

Melatonin for sleep problems in individuals with intellectual disabilities: a study into its effectiveness and clinical aspects

Citation for published version (APA):

Braam, W. J. (2010). *Melatonin for sleep problems in individuals with intellectual disabilities: a study into its effectiveness and clinical aspects*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Uitgeverij Kosmos. <https://doi.org/10.26481/dis.20100929wb>

Document status and date:

Published: 01/01/2010

DOI:

[10.26481/dis.20100929wb](https://doi.org/10.26481/dis.20100929wb)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

BACKGROUND

Results of several studies suggested that melatonin may be effective in the treatment of sleep problems in individuals with intellectual disability and chronic insomnia. Its efficacy in these individuals, however, had not been firmly and unequivocally established. Furthermore, it remained unclear whether challenging behaviour reduced as a result of successful treatment of sleep problems with melatonin.

In some individuals, effectiveness of melatonin decreased several weeks after melatonin treatment had started. In these cases, effectiveness of melatonin returned following substantial reduction in dosage. It was unclear what may account for this wearing-off effect of melatonin.

To investigate efficacy of melatonin in individuals with intellectual disability who have sleep problems, to assess influence of melatonin treatment of challenging behaviour and to generate hypotheses about the cause of the wearing-off effect of melatonin we performed the studies described below.

STUDIES ON MELATONIN

Results of a meta-analysis of the effectiveness of melatonin for sleep problems in individuals with intellectual disabilities are reported in chapter 2. Nine placebo-controlled randomized studies were included that were published between 1990 and 2008. Analyses revealed that melatonin treatment significantly decreased sleep latency by a mean of 34 minutes, increased total sleep time by a mean of 50 minutes, and decreased the number of wakings per night.

In chapter 3, effectiveness of melatonin for sleep problems was assessed within a randomized double-blind placebo-controlled study. Participants were 51 individuals with intellectual disabilities who presented with chronic idiopathic sleep problems for more than one year. Data on several sleep parameters were collected during a 1-week baseline and after 4 weeks of treatment. Endogenous dim light melatonin onset (DLMO) was measured in saliva before and after treatment. After a 1-week baseline, participants were given either melatonin 5 or 2.5 mg (depending on age) or placebo. Results showed that compared with placebo, melatonin significantly advanced mean sleep onset time by 34 minutes, decreased mean sleep latency by 29 minutes, increased mean total sleep time by 48 minutes, reduced the mean number of night-time waking and advanced DLMO by an average of 2 hours. Lights off time, sleep offset time and the number of nights per week with night waking did not change. Only few minor or temporary adverse reactions and no changes in seizure frequency were reported.

This study was replicated in 8 children with Angelman syndrome who had idiopathic chronic insomnia (chapter 4). Data were also collected in a randomized placebo-controlled double-blind study. Results showed that on average melatonin significantly advanced sleep onset by 28 minutes, decreased sleep latency by 32 minutes, increased total sleep time by 56 minutes, reduced the number of nights with wakings from 3.1 to 1.6 nights a week, and increased endogenous salivary melatonin levels. It was noteworthy that in 3 of the 4 children who received melatonin, salivary melatonin levels were extremely high after 4 weeks of treatment and their parents reported the return or increase of night wakings. After reducing the dosage sleep problems were reduced.

In chapter 5, we investigated effects of melatonin on challenging behaviour using data from trials reported in chapter 2 and 3. Participants were 49 individuals with intellectual disabilities who had a mean age of 18 years and who had chronic insomnia. They received either melatonin 5 mg (<6 years 2.5 mg) or placebo for 4 weeks. Daytime challenging behaviour was measured by the Storend Gedragsschaal voor Zwakzinnigen at baseline week and the end of the fourth treatment week. Salivary dim light melatonin onset (DLMO) was measured at baseline and the last day of the fourth treatment week. Sleep logs were used to gather information on sleep parameters. Results showed that on average melatonin treatment significantly reduced SGZ scores, sleep latency, and number and duration of night wakings, and increased total sleep time and advanced DMLO. Strong correlations were found between change in SGZ scores, change in DLMO and number of night wakings. These results indicate that melatonin treatment in persons with intellectual disabilities and chronic insomnia decreased daytime challenging behaviour probably by improving sleep maintenance or by improving circadian melatonin rhythmicity.

