



Linnéuniversitetet

Kalmar Växjö

Fakulteten för hälso- och livsvetenskap

Examensarbete

Melatonins effekt på sömnkvalitet hos barn med autismspektrumstörning (ASD): En analys av dess roll i hantering av sömnstörningar



Namn: Rania Al-Khamisy
Handledare: Professor Ran Friedman
Termin: VT25
Ämne: Farmaci
Nivå: Grundnivå
Kurskod: 2FA03E

Melatonins effekt på sömnkvalitet hos barn med autismspektrumstörning (ASD): En analys av dess roll i hantering av sömnstörningar

Rania Al-Khamisy

**Examensarbete i Farmaci 15hp
Filosofie Kandidatexamen
Farmaceutprogrammet 180hp
Linnéuniversitetet, Kalmar**

Handledare: Professor, Ran Friedman

Inst. För kemi och biomedinsk vetenskap
Linnéuniversitetet
SE-391 82 KALMAR

Examinator: Universitetslektor, Kristina Magnusson

Inst. För Kemi och Biokemi
Linnéuniversitetet
SE-391 82 KALMAR

Sammanfattning

Autismspektrumstörning (ASD) klassificeras som en neuroutvecklingsstörning och är en relativt vanligt förekommande diagnos i världen. Den kännetecknas av kommunikationssvårigheter, problem med social interaktion och upprepade beteendemönster. Många barn med ASD har sömnsvårigheter, till exempel att det tar betydligt längre tid att somna eller att de sover mindre. Forskare har studerat melatonin, ett hormon som produceras av tallkottkörteln i hjärnan från serotonin och tryptofan, som en möjlig behandling för att förbättra dessa sömnproblem. Melatoninnivåerna stiger naturligt på kvällen och sjunker på morgonen, och barn med ASD har ofta lägre nivåer. Dessa låga nivåer kan förvärra deras sömnbesvär. I detta examensarbete undersöktes om melatonin hjälper barn med ASD att sova bättre på både kort och lång sikt, samt om det är säkert. Detta arbete undersökte också om icke-farmakologiska metoder som kognitiv beteendeterapi (KBT) kan förstärka melatoninets effekter. Vid en sökning i PubMed med sökorden "melatonin sleep in children with autism", "Randomized Controlled Trial Melatonin Autism" och "melatonin in children sleep ASD" hittades fem randomiserade kontrollerade studier (RCT). Studierna rapporterade att melatonin hjälpte barn med ASD att somna snabbare, sova längre och vakna mer sällan under natten. När melatonin kombinerades med KBT var resultaten ännu effektivare. Generellt tolererade barnen som fick melatonin det bra och även deras sömnkvalitet förbättrades. Detta tyder på att melatonin kan vara en värdefull behandling för att hantera sömnstörningar hos barn med ASD.

Nyckelord

Autismspektrumstörning, Sömnstörningar hos barn, Melatoninbehandling, Kombinerad terapi

ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder (ASD) is classified as a neurodevelopmental disability and a relatively common diagnosis. It is marked by communication difficulties, social interaction problems and repeating behaviours. Many children with ASD have trouble sleeping such as taking longer time to fall asleep or sleeping less. Researchers have studied melatonin a hormone produced by the pineal gland from serotonin and tryptophan as a possible way to improve these sleep problems. Melatonin levels naturally rise in the evening and fall in the morning however children with ASD often have lower levels which can worsen their sleep difficulties. This thesis looked into whether melatonin helps children with ASD sleep better over both the short and long term and also examined its safety. It also addressed whether non-drug methods like cognitive behavioural therapy (CBT) could enhance melatonin effects. A search in PubMed using the keywords "melatonin sleep in children with autism", "Randomized Controlled Trial Melatonin Autism" and "melatonin in children sleep ASD" found five randomised controlled trials (RCTs). The studies showed that melatonin helped children with ASD fall asleep faster, longer and less wake up during the night. When melatonin was combined with strategies such as CBT the results were even stronger. Overall children who took melatonin tolerated it well and their sleep improved suggesting that melatonin may be a valuable treatment for addressing sleep issues in children with ASD.

FÖRKORTNINGAR

ABC-J –	Aberrant Behavior Checklist – Japanese version
AE –	Adverse Events
ASD –	Autismspektrumstörning
BMI –	Kroppsmassaindex
C-WISC –	Wechsler Intelligence Scale for Children
CR-melatonin –	Controlled-Release Melatonin
CSDI –	Composite Sleep Disturbance Index
CYP1A1/CYP1A2 –	Cytochrom 1A1/1A2
DSM-5 –	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, femte upplagan
DSPS –	Försenad sömnfasstörning
KBT –	Kognitiv beteendeterapi
KI –	Konfidensintervall
LSE –	Längsta oavbrutna sömnperiod
MT1/MT2 –	Melatoninreceptorer
NNT –	Number Needed to Treat
PedPRM –	Pediatric Prolonged-Release Melatonin
REM-sömn –	Rapid Eye Movement-sömn
SCN –	Suprachiasmatis kärna (hypotalamus)
SD –	Standardavvikelse
SDur –	Sömlängd
SE –	Sömn effektivitet
SEM –	Standardfel
SL –	Insomningstid
SRS –	Social Response Scale
SWA –	Slow-Wave Activity
TESS –	Treatment-Emergent Signs and Symptoms
TST –	Total sömntid
WASO –	Vaken tid efter insomnande
WHO-5 –	World Health Organization-5 Well-Being Index

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

INTRODUKTION	- 1 -
<i>ASD (autismspektrumstörning)</i>	- 1 -
<i>Sömnstörningar relaterat till ASD</i>	- 1 -
<i>Melatonin</i>	- 2 -
<i>Metoder som används för att mäta sömnkvalitén</i>	- 5 -
SYFTE	- 5 -
METOD	- 5 -
RESULTAT	- 6 -
<i>Studie 1</i>	- 6 -
<i>Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children with Autism Spectrum Disorder (23)</i>	- 6 -
<i>Studie 2</i>	- 9 -
<i>Sleep, Growth, and Puberty After 2 Years of Prolonged-Release Melatonin in Children with Autism Spectrum Disorder (24)</i>	- 9 -
<i>Studie 3</i>	- 11 -
<i>Melatonin Treatment and Adequate Sleep Hygiene Interventions in Children with Autism Spectrum Disorder: A Randomized Controlled Trial (25)</i>	- 11 -
<i>Studie 4</i>	- 14 -
<i>Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial (26)</i>	- 14 -
<i>Studie 5</i>	- 17 -
<i>Comparing the Effectiveness of Physical Exercise Intervention and Melatonin Supplement in Improving Sleep Quality in Children with ASD (27)</i>	- 17 -
DISKUSSION	- 21 -
Slutsats	- 25 -
TACK	- 25 -
REFERENSER	- 26 -

INTRODUKTION

ASD (autismspektrumstörning)

Autismspektrumstörning (ASD) klassificeras som en neuroutvecklingsstörning och är en relativt vanligt förekommande diagnos (1,2). Forskare tror att ASD kan bero på olika orsaker, inklusive genetiska faktorer, miljöpåverkan och biologiska processer i kroppen. Den exakta patofysiologin är ännu inte helt känd (3). Enligt flera studier blir många individer diagnostiserade med ASD, och dess prevalens i USA är cirka 2 % (1), medan den på internationell nivå varierar mellan 1–2 % (2).

Tidigare beskrevs symtomen hos barn med ASD som svårigheter att interagera med andra människor, avvikande reaktioner på sensoriska stimuli, samt upprepade beteendemönster (4). Dessutom är personer med sådana störningar ofta bara intresserade av särskilda ämnen (1). Dessa symtom kan göra vardagen mer utmanande för de som är drabbade (3). Definitionen för ASD har utvecklats sedan dess enligt DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, femte upplagan, 2013) (4). Diagnoser som Aspergers syndrom och Pervasive developmental disorder-not otherwise specified (PDD-NOS) har grupperats under den nya gemensamma diagnosen ASD (5). ASD beskrivs nu i stället som ett spektrum med dessa nämnda diagnoser (4) med olika symtomsvårigheter och stödnivåer (5). Tidiga tecken på ASD är problem med verbal och icke-verbal kommunikation, vilket kan vara språkstörningar och svårigheter att hålla ögonkontakt. I samband med denna diagnos har personer ofta samtidiga komplikationer, som ångest, magproblem och svårigheter att somna (6). Vanligtvis kan diagnosen utredas i tidig ålder genom beteendebedömningar eftersom det inte finns några specifika kliniska tester. Behandlingsplanen involverar flera professionella arbetsområden och varierar mellan individer (3). ASD förekommer i alla samhällsgrupper (3), och ökningen av prevalensen tros bero på bättre diagnostik och ökad medvetenhet (4).

Uppkomsten av ASD är kopplad till över 100 gener, där mutationer i dessa gener kan påverka både variationen i symtomen och sannolikheten för att få en diagnos. Sådana mutationer kan bero på miljöfaktorer som bland annat infektioner specifikt hos personer med genetisk känslighet. Andra diagnosrelaterade faktorer som avvikelser i hjärnans tillväxt och immunsystemet tillsammans med störningar i kroppens ämnesomsättning forskas det fortfarande på (7).

Sömnstörningar relaterat till ASD

Sömnstörningar delas in i flera kategorier, bland annat insomni och dygnsrytmstörningar – exempelvis försenad sömnfasstörning (DSPS) (2,8). Den vanligaste kategorin som är relaterad till ASD är insomni (2). Det innebär att insomningen tar längre tid, att individen vaknar tidigt på morgonen samt flera gånger under natten (2,4).

Svårigheter med sömnen har ökat bland unga i både Sverige och världen med relaterade faktorer till mentalitet och diagnoser som ASD (9). Upp till 40–80 % av barn med ASD upplever sömnstörningar, jämfört med 20–40 % av barn utan diagnos (10). Detta kan hänga samman med att kroppens inre klocka som styr dygnsrytmen är ur balans (1). Brist på sömn kan utveckla andra komplikationer exempelvis depression, oro och förändringar i beteendet, vilket ytterligare kan förvärra ASD symtomen (2). Andra viktiga relaterade faktorer är försämring av hjärnans utveckling, kognition och även humörsvängningar hos individen (4). En vanlig orsak till sömnsvårigheter är att barn

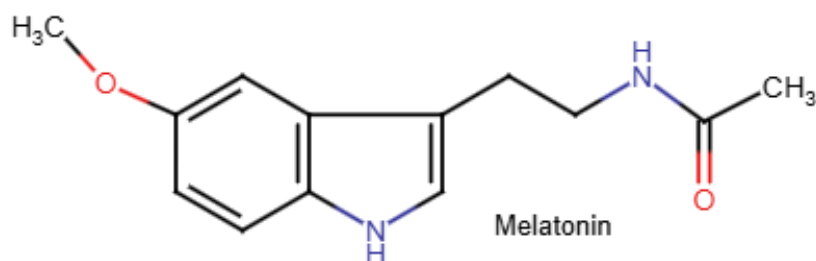
med ASD har en sensorisk känslighet för ljud och ljus i omgivningen (1), vilket gör det svårt för dem att slappna av under sovtiden (4).

