colères pendant des intervalles prédéfinis sont ignorés	
4. Bedtime fading	B
✓ retarder transitoirement l'heure du coucher (à l'heure de l'endormissement habituel) pour assurer un endormissement rapide	
✓ maintenir l'heure du lever habituel	
✓ quand l'enfant s'endort rapidement, avancer progressivement ("fading") l'heure du coucher jusqu'à l'heure souhaitée	
5. Positives reinforcement von angemessenem Verhalten	C
✓ Méthode des jetons, p.ex. autocollants le matin si l'enfant n'est pas sorti du lit le soir	

**Consensus Insomnie,
2019**



Mindell et al. Sleep 2006; Meltzer et al., Sleep Medicine Reviews 2021

Kognitiv-behaviorale Ansätze sind hocheffizient (in 'neurotypischen' Kindern)



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

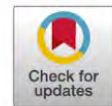
Sleep Medicine Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/smr



CLINICAL REVIEW

Seeing the Whole Elephant: a scoping review of behavioral treatments for pediatric insomnia



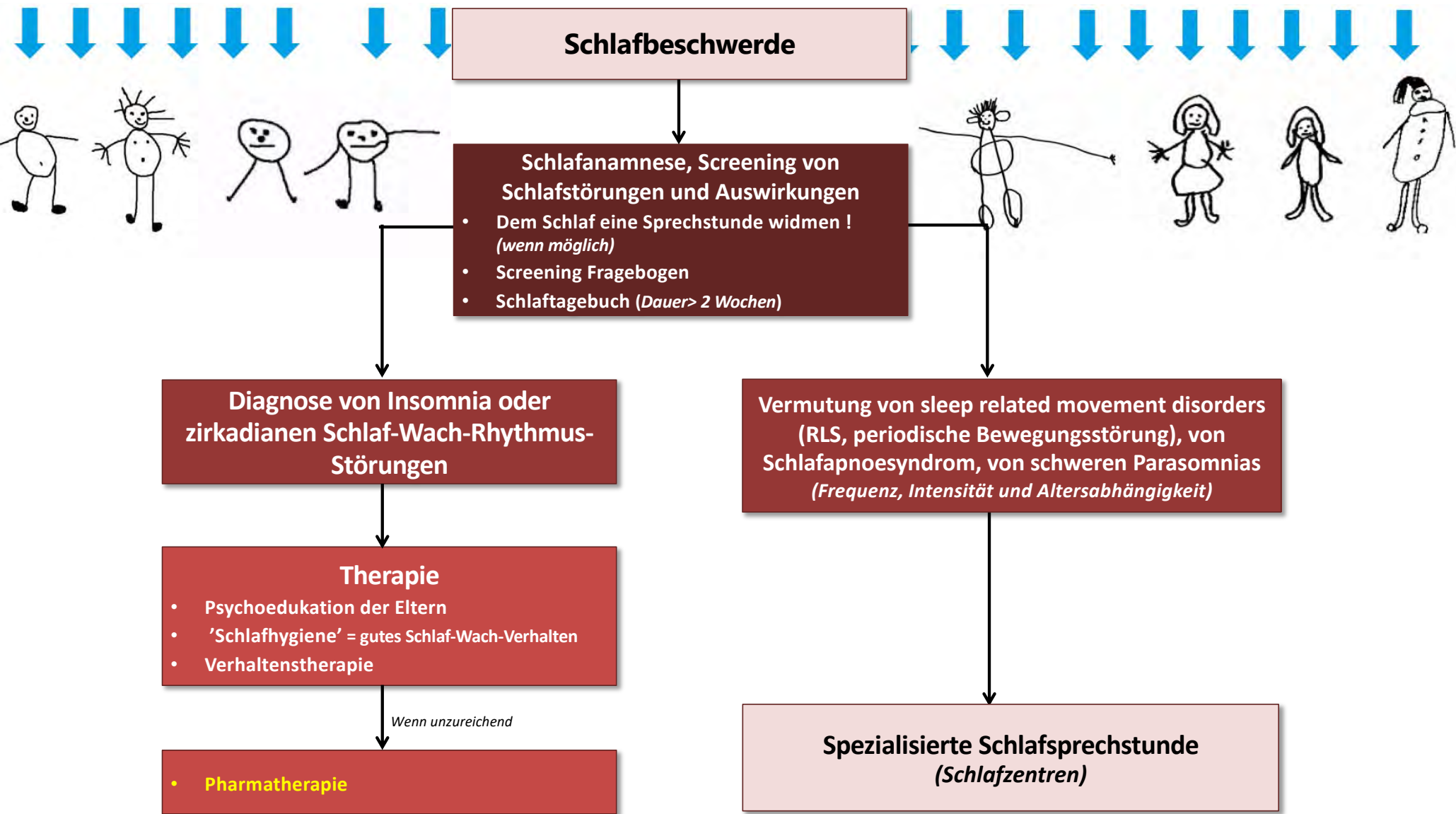
Lisa J. Meltzer ^{a,*}, Allison Wainer ^{b,1}, Erin Engstrom ^{b,2}, Lauren Pepa ^{b,3}, Jodi A. Mindell ^{c,d}

