

Zaburzenia snu w autyzmie

Sleep disorders in autism

Klinika Psychiatrii Młodzieżowej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

Adres do korespondencji: Katarzyna Pałka-Szafranec, Klinika Psychiatrii Młodzieżowej, Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź,

tel.: +48 793 299 110, e-mail: katarzyna.palka@stud.umed.lodz.pl

Streszczenie

Zaburzenia ze spektrum autyzmu należą do najczęściej występujących zaburzeń neurorozwojowych i stanowią wyzwanie zarówno diagnostyczne, jak i terapeutyczne. Objawy obserwowane są od wczesnego dzieciństwa, co przekłada się na konieczność właściwego szkolenia lekarzy pediatrów. Badania ujawniają wieloczynnikową etiologię zaburzeń, co utrudnia poszukiwania jednoznacznej przyczyny autyzmu, a w konsekwencji – opracowanie odpowiedniego leczenia. Coraz więcej uwagi poświęca się badaniom zaburzeń towarzyszących, takich jak zespół nadpobudliwości ruchowej z zaburzeniami koncentracji uwagi, zaburzenia odżywiania, tiki, padaczka, agresja i autoagresja czy zaburzenia snu. Szacuje się, że problem zaburzeń rytmów okołodobowych (mowa tu głównie o bezsenności, lękach nocnych, koszmarach sennych, wczesnym wybudzaniu i wzmożonej senności w ciągu dnia) dotyczy 50–80% dzieci z zaburzeniami ze spektrum autyzmu. W tej grupie pacjentów częściej obserwuje się trudności z koncentracją, obniżoną sprawność intelektualną, zaburzenia zachowania, a także problemy z efektywną terapią napadów padaczkowych. Badania wskazują na wieloczynnikową etiologię nieprawidłowości w strukturze snu, obejmującą zaburzenia funkcjonowania neurotransmiterów i gospodarki hormonalnej, przede wszystkim melatoniny i kortyzolu, zaburzenia pracy przewodu pokarmowego czy nieprawidłowe nawyki związane z higieną snu. Wśród pacjentów, u których wdrożono terapię zaburzeń rytmów okołodobowych, odnotowano redukcję zaburzeń zachowania, agresji i autoagresji oraz poprawę pamięci i koncentracji. Obiecujące wyniki uzyskano w badaniach, w których przeprowadzono psychoedukację i szkolenie rodziców w celu wdrożenia dobrych nawyków dotyczących przygotowań do snu. W trakcie wizyt diagnostycznych należy ustalić, czy u pacjenta występują nieprawidłowości związane ze snem. Rozpowszechnienie omawianego problemu w populacji dzieci i młodzieży z zaburzeniami ze spektrum autyzmu oraz jego wpływ na codzienne funkcjonowanie jednoznacznie wskazują na konieczność ustalenia właściwych form oddziaływań – zarówno pozafarmakologicznych, jak i farmakologicznych – w toku dalszych badań.

Słowa kluczowe: autyzm, ASD, zaburzenia snu, melatonina, zaburzenia zachowania

Abstract

Autism spectrum disorder is among the most prevalent neurodevelopmental disorders and represent both a diagnostic and therapeutic challenge. Since symptoms of autism spectrum disorder appear early in childhood, there is a need for appropriate paediatrician training. Studies reveal the multifactorial aetiology of the disorders, which hinders the identification of a definite cause of autism and, consequently, the development of appropriate treatment modality. Growing attention is currently given to studies of conditions co-occurring with autism spectrum disorder, including attention deficit hyperactivity disorder, eating disorders, tics, epilepsy, aggression and self-aggression or sleep disorders. It is estimated that circadian rhythm abnormalities (primarily insomnia, night terrors, nightmares, early waking and excessive daytime somnolence) affect 50–80% of children with autism spectrum disorder. The group of patients with autism spectrum disorder shows a higher prevalence of difficulties with concentration, an impaired intellectual capacity and problems with effective therapy of epileptic seizures. Studies point to the multifactorial aetiology of sleep structure abnormalities including neurotransmitter dysfunction and imbalance of hormones (mainly melatonin and cortisol), gastrointestinal disorders or inadequate sleep hygiene habits. Following the introduction of treatment of circadian rhythm abnormalities a lower prevalence of behavioural disorders, aggression and self-aggression, together with an improvement in memory and concentration, have been noted. Also, promising results have been obtained in studies involving psychoeducation and training of parents in the development of good bedtime routines. Inquiring about the presence of sleep disturbances in patients is always necessary during diagnostic appointments. The prevalence of the problem in the population of children and adolescents with autism spectrum disorder – and its impact on daily functioning – clearly indicate the need to establish appropriate non-pharmacological and pharmacological approaches in the course of further research.