Vissa studier har undersökt sambandet mellan minskad SWA (långsam vågaktivitet i hjärnan) hos barn med ASD, vilket leder till ett minskat sömnbehov (sömnpress) och djupsömn genom elektroencefalografi (EEG-mätningar). Minskad SWA bidrar till svårigheter att somna och minskat kroppsbehov av sömn. Detta samband är särskilt tydligt under de första två timmarna av sömnen. Störningar i balansen mellan vakenhet och sömncykeln kan ytterligare förvärra detta problem (10). Barn med ASD som sover dåligt har också mindre Rapid Eye Movement (REM-sömn) och total sömntid (TST). REM-sömn påverkar hjärnans förmåga att tänka och memorera och även barnets beteende. Detta är särskilt betydelsefullt under barndom som är en utvecklingsfas (5).

Icke-farmakologiska behandlingar för sömnstörningar kan inkludera förbättrad sömnhygien och kognitiv behandling (KBT). Sömnhygien omfattar att man förbereder personen inför sömnen, till exempel att undvika koffein, ha bestämda sovtider och ett lugnt sovrum. KBT-behandling minskar oroande tankar och känslor. Det rekommenderas även mindre TV-användning innan läggdags för att minska känsligheten för stimuli (8). När dessa metoder inte är tillräckliga (9) för att förbättra sömnen kan melatonin övervägas (9,12).

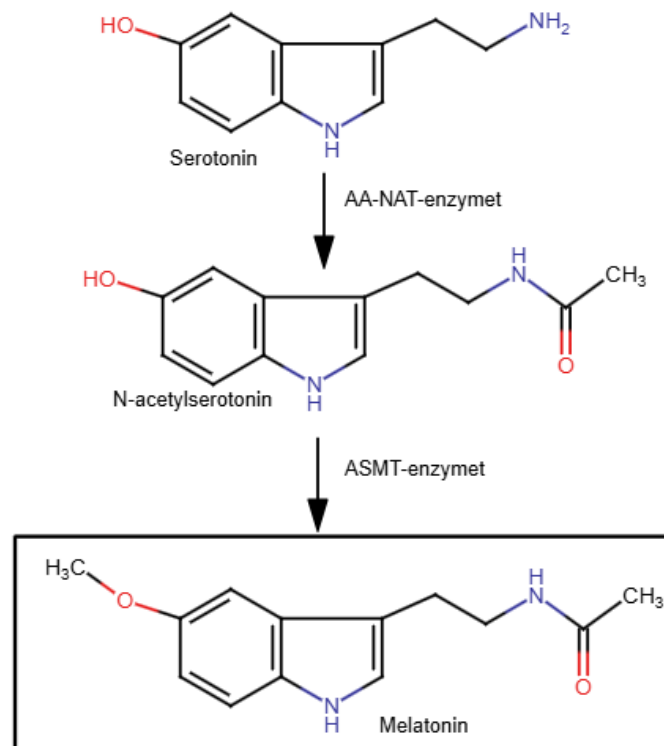
Melatonin

Melatonin, kemiskt N-acetyl-5-methoxytryptamin (se figur 1) (13), är ett naturligt hormon i kroppen (12, 14). Dess roll är att reglera kroppens biologiska klocka som i sin tur signalerar att det är dags att sova eller vakna (15). Det produceras i tallkottkörteln (pineal gland), som finns nära hjärnans mittpunkt (12). Efter melatonins utsöndring hamnar det direkt i blodcirkulationen och sprids sedan i vävnaderna (14).



Figur 1: Melatonins-kemiska struktur (programmet Marvin JS).

Den kemiska strukturen består av en indolring, en metoxigrupp vid kol-5 och en N-acetyl-aminogrupp vid kol-3 (se figur 1) (16). Melatonin syntetiseras från aminosyran tryptofan och serotonin via flera enzymatiska reaktioner i pinealocyter i tallkottkörteln. Tryptofan omvandlas först till 5-hydroxytryptofan och sedan till serotonin med hjälp av enzymerna tryptofan-5-hydroxylas och 5-hydroxytryptofan-dekarboxylas. Därefter sker en acetylering av serotonin med hjälp av enzymet arylalkylamin N-acetyltransferas (AA-NAT) för att bli N-acetylserotonin. Sedan metyleras denna vidare av enzymet acetylserotonin O-metyltransferas (ASMT) till slutprodukten melatonin. Det hastighetsbestämmande enzymet i denna process är AA-NAT-enzym (17) (se figur 2).



Figur 2: Melatoninsyntes från serotonin och andra involverade enzymer. Baserat på figur 1 (18), skapad med Marvin JS programmet.

Melatonin binder till MT1- och MT2-receptorerna i hjärnan för att kunna utöva sin effekt (4). Dessa receptorer är så kallade G-proteinkopplade receptorer (13,18). MT1-receptorer finns i den suprachiasmatiska kärnan (SCN), ögat och olika delar av hjärnan. Deras effekt är att minska aktiviteten hos SCN-neuroner. MT2-receptorer finns i mer begränsade områden, exempelvis i hjärnan och perifera vävnader, såsom lungor och immunceller. När melatoninnivåerna är förhöjda i kroppen sker en nedreglering av MT2-receptorer i SCN, medan MT1-receptorer blir mindre känsliga, vilket resulterar i ett svagare svar på melatonin (13).

SCN (i hypothalamus) anpassar sina signaler enligt ljusinformation från så kallade "fotoreceptiva retinala ganglionceller" i näthinnan. I dessa celler finns ämnet melanopsin som känner av ljuset. Därefter skickas informationen vidare, via den "retinohypothalamiska banan" till SCN. På detta sätt justeras melatoninproduktionen baserad på hur ljust det är (18). Därför kan starkt ljus, även det som sänds från skärmar på natten, störa denna produktion (19). SCN:s aktivitet förhindrar noradrenalinfrisättning under dagsljus, vilket resulterar i låga halter av hormonet melatonin i kroppen. Noradrenalin fungerar som ett signalämne i flera komplexa processer mellan sympatiska nervfibrerna och talkottkörteln (18).

Melatonin har en lipofil kemisk struktur (20) och kan därför passera genom blod-hjärnbarriären (BBB) (14). Det har också en låg molekylärvikt. Enligt kliniska studier metaboliseras melatonin snabbt i kroppen med en kort halveringstid på cirka 40–50 min. Metabolismprocessen sker främst i levern med hjälp av enzymerna CYP1A2 (primärt) och CYP1A1. Dess metaboliter utsöndras huvudsakligen i urinen (20). Till skillnad från vissa andra sömnläkemedel till exempel bensodiazepiner, är melatonin inte beroendeframkallande (8).

Barn med ASD har oftast låga melatoninnivåer i kroppen. Flera forskare har studerat sambandet mellan genmutationer och melatoninsyntesen i förhållande till svårigheter med sömnen hos denna patientgrupp. En möjlig orsak kan vara variationer i generna CYP1A2 och ASMT, som är en del av processen för melatoninsyntesen. Dessa variationer kan tyda på otillräcklig produktion av melatonin i kroppen (4). Mutationer i AANAT-enzymet har också påvisats hos barn med ASD (15). Flera studier rapporterade en specifik mutation så kallad p.V124I. Denna mutation påverkar generna för melatoninreceptorer, men på vilket sätt detta sker är ännu inte känt (4).

Melatonin är det mest populära receptbelagda läkemedlet mot barns sömnstörningar i Norden. Under 2017 fick över två procent av alla barn och ungdomar i åldern fem till 17 år i Sverige minst ett recept på melatonin. Melatonin finns i olika formuleringar, depåpreparat (långsam frisättning) och direktverkande. Kombinationen av båda formuleringarna kan även ges till barn. Vanliga biverkningar inkluderar ont i huvudet, yrsel, illamående och en trötthetskänsla under dagen (9). Dessutom kan melatonin förekomma som kosttillskott i former som vätska, tuggtabletter och vanliga tabletter i flera länder (12). Naturligt och syntetiskt är två former av melatonin (12,19). Den naturliga formen framställs från tallkottkörtlarna hos djur (12) men kan innehålla föroreningar (19). Därför anses den syntetiska versionen vara ett säkrare alternativ (19). Melatonin används både som läkemedel och som kosttillskott vid behandling av jetlag och sömnproblem (12). I Sverige är det klassificerat som ett läkemedel (9), medan det i USA är tillgängligt som kosttillskott (12).

Substansen melatonin var inte tillåtet för användning hos barn i Sverige innan 2018, utan då ordinerades det i stället som off-label genom vuxenpreparat eller licensierade läkemedel. Detta var en avvikelse från de godkända rekommendationerna. För barn med ASD (2–17 år) blev Slenyto det första godkända preparatet (september 2018) som innehåller melatonin. Detta nya läkemedel förskrivs vid sömnstörningar för korttidsbehandling (9). Slenyto depåtablett är specifikt utformad för att kunna frisätta melatonin långsamt (20). Ett annat läkemedel är agomelatin som har antidepressiva egenskaper. Detta läkemedel har hög affinitet för melatoninreceptorerna (MT1/MT2) och fungerar som en agonist. Studier stödjer att det kan normalisera melatoninrytmen hos råttor under en lång och ständig exponering för ljus, men ytterligare forskning krävs (21). Läkemedel som innehåller formuleringen långfrisättande melatonin (PedPRM) passar väl för barn med ASD. Detta på grund av att melatonin kan bibehålla sin normala nivå under en längre tid i kroppen (15). Administreringen av melatonin bör ske cirka 1,5 timmar innan det är dags att sova. På detta sätt förbereds hjärnan inför sömnen. Låga doser (till exempel 0,5 mg) av melatonin är tillräckligt effektiva för barn (22). Höga doser kan leda till negativa effekter, såsom trötthet och minskad koncentration nästföljande dag. För att minska dessa biverkningar bör doser mer än fem mg undvikas (8). Det finns brist på studier om melatonins effekt på barn (22), och därför rekommenderas användning under en kort period (19).

Smith-Magenis syndrom (SMS) är en typ av neurogenetisk störning (NGD) (23,24), som innebär att kroppen producerar mer melatonin under dagen än under natten. Svårigheter att somna är ett vanligt förekommande problem hos denna patientgrupp liksom hos barn med ASD (24).

Metoder som används för att mäta sömnkvalitén

I de RCT-studier som analyserades i detta arbete användes olika aktigrafimodeller i metoderna. I studie ett (23) användes Akti-klocka, i studie tre (25) FS-760-modellen och i studie fem (27) GT3X-modellen. Dessa enheter är sensorer som bärs som armband och mäter rörelser under sömnen (1). Med hjälp av Composite Sleep Disturbance Index (CSDI) som är en typ av poängskala kan vårdnadshavare rapportera hur ofta och hur länge barnen har haft problem med sömnstörningar. Ju lägre total CSDI-poäng desto större är förbättringen i barnens sömnmönster (23). Från studie ett (23) citeras exempel på frågor som ingick i CSDI-bedömningen: ”How often does your child wake in the night?”, ”How long does it take them to settle to sleep?” och ”How satisfied are you with your child’s current sleep pattern?”.