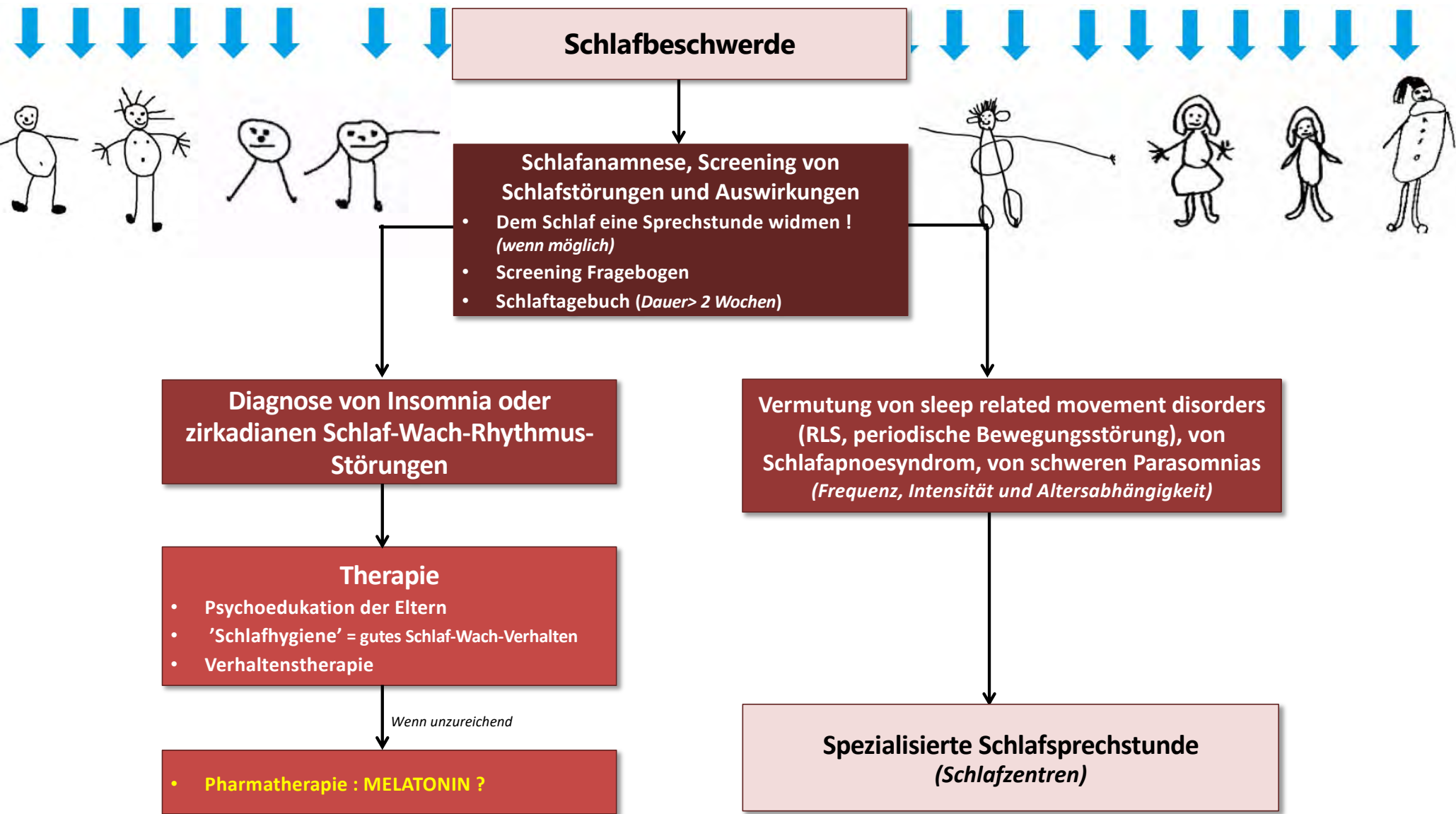
^a National Jewish Health, 1400 Jackson Street, G311, Denver, CO 80206, USA

^b University of Colorado Anschutz Medical Campus, 12631 E. 17th Ave, Box F496, Aurora, CO 80045, USA

^c Saint Joseph's University, 5600 City Ave, Philadelphia, PA 19131, USA

^d Children's Hospital of Philadelphia, 3401 Civic Center Blvd, Philadelphia, PA, 19104, USA





+

Aber welches Melatonin-Präparat?

Immediate release (IR) Melatonin

- **Viele Studien aus dem Bereich Chronobiologie / Neurowissenschaften**
- **Wenige Studien in Kindern... weil frei-verkäuflich in vielen Ländern ('OTC')**

Extended release (ER) Melatonin

- **Weniger Studien im Bereich Chronobiologie / Neurowissenschaften**
- **Sehr wenige Studien bei Kindern mit typischer Entwicklung**
- **Mehrere Studien in Kindern mit ASS oder neurogenetischen Störungen**

+

Aber welches Melatonin-Präparat?

Immediate release (IR) Melatonin

- Viele Studien aus dem Bereich Chronobiologie / Neurowissenschaften
- Wenige Studien in Kindern... weil frei-verkäuflich in vielen Ländern ('OTC')

1. Chronohypnotischer / chronobiotischer Effekt

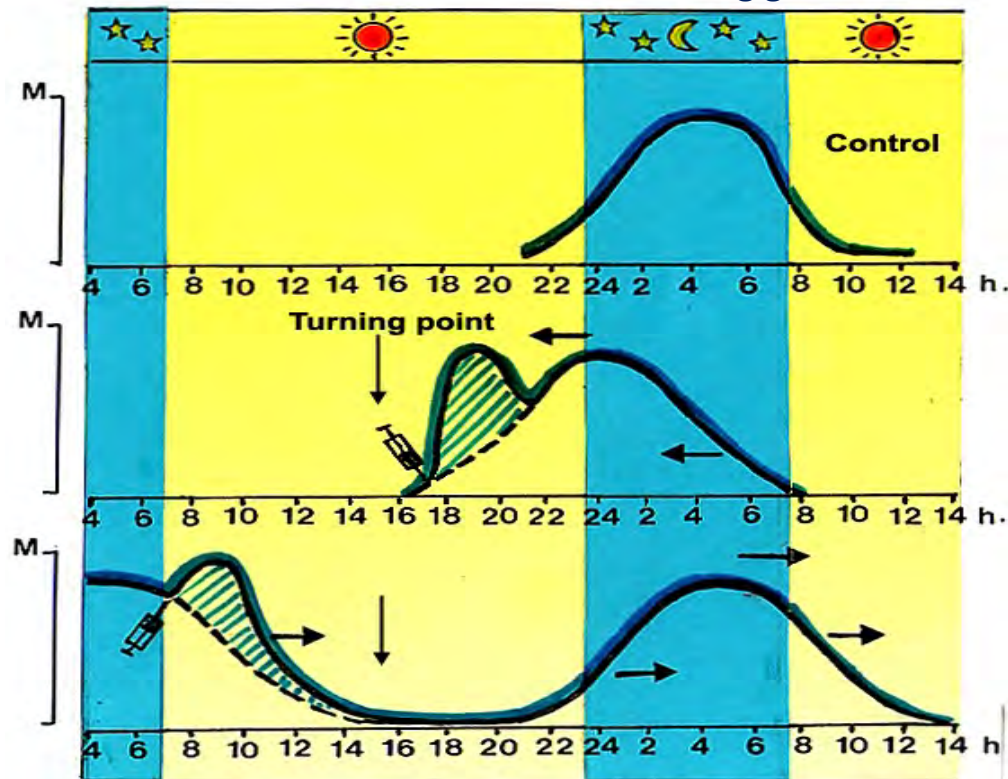
- Inhibition des Wachsignals, das von der biologischen Uhr kommt (SCN)
- Auslösung einer Schlafphasenvorverschiebung

Extended release (ER) Melatonin

- Weniger Studien im Bereich Chronobiologie / Neurowissenschaften
- Sehr wenige Studien bei Kindern mit typischer Entwicklung
- Mehrere Studien in Kindern mit ASS oder neurogenetischen Störungen

Chronobiotischer Effekt von IR Melatonin

Verändert die Position der endogenen Melatoninsekretion (Vorverschub oder Verzögerung)
abhängig von der Zeit der Einnahme