Keywords: autism, ASD, sleep disorders, melatonin, behavioural disorders

WPROWADZENIE

Zaburzenia ze spektrum autyzmu (*autism spectrum disorder*, ASD) to jedne z najczęściej występujących zaburzeń neurorozwojowych, charakteryzujące się nieprawidłowościami w zakresie interakcji, komunikacji społecznej oraz stereotypowych wzorców zachowań. Dzięki coraz większej wiedzy lekarzy i społeczeństwa właściwą diagnozę otrzymują coraz młodszy pacjenci, co pozwala na wdrożenie intensywnych oddziaływań już na wczesnych etapach rozwoju. Poza objawami osiowymi w ASD nierzadko stwierdza się zaburzenia towarzyszące, m.in. o obrazie zespołu hiperkinetycznego i zaburzeń odżywiania, a także tiki, padaczkę, zachowania agresywne czy autoagresywne. U pacjentów z ASD istotnie częściej niż u osób zdrowych obserwuje się również zaburzenia snu.

Etiologię bezsenności u dzieci z ASD określa się jako wieloczynnikową. Wśród przyczyn problemu wymienia się zaburzenia neurochemii i gospodarki hormonalnej (w tym zaburzenia transmisji serotonergiczej, poziomu melatoniny czy kortyzolu), zaburzenia psychiatryczne (np. lękowe), zaburzenia pracy przewodu pokarmowego i zaburzenia behawioralne (przede wszystkim złe nawyki okołosenne) (Hodge *et al.*, 2014; Klukowski *et al.*, 2015).

Dzieci z ASD doświadczają problemów ze snem podobnych do tych obserwowanych u dzieci rozwijających się normalnie i podobnie wraz z wiekiem maleje ich rozpowszechnienie. Niemniej w ASD częstość zaburzeń snu jest istotnie większa niż w populacji ogólnej: 44–83% vs 25–40% (Kotagal i Broomall, 2012; Miano *et al.*, 2007), a ponadto są one bardziej uporczywe (Johnson *et al.*, 2018). Badania longitudinalne wskazują, że u dzieci z ASD zaburzenia snu utrzymują się przewlekłe około 10 razy częściej w porównaniu z dziećmi zdrowymi (Sivertsen *et al.*, 2012).

Najczęściej stwierdza się bezsenność, lęki nocne, koszmary senne, wczesne wybudzenie i wzmożoną senność w ciągu dnia (Goldman *et al.*, 2009; Krakowiak *et al.*, 2008). W przebiegu obserwowanych zaburzeń snu istotnie częściej występują obniżenie możliwości poznawczych, deficyty w zakresie uwagi i jej koncentracji, a także nasilenie zaburzeń zachowania (Owens *et al.*, 2000). W kontekście badań wskazujących na wpływ snu na prawidłowy rozwój mózgu jest to szczególnie istotny aspekt w populacji dzieci z zaburzeniami neurorozwojowymi (Jan *et al.*, 2010).

W celu poznania mechanizmu zaburzeń snu oraz ich wpływu na codzienne funkcjonowanie dziecka wykorzystywane są różnorodne narzędzia: kwestionariusze, np. CSHQ – Children's Sleep Habits Questionnaire (Owens *et al.*, 2000), polisomnografia, w tym elektroencefalografia (EEG) podczas snu, dzienniczki snu, badania poziomu melatoniny czy kortyzolu.

Niniejsza praca ma na celu analizę ostatnich doniesień dotyczących zaburzeń snu w populacji dzieci z ASD – z uwzględnieniem możliwej patofizjologii, ewentualnej farmakoterapii i innych oddziaływań terapeutycznych.