SYFTE

Syftet med detta examensarbete var att undersöka den befintliga kunskapen om melatonin som kort- och långsiktiga behandling vid sömnstörningar hos barn med ASD. Fokus ligger på säkerheten och hur icke-farmakologiska strategier kan kombineras med melatonin.

METOD

Alla sökningar gjordes i databasen PubMed. Sökningen begränsades till artiklar som publicerades under de senaste tio åren och var randomiserade kontrollerade studier (RCT). Tre söktermer användes för att välja passande studier. Den första sökningen, "melatonin sleep in children with autism", resulterade i totalt sju artiklar, varav två valdes ut. Den andra sökningen, "Randomized Controlled Trial Melatonin Autism", identifierade sju artiklar, där tre artiklar hittades under sektionen "citation matching". I den andra sökningen valdes två artiklar ut. Den tredje sökningen, "Melatonin in children sleep ASD", gav fem träffar, varav en var "citation matching" och en studie valdes ut (se tabell I). Endast RCT-studier som fokuserade på effekten av melatonin på sömnstörningar just för ASD-barn och omfattade tydliga presentation av metoder och resultat inkluderades i detta arbete. Artiklar som inte var direkt relaterade till frågeställningen eller bara teoretiska exkluderades. Efter en noggrann urvalsprocess valdes totalt fem artiklar ut för vidare analys.

Tabell I: Tabellen sammanfattar sökningar som gjordes i PubMed kring melatonin och sömnstörningar hos barn med ASD.

Sökterm PubMed	Total antal träffar	Artiklar ”citation matching”	Valda artiklar	Filter
Melatonin sleep in children with autism	7	-	2 (studie ett och tre)	10 år, RCT
Randomized Controlled Trial Melatonin Autism	7	3	2 (studie två och fyra)	10 år, RCT
Melatonin in children sleep ASD	4	1	1 (studie fem)	10 år, RCT

RESULTAT

Studie 1

Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children with Autism Spectrum Disorder (23)

Syfte

Studiens syfte var att undersöka påverkan av långfrisättande melatonin (PedPRM) på barn med diagnosen ASD och sömnstörningar.

Studien inkluderade barn och tonåringar i åldern två till 17,5 år med diagnoserna ASD och SMS, som upplevt sömnstörningar med mindre än sex timmars sömn utan uppvaknande per natt under minst tre månader. Dessa svårigheter med sömnen skulle även förekomma tre till fem nätter med en lägsta insomningstid (SL) på 30 min. Denna information var enligt journaldata och vårdnadshavare. Deltagarna uteslöts om de var sexuellt aktiva, hade allergier som laktos eller tog melatonin två veckor innan studien påbörjades. De som var gravida eller ammade inkluderades inte heller.

Studiedeltagare som inte tidigare hade genomgått en sömnbehandling genomförde först en fyra veckor lång period med sömnhygien innan studien påbörjades. Sedan påbörjades en två veckor lång enkelblind placeboperiod för alla medverkande, där sömnproblemen bekräftades. Alla 125 deltagare fördelades slumpmässigt i två lika stora grupper, för att få PedPRM (två mg) eller placebo under en 13 veckors dubbelblind fas. Läkemedlet administrerades en gång dagligen. Efter tre veckor utfördes en utvärdering av sömnvariablerna. Dosen höjdes till fem mg PedPRM om SL inte minskades eller/och TST förlängdes med minst en timme jämfört med utgångspunkten. Sedan fortsatte behandlingen i ytterligare tio veckor. Denna studie följdes av en 91 veckor öppen fas-behandling (PedPRM) samt en placebokontrollad fas, och avslutades efter totalt 2,2 år (studie två i detta arbete (24)).

Studiens primära utfallsmått var förändring i TST från baslinjen. De sekundära utfallsmåtten var förändring från baslinjen i SL och längsta oavbrutna sömnperiod (LSE). Sömnloggböcker och CSDI var två metoder som användes av föräldrarna för att bedöma sömnsvårigheter hos barnen. Ju högre poäng på CSDI, desto svårare är sömnproblemen. Aktigrafi användes också som en metod i denna studie.

Resultat

Medelvärde för ålder i PedPRMgruppen var ca 9 ± 4 år och för placebogrupperna 8 ± 4 år. Av totalt 125 deltagare hade 96,8% ASD (121/125) och 95 deltagare kunde slutföra hela studien. Studien tog inte hänsyn till data från aktigrafi på grund av att 75 % av deltagarna i PedPRMgruppen och 77 % i placebogrupperna vägrade att använda enheten under natten.

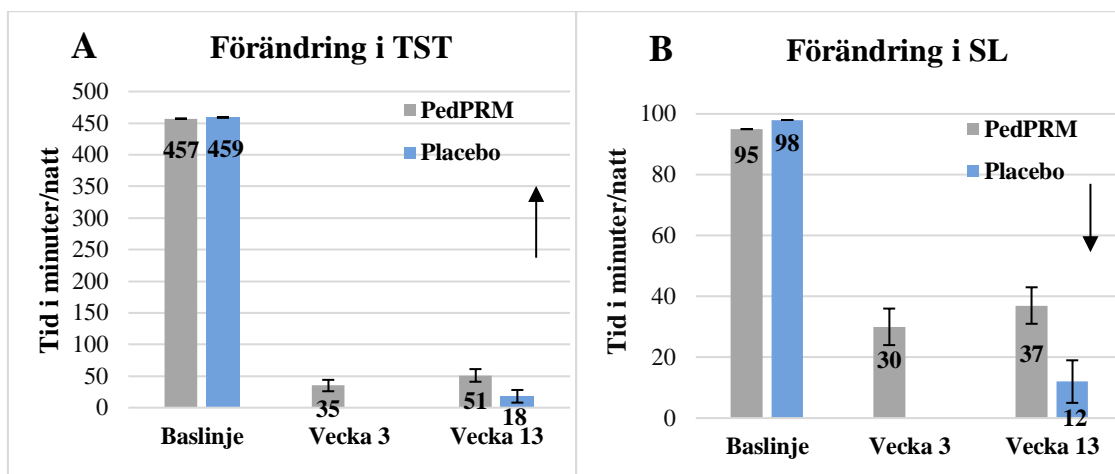
Resultatet delades in i tre tidpunkter: baslinje, efter tre och efter 13 veckors behandling. Det genomsnittliga värdet för TST vid studiens start var 457 min/natt (PedPRMgruppen). För placebogrupperna var det i stället 459 min/natt. För SL var värdet 95 min hos PedPRMgruppen och 98 min per natt hos placebogrupperna. Detta betyder att deltagarna hade en liknande sömnrutin vid starten.

Efter tre veckors behandling hade de som tog melatonin en genomsnittlig ökning av TST med 35 min och ingen förbättring i placebogrupperna. SL minskade i genomsnitt 30

min i PedPRMgruppen och ingen förändring i placebogruppen. LSE ökade med 35 min i genomsnitt i PedPRMgruppen och minskade med en min i placebogruppen. Dessa resultat tyder på att melatonin hade en bra effekt på TST, SL och LSE efter tre veckors administrering.

Efter 13 veckor (slut på den dubbelblinda fasen) var den genomsnittliga förlängning från baslinjen på TST hos de som tog PedPRM 57 min. Hos de som tog placebo var det 9 min. Reduceringen av SL var tydligare i melatoningruppen (-39 min) än placebogruppen (-12 min), se de justerade medelvärdena i tabell 2 och figur 3. I PedPRMgruppen uppnådde 41 % av barnen en förbättrad sömn efter tre veckors behandling (två mg), medan i placebogruppen var det endast 20 %. Vid vecka 13 hade deltagarna i PedPRMgruppen en tydlig statistiskt signifikant förbättring av LSE med en höjning (72 min), medan placebogruppen hade en ökning med endast 30 min (ej statistiskt signifikant).

Totalt sett uppnådde 68,9 % av deltagarna som fick melatonin en förbättring i antingen TST eller SL, jämfört med 39 % i placebogruppen. Enligt resultaten behövde tre barn behandlas med melatonin för att ett barn skulle uppvisa en statistiskt signifikant minskning av sömnbesvär (Number Needed to Treat, NNT = 3,4). Förbättrad sömn definierades som minst 45 min längre TST eller/och 15 min kortare SL. Enligt förändringen i CSDI- totalpoängen förbättrades sömnen för de som tog melatonin jämfört med baslinje. Detta förklarar minskningen av sömnsvårigheterna hos barnen. Det mest rapporterade biverkningen i studien var somnolens och den förekom mest bland deltagarna i PedPRMgruppen. Se tabell II för en datapresentation.



Figur 3: (A) presenterar förändring av medelvärden för TST jämfört med placebogruppen vid baslinjen, vecka tre och vecka 13. (B) presenterar justerade förändringen i SL för båda grupperna vid dessa tre tidpunkter. Felstaplar visar standardfel. Observera att pilen i (A) pekar uppåt och innebär en ökning (längre TST), medan pilen i (B) pekar nedåt och betyder en minskning (kortare SL). Y-axeln representerar tiden i min/natt.

Tabell II: En presentation av studiens avrundade huvudresultat. Plustecken (+) står för en ökning och minustecken (-) står för en minskning. Medel och SEM står för (medelvärde och standardfel). Skillnaden och KI står för (skillnaden mellan grupperna, KI för konfidensintervall). Resultatet med $p < 0,05$ anses vara statistiskt signifikant.

Variabel	Tidpunkt (deltagare)	PedPRM (justerat medel ± SEM)	Placebo (justerat medel ± SEM)	skillnad ± SEM	95 % KI	p-värde
TST (min)	Baslinje (58/61)	457	459	-	-	-
	Vecka 3 (n=58/61)	+35 ± 9	0 ± 8	+35 ± 12	10,3 till 60,7	0,006
	Vecka 13 (n=52/48)	+51 ± 10	+18 ± 10	+32 ± 15	2,5 till 62,4	0,034
SL (min)	Baslinje (58/61)	95	98	-	-	-
	Vecka 3 (n=58/61)	-30 ± 6	0 ± 6	-30 ± 9	-48,8 till -12,4	0,001
	Vecka 13 (n=52/48)	-37 ± 6	-12 ± 7	-25 ± 9	-44,7 till -5,9	0,011
LSE (min)	Vecka 3 (n=58/61)	+35 ± 12	-1 ± 12	+37 ± 14	2,8 till 71,97	0,034
	Vecka 13 (n=58/61)	+72 ± 14	+30 ± 15	+42 ± 21	-0,4 till 84,7	0,052
CSDI totalpoäng	Vecka 3 (56/60)	-1,74 ± 0,3	-0,79 ± 0,3	-0,95 ± 0,4	-1,8 till -0,08	0,032
	Vecka 13 (55/48)	-2,44 ± 0,35	-1,5 ± 0,37	-0,92 ± 0,5	-1,9 till 0,09	0,074
Andel som förbättrades med två mg (%)	Efter tre veckor (56/61)	41	20	-	-	-
Andel som förbättrades med fem mg (%)	Efter tre veckor (56/61)	59	80	-	-	-
Förbättrad sömn (%)	Vecka 13 (58/61)	68,9	39	NNT=3,4	-	0,001
Somnolens (%)	Vecka 13	28,3	10,8	-	-	-

Studie 2

Sleep, Growth, and Puberty After 2 Years of Prolonged-Release Melatonin in Children with Autism Spectrum Disorder (24)

Syftet

Syftet med denna studie var att bedöma den långsiktiga effekten och säkerheten av melatonin (PedPRM) som behandling av sömnstörningar hos barn med diagnosen ASD. Studien fokuserade även på tillväxt, BMI samt puberteten.

