

Е.Ю. Ильина<sup>1</sup>, Н.А. Стребкова<sup>2</sup>, В.А. Петеркова<sup>2</sup><sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация<sup>2</sup> Институт детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ, Москва, Российская Федерация

# Секреция мелатонина и гиперсомния у детей и подростков после удаления краниофарингиомы

## Контактная информация:

Ильина Елена Юрьевна, аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11, тел.: (499) 124-43-01, e-mail: el\_ilina@mail.ru

Статья поступила: 05.06.2012 г., принята к печати: 05.10.2012 г.

*Краниофарингиома — редкая эмбриогенная опухоль хиазмально-селлярной области с низкой степенью малигнизации и высокой частотой рецидивирования. Несмотря на благоприятный исход и удовлетворительные результаты лечения, качество жизни пациентов снижается из-за осложнений, связанных с анатомической близостью краниофарингиомы к зрительному нерву, зрительной хиазме, гипофизу и гипоталамусу. Развитие гипоталамического ожирения наблюдается у 25–60% детей и подростков после хирургического лечения краниофарингиомы, которое, как правило, сопровождается выраженными нарушениями суточного ритма и оказывает наиболее весомое отрицательное влияние на качество жизни пациентов.*

**Ключевые слова:** краниофарингиома, гипоталамическое ожирение, гипоталамус, секреция мелатонина, гиперсомния.

(Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (5): 19–23)

19

## ВВЕДЕНИЕ

Краниофарингиома — редкая доброкачественная опухоль хиазмально-селлярной области, развивающаяся из остатков эпителия кармана Ратке. Краниофарингиома является наиболее распространенной внутричерепной опухолью неглиального происхождения у детей. Составляет 1,2–4% всех опухолей головного мозга в общей популяции и 6–9% всех опухолей головного мозга у детей. Общая частота возникновения заболевания составляет 0,5–2 новых случая на 1 млн населения в год, из них 30–50% приходится на детский и подростковый возраст. Пик заболеваемости приходится на возраст от 5 до 10 лет [1, 2].

Краниофарингиому в большинстве случаев диагностируют на поздней стадии, иногда через несколько лет после появления первых симптомов. Клиническая картина в дебюте заболевания, как правило, включает в себя неспецифические признаки внутричерепной гипертензии, такие как головная боль и тошнота. В дальнейшем манифестируют зрительные (62–84%) и гормональные нарушения (52–87%). Вследствие поражения гипоталамо-гипофизарной оси нарушается секреция гормона роста (75%), лютеинизирующего/фолликулостимулирующего (40%), адренокортикотропного (25%), тиреотропного (25%) и антидиуретического (17%) гормонов [2, 3].

В настоящее время методом выбора при лечении первичных пациентов с краниофарингиомой является радикальное удаление опухоли. Операционный доступ зависит от локализации и размера краниофарингиомы. Транссфеноидальные операции позволяют удалять опухоли, располагающиеся эндосупраселлярно; транскраниальные операции — при любой другой локализации [4].

После удаления краниофарингиомы полное восстановление предоперационных эндокринных нарушений наступает лишь в единичных случаях. У 85–95% пациентов развиваются нарушения гипоталамо-гипофизарных функций, вплоть до пангипопитуитаризма [2, 3]. Современные возможности гормональной заместительной терапии позволяют значительно улучшить качество жизни пациентов, оперированных по поводу краниофарингиомы.

Повреждение гипоталамуса, связанное с инфильтративными процессами, опухолями и последствиями лечения часто приводит к развитию ожирения, характеризующегося быстрым и неуклонным нарастанием веса. Одной из наиболее частых причин развития гипоталамического ожирения у детей и подростков является краниофарингиома. Развитие ожирения наблюдается у 25–60% детей и подростков после хирургического лечения краниофарингиомы [3, 5]. Увеличение массы

E.J. Ilyina<sup>1</sup>, N.A. Strebkova<sup>2</sup>, V.A. Peterkova<sup>2</sup><sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation<sup>2</sup> Institute of Pediatric Endocrinology of the FSFI ESC, Moscow, Russian Federation

