

DORMIRE NON È COSÌ SEMPLICE

Il Corso per Pediatri di Famiglia

Sabato
12 ottobre 2024

**Best Western Plus
Hotel Villa Tacchi**

Via Dante, 30
35010 Villalta di Gazzo PD

FISIOLOGIA DEL SONNO

OLIVIERO BRUNI

Sapienza

Università di Roma

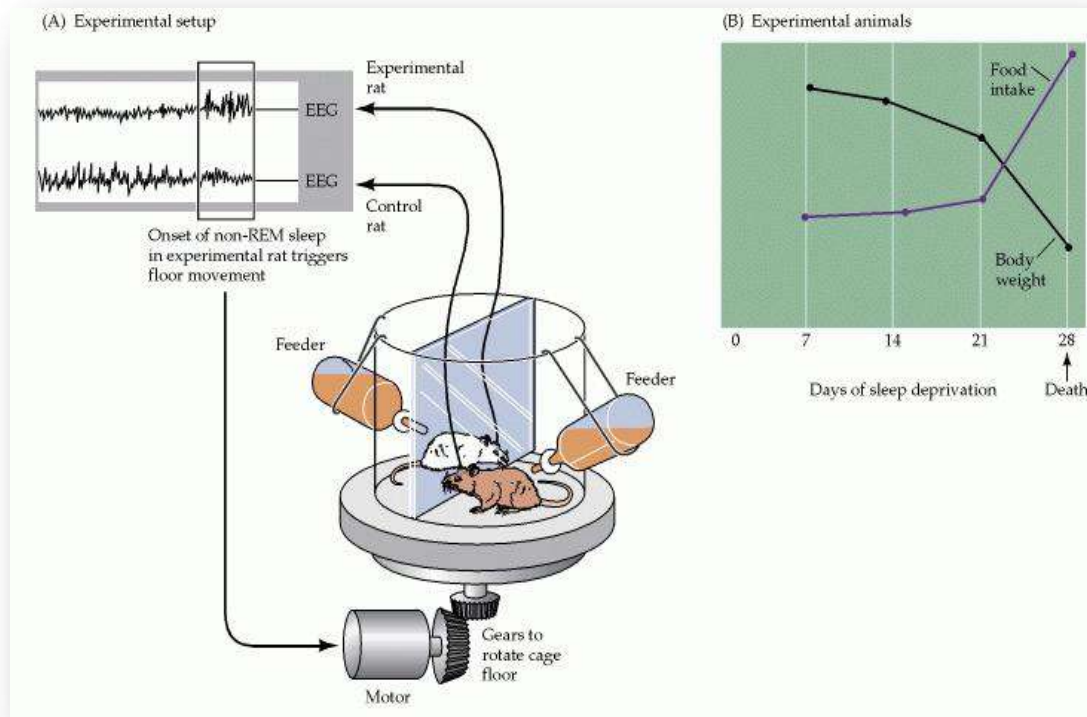
Se il sonno non serve a nessuna funzione vitale, allora è il più grosso sbaglio che l'evoluzione abbia mai fatto.

Allan Rechtschaffen



Il sonno è necessario per la sopravvivenza

- Qualunque siano le ragioni per dormire, nei mammiferi il sonno è evidentemente necessario per la sopravvivenza. Ad esempio, i ratti completamente privati del sonno muoiono in poche settimane

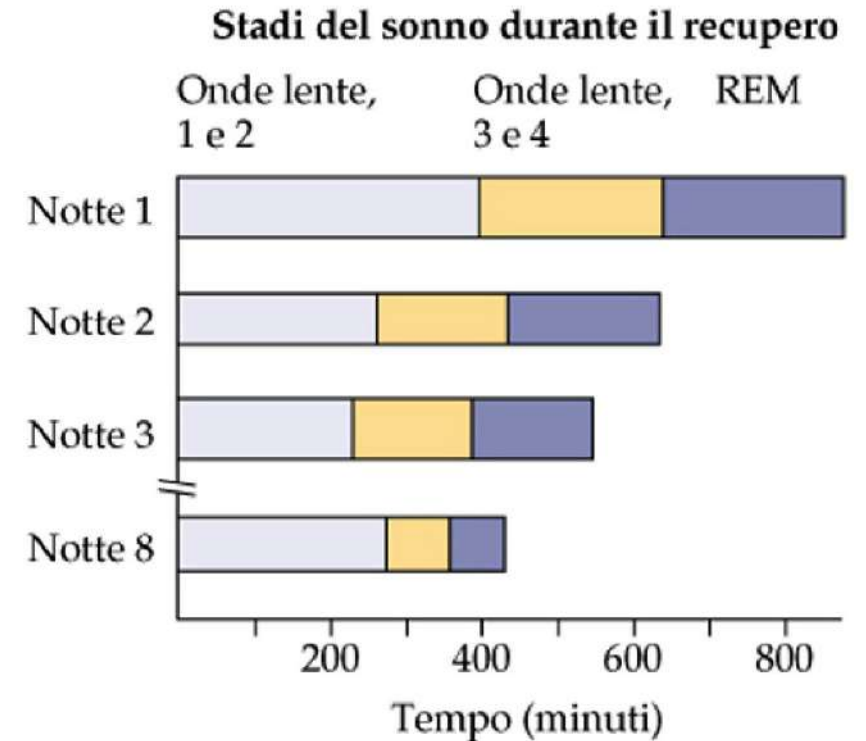


- un ratto sperimentale viene tenuto sveglio perché l'inizio del sonno (EEG rilevato) innesca il movimento del pavimento della gabbia. Il ratto di controllo può quindi dormire in modo intermittente, mentre l'animale da esperimento non può.

Dopo due o tre settimane di privazione del sonno, gli animali iniziano a perdere peso, non riescono a controllare la temperatura corporea e alla fine muoiono.

Randy Gardner

- Nel dicembre 1963/gennaio 1964, il diciassettenne Randy Gardner rimase sveglio per 11 giorni e 24 minuti – *264,4 ore* – battendo il precedente record di 260 ore detenuto da Tom Rounds.
- *fin dal secondo giorno, gravi cambiamenti cognitivi e comportamentali: malumore, problemi di concentrazione e di memoria a breve termine, perfino paranoia e allucinazioni.*
- Subito dopo aver completato il suo record, Gardner ha dormito per 14 ore e 40 minuti, il giorno dopo dormì altre dieci ore e mezza.
- **A detenere il record è attualmente Robert McDonald, che riuscì a rimanere sveglio per 453 ore.**
- Comunque quello di Gardner è stato quello documentato da ricercatori sul sonno (W. Dement)



Storia della medicina del sonno



1809 - Luigi Rolando notò l'ipersonnolenza nei polli dopo la rimozione della parte anteriore del cervello



1875 – Richard Caton scopre l'attività elettrica cerebrale nei conigli e nelle scimmie



1890- Santiago Ramon y Cajal scopre il neurone



1928 - Hans Berger scopre l'EEG nell'uomo



1929 – C. von Economo descrive due sindromi post-virali con eccessiva sonnolenza e insonnia



1933 - Edgar Adrian studia la risposta EEG agli stimoli in sonno e in veglia negli animali



1939 Kleitman dimostra l'esistenza di un orologio biologico endogeno



1953 Aserinski e Kleitman scoprono il sonno REM

La vera ricerca moderna sul sonno inizia con Kleitman

SLEEP

NATHANIEL KLEITMAN

The Department of Physiology of the University of Chicago

In his monumental work on sleep published in 1913 Piéron (104) covered critically and exhaustively the literature on the physiology and pathology of sleep. A good deal of information found in that book has become common knowledge by this time. For this reason I shall limit my review almost exclusively to papers that appeared after 1913. Many papers are of a purely theoretical character, and while some of these will be mentioned, others will be omitted. There will be no intentional omission, however, of any paper which gives experimental or observational data relating to sleep.

A satisfactory short definition of sleep is still lacking. There are a number of conditions accompanying sleep, the so-called concomitants of sleep, and the presence of all or most of these is considered essential in determining whether a certain state may be classed as sleep. The most important of these criteria are: 1, a loss of critical reactivity to events in one's environment; 2, an increased threshold of general sensibility and reflex irritability; and 3, an ability of being aroused or brought back to the state of wakefulness. The term sleep as used in this review will refer to ordinary diurnal sleep, short day naps and similar conditions resembling normal sleep and fulfilling the above mentioned three requirements. It will exclude hypnosis, narcosis and coma.

The contributions to our understanding of sleep may be grouped under the following headings: I, The phenomena that accompany sleep; II, The phenomena that precede sleep; III, The phenomena that follow sleep; IV, The effects of experimental abstention from sleep; V, Diseased conditions where sleep or its disturbances are among the prominent symptoms; VI, Pharmacological agents producing sleep or sleep-like states; and finally, VII, Theories of sleep.

Nel 1929, **Nathaniel Kleitman** pubblica una revisione critica sul sonno (**SLEEP, Physiological Reviews, 1 October 1929, Vol. 9, pp. 624-665**).

Nel 1939 Kleitman pubblicò "***Sleep and Wakefulness as Alternating Phases in the Cycle of Existence***", ritenuto la vera Bibbia del sonno.

In quella edizione egli riassunse 1434 lavori scientifici in francese, inglese, italiano, russo e tedesco.

LA SCOPERTA DEL SONNO REM ATTRAVERSO GLI OCCHI DEL BAMBINO

- Nel 1926 i pediatri M.P. Denisova e N.L. Figurin hanno mostrato che più volte durante il sonno, i bambini presentavano **episodi**, della durata di **10-15** 'ogni mezz'ora, durante i quali la **respirazione e il polso diventavano irregolari e veloci** e i piccoli muscoli presentavano **numeroso contrazioni**.
- *1a descrizione che i movimenti oculari si verificano nel sonno* (De Toni, 1933)
- Nel 1951, Kleitman assegnò a Eugene Aserinsky il compito di osservare i movimenti oculari nei bambini: descrisse **"periodi di motilità"** (contorcimenti o contrazioni delle palpebre) e **"periodi di assenza di motilità"**. La durata media dei periodi di quiescenza è stata di circa 23 minuti e dell'intero ciclo di motilità è stata di circa 50-60 minuti.

wounds projected upon the same cardboard in order to obtain their surface in square centimeters.

This simple method provides a means by objective measurements to make evident changes in the surface of wounds that are not apparent to the naked eye. Figure 1 shows the observations recorded with this method in a man of 42 years of age with hemiplegia and a decubital ulcer over the right buttock. The clinicians who had observed this wound daily had not noticed any remarkable change; however, it is quite obvious that the wound grew larger each time the treatment was changed, and that the use of an antibiotic was followed by a particularly striking enlargement of the lesion. In this instance the procedure of projection and gravimetric planimetry was repeated by different operators and a variation of $\pm 5\%$ was found (indicated by a cross-hatched area on Fig. 1).

Figure 2 shows the same type of observation in a woman with hemiplegia and a decubital ulcer. This patient died from septicemia, and the decubital ulcer worsened with the general condition of the patient.

A method of gravimetric planimetry by standard photographs offers a means to study the course of surface wounds more accurately than by clinical observation or by the pictorial record alone.

References

1. CARRERE, A., and HARTMAN, A. J. *Exptl. Med.*, **24**, 420 (1916).
2. WILLIAMS, R. W., MASON, L. B., and BRADSHAW, H. H. *Factors Affecting Wound Healing*. *Surg. Forum, Proc. 56th Congr.*, 410 (1950).

Manuscript received April 24, 1953.

Regularly Occurring Periods of Eye Motility, and Concomitant Phenomena, During Sleep¹

Eugene Aserinsky² and Nathaniel Kleitman

Department of Physiology, University of Chicago, Chicago, Illinois

Slow, rolling or pendular eye movements such as have been observed in sleeping children or adults by Pietrusky (1), De Toni (2), Fuchs and Wu (3), and Andreev (4), and in sleep and anesthesia by Burford (5) have also been noted by us. However, this report deals with a different type of eye movement—rapid, jerky, and binocularly symmetrical—which was briefly described elsewhere (6).

The eye movements were recorded quantitatively as electrooculograms by employing one pair of leads on the superior and inferior orbital ridges of one eye to detect changes of the corneo-retinal potential in a vertical plane, and another pair of leads on the internal and external canthi of the same eye to pick up mainly the horizontal component of eye movement. The potentials were led into a Grass Electroencephalograph with the EOG³ channels set at the longest

¹ Aided by a grant from the Wallace C. and Clara A. Abbott Memorial Fund of the University of Chicago.

² Public Health Service Research Fellow of the National Institute of Mental Health.

September 4, 1953



FIG. 1. Sample record exhibiting rapid eye movements in a sleeping subject. RV = vertical leads on right eye; RH = horizontal leads on right eye; RF = right frontal (EEG). Calibration: { 200 μ v for RV & RH } ; paper speed: 10 sec.

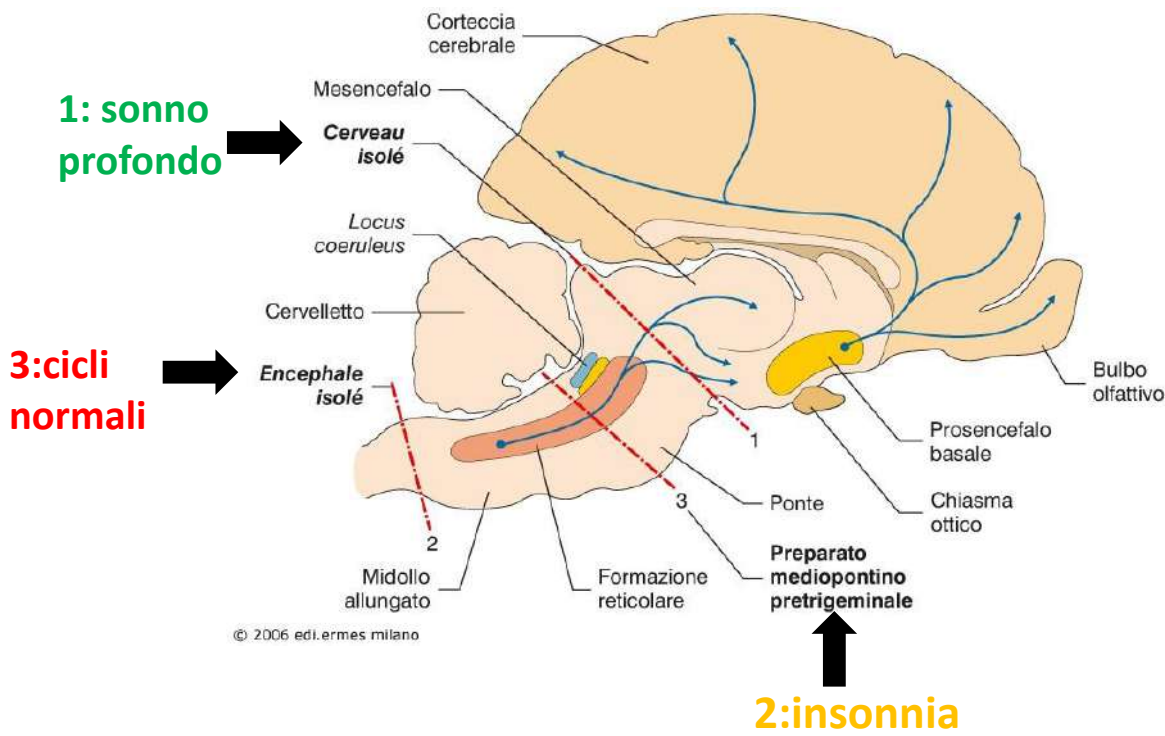
time constant. Brain waves, lid and jaw muscle activity, and electrode movement introduced superfluous potentials which severely hindered the identification of eye movement potentials. To eliminate this difficulty, a monopolar recording was made simultaneously from the frontal area (and occasionally from the anterior temporal area) to be compared with the bipolarly recorded electrooculogram. In this way, the eye movement potential could be recognized easily as a wave in phase on the monopolar and bipolar recordings, but with a potential from 2 to 4 times greater on the latter recording. Note that the gain settings (Fig. 1) for the bipolar recording (RV) and monopolar recording (RF) were adjusted so that an equal excursion of both pens signified that the bipolar potential was actually 4 times greater than the monopolar potential. The criterion for identification of eye movement was confirmed by direct observation of several subjects under both weak and gradually intensified illumination. Under the latter condition, motion pictures were taken of 2 subjects without awakening them, thereby further confirming the validity of our recording method and also the synchronicity of eye movements.