Metod

Denna studie och studie ett (23) i detta arbete hade samma studiedeltagare. Det vill säga, denna studie följer upp deltagarna (under en längre tid) som slutförde den dubbelblinda fasen i studie ett (23). Dessa deltagare (n=95) gick sedan vidare till en 91 veckor lång öppen fas där alla fick melatonin. Alltså ingen ny randomisering gjordes. Efter 13 veckor in i denna fas anpassades dosen till två, fem eller tio mg/dag beroende på individens behov. Därefter påbörjades en två veckor lång kontrollfas (n=73) där utsättningseffekter undersöktes. Det primära utfallsmåttet var förändringar i TST och SL från baslinjen till slutet av den dubbelblinda fasen (data från studie ett, 23). Dessa sömnvariabler mättes med sömndagbok som rapporterades av föräldrarna. För sömnstörningar användes poängskalan CSDI. Behandlingens biverkningar registrerades med hjälp av Treatment-Emergent Signs and Symptoms (TESS). Tannerskalor användes för att bedöma pubertetsutvecklingen från och med åtta års ålder. Förändringar i vikt och tillväxt hos deltagarna noterades med kroppsmassaindex (BMI).

Resultat

Det var 80 deltagare som inkluderades i följande dataanalys, 74 klarade upp till vecka 106 och 73 barn avslutade hela studien. Av dessa deltagare hade 96 % diagnosen ASD (77/80). PedPRM var både säkert och effektivt för långtidsbehandling av sömnstörningar hos barn med ASD. De statistiska signifikanta förbättringar i SL och TST som observerades i studie ett (23) kvarstod även efter två år ($p < 0,001$) jämfört med baslinjen. Dessutom noterades inga effekter som var skadliga för barns tillväxt eller pubertetsutveckling. Se tabell III för en detaljerad resultatpresentation.

Tabell III: Tabellen beskriver huvudresultaten i studien som dosfördelning, TST/SL biverkningar, BMI samt pubertetspåverkan.

Variabel	Resultat
PedPRM-dosering vid vecka 106	2 mg: 23 % (17/74), 5 mg: 42 % (31/74), 10 mg: 35 % (26/74). Daglig dos (medelvärde): 6,06 mg/dag.
TST/SL	Den statistiskt signifikanta effekten i PedPRMgruppen ($p < 0,001$) kvarstod under hela uppföljningsperioden jämfört med baslinjen.
Två veckors kontrollfas	Melatoninets effekt försämrades gradvis efter utsättning. Trots detta var sömnförbättringen fortfarande större jämfört med studiens start.
CSDI (sömnstörningar)	Statistiskt signifikanta förbättringar under både dubbelblinda och öppna behandlingsperioden.
Vårdhavarens livskvalitet och nöjdhet med barnens sömn	Förbättrades i gruppen där barnen behandlades med PedPRM.
Biverkningar	Somnolens (6,3 %), förändringar i humöret (4,2 %). Somnolensen var relaterad till ökad dosering ($p = 0,044$).
Abstinenssymptom (TESS)	Inga abstinenssymptom rapporterade i slutet av studien.
BMI under den öppna behandlingsfasen med PedPRM	En genomsnittlig ökning på 1,67 ($p < 0,001$) observerades, vilket låg inom det normala intervallet.
Tanner-skalar	Normal pubertetsutveckling, även hos barn med högre BMI.

Studie 3

Melatonin Treatment and Adequate Sleep Hygiene Interventions in Children with Autism Spectrum Disorder: A Randomized Controlled Trial (25)

Syftet

Syftet med följande studie var att undersöka kombinationen av sömnhygien och melatonin som behandling av sömnsvårigheter hos barn med ASD. Dessutom fokuserade studien på säkerheten med läkemedlet i denna population.

Metod

Totalt deltog 196 öppenvårdspatienter med diagnosen ASD, vilka var mellan sex och 15 år. Patienter med en SL på 30 minuter eller längre under en period av minst tre månader inkluderades också i studien. Barn med bipolär sjukdom, svår funktionsnedsättning, sjukdomar i levern, sömnstörningar med andningsproblem eller som hade använt melatonin exkluderades. Medicinen (granulat) administrerades 45 min före den tiden då barnen skulle somna. Alla grupper i studien följde rutiner för sömnhygien som inkluderade hur de planerade sin sovtid effektivt.

Studien utfördes i fem faser och inleddes med en förberedelsefas (sju dagar) där barnens normala sömnavanor dokumenterades. Sedan följde en baslinje/screeningsfas på 14 dagar. I denna fas utvärderades SL och inklusionskriterierna kontrollerades. Därefter kom en randomiseringsfas (14 dagar). Den var en dubbelblind fas där tre grupper fördelades slumpmässigt (behandling med ett mg melatonin, behandling med fyra mg melatonin, placebo-grupp). SL och förändringar i beteenden bedömdes. Sedan följde en öppen fas på 42 dagar och i denna fas fick alla barn ett mg melatonin som startdos. Dosen kunde höjas efter en vecka till två eller fyra mg. Långsiktiga effekter och säkerheten av melatonin undersöktes. Den sista fasen var en uppföljningsfas (ingen behandling gavs) som varade i 14 dagar där bara utsättningssymptomen identifierades. Det huvudsakliga utfallsmåttet var förändringen i medianvärdet för SL från och med baslinje till randomiseringsfasen. Andra utfallsmått var TST, sömn effektivitet (SE = TST/tid i sängen) samt vaken tid efter insomnande (WASO). Sömn dagböcker och aktigrafimätningar och frågeformulär användes i studien, se tabell IV.

Tabell IV: Mätmetoder och utfallsvariabler i studien.

Utfallsvariabel	Mätmetoden
Information om sömntid och hur ofta barnet vaknar under natten	Sömn dagböcker (föräldrar)
WASO, TST, SE	Aktigrafi
SL och melatoninets effekt	Sömn dagbok och aktigrafiförbrukning användes
Förändringar i barnens beteende efter behandling	Frågeformulär: Aberrant Behavior Checklist – Japanese version (ABC-J)
Förekomst av biverkningar och utsättningssymtom	Säkerhetsrapportering

Resultat

Barn som tog melatonin hade statistiskt signifikant minskning i SL jämfört med placebo oavsett dos ($p < 0,0001$). Sömnloggböcker (randomiseringsfas): jämfört med baslinje, tog det fem min snabbare tid att somna i placebogruppen ($n=66$), 22 min i ett mg ($n=65$) och 28 min i fyra mg-melatonin ($n=65$). Aktigrafi (randomiseringsfas): sänkningen av SL var 21 min i ett mg-gruppen respektive 20 min i fyra mg-gruppen. Gällande placebogruppen tog det en minut längre tid för barnet att somna jämfört med sin baslinje, se tabell V.

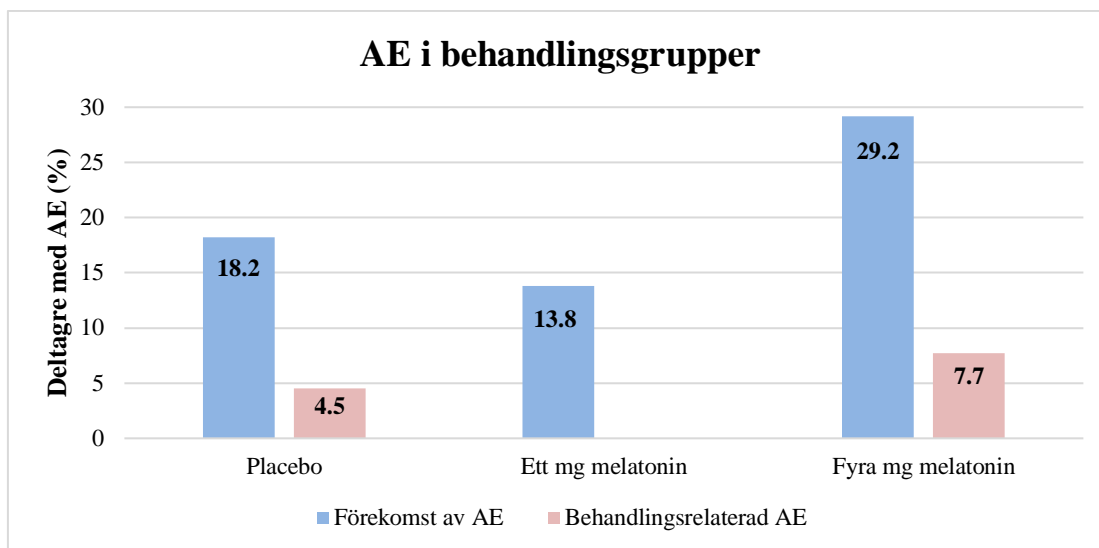
Tabell V: Medianvärden för förändring i SL i de olika grupperna med antal deltagare. Negativa värden innebär en minskning och de positiva tyder på en ökning. "D" står för dagbok och "A" står för aktigrafi.

Grupp	Antal deltagare	SL baslinje (min)	Förändring (median) i SL (min), D	Förändring (median) i SL (min), A	p-värde
Placebo	66	52	-5	+1	-
1 mg melatonin	65	51	-22	-21	<0,0001
4 mg melatonin	65	54	-28	-20	<0,0001

Ingen av de tre grupperna hade statistiskt signifikanta förbättringar av TST. WASO förlängdes statistiskt signifikant ($p=0,0072$) endast för dem som tog ett mg melatonin jämfört med baslinje. Resultaten tyder på att melatonin kan förkorta SL men inte påverkar TST.

SE förbättrades lite i båda melatoningrupperna. Förbättringen var statistiskt signifikant i gruppen som fick fyra mg melatonin, där SE ökade med 2,35 % ($p=0,0408$). I ett mg-gruppen var ökningen i stället 2,07 % och räknas inte som ett statistiskt signifikant resultat ($p=0,1365$). Enligt ABC-J märktes inga förändringar i beteenden märktes under den dubbelblinda fasen. Studien fann däremot förbättringar under den öppna fasen.