CHARAKTERYSTYKA ZABURZEŃ SNU

W badaniach rytmów okołodobowych dzieci i młodzieży z autyzmem opierano się nie tylko na opisach wyników badań EEG i polisomnografii, aktygrafii, ale także na dzienniczkach snów i obserwacjach opiekunów (Schreck i Mulick, 2000). W jednym z badań u 1/3 pacjentów z ASD w wieku przedszkolnym i szkolnym zdiagnozowano częste wybudzenie w nocy, co wiązało się z dużym niepokojem rodziców. Co istotne, część opiekunów dzieci z ASD relacjonowała nieprawidłowości w rytmach okołodobowych o dużo większym nasileniu, niż wynikało to z obiektywnych badań (Hering *et al.*, 1999). Niepokojące objawy zgłaszane przez rodziców pozwala weryfikować m.in. aktygrafia, oceniająca aktywność ruchową w trakcie snu.

Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że najczęściej zgłaszanymi zaburzeniami są bezsenność, wielogodzinny proces zasypiania (Krakowiak *et al.*, 2008), trudności w zasypianiu, częste wybudzenie w nocy, moczenie nocne i nieefektywny sen (Gail Williams *et al.*, 2004). Badacze uwzględnili w swoich obserwacjach również możliwości poznawcze pacjentów. W grupie z upośledzeniem umysłowym znacząco częściej występował somnambulizm (Gail Williams *et al.*, 2004) – podczas jego epizodów pacjenci podejmowali różne aktywności, np. wokalizowali (tab. 1).

W niektórych pracach opisywany jest problem z zasypianiem we własnym łóżku, a co za tym idzie – nieprawidłowa rutyna związana z procesem zasypiania (Gail Williams *et al.*, 2004; Richdale i Wiggs, 2005). Wykazano, że wiąże się to wtórnie z brakiem umiejętności ponownego zaśnięcia po nocnym wybudzeniu, kiedy dziecku nie towarzyszą rodzice.

W dość bogatej literaturze przedmiotu znaleźć można niestety liczne niespójności. Część badaczy wskazuje na brak korelacji zaburzeń snu z wiekiem pacjentów (Goldman *et al.*, 2012; Mayes i Calhoun, 2009), inni sugerują częstsze występowanie zaburzeń u starszych dzieci z ASD, są też prace wykazujące więcej problemów ze snem u dzieci młodszych (Richdale i Prior, 1995). Wspomniane różnice mogą wynikać z odmiennej konceptualizacji problemu zaburzeń snu czy odmiennych narzędzi służących do oceny i weryfikacji zgłaszanych objawów. Podkreśla się, że konieczna jest ocena snu w poszczególnych jego domenach, nie należy więc ograniczać badania do struktury snu. W badaniach porównujących częstość zaburzeń snu w jednorodnej

Bezsennosc
Wielogodzinny proces zasypiania
Trudności z zasypianiem
Częste wybudzenie się w nocy
Moczenie nocne
Nieefektywny sen
Parasomnie – somnambulizm, bruksizm, koszmary senne

Tab. 1. Zaburzenia snu w ASD

populacji pacjentów ze spektrum autyzmu stwierdza się, że starsze dzieci istotnie rzadziej niż dzieci młodsze doświadczają problemów z odracaniem położenia się do łóżka, lęków nocnych czy parasomnii, ale częściej mają problemy z inicjowaniem snu, jego utrzymaniem i nadmierną sennością w ciągu dnia. Dokonując oceny całościowego wzorca snu, nie obserwowano natomiast rozwojowych różnic, co jest potwierdzeniem konieczności analizy domen (Hoffman *et al.*, 2006; Gail Williams *et al.*, 2004). Drugi typ badań obejmuje porównanie zmian w poszczególnych domenach snu w zależności od wieku dzieci zdrowych w stosunku do dzieci z ASD. Niektóre badania reprezentujące ten model wskazują na podobny wzorec w zakresie ilości snu, oporu przed położeniem się do łóżka czy lęków nocnych (Hoffman *et al.*, 2006). Przeważająca część badań wykazuje jednak istotną redukcję objawów wraz z dorastaniem dzieci zdrowych i utrzymywanie się problemu u dzieci z ASD. Dotyczy to większości domen (odraczania snu, zaburzeń inicjowania i utrzymania ciągłości snu, lęków nocnych) poza parasomniami (Hodge *et al.*, 2014).