Induziert eine
Phasenvorverschiebung
wenn Einnahme am
Nachmittag/ frühen
Abend

- Effekt schon mit sehr kleinen Dosierungen (**0.3-1 mg**)
- Maximaler Effekt auf Phasenvorverschiebung wenn Einnahme 4-6 h vor Bettzeit

Claustrat et al., 2009, 2020; Munday et al., 2005



Wirkungsmechanismus: IR versus ER Melatonin

Immediate release (IR) Melatonin

- Viele Studien aus dem Bereich Chronobiologie / Neurowissenschaften
- Wenige Studien in Kindern... weil frei-verkäuflich in vielen Ländern ('OTC')

1. Chronohypnotischer / chronobiotischer Effekt

- Inhibition des Wachsignals, das von der biologischen Uhr kommt (SCN)
- Auslösung einer Schlafphasenvorverschiebung
 - Verkürzt die Einschlafzeit
 - Induziert möglicherweise ein frühmorgendliches Erwachen

Extended release (ER) Melatonin

- Weniger Studien im Bereich Chronobiologie / Neurowissenschaften
- Sehr wenige Studien bei Kindern mit typischer Entwicklung
- Mehrere Studien in Kindern mit ASS oder neurogenetischen Störungen



Wirkungsmechanismus : IR versus ER Melatonin

Immediate release (IR) Melatonin

- Viele Studien aus dem Bereich Chronobiologie / Neurowissenschaften
- Wenige Studien in Kindern... weil frei-verkäuflich in vielen Ländern ('OTC')

1. Chronohypnotischer / chronobiotischer Effekt

- Inhibition des Wachsignals, das von der biologischen Uhr kommt (SCN)
- Auslösung einer Schlafphasenvorverschiebung
 - Verkürzt die Einschlafzeit
 - Induziert möglicherweise ein frühmorgendliches Erwachen

2. 'Einschläfernder' (*soporific*) Effekt

- Kann Schlaf induzieren wenn der homeostatische Schlafdruck unzureichend ist

Extended release (ER) Melatonin

- Weniger Studien im Bereich Chronobiologie / Neurowissenschaften
- Sehr wenige Studien bei Kindern mit typischer Entwicklung
- Mehrere Studien in Kindern mit ASS oder neurogenetischen Störungen

+

Wirkungsmechanismus : IR versus ER Melatonin

Immediate release (IR) Melatonin

- Viele Studien aus dem Bereich Chronobiologie / Neurowissenschaften
- Wenige Studien in Kindern... weil frei-verkäuflich in vielen Ländern ('OTC')

1. Chronohypnotischer / chronobiotischer Effekt

- Inhibition des Wachsignals, das von der biologischen Uhr kommt (SCN)
- Auslösung einer Schlafphasenvorverschiebung
 - Verkürzt die Einschlafzeit
 - Induziert möglicherweise ein frühmorgendliches Erwachen

2. 'Einschläfernder' (*soporific*) Effekt

- Kann Schlaf induzieren wenn der homeostatische Schlafdruck unzureichend ist

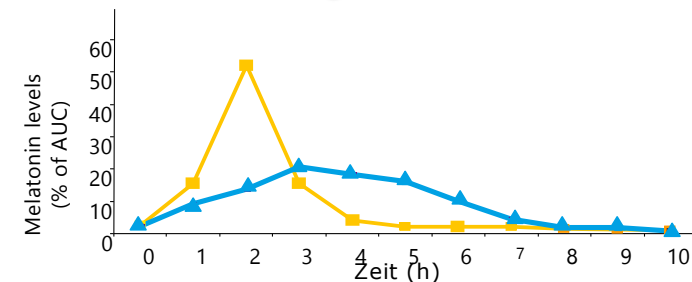
Extended release (ER) Melatonin

- Weniger Studien im Bereich Chronobiologie / Neurowissenschaften
- Sehr wenige Studien bei Kindern mit typischer Entwicklung
- Mehrere Studien in Kindern mit ASS oder neurogenetischen Störungen

• Substitution

von unzureichender endogener Melatonin-Sekretion, bewirkt eine verkürzte Einschlafzeit UND erhöhte totale Schlafzeit, aber keine Phasenverschiebung

- = imitiert die endogene Sekretion



+ Klinische Indikationen: IR versus ER Melatonin

Immediate release (IR) Melatonin

- Viele Studien aus dem Bereich Chronobiologie / Neurowissenschaften
- Wenige Studien in Kindern... weil frei-verkäuflich in vielen Ländern ('OTC')

1. Chronohypnotischer / chronobiotischer Effekt

- Inhibition des Wachsignals, das von der biologischen Uhr kommt (SCN)
- Auslösung einer Schlafphasenvorverschiebung
 - Verkürzt die Einschlafzeit
 - Induziert möglicherweise ein frühmorgendliches Erwachen

2. 'Einschläfernder' (*soporific*) Effekt

- Kann Schlaf induzieren wenn der homeostatische Schlafdruck unzureichend ist

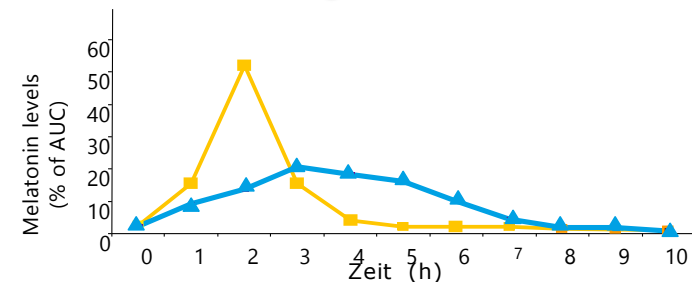
Extended release (ER) Melatonin

- Weniger Studien im Bereich Chronobiologie / Neurowissenschaften
- Sehr wenige Studien bei Kindern mit typischer Entwicklung
- Mehrere Studien in Kindern mit ASS oder neurogenetischen Störungen

• Substitution

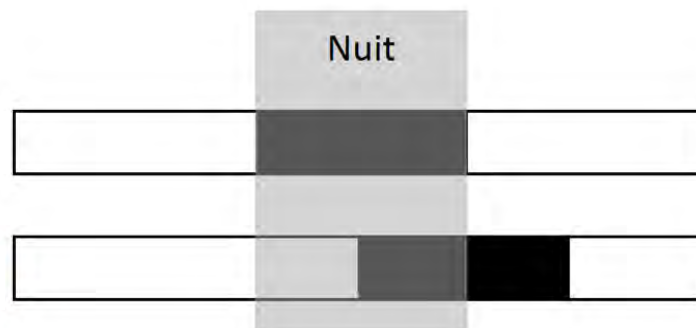
von unzureichender endogener Melatonin-Sekretion, bewirkt eine verkürzte Einschlafzeit UND erhöhte totale Schlafzeit, aber keine Phasenverschiebung