Av de barn som fick melatonin (1 mg) rapporterades negativa händelser (AE) hos 13,8 %, i gruppen som fick fyra mg var andelen 29,2 %, medan det i placebogruppen var 18,2 %, se figur 4. Behandlingsrelaterade biverkningar var högst (7,7 %) i gruppen som fick fyra mg läkemedel, figur 4. Ett barn i fyra mg melatoningruppen rapporterade somnolens som bedömdes vara en behandlingsrelaterad biverkning. Dessa negativa händelser observerades under randomiseringsfasen. Två barn drabbades av allvarlig irritabilitet och behövde läggas in på sjukhus. Dock beskrevs det i studien att dessa händelser inte var relaterade till själva användningen av melatonin eftersom de inträffade en dag efter behandlingsperioden. Enligt forskarna kan det vara mer kopplat till att barn med ASD har svårt att anpassa sig till förändringar i rutinen. Inga dödsfall eller utsättningsymtom rapporterades. Allmänt tolererades melatonin väl av barnen.



Figur 4: Förekomst av AE och behandlingsrelaterade AE i placebo- och melatonin-grupper under randomiseringsfasen. Y-axeln representerar andel deltagare med AE i procenttal. Observera att den högsta AE och behandlingsrelaterade AE var vid dosen fyra mg melatonin.

Studie 4

Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial (26)

Syftet

Studien utvärderade effekterna av kontrollerat frisättande melatonin (CR-melatonin) med kognitiv beteendebehandling (KBT), samt deras effekter som monoterapi på barn med diagnosen ASD och sömnstörningar.

Metod

Studien omfattade fyra till tio år barn med sömnstörningar (insomni) samt ASD. Dessa 160 barn hade SL och WASO som var längre än 30 min och upprepades minst tre gånger i veckan innan behandlingen påbörjades. Barn med allvarliga medicinska/neurologiska tillstånd, andnings- eller psykiska problem samt de som var överviktiga exkluderades från studien.

Deltagarna randomiserades in i tre behandlingsgrupper och en placebogrupp. Behandlingsgrupperna var (I) kombinationsbehandling med CR-melatonin och KBT, (II) CR-melatonin och (III) endast KBT. Behandlingsperioden pågick i totalt 12 veckor. Barnen som ingick i CR-melatoningruppen fick tre mg melatonin i oförändrad dos varje kväll under hela studiens gång. Formuleringen av melatonin bestod av ett mg med snabb frisättning och två mg med kontrollerad långsam frisättning som varade i sextimmarsperiod. Psykologer planerade varje vecka fyra gånger KBT-träffar (50 min) med familjerna. Dessa individuella möten bearbetade och fokuserade på barnens oro och negativa tankar som var relaterade till sömnproblem samt motverkade negativa sömnvanor.

Mätningen gjordes vid två tidpunkter: studiens början (baslinjen) och efter 12 veckor (slutet på studien). De viktigaste variablerna var TST, SL, SE och WASO. Dessa registrerades med aktigrafi och föräldrars sömndagböcker.

Resultat

Data från 134 barn analyserades i denna studie. Fördelningen av deltagarna var 35 i kombinationsgruppen, 33 i KBT-gruppen, 32 i placebogruppen och 34 i CR-melatoningruppen. Åldern på barnen som deltog i denna studie varierade lite mellan de fördelade grupperna, men medelvärdet var ≥ 6 år.

Efter 12 veckor var det en tydlig höjning av variabeln TST hos alla grupper, speciellt hos deltagarna i behandlingsgrupperna jämfört med placebogruppen. Störst förbättring var i kombinationsgruppen. SL minskade i behandlingsgrupperna men ökade lite i placebogruppen. Minskningen var tydligast hos barnen i kombinationsgruppen och därefter kommer CR-melatoningruppen som hade en större minskning än KBT-gruppen (figur 5).

SE ökade i behandlingsgrupperna medan hos de som tog placebo var ökningen väldigt liten. Kombinationsgruppens ökning av SE var större än i både CR-melatonin och KBT-gruppen. WASO minskade i kombinationsgruppen, KBT-gruppen och CR-melatoningruppen men ökade i stället lite i placebogruppen. Se tabell VI för en

detaljerad presentation av värdena från baslinje till vecka 12 för de viktigaste sömnvariablerna.

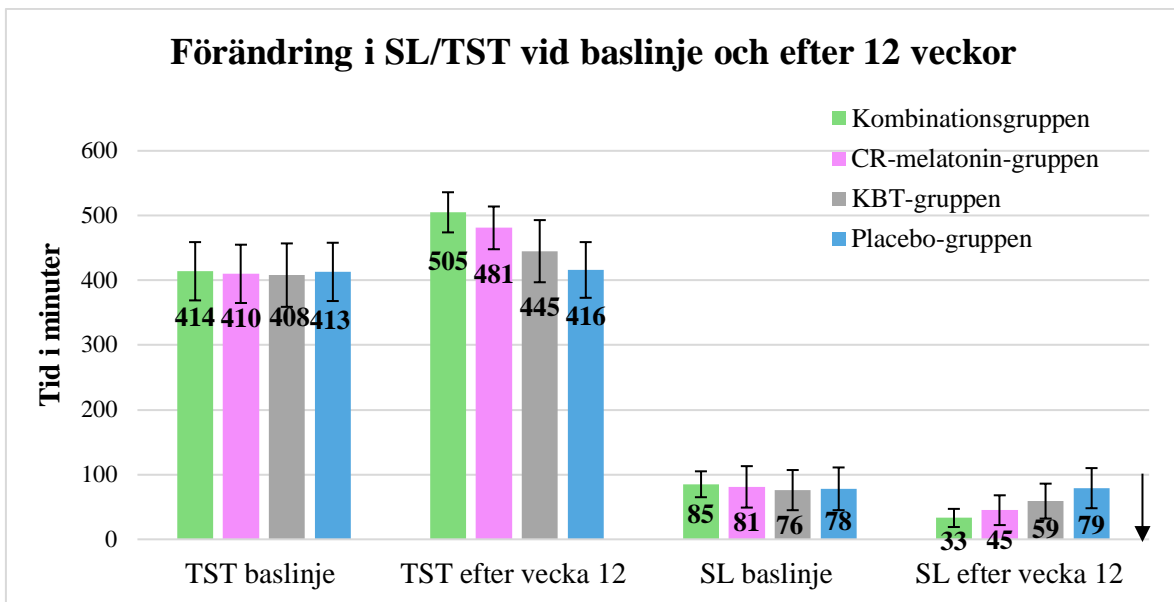
I kombinationsgruppen uppnådde 63,4 % av deltagarna SE (över 85 %) och 84,6 % kunde somna inom 30 min. Inom CR-melatoningruppen upplevde 46,4 % förbättrad SE och 39,3 % somnade snabbare (<30 min SL). I KBT-gruppen var det endast 10,3 % av deltagarna som upplevde förbättrad SE och kunde somna inom 30 min. Dessa resultat anses vara statistiskt signifikanta. Inga barn hade dessa statistiskt signifikanta resultat skillnader i varken SL och SE i placebogruppen.

Det rapporterades i studien att förbättringar för huvudmåttan var statistiskt signifikanta ($p < 0,001$) över tid för behandlingsgrupperna jämfört med placebogruppen. Detta resultat skiljde sig dock beroende på vilken behandlingstyp barnen fick (KBT, kombination, CR-melatonin). Placebogruppens deltagare upplevde inga statistiskt signifikanta skillnader i resultat.

Kombinationsbehandlingen var den effektivaste gruppen när det gäller förbättrad SE och förkortad SL. CR-melatoningruppen var effektivare än KBT-gruppen med att förkorta SL, minska WASO och förlänga TST. KBT-gruppen var i sin tur lite effektivare med att minska sömnångest än enbart användning av CR-melatonin. Blod- och urintesterna som togs på barnen under behandlingen var rena, inga avvikelser hittades.

Tabell VI: Avrundade medelvärden på de primära utfallsmåtten med standardavvikelsen (SD) vid baslinje och efter 12 veckors (e.v.12) behandling i respektive grupp.

Grupp	TST baslinje (min ±SD)	TST e.v.12 (min ±SD)	SL baslinje (min ±SD)	SL e.v.12 (min ±SD)	WASO baslinje (min ±SD)	WASO e.v.12 (min ±SD)	SE baslinje (% ±SD)	SE e.v.12 (% ±SD)
Kombinationsgruppen	414 ±45	505 ±31	85 ±20	33 ±14	69 ±23	29 ±12	70,3 ±4,8	84,5 ±4,2
CR-melatoningruppen	410 ±45	481 ±33	81 ±32	45 ±23	73 ±45	42 ±22	71 ±4,9	82,7 ±4
KBT-gruppen	408 ±49	445 ±48	76 ±31	59 ±27	68 ±31	61 ±28	71,4 ±4,7	79,6 ±2,8
Placebogruppen	413 ±45	416 ±43	78 ±33	79 ±31	69 ±45	70 ±42	71 ±4,9	71,9 ±4,6



Figur 5: Figuren representerar medelvärdena för SL och TST vid baslinjen och efter 12 veckor i kombinationsgruppen, CR-melatonin-gruppen, KBT-gruppen samt placebo-gruppen. Observera att pilen pekar nedåt endast för ”SL efter 12 veckor” och innebär en minskning (kortare SL). Felstaplarna i diagrammet visar standardavvikelsen för varje grupp.

Studie 5

Comparing the Effectiveness of Physical Exercise Intervention and Melatonin Supplement in Improving Sleep Quality in Children with ASD (27)

Syftet

Syftet med denna studie var att jämföra påverkan av fysisk aktivitet, melatoninintillskott och även kombination av båda metoderna på sömnkvalitet hos barn med ASD.

Metoden

I denna studie inkluderades barn från åtta upp till tolv år med ASD. Deltagarna hade ännu inte nått puberteten och saknade förmågan att hålla balansen själva i mer än tio sekunder på en tvåhjulig cykel. Dessutom hade alla deltagare upplevt minst 30 min SL tre av fem nätter/vecka. En icke-verbalt IQ-poäng på >50, mätt med Wechsler Intelligence Scale for Children (C-WISC-test) var också nödvändig, tillsammans med en T-poäng ≥ 75 på Social Response Scale (SRS). Höga poäng på SRS motsvarade en svårare grad av ASD (inom det sociala området). Barn med tidigare erfarenhet av melatonin eller barn som hade hinder gällande fysisk aktivitet fick inte delta i studien.