Initial good response to melatonin in some participants disappeared within a few weeks after starting melatonin treatment, while the good response returned only after considerable dose reduction. In a pilot study (chapter 6) we measured metabolism of melatonin in two female (aged 61 and 6 yr.) and one male (aged 3 yr.) patient with mild intellectual disability. They had chronic insomnia and a late melatonin onset. Their sleep quality had worsened a few weeks after initial good response to melatonin treatment. This suggested melatonin tolerance. After a 3 week washout period, these patients received melatonin 1.0, 0.5 or 0.1 mg respectively. Salivary melatonin level was measured just before melatonin administration, and 2, 4 and 6 hours thereafter. After the melatonin clearance test, melatonin treatment was resumed with a considerably lower dose. In all patients melatonin concentrations remained >50 pg/ml at 2, 4 and 6 hours after melatonin administration. After resuming melatonin treatment sleep problems disappeared. The same procedure was followed in 3 patients who did not show a loss

of response to melatonin treatment. In all patients in the control group melatonin concentrations decreased between 2 and 4 hours after melatonin administration with a mean decrease of 76%. We hypothesize that loss of response to melatonin treatment is caused by slow metabolism of exogenous melatonin, probably due to decreased activity/inducibility of CYP1A2.

GENERAL CONCLUSION

Our studies show that melatonin improves sleep (i.e. reduces severe sleep problems) and daytime behaviour (i.e., reduced challenging behaviour) in individuals with intellectual disabilities (including those with Angelman syndrome) and chronic insomnia. The wearing-off phenomenon of melatonin treatment in some cases might be caused by slow metabolism of melatonin, possibly associated with dysfunction of the CYP1A2 gene.

SAMENVATTING

ACHTERGROND

Uit diverse studies blijkt dat melatonine effectief kan zijn bij de behandeling van slaap problemen bij mensen met een verstandelijke beperking. De effectiviteit bij deze groep mensen is echter tot nu toe niet duidelijk en ondubbelzinnig aangetoond. Daarnaast is niet duidelijk vastgesteld of gedragsproblemen bij mensen met een verstandelijke beperking die slaapproblemen hebben, afnemen wanneer deze slaapproblemen met succes worden behandeld met melatonine.

Bij sommige mensen met een verstandelijke beperking die met melatonine worden behandeld, neemt na enkele weken succesvolle behandeling de effectiviteit van melatonine af. Het was tot nu toe niet bekend wat de oorzaak is van de afname van de werking van melatonine.

Om bij mensen met een verstandelijke beperking en slaap problemen de werkzaamheid van melatonine en de invloed op storend gedrag overdag te onderzoeken, en om een hypothese te vormen over de oorzaak van het afnemend effect van melatonine bij sommige gebruikers, voerden we de hieronder vermelde studies uit.

STUDIES MET MELATONINE

De resultaten van een meta-analyse naar de werkzaamheid van melatonine bij de behandeling van slaapproblemen bij personen met een verstandelijke handicap, worden gerapporteerd in hoofdstuk 2. In deze analyse werden 9 placebo-gecontroleerde gerandomiseerde studies, gepubliceerd tussen 1990 en 2008, opgenomen. Uit de analyses bleek dat de behandeling met melatonine leidde tot een aanzienlijke afname van de inslaaplatentie met een gemiddelde van 34 minuten, toename van de totale slaaptijd met een gemiddelde van 50 minuten en een daling van het aantal malen wakker worden per nacht.

De resultaten van een gerandomiseerd dubbelblind placebo-gecontroleerde studie naar de effectiviteit van melatonine bij slaapproblemen, worden gemeld in hoofdstuk 3. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij 51 personen met een verstandelijke beperking, die onze polikliniek bezochten wegens meer dan een jaar bestaande chronische slaapproblemen. Deelnemers kregen ofwel melatonine 5mg (2,5 mg <6jr), dan wel een placebo. Gegevens over de verschillende slaap variabelen werden verzameld tijdens de basisweek en tijdens de 4 weken durende behandeling. Melatonine spiegels werden gemeten in speeksel aan het eind van de basis week en aan het einde van de vierde behandelweek.

De resultaten toonden aan dat, in vergelijking met placebo, melatonine het

tijdstip van in slaap vallen gemiddeld met 34 minuten significant vervoegde, de gemiddelde slaaplatentie met 29 minuten verkortte, de gemiddelde totale slaaptijd met 48 minuten verlengde, het aantal malen 's nachts wakker worden verminderde en de DLMO (Dim Light Melatonin Onset: het tijdstip waarop 's avonds de stijging van de melatonine spiegel aanvangt) met gemiddeld 2 uur vervoegde. Het tijdstip van 's avonds licht uit doen, 's morgens wakker worden en het aantal nachten per week met 's nachts wakker worden, veranderde niet significant. Er werden slechts enkele milde of tijdelijke bijwerkingen en geen veranderingen in de frequentie van epileptische aanvallen gemeld.