## Melatonin secretion and hypersomnia in children and adolescents after craniopharyngioma resection

*Craniopharyngioma is a rare embryonic tumor of the chiasm-sellar region with low malignancy rate but high frequency of recurrence. In spite of the favorable outcome and satisfactory results of treatment the patients quality of life worsens due to complications associated with anatomic localization of craniopharyngioma close to the optic nerve, optic chiasm, hypophysis and hypothalamus. The development of hypothalamic obesity is observed in 25–60% of children and adolescents after surgical treatment of craniopharyngioma, which is usually accompanied with significant disturbances of circadian rhythm and has the most important influence on patients quality of life.*

**Key words:** craniopharyngioma, hypothalamic obesity, hypothalamus, melatonin secretion, hypersomnia.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2012; 11 (5): 19–23)

тела происходит в результате нарушения функционирования центров гипоталамуса, ответственных за энергетический баланс. При этом контроле веса практический невозможно добиться путем соблюдения диеты и изменения образа жизни. Следует подчеркнуть, что в настоящее время не существует эффективной фармакологической терапии гипоталамического ожирения у детей после удаления краниофарингиомы. Одной из наиболее распространенных проблем у детей с ожирением после удаления краниофарингиомы является нарушение суточного ритма, что обычно выражается в дневной сонливости.

Как известно, все биологические ритмы находятся в строгой подчиненности основному водителю ритмов, расположенному в супрахиазматических ядрах гипоталамуса [6]. А посредником, доносящим руководящие сигналы до органов и тканей, служит мелатонин. Хорошо известно, что мелатонин, гормон эпифиза (шишковидной железы), имеет немаловажное значение для регуляторных функций гипоталамуса и гипофиза. Эпифиз является нейроэндокринным органом, и его основная функция — передача информации о световом режиме в окружающей среде во внутреннюю среду организма. Световая информация, воспринимаемая глазами, передается в эпифиз по нейронам супрахиазматических ядер через ствол верхней грудной части спинного мозга и симпатические нейроны верхнего шейного ганглия. Мелатонин — это производное биогенного амина серотонина, который, в свою очередь, синтезируется из аминокислоты триптофана, поступающей с пищей. Активность ферментов, участвующих в превращении серотонина в мелатонин, подавляется освещением. Именно поэтому выработка этого гормона происходит в темное время суток [6, 7].

Поскольку у большинства пациентов с краниофарингиомой, вероятнее всего, происходит разрушение или нарушение работы супрахиазматического ядра гипоталамуса, изучение секреции мелатонина у данной группы пациентов в последнее время вызывает неподдельный интерес.

В 2002 г. Н. Muller и соавт. впервые исследовали суточный ритм мелатонина у детей с опухолями гипоталамической области (краниофарингиома и астроцитомы) для оценки влияния поражения гипоталамуса и ожирения на выработку мелатонина. Ими было показано, что дети с опухолями гипоталамической области и ожирением имели существенно более низкий уровень ночного мелатонина по сравнению с пациентами групп сравнения с простым ожирением и нормальным весом [8]. Таким образом, полученные данные позволили установить взаимосвязь между нарушением суточной секреции мелатонина и поражением гипоталамической области, которое, в свою очередь, связано с ожирением.

Первый многообещающий опыт по замещению мелатонина у пациентов с ожирением после удаления краниофарингиомы подтвердил гипотезу о том, что повышенная дневная сонливость связана со сниженной ночной секрецией мелатонина. В исследовании, выполненном в 2006 г. немецкими учеными, приняли участие 10 взрослых пациентов с удаленной в детском возрасте краниофарингиомой, страдающих выраженным ожирением [9]. Наблюдаемые ежедневно получали препараты мелатонина (Natrol Inc., Chatsworth CA) *per os* в дозе 6 мг за 30 мин до отхода ко сну. Через 6 мес заместительной терапии мелатонином были получены следующие результаты: достоверное увеличение содержания ночного мелатонина, которое до лечения составляло в среднем 2,0 пг/мл (1,6–3,1), а после лечения достигло 35 пг/мл (10,8–52,0). Субъективно все пациенты отметили увеличение физической активности и снижение степени выраженности дневной сонливости. Объективно же это выражалось в достоверном уменьшении суммы баллов

при тестировании с использованием шкалы дневной сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS). К сожалению, в данной работе не сообщалось об изменении веса и индекса массы тела пациентов. По данным литературы, это единственное исследование по использованию мелатонина в терапии гипоталамического ожирения.