- = imitiert die endogene Sekretion



IR Melatoninbehandlung bei *delayed sleep phase (disorder)*

Synchronisierte Rhythmen



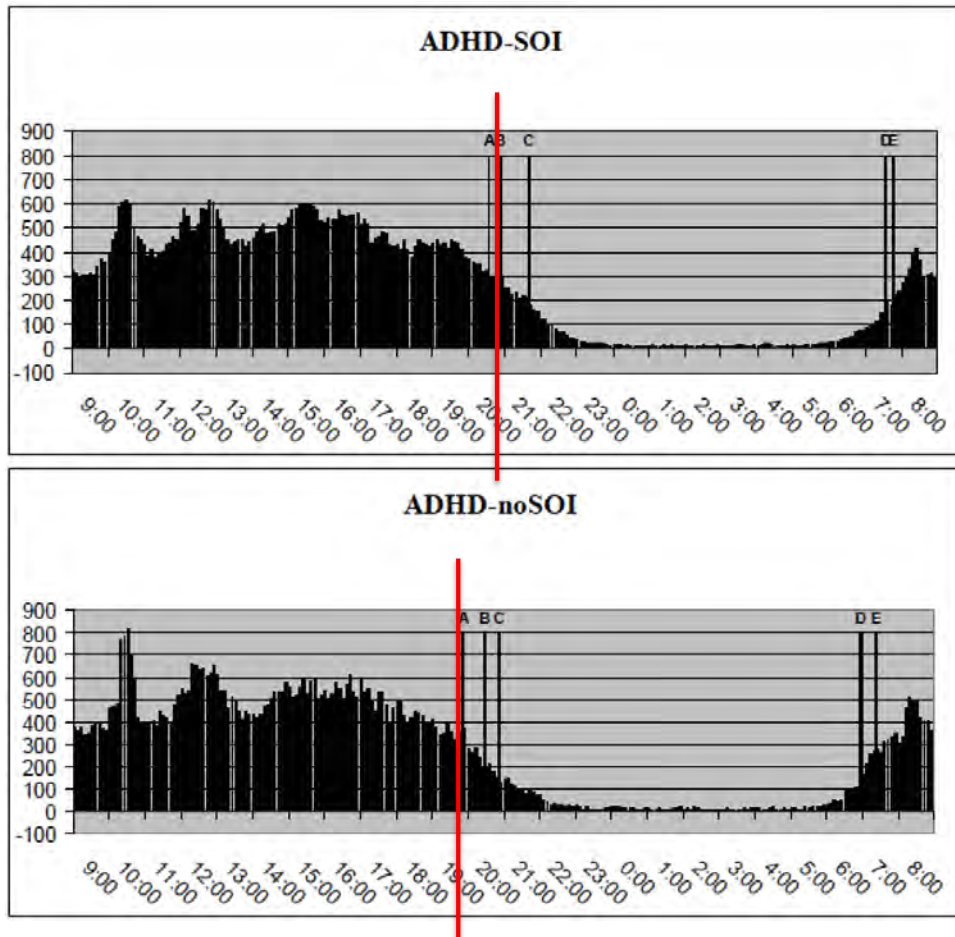
Delayed sleep phase (syndrome)

IR Melatoninbehandlung bei *delayed sleep phase (disorder)*

Therapy	Shift Work Disorder	Jet Lag Disorder	Advanced Sleep Phase Disorder	Delayed Sleep Phase Disorder	Free Running Disorder	Irregular Sleep-Wake Rhythm
Planned Sleep Schedules	Indicated (Standard)	Indicated (Option)	Indicated (Option)	Indicated (Option)	Indicated (Option)	Mixed mo: indicated (C Guidelin _{es})
Timed Light Exposure	Indicated (Guideline)	Indicated (Option)	Indicated (Option)	Indicated (Guideline)	Indicated (Option)	Indicated (Option)
Timed Melatonin Administration	Indicated (Guideline)	Indicated (Standard)	Indicated (Option)	Indicated (Guideline)	Indicated (Option) Indicated (Guideline)	Indicated for certain population* (Option)
Hypnotics	Indicated (Guideline)	Indicated (Option)	-	Not Recommended (Option)	-	-
Stimulants	Indicated (Option)	Indicated (Option)	-	-	-	-
Alerting Agents*	Indicated	-	-	-	-	-

American Academy of Sleep Medicine (AASM), Practice Parameters, SLEEP, 2007;
AASM, Clinical practice guidelines for the treatment of circadian rhythm sleep-wake disorders – an update for 2015

Eine Phasenverschiebung (*sleep phase delay*) bei Kindern mit ADHS



Kinder mit ADHS **mit**
Einschlafstörung,
n=87, M Alter 8.8 Jahre

A = dim light melatonin onset (DLMO)

C = Schlafbeginn

Kinder mit ADHS **ohne**
Einschlafstörung,
n=33, M Alter 8.2 Jahre

Van der Heijden et al., 2005

+ Klinische Indikationen: IR versus ER Melatonin

Immediate release (IR) Melatonin

- Viele Studien aus dem Bereich Chronobiologie / Neurowissenschaften
- Wenige Studien in Kindern... weil frei-verkäuflich in vielen Ländern ('OTC')

1. Chronohypnotischer / chronobiotischer Effekt

- Inhibition des Wachsignals, das von der biologischen Uhr kommt (SCN)
- Auslösung einer Schlafphasenvorverschiebung
 - Verkürzt die Einschlafzeit
 - Induziert möglicherweise ein frühmorgendliches Erwachen

2. 'Einschläfernder' (*soporific*) Effekt

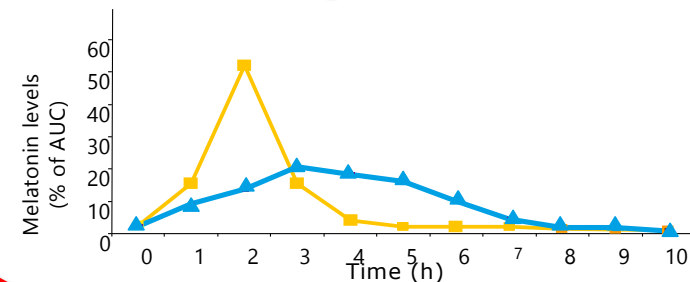
- Kann Schlaf induzieren wenn der homeostatische Schlafdruck unzureichend ist

Extended release (ER) Melatonin

- Weniger Studien im Bereich Chronobiologie / Neurowissenschaften
- Sehr wenige Studien bei Kindern mit typischer Entwicklung
- Mehrere Studien in Kindern mit ASS oder neurogenetischen Störungen