Deze studie werd met dezelfde opzet herhaald bij 8 kinderen met het Angelman syndroom en chronische slapeloosheid (hoofdstuk 4). De resultaten toonden aan dat melatonine het tijdstip van in slaap vallen gemiddeld met 28 minuten significant vervoegde, de inslaaplatentie met gemiddeld 32 minuten verkortte, de gemiddelde totale slaaptijd met 56 minuten verlengde, het aantal malen 's nachts wakker worden van gemiddeld 3,1 tot 1,6 nachten per week deed afnemen en de endogene melatonine spiegels, gemeten in speeksel, verhoogde. Het was opmerkelijk dat bij 3 van de 4 kinderen die melatonine kregen, de melatonine spiegels in speeksel na 4 weken behandeling extreem hoog bleken te zijn en hun ouders de terugkeer of toename van het 's nachts wakker worden meldden. Na sterke verlaging van de dosering namen deze slaap problemen weer af.

In hoofdstuk 5 onderzochten we de gevolgen van een behandeling met melatonine op storend gedrag met behulp van gegevens uit de twee studies die werden gerapporteerd in hoofdstuk 2 en 3. De deelnemers waren 49 personen met een verstandelijke beperking en chronische slapeloosheid. De gemiddelde leeftijd was 18 jaar. Ze kregen ofwel 5 mg melatonine (<6 jaar 2,5 mg) of een placebo gedurende 4 weken. Storend gedrag werd gemeten door invullen van de Storend Gedragsschaal voor Zwakzinnigen tijdens de basisweek en aan het einde van de vierde behandel week. Het moment van aanvang van de melatonine afgifte (DLMO) werd gemeten aan het eind van de basisweek en de vierde behandelweek. Een slaap dagboek werd gebruikt om informatie te verzamelen over slaap variabelen. De resultaten toonden aan dat de behandeling met melatonine de SGZ scores, de inslaap latentie en het aantal en de duur van het nachtelijk wakker worden, aanzienlijk verminderde, de totale slaaptijd verlengde en de DLMO vervoegde. Sterke correlaties werden gevonden tussen de veranderingen in de SGZ scores en de verandering in de DLMO en het aantal malen nachtelijk wakker worden. Deze resultaten geven aan dat een behandeling met melatonine bij personen met een verstandelijke beperking en chronische slapeloosheid het storend gedrag overdag vermindert, waarschijnlijk door een verbetering van de slaap, en/of door een verbetering van het circadiane melatonine ritme.

Een aanvankelijk goede respons op een behandeling met melatonine kan bij sommige patiënten binnen een paar weken na het starten van de behandeling verdwijnen, terwijl de goede respons pas terugkeert na een aanzienlijke verlaging van de dosis. In onze pilot studie (hoofdstuk 6) hebben we de metabolisatie van melatonine gemeten bij twee vrouwelijke patiënten (leeftijd 61 en 6 jaar) en een mannelijke patiënt (leeftijd 3 jaar), met een matige verstandelijke beperking. Er was sprake van chronische slapeloosheid en een laat begin van de melatonine afgifte. Bij hen verslechterde de slaap een paar weken na een aanvankelijk goede respons op een behandeling met melatonine, wat zou kunnen wijzen op melatonine tolerantie. Na een wash-out periode van 3 weken kregen de patiënten 's morgens respectievelijk 1,0, 0,5 of 0,1 mg melatonine. Speeksel melatonine spiegels werden gemeten nét voor melatonine toediening, en 2 en 4 uur daarna. Na de melatonine clearance test werd de behandeling hervat met een aanzienlijk lagere dosis melatonine.

Bij alle patiënten bleven de melatonine spiegels 2 en 4 uur na toediening van melatonine > 50 pg/ml. Na hervatting van de behandeling met melatonine verdwenen de slaapproblemen. Dezelfde procedure werd gevolgd bij 3 patiënten bij wie geen sprake was van een afnemend effect van melatonine na 6 maanden gebruik. Bij alle patiënten in de controle groep vertoonden de melatonine spiegels, afgenomen tussen 2 en 4 uur na toediening van melatonine, een gemiddelde afname van 76%. Onze hypothese is dat het afnemend effect van melatonine wordt veroorzaakt door langzame metabolisatie van exogeen melatonine, waarschijnlijk als gevolg van een verminderde activiteit / inducibility van CYP1A2, mogelijk als gevolg van een mutatie van het CYP1A2-gen.

SLOTCONCLUSIE

Onze studies tonen aan dat melatonine bij mensen met een verstandelijke beperking en chronische slaapproblemen zowel de slaap verbetert (dat wil zeggen slaapproblemen vermindert) als het gedrag overdag verbetert (dat wil zeggen het overdag storend gedrag doet afnemen). Het fenomeen van de afnemende melatonine effectiviteit bij sommige patiënten kan worden veroorzaakt door langzame metabolisatie van melatonine, waarschijnlijk veroorzaakt door een mutatie in het CYP1A2 gen.