Основываясь на том, что регуляция сна и суточные ритмы контролируются структурами гипоталамуса, в частности супрахиазмальными ядрами, немецкие ученые провели полисомнографическое исследование и множественный тест латенции ко сну у 9 пациентов с краниофарингиомой, ожирением и выраженной дневной сонливостью. Множественный тест латенции ко сну применяют для количественной оценки дневной сонливости в диагностике нарколепсии. У 2 пациентов наблюдался синдром обструктивного апноэ сна — характерное расстройство сна у больных с ожирением, 7 пациентов соответствовали полисомнографическим критериям вторичной нарколепсии и гиперсомнии. Эти результаты оказались неожиданными, поскольку никто из обследуемых при опросе не жаловался на катаплексию, «паралич» сна, гипнагогические галлюцинации [9].

Особого внимания заслуживает факт наличия повреждения гипоталамуса при нарколепсии. Поражение рецептора орексина II вызывает нарколепсию у собак, а у мышей, нокаутированных по гену орексина, наблюдают характерные признаки нарколепсии (катаплексию, «паралич» сна) [10, 11]. Орексин экспрессируется исключительно в латеральном гипоталамусе, а его рецепторы, по всей видимости, расположены по всему организму. У 8 из 10 пациентов с нарколепсией уровень орексина А был ниже предела обнаружения [12].

Вторичная нарколепсия — достаточно редкое заболевание. В литературе было опубликовано лишь несколько историй болезни пациентов с нарколепсией и опухолями гипоталамической области [13, 14].

Однако далеко не все пациенты с опухолями гипоталамической области страдают от гиперсомнии, а еще меньше — от катаплексии. Это удивительно, поскольку дефицит орексина лежит в основе патогенеза гиперсомнии и катаплексии при идиопатической нарколепсии. Все перечисленные факты наводят на мысль о том, что помимо дефицита орексина должна существовать еще другая причина, обуславливающая развитие катаплексии при идиопатической нарколепсии. Данную гипотезу подтверждает наличие у некоторых пациентов с идиопатической нарколепсией и катаплексией нормального уровня орексина в спинномозговой жидкости [12].

Таким образом, данные, указывающие на то, что повышенная дневная сонливость характерна для детей с ожирением после удаления краниофарингиомы, и последние исследования по нарколепсии приводят к выводу о том, что вторичная гиперсомния и вторичная нарколепсия могут быть одними из причин повышенной дневной сонливости и ожирения у этих пациентов.

**Цель исследования:** изучить секрецию мелатонина у детей и подростков после удаления опухоли в группах с выраженным ожирением, ожирением средней степени и без ожирения. Для анализа влияния ожирения и поражения гипоталамуса на выработку мелатонина также были обследованы дети и подростки с конституционально-экзогенным ожирением и нормальным весом.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Участники исследования

В исследование было включено 37 детей и подростков после удаления краниофарингиомы (группа 1), 22 мальчика и 15 девочек, медиана возраста составила

16,8 лет (9,8–20,3). В группу сравнения ( $n = 34$ ) вошли дети и подростки с конституционально-экзогенным ожирением и нормальным весом (группа 2), 12 мальчиков и 22 девочки, медиана возраста — 13,6 лет (10,9–16,5).

### Методы исследования

Антропометрические показатели включали рост и массу тела. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали как отношение массы тела (кг) к длине тела (м), возведенной в квадрат.

Оценку полового статуса осуществляли согласно классификации Tanner (1968). Объем тестикул измеряли при помощи орхидометра Prader.

