I Disturbi del sonno nell'ADHD e nel Disturbo dello Spettro Autistico

Luigi Mazzone
UOC Neuropsichiatria Infantile
Università Tor Vergata

IL DOVERE DELLA COMPETENZA

14° CONVEGNO NAZIONALE SU QUALITÀ DELLA VITA E DISABILITÀ

9-10 settembre 2019
Università IULM Milano

FONDAZIONE ISTITUTO OSPEDALIERO DI SOSPIRO Onlus

FIA FONDAZIONE ITALIANA PER L'AUTISMO onlus

SINPIA Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza

Benjamin Spock

Il famoso pediatra degli anni 40 come consiglio principale per far dormire i bambini diceva:

«La cura è semplice, metti il bambino a letto a un ora ragionevole. Di' buonanotte affettuosamente, ma fermamente, esci dalla stanza, ma non tornare indietro (Spock, 1946)

I disturbi del sonno

I Disturbi del sonno in età pediatrica sono molto frequenti.

Tali disturbi possono costituire un'entità primaria oppure essere associati ad un disturbo organico o psichiatrico.

L'attuale classificazione dei disturbi del sonno ICSD-3 (American A.S.M, 2014) li suddivide in categorie:

- Insonnia
- Disturbi del sonno correlati alla respirazione
- Ipersonnie di origine centrale
- Disturbi del ritmo circadiano
- Parasonnie (del sonno REM e NREM)
- Disturbi del movimento durante il sonno
- Variabili fisiologiche, sintomi isolati e problemi irrisolti

Ognuno di questi disturbi è poi classificato in sottocategorie che ne definiscono meglio la sintomatologia clinica.

I disturbi del sonno in età pediatrica

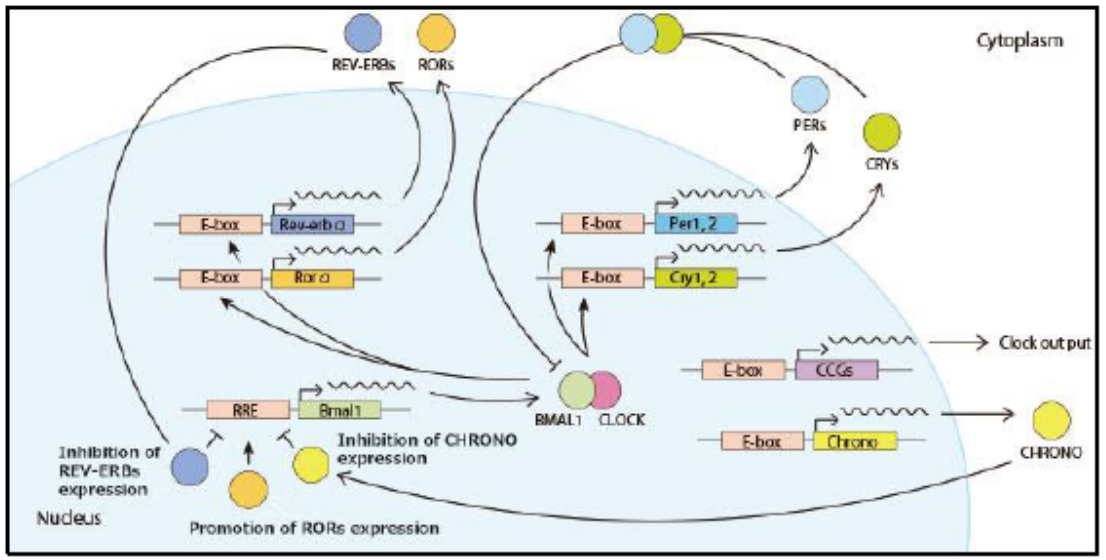
- Molti sono età dipendenti ed alcuni si presentano con maggiore frequenza in alcuni periodi dello sviluppo
- La prevalenza è aumentata negli ultimi 20-30 anni
- Possono avere degli effetti negativi sullo sviluppo cognitivo, sulla regolazione dell'umore, sull'attenzione e sul comportamento
- Non devono essere trascurate le ricadute della privazione di sonno sulla qualità della vita familiare e sulla produttività e lo stress genitoriale.

PRINCIPALI DISTURBI DEL SONNO NELLE VARIE ETÀ PEDIATRICHE

Età	Disturbo
0-3 anni	Insonnia comportamentale, movimenti ritmici del sonno
3-6 anni	Parasonnie, disturbi respiratori in sonno
6-12 anni	Parasonnie, paure all'addormentamento, disturbi del movimento in sonno
>12 anni	Cattiva igiene del sonno, disturbi del ritmo circadiano

Disturbo del sonno	Prevalenza
Insonnia	20-30%
Disturbi respiratori del sonno	2-3%
Ipersonnie	0,01-0,20%
Disturbi del ritmo circadiano	7%
Parasonnie	25%
Disturbi del movimento legati al sonno	1-2%

Clock genes



Il ritmo circadiano è sotto il controllo del nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo.
A livello molecolare il SCN ed altre cellule mantengono un proprio ritmo circadiano attraverso i clock genes che tramite la loro oscillazione periodica regolano la trascrizione proteica ed il rilascio di ormoni e neurotrasmettitori

Differenti geni sono correlati al meccanismo del *Circadian-Locomotor Output-Cycle Kaput-genes* (CLOCK): ad es. i geni *period homolog* 1, 2 e 3 (*Per1, Per2, Per3*), i geni cryptochrome 1 e 2 (Cryl1 e Cryl2), il gene *muscle-Arnt-like 1 (Bmal1*) ed i geni *RORA* e *RORB*

International Journal of *Molecular Sciences*

MDPI

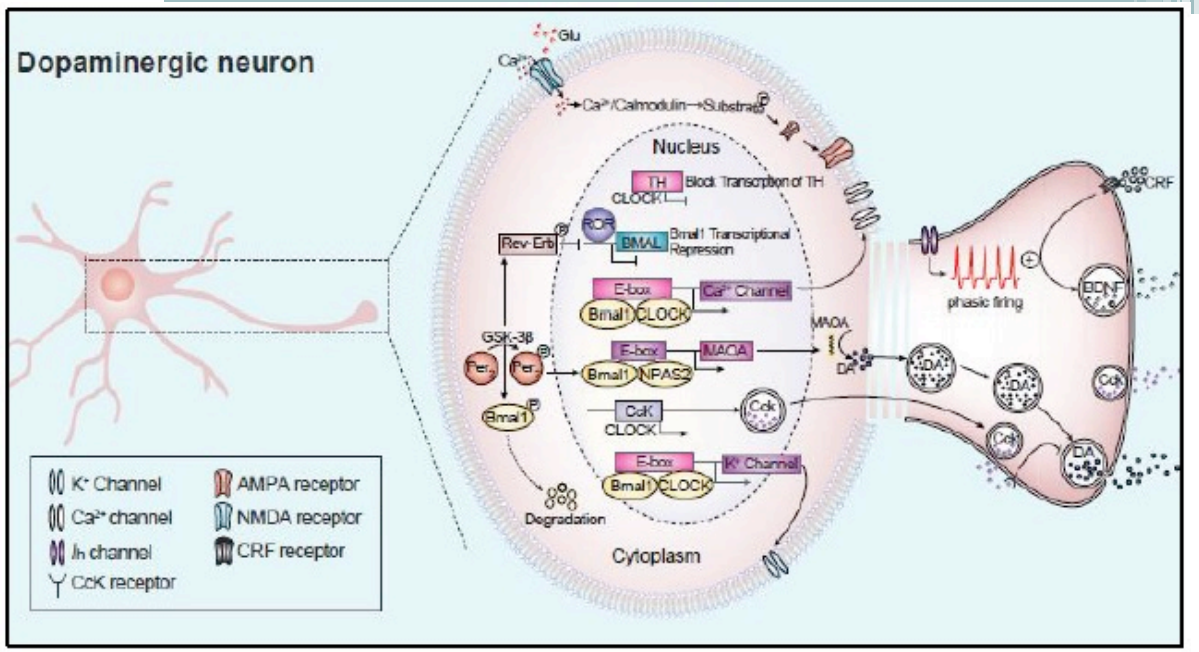
Article

Clock Genes and Altered Sleep–Wake Rhythms: Their Role in the Development of Psychiatric Disorders

Anche il rilascio della DA è regolato dai Clock genes

Le proteine da essi codificate mediano la trascrizione e la regolazione di enzimi coinvolti nella degradazione della DA