Dzięki zastosowaniu polisomnografii udało się opisać pewne specyficzne nieprawidłowości występujące częściej u dzieci z ASD. Badacze nakreślili problem zaburzeń fazy REM (Limoges *et al.*, 2005; Miano *et al.*, 2007), które charakteryzują się jej redukcją i skróconą latencją. Podjęto również próbę zróżnicowania zaburzeń snu w zależności od naturalnego przebiegu ASD. Wnioski z badań sugerują zależność między nieprawidłowościami snu a ewidentnym regresem w rozwoju dziecka (Giannotti *et al.*, 2007). Potwierdzają, że zmiany w nasileniu i częstości różnych zaburzeń snu w przebiegu rozwoju u dzieci z ASD wynikają z korelacji tych objawów z nasilającymi się albo słabnącymi objawami ze spektrum autyzmu (Seltzer *et al.*, 2004). Częściej obserwowane u dzieci i młodzieży z ASD są też nieprawidłowości w zapisie EEG o charakterze zarówno napadowym, jak i padaczkopodobnym. Wydaje się, iż znajomość owych nieprawidłowości jest konieczna do różnicowania zaburzeń snu i napadów padaczkowych, które przez swą morfologię mogą się przyczyniać do postawienia błędnej diagnozy (Lagerbe *et al.*, 2000). Wskazuje się ponadto na istotnie częstsze u dzieci z ASD parasomnie (somnambulizm, koszmary senne, bruksizm) – jako efekt nieprawidłowej struktury fazy NREM (Schreck i Mulick, 2000). Inne badania wykazują częstsze współwystępowanie lęku w ciągu dnia (Lagerbe *et al.*, 2000; Limoges *et al.*, 2005).

Do rzadziej wymienianych zaburzeń snu w ASD należą jak-tacje, charakteryzujące się rytmicznymi ruchami głowy lub całego ciała podczas zasypiania albo budzenia się w fazie NREM (Hoban, 2003).

NEUROBIOLOGICZNE PODŁOŻE ZABURZEŃ SNU W ASD

Zaburzenia neurorozwojowe predysponują do ujawniania się zaburzeń snu, co – jak wykazano – wiąże się z mniejszymi możliwościami adaptacyjnymi ośrodkowego

układu nerwowego (Jan *et al.*, 1999). Stoją za tym liczne nieprawidłowości w mechanizmach biologicznych, których dokładniejsze poznanie pozwoliłoby na ustalenie właściwego schematu terapii.

Dotychczas badacze skupiali się na roli neurotransmiterów, m.in. kwasu gamma-aminomasłowego (*gamma-aminobutyric acid*, GABA), modulującego jądra nadwzrozkowe podwzgórza i odpowiedzialnego za proces inicjowania snu. W autyzmie zaburzenia funkcjonowania tego obszaru mają związek z mutacją chromosomu 15q12 (McCauley *et al.*, 2004).

U dzieci z ASD odnotowano również nieprawidłowości w sekrecji melatoniny, która jest wydzielana przez szyszynkę i reguluje cykl dobowy sen – czuwanie. Potwierdzono niższe wartości melatoniny w ślinie, zarówno w ciągu dnia (Melke *et al.*, 2008), jak i w nocy (Kulman *et al.*, 2000), kiedy normatywnie jej wydzielanie jest najwyższe. Ma to przełożenie na trudności w inicjowaniu snu i utrzymaniu jego ciągłości. Ważny kierunek badań stanowi ustalenie roli mutacji genetycznych współwystępujących z ASD i odpowiadających za zaburzenia rytmów okołodobowych. Początkowe wyniki sugerowały mutacje w chromosomie 2q, szczególnie w obecności genu *hPER2* (Wimpory *et al.*, 2002). Obecnie dostępne są także dane dotyczące związku polimorfizmów rejonów *Per1* i *Npas2* z zaburzeniami snu w ASD (Nicholas *et al.*, 2007).