Гормональное исследование включало определение концентрации мелатонина в слюне методом прямого радиоиммунного анализа с помощью набора Buhlmann Direct saliva Melatonin ELISA (Buhlmann Laboratories AG, Швейцария). Образцы слюны были собраны в разное время суток (утром, в 06:00–08:00; днем, в 11:00–14:00; вечером, в 18:00–21:00; ночью, в 23:00–03:00) при помощи специальных пробирок (SaliCaps, IBL). Образцы были получены методом центрифугирования, после чего они были заморожены и хранились при  $-20^{\circ}\text{C}$  до момента выполнения анализа. В ранее проведенных работах было доказано, что концентрация мелатонина в слюне связана с концентрацией мелатонина в плазме [15].

Для субъективной оценки степени выраженности дневной сонливости использовали шкалу сонливости Эпворта [16]. Требуется попросить пациента оценить возможность уснуть в определенной ситуации (8 ситуаций) по 3-балльной шкале, где 0 — не усну никогда, 1 — небольшой шанс уснуть, 2 — умеренный шанс уснуть, 3 — усну обязательно. Возможный ранг оценки варьируется от 0 до 24 баллов: норма — 0–3 балла; инсомния — 3–10; выраженная дневная сонливость — 10–16; нарколепсия — 16–24.

### Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ SPSS version 13.0 (SPSS, Inc., Chicago, США). Количественные данные в группах проверяли на нормальность распределения с помощью теста Шапиро–Уилка. Поскольку большинство изучаемых показателей не имело приближенно-нормального распределения, все данные представлены в виде медианы и интерквартильных размахов —  $Me [X1/4-X3/4]$ . Обработку результатов выполняли при помощи непараметрических критериев статистического анализа. Для сравнения двух независимых выборок по количествен-

ным признакам был выбран критерий Манна–Уитни, по качественным признакам — критерий  $\chi^2$ , для сравнения 2 зависимых выборок — критерий Вилкоксона, для сравнения более чем 2 независимых выборок — ранговый анализ вариаций по методу Краскела–Уоллиса с последующим попарным сравнением групп. Для анализа связи двух признаков использовали анализ ранговой корреляции по Спирмену и  $\gamma$ -корреляции.

Обработку антропометрических данных проводили с учетом пола и возраста пациента и оценивали в стандартных отклонениях (standard deviation score, SDS) от среднего.

ИМТ оценивали индивидуально, по нормативам для конкретного возраста и пола, и представляли в виде числа стандартных отклонений от среднего (SDS). Диагностическим критерием ожирения считался SDS ИМТ  $> 2$ . В каждой группе было выделено 3 подгруппы в зависимости от показателя SDS ИМТ: 1-я подгруппа — дети без ожирения (SDS ИМТ  $< 2$ ); 2-я подгруппа — дети с ожирением средней степени выраженности (SDS ИМТ = 2–3) и 3-я подгруппа — дети с выраженным ожирением (SDS ИМТ  $> 3$ ).

Все различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в табл.

При исследовании степени выраженности дневной сонливости, основанном на оценке по шкале ESS, было установлено, что дети с выраженной степенью ожирения (SDS ИМТ  $> 3$ ) после удаления краниофарингиомы имели статистически значимо более высокий показатель суммы баллов по ESS ( $p < 0,01$ ), чем дети после удаления краниофарингиомы с меньшей степенью ожирения и нормальным весом. У 11 (32%) из 37 обследуемых после удаления опухоли показатель суммы баллов достиг 10 по ESS. У 4 (50%) из 8 детей с выраженным ожирением (SDS ИМТ  $> 3$ ) сумма баллов по ESS превысила 10. Различий показателей суммы баллов по ESS у детей с конституционально-экзогенным ожирением в зависимости от величины SDS ИМТ обнаружено не было, и сумма баллов не превышала нормативных значений.

В группе 1 установлена статистически достоверная отрицательная корреляция между SDS ИМТ и содержанием мелатонина в слюне утром и ночью:  $r = -0,7$ ,  $p = 0,0001$  и  $r = -0,8$ ,  $p = 0,001$ , соответственно. В группе 2 корреляционной зависимости между SDS ИМТ и содержанием мелатонина утром и ночью обнаружено не было.