Un'alterata espressione dei clock genes contenuti nei neuroni dopaminergici dell'area tegmentale ventrale ha un effetto sui livelli di DA e quindi sul comportamento



frontiers in Cellular Neuroscience

REVIEW
published: 03 April 2017
doi: 10.3389/fncel.2017.00091

Dopamine: A Modulator of Circadian Rhythms in the Central Nervous System

*Kirill S. Korshunov[1,2], Laura J. Blakemore[1,2] and Paul Q. Trombley[1,2]**

[1] Program in Neuroscience, Florida State University, Tallahassee, FL, USA, [2] Department of Biological Science, Florida State University, Tallahassee, FL, USA

International Journal of
Molecular Sciences

MDPI

Article

Clock Genes and Altered Sleep–Wake Rhythms: Their Role in the Development of Psychiatric Disorders

Abstract: In mammals, the circadian clocks network (central and peripheral oscillators) controls circadian rhythms and orchestrates the expression of a range of downstream genes, allowing the organism to anticipate and adapt to environmental changes. Beyond their role in circadian rhythms, several studies have highlighted that circadian clock genes may have a more widespread physiological effect on cognition, mood, and reward-related behaviors. Furthermore, single nucleotide polymorphisms in core circadian clock genes have been associated with psychiatric disorders (such as autism spectrum disorder, schizophrenia, anxiety disorders, major depressive disorder, bipolar disorder, and attention deficit hyperactivity disorder). However, the underlying mechanisms of these associations remain to be ascertained and the cause–effect relationships are not clearly established. The objective of this article is to clarify the role of clock genes and altered sleep–wake rhythms in the development of psychiatric disorders (sleep problems are often observed at early onset of psychiatric disorders). First, the molecular mechanisms of circadian rhythms are described. Then, the relationships between disrupted circadian rhythms, including sleep–wake rhythms, and psychiatric disorders are discussed. Further research may open interesting perspectives with promising avenues for early detection and therapeutic intervention in psychiatric disorders.

Journal of Neural Transmission
October 2012, Volume 119, Issue 10, pp 1097–1104 | Cite as

The role of sleep problems and circadian clock genes in childhood psychiatric disorders

Current Psychiatry Reports
October 2014, 16:483 | Cite as

Circadian Clock and Stress Interactions in the Molecular Biology of Psychiatric Disorders

ELSEVIER

Journal of Physiology-Paris
Volume 110, Issue 4, Part B, November 2016, Pages 461-466

Suicide attempts in children and adolescents: The place of clock genes and early rhythm dysfunction

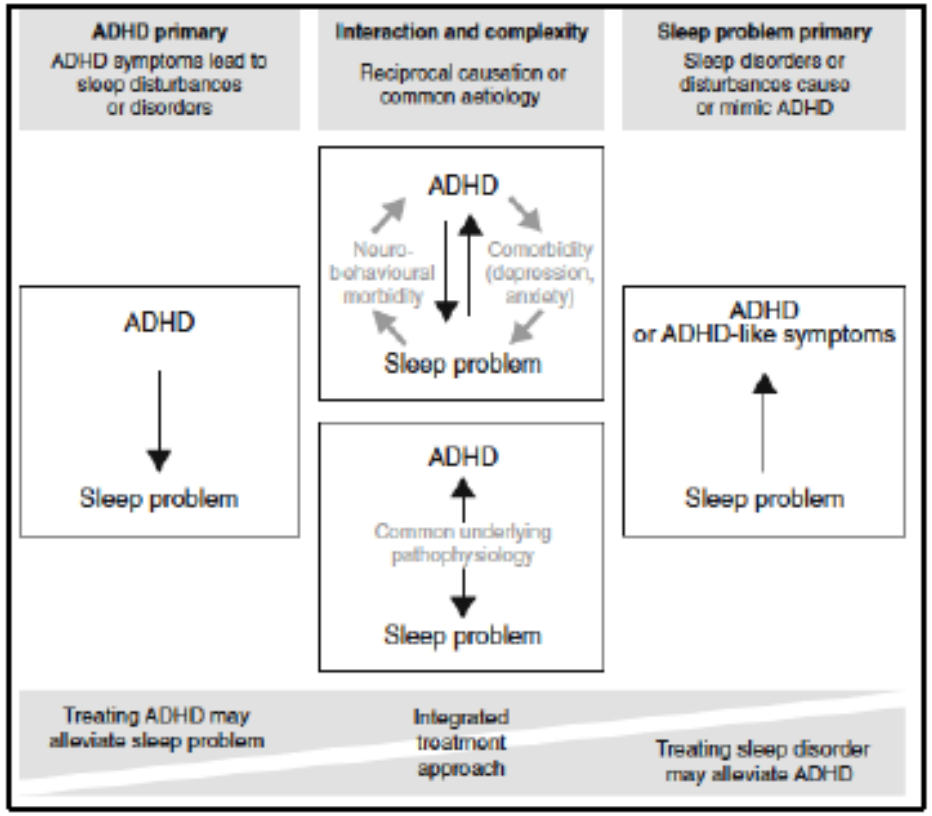
I disturbi del sonno nell'ADHD

- La prevalenza in bambini ed adolescenti varia tra il 50-80% ed i principali sono: l'insonnia (ritardo dell'addormentamento) e la sonnolenza diurna. Presentano inoltre una scarsa igiene del sonno.

- Meta-analisi nei bambini e negli adolescenti con ADHD: resistenza nel momento di andare a dormire, difficoltà all'addormentamento, risvegli notturni, difficoltà a svegliarsi la mattina, problemi respiratori durante il sonno e sonnolenza diurna.

- Tali difficoltà erano documentate con questionari self report, ma anche gli studi che hanno valutato i disturbi del sonno usando strumenti come la polisonnografia o l'actigrafo, hanno riportato la presenza di latenza all'inizio dell'addormentamento, elevati indici di apnea/ipopnea ed una ridotta efficacia del sonno in questi pazienti.

I disturbi del sonno nell'ADHD



- L'associazione è complessa perché i disturbi del sonno potrebbero essere un problema intrinseco all'ADHD oppure possono esacerbarne la sintomatologia clinica e sono spesso non diagnosticati
- I disturbi del sonno variano in relazione al sottotipo clinico e sono maggiormente documentati nei pazienti con ADHD-C piuttosto che negli ADHD-I, mentre altri studi riportano una maggiore sonnolenza diurna nei pazienti con ADHD-I
- Non vi sono studi che indagano le differenze di genere

Figura 24. Modello concettuale dell'interazione tra ADHD e sonno (Hvolby 2015)

Molecular Psychiatry (2012) 17, 988–995
© 2012 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 1359-4184/12
www.nature.com/mp

ORIGINAL ARTICLE

Adult attention-deficit hyperactivity disorder is associated with alterations in circadian rhythms at the behavioural, endocrine and molecular levels

AL Baird[1,4], AN Coogan[2,4], A Siddiqui[1], RM Donev[1] and J Thome[1,3]

[1]*Department of Neuroscience and Molecular Psychiatry, Institute of Life Science, School of Medicine, Swansea University, Swansea, UK;* [2]*Department of Psychology, National University of Ireland, Maynooth, Republic of Ireland and* [3]*Department of Psychiatry, University of Rostock, Rostock, Germany*

Adults with ADHD as well as age- and sex-matched controls were recruited. Circadian rhythms were measured by means of actigraphy for the determination of gross motor patterns, by self-sampling of oral mucosa for assessment of rhythmic expression of the clock genes BMAL1 and PER2, and by estimation of salivary cortisol and melatonin levels.

- Actigraphic analysis revealed significant diurnal and nocturnal hyperactivity in the ADHD group
- BMAL1 and PER2 showed circadian rhythmicity in controls with this being lost in the ADHD group.
- Cortisol rhythms were significantly phase delayed in the ADHD group.

These findings indicate that adult ADHD is accompanied by significant changes in the circadian system, which in turn may lead to decreased sleep duration and quality in the condition.

SONNO E DISTURBO DELLO SPETTRO AUTISTICO

- I bambini con disturbi dello spettro sembrano avere difficoltà legati al sonno più della norma. Problemi di sonno nell'autismo solito esordiscono precocemente , suggerendo una vulnerabilità più elevata in questo periodo della vita.
- Significativi problemi di sonno può verificarsi nel 40% -80% dei bambini con ASD. Per i bambini con ASD, il sonno insufficiente sembra influenzare i comportamenti quotidiani , facendo peggiorare i comportamenti difficili.
- Inoltre viene influenzato negativamente il sonno dei genitori e dei fratelli aumentando lo stress familiare.