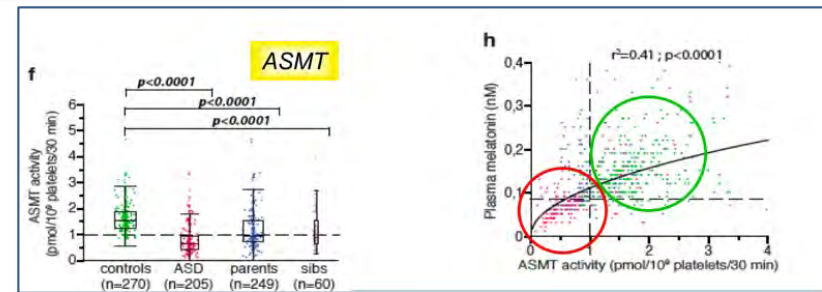
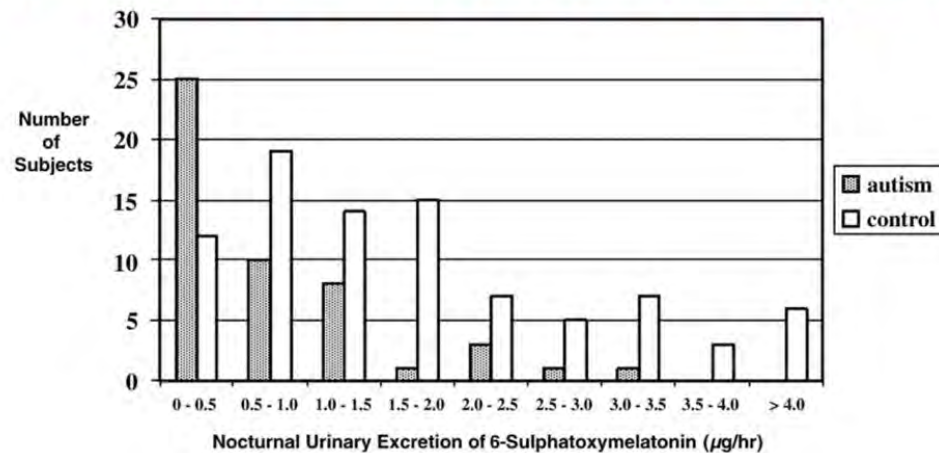
• Substitution

- von unzureichender endogener Melatonin-Sekretion, bewirkt eine verkürzte Einschlafzeit UND erhöhte totale Schlafzeit, aber keine Phasenverschiebung
- = imitiert die endogene Sekretion



Unzureichende endogene Melatoninsekretion: Autism Spektrum Störung (ASS)

63% of children $< 1/2$ of melatonin levels compared to controls



Melatonindefizit ist der am besten identifizierte pathophysiologische Mechanismus

Tordjman et al., 2005; Pagan et al., 2017

Proof of concept. Melatoninsubstitution ➡ Schlafverbesserung

- Internationale Multizenter Phase III RCT mit **kindgerechtem ER Melatonin, 2-5-10 mg**
- n= 125 Kinder und Jugendliche mit ASS und SMS, 2-18 Jahre
- 13 Wochen Doppelblind-Studie vs. Plazebo, dann offene Studie (*open label*) über 2 Jahre

Erhöht Totale Schlafzeit (TST)

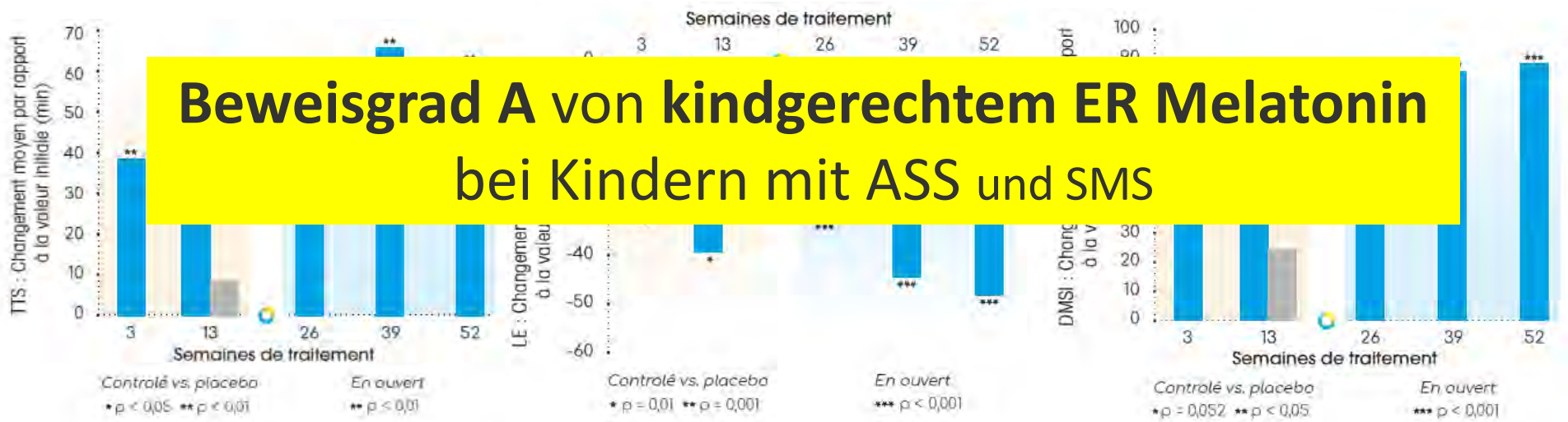
+ 57.5 min vs + 9.1 min

Verbessert Einschlafzeit (SOL)

- 39.6 min vs - 12.5 min

Verbessert ununterbrochenen Schlaf (LSE)