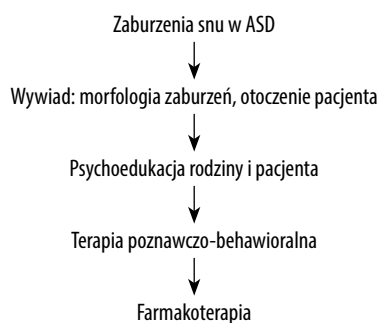
Niewystarczającą produkcję melatoniny powiązano też ze zbyt niską aktywnością metylotransferazy acetyloserotoninowej – efektem polimorfizmu w genie *ASMT* (Melke *et al.*, 2008).

Do innych mechanizmów powstawania zaburzeń rytmów dobowych zalicza się dysfunkcje przewodu pokarmowego: refluks żołądkowo-przełykowy czy nietolerancję pokarmową (Klukowski *et al.*, 2015). Może się to wiązać z dolegliwościami bólowymi podczas snu, prowadzącymi do jego przerwania.

WPŁYW ZABURZEŃ SNU NA FUNKCJONOWANIE DZIECKA Z ASD

W literaturze wielokrotnie podkreślano rolę prawidłowego snu w utrzymaniu dobrej jakości codziennego funkcjonowania samego pacjenta i jego rodziny. Odpoczynek nocny jest szczególnie ważny w okresie rozwojowym, kiedy rozwija się ośrodkowy układ nerwowy. Wszelkie zaburzenia rytmów dobowych odbijają się na emocjach, koncentracji uwagi i aktywności w ciągu dnia, a także zwiększają poziom stresu u rodziców (Cortesi *et al.*, 2010).

Liczni autorzy raportują wzrost nasilenia objawów ze spektrum autyzmu w przypadku występowania zaburzeń snu (Goldman *et al.*, 2011), uwzględniając stopień ogólnego funkcjonowania (May *et al.*, 2015). U dzieci z ASD i problemami ze snem nasilają się stereotypie ruchowe, pogarsza się też jakość komunikacji społecznej (Taylor *et al.*, 2012). Ponadto pojawiają się zachowania opozycyjne i agresywne oraz cechy zespołu nadpobudliwości psychoruchowej (Mayes i Calhoun, 2009; Schreck *et al.*, 2004).



Ryc. 1. Schemat postępowania terapeutycznego w zaburzeniach snu u pacjentów z ASD

Nasilenie nieprawidłowych zachowań wzrasta wprost proporcjonalnie do ciężkości zaburzeń snu (Adams *et al.*, 2014). Dotychczas zebrane dane sugerują istotną zależność między zaburzeniami snu a nasilonym lękiem i nieprawidłowymi zachowaniami społecznymi, co wymaga dalszych badań w celu wyznaczenia kierunków terapii (Rzepecka *et al.*, 2011).

KIERUNKI TERAPII PACJENTÓW Z ZABURZENIAMI SNU W PRZEBIEGU ASD

Za leczenie pierwszego rzutu zaburzeń snu u dzieci i młodzieży uznawana jest terapia poznawczo-behawioralna, a przede wszystkim psychoedukacja rodziców i dostosowana do wieku edukacja samego pacjenta (Malow *et al.*, 2014). Podkreśla się znaczenie właściwych warunków do snu i nawyków związanych z okresem przed zaśnięciem – zaciemniony, spokojny pokój, własne łóżko, rezygnacja z urządzeń elektronicznych (eliminacja stymulacji) (ryc. 1). W razie braku skuteczności oddziaływań behawioralnych wyniki wielu badań potwierdzają skuteczność przyjmowania dostępnych preparatów melatoniny. Zalecane dawki leków, wynoszące 0,75–10 mg, pozwalają na wydłużenie latencji snu i redukcję nocnych wybudzeń (Malow *et al.*, 2012). Czas, w jakim substancja powinna zostać podana, zależał od założeń badania i przypadków między 30. a 45. minutą przed planowanym pójściem spać. Poprawę jakości snu potwierdzały aktygrafia i kwestionariusze jakości snu.