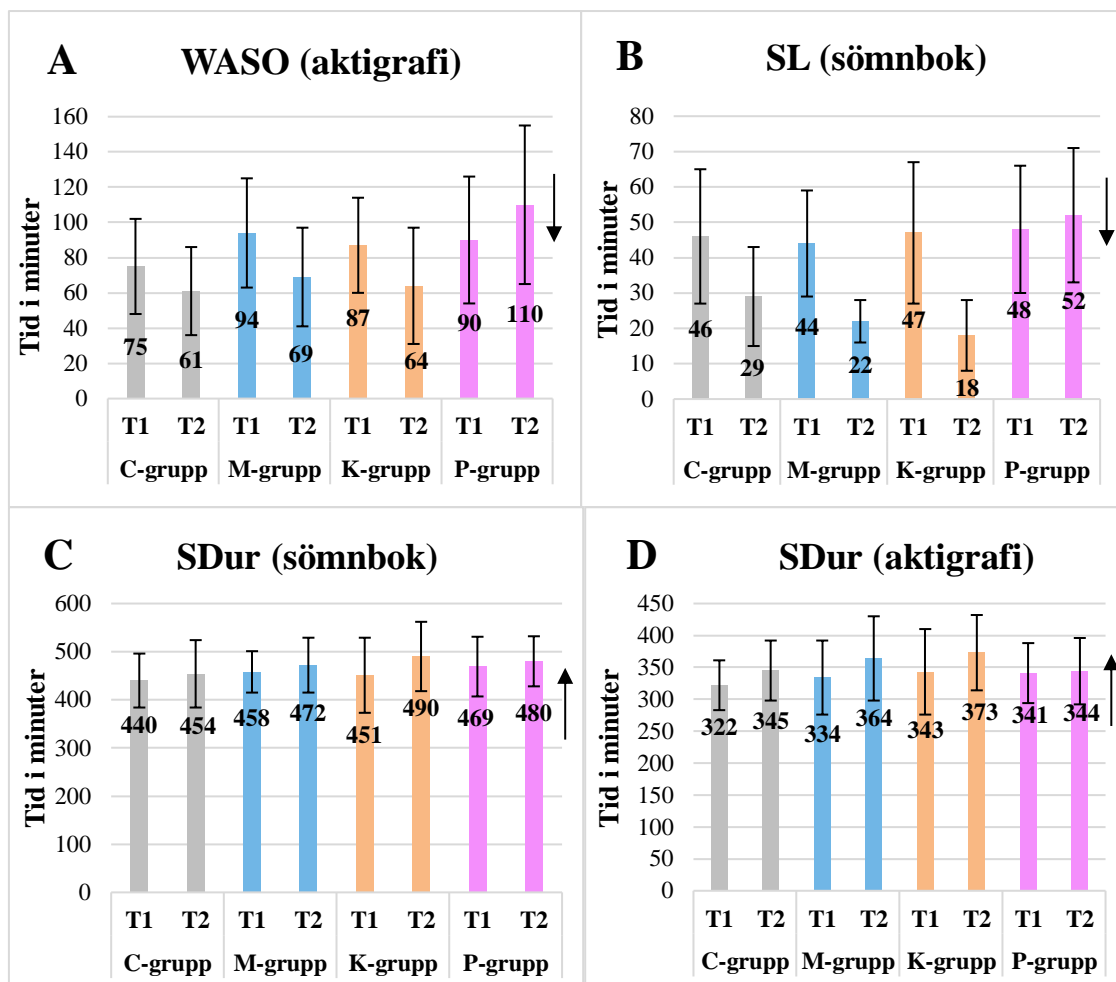
Deltagarna (80 barn) randomiserades jämnt till fyra jämna grupper: cykelgrupp, en melatoninintillskottgrupp, en kombinationsgrupp (cykling med melatoninintillskott) samt en grupp med endast placebo. Behandlingen varade i två veckor. Cykelgruppen genomförde fem träningspass (60 min) varje vecka. Träningen fokuserades på ökad rörelse och balans i samband med cykelinlärning. Till barnen i både kombinations- och melatoningruppen gavs ett flytande melatoninintillskott (tre mg) varje kväll, 30 minuter innan läggdags. Deltagarna i kombinationsgruppen deltog i cykelträning samtidigt som de fick melatoninintillskott enligt beskrivningen ovan. Under tiden fick kontrollgruppen också en lösning utan aktiv substans men med samma smak som melatoninintillskottet. För att vänja sig vid rutinen fick melatoningruppen, placebogruppen och kombinationsgruppen en placebovätska i två veckor innan studiestart.

Studien undersökte huvudsakligen fyra sömnvariabler, SE, SL, sömnlängd (SDur) och WASO. Mätningarna gjordes vid två tidpunkter. Den första mätningen (T1) var vid baslinjen (en vecka före studiestart). Den andra mätningen (T2) gjordes i stället en vecka efter den två veckor långa behandlingsperioden. Mätningar av de fyra sömnvariablerna utfördes med aktigrafi samt sömndagböcker som rapporterades av föräldrarna.

Resultat

Av totalt 80 deltagare slutförde 62 studien. Utifrån de primära utfallsmåtten hade cyklinggruppen, kombinationsgruppen och melatoninintillskottgruppen statistiskt signifikanta förbättringar av sömnstörningar jämfört med placebogruppen. SE och SDur ökades medan SL/WASO minskades i alla dessa ovannämnda grupper. Placebogruppen visade inga statistiskt signifikanta förbättringar i dessa variabler (se figur 6). SL och WASO bedömdes med olika metoder (aktigrafi eller sömnbok) därför kunde deras resultat inte direkt jämföras med varandra.

SDur och SL förbättrades statistiskt signifikant över tid för barnen i cykelgruppen, melatoningruppen och kombinationsgruppen jämfört med placebo, dock observerades ingen statistiskt signifikant skillnad mellan dessa tre grupper. Med detta menas att ingen av dessa tre grupperna var effektivare än de andra. Viktigt att notera att SDur inte förbättrades statistiskt signifikant över tid i cykelgruppen enligt sömndagböckerna ($p=0,17$) utan endast med data från aktigrafi. De olika metoderna (cykling, kombination och melatonin) som användes i studien var likvärdiga för att minska sömnstörningarna. Se tabell VII och VIII för medelvärdena från aktigrafi och sömndagböckerna. Inga barn upplevde biverkningar vid intag av melatonintillskott.



Figur 6: Förändringar av medelvärden i huvudresultaten från baslinjen (T1) till slutet av studien (T2) i de fyra grupperna. C-gruppen, M-gruppen, K-gruppen och P-gruppen står för cykling, melatonintillskott, kombination och placebo. Observera att pilarna i "A" och "B" pekar nedåt, menas en minskning i T2 för SL/WASO, medan pilarna i "C" och "D" pekar uppåt och visar en ökning i T2 för SDur. Felstaplarna representerar standardavvikelser.

Tabell VII: Avrundat huvudresultat. Medelvärdena från aktigrafi vid baslinje (T1) och slutet av studien (T2). P-värde under 0,05 anses statistiskt signifikant.

Variabel	Grupp (deltagare)	T1/T2	Medelvärde ± SD	Tidseffekt (p-värde)	Interaktionseffekt (p-värde)	Cohen's d effektstorlek (95% KI)
SE (%)	Cykling (n=18)	T1	81,3 ± 5,6	0,01	<0,001	0,7 (0,2 till 1,2)
		T2	84,99 ± 5,8			
	Melatonintillskott (n=14)	T1	77,9 ± 6,9	0,01	<0,001	0,8 (0,2 till 1,4)
		T2	84 ± 6,2			
	Kombination (n=12)	T1	79,8 ± 4,6	0,01	<0,001	0,98 (0,3 till 1,7)
		T2	85,2 ± 6,5			
	Placebo (n=18)	T1	79,3 ± 6,6	0,1	<0,001	0,4 (-0,9 till 0,09)
		T2	75,97 ± 8,2			
WASO (min)	Cykling (n=18)	T1	75 ± 27	0,03	<0,001	0,5 (-0,2 till 1,3)
		T2	61 ± 25			
	Melatonintillskott (n=14)	T1	94 ± 31	0,01	<0,001	0,9 (0,01 till 1,7)
		T2	69 ± 28			
	Kombination (n=12)	T1	87 ± 27	0,01	<0,001	0,8 (¹ 0-0,08 till 1,6)
		T2	64 ± 33			
	Placebo (n=18)	T1	90 ± 36	0,10	<0,001	-0,5 (-1,1 till 0,2)
		T2	110 ± 45			
SDur (min)	Cykling (n=18)	T1	322 ± 39	0,004	0,20	0,5 (-0,1 till 1,2)
		T2	345 ± 47			
	Melatonintillskott (n=14)	T1	334 ± 58	0,02	0,20	0,7 (0,09 till 1,3)
		T2	364 ± 66			
	Kombination (n=12)	T1	343 ± 67	0,03	0,20	0,7 (0,07 till 1,4)
		T2	373 ± 59			
	Placebo (n=18)	T1	341 ± 47	0,69	0,20	0,1 (-0,4 till 0,06)
		T2	344 ± 52			

¹ Ej tydlig om det är 0 eller -0,08

Tabell VIII: Avrundat huvudresultat. Medelvärdena från sömndagböckerna vid baslinje (T1) och slutet av studien (T2). P-värde under 0,05 anses statistiskt signifikant.

Variabel	Grupp (deltagare)	T1/T2	Medelvärde ± SD	Tidseffekt (p-värde)	Interaktionseffekt (p-värde)	Cohen's d effektstorlek (95% KI)
SE (%)	Cykling (n=18)	T1	90,5 ± 3,6	<0,001	<0,001	1,1 (0,5 till 1,7)
		T2	93,9 ± 2,9			
	Melatonintillskott (n=14)	T1	91,3 ± 2,8	<0,001	<0,001	1,4 (0,6 till 2,7)
		T2	95,3 ± 1,6			
	Kombination (n=12)	T1	90,1 ± 4,6	<0,001	<0,001	1,9 (0,4 till 2,9)
		T2	96,3 ± 2,3			
	Placebo (n=18)	T1	90,7 ± 3,1	0,43	<0,001	-0,19 (-0,7 till 0,3)
		T2	90,3 ± 3,1			
SL (min)	Cykling (n=18)	T1	46 ± 19	<0,001	<0,001	1,08 (0,5 till 1,7)
		T2	29 ± 14			
	Melatonintillskott (n=14)	T1	44 ± 15	<0,001	<0,001	1,42 (0,7 till 2,2)
		T2	22 ± 6			
	Kombination (n=12)	T1	47 ± 20	<0,001	<0,001	1,99 (0,98 till 2,98)
		T2	18 ± 10			
	Placebo (n=18)	T1	48 ± 18	0,19	<0,001	-0,32 (-0,8 till 0,2)
		T2	52 ± 19			
SDur (min)	Cykling (n=18)	T1	440 ± 56	0,17	0,11	0,34 (-0,8 till 0,14)
		T2	454 ± 70			
	Melatonintillskott (n=14)	T1	458 ± 43	0,02	0,11	0,7 (0,1 till 1,27)
		T2	472 ± 57			
	Kombination (n=12)	T1	451 ± 78	<0,001	0,11	1,49 (0,6 till 2,3)
		T2	490 ± 72			
	Placebo (n=18)	T1	469 ± 62	0,06	0,11	0,5 (0,001 till 0,98)
		T2	480 ± 52			

DISKUSSION

Syftet med detta examensarbete var att undersöka befintlig kunskap om melatonin som kort- och långsiktigsbehandling, kombinationen med icke-farmakologiska metoder och även säkerheten hos barn med ASD som lider av sömnstörningar. Det som framkom i de fem RCT-studierna (23–27) var att användning av melatonin kunde underlätta sömnen för denna patientgrupp. Framst gjordes detta genom att förkorta SL och förlänga TST/SDur. Melatonin hade en bra effekt på sömnbesvär, både i form av PedPRM (23–24), CR-melatonin (26) och som kosttillskottsbehandling (27). Kombinationen med icke-farmakologiska metoder förstärkte ytterligare melatonins effekt specifikt med KBT-behandling, i studie fyra (26).