Twenty normal adult subjects were employed in several series of experiments although not all the subjects were involved in each series. To confirm the conjecture that this particular eye activity was associated with dreaming, 10 sleeping individuals in 14 experiments were awakened and interrogated during the occurrence of this eye motility and also after a period of at least 30 min to 3 hr of ocular quiescence. The period of ocular inactivity was selected on the basis of the EEG pattern to represent, as closely as possible, a depth of sleep comparable to that present during ocular motility. Of 27 interrogations during ocular motility, 20 revealed detailed dreams usually involving visual imagery; the replies to the remaining 7 queries included complete failure of recall, or else, "the feeling of having dreamed," but with inability to

³ Electrooculogram.

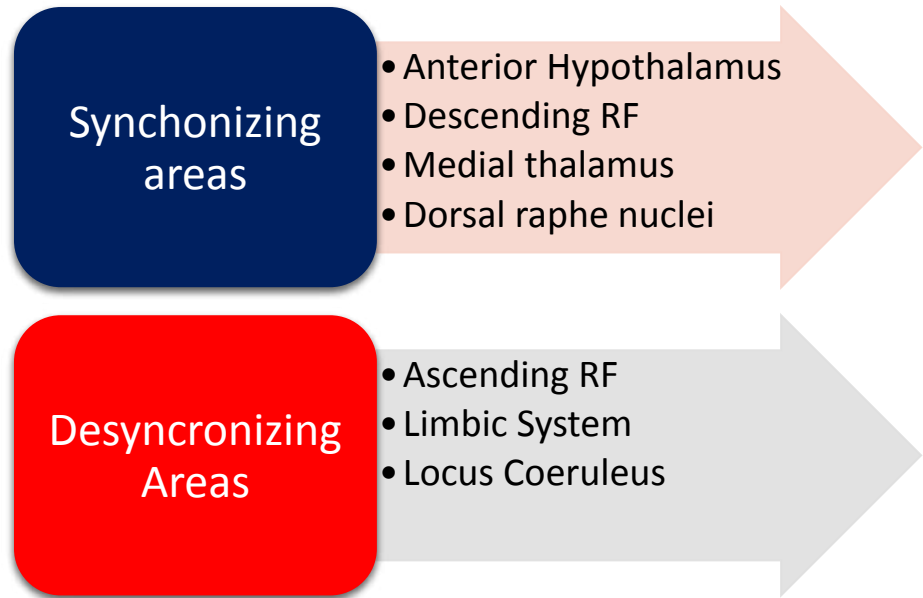
273

Esperimenti neuroanatomici sul sonno (Bremer, Moruzzi e Magoun)

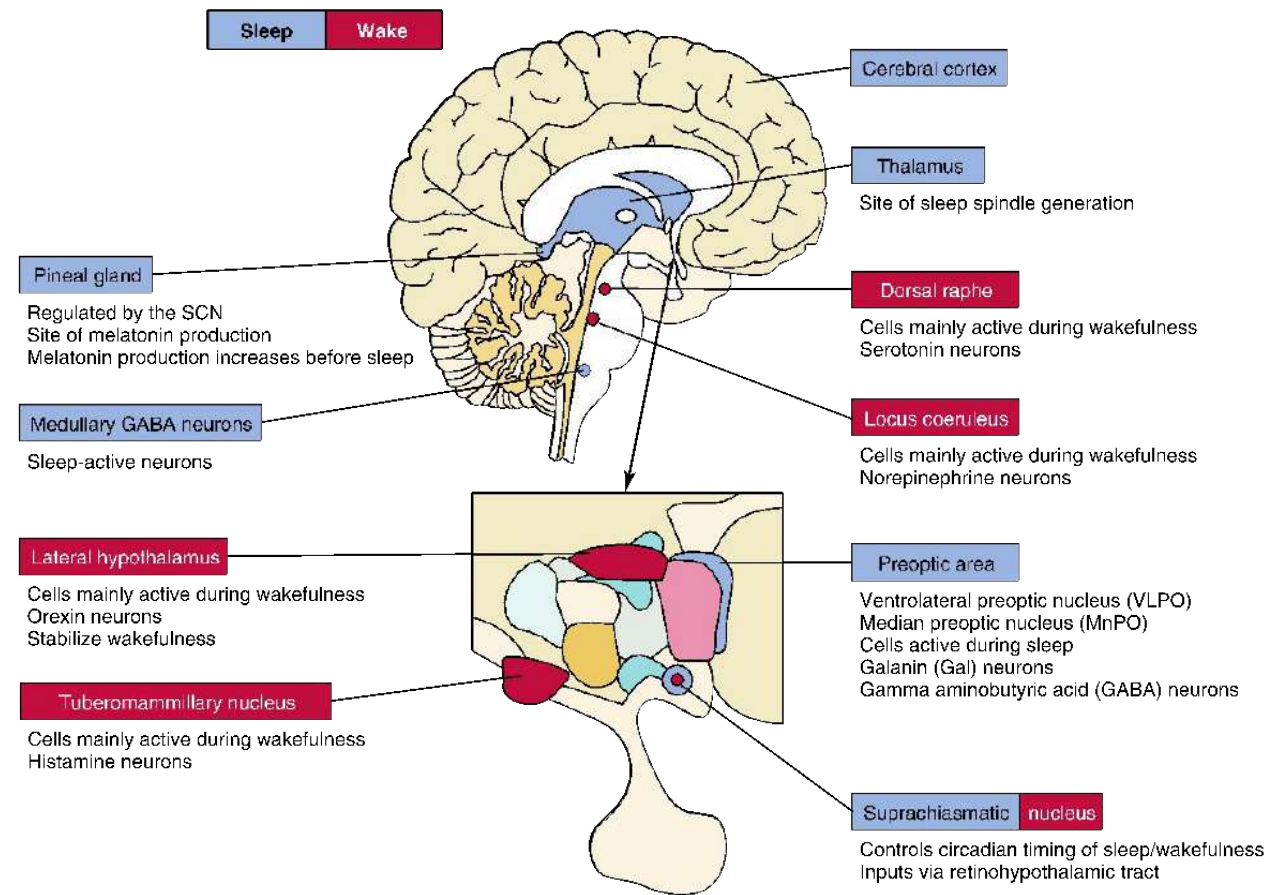
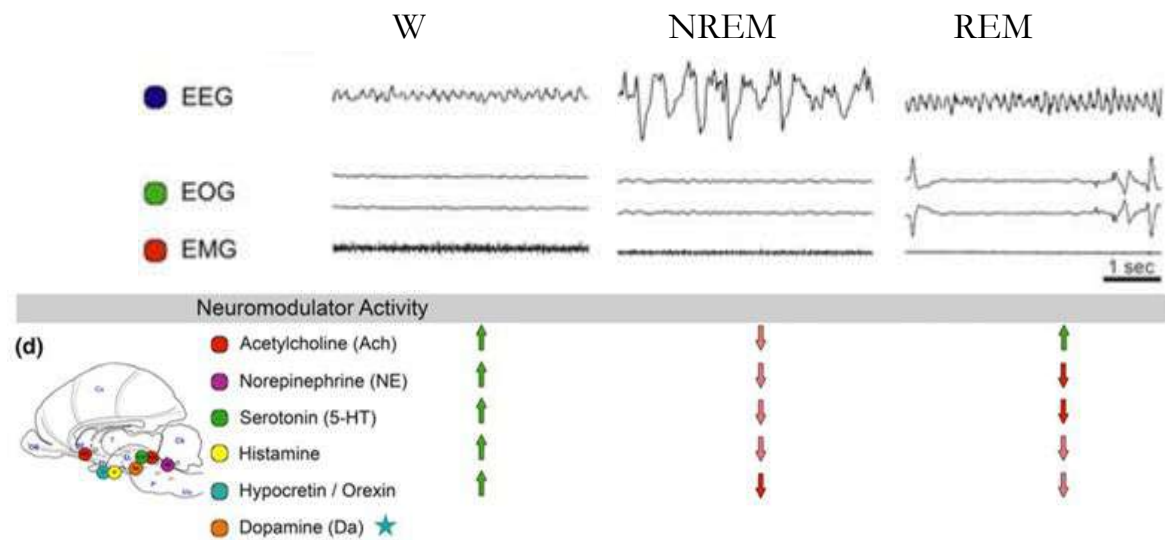
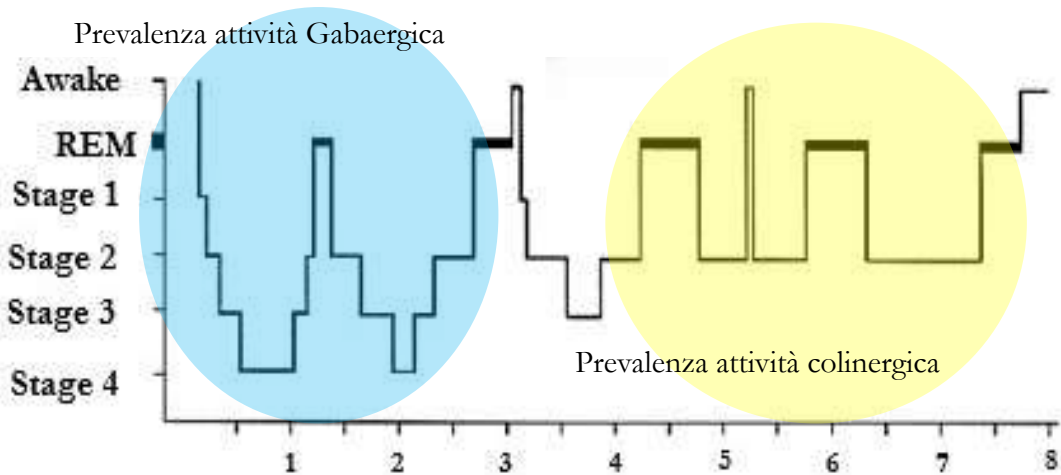


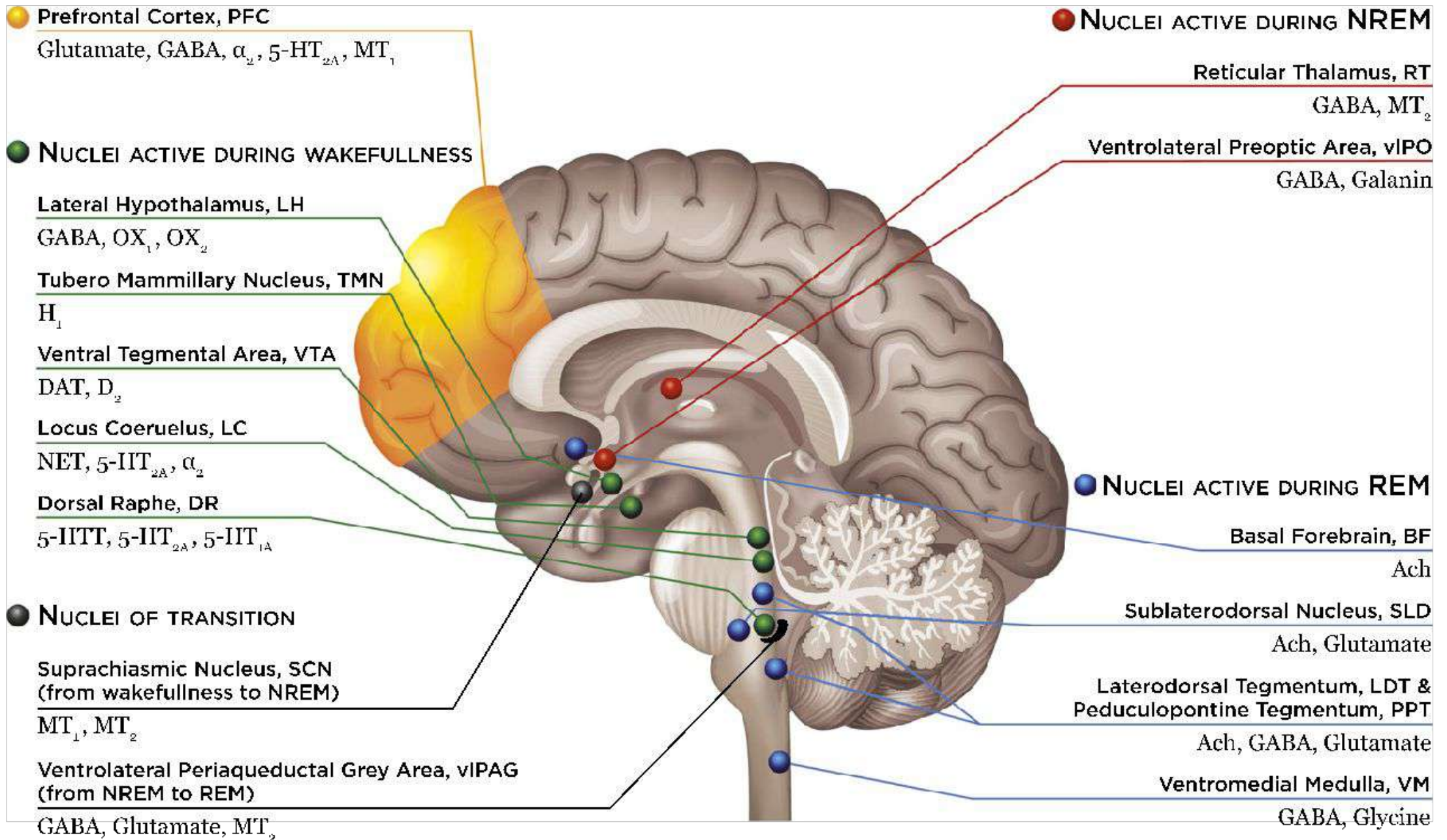
- **1. Sonno come processo passivo (Bremer, 1939):**
 - riducendo le afferenze sensoriali si induce il sonno
- **2. Teoria reticolare – sonno come processo attivo (Moruzzi e Magoun, 1946)**
 - l'attivazione della sostanza reticolare risveglia, le strutture caudali bulbopontine possono indurre sincronizzazione EEG e sonno comportamentale, mentre quelle rostrpontine e mesencefaliche sono responsabili dello stato di veglia

"... le transizioni dal sonno alla veglia o dagli stati meno estremi di rilassamento e sonnolenza alla vigilanza e all'attenzione sono tutte caratterizzate da un'apparente rottura della sincronizzazione della scarica degli elementi della corteccia cerebrale, un'alterazione segnata nell'EEG dalla sostituzione di onde lente ad alto voltaggio con attività veloce a basso voltaggio ..."



Centri responsabili del sonno e della veglia

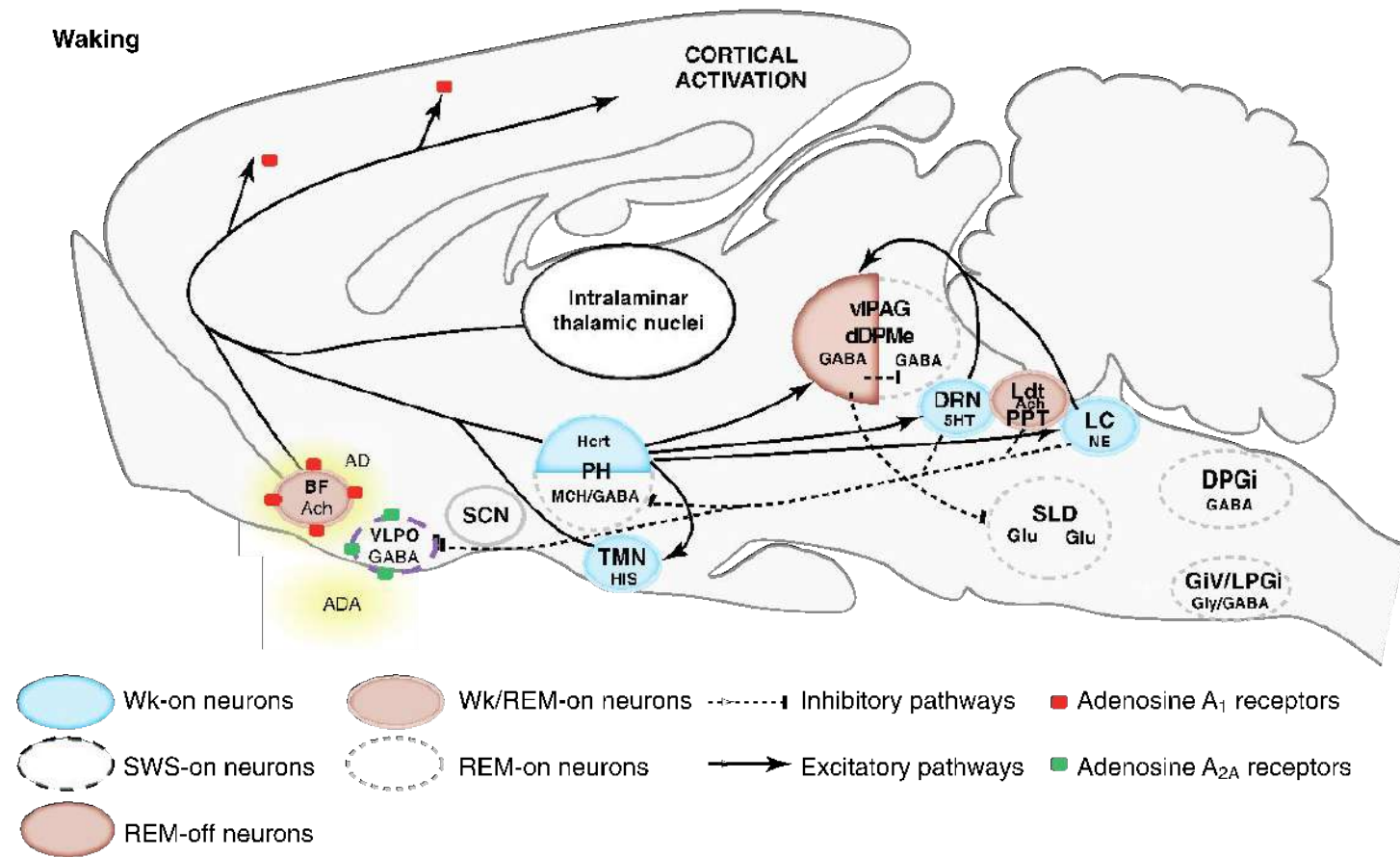




Brain areas involved in the regulation of sleep and wakefulness with their respective receptors

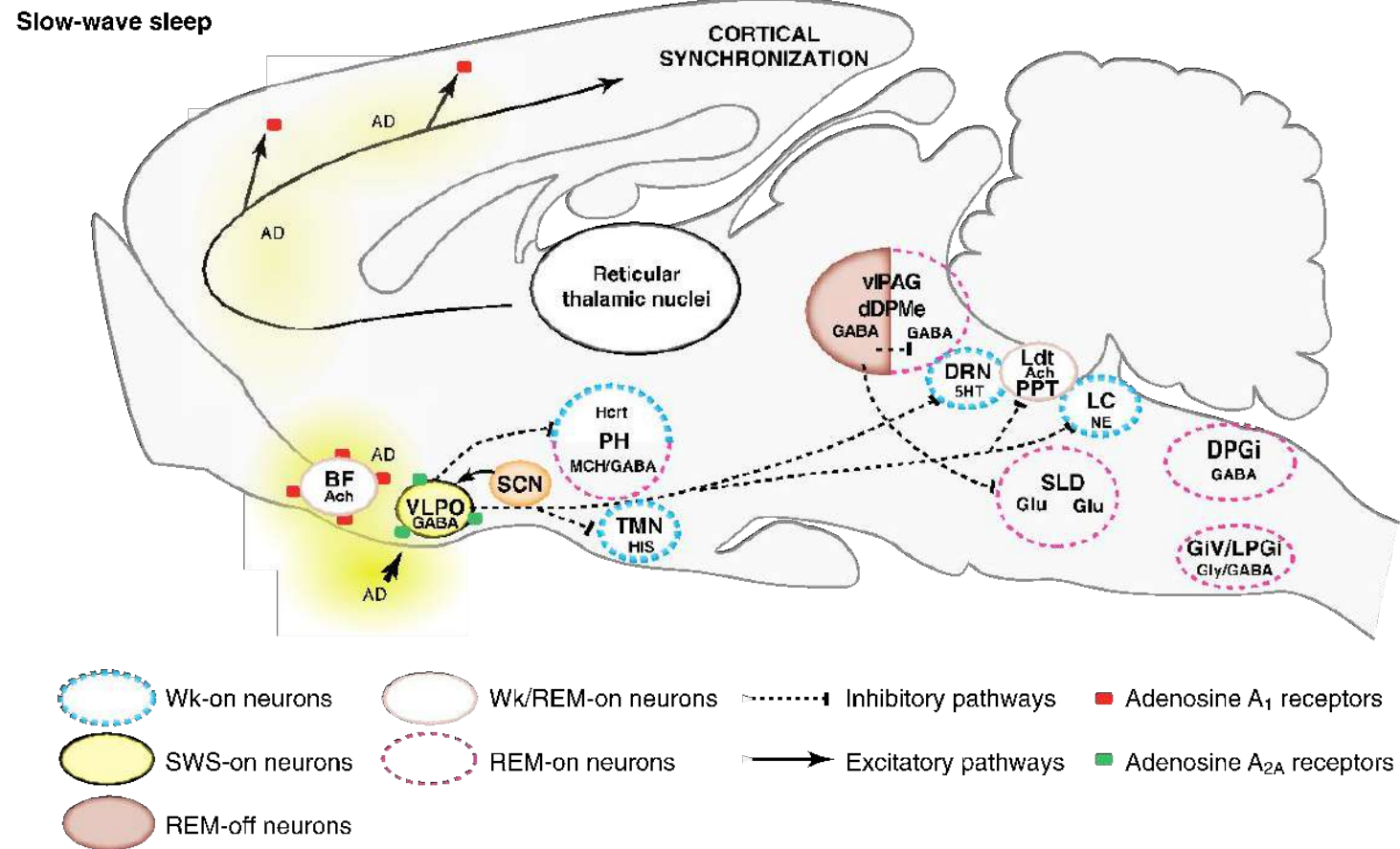
Network responsible for the waking state

- Waking state (Wk-on) neurons activate the cortex either directly or by means of a relay in the intralaminar thalamic nuclei.
- During the waking state, REM-off GABAergic neurons located in the vIPAG and the dorsal part of the deep mesencephalic nucleus (dDPMc) tonically inhibit SLD glutamatergic neurons. These REM-off GABAergic neurons are excited by monoaminergic and hypocretin inputs.



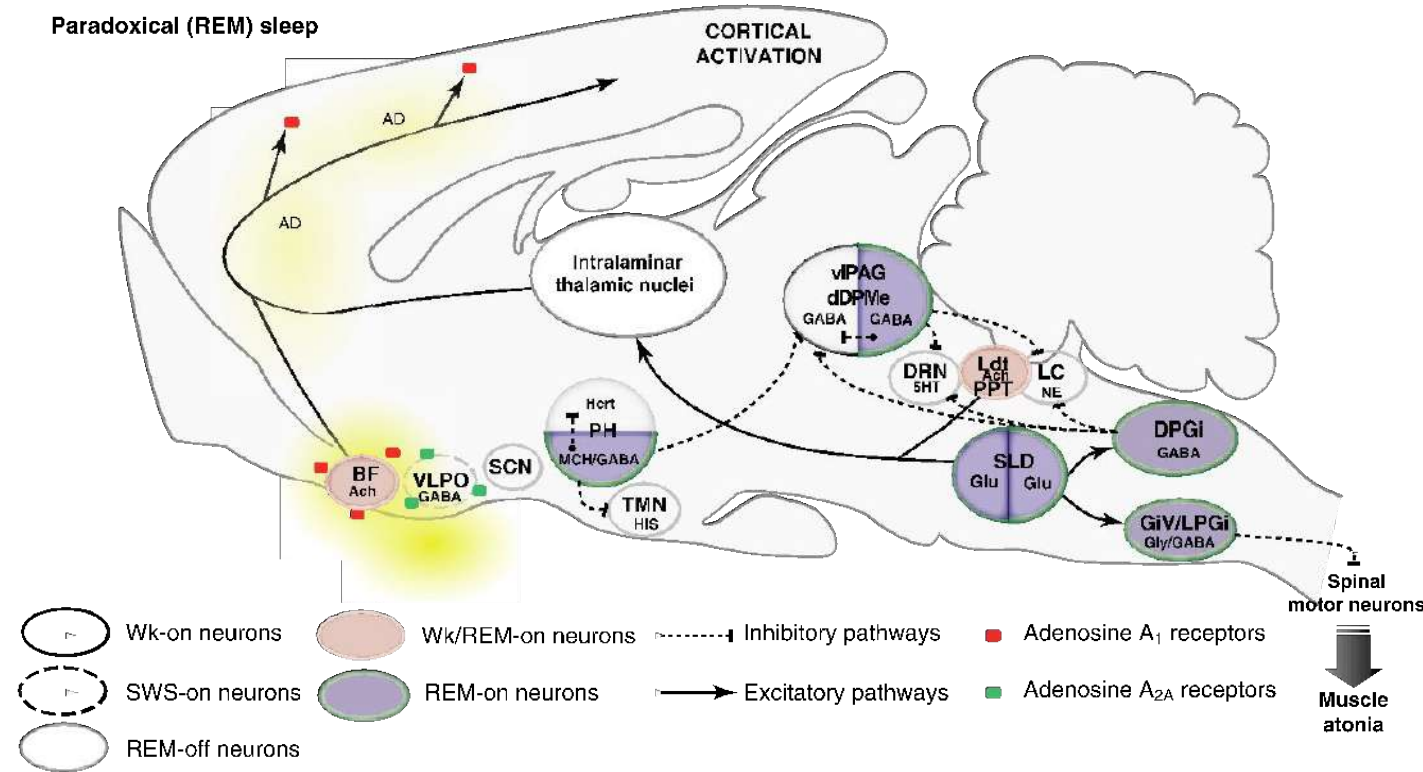
Network responsible for the NREM sleep

- The neurons inducing NREM sleep are localized in the lateral preoptic area and the adjacent basal forebrain
- a cluster of these neurons is localized in the VLPO.
- The GABAergic neurons of the VLPO are active specifically during slow-wave sleep.

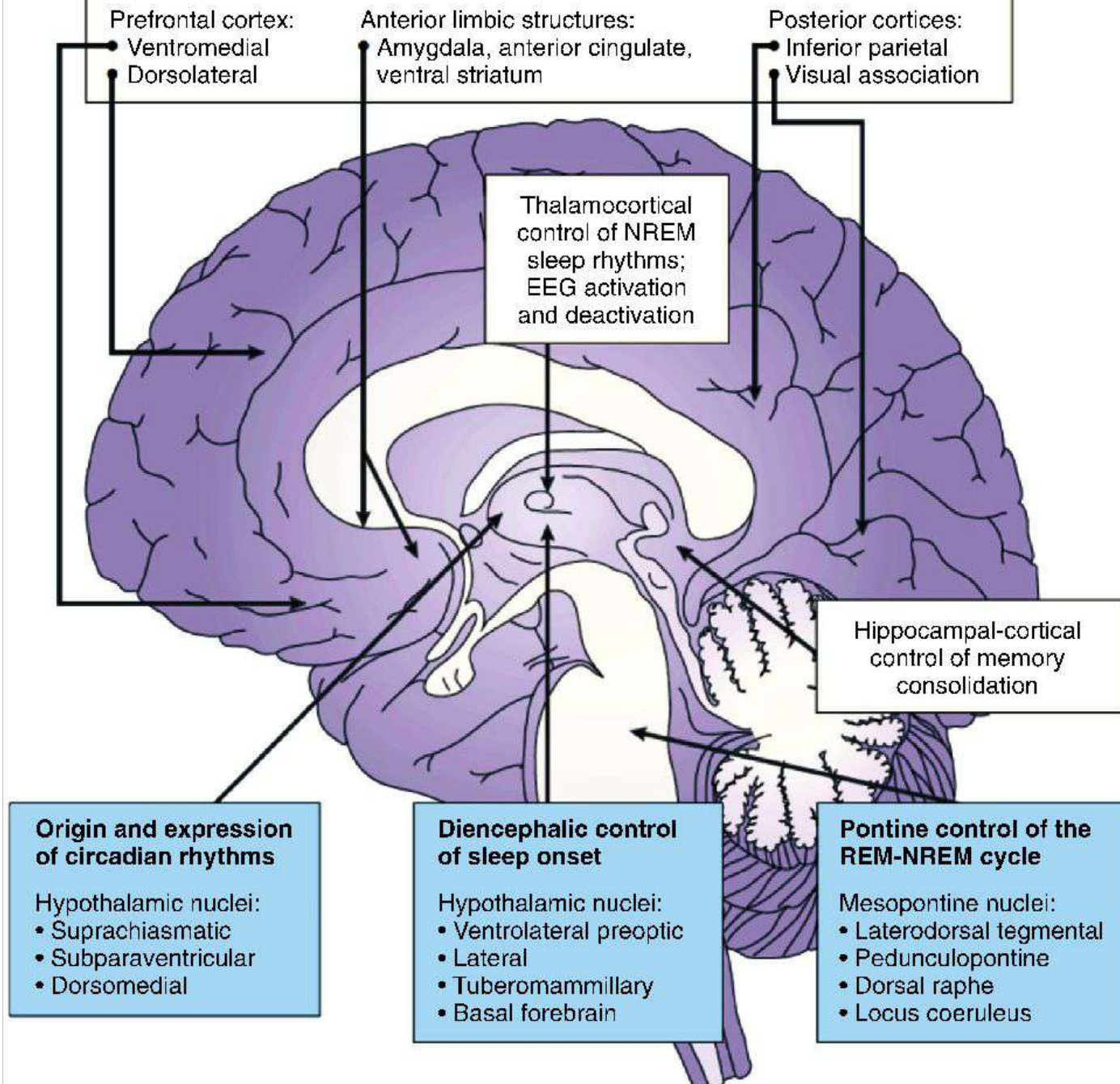


Network responsible for REM sleep

- REM sleep onset is due to the activation of glutamatergic REM-on neurons localized in the SLD
- During wakefulness and NREM sleep, these REM-on neurons are inhibited by a tonic inhibitory GABAergic tone originating from REM-off neurons localized in the vIPAG and the dDPMe.
- The onset of REM sleep is due to the activation by intrinsic mechanisms of REM-on GABAergic neurons localized in the posterior lateral hypothalamic area, the dorsal paragigantocellular reticular nucleus (DPGi), and the vIPAG.
- These neurons also inactivate the REM-off monoaminergic neurons during REM sleep.
- Descending REM-on SLD neurons induce muscle atonia via their excitatory projections to glycinergic premotoneurons localized in the alpha and ventral gigantocellular reticular nuclei
- The exit from REM sleep is due to the activation of waking systems because REM sleep episodes are almost always terminated by an arousal. The waking systems inhibit all GABAergic REM-on neurons

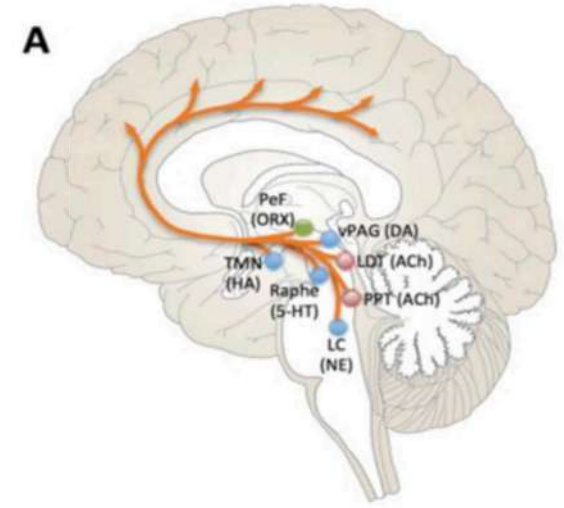


Forebrain areas key to the neuropsychology of dreaming



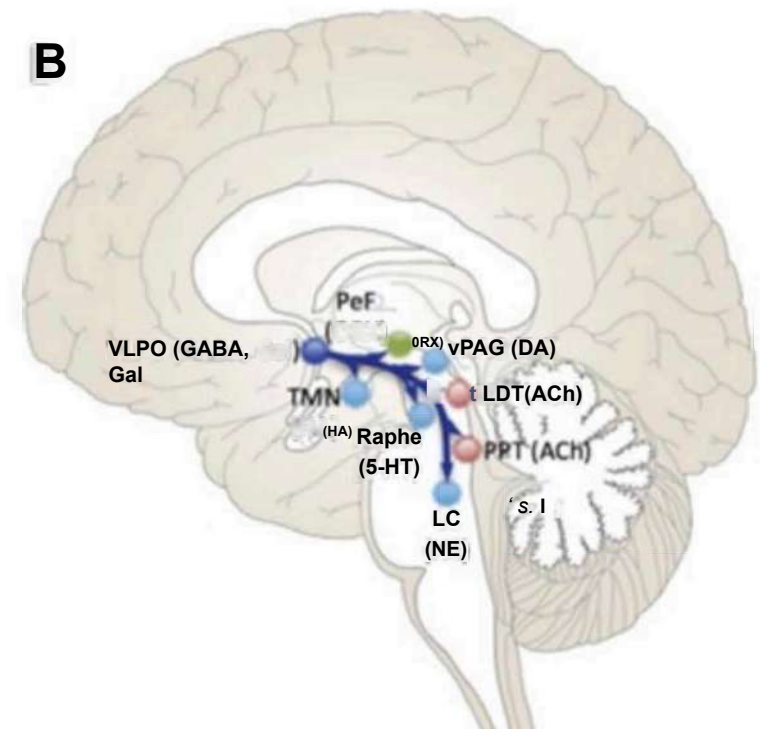
Le basi neuroanatomiche della veglia

- Lo stato di veglia è sostenuto da un sistema di attivazione ascendente, con due componenti:
 - una colinergica che proietta sul talamo,
 - una monoaminergica (noradrenalina, serotonina, dopamina, istamina) che proietta sull'ipotalamo dove riceve anche segnali da neuroni peptidergici (orexina e melatonina) a loro volta influenzati da afferenze attivanti di neuroni colinergici e GABAergici

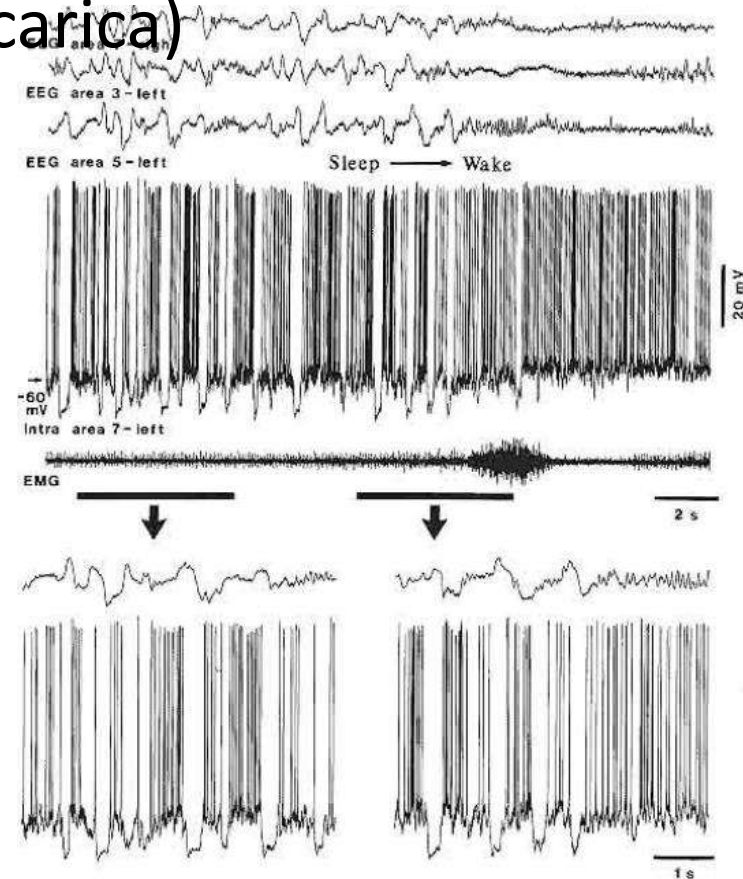


Le basi neuroanatomiche del sonno

- Il processo S (sonno) origina da neuroni dell'area preottica dell'ipotalamo ed è influenzato anche da afferenze sullo stato dell'organismo, dall'assetto emotivo e dallo stato cognitivo generale.
- Il sistema S comprende neuroni che a intermittenza attivano le fasi REM / NREM, inviando segnali al tronco inferiore e al midollo spinale per indurre atonia muscolare e ai sistemi autonomi e corticali

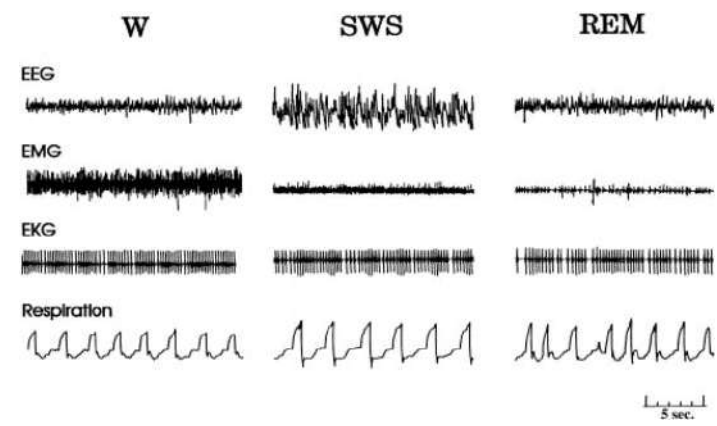
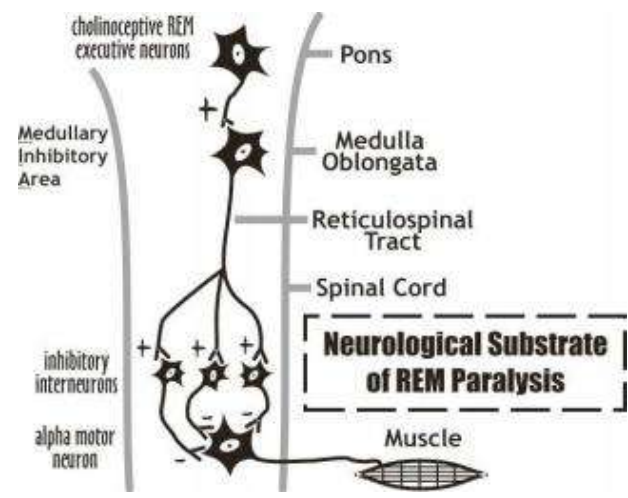


Il sonno è un fenomeno attivo (i neuroni non si spengono nel sonno, cambia la modalità di scarica)



Slow Oscillation

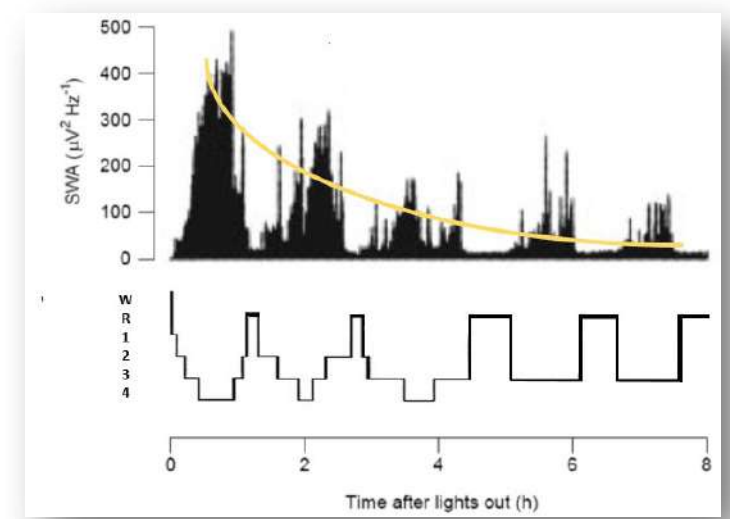
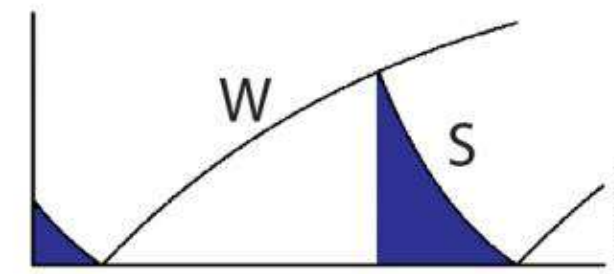
Tono Muscolare



REM □ Inibizione motoneuroni spinali

Omeostasi del sonno

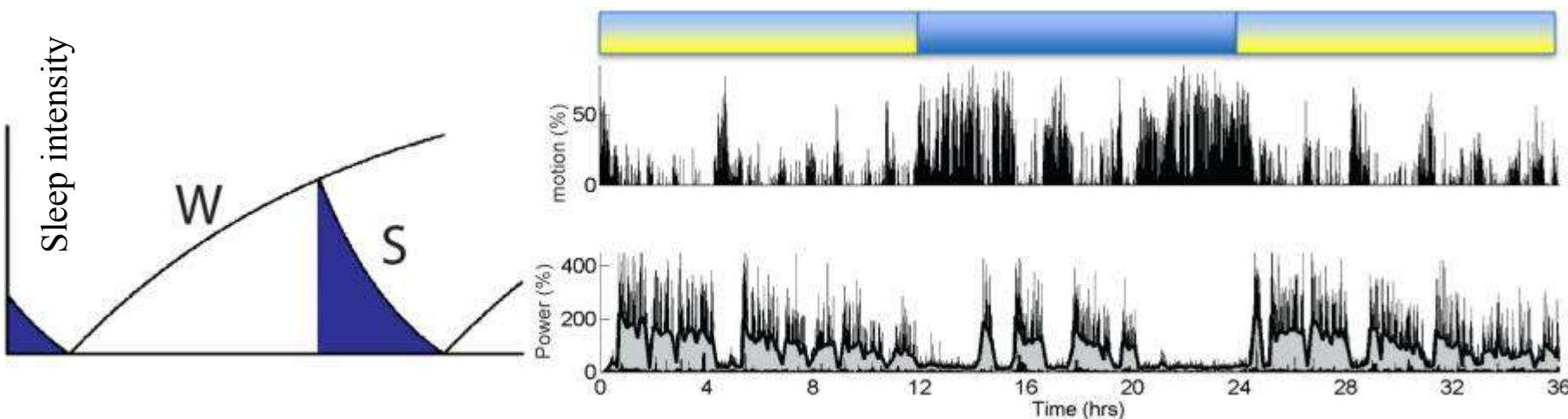
L'intensità del sonno si riflette nella SWA 0.5-4 Hz del sonno NREM.



SWA aumenta in funzione della durata della veglia che precede il sonno, è massima nelle prime fasi di sonno

Omeostasi del sonno

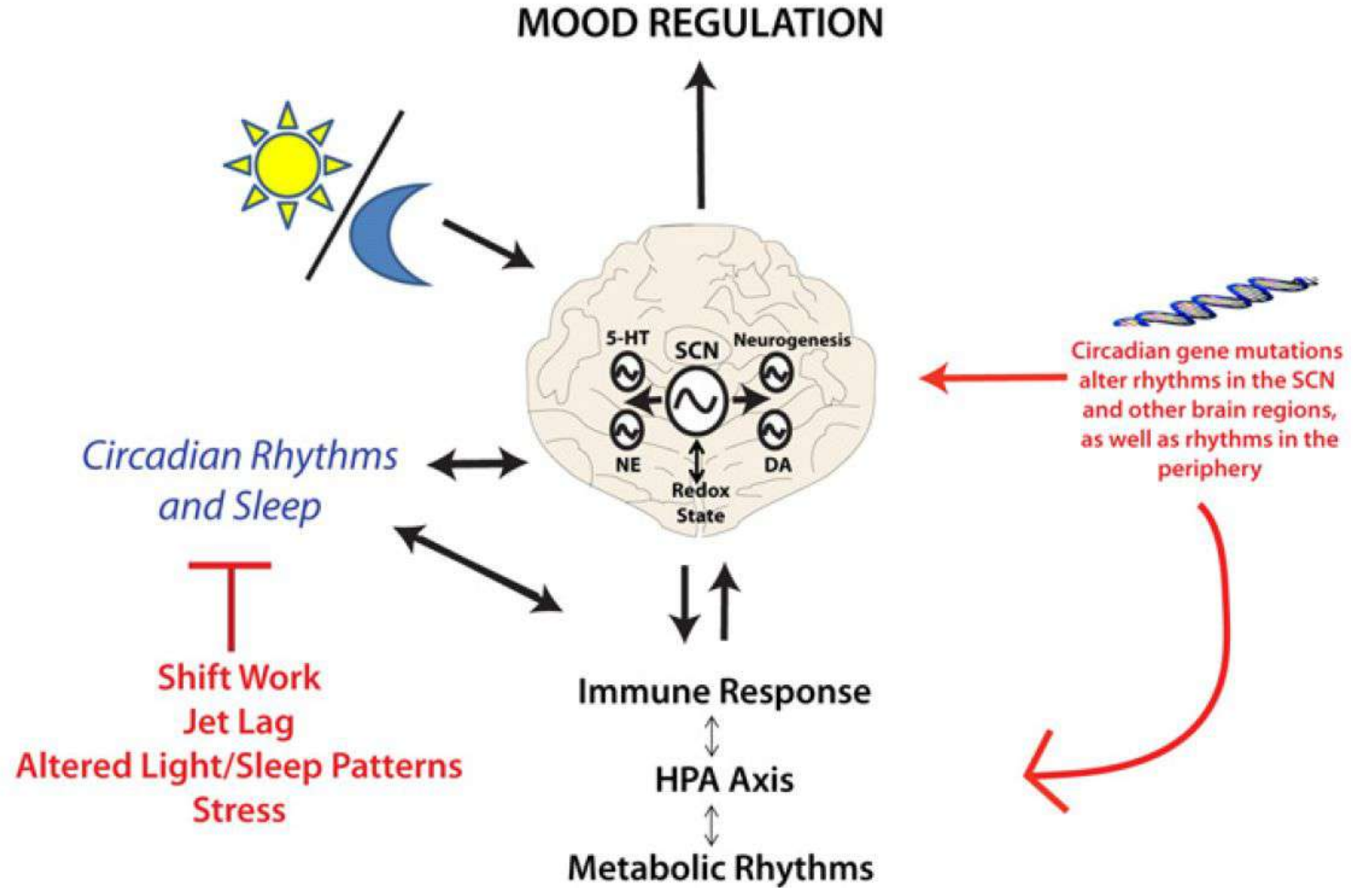
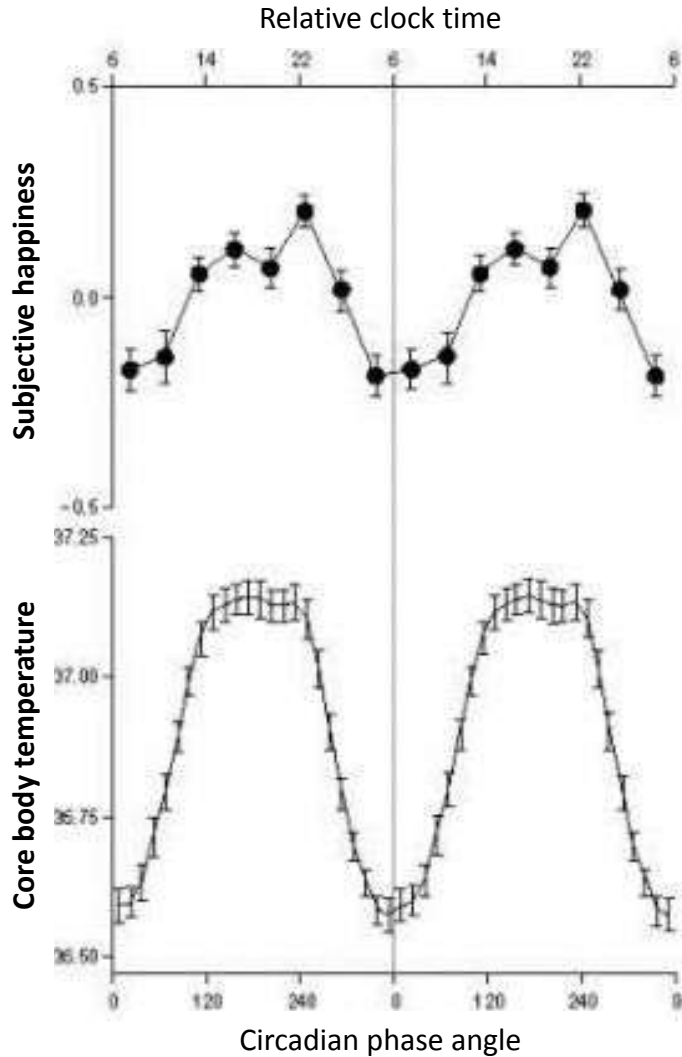
L'intensità del sonno si riflette nella SWA (slow wave activity) del sonno NREM. La SWA è la potenza spettrale dell'EEG nel range 0.5-4 Hz.



- SWA aumenta in funzione della durata della veglia che precede il sonno
- SWA è massima nelle prime fasi del sonno, aumenta dopo privazione e diminuisce dopo il sonno pomeridiano
- I meccanismi che regolano l'omeostasi sono solo parzialmente noti



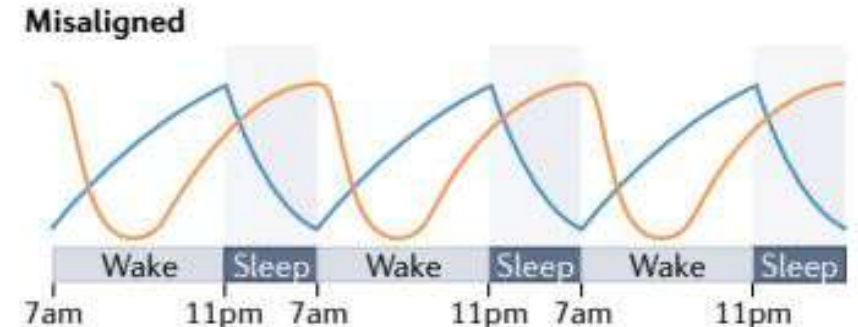
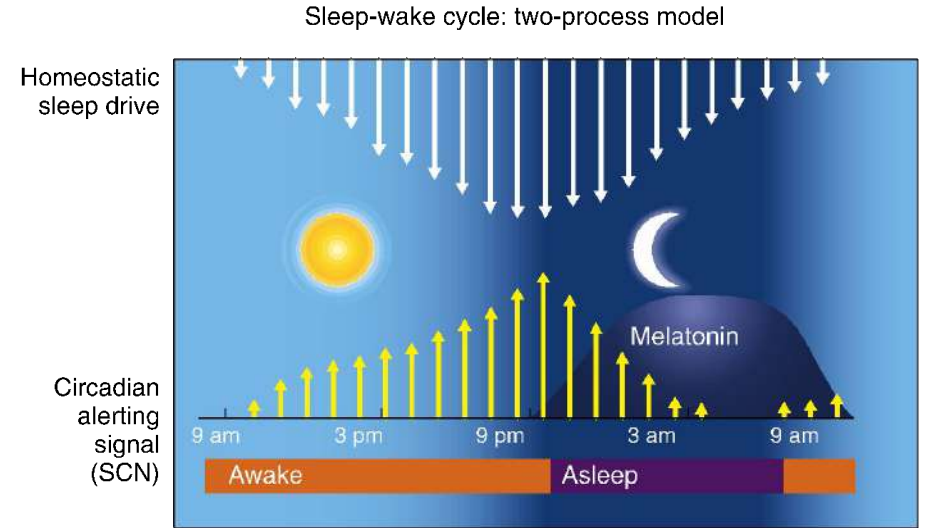
Regolazione circadiana del tono dell'umore

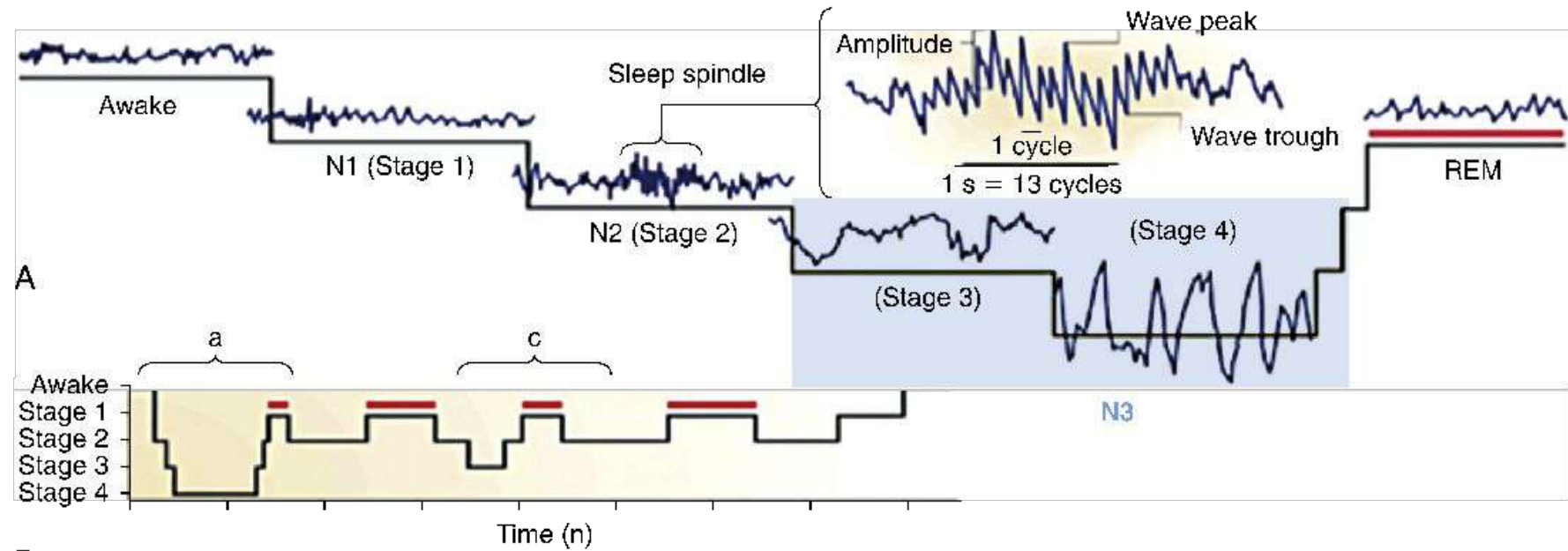


Interazione fra processo omeostatico e processo circadiano

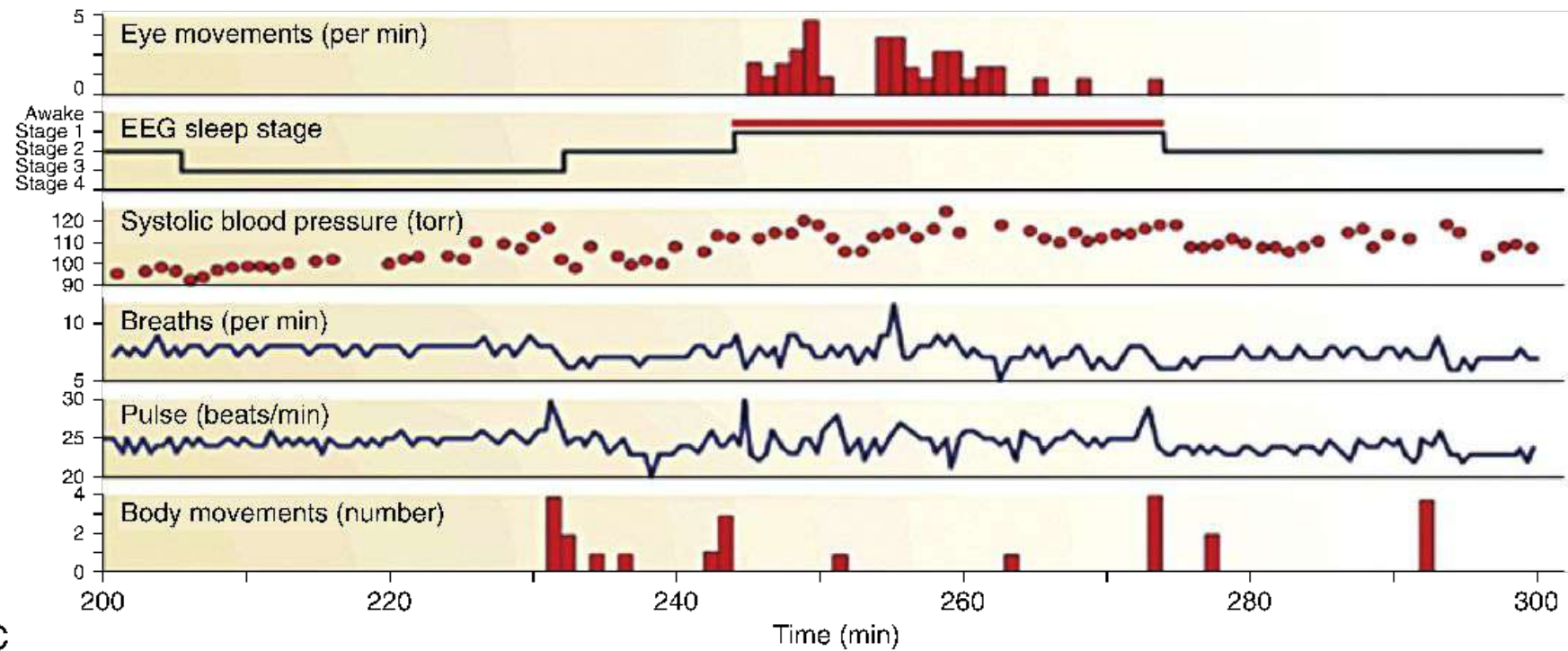
L'interazione fra processo omeostatico e ritmo circadiano, è mediata dal ciclo luce-buio e permette la regolare successione del ritmo sonno-veglia

Process S	Sleep homeostat	Effects depend on the amount of prior wakefulness.
Process C	Circadian rhythmicity	Effects depend on time of day, irrespective of the presence of sleep or wakefulness, and is generated by a pacemaker in the suprachiasmatic nuclei (SCN) of the hypothalamus.
Modulating factors	Can synchronize or desynchronize systems	Light, body position, stress, food intake, and exercise can affect the patterns of pituitary hormone release.



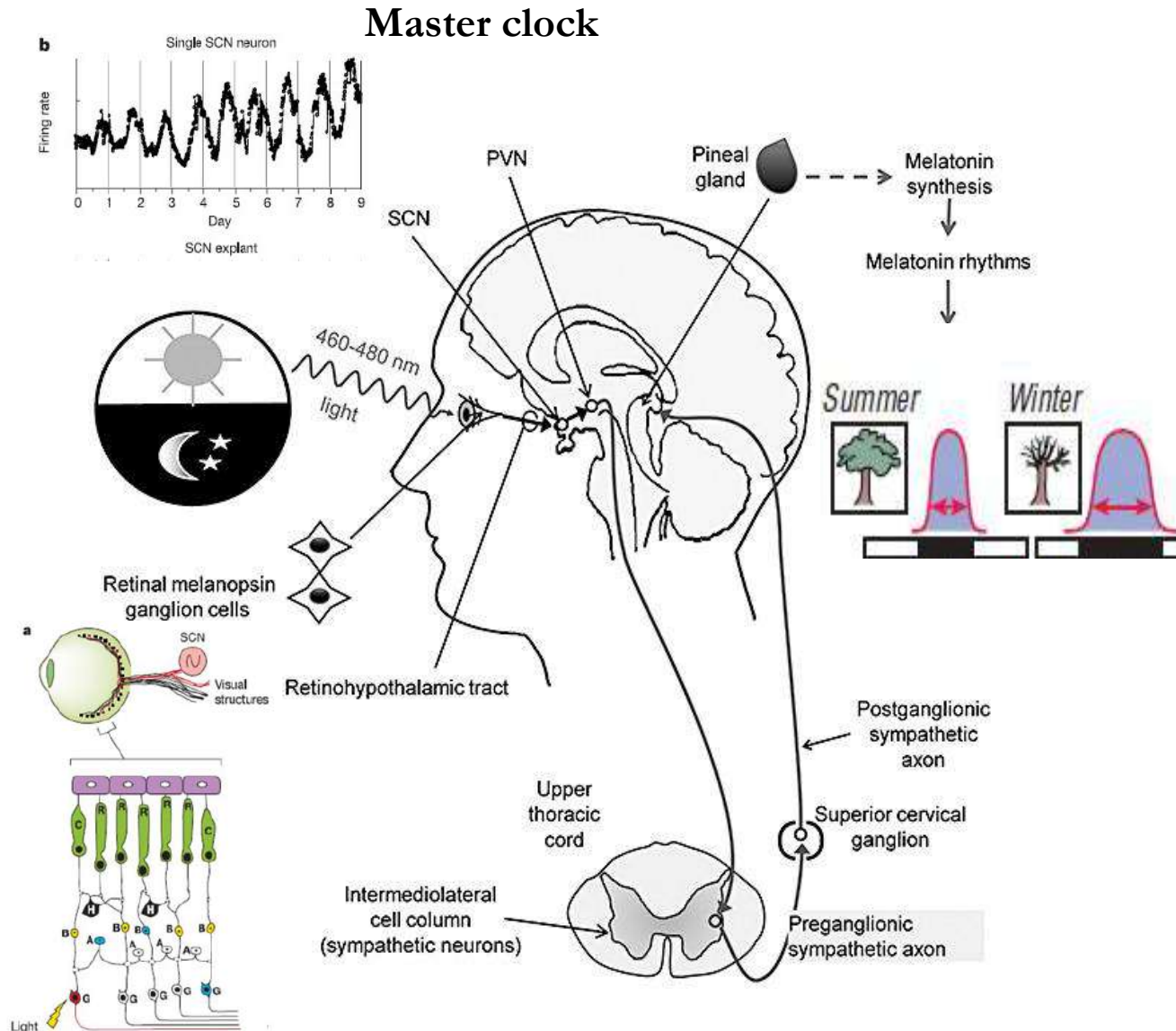


B



C

Regolazione Circadiana del sonno



Modified from Tan et al 2011

Hickie et al. BMC Medicine 2013

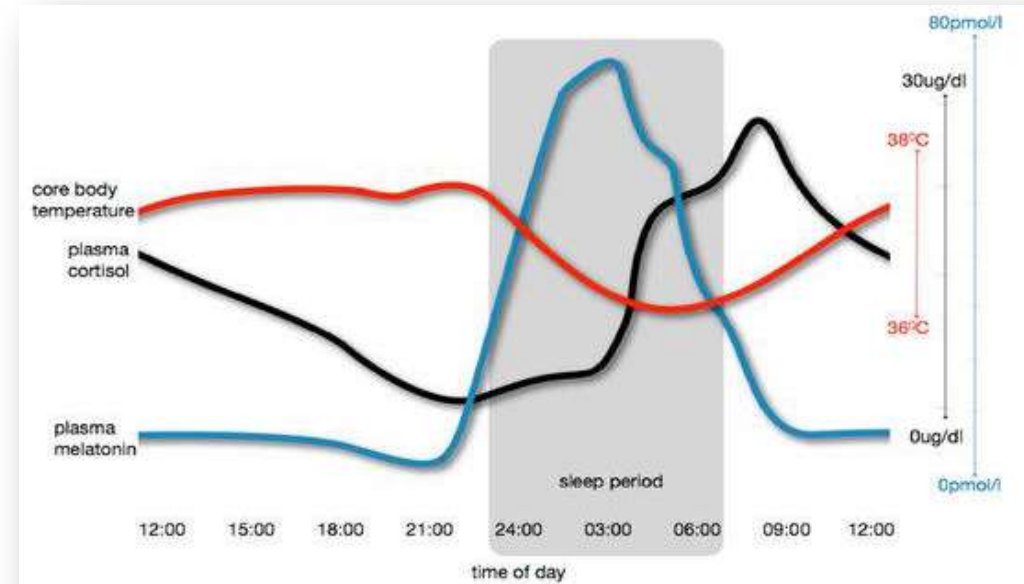
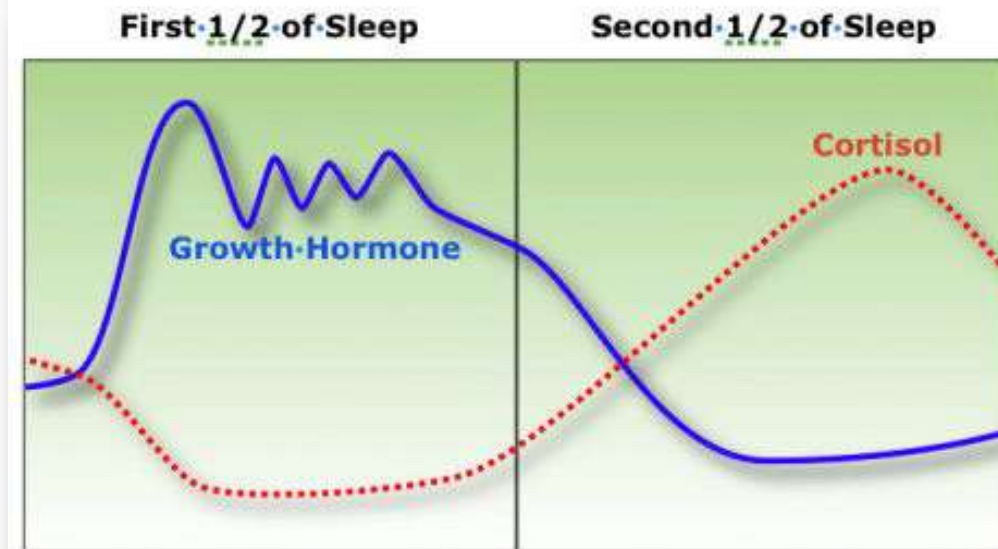
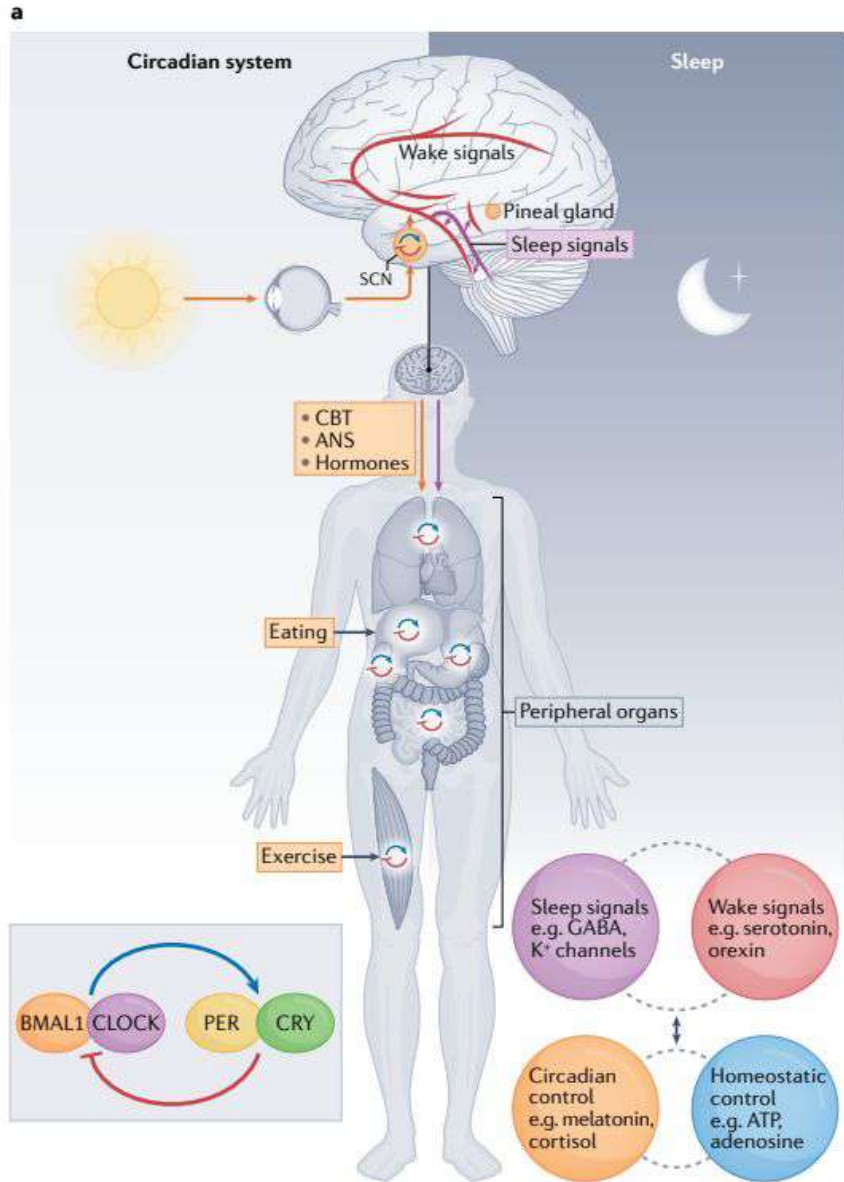


Figure 3: The normal synchronous relationships between sleep and daytime activity and varying levels of cortisol, melatonin and body temperature

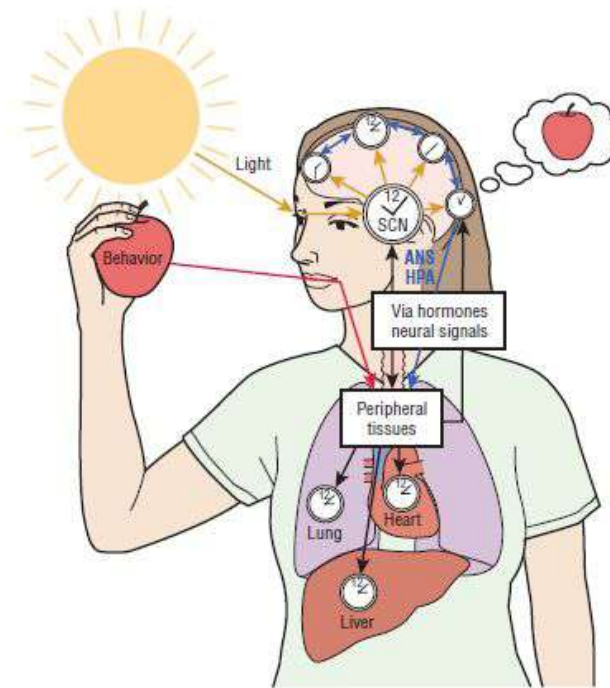


Regolazione circadiana del sonno: i geni "clock"



Lane et al., Nature Reviews Genetics (2022)

La vita sulla terra utilizza un substrato di oscillatori molecolari incorporati, che cambiano continuamente (se vengono forniti energia e sostanze nutritive) lo stato interno del sistema con un periodo di ~24 ore (Bernard C. 2020)



Rosenwasser and Turek

clock genes



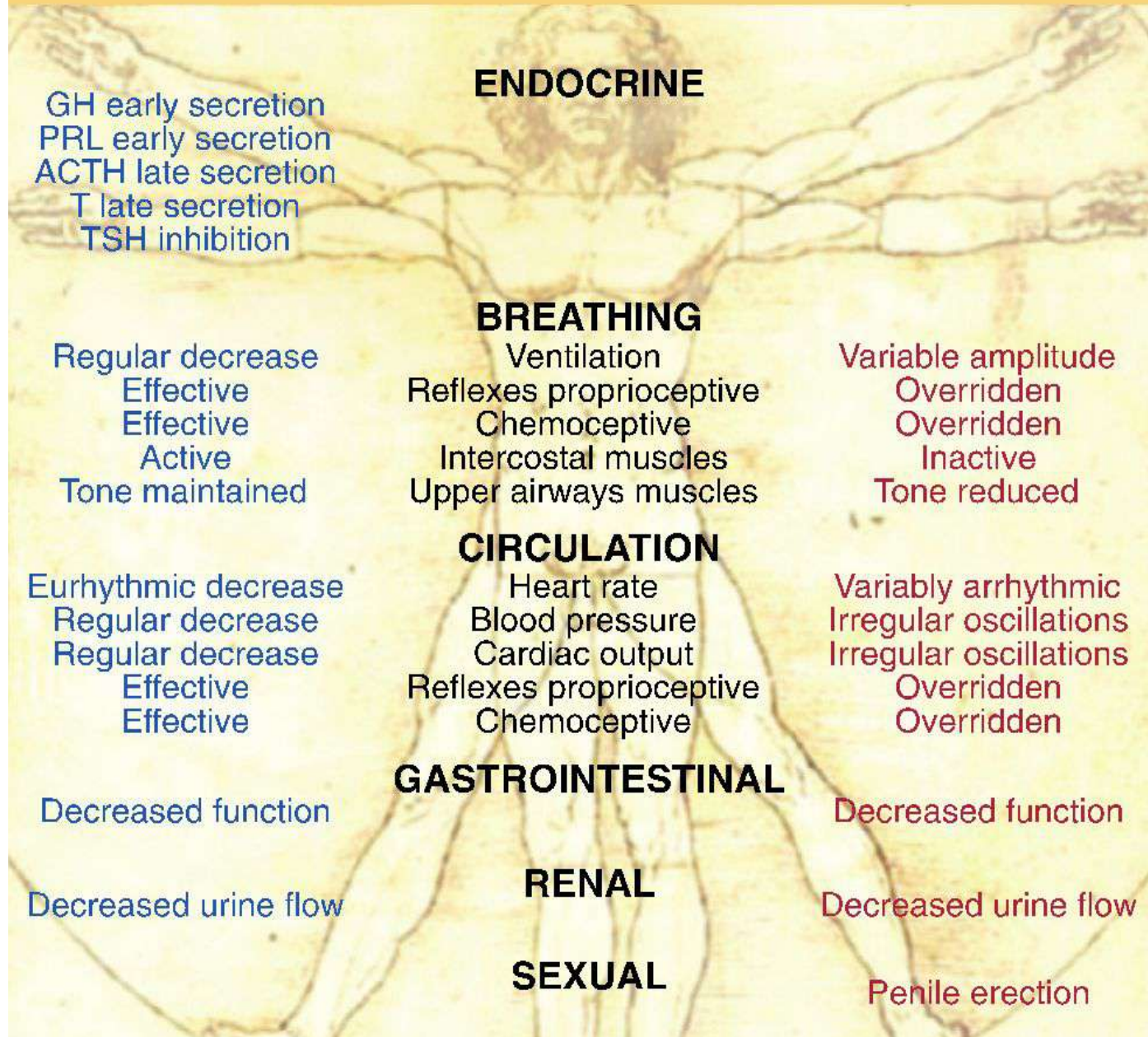
2017 NOBEL PRIZE IN PHYSIOLOGY OR MEDICINE

PHYSIOLOGIC REGULATION IN SLEEP

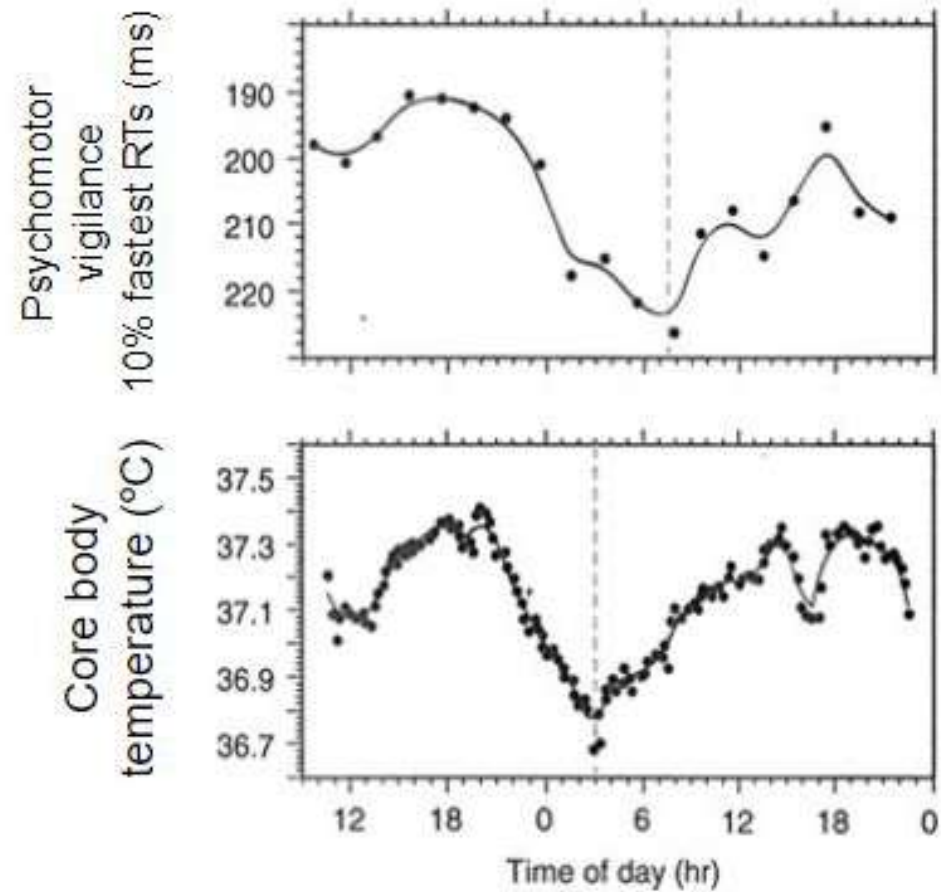
NREM

FUNCTIONS

REM



Ritmo circa-semidiano della vigilanza



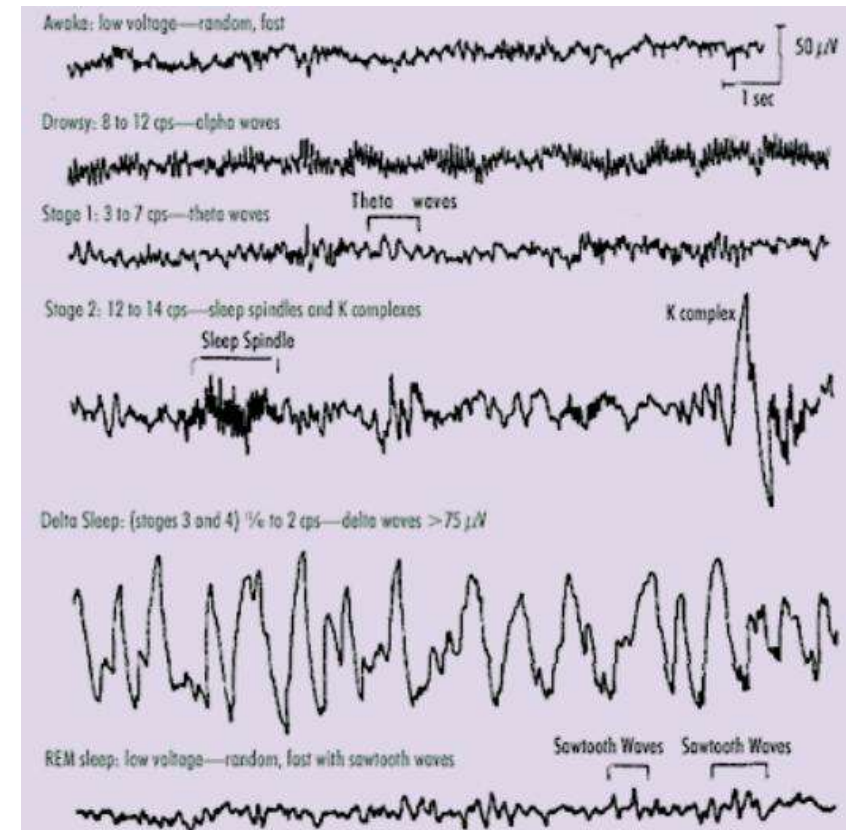
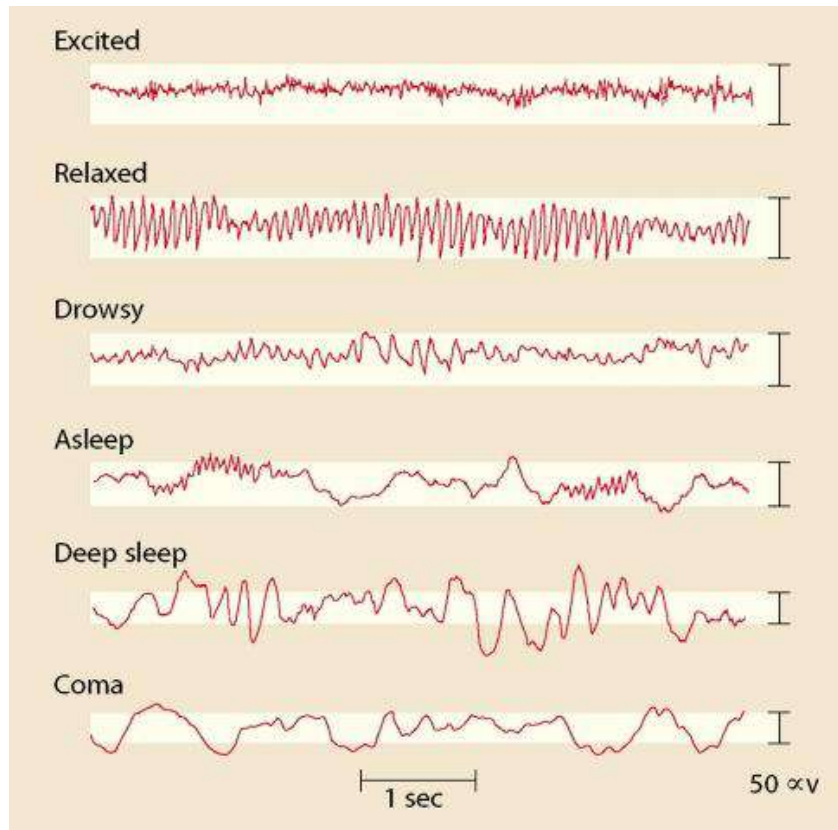
Van Dongen and Dinges 2005

EEG

Hans Berger
(1873 – 1941)

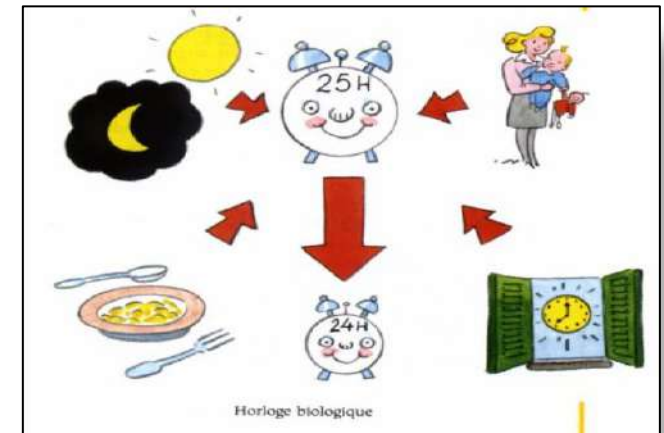
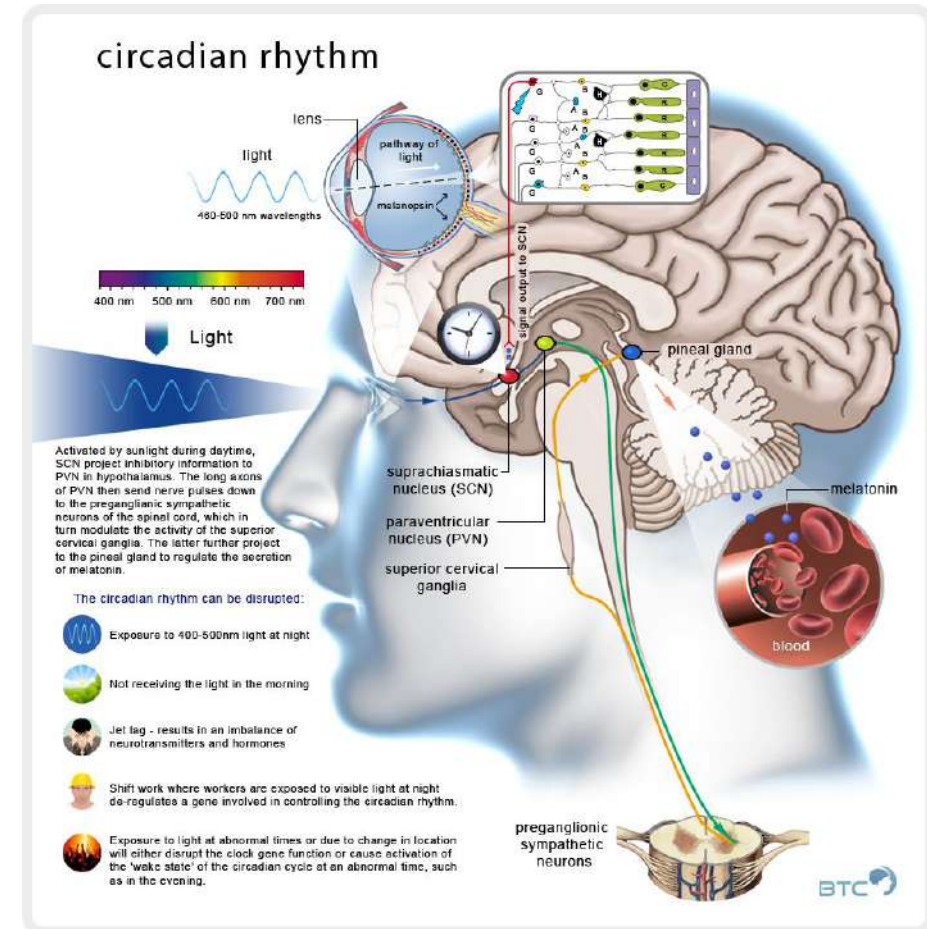


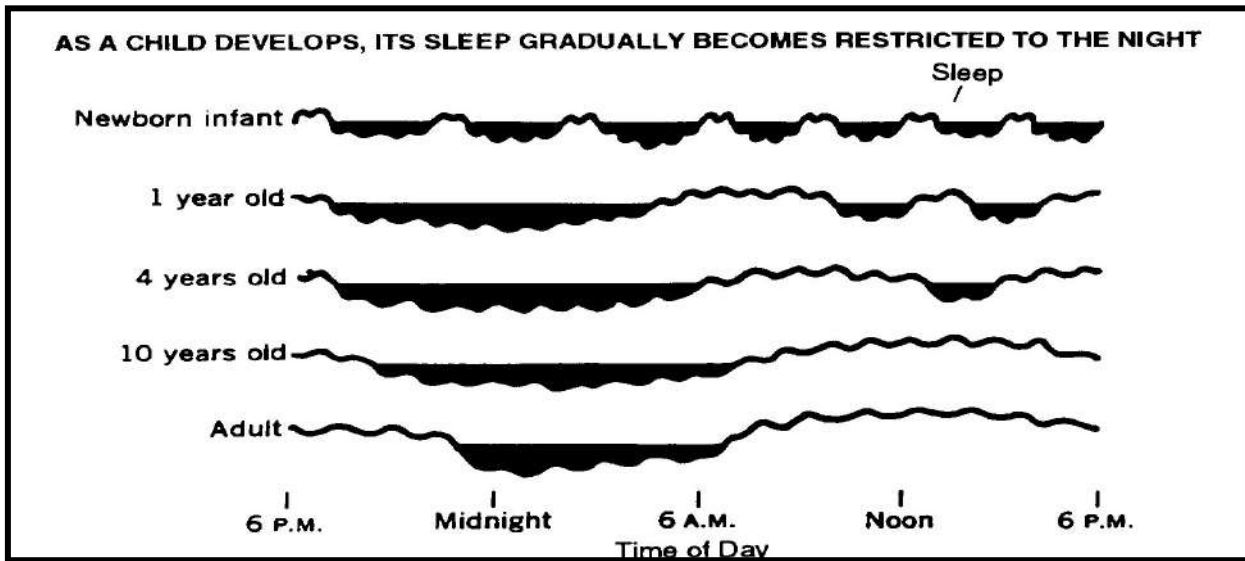
I potenziali dell'elettroencefalogramma sono buoni indicatori dello stato di vigilanza e permettono di stadiare il sonno



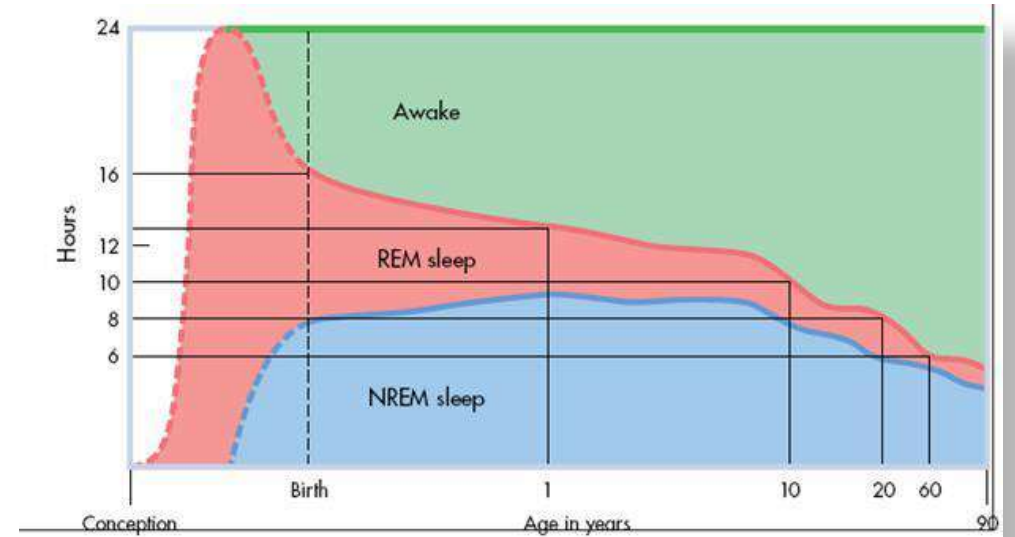
SVILUPPO DELLA RITMICITA' CIRCADIANA NELL'INFANZIA

- Il sonno non è statico, ma subisce un continuo cambiamento dalla vita fetale a quella adulta ed è più rapido nei primi 6 mesi di vita
- Il ritmo circadiano di **veglia** è presente a **45 giorni** [Mc Graw et al., 1999]
- Il ritmo circadiano di **sonno** è evidente da **4-8 sett. di età** [Pollak, 1994]
- Il ritmo circadiano endogeno degli esseri umani è vicino a 25 h ma rientra nel periodo di 24 ore in funzione dei cosiddetti zeitgebers.
- I ritmi della temperatura e del cortisolo emergono nei neonati a termine tra 8 e 16 settimane (Mirmiran, 2003)
- **Maturazione dei ritmi di secrezione della melatonina nei primi 3 mesi (Rivkees, 2003)**
- Entro 12-14 settimane di età lungo periodo di sonno notturno e periodi di sonno più brevi durante il giorno e 3 ore di veglia che precedono il periodo di sonno notturno [Herman, 2005].
- **A 6 mesi di età**, i bambini mostrano uno **schema circadiano** con periodo, ampiezza e attività di fase **simili a quelle di un adulto**. [Herman, 2005]





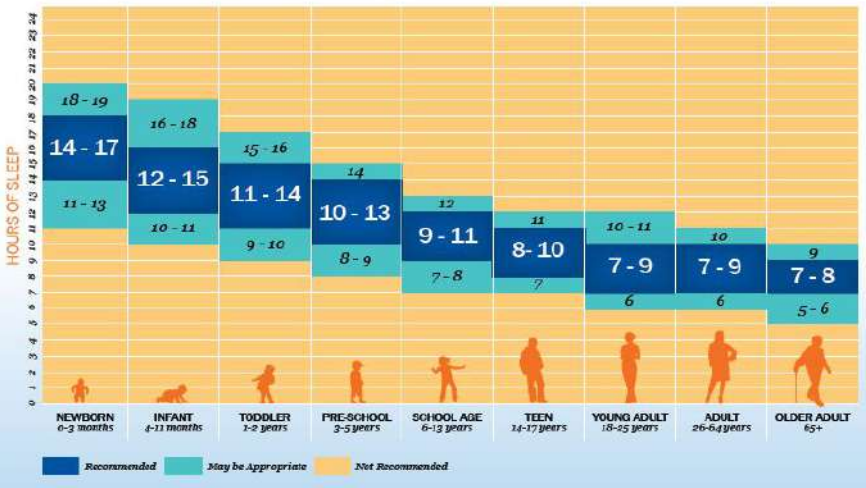
Sviluppo delle fasi di sonno



- **2-3 mesi**
 - Secrezione MLT, meccanismo omeostatico del sonno, maturazione EEG (Roffwarg, 1966; Sheldon, 1996; Curzi & Challamel, 2000; Jenni et al, 2006)
- **3-5 anni**
 - Scomparsa sonnellini, redistribuzione NREM (Sheldon, 1999; Montgomery-Downs et al., 2006)
- **Adolescenza**
 - Selezione sinaptica, ↓theta delta (Campbell, 2007)

QUANTO DEVE DORMIRE UN BAMBINO?

SLEEP DURATION RECOMMENDATIONS



Bambini 4 - 12 mesi

- 12 - 16 h

Bambini 1 - 2 anni

- 11- 14 h

Bambini 3 - 5 anni

- 10 -13 h

Ragazzi 6 - 12 anni

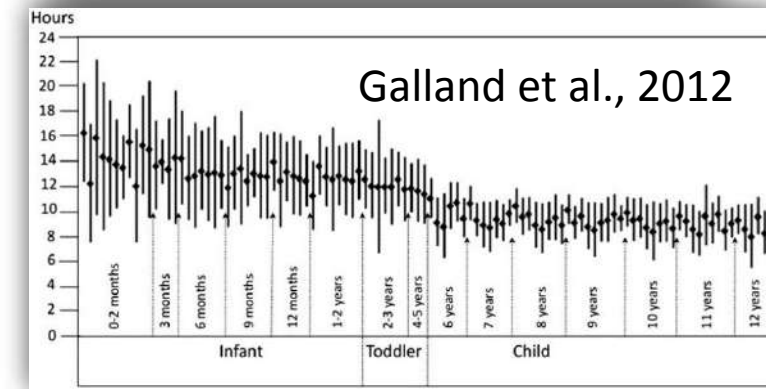
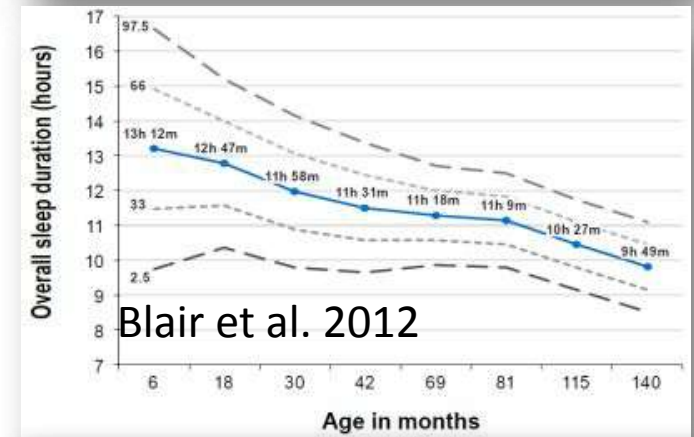
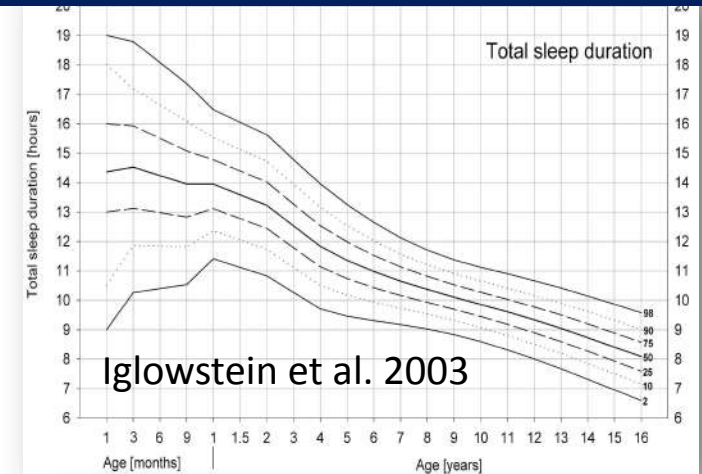
- 9 - 12 h

Adolescenti 13 - 18 anni

- 8 - 10 h

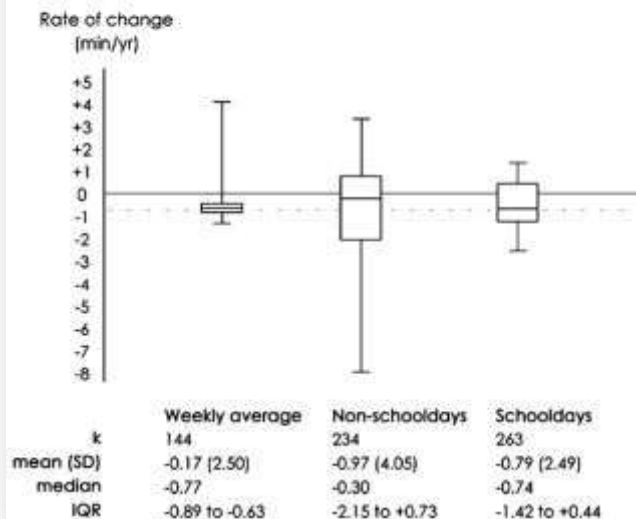
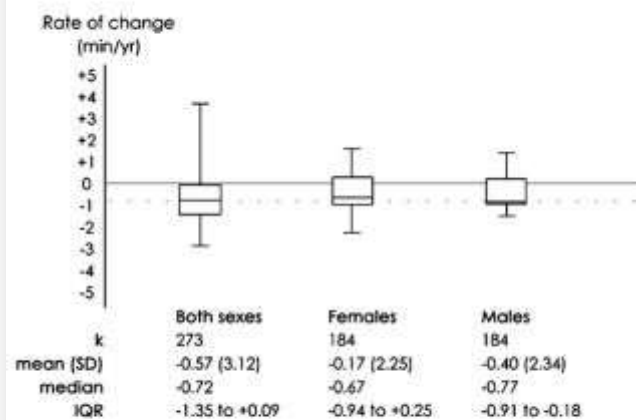
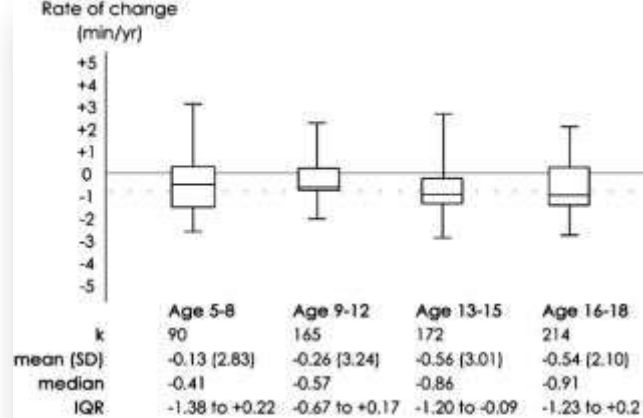
La maggior parte dei bambini (tra il 50% e l'80% a seconda dell'età) dorme meno di quanto indicato dalle raccomandazioni

Ma siamo tutti diversi alcuni bambini hanno bisogno di più sonno e altri di meno



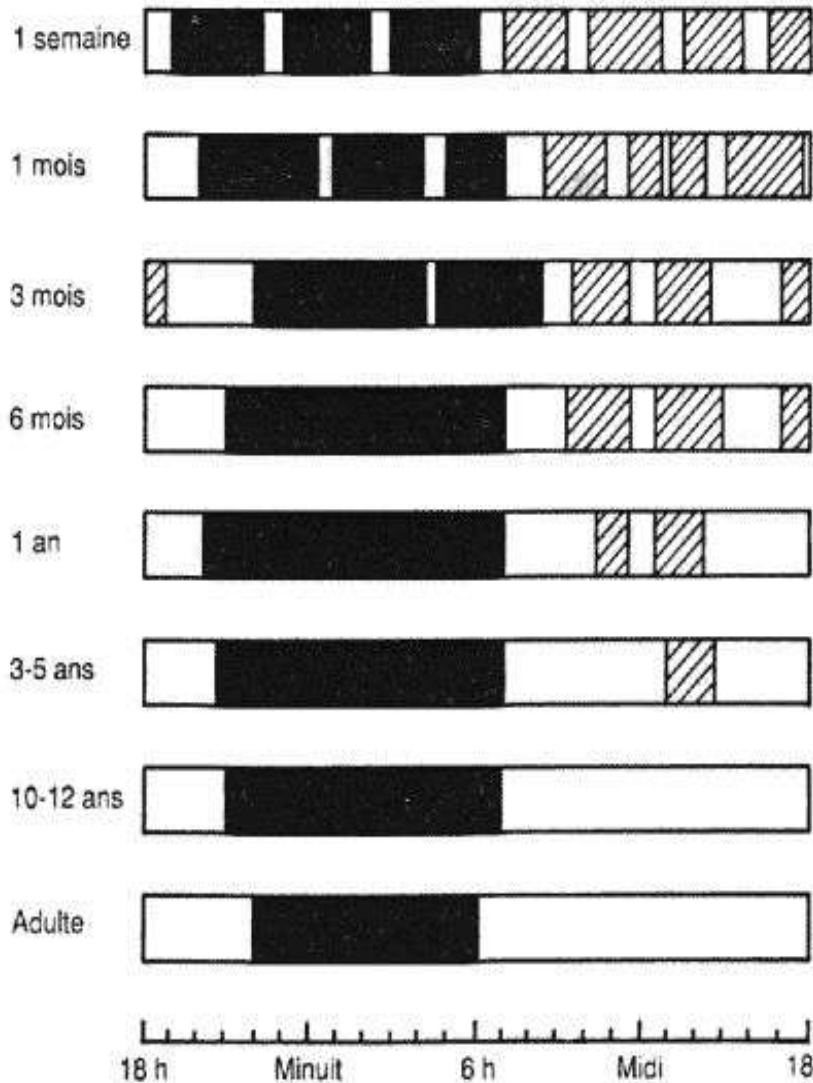
In search of lost sleep: Secular trends in the sleep time of school-aged children and adolescents

Sleep Medicine Reviews xxx

Lisa Matricciani^{a,c,*}, Timothy Olds^{a,b,c}, John Petkov^a

- * 690.747 bambini di 20 paesi, dal 1905 al 2008.
- * Questo studio ha identificato un **declino secolare di 0,75 minuti all'anno** nella durata del sonno dei bambini negli ultimi 100 anni (più di 1 ora a notte).
- * Il più grande tasso di declino del sonno si è verificato per i **bambini più grandi, maschi nei giorni di scuola**.
- * Le analisi regionali hanno indicato un calo in Asia, Canada, Stati Uniti ed Europa
- * **L'Europa (escluso il Regno Unito e la Scandinavia) ha riscontrato il più alto tasso di declino.**

I cambiamenti del ritmo sonno-veglia sono correlati all'età



Età	
1-2 sett.	Perdita del ritmo fetale
1-2 mesi	Colica= 1° segno ritmicità circadiana
3-4 mesi	Adattamento a ciclo 24 h. MLT stabile
6-9 mesi	Aumento veglia, sonnellini diurni
12 mesi	70-80% dorme continuativ. di notte
3 anni	Sonno nott. consolidato Perdita naps
10 anni	Ciclo di attività circadiana ben stabilito
> 12 aa	Ritardo di fase. Sonnolenza diurna.

TST: 12 - 13 h	Abbandono nap mattino a 18 mesi
Sonno nei Toddlers	
Problemi di sonno: 20-30%	Insonnia, arousal dis., OSAS

TST: 11-12 h	Naps <ul style="list-style-type: none">• 92% 3 a; 27% 5 a• Sera forbidden zone
Sonno nei Prescolari	
Problemi di sonno: 15-30%	Insonnia, arousal dis., OSAS

TST: 8 - 10 h	Breve latenza sonno, alto livello di vigilanza
Sonno negli scolari	
Problemi di sonno: 10%	Sonnambulismo, arousal