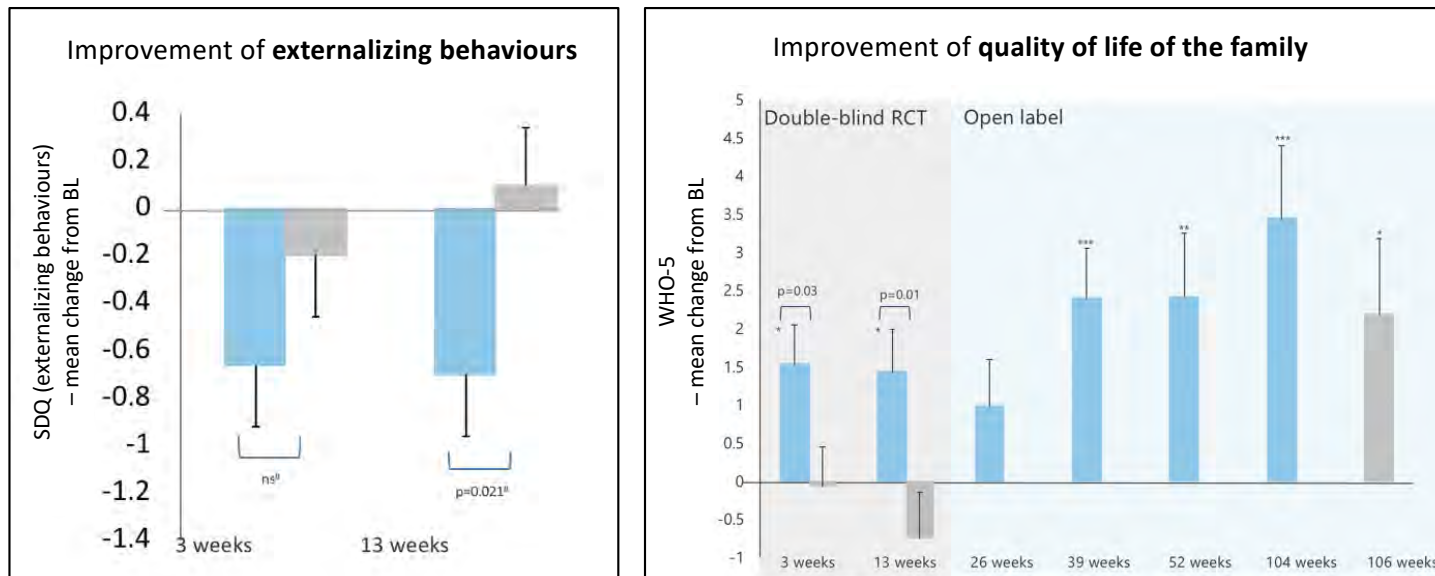
LSE: + 77.9 min vs + 25.4 min



- Gringras, P., et al., *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2017
- Maras, A., **Schroder C** et al., *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2018

- **Schroder CM** et al. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2019
- Malow B et al. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2020

Proof of concept: improving sleep ➡ improving problem behaviours



- Maras A., **Schroder C.** et al. Long-term Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged- Release Melatonin for Insomnia in Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2018.
- **Schroder CM**, Malow B, Maras A, Melmed R, Findling R, Breddy J, Nir T, Shahmoon S, Zisapel N, Gringras P. Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder: Impact on Child Behavior and Caregiver's Quality of Life. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2019 Aug;49(8):3218-3230I.

+ Verschreibung von IR versus ER Melatonin

Immediate release (IR) melatonin



- Chronohypnotischer / Chronobiotischer Effekt
- 'Einschläfernder' (soporific) effect
- Freiverkäuflich (OTC) in vielen Ländern
- **ACHTUNG:** Qualität der Produkte und Dosierungen extrem heterogen +++
 - bis zu 70% von OTC Präparaten enthielten nicht die auf der Packung angegebenen Dosierungen (Abweichung von -83% bis zu +478% der angegebenen Dosierungen)
- **ein Medikament ist hier notwendig** (idealerweise mit verschiedenen Einnahmemöglichkeiten), **0.5-2mg**
- **0.5 mg 4-6 h vor Bettzeit** für einen maximalen Effekt der Phasenvorverschiebung (=chronobiotischer Effekt)
- **1-2 mg zur Bettzeit** für kombinierten chronobiotischen und 'soporific' effect

Erland LAE, Saxena PK. Melatonin natural health products and supplements: presence of serotonin and significant variability of melatonin content. *J Clin Sleep Med.* **2017**;13(2):275-281.

Extended release (ER) melatonin

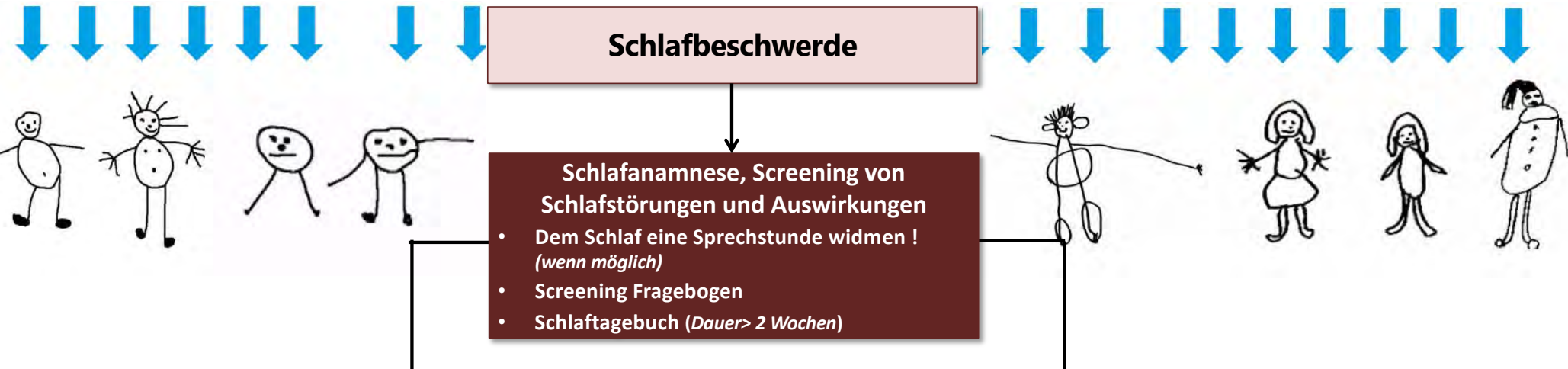
- Substitution



Ältere Patienten
(>55 Jahre)
mit Insomnia



Kinder mit ASS oder SMS
(2-18 Jahre)
2 oder 5 oder 10 mg



Was ist mit anderen Kinder-Patientengruppen (anderen NES oder anderen Kinder- und Jugendpsychiatrische Erkrankungen) ?

- 'Schlafhygiene' = gutes Schlaf-Wach-Verhalten
- Verhaltenstherapie

Wenn unzureichend

- Pharmatherapie : MELATONIN ?

Spezialisierte Schlafsprechstunde
(Schlafzentren)

Melatonin Treatment for Pediatric Patients with Insomnia: Is There a Place for It?