I jämförelse med placebo var det en statistiskt signifikant förlängning av sömnvariabeln TST vid administrering av PedPRM i studie ett (23). I studien inkluderades majoriteten av barn med diagnosen ASD och ett fåtal med SMS. Av denna anledning bedömdes att studiens resultat främst baserades på ASD-diagnosen. För att förstärka detta studieresultat och undersöka melatoninets långsiktiga effekt valdes i detta arbete att inkludera en uppföljningsstudie, studie två (24). Detta är viktigt eftersom barn med denna diagnos ofta behöver längre tid för att vänja sig vid rutiner, då ASD är ett spektrum som innebär en variation i symtomens svårighetsgrad. Därför är det viktigt att långtidseffekten av melatonin utreds. Utöver detta är det viktigt att undersöka att melatonin inte ansamlas i ett barns kropp eftersom det är ett neurohormon och kan interagera på olika sätt i kroppen. Resultatet från studie två (24) visade att PedPRM hade hög säkerhet samt inga negativa effekter på barnens tillväxt eller utveckling. Med andra ord antogs att det inte fanns några hormonella interaktioner med östrogen eller testosteron i samband med melatoninökningen i barnens kropp. Ur ett långtidseffektsperspektiv avtog melatoninets effekt gradvis efter utsättning. Genom att inkludera båda studierna (23–24) framkom en tydlig bild av hur melatonin fungerar över tid. I den dubbelblinda fasen noterades en märkbar förbättring i barnens sömnkvalitet, med längre TST och kortare SL. Dessa positiva effekter kvarstod under hela tvåårsperioden i den öppna fasen, utan att påverka tillväxt, pubertet eller säkerhet negativt.

Barn i studie tre (25) som tog melatonin upplevde en förkortad SL, även om TST inte förbättrades statistiskt signifikant. Enligt studien var anledningen till att TST inte visade förbättring att barnen trots ha haft DSPS, det vill säga att barnen vanligtvis somnade och vaknade senare. Även om melatonin hade statistiskt signifikant effekt på SL, påverkade det inte nödvändigtvis när barnet vaknade. Det kan också bero på den korta randomiseringsfasen, eftersom en längre behandlingstid kan göra effekten av melatonin tydligare. Studie ett (23) och studie tre (25) inkluderade sömnhygien i sin methods upplägg där alla barn fick tillgång till det. Enbart sömnhygienbehandling (placebo) var inte effektiv enligt dessa två studier. Sömnhygien i kombination med melatonin visade bättre resultat på sömnkvalitet.

I studie fyra (26) var kombinationsbehandlingen (KBT+ CR-melatonin) den effektivaste för sömnkvaliteten. KBT-behandling hjälpte mot sömnångest och negativa sömnrutiner/tankar. En sådan kombination med CR-melatonin kunde därför bidra med en bredare behandlingsstrategi. En annan kombinationsbehandling var fysisk träning med melatonintillskott, i studie fem (27). Fysisk träning var lika effektiv som melatonintillskott med statistiskt signifikanta förbättringar av SDur och SL. Sömnvariabeln SDur förbättrades statistiskt signifikant enbart enligt resultaten från aktografi, medan ingen statistiskt signifikant förbättring sågs i sömndagböckerna för

barnen i cykelgruppen. Enligt studien kan en möjlig förklaring vara att vårdnadshavarna överskattade SDur för barnen i cykelgruppen. Generellt sett visade sömndagböckerna i denna studie att barnen sov längre än vad mätningarna med aktigrafi indikerade troligtvis på grund av föräldrarnas minnesbias. Resultatet från denna studie uppmärksammar att flera barn med ASD och sömnstörningar bör vara mer fysiskt aktiva under vardagen eftersom detta kan påverka sömnen lika mycket som melatoninintillskott och därför kan vara ett icke-farmakologiskt alternativ. Dessutom hade studien en kort studieperiod och med en längre behandling kan det vara möjligt att den positiva effekten av fysisk träning framträder mer. Många länder, som exempelvis USA, betraktar melatonin som ett kosttillskott och det är inte ett receptbelagt läkemedel (28). Trots att studie fem (27) använder melatoninintillskott var dosen inom samma intervall som i resten av studierna (23–26), vilket var tre mg.

I studie ett (23) och två (24) användes PedPRM som var utformad för långsam frisättning för att effekten skulle kunna kvarstå under en längre tid. En annan melatoninform var CR-melatonin, i studie fyra (26). Det användes ett mg som snabbfrisättande och två mg som kontrollerad frisättning. På detta sätt kunde barnen få både snabb effekt av melatonin som kvarstod under längre tid (upp till sex-åtta timmar). Trots att dessa två nämnda studier använde samma metod var det svårt att direkt jämföra effekten av PedPRM med CR-melatonin. Detta berodde på att de hade olika doser och deltagare. Generellt sett gav användning av CR-melatonin en större ökning av TST än PedPRM.

TST var tiden som en person totalt sover (exklusive uppvaknanden) medan SDur kan inkludera uppvaknanden och mäts antingen under en hel dag eller en natt (29). Studie fem (27) var den enda studien i detta arbete som använde termen SDur medan resten av studierna (23–26) använde variabeln TST. Enligt definitionen i studie fem (27) för SDur och enligt sammanhanget bedöms båda sömnvariablerna som synonyma. Originaltermerna behölls ändå i detta arbete

I studie tre (25) var en högre dos på fyra mg associerad med förbättrat resultat än lägre dos och detta kan tyda på att individuell dosanpassning är viktig. Den mest rapporterade biverkningen som bedömdes vara relaterad till melatoninbehandlingen var somnolens och det förekom hos ett barn i fyra mg melatoningruppen. I både studie ett (23) och studie två (24) var de vanligaste rapporterade biverkningarna somnolens (svårighet att vara vaken under dagen/ mycket trötthet). I studie två (24) förekom humörsvängningar bland barnen. I studie fyra (27) var blod- och urintesterna normala, inga biverkningar märktes. I studie fem (27) beskrivs att inga barn upplevde biverkningar vid intag av melatoninintillskott, trots att forskarna förväntade sig att trötthet skulle vara en biverkning under behandlingen. Kanske på grund av den korta behandlingsperioden (två veckor) uppvisades inga tydliga biverkningar i studien.

Att använda PedPRM förbättrar inte bara sömnen (TST/LSE) utan hjälper också till att förbättra beteendet hos barn med ASD. Enligt en klinisk studie, jämfört med placebo kunde PedPRM minska statistiskt signifikant hyperaktivitet och beteendeproblem ($p = 0,021$), öka vårdnadshavarnas nöjdhet och förbättra deras vardag. Gällande problem med den sociala interaktionen observerades statistiskt signifikanta ($p = 0,029$) förbättringar med PedPRM, men endast i jämförelse med baslinjen (30).

De fem RCT-studierna (23–27) använde samma typer av mätningar i metoderna som var huvudsakligen aktigrafi i olika modeller och sömndagböcker skrivna av föräldrar.

Att alla dessa studier använde samma huvudmetod underlättade jämförelsen av resultaten och minskade risken att tillfälliga faktorer påverkar slutsatserna. Nackdelen med aktigrafi var tydligt beskriven i studie ett (23), där många barn vägrade att bära enheten och detta resulterade i att data som mättes inte inkluderades i resultatet. Dessutom mäter aktigrafi barns rörelser under natten och eftersom det är en känslig sensor kan felaktiga mätningar ske. Det vill säga, aktigrafi kan misstolka att barnen sover även om de är vakna men ligger stilla. Generellt sett är det svårt att utföra en noggrann bedömning av sömnstörning för barn med ASD. Detta beror på att omgivningen och andra involverade faktorer kan påverka barnet under natten. Specifika symtom som är relaterade till diagnosen såsom ångest, oro och överkänslighet för olika stimuli kan försvåra möjligheten att få en bild av hur bra barnen faktiskt sover.

Gällande sömndagböckerna fanns det också begränsningar i den typen av metodanvändning. Vårdnadshavare kan bli påverkad av så kallade placeboeffekten. Det är en effekt som gör det möjligt att individen antar att behandlingen har en bra effekt på sömnen trots att den inte gör det i verkligheten. I studie två (24) inkluderades en öppen fas-behandling, där föräldrarna, och forskarna visste att alla barnen behandlades med PedPRM. Föräldrarna kan därför förvänta sig att barnen kommer uppleva förbättringar i samband med intag av den aktiva substansen och därför kan det rapporteras in felaktiga förbättringar i sömndagböckerna.

Kombinationen av båda metoderna (aktigrafi och sömndagböcker) kan bidra till att undvika missvisande resultat. Aktigrafi samlar in noggrann data om sömncykeln, medan sömndagböckerna fylls i av föräldrarna. På detta sätt kan resultaten jämföras och felaktigt rapporterad information minimeras. Denna kombination användes i de tre studierna (25–27) utom i studie ett (23) och dess uppföljningsstudie, studie två (24). Värt att notera är att studierna utfördes i olika tidsramar (2012–2023 år). Detta var fördelaktigt eftersom de bidrog till en djupare förståelse av hur melatonin påverkar sömnen under en längre tidsperiod. Studierna inkluderar alltså både äldre och nyare data om melatonins påverkan på sömnkvalitet.

Alla fem studier var RCT-studier med tydliga studieupplägg och inkluderade barn från flera geografiska områden såsom USA, Japan och flera länder i Europa. Deltagarna delades slumpmässigt in i olika grupper. Med denna studiedesign minskade risken för bias och säkerställde att resultaten inte påverkades av något annat än effekterna av behandlingen. Detta gjorde studierna mer tillförlitliga. Studierna inkluderade ett åldersintervall som omfattade både yngre och äldre barn, vilket gjorde det möjligt att få en tydligare bild av melatonins påverkan på olika åldersgrupper. Dessa fem studier (23–27) hade också vissa begränsningar. De inkluderade inte tillräckligt många deltagare, vilket gjorde att resultaten från studierna var svåra att generalisera. Dessutom var behandlingsperioden kort i studierna särskilt i studie tre (25) och studie fem (27). Detta gjorde det svårt att dra slutsatser om melatoninets långsiktiga effekter och säkerhet. Trots att studierna (23–27) hade tydliga metodbeskrivningar behövdes det mycket djupare analys i resultatdelen för att kunna förstå dessa. Bristen på tabellförklaringar av värden i resultat- och diskussionsdelen, gjorde det svårt att följa med i dem. Studie tre (25) hade inga felmarginaler rapporterade i samband med sömnvariablerna. Studien valde att exkludera barn under sex år på grund av deras instabila melatoninnivåer under natten. Studie ett (23) och studie fyra (26) inkluderade deltagare under sex år men medelvärdet för barnen var ≥ 6 år i både studierna. Se tabell IX för jämförelse av de fem RCT-studierna, resultat, metod och biverkningar.