Таблица. Характеристика обследованных пациентов

SDS ИМТ (подгруппа)	Краниофарингиома			Конституционально-экзогенное ожирение		
	< 2	2–3	> 3	< 2	2–3	> 3
<i>n</i>	18	11	8	14	10	10
Пол, девочки/мальчики	7/11	5/6	3/5	8/6	8/2	6/4
Возраст, годы	16,2 (12,6–18,4)	16,1 (9,8–22,2)	17,3 (12,4–23,5)	13,8 (7,6–16,5)	12,9 (12,5–13,7)	14,3 (12,1–14,7)
Возраст на момент постановки диагноза	7,0 (6,0–10,5)	10,0 (8,0–13,0)	8,0 (5,25–12,75)	–	–	–
SDS ИМТ (значение)	0,3 (-1,6–1,8)	2,3 (2,2–2,7)	3,4 (3,1–4,0)	0,4 (-0,6–0,7)	2,1 (2,1–2,3)	3,4 (3,3–3,6)
ESS, баллы	3 (1–8)	6 (1–14)	10 (3–17)*	2 (0–4)	2 (0–4)	3 (1–5)

Примечание. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [25–75%]; \*  $p < 0,01$ ; SDS ИМТ — индекс массы тела в виде числа стандартных отклонений от среднего, *n* — число детей в подгруппе, ESS — шкала оценки дневной сонливости Эпворта.

Концентрация мелатонина днем (11:00–14:00) и вечером (18:00–21:00) статистически не отличалась у детей после удаления краниофарингиомы и пациентов группы сравнения (данные не представлены). При проведении корреляционного анализа не выявлено статистически значимой связи между дневной и вечерней концентрацией мелатонина в слюне с показателем SDS ИМТ и диагнозом (рис.).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что концентрация мелатонина в слюне в ночное время у всех пациентов после удаления краниофарингиомы статистически значимо ниже ( $14,8 \pm 8,4$  пг/мл), чем у обследуемых группы сравнения ( $40,7 \pm 19,1$  пг/мл),  $p < 0,001$  (см. рис.).

Не обнаружено значимых различий между концентрацией мелатонина в слюне, собранной утром, у контрольных пациентов с нормальным весом и средней степенью конституционально-экзогенного ожирения и пациентов после удаления краниофарингиомы с нормальным весом и средней степенью ожирения. Однако содержание утреннего мелатонина в слюне у детей с краниофарингиомой и выраженным ожирением было достоверно ниже ( $3,6 \pm 1,04$  пг/мл), чем у детей с конституционально-экзогенным ожирением в аналогичной подгруппе ( $12,0 \pm 2,5$  пг/мл),  $p < 0,001$ .