Julie Rolling^{1-4,*}, Juliette Rabot^{1-3,5,6,*}, Carmen M Schroder¹⁻⁶

¹Department of Child and Adolescent Psychiatry, Strasbourg University Hospitals, Strasbourg, France; ²CNRS UPR3212- Research Team “Light, Circadian Rhythms, Sleep Homeostasis and Neuropsychiatry”, Institute of Cellular and Integrative Neurosciences, Strasbourg, France; ³Excellence Centre for Autism and Neurodevelopmental Disorders STRAS&ND, Strasbourg, France; ⁴Sleep Disorders Centre & International Research Centre for ChronoSomnology (Circsom), University Hospitals Strasbourg, Strasbourg, France; ⁵Expert Centre for High-Functioning Autism, Fondation FondaMental, Strasbourg, France; ⁶Autism Resources Centre 67 for Children and Adolescents, Strasbourg, France

*These authors contributed equally to this work

Correspondence: Carmen M Schroder, Email schroderc@unistra.fr

Melatoninbehandlung für Insomnia in Kindern mit NES: Nutzen / Risiko Abwägung

RISIKO

- **Sehr gering**
- Schläfrigkeit, Müdigkeit
- Evtl. mehr Parasomnias (Enuresis, Pavor nocturnus...)
- Kopfschmerzen (selten)
- Keine gemessenen Auswirkungen auf das Wachstum der Kinder und die Pubertät (vs. Tiermodelle)

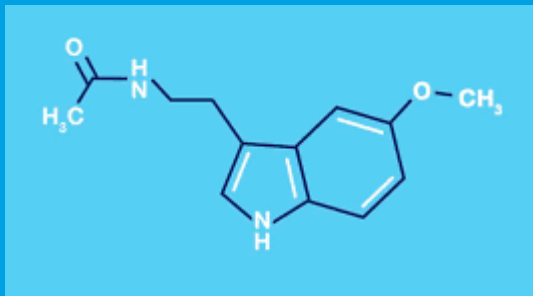


NUTZEN

- **Effekt ++ auf die Einschlaflatenz (und TST)**
- **Grad A scientific evidence für ASS**
- Andere Studien mit variablem Beweis, **oft Grad B-C** (*fehlt*: Daten bzgl. Chronotyp oder zusätzl. Phasenverlagerung; bzgl. endogenen zirkadianen Rhythmen)



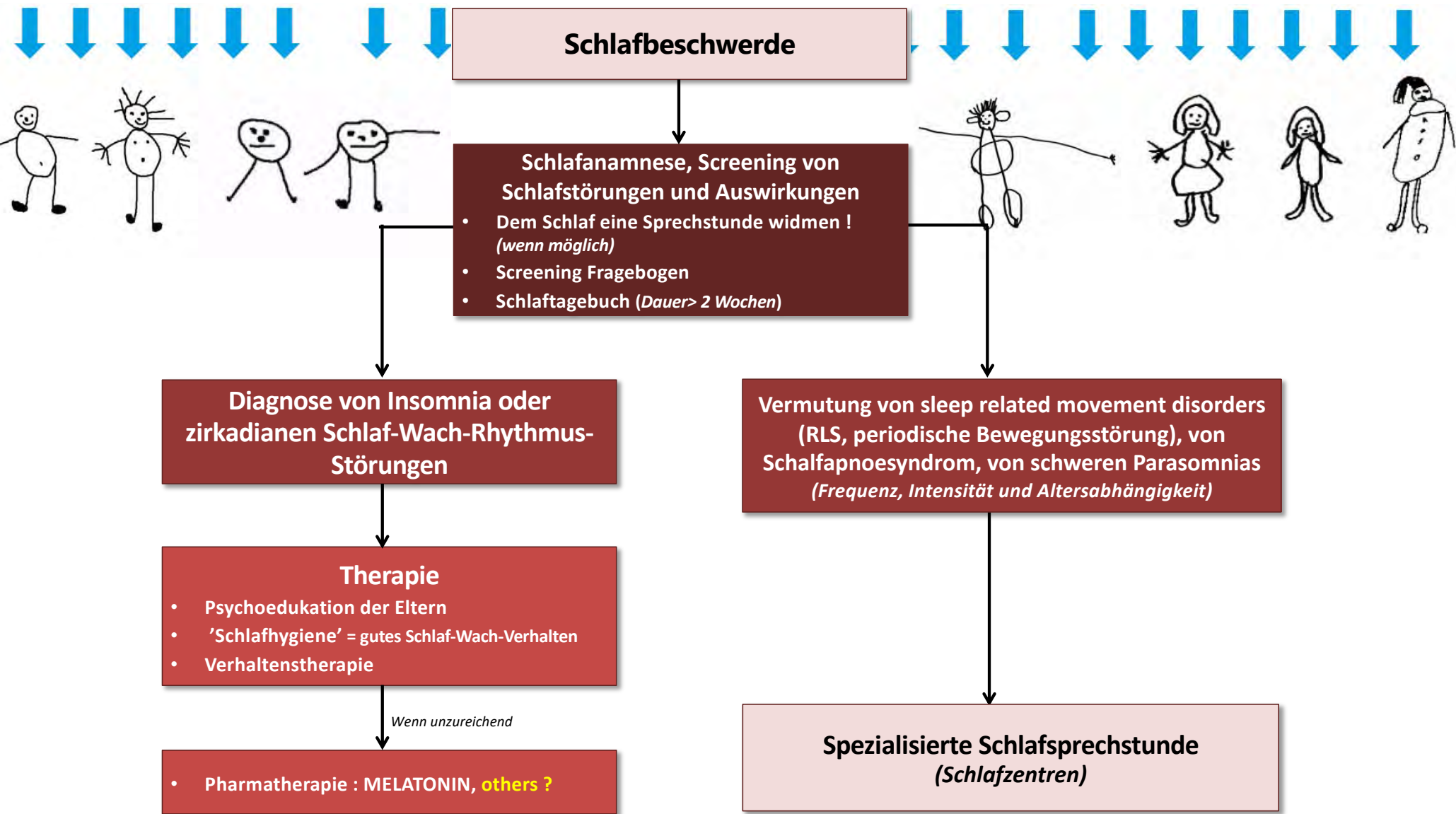
Melatonin- behandlung in Kindern



Studien zu Nebenwirkungen



1. van Geijlswijk IM, Mol RH, Egberts TCG, Smits MG. Evaluation of sleep, puberty and mental health in children with long-term melatonin treatment for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia. *Psychopharmacology* (Berl). **2011**;216(1):111-120. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2202-y> PMID:21340475
 2. Erland LAE, Saxena PK. Melatonin natural health products and supplements: presence of serotonin and significant variability of melatonin content. *J Clin Sleep Med*. **2017**;13(2):275-281. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6462> PMID:27855744
 3. Zwart TC, Smits MG, Egberts TCG, Rademaker CMA, van Geijlswijk IM. Long-term melatonin therapy for adolescents and young adults with chronic sleep onset insomnia and late melatonin onset: evaluation of sleep quality, chronotype, and lifestyle factors compared to age-related randomly selected population cohorts. *Healthcare* (Basel). **2018**;6(1):E23. <https://doi.org/10.3390/healthcare6010023> PMID:29498667
 4. Donagh MS, Holmes R, Hsu F. Pharmacologic treatments for sleep disorders in children: a systematic review. *J Child Neurol*. **2019**;34(5):237-247. <https://doi.org/10.1177/0883073818821030> PMID:30674203
 5. Boaf, Greenham S, Alenezi S, et al. Could long-term administration of melatonin to prepubertal children affect timing of puberty? A clinician's perspective. *Nat Sci Sleep*. **2019**;11:1-10. <https://doi.org/10.2147/NSS.S181365> PMID:30774488
 6. Maras, A., et al., Long-Term Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2018. doi: 10.1089/cap.2018.0020
- Malow BA, Findling RL, Schroder CM, Maras A, Breddy J, Nir T, Zisapel N, Gringras P. Sleep, growth, and puberty after 2 years of prolonged-release melatonin in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. **2021**;60(20):252-261.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2019.12.007> PMID:31982581