W przypadku nasilonych ruchów stereotypowych lub zaburzeń hiperkinetycznych prowadzono badania nad agonistami receptorów alfa-2 (klonidyną, guanfacyną) czy inhibitorami presynaptycznego nośnika noradrenaliny (atomoksetyną) (Handen *et al.*, 2008). Przy współwystępujących zachowaniach agresywnych i rozdrażnieniu najczęściej analizowano wpływ neuroleptyków atypowych, w szczególności risperidonu (Troost *et al.*, 2005).

WNIOSKI

Badania zaburzeń snu, pozwalające na lepsze poznanie ich podłoża i mechanizmu, są istotnym krokiem ku poprawie codziennego funkcjonowania osób z ASD. Diagnozę należy

rozpocząć od wykluczenia innych możliwych przyczyn nieprawidłowości – błędów w zakresie higieny snu, zaburzeń funkcji przewodu pokarmowego oraz chorób psychicznych, np. depresji.

Ze względu na często popełniane przez rodziców błędy dotyczące rytuałów związanych z zasypianiem pierwszą formą terapii są oddziaływania behawioralne i psychoedukacja. Jeśli te metody zawodzą, można rozważyć włączenie leczenia farmakologicznego. Badania wskazują na zasadność podawania melatoniny, ponieważ jej dobowy metabolizm u osób z ASD jest zaburzony.

Wskazane są dalsze badania oceniające nasilenie niepokoju, nadpobudliwości czy stereotypii w powiązaniu z zaburzeniami snu, ponieważ nie ma jednoznacznych informacji na temat pierwotnej przyczyny takiej korelacji.

Konflikt interesów

Autorki nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Adams HL, Matson JL, Cervantes PE *et al.*: The relationship between autism symptom severity and sleep problems: should bidirectionality be considered? *Res Autism Spectr Disord* 2014; 8: 193–199.
- Cortesi F, Giannotti F, Ivanenko A *et al.*: Sleep in children with autistic spectrum disorder. *Sleep Med* 2010; 11: 659–664.
- Gail Williams P, Sears LL, Allard A: Sleep problems in children with autism. *J Sleep Res* 2004; 13: 265–268.
- Giannotti F, Cortesi F, Vagnoni C *et al.*: Polysomnographic characteristics in regressed and nonregressed autistic children [abstract]. *Sleep* 2007; 30: A73.
- Goldman SE, McGrew S, Johnson KP *et al.*: Sleep is associated with problem behaviors in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord* 2011; 5: 1223–1229.
- Goldman SE, Richdale AL, Clemons T *et al.*: Parental sleep concerns in autism spectrum disorders: variations from childhood to adolescence. *J Autism Dev Disord* 2012; 42: 531–538.
- Goldman SE, Surdyka K, Cuevas R *et al.*: Defining the sleep phenotype in children with autism. *Dev Neuropsychol* 2009; 34: 560–573.
- Handen BL, Sahl R, Hardan AY: Guanfacine in children with autism and/or intellectual disabilities. *J Dev Behav Pediatr* 2008; 29: 303–308.
- Hering E, Epstein R, Elroy S *et al.*: Sleep patterns in autistic children. *J Autism Dev Disord* 1999; 29: 143–147.
- Hoban TF: Rhythmic movement disorder in children. *CNS Spectr* 2003; 8: 135–138.
- Hodge D, Carollo TM, Lewin M *et al.*: Sleep patterns in children with and without autism spectrum disorders: developmental comparisons. *Res Dev Disabil* 2014; 35: 1631–1638.
- Hoffman CD, Sweeney DP, Gilliam JE *et al.*: Sleep problems in children with autism and in typically developing children. *Focus Autism Other Dev Disabil* 2006; 21: 146–152.
- Jan JE, Freeman RD, Fast DK: Melatonin treatment of sleep-wake cycle disorders in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 491–500.
- Jan JE, Reiter RJ, Bax MCO *et al.*: Long-term sleep disturbances in children: a cause of neuronal loss. *Eur J Paediatr Neurol* 2010; 14: 380–390.
- Johnson CR, Smith T, DeMand A *et al.*: Exploring sleep quality of young children with autism spectrum disorder and disruptive behaviors. *Sleep Med* 2018; 44: 61–66.