Tabell IX: Resultatjämförelse mellan de fem RCT-studierna som diskuterades i detta arbete. Aktigrafi i studie ett (23) är inom parentes, innebär att den är en del av studiens metod men dess mätningar inte inkluderades i resultatet.

RCT-studie	Huvudmetod	Sömnkvalitet med avseende på sömnvariablerna TST/SL	Vanligaste behandlingsrelaterade biverkningarna
Ett (23)	Sömndagböcker, CSDI (aktigrafi)	Statistiskt signifikant förlängning av TST och förkortning av SL efter tre respektive 13-veckors behandlingsperiod med PedPRM	Somnolens (28,3 %)
Två (24)	CSDI sömndagböcker	PedPRM har långsiktig effektivitet med förlängd TST och förkortad SL. Har ingen negativ påverkan på barnens tillväxt	6,3 % somnolens i samband med ökad dosering och 4,2 % humörsvingningar
Tre (25)	Aktigrafi, sömndagböcker	Bättre effekt med högre dosering (fyra mg). Statistiskt signifikant förkortning av SL, men ingen förbättring av TST	Inga allvarliga biverkningar i samband med melatonin
Fyra (26)	Aktigrafi, sömndagböcker	Kombinationsbehandling (CR-melatonin + KBT) var mest effektiv med förkortning av SL och förlängning av TST	Inga biverkningar hittades (normala blod och urin-prover)
Fem (27)	Aktigrafi, sömndagböcker	Melatonintillskott var lika effektivt som fysisk träning för att förkorta SL och förlänga SDur (TST)	Inga biverkningar hittades i samband med melatonintillskott

Administrering av melatonin hos barn är ett område som kräver mer uppmärksamhet, särskilt vid en vanlig diagnos som ASD. Det vore bra om framtida forskning kan inkludera genetiska och miljömässiga faktorer för att kunna anpassa behandlingen till varje barns behov, med hänsyn till symtomens svårighetsgrad. Miljömässiga faktorer kan vara höga ljud och starkt ljus i omgivningen/sovrummet. Dessa faktorer kan skapa stress och oro för barn med ASD och i sin tur påverka sömnen negativt. Generellt brukar barn ta korta tupplurar under dagen. Genom att närmare undersöka om dessa tupplurar kan störa deras nattsömn kan forskare bättre förstå om det leder till sämre sömnkvalitet på natten. En utveckling av studierna skulle kunna vara att öka studiepopulationen och alltid inkludera en kontrollfas och längre behandlingsperioder för att undersöka melatonineffekten under en längre tid och eventuella biverkningar. Att inkludera både en dubbelblind fas och en öppen fas är rekommenderat för att minimera placeboeffekten. Det är också viktigt att använda olika metoder för att få ett säkrare resultat av barnens sömnmönster. Det är fördelaktigt att fortsätta att kombinera aktigrafi med sömndagböckerna. Det är också bra att inkludera andra metoder, såsom EEG för att bedöma hjärnaktiviteten (REM-sömn) när barnens sover djupt. På detta sätt kan felaktiga data minimeras i framtida forskning.

Slutsats

Melatonin förbättrar sömnkvaliteten hos barn med diagnosen ASD genom att minska tiden det tar att somna samt genom att förlänga den totala sömntiden. Dessutom förbättrar melatonin också sömneffektiviteten när majoriteten av tiden i sängen ägnas åt sömn. Effekten förstärks när melatonin kombineras med icke-farmakologiska strategier och särskilt med KBT-behandling. Melatonin har visat sig effektivt vid långtidsbehandling och är säkert att använda med få och icke-allvarliga biverkningar. Det tolererades även väl av barnen.

TACK

Stort tacka till min handledare, professor Ran Friedman, för den vägledning jag har fått under arbetet. Jag vill också tacka specialläraren Anna Nord för hjälpen med språket och till mina föräldrar för allt stöd de har gett mig.

REFERENSER

1. Summer JV, Adavardkar P. Autism and sleep [Internet]. Sleep Foundation. 2023 Jun [cited 2025 Jan 5]. Available from: <https://www.sleepfoundation.org/physical-health/autism-and-sleep>
2. Schwichtenberg AJ, Janis A, Lindsay A, Desai H, Sahu A, Kellerman A, et al. Sleep in children with autism spectrum disorder: A narrative review and systematic update. *Curr Sleep Medicine Rep*. 2022 Nov;8(4): 51-61.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Autism spectrum disorder (ASD) [Internet]. 2024 Nov [cited 2025 Jan 5]. Available from: <https://www.cdc.gov/autism/about/index.html>
4. Souders MC, Zavodny S, Eriksen W, Sinko R, Connell J, Kerns C, et al. Sleep in children with autism spectrum disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2017 Jun;19(6): 34.
5. Feng S, Huang H, Wang N, Wei Y, Liu Y, Qin D. Sleep disorders in children with autism spectrum disorder: Insights from animal models, especially non-human primate model. *Front Behav Neurosci*. 2021 May;15: 673372.
6. Sauer AK, Stanton JE, Hans S, Grabrucker AM. Autism spectrum disorders: etiology and pathology. In: Grabrucker AM, editor. *Autism spectrum disorders* [Internet]. Brisbane, Australia; Exon Publications 2021 [cited 2025 Jan 10]. p. 2–4. Available from: <https://exonpublications.com/index.php/exon/article/view/autism-spectrum-disorders-etiology-pathology/724>
7. National Institute of Child Health and Human Development. What causes autism? [Internet]. 2017 Jan [cited 2025 Jan 6]. Available from: <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/autism/conditioninfo/causes>
8. Westergren S, Isaksson J. Sömnstörningar [Internet]. *Internetmedicin*. 2024 May [cited 2025 Jan 6]. Available from: <https://www.internetmedicin.se/psykiatri/somnstorningar>
9. Läkemedelsverket. Kartläggning av melatoninanvändning hos barn och ungdomar [Internet]. 2019 feb. Dnr: 1.1.2-2019-015448. Available from: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/om-lakemedelsverket/rapporter-och-publikationer/barn-och-ungdomar/kartlaggning-av-melatoninanvandning-hos-barn-och-ungdomar#hmainbody1>
10. Arazi A, Meiri G, Danan D, Michaelovski A, Flusser H, Menashe I, et al. Reduced sleep pressure in young children with autism. *Sleep*. 2020 Jun; 43(6) zsz309.
11. Rudy LJ. The link between autism and sleep issues [Internet]. *Verywell Health*; 2023 Aug [cited 2025 Jan 6]. Available from: <https://www.verywellhealth.com/autism-and-sleep-issues-4165825>
12. WebMD. What is melatonin? [Internet]. 2024 Sep [cited 2025 Jan 7]. Available from: <https://www.webmd.com/sleep-disorders/what-is-melatonin>

13. Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, Spence DW, Maestroni GJM, Zisapel N, et al. Physiological effects of melatonin: Role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Prog Neurobiol.* 2008;85(3):335-353.
14. Masters A, Pandi-Perumal SR, Seixas A, Girardin JL, McFarlane SI. Melatonin, the hormone of darkness: From sleep promotion to Ebola treatment. *Brain Disord Ther.* 2014; 4(1).
15. Bruni O, Biggio G, Malorgio E, Nobili L. Insomnia in children affected by autism spectrum disorder: The role of melatonin in treatment. *Sleep Med.* 2024; 119:511–7.
16. Wang SY, Shi XC, Laborda P. Indole-based melatonin analogues: Synthetic approaches and biological activity. *Eur J Med Chem.* 2020 Jan; 185:111 847. p. 2.
17. Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian rhythm dysregulation and restoration: The role of melatonin. *Nutrients.* 2021 Sep; 13(10):3480.
18. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJM, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *FEBS J.* 2006;273(13): 2813–38.
19. WebMD. Melatonin overview [Internet]. 2022 Jul [cited 2025 Jan 7]. Available from: <https://www.webmd.com/vitamins-and-supplements/ss/slideshow-melatonin-overview>
20. European Medicines Agency. Assessment report: Slenyto [Internet]. 2018 Jul 26. p.17 [cited 2025 Jan 7]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/slenyto-epar-public-assessment-report_en.pdf
21. Wang Y ging, Jiang Y jie, Zou M shu, Liu J, Zhao H ging, Wang Y hong. Antidepressant actions of melatonin and melatonin receptor agonists: Focus on pathophysiology and treatment. *Behav Brain Res.* 2022 Feb; 420:113724.
22. WebMD. Is melatonin safe for children? [Internet]. 2023 Apr [cited 2025 Jan 7]. Available from: <https://www.webmd.com/children/is-melatonin-safe-for-children>
23. Gringras P, Nir T, Breddy J, Frydman-Marom A, Findling RL. Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2017 Nov;56(11): 948–957.
24. Malow BA, Findling RL, Schroder CM, Maras A, Breddy J, Nir T, et al. Sleep, growth, and puberty after 2 years of prolonged-release melatonin in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2021 Feb;60(2): 252-61. e3.
25. Hayashi M, Mishima K, Fukumizu M, Takahashi H, Ishikawa Y, Hamada I, et al. Melatonin treatment and adequate sleep hygiene interventions in children with

autism spectrum disorder: a randomized controlled trial. *J Autism Dev Disord.* 2022;52(7): 2784–93.

26. Cortesi F, Giannotti F, Sebastiani T, Panunzi S, Valente D. Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. *J Sleep Res.* 2012 Dec;21(6): 700-9.

27. Tse ACY, Lee PH, Sit CHP, Poon ET, Sun F, Pang CL, et al. Comparing the effectiveness of physical exercise intervention and melatonin supplement in improving sleep quality in children with ASD: A randomized controlled trial. *J Autism Dev Disord.* 2023 Dec;54(12): 4456–64.

28. Storckenfeldt H, Püss L. Melatonin som kosttillskott. Motion till riksdagen 2023/24:1124 [Internet]. Stockholm: Sveriges riksdag; 2023 [cited 2025 Feb 25]. Available from: https://www.riksdagen.se/sv/dokument-och-lagar/dokument/motion/melatonin-som-kosttillskott_hb021124/

29. Suni E, Rehman A. Sleep dictionary [Internet]. National Sleep Foundation. 2023 Dec [cited 2025 Feb 25]. Available from: <https://www.sleepfoundation.org/how-sleep-works/sleep-dictionary>

30. Schroder CM, Malow BA, Maras A, Melmed RD, Findling RL, Breddy J, et al. 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.* 2019;49(8): 3218–30.

Linnéuniversitetet
Kalmar Växjö
Lnu.se