Light therapy:

non-inferiority compared to anti-depressants as a first-line therapy for major depressive disorders



- Meta-analysis monotherapy (LT /ATD) and combination

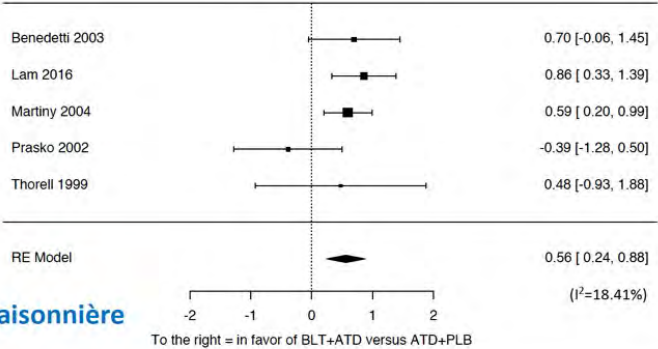
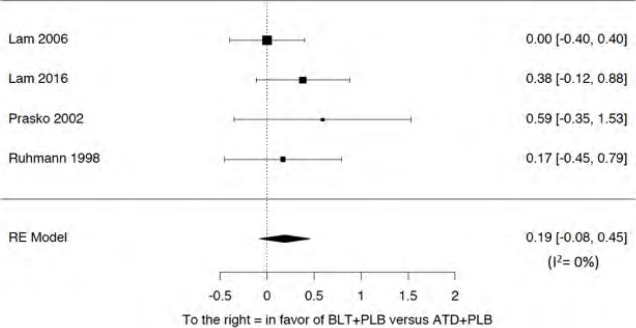
	random sequence generation (selection bias)	allocation concealment (selection bias)	blinding of participants and research (performance bias)	blinding of outcome assessment (detection bias)	incomplete outcome data (attrition bias)	selective reporting (reporting bias)	other bias
Lam et al. 2016	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Lam et al. 2006	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Martiny 2004	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Benedetti et al. 2003	✓	?	✗	✗	✓	✓	?
Prasko et al. 2002	?	✗	✓	✓	✓	✓	?
Thorell et al. 1999	✗	✗	✓	✓	✓	?	✗
Ruhmann et al. 1998	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✗

legend: red cross: high risk of bias, orange question mark: unclear, green mark: low risk of bias

Luminothérapie
vs Antidépresseur
= pas de supériorité

Combinaison
vs ATD

Combinaison
> ATD
Aussi dans dep saisonnière



Geoffroy, Reynaud, Schroder & Bourgin, SMR 2019

Effekte pharmakologischer und kognitiv-behavioraler Therapie von Schlafstörungen im Kindes- und Jugendalter

- Die meisten psychiatrischen Erkrankungen sind mit Schlaf- oder zirkadianen Rhythmusstörungen assoziiert – deswegen ist ein systematisches Screening, weiterführende diagnostische Abklärung und ein gesamtheitlicher Behandlungsansatz essentiell; die pharmakologische Behandlung ist meistens ‘end of line’.
- Schlafstörungen können prädiktiv sein für KJP- oder Neuroentwicklungsstörungen, sowie Risikofaktoren for schlechtere Verläufe, vermehrte Komorbiditäten, Behandlungsresistenz und erhöhten Relapse, in allen Altersgruppen.

 **Schlafstörungen haben *immer* eine Auswirkung auf das KJP Krankheitsbild und den Verlauf, und umgekehrt.**

- Die Abklärung und Behandlung von Schlafstörungen in der KJP sind heutzutage gut strukturierbar: generell sind kognitiv-behaviorale Behandlungsmethoden hier hervorragend validiert.
- Behandlung mit Melatonin (IR oder ER) ist ein interessanter Ansatz in mehreren psychiatrischen Störungen, davon in einigen ätiologisch (ASS, ADHS...) mit einem guten Nutzen-Risiko Profil. Die differentiellen Effekte von IR vs. ER Melatonin werden jedoch bisher oft nicht in Betracht gezogen (sup-optimaler Behandlungserfolg).

Systematisches Screening, Diagnose and therapeutische Interventionen für Schlafstörungen in der KJP sind wichtig – und machbar !

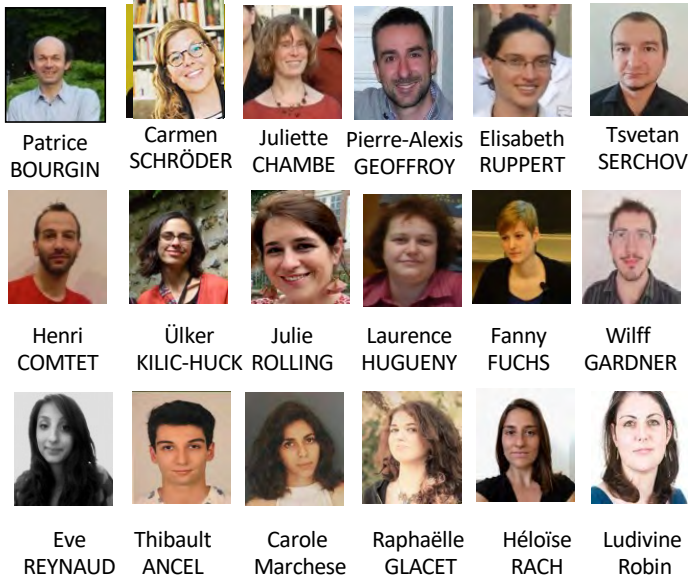
Vielen Dank :



... my clinical CAP teams...

... Dank auch an...

Unser Forschungsteam



Unser Schlaf- und Rhythmus klinisches Team



Unser Bio-tech lab team



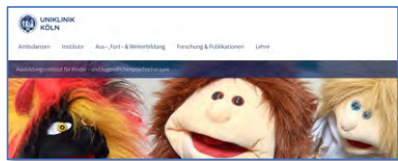
... und vor allem unseren Patienten und ihren Familien für die Studienteilnahme!



Team Sleep, Clock, Light and NeuroPsychiatry, CNRS - UPR 3212



Effekte pharmakologischer und kognitiv-behavioraler Therapie von Schlafstörungen im Kindes- und Jugendalter



e-Köln, 19.02.2025

**... sowie Ihnen herzlichen Dank
für Ihre Aufmerksamkeit !**





...see you in Strasbourg
21st International Congress - 29 June 1 July, 2025



www.escap2025.eu