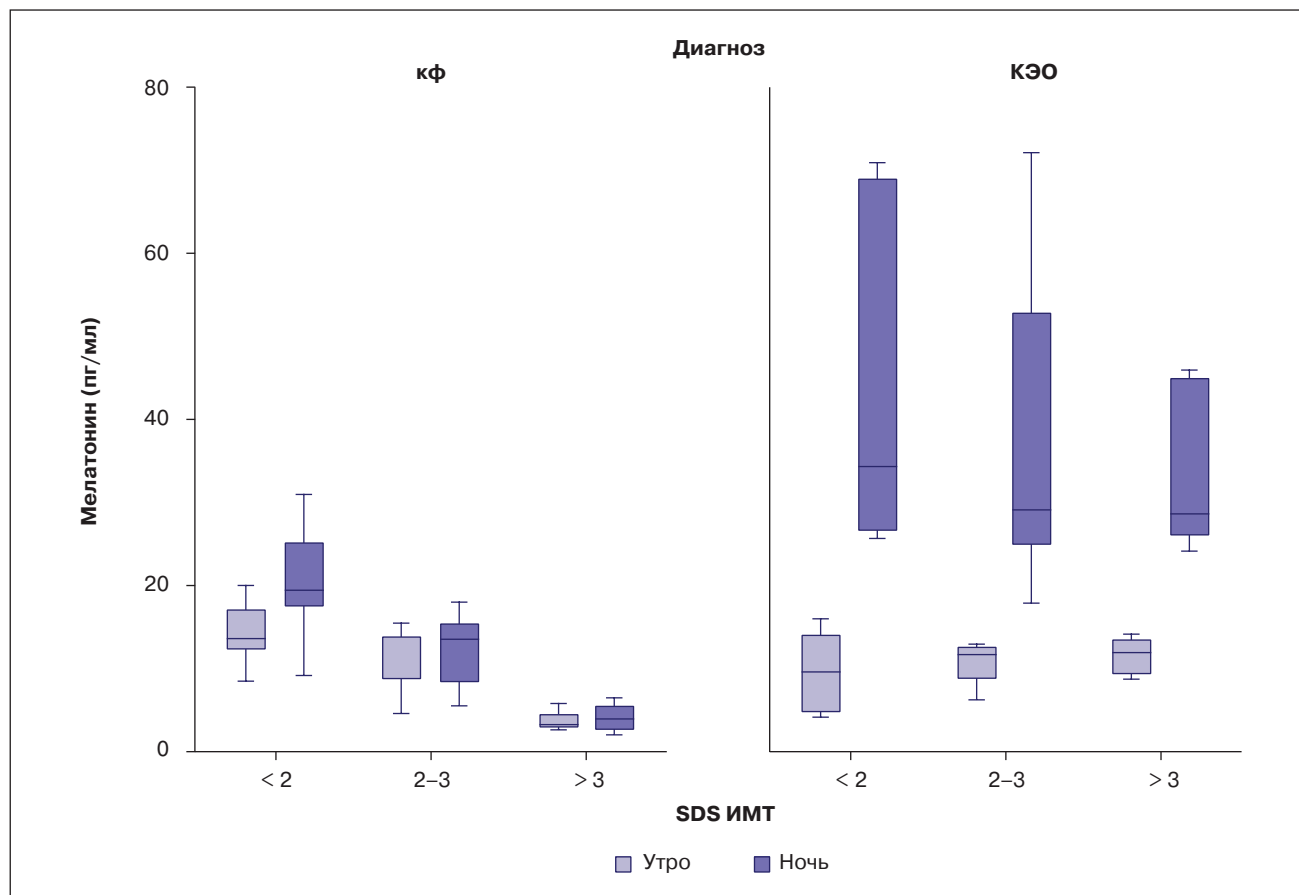
При выполнении корреляционного анализа установлено, что концентрация утреннего и ночного мелатонина

у детей после удаления краниофарингиомы имеет значительную (утро —  $r = -0,6$ ,  $p < 0,001$ ; ночь —  $r = -0,4$ ,  $p < 0,001$ ) отрицательную корреляцию с показателями степени выраженности дневной сонливости (суммой баллов по ESS).

Нами обнаружено, что почти у 1/3 детей и подростков после удаления краниофарингиомы имеются существенные нарушения суточного ритма в виде выраженной дневной сонливости (показатель суммы баллов достигал 10 по ESS). При этом выявлена положительная корреляция нарушения суточного ритма со степенью ожирения. Также установлено, что концентрация мелатонина в слюне в ночное время у всех пациентов после удаления краниофарингиомы значительно снижена и имеет отрицательную корреляцию со степенью ожирения. При этом у детей с конституционально-экзогенным ожирением не было зафиксировано каких-либо нарушений в суточной динамике секреции мелатонина.

Исследование секреции мелатонина у детей с краниофарингиомой было пилотным проектом в России. Полученные нами данные подтверждают гипотезу зарубежных коллег и позволяют предположить наличие взаимосвязи между нарушением суточной секреции мелатонина и поражением гипоталамической области, которое, в свою очередь, связано с ожирением. В дальнейшем перед врачами открывается перспектива применения мелатонина для коррекции гиперсомнии и, возможно, гипоталамического ожирения у детей и подростков после удаления краниофарингиомы. Для подтверждения

**Рис.** Концентрация мелатонина в слюне утром и ночью у детей после удаления краниофарингиомы и у детей с конституционально-экзогенным ожирением с разделением на подгруппы в зависимости от показателя среднего  $\pm$  стандартного отклонения индекса массы тела



Примечание. Линия в середине прямоугольника — медиана, верхняя и нижняя границы прямоугольников — интерквартильные размахи (25 и 75%),  $\perp$   $\top$  — min-max.