- Klukowski M, Wasilewska J, Lebensztejn D: Sleep and gastrointestinal disturbances in autism spectrum disorder in children. *Dev Period Med* 2015; 19: 157–161.
- Kotagal S, Broomall E: Sleep in children with autism spectrum disorder. *Pediatr Neurol* 2012; 47: 242–251.
- Krakowiak P, Goodlin-Jones B, Hertz-Picciotto I et al.: Sleep problems in children with autism spectrum disorders, developmental delays, and typical development: a population-based study. *J Sleep Res* 2008; 17: 197–206.
- Kulman G, Lissoni P, Rovelli F et al.: Evidence of pineal endocrine hypofunction in autistic children. *Neuro Endocrinol Lett* 2000; 21: 31–34.
- Limoges E, Mottron L, Bolduc C et al.: Atypical sleep architecture and the autism phenotype. *Brain* 2005; 128: 1049–1061.
- Laberge L, Tremblay RE, Vitaro F et al.: Development of parasomnias from childhood to early adolescence. *Pediatrics* 2000; 106: 67–74.
- Malow B, Adkins KW, McGrew SG et al.: Melatonin for sleep in children with autism: a controlled trial examining dose, tolerability, and outcomes. *J Autism Dev Disord* 2012; 42: 1729–1737.
- Malow BA, Adkins KW, Reynolds A et al.: Parent-based sleep education for children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2014; 44: 216–228.
- May T, Cornish K, Conduit R et al.: Sleep in high-functioning children with autism: longitudinal developmental change and associations with behavior problems. *Behav Sleep Med* 2015; 13: 2–18.
- Mayes SD, Calhoun SL: Variables related to sleep problems in children with autism. *Res Autism Spectr Disord* 2009; 3: 931–941.
- McCauley JL, Olson LM, Delahanty R et al.: A linkage disequilibrium map of the 1-Mb 15q12 GABA_A receptor subunit cluster and association to autism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 131B: 51–59.
- Melke J, Goubran Botros H, Chaste P et al.: Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 90–98.
- Miano S, Bruni O, Elia M et al.: Sleep in children with autistic spectrum disorder: a questionnaire and polysomnographic study. *Sleep Med* 2007; 9: 64–70.
- Nicholas B, Rudrasingham V, Nash S et al.: Association of *Per1* and *Npas2* with autistic disorder: support for the clock genes/social timing hypothesis. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 581–592.
- Owens JA, Spirito A, McGuinn M: The Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ): psychometric properties of a survey instrument for school-aged children. *Sleep* 2000; 23: 1043–1051.
- Richdale AL, Prior MR: The sleep/wake rhythm in children with autism. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1995; 4: 175–186.
- Richdale A, Wiggs L: Behavioral approaches to the treatment of sleep problems in children with developmental disorders: what is the state of the art? *Int J Behav Consult Ther* 2005; 1: 165–190.
- Rzepecka H, McKenzie K, McClure I et al.: Sleep, anxiety and challenging behaviour in children with intellectual disability and/or autism spectrum disorder. *Res Dev Disabil* 2011; 32: 2758–2766.
- Schreck KA, Mulick JA: Parental report of sleep problems in children with autism. *J Autism Dev Disord* 2000; 30: 127–135.
- Schreck KA, Mulick JA, Smith AF: Sleep problems as possible predictors of intensified symptoms of autism. *Res Dev Disabil* 2004; 25: 57–66.
- Seltzer MM, Shattuck P, Abbeduto L et al.: Trajectory of development in adolescents and adults with autism. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004; 10: 234–247.
- Sivertsen B, Posserud MB, Gillberg C et al.: Sleep problems in children with autism spectrum problems: a longitudinal population-based study. *Autism* 2012; 16: 139–150.
- Taylor MA, Schreck KA, Mulick JA: Sleep disruption as a correlate to cognitive and adaptive behavior problems in autism spectrum disorders. *Res Dev Disabil* 2012; 33: 1408–1417.
- Troost PW, Lahuis BE, Steenhuis MP et al.: Long-term effects of risperidone in children with autism spectrum disorders: a placebo discontinuation study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44: 1137–1144.
- Wimpory D, Nicholas B, Nash S: Social timing, clock genes and autism: a new hypothesis. *J Intellect Disabil Res* 2002; 46: 352–358.