FATTORI PREDISPONENTI

- I bambini con autismo possono essere più preoccupati per la routine quando dovrebbero andare a dormire e possono avere difficoltà a cogliere i segnali sociali che indicano di andare a dormire.
- Alcuni bambini possono trovare difficile il passaggio dal dormire in camera con i genitori a dormire nella propria camera .
- Essi sono anche più sensibili alle esperienze sensoriali come la luce, tatto, l'udito ect.

Sleep Medicine 16 (2015) 270–279

Contents lists available at ScienceDirect

Sleep Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/sleep

Original Article

Sleep problems in children with autism spectrum disorder: examining the contributions of sensory over-responsivity and anxiety

Micah O. Mazurek [a,*], Gregory F. Petroski [b]

[a] University of Missouri, Department of Health Psychology & Thompson Center for Autism and Neurodevelopmental Disorders, 205 Portland Street, Columbia, MO 65211, USA
[b] University of Missouri, Office of Medical Research, Biostatistics and Research Design Unit, DC018, Columbia, MO 65212, USA

Conclusions: Children with ASD who have anxiety and SOR may be particularly predisposed to sleep problems. These findings suggest that some children with ASD and sleep disturbance may have difficulties with hyperarousal.

POSSIBILI PROBLEMI MEDICI ASSOCIATI

- Ci sono problemi di salute che interferiscono con il sonno nei bambini con ASD. Ad esempio, i problemi medici come il reflusso gastro esofageo, allergie, apnea del sonno, incubi notturni o convulsioni possono interrompere il sonno.
  Problemi di salute mentale come il disturbo bipolare o ansia grave possono disturbare il sonno .

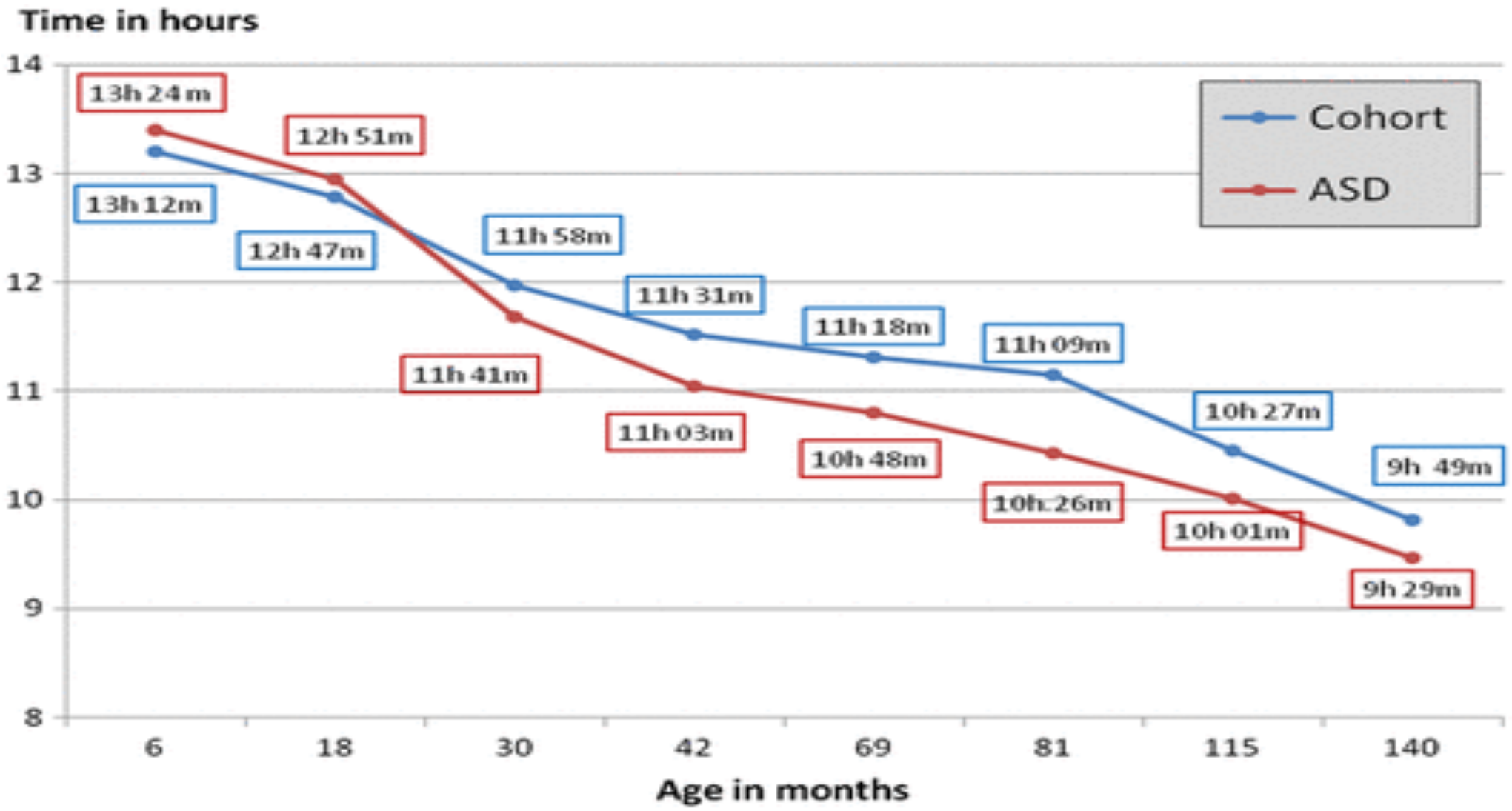
Sleep patterns in children with autistic spectrum disorders: a prospective cohort study

Prima di 30 mesi, nessuna differenza significativa nella durata del sonno è stata trovata tra normotipici e ASD: da 30 mesi, i bambini con ASD hanno mostrato una tendenza verso riduzione durata totale del sonno che continua per tutta l'infanzia.

La differenza di durata totale del sonno rimane significativa a 140 mesi di età; la differenza è maggiore (43 min) a 81 mesi (p = <0,0001), riducendosi a 20 min a 140 mesi di età (p = 0,001).

Arch Dis Child 2014;99:114-118

Sleep patterns in children with autistic spectrum disorders: a prospective cohort study



Arch Dis Child 2014

INFLUENZA DEL SONNO SUL COMPORTAMENTO

- Uno studio pubblicato nel 2015 sulla rivista Research in Autism Spectrum Disorder ha esaminato la relazione tra disturbi del sonno e le difficoltà di comportamento nei bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico.
- Emerge come il livello di gravità dei problemi di sonno (lieve rispetto a grave) influisce solo sul comportamento provocatorio esternalizzante, mentre comportamenti problema di tipo interiorizzante non erano significativamente differenti tra i gruppi .

J Autism Dev Disord
DOI 10.1007/s10803-016-2723-7

ORIGINAL PAPER

Sleep and Behavioral Problems in Children with Autism Spectrum Disorder

Micah O. Mazurek[1] · Kristin Sohl[2]

These results indicate that sleep disturbance is associated with behavioral dysregulation among children with ASD. Of note, night awakenings had the most consistently strong association with daytime behavior problems, even after controlling for the effects of age and sex.

Parent-based sleep education for children with autism spectrum disorder.

Ottanta bambini, età 2-10 anni, con ASD e ritardo del sonno hanno completato lo studio. Actigrafia e questionari rivolti ai genitori sono stati raccolti a baseline e a 1 mese dopo il trattamento. Il trattamento di educazione al sonno svolto con mamme e papà ha portato non solo a un miglioramento del sonno nei bambini con ASD, ma ha avuto anche un impatto positivo su stati ansiosi, disfunzioni attentive e comportamenti ripetitivi nei piccoli pazienti

Malow et al. J Autism Dev Disord 2014 Jan;

Journal of
Clinical Medicine

Review

The Relationship between Sleep Problems, Neurobiological Alterations, Core Symptoms of Autism Spectrum Disorder, and Psychiatric Comorbidities

Luigi Mazzone [1,*], Valentina Postorino [2], Martina Siracusano [3,4], Assia Riccioni [1] and Paolo Curatolo [1]

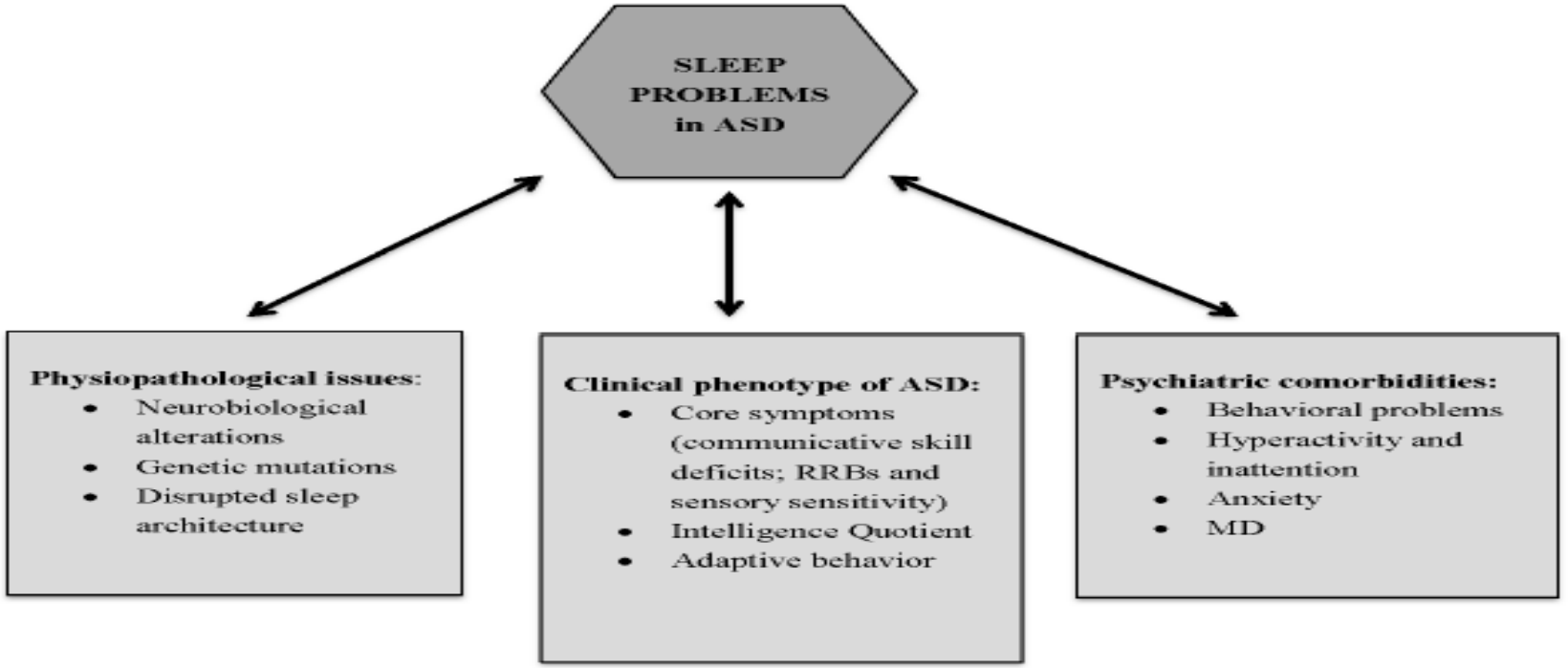


Figure 1. Possible etiological explanations of sleep problems in Autism Spectrum Disorder (ASD). (1) Sleep problems are a consequence of biological and genetic abnormalities (involving serotonin, melatonin, and GABA) and disrupted sleep architecture present in individuals with ASD; (2) Sleep problems are intrinsic to the clinical phenotype of ASD; (3) Sleep problems represents a co-occurring condition completely independent from ASD. RRBs = Restricted interests and repetitive behaviours; MD = Mood Disorders.

Exploring Behavioral Sleep Problems in Children With ADHD and Comorbid Autism Spectrum Disorder

- Studio cross-sectional che ha indagato i problemi del sonno in 392 bambini reclutati in australia con diagnosi di ADHD. In particolare 93 bambini avevano una diagnosi in comorbidità con ASD (ADHD + ASD, n = 93 . ADHD, n = 299)

- Strumento utilizzato: Child Sleep Habits Questionnaire (CSHQ)

- Conclusioni: viene rilevato che la comorbidità ASD con ADHD non è associata ad un aumento dei problemi di sonno. I problemi del sonno erano associati nel gruppo ADHD+ASD con l'età genitoriale e nel gruppo ADHD con alti livelli di stress genitoriale.

Thomas S et al.J Atten Disorders 2015 Dec

Research in Developmental Disabilities
Volume 94, November 2019, 103464

Relations between caregiver-report of sleep and executive function problems in children with autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder

Obbiettivo dello studio: Valutare se i disturbi del sonno e le difficoltà nelle funzioni esecutive potevano predire dei sintomi ADHD in bambini con ASD (N=101; range d'età 7-11)

Risultati: i bambini ASD con disturbi del sonno e con difficoltà nelle funzioni esecutive (in particolare nella working memory) mostravano una sintomatologia ADHD.

Gli autori concludono affermando che i loro risultati potrebbero avere un significato clinico nell'individuare un sottogruppo di pazienti ASD

Disturbi del sonno in una popolazione di pazienti con ADHD e ASD: dati preliminari

Disturbi del sonno in una popolazione di pazienti con ADHD e ASD: obbiettivi dello studio

- Valutare e descrivere i disturbi del sonno in un ampio gruppo di pazienti con ADHD ed ASD ad alto funzionamento ed analizzare le similitudini e le differenze in relazione al genere nei due disturbi.

- Correlare i disturbi del sonno indagati con i sintomi internalizzanti, esternalizzanti, d' ansia, depressione, disattenzione, iperattività, impulsività ed aggressività dei pazienti.

- Correlare i disturbi del sonno indagati con il livello di stress genitoriale.

Metodo e Materiali

- Campione di 111 soggetti
  - 38 con ASD (16 femmine e 22 maschi)
  - 36 con ADHD (12 femmine e 24 maschi)
  - 37 controlli (12 femmine e 25 maschi)

Età compresa tra 7 e 13 anni

QI >80

Drug-naive

Assenza di comorbidità neurologica e/o psichiatrica

Metodo e Materiali

- Questionari utilizzati nello studio:

- La **Child Behavior Checklist** (CBCL/6-18 - Achenbach & Rescorla, 2001) è un questionario, compilato dai genitori, che valuta le competenze sociali e i problemi emotivo-comportamentali di bambini ed adolescenti di età compresa tra i 6 e i 18 anni.

  Composte da 113 item sui problemi del comportamento del bambino/ragazzo valutato secondo

Scale sindromiche: ansia/depressione, ritiro/depressione, lamentele somatiche, problemi sociali, problemi di pensiero, problemi di attenzione, comportamento di trasgressione delle regole, comportamento aggressivo.

Scale di problematicità globale sono suddivise in problemi internalizzanti ed esternalizzanti

Scale DSM-oriented sono: problemi affettivi, problemi d'ansia, problemi da deficit di attenzione/iperattività, problemi di oppositività-provocazione, problemi somatici, problemi di condotta.

Metodo e Materiali

- Il **Parenting Stress Index (PSI)** valuta lo stress che il genitore sperimenta.

Questionario costituito da 36 item suddivisi in tre sottoscale:

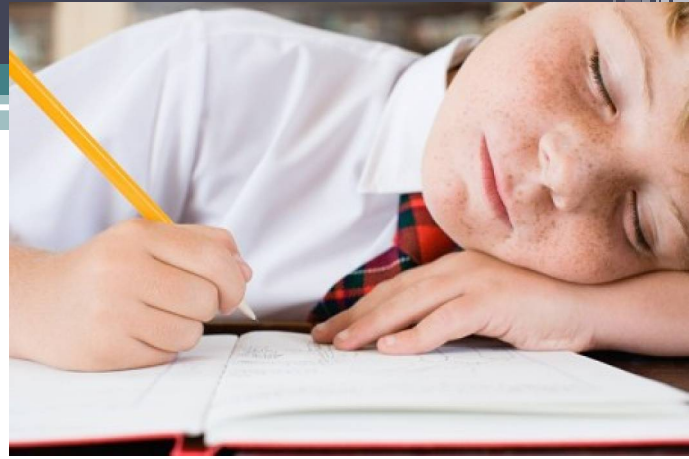
Distress genitoriale PD: definisce il livello di distress che un genitore sta sperimentando, derivante da fattori collegati al suo ruolo genitoriale.

Interazione genitore-bambino disfunzionale P-CDI: focalizzata sul fatto che il genitore percepisce il figlio come non rispondente alle proprie aspettative e che le interazioni con il bambino non lo rinforzano come genitore.

Bambino difficile DC: focalizzata su alcune caratteristiche fondamentali del comportamento del bambino, che lo rendono facile o difficile da gestire e che hanno spesso origine nel suo temperamento.

I punteggi vengono convertiti in punti T e poi messi in scala per la valutazione del percentile.

Metodo e Materiali



- Il **Children's Sleep Habits Questionaire** (**CSHQ** – Owens et al. 2000) è un questionario che contiene 33 item compilato dai genitori che consente di poter valutare le seguenti variabili:

Momento di andare a dormire (resistenza ad andare a dormire)
Ritardo nell'addormentamento
Durata del sonno
Ansia legata al momento dell'addormentamento
Risvegli notturni
Parasonnia
Disturbi della respirazione durante il sonno
Sonnolenza durante il giorno

Ci sono 3 possibili risposte per ogni item:
spesso (5/7 episodi a settimana);
a volte (2/4 episodi a settimana) e raramente (0/1 episodio a settimana)

Table 1—Subscales of the Child Sleep Habits Questionnaire[13]

Bedtime resistance *Item 1* - Goes to bed at same time *Item 3* - Falls asleep in own bed *Item 4* - Falls asleep in other's bed *Item 5* - Needs parent in room to sleep *Item 6* - Struggles at bedtime *Item 8* - Afraid of sleeping alone	**Sleep anxiety** *Item 5* - Needs parent in room to sleep *Item 7* - Afraid of sleeping in the dark *Item 8* - Afraid of sleeping alone *Item 21* - Trouble sleeping away
Sleep duration *Item 9* - Sleeps too little *Item 10* - Sleeps the right amount *Item 11* - Sleeps same amount each day	**Sleep disordered breathing** *Item 18* - Snores loudly *Item 19* - Stops breathing *Item 20* - Snorts and gasps
Parasomnias *Item 12* - Wets the bed at night *Item 13* - Talks during sleep *Item 14* - Restless and moves a lot *Item 15* - Sleepwalks *Item 17* - Grinds teeth during sleep *Item 22* - Awakens screaming, sweating *Item 23* - Alarmed by a scary dream	**Daytime sleepiness** *Item 26* - Wakes by himself *Item 27* - Wakes up in negative mood *Item 28* - Others wake child *Item 29* - Hard time getting out of bed *Item 30* - Takes long time to be alert *Item 31* - Seems tired *Item 32* - Watching TV *Item 33* - Riding in car
Night wakenings *Item 16* - Moves to other's bed in night *Item 24* - Awakes once during night *Item 25* - Awakes more than once	**Sleep onset delay** *Item 2* - Falls asleep in 20 minutes

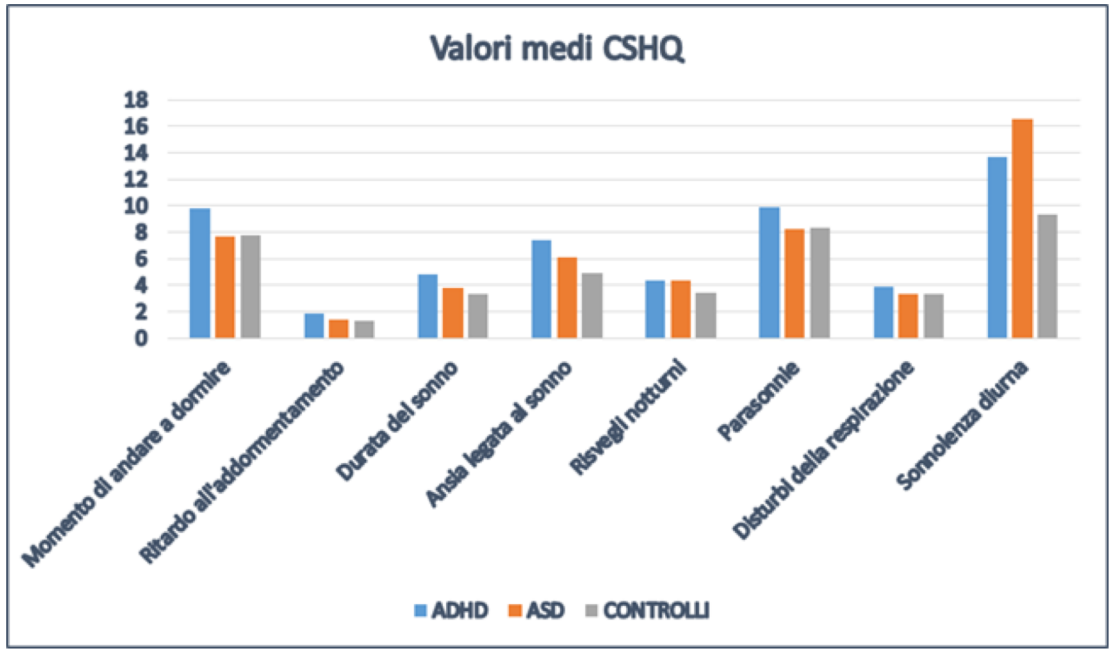
Metodo e Materiali

Analisi Statistica

Per l'analisi statistica è stato utilizzato il programma Statistical Program for Social Sciences (SPSS) per Mac versione 15.

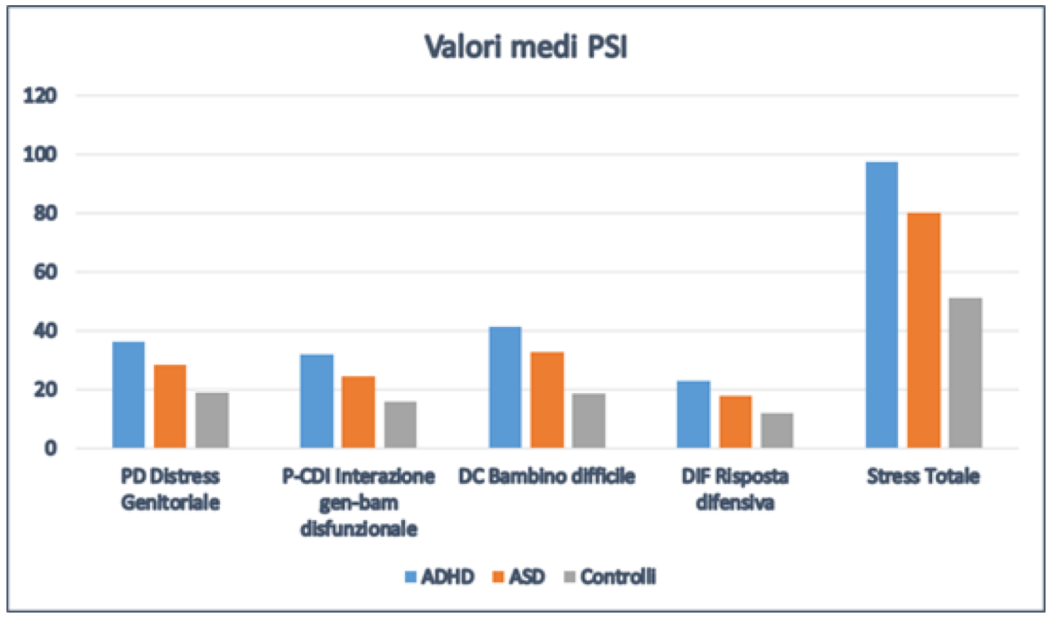
- Il test non parametrico U di Mann-Whitney è stato utilizzato per la comparazione tra gruppi e per la comparazione di soggetti di sesso diverso nel gruppo ADHD e ASD. Valore di significatività $p \leq 0.05$.
- E' stato inoltre utilizzato il test di Sperman per valutare le correlazione tra Disturbi del sonno e stress genitoriale e tra Disturbi del sonno e valori delle CBCL nei gruppi ASD e ADHD ed è stato calcolato il coefficiente di determinazione R2 delle correlazioni significative p,000.

Risultati



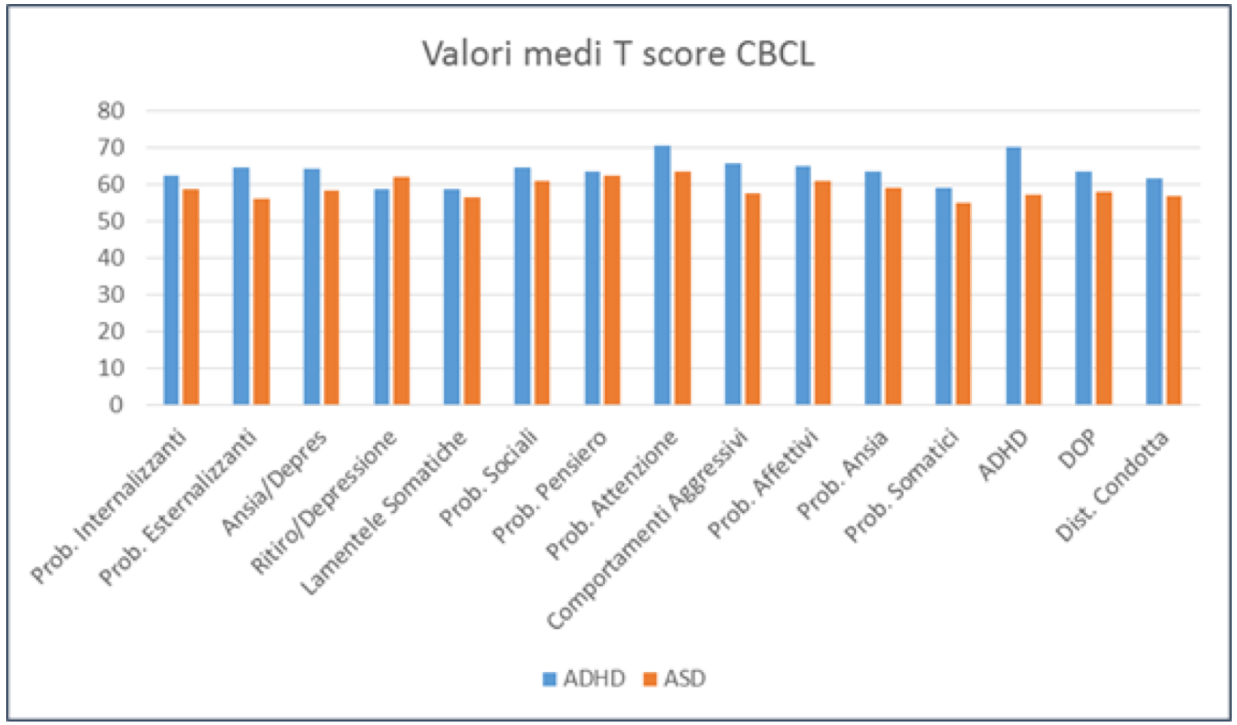
CSHQ	ADHD (media ± DS)	ASD (media ± DS)	Controlli (media ± DS)	ADHD vs ASD	ADHD vs Controlli	ASD vs Controlli
Momento di andare a dormire	9,78±2,71	7,68±1,81	7,81±2,06	**p ,001**	**p ,001**	p ,996
Ritardo all'addormentamento	1,86±0,79	1,37±0,71	1,3±0,52	**p ,003**	**p ,001**	p ,967
Durata del sonno	4,81±1,80	3,79±1,39	3,38±0,95	**p ,004**	**p ,000**	p ,219
Ansia legata al sonno	7,42±2,18	6,11±1,94	4,89±1,43	**p ,007**	**p ,000**	**p ,002**
Risvegli notturni	4,31±1,52	4,34±1,34	3,43±0,72	p ,726	**p ,006**	**p ,002**
Parasonnie	9,94±1,63	8,26±1,34	8,32±1,29	**p ,000**	**p ,000**	p ,766
Disturbi della respirazione	3,89±1,28	3,37±0,81	3,32±0,62	**p ,043**	**p ,044**	p ,966
Sonnolenza diurna	13,64±4,10	16,53±3,02	9,32±2,09	**p ,001**	**p ,000**	**p ,000**

Risultati



PSI	ADHD (media ± DS)	ASD (media ± DS)	Controlli (media ± DS)	ADHD vs ASD	ADHD vs Controlli	ASD vs Controlli
PD: Distress genitoriale	36,06±7,99	28,26±9,73	18,76±5,50	**p ,001**	**p ,000**	**p ,000**
P-CDI: Interazione gen-bamb disfunzionale	31,81±7,75	24,53±8,09	15,92±3,41	**p ,000**	**p ,000**	**p ,000**
DC: Bambino difficile	41,36±9,14	32,58±10,44	18,62±5,61	**p ,000**	**p ,000**	**p ,000**
DIF: Risposta difensiva	22,86±4,77	17,55±6,08	11,73±3,61	**p ,000**	**p ,000**	**p ,000**
Stress totale	97,25±14,65	79,92±21,36	51,00±12,47	**p ,000**	**p ,000**	**p ,000**

Risultati



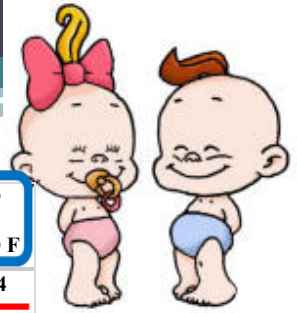
CBCL 6-18	**ADHD** (T score medio)	**ASD** (T score medio)	**ADHD vs ASD**
Prob. Internalizzanti	62,47	58,58	p ,125
Prob. Esternalizzanti	64,53	56	**p ,000**
Ansia/	64	58,32	**p ,009**
Ritiro/Depressione	58,56	62,13	p ,107
Lamentele Somatiche	58,75	56,5	p ,152
Problemi Sociali	64,5	60,82	p ,145
Problemi di Pensiero	63,31	62,34	p ,588
Problemi d'Attenzione	70,47	63,37	**p ,000**
Comportamenti Aggressivi	65,81	57,45	**p ,001**
Problemi Affettivi	64,94	60,71	**p ,022**
Problemi Ansia	63,53	59,16	**p ,031**
Problemi Somatici	59,11	54,89	**p ,018**
ADHD	70	57,26	**p ,000**
DOP	63,58	57,71	**p ,003**
Dist. Condotta	61,5	56,79	**p ,018**

Risultati M vs F

CSHQ	ASD M (media ± DS)	ASD F (media ± DS)	ASD M vs ASD F	ADHD M (media ± DS)	ADHD F (media ± DS)	ADHD M vs ADHD F
Momento di andare a dormire	8,05±2,01	7,19±1,42	p, 201	9,71±3,01	9,92±2,10	p, 779
Ritardo all'addormentamento	1,59±0,85	1,06±0,25	p, 101	1,79±0,83	2,00±0,73	p, 456
Durata del sonno	3,95±1,49	3,56±1,26	p, 510	5,08±1,86	4,25±1,60	p, 224
Ansia legata al sonno	6,32±2,05	5,81±1,79	p, 404	7,38±2,26	7,50±2,11	p, 908
Risvegli notturni	4,59±1,43	4,00±1,15	p, 234	4,50±1,56	3,92±1,44	p, 265
Parasonnie	8,23±1,41	8,31±1,30	p, 781	10,50±1,56	8,83±1,19	**p, 004**
Disturbi della respirazione	3,14±0,35	3,69±1,13	p, 171	4,04±1,48	3,58±0,66	p, 830
Sonnolenza diurna	15,41±2,87	18,06±2,59	**p, 012**	14,33±4,60	12,25±2,49	p, 177

PSI	ASD M (media ± DS)	ASD F (media ± DS)	ASD M vs ASD F	ADHD M (media ± DS)	ADHD F (media ± DS)	ADHD M vs ADHD F
PD: Distress genitoriale	26,14±9,60	31,19 ±9,43	p, 129	36,50±7,64	35,17±8,93	p,987
P-CDI: Interazione gen-bamb disfunzionale	22,77±8,02	26,94±9,60	**p, 042**	33,08±8,55	29,25±5,27	p,188
DC: Bambino difficile	29,95±10,97	36,19±8,74	**p, 033**	43,63±8,97	36,83±8,02	**p,026**
DIF: Risposta difensiva	16,36±6,00	19,19±5,99	p, 171	23,29±4,60	22,00±5,20	p,562
Stress totale	75,00±22,14	86,69±18,85	p, 064	100,25±13,97	91,25±14,82	p,090

CBCL 6-18	ASD M (T score medio)	ASD F (T score medio)	ASD M vs ASD F	ADHD M (T score medio)	ADHD F (T score medio)	ADHD M vs ADHD F
Prob. Internalizzanti	54,82	63,75	**p, 016**	64,46	58,50	**p, 024**
Prob. Esternalizzanti	52,95	60,19	**p, 004**	64,33	64,92	p, 728
Ansia/l	57,18	59,88	p, 201	64,75	62,50	p, 631
Ritiro/Depressione	60,32	64,63	p, 191	60,00	55,67	p, 104
Lamentele Somatiche	54,27	59,56	**p, 022**	60,75	54,75	**p, 012**
Problemi Sociali	56,73	66,44	**p, 001**	64,79	63,92	p, 987
Problemi di Pensiero	59,59	66,13	**p, 042**	63,13	63,67	p, 830
Problemi d'Attenzione	61,27	66,25	p, 145	70,08	71,25	p, 212
Comportamenti Aggressivi	55,68	59,88	p, 060	66,25	64,92	p, 908
Problemi Affettivi	57,95	64,50	**p, 026**	65,08	64,67	p, 908
Problemi Ansia	56,27	63,13	**p, 005**	65,04	60,50	p, 062
Problemi Somatici	53,64	56,63	p, 162	60,42	56,50	p, 166
ADHD	55,64	59,50	p, 258	70,00	71,33	p, 156
DOP	55,68	60,50	**p, 010**	63,46	63,83	p, 804
Dist. Condotta	54,86	59,44	p, 145	61,96	60,58	p, 908



Correlazione tra disturbi del sonno e stress genitoriale nell' ADHD

			PD	PCD	DC	DIF	TOT
Rho di Spearman	mom_dor	Coefficiente di correlazione	,304	,384*	,338*	,358*	,483**
		Sign. (a due code)	,072	,021	,044	,032	,003
		N	36	36	36	36	36
	rit_add	Coefficiente di correlazione	,202	,150	,476**	,202	,327
		Sign. (a due code)	,238	,382	,003	,238	,052
		N	36	36	36	36	36
	dur_sonno	Coefficiente di correlazione	,234	,430**	,525**	,226	,334*
		Sign. (a due code)	,170	,009	,001	,186	,046
		N	36	36	36	36	36
	ansia_son	Coefficiente di correlazione	,244	,221	,219	,268	,374*
		Sign. (a due code)	,152	,194	,199	,114	,025
		N	36	36	36	36	36
	risv_nott	Coefficiente di correlazione	,105	,388*	,280	,081	,221
		Sign. (a due code)	,540	,019	,098	,639	,196
		N	36	36	36	36	36
	parasonn	Coefficiente di correlazione	,264	,416*	,501**	,299	,379*
		Sign. (a due code)	,119	,012	,002	,076	,023
		N	36	36	36	36	36
	dist_resp	Coefficiente di correlazione	-,005	,129	-,055	-,031	,023
		Sign. (a due code)	,976	,452	,750	,858	,893
		N	36	36	36	36	36
	Sonnolenza durante il giorno	Coefficiente di correlazione	,112	,525**	,447**	,183	,448**
		Sign. (a due code)	,517	,001	,006	,286	,006
		N	36	36	36	36	36

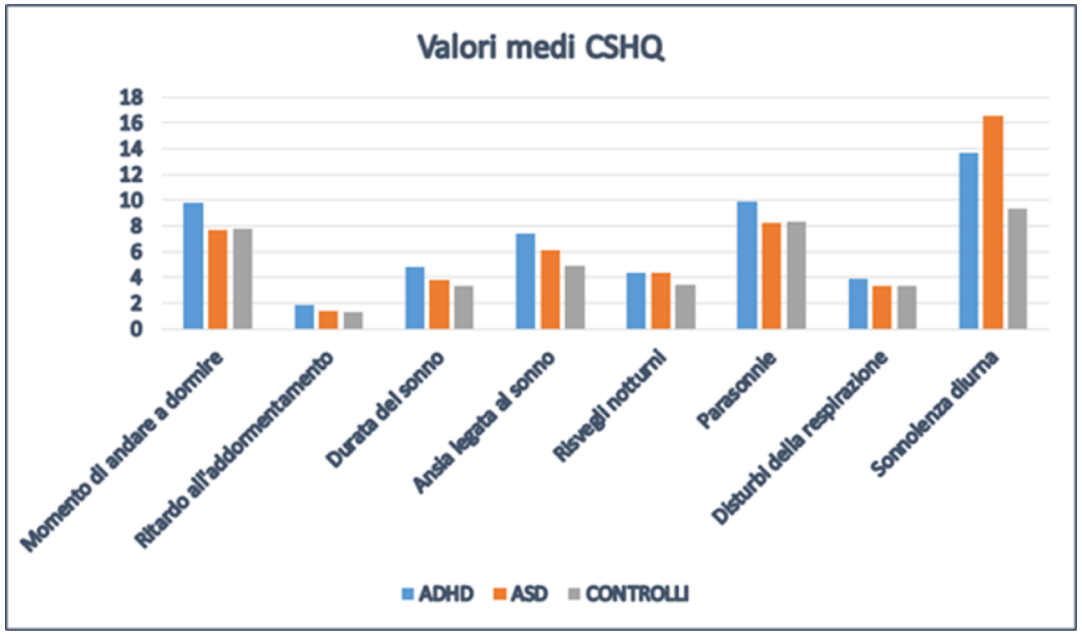
Correlazione tra disturbi del sonno e CBCL nell'ADHD

			INTER	ESTER	ANSIA DEP	RIT DEP	LAM SOMAT	PROB SOC	PROB PENSIERO
Rho di Spearman	Momento di andare a dormire	Coefficiente di correlazione	,349*	,536**	,265	,259	,335*	,236	,294
		Sign. (a due code)	,037	,001	,118	,128	,046	,166	,082
	Ritardo addormentamento	Coefficiente di correlazione	,385*	,286	,424**	,179	,206	,180	,367*
		Sign. (a due code)	,021	,091	,010	,295	,228	,294	,028
	Durata del sonno	Coefficiente di correlazione	,660**	,324	,602**	,235	,582**	,294	,630**
		Sign. (a due code)	,000	,054	,000	,168	,000	,082	,000
	Ansia legata al sonno	Coefficiente di correlazione	,349*	,334*	,326	,287	,328	,044	,226
		Sign. (a due code)	,037	,046	,052	,089	,050	,801	,186
	Risvegli notturni	Coefficiente di correlazione	,411*	,290	,277	,302	,411*	,175	,343*
		Sign. (a due code)	,013	,086	,102	,073	,013	,307	,041
	parasonnie	Coefficiente di correlazione	,478**	,393*	,307	,169	,550**	,362*	,319
		Sign. (a due code)	,003	,018	,069	,326	,001	,030	,058
	Disturbi respirazione	Coefficiente di correlazione	,012	-,196	-,117	-,290	,185	-,047	-,161
		Sign. (a due code)	,945	,251	,495	,086	,279	,785	,348
	Sonnolenza diurna	Coefficiente di correlazione	,217	,306	,253	,064	,166	,229	,248
		Sign. (a due code)	,204	,070	,137	,710	,335	,179	,145

			PROB ATT	COMP AGGR	PROB AFFET	PROB ANSIA	PROB SOMAT	ADHD	DOP	COND OTTA
Rho di Spearman	Momento di andare a dormire	Coefficiente di correlazione	,265	,526**	,455**	,069	,307	,481**	,507**	,450**
		Sign. (a due code)	,118	,001	,005	,690	,069	,003	,002	,006
		N	36	36	36	36	36	36	36	36
	Ritardo addormentamento	Coefficiente di correlazione	,343*	,205	,515**	,178	,150	,413*	,141	,140
		Sign. (a due code)	,041	,231	,001	,299	,384	,012	,410	,416
		N	36	36	36	36	36	36	36	36
	Durata del sonno	Coefficiente di correlazione	,371*	,251	,729**	,447**	,446**	,353*	,162	,211
		Sign. (a due code)	,026	,140	,000	,006	,006	,035	,344	,216
		N	36	36	36	36	36	36	36	36
	Ansia legata al sonno	Coefficiente di correlazione	,007	,427**	,435**	,206	,329	,308	,415*	,212
		Sign. (a due code)	,969	,009	,008	,228	,050	,068	,012	,214
		N	36	36	36	36	36	36	36	36
	Risvegli notturni	Coefficiente di correlazione	,261	,305	,403*	,154	,405*	,250	,283	,236
		Sign. (a due code)	,124	,071	,015	,371	,014	,141	,095	,166
		N	36	36	36	36	36	36	36	36
	parasonnie	Coefficiente di correlazione	,366*	,225	,428**	,204	,371*	,318	,079	,443**
		Sign. (a due code)	,028	,186	,009	,232	,026	,058	,645	,007
		N	36	36	36	36	36	36	36	36
	Disturbi respirazione	Coefficiente di correlazione	,093	-,212	-,067	-,163	,298	,167	-,250	-,096
		Sign. (a due code)	,590	,214	,696	,343	,077	,329	,142	,576
		N	36	36	36	36	36	36	36	36
	Sonnolenza diurna	Coefficiente di correlazione	,529**	,192	,345*	,093	-,038	,380*	,115	,323
		Sign. (a due code)	,001	,262	,039	,588	,827	,022	,506	,055
		N	36	36	36	36	36	36	36	36

ADHD vs ASD

- Pazienti con ADHD presentano maggiori problemi nel momento di andare a dormire con ritardo all'addormentamento, una ridotta durata del sonno, ansia legata al sonno, parasonnie, disturbi della respirazione e sonnolenza diurna.
- Pazienti con ADHD presentano maggiori problemi esternalizzanti, problemi d'attenzione, comportamenti aggressivi, problemi affettivi, problemi d'ansia, problemi somatici e problemi nella condotta.
- ADHD tutti un sottotipo combinato, mentre i pazienti con ASD hanno tutti un livello cognitivo nella norma e probabilmente un fenotipo comportamentale meno grave rispetto ai quadri di ASD con disabilità intellettiva associata.



ADHD M vs F

- I **maschi** con **ADHD** hanno più episodi di **parasonnie** rispetto alle femmine
- I maschi con ADHD risultano avere un punteggio elevato nella variabile DC (bambino difficile) al PSI
- I maschi con ADHD hanno un punteggio elevato nelle variabili “Problemi internalizzanti” e “lamentele somatiche”

ASD M vs F

- **Femmine** con **ASD** hanno una maggiore **sonnolenza diurna** rispetto ai maschi
- Le femmine hanno un punteggio elevato nelle variabili P-CDI (interazione genitore-bambino disfunzionale) e DC (bambino difficile)
- Le femmine hanno un punteggio elevato nelle variabili “Problemi internalizzanti”, “Problemi esternalizzanti”, “Lamentele somatiche”, “Problemi sociali”, “Problemi di pensiero”, “Problemi affettivi”, “Problemi d’ansia” e “DOP”

Correlazioni

ADHD

- I disturbi del sonno correlano sia con i livelli di stress genitoriale sia con alcuni disturbi comportamentali annessi
- Correlazioni positive tra le variabili “momento di andare a dormire”, “durata del sonno”, “parasonnie” e “sonnolenza durante il giorno” e l’indice bambino difficile e Stress totale
- L’elevato numero di correlazioni tra CSHQ e CBCL ci indica come i disturbi del sonno abbiano un impatto sulla sintomatologia e sul fenotipo clinico di questi pazienti

ASD

- Sebbene i pazienti presentino un maggior numero di disturbi del sonno rispetto ai controlli, tali disturbi non correlano con gli indici di stress genitoriale e con quelli che indagano gli aspetti comportamentali correlati al disturbo
- I disturbi del sonno nell’ASD sono intrinseci al disturbo? sono percepiti dai genitori come un aspetto che fa parte del core sintomatologico del disturbo costituendo un peso minore nel livello di stress genitoriale percepito in relazione alla presenza di disturbi del sonno annessi?

Considerazioni cliniche

- Il disturbo del sonno maggiormente presente nel' **ASD: risvegli notturni** che determinano una maggiore sonnolenza diurna

- I disturbi del sonno che caratterizzano l'ADHD: **ritardo all'addormentamento** e **ridotta durata del sonno** che determinano una maggiore sonnolenza diurna

- E' stata descritta una correlazione tra clock genes, ADHD ed aggressività in quanto i clock genes possono regolare la trascrizione della mono amino ossidasi A che è convolta nella degradazione delle monoamine. Un'alterazione a livello di questa interazione potrebbe essere alla base della presenza di aggressività ed alterazioni del ritmo circadiano nei pazienti con ADHD

Conclusioni e prospettive future

- I disturbi del sonno sono frequenti nei bambini ed adolescenti con ADHD e ASD, variano in relazione al genere, cambiano l'evoluzione clinica e la qualità della vita del paziente e dei genitori

- Il clinico deve ricercarne la presenza e scegliere il trattamento farmacologico adeguato anche in relazione agli studi sull'effetto degli psicofarmaci nella regolazione dei clock genes fondamentali per un'efficiente ciclo sonno-veglia e per il corretto rilascio di neurotrasmettitori ed ormoni

- I livelli dell'mRNA dei Clock genes possono essere esaminati nei globuli bianchi e nella mucosa orale, ma il metodo più attendibile per valutarne l'espressione sembra sia tramite le cellule del bulbo pilifero dei capelli in cui l'espressione di Per 1 e di Per3 sembra essere il migliore marcatore del ritmo circadiano.

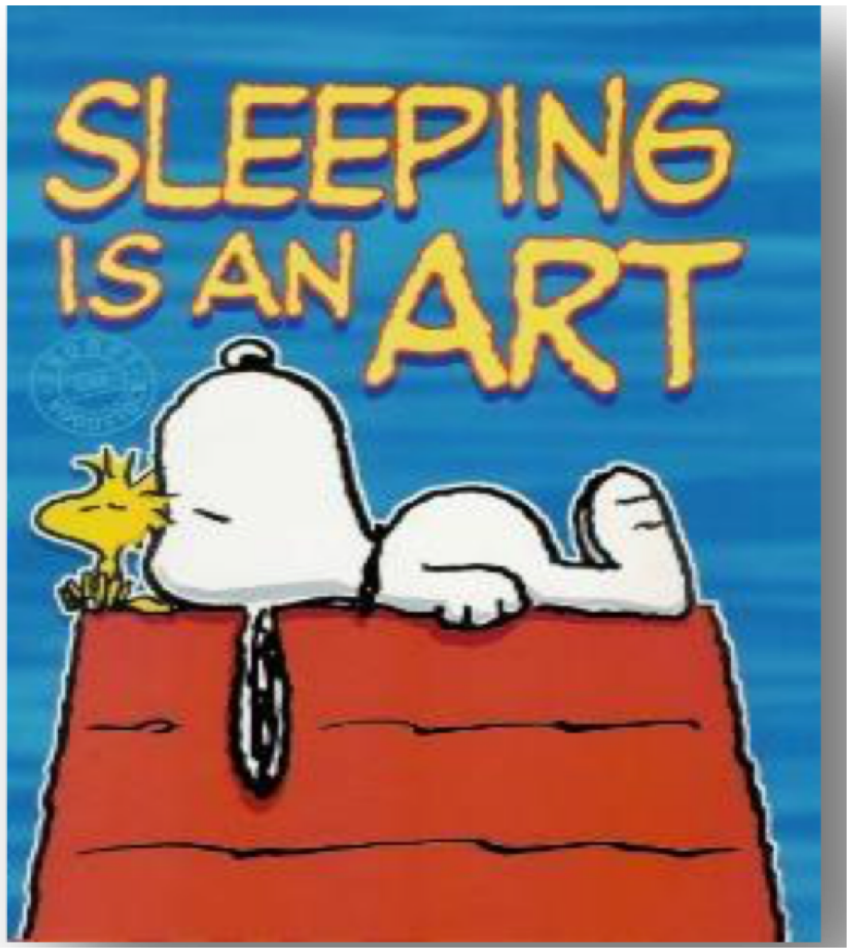
Noninvasive method for assessing the human circadian clock using hair follicle cells

Makoto Akashi[a,1], Haruhiko Soma[b], Takuro Yamamoto[b], Asuka Tsugitomi[c], Shiko Yamashita[b], Takuya Yamamoto[d], Eisuke Nishida[d], Akio Yasuda[b], James K. Liao[e], and Koichi Node[c]

[a]Research Institute for Time Studies, Yamaguchi University, Yamaguchi 753-8511, Japan; [b]Life Science Laboratory, Advanced Materials Laboratories, Sony Corporation, 5-1-12 Kitashinagawa, Shinagawa-ku, Tokyo, 141-0001, Japan; [c]Department of Cardiovascular and Renal Medicine, Saga University Faculty of Medicine, Saga 849-8501, Japan; [d]Department of Cell and Developmental Biology, Graduate School of Biostudies, Kyoto University, Kyoto 606-8502, Japan; and [e]Vascular Medicine Research, Brigham and Women's Hospital, Cambridge, MA 02139

Edited* by Joseph S. Takahashi, Howard Hughes Medical Institute, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, and approved July 21, 2010

Grazie per l'attenzione



autismo
"Autismo Tor Vergata"

www.autismotorvergata.it