КФ — краниофарингиома, КЭО — конституционально-экзогенное ожирение, SDS ИМТ — индекс массы тела в виде среднего числа стандартных отклонений от среднего.

эффективности и безопасности использования мелатонина у детей необходимо проведение дальнейших исследований в этой области.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

У детей после удаления краниофарингиомы происходит нарушение суточного ритма секреции мелатонина, кото-

рое выражается в резком снижении концентрации ночного мелатонина и имеет обратную корреляцию со степенью ожирения и степенью выраженности дневной сонливости. Поражение гипоталамуса приводит не только к развитию ожирения у детей после удаления краниофарингиомы, но и играет определенную, пока неуточненную, роль в патогенезе гиперсомнии у данных пациентов.

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Muller H.L., Kaatsch P., Warmuth-Metz M. et al. Childhood craniopharyngioma — diagnostic and therapeutic strategies. *Monatsschr. Kinderheilkunde*. 2003; 151: 1056–1063.
2. Muller H.L. et al. Childhood craniopharyngioma. Recent advances in diagnosis, treatment and follow-up. *Horm. Res*. 2008; 69: 193–202.
3. Muller H.L. et al. Childhood craniopharyngioma: current strategies in laboratory diagnostics and endocrine treatment. *Lab. Med*. 2003; 27: 377–385.
4. Fahlbusch R., Honegger J., Paulus W. et al. Surgical management of craniopharyngiomas: experience with 168 patients. *J. Neurosurg*. 1999; 90: 237–250.
5. Muller H.L., Bueb K., Bartels U. et al. Obesity after childhood craniopharyngioma — German multicenter study on preoperative risk factors and quality of life. *Klin. Padiatr*. 2001; 213: 244–249. Medline. doi:10.1055/s-2001-16855.
6. Brzezinski A. et al. Melatonin in humans. *N. Eng. J. Med*. 1997; 336 (3): 186–195.
7. Hardeland R. et al. Melatonin, hormone of darkness and more — occurrence, control mechanisms, actions, and bioactive metabolites. *Cell. Mol. Life Sci*. 2008; 65 (13): 2001–2018.
8. Muller H.L., Handwerker G., Wollny B. et al. Melatonin secretion and increased daytime sleepiness in childhood craniopharyngioma patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2002; 87 (8): 3993–3996.
9. Muller H.L., Handwerker G., Gebhardt U. et al. Melatonin treatment in obese patients with childhood craniopharyngioma and increased daytime sleepiness. *Cancer Causes Control*. 2006; 17 (4): 583–589.
10. Lin L., Faraco J., Li R. et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell*. 1999; 98 (3): 365–376.
11. Chemelli R.M., Willie J.T., Sinton C.M. et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell*. 1999; 98 (4): 437–451.
12. Nishino S., Ripley B., Overeem S. et al. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet*. 2000; 355 (9197): 39–40.
13. Krahn L.E., Boeve B.F., Oliver L., Silber M.H. Hypocretin (orexin) and melatonin values in a narcoleptic-like sleep disorder after pinealectomy. *Sleep Medicine*. 2002; 3 (6): 521–523.
14. Marcus C.L., Trescher W.H., Halbower A.C., Lutz J. Secondary narcolepsy in children with brain tumors. *Sleep*. 2002; 25 (4): 435–439.
15. Laakso M.L., Porkka-Heiskanen T., Alila A. et al. Correlation between salivary and serum melatonin: dependence on serum melatonin levels. *J. Pineal. Res*. 1990; 9: 39–50.
16. Bloch K.E., Schoch O.D., Zhang J.N., Russi E.W. German version of the Epworth Sleepiness Scale. *Respiration*. 1999; 66: 440–447.