

Obilježja spavanja u djece s poremećajem iz spektra autizma

Igor Prpić*

Pravilan san nužan je za sazrijevanje temeljnih moždanih funkcija, a spavanje se sve više prepoznaje kao ključni proces u neuro-razvojnim procesima. Osobe s poremećajima spavanja u ranom djetinjstvu, u kasnijoj dobi imaju poteškoća u kognitivnim funkcijama kao i veću pojavu psihijatrijskih poremećaja. U djece s poremećajima iz spektra autizma (PSA) patološki obrasci spavanja javljaju se od 30% do 80%. Najčešći patološki obrasci spavanja u djece sa PSA-om uključuju: poteškoće s uspavlivanjem, nemiran san, česta noćna i ranojutarnja buđenja, nisku učinkovitost spavanja, nesanicu tijekom dana te noćne more, jutarnje glavobolje, plač tijekom spavanja, apneju i hodanje u snu. Navedeno se povezuje s patološkim sazrijevanjem cirkadijalnog sustava koji dovode do promjena u obrascu spavanja - budnost. Jedan od ključnih čimbenika za regulaciju cirkadijalnog ritma i pravilnog sna je melatonin. U djece sa PSA-om dokazana je disregulacija sinteze i otpuštanja melatonina kao i promjena u ekspresiji gena odgovornih za njegovu fiziološku funkciju. Istraživanja upućuju na to da djeca sa PSA-om imaju smanjenu razinu melatonina, što se povezuje s naglašenijim simptomima autističnog spektra. Stoga se posljednjih godina sugerira da desinkronizacija cirkadijalnog sustava ima važnu ulogu u razvoju PSA-a. Primjena egzogenog melatonina produljenog oslobađanja u djece sa PSA-om dokazano je učinkovita u skraćivanju latencije spavanja, produživanju učinkovitog trajanja spavanja te smanjivanju noćnih i ranojutarnjih buđenja. Rezultati upućuju i na dobrobit primjene melatonina produljenog oslobađanja u poboljšanju određenih simptoma autističnog ponašanja. Shodno navedenom, suzbijajući i liječeći poremećaje spavanja i cirkadijalnog ritma spavanja u djece sa PSA-om, možemo eventualno pridonijeti i smanjivanju određenih obrazaca ponašanja karakterističnih za djecu sa PSA-om.

Ključne riječi: POREMEĆAJ IZ SPEKTRA AUTIZMA; MELATONIN; SPAVANJE

Poremećaj(i) iz spektra autizma (PSA) pripada skupini neurorazvojnih poremećaja. Ovisno o tome na koji se dijagnostički priručnik pozivamo, ovaj poremećaj može nositi različite nazive. U posljednjih tridesetak godina ovi su poremećaji najčešće nazivani pervazivnim razvojnim poremećajima, u novijoj literaturi dobili su naziv „poremećaji iz autističnog spektra” ili „poremećaji iz spektra autizma”, a prema najnovijoj klasifikaciji nazvani su - poremećajem iz spektra autizma (PSA), terminom kojim ćemo služiti u ovom tekstu (1).

Osnovna obilježja PSA-a su poremećaj razvoja verbalne i neverbalne komunikacije, poremećaj društvene komunikacije i društvene interakcije te ograničeno ponavljanje istih obrazaca ponašanja, interesa i aktivnosti, tj. repetitivni obrasci ponašanja (2). Iako je PSA definiran kao neurorazvojni poremećaj, općenito se smatra doživotnim poremećajem s negativnim posljedicama na školske, radne, društvene i ekonomske sfere i kakvoću života. Valja istaknuti da je riječ o

razvojnem poremećaju klinička slika kojeg se u pojedinca tijekom života mijenja, kao i to da je riječ o spektru poremećaja, odnosno o izrazito heterogenoj kategoriji koja ujedinjuje različite manifestacije i težinu istog poremećaja (1, 2).

U posljednjih nekoliko desetljeća incidencija PSA-a dramatično se povećala, te se izvještava o pojavnosti od 0,6-0,8% u predškolske djece, 1,0% u školske djece i mladih odraslih osoba i oko 1,0% u odraslih (3, 4).

* Klinika za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Rijeka i Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
Zavod za neurologiju i dječju psihijatriju
Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsije i konvulzivne bolesti razvojne dobi

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Igor Prpić, dr. med., Klinika za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Rijeka, Istarska 43, 51000 Rijeka, e-adresa: igor.prpic@medri.uniri.hr

Prema službenim podacima Registra osoba s autizmom u Republici Hrvatskoj upućuju na prevalenciju manju od 1/1000 (5). Ovakvi nerealni pokazatelji odraz su dijelom i nedostatne dijagnostike razvojnih poremećaja (posebice u ranoj dobi), nepostojanja jasnih i ujednačenih kriterija i standardiziranih mjernih instrumenata koji se primjenjuju u postupku procjene, kao i nedovoljne educiranosti stručnjaka o tom složenom dijagnostičkom postupku. Posljedično, djeca sa PSA-om vrlo često dobivaju druge dijagnoze (primjerice, intelektualne poteškoće, usporen razvoj govora, poremećaj pozornosti i hiperaktivnosti, kašnjenje u psihomotoričkom razvoju, razvojna disfazija, poremećaj senzoričke integracije i sl.) koje samo djelomično obuhvaćaju i opisuju njihova razvojna odstupanja.

Shodno navedenom, razumijevanje mehanizama uključenih u nastanak i razvoj PSA-a trebao bi biti prioritet u cilju otkrivanja i prepoznavanja ranih biljega koji bi mogli pomoći u poboljšanju rane dijagnoze sa značajnim utjecajem na cjeloživotnu prognozu. Mehanizmi na kojima se temelji etiologija PSA-a mogu biti rezultat interakcije između višestrukih genetičkih i epigenetičkih poremećaja i okoline koja dovodi do promjene moždanih struktura i funkcija (6,7). Poremećaji razvoja mozga kod osoba sa PSA-om nadilaze pojam "društveni mozak", koji obuhvaća samo senzornu obradu i kontrolu pozornosti. Zapravo, trenutne spoznaje o etiologiji PSA-a snažno podupiru model poremećaja u „cijelom mozgu“ tijekom ranog razvoja. Zasad ostaje otvoreno pitanje može li samo jedan mehanizam ili nekoliko neovisnih čimbenika dovesti do pojave različite kliničke prezentacije simptoma u osoba sa PSA-om.

Posljednjih godina nova hipoteza sugerira ulogu desinkronizacije cirkadijanskog sustava u razvoju PSA-a, a kao najbitnijeg, poremećaj u ritmu spavanja i budnosti (8).

Cirkadijalni sustav kritičan je za sinkronizaciju s okolinom i omogućuje ispravno funkcioniranje različitih unutarnjih fizioloških procesa bitnih za optimizaciju odgovora na fluktuacije okoliša i za jačanje homeostatskih mehanizama kontrole (9, 10).

Poremećaji u sazrijevanju cirkadijalnog sustava uglavnom dovode do promjena u obrascu spavanja -budnost, a prema izvješćima javljaju se u oko 30%-80% ispitanika sa PSA-om. Patološke varijacije u strukturi/funkciji gena povezanih s regulacijom cirkadijalnog ritma, koje dovode do disregulacije spavanja, dijelom su odgovorne za razvoj simptoma u osoba sa PSA-om. Ova je hipoteza potvrđena kasnijim studijama, kojima su dokazane promjene u genima odgovornim za fiziološko funkcioniranje cirkadijalnog ritma (11-13).

Spavanje se sve više prepoznaje kao ključni proces u neurorazvojnim procesima. Dosadašnje spoznaje na humanim i životinjskim modelima dokazuju da je san nužan za sazrijevanje temeljnih moždanih funkcija (14). Dodatno, epidemiološki podatci sve više upućuju na to da djeca s poremećajima spavanja u ranom djetinjstvu, u kasnijoj dobi imaju poteškoća u kognitivnim funkcijama, pozornosti kao i veću pojavu psihijatrijskih poremećaja (15). Navedeno ne iznena-

đuje znajući da od rođenja pa tijekom ranog djetinjstva obrasci spavanja prolaze kroz značajne promjene, koje uključuju postupnu konsolidaciju ciklusa spavanja i buđenja, intenziviranje aktivnosti dubokog sporovalnog spavanja i progresivno smanjenje udjela REM spavanja (16). Smatra se da je REM spavanje induktor razvoja mozga i rane mijelinizacije u područjima senzorne obrade u fetusa i novorođenčadi te da prati putanju sazrijevanja mozga (16).

Uz to spavanje potiče mijelinizaciju i proliferaciju stanica prekursora oligodendrocita, pojačava transkripciju gena uključenih u sintezu i održavanje membrana i mijelina te modulira homeostazu neuronske membrane (8). Budući da je primjeren san ključan za razvoj mozga, primjereno spavanje bitan je čimbenik u proučavanju neurorazvojnih poremećaja.

Stoga možemo smatrati da poremećaji spavanja mogu pridonijeti simptomima PSA-a. Postoji niz dokaza da je neprimjeren san tijekom djetinjstva i adolescencije povezan s kognitivnim problemima, smanjenom pozornošću, poremećajima na emocionalnom i bihevioralnom području (14). Indirektno možemo misliti da postojanje začaranog kruga gdje promjene u razvoju mozga povezane sa PSA-om mogu pridonijeti poremećajima spavanja kao i obrnuto, da poremećaji spavanja imaju značajnu ulogu u pojavi simptoma PSA-a. Jedan od ključnih čimbenika za regulaciju cirkadijalnog ritma i pravilnog sna je melatonin (17).

Melatonin je endogeno proizveden indoleamin koji izlučuje epifiza. Obično se luči tijekom mraka i njegovo lučenje je potisnuto svjetlom. On igra ključnu ulogu u reguliranju cirkadijalnog ritma (17).

Melatonin je dokazano kronomodulator bioloških sustava uz mnoge druge biološke funkcije, uključujući antioksidativna svojstva i protuupalne učinke (18). Bitna je njegova uloga u ranom neurorazvoju izravno djelujući na posteljicu, razvoj neurona i gliju te njegova uloga u ontogenetskom uspostavljanju dnevnih ritmova (17).

U pedijatrijskoj populaciji melatonin se propisuje uglavnom kod teškoće pri usnivanju (89%), produžene latencije spavanja (66%) i noćnih buđenja (30%) (18-20). Propisuje se za djecu bez teškoća u razvoju kao i kod one s neurorazvojnim poremećajima poput PSA-a, intelektualne onesposobljenosti, poremećaja pozornosti s hiperaktivnošću (20). Iako se melatonin široko primjenjuje u djece i trenutno ga preporučuju mnogi praktičari kao "prirodno sredstvo za spavanje" zbog svog endogenog podrijetla, ne postoje jasne kliničke smjernice o tome kako propisati melatonin u djece s različitim neurološkim poremećajima (20).

Poremećaji spavanja kao što su smanjen ukupni san i produžena latencija spavanja te noćna i ranojutarnja buđenja, obično se opažaju u populacijskim studijama osoba sa PSA-om, s procjenama prevalencije u rasponu od 30% do 80%, ovisno o dizajnu studije i definiciji poremećaja spavanja (21, 22).

Poremećaji cirkadijalnog ritma u djece sa PSA-om

Relativno je oskudan broj istraživanja promjene cirkadijalnih ritmova u djece sa PSA-om. Dosadašnji su rezultati oprečni.

U pojedinim istraživanjima nije se dokazala sklonost nepravilnim obrascima spavanja i buđenja, sindromu odgođene faze spavanja ili sindromu uznapredovale faze spavanja u djece sa PSA-om. S druge strane, u više studija dokazano je da djeca sa PSA-om mogu imati nesanicu s dva specifična cirkadijalna problema: fazno kašnjenje razdoblja spavanja i nepravilan obrazac spavanja i buđenja. Recentne studije istražuju genetičke obrasce cirkadijalne ritmičnosti kod osoba sa PSA-om te su dokazane ciljane mutacije određenih gena (*NR1D1*, *CLOCK* i *ARNTL2*) isključivo u osoba sa PSA-om i poremećajem spavanja (23, 24).

Opći je zaključak da djeca sa PSA-om imaju češće cirkadijalne promjene i poremećaj u ritmu spavanja kao što su nepravilna i odgođena faza spavanja povezane s mutacijama i ekspresiji ciljanih gena.

Poremećaji spavanja u djece sa PSA-om

Značajno je više istraživanja provedeno o poremećenim obrascima spavanja djece sa PSA-om, bilo temeljem anketiranja roditelja ili objektivnim metodama - aktigrafijom ili polismonografijom. Ovisno o dijagnostičkim kriterijima poremećaja spavanja prevalencija se kretala između 64% i 93%, naglašavajući visoku prevalenciju poremećaja spavanja tijekom ranog djetinjstva i bez spolnih razlika (24). Shodno pojedinim istraživanjima, u djece sa PSA-om ukupno se vrijeme spavanja smanjuje počevši od dobi od 30 mjeseci prema adolescenciji (25).

Djeca sa PSA-om imaju češće poteškoće sa spavanjem od djece s drugim neurorazvojnim poremećajima ili djeca normalnog razvoja. Najčešći obrazac spavanja uočen u svim studijama uključivao je: poteškoće sa uspavljivanjem, nemiran san, poteškoće pri uspavljivanju u vlastitom krevetu s kasnim odlaskom na spavanje, česta noćna i ranojutarnja buđenja, nisku učinkovitost spavanja, kratkotrajno spavanje i nesanicu tijekom dana. Česte su bile i noćne more, jutarnje glavobolje, plač tijekom spavanja, apneja i hodaње u snu (26-28). Sve navedeno je polisomografskim ili aktigrafskim istraživanjima potvrdilo poremećaj spavanja u djece sa PSA-om (29). Iako su problemi sa spavanjem bili značajni u svim dobnim skupinama, ispitanici tijekom adolescencije pokazuju tendenciju kraćeg trajanja spavanja, dok se u djece predškolske dobi navodi češći otpor prije spavanja, anksioznost u snu, parasomnije i noćna buđenja (28-30).

Više studija ispitalo je korelaciju između simptoma autističnog ponašanja i kronične nesanice. Nesanica i pospanost bili su u korelaciji s jačinom i prevalencijom tipičnih simptoma autizma poput naglašenijeg ograničeno/ponavljajućeg ponašanja, govorno - jezičnog odstupanja te naglašenije fizičke agresije i razdražljivosti (31, 32).

Ukratko, poremećaji spavanja su česti u djece i adolescenata sa PSA-om. Najčešće se izvještava o nesanici uz dugu latenciju spavanja, ranim buđenjem i kratkotrajnim spavanjem. Pojedine studije dokazuju da su poremećaji spavanja povezani s jačinom simptoma PSA-a kao što su poteškoće u

društvenoj interakciji i komunikaciji, prisutnost stereotipnih ponašanja, kao i simptomi anksioznosti i depresije.

Melatonin i PSA

Posljednjih godina provede se istraživanja o ulozi melatonina u poremećajima cirkadijalnog ritma i spavanja kod djece sa PSA-om (33). U djece sa PSA-om dokazan je poremećeni cirkadijalni ritam otpuštanja melatonina, a niska koncentracija u krvi tijekom noći bila je povezana s poremećajima spavanja (33,34). Indirektnim mjerenjem metabolita melatonina dokazano je da je poremećaj u njegovu otpuštanju tijekom noći u izravnoj vezi s naglašenijim odstupanjima u govorno - jezičnom razvoju i učestalijim repetitivnim ponašanjem (35, 36).

Dokazane su promjene i varijacije gena koji reguliraju sintezu, metabolizam i mehanizam djelovanja melatonina (37). Veatch i sur. proučavali su 15-ero djece sa PSA-om i poremećajima spavanja, od kojih je njih 11-ero liječeno melatoninom, te su otkrili da postoji povezanost između odgode početka spavanja i disfunkcionalnih varijacija u genima povezanim sa sintezom melatoninom (37). Ipak, dobiveni rezultati ne mogu se jednostrano tumačiti, s obzirom na različitost primijenjene metodologije i istraživanja različitih gena i različitih ciljanih mutacija.

Zaključno, većinom studija dokazano je da u djece sa PSA-om postoji patološko cirkadijalno lučenje melatonina uz njegove niske koncentracije u krvi i slini tijekom noći, s tendencijom povišenja dnevne razine melatonina.

Melatonin u liječenju poremećaja spavanja u djece sa PSA-om

Dosadašnji znanstveni dokazi o poremećajima u dnevno/noćnim vrijednostima melatonina opravdavaju pokušaje njegove primjene u poboljšanju neprimjerenih obrazaca spavanja u djece sa PSA-om (38, 39, 40).

Primjena melatoina, tj. farmakološko liječenje egzogenim melatoninom u djece sa PSA-om, moralo bi uslijediti ako uobičajene mjere higijene spavanja i/ili bihevioralne terapijske mjere ne pruže učinak (41).

Najbolji učinci u reguliranju spavanja u djece sa PSA-om postignuti su primjenom kombinirane kognitivno - bihevioralne terapije uz primjenu melatonina produljenog oslobađanja te u onih koji su primali samo melatonin produljenog oslobađanja (40). Učinak egzogenog melatonina dokazan je i u djece s normalnim endogenim profilom, što upućuje na to da njegovo djelovanje nije ograničeno samo kao nadomjesna terapija (39).

U djece sa PSA-om primjenjivani su različiti režimi doziranja melatonina kao i melatonin brzog i produljenog oslobađanja (42-44). Prema Bruni i sur. melatonin treba primijeniti 30 minuta prije spavanja, u dozi od 1-3 mg, ako se želi da djeluje kao induktor spavanja (20). No ako se primjenjuje kao kronobiotik, treba ga dati 3-4 sata prije spavanja (42-44). U više istraživanja povoljan učinak melatonina na spavanje

postignut je u dozi od 2 do 10 mg na dan (45-47). Dozu je potrebno titrirati ovisno o odgovoru.

Melatonin produljenog oslobađanja imitira njegovo fiziološko otpuštanje i stabilnu razinu u krvi tijekom 8 -10 sati, pa se djeci sa PSA-om i poremećajima spavanja preporučuje melatonin s produljenim oslobađanjem za koji postoji registrirani pripravak (48).

Primjena melatonina produljenog oslobađanja u djece sa PSA-om dokazano je utjecala na poboljšanje u ukupnom trajanju i latenciji spavanja te trajanju neprekinutog sna (najdulje epizode spavanja). Primjenom melatonina produljenog oslobađanja značajno se povećalo i zadovoljstvo djetetovih roditelja (45-48).

Liječenje melatoninom se općenito smatra sigurnim, a nuspojave se u literaturi rijetko prijavljuju (49). Dugoročnim praćenjem djece sa PSA-om liječene melatoninom produljenog djelovanja potvrdilo je njegovu učinkovitost i sigurnost u primjeni (50).

Dosadašnji rezultati potvrđuju dobrobit primjene egzogenog melatonina produljenog oslobađanja u djece sa PSA-om i nepravilnim obrascima spavanja. Daljnja istraživanja potrebna su za razjašnjavanje mehanizma djelovanja nadomjesne terapije melatoninom, pogotovo radi identificiranja onih pojedinaca koji mogu imati najviše koristi njegovom primjenom.

ZAKLJUČNO

Temeljem dosadašnjih spoznaja većina istraživanja dokazuje visoku učestalost poremećaja spavanja i promjene cirkadijalnog ritma spavanja u djece sa PSA-om. Najčešće se opisuju poteškoće u uspavlivanju, česta noćna buđenja i kratko trajanje sna. Navedeni rezultati objektivizirani su i potvrđeni aktigrafskom i polisomnografskom registracijom koje su uputile na specifične nepravilne cikluse spavanja i buđenja, nisku učinkovitost spavanja, produženu latenciju spavanja, nesanicu i dnevnu pospanost u djece sa PSA-om.

Polimorfizmi ciljanih gena koji sudjeluju u reguliranju sna također mogu biti povezani sa PSA-om. Disregulacija melatonina, koja uključuje kašnjenje u njegovu otpuštanje, kao i promjenu u ekspresiji gena odgovornih za sintezu i otpuštanje melatonina, također pridonose cirkadijalnoj desinkronizaciji sna u djece sa PSA-om. Pojedina istraživanja upućuju na to da su razine melatonina ili njegovih metabolita u krvi, slini ili mokraći smanjene kod djece sa PSA-om te da su izravno ili neizravno povezane s naglašenijim simptomima autističnog spektra kao što su verbalna komunikacija, repetitivno ponašanje i dnevna pospanost.

Dokazana je korelacija između poremećaja spavanja i jačine autističnih simptoma, prije svega repetitivnog ponašanja i deficita u verbalnoj komunikaciji i/ili društvenom reciprocitetu.

Navedeno omogućuje mišljenje koje upućuje na to da poremećaji spavanja mogu negativno utjecati na sazrijevanje mozga, pridonoseći simptomima autizma. Shodno navedenome, suzbijajući i liječeći poremećaje spavanja i njegovog

cirkadijalnog ritma u djece sa PSA-om, pridonosimo poboljšanju samih simptoma autizma.

Primjena melatonina u djece sa PSA-om upućuju na njegove povoljne učinke na san i autistične simptome, bilo samostalno ili u kombinaciji sa psihotropnim lijekovima. Melatonin je dokazano učinkovit u skraćivanju latencije spavanja, produživanju učinkovitog trajanja spavanja te smanjivanju noćnih i ranojutarnjih buđenja. Dodatno, u određenom broju istraživanja liječenje poremećaja spavanja i cirkadijalnih poremećaja spavanja melatoninom, dokazano je poboljšanje u tipičnim simptomima autističnog ponašanja. Najčešće i relativno blage neželjene pojave primjene melatonina u djece sa PSA-om su jutarnje pospanosti, glavobolja i umor.

Dosadašnje rezultate povezanosti poremećaja spavanja i njegovog cirkadijalnog ritma, kao i uloga melatonina u djece sa PSA-om, zahtijevaju buduća istraživanja i dodatnu znanstvenu potvrdu. Osnovni izazov je nemogućnost donošenja općepriznatih zaključaka, prvenstveno zbog heterogenosti istraživanja u pogledu obilježja ispitanika, njihove dobi, metodološkog pristupa, dijagnostičkih kriterija PSA-a i poremećaja spavanja, kao procjene jačine simptoma autizma. Pojedina su istraživanja rabila male skupine ispitanika ili nisu uključivala kontrolnu skupinu.

Ipak, iako još i sad postoje kontroverze i „nedostatci u istraživanju“ u trenutno dostupnoj literaturi, možemo misliti na dvosmjernu vezu između cirkadijalne disfunkcije spavanja i PSA-a. Konkretno, cirkadijalna disritmičnost spavanja može naginjati sklonosti razvoju simptoma PSA-a i obrnuto. Stoga rano prepoznavanje i procjena cirkadijalne disritmičnosti spavanja, uz rano liječenje primjenom melatonina produljenog djelovanja, mogla bi biti korisna u poboljšanju cjelokupnih napora liječenja djece sa PSA-om.

LITERATURA

1. Rosen NE, Lord C, Volkmar FR. The diagnosis of autism: from Kanner to DSM-III to DSM-5 and beyond. *J Autism Dev Disord.* 2021;51:4253-70. doi: 10.1007/s10803-021-04904-1
2. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet.* 2018;392:508-20. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31129-2
3. Center for Disease Control and Prevention. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63:1-21. Dostupno na: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/ss/ss6302.pdf>
4. Baio J, Wiggins L, Christensen DL i sur. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years – autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ.* 2018;67:1-23. doi: 10.15585/mmwr.ss6706a1
5. Benjak T, Vuletić Mavrinac G. Prevalence of pervasive developmental disorders – Croatia in comparison with other countries of the world. *Mater Sociomed.* 2009;21:4-8. doi: 10.5772/51637
6. Manoli DS, State MW. Autism spectrum disorder genetics and the search for pathological mechanisms. *Am J Psychiatry.* 2021;178:30-8. doi: 0.1176/appi.ajp.2020.20111608
7. Siu MT, Weksberg R. Epigenetics of autism spectrum disorder. *Adv Exp Med Biol.* 2017;978:63-90. doi: 10.1007/978-3-319-53889-1_4

8. Lorscheid E, Karthikeyan R, Cao R. Biological timing and neurodevelopmental disorders: a role for circadian dysfunction in autism spectrum disorders. *Front Neurosci.* 2021;15:642745. doi: 10.3389/fnins.2021.642745
9. Foster RG, Kreitzman L. The rhythms of life: what your body clock means to you! *Exp Physiol.* 2014;99:599-606. doi: 10.1113/expphysiol.2012.071118
10. Zee PC, Vitiello MV. Circadian rhythm sleep disorder: irregular sleep wake rhythm type. *Sleep Med Clin.* 2009;4:213-8. doi: 10.1016/j.jsmc.2009.01.009
11. Foster Johnson KP, Zarrinpar P. Autism spectrum disorder and sleep. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am.* 2021;30:195-208. doi: 10.1016/j.chc.2020.08.012.
12. Inthikoon N, Chonchaiya W. Sleep problems in children with autism spectrum disorder and typical development. *Pediatr Int.* 2021;63:649-57. doi: 10.1111/ped.14496
13. 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;15:673372. doi: 10.3389/fnbeh.2021.673372
14. Palagini L, Domschke K, Benedetti F, Foster RG, Wulff K, Riemann D. Developmental pathways towards mood disorders in adult life: is there a role for sleep disturbances? *J Affect Disord.* 2019;243:121-32. doi: 10.1016/j.jad.2018.09.011
15. Sadeh A, Tikotzky L, Kahn M. Sleep in infancy and childhood: implications for emotional and behavioral difficulties in adolescence and beyond. *Curr Opin Psychiatry.* 2014;27:453. doi: 9. 10.1097/YCO.0000000000000109
16. Li W, Ma L, Yang G, Gan WB. REM sleep selectively prunes and maintains new synapses in development and learning. *Nat Neurosci.* 2017;20:427-37. doi: 10.1038/nn.4479
17. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br J Pharmacol.* 2018;175:3190-9. doi: 10.1111/bph.14116
18. Lalanee S, Fougereou-Leurent C, Anderson GM, Schroder CM, Nir T, Chokron S, Delorme R, Claustat B, Bellissant E, Kermarrec S, Franco P, Denis L, Tordjman S. Melatonin: from pharmacokinetics to clinical use in autism spectrum disorder. *Int J Mol Sci.* 2022;23:1490. doi: 10.3390/ijms22031490
19. Heussler H, Chan P, Price AM. Pharmacological and non-pharmacological management of sleep disturbance in children: an Australian Paediatric Research Network survey. *Sleep Med.* 2013;14:189e94. doi: 10.1016/j.sleep.2012.09.023
20. Bruni O, Alonso-Alconada D, Besag F. Current role of melatonin in pediatric neurology: clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19:122-33. doi: 10.1016/j.ejpn.2014.12.007
21. Chen H, Yang T, Chen J, Chen L, Dai Y, Zhang J, Li L, Jia F, Wu L, Hao Y, Ke X, Yi M, Hong Q, Chen J, Fang S, Wang Y, Wang Q, Jin C, Li T. Sleep problems in children with autism spectrum disorder: a multicenter survey. *BMC Psychiatry.* 2021;21:406. doi: 10.1186/s12888-021-03405-w
22. Diaz-Román A, Zhang J, Delorme R, Beggiato A, Cortese S. Sleep in youth with autism spectrum disorders: systematic review and meta-analysis of subjective and objective studies. *Evid Based Mental Health.* 2018;21:146-54. doi: 10.1136/ebmental-2018-300037
23. Petruzzelli MG, Matera E, Giambersio D, Marzulli L, Gabellone A, Legrottaglie AR, Margari A, Margari L. Subjective and electroencephalographic sleep parameters in children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review. *J Clin Med.* 2021;10:3893. doi: 10.3390/jcm10173893
24. Malow BA, Katz T, Reynolds AM. Sleep difficulties and medications in children with autism spectrum disorders: a registry study. *Pediatrics.* 2016;137 Suppl 2:98-104. doi: 10.1542/peds.2015-2851H
25. Hodge D, Carollo TM, Lewin M, Hoffman CD, Sweeney DP. Sleep patterns in children with and without autism spectrum disorders: developmental comparisons. *Res Dev Disabil.* 2014;35:1631-8. doi: 10.1016/j.ridd.2014.03.037
26. Humphreys JS, Gringras P, Blair PS. Sleep patterns in children with autistic spectrum disorders: a prospective cohort study. *Arch Dis Child.* 2014;99:114-8. doi: 10.1136/archdischild-2013-304083
27. van der Heijden KB, Stoffelsen RJ, Popma A, Swaab H. Sleep, chronotype, and sleep hygiene in children with attention-deficit/hyperactivity disorder, autism spectrum disorder, and controls. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2018;27:99-111. doi: 10.1007/s00787-017-1025-8
28. May T, Cornish K, Conduit R, Rajaratnam SM, Rinehart NJ. Sleep in high functioning children with autism: longitudinal developmental change and associations with behavior problems. *Behav Sleep Med.* 2015;13:2-18. doi: 10.1080/15402002.2013.829064
29. Fletcher FE, Foster-Owens MD, Conduit R, Rinehart NJ, Riby DM, Cornish KM. The developmental trajectory of parent-report and objective sleep profiles in autism spectrum disorder: associations with anxiety and bedtime routines. *Autism.* 2017;21:493-503. doi: 10.1177/1362361316653365
30. Veatch OJ, Reynolds A, Katz T. Sleep in children with autism spectrum disorders: how are measures of parent report and actigraphy related and affected by sleep education? *Behav Sleep Med.* 2016;14(6):665-76. doi: 10.1080/15402002.2015.1065408
31. Hundley RJ, Shui A, Malow BA. Relationship between subtypes of restricted and repetitive behaviors and sleep disturbance in autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 2016;46:3448-57. doi: 10.1007/s10803-016-2884-4
32. Sannar EM, Palka T, Beresford C. Sleep problems and their relationship to maladaptive behavior severity in psychiatrically hospitalized children with autism spectrum disorder (ASD). *J Autism Dev Disord.* 2018;48:3720-6. doi: 10.1007/s10803-017-3362-3
33. Goldman SE, Adkins KW, Calcutt MW. Melatonin in children with autism spectrum disorders: endogenous and pharmacokinetic profiles in relation to sleep. *J Autism Dev Disord.* 2014;44:2525-35. doi: 10.1007/s10803-014-2123-9
34. Tordjman S, Anderson GM, Bellissant E. Day and night time excretion of 6-sulphatoxymelatonin in adolescents and young adults with autistic disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2012;12:1990-7. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.04.013
35. Pagan C, Goubran-Botros H, Delorme R. Disruption of melatonin synthesis is associated with impaired 14-3-3 and miR-451 levels in patients with autism spectrum disorders. *Sci Rep.* 2017;7:2096. doi: 10.1038/s41598-017-02152-x
36. Baker EK, Richdale AL, Hazi A, Pendergast LA. Assessing the dim light melatonin onset in adults with autism spectrum disorder and no comorbid intellectual disability. *J Autism Dev Disord.* 2017;47:2120-37. doi: 10.1007/s10803-017-3122-4
37. Veatch OJ, Pendergast JS, Allen MJ. Genetic variation in melatonin pathway enzymes in children with autism spectrum disorder and comorbid sleep onset delay. *J Autism Dev Disord.* 2015;45:100-10. doi: 10.1007/s10803-014-2197-4
38. Popow C, Ohmann S, Plener P. Practitioner's review: medication for children and adolescents with autism spectrum disorder (ASD) and comorbid conditions. *Neuropsychiatry.* 2021;35:113-4. doi: 10.1007/s40211-021-00395-9
39. Veatch OJ, Goldman SE, Adkins KW, Malow BA. Melatonin in children with autism spectrum disorders: how does the evidence fit together? *J Nat Sci.* 2015;1:e125. PMID: 26120597
40. 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;21:700-9. doi: 10.1111/j.1365-2869.2012.01021.x
41. McLay L, France K, Blampied N, van Deurs J, Hunter J, Knight J, Hastie B, Carnett A, Woodford E, Gibbs R, Lang R. Function-based behavioral interventions for sleep problems in children and adolescents with autism:

- summary of 41 clinical cases. J Autism Dev Disord. 2021;51:418-32. doi: 10.1007/s10803-020-04548-7
42. Malow B, Adkins KW, McGrew SG i sur. Melatonin for sleep in children with autism: a controlled trial examining dose, tolerability, and outcomes. J Autism Dev Disord. 2012;42:1729-37; author reply 1738. doi: 10.1007/s10803-011-1418-3
 43. Wright B, Sims D, Smart S i sur. Melatonin *versus* placebo in children with autism spectrum conditions and severe sleep problems not amenable to behaviour management strategies: a randomised controlled crossover trial. J Autism Dev Disord. 2011;41:175-84. doi: 10.1007/s10803-010-1036-5
 44. Ayyash HF, Preece P, Morton R, Cortese S. Melatonin for sleep disturbance in children with neurodevelopmental disorders: prospective observational naturalistic study. Expert Rev Neurother. 2015;15:711-7. doi: 10.1586/14737175.2015.1041511
 45. Rzepka-Migut B, Paprocka J. Efficacy and safety of melatonin treatment in children with autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder – a review of the literature. Brain Sci. 2020;10:219. doi: 10.3390/brainsci10040219
 46. 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;56:948-957.e4. doi: 10.1016/j.jaac.2017.09.414
 47. Schroder CM, Malow BA, Maras A i sur. 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;49:3218-30. doi: 10.1007/s10803-019-04046-5
 48. Sažetak opisa svojstava lijeka Slenyto®. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/slenyto-epar-product-information_hr.pdf
 49. Maras A, Schroder CM, Malow BA i sur. Long-term efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2018;28:699-710. doi: 10.1089/cap.2018.0020
 50. Malow BA, Findling RL, Schroder CM i sur. Sleep, growth, and puberty after 2 years of prolonged-release melatonin in children with autism spectrum disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2021;60:252-261.e3. doi: 10.1016/j.jaac.2019.12.007

SUMMARY

Sleep patterns in children with autism spectrum disorders

Igor Prpić

Appropriate sleep is necessary for maturation of the basic brain functions and sleep is increasingly recognized as a key process in the neuro-developmental processes. Persons with sleep disorders in early childhood, have difficulties in cognitive functions later in life, as well as a higher incidence of psychiatric disorders. In children with autism spectrum disorders (ASD), pathological sleep patterns occur in 30% to 80% of cases. The most common pathological sleep patterns in children with ASD include difficulty falling asleep, restless sleep, frequent nocturnal awakenings, early morning awakenings, poor sleep efficiency, insomnia during the day, as well as nightmares, headaches, crying during sleep, apnoea, and sleepwalking. These findings might be associated with pathological maturation of the circadian system leading to changes in the sleep-wake pattern. One of the key factors in regulating circadian rhythm and proper sleep is melatonin. In children with ASD, dysregulation of melatonin synthesis and release has been demonstrated, as well as changes in the expression of genes responsible for the physiological function of melatonin. Researches suggest that children with ASD have reduced melatonin levels, which is associated with pronounced autism spectrum symptoms. Therefore, in recent years, it has been suggested that desynchronization of the circadian system plays an important role in the development of ASD. The use of exogenous prolonged-release melatonin in children with ASD has been shown to be effective in shortening sleep latency, creating effective sleep duration, and reducing nocturnal and early morning awakenings. The results also indicate the benefit of using prolonged-release melatonin in improving certain symptoms of autistic behaviour. Accordingly, by suppressing and treating sleep disorders and circadian sleep patterns in children with ASD, we can possibly contribute to reducing certain behavioural patterns characteristic of children with ASD.

Key words: AUTISM SPECTRUM DISORDERS; MELATONIN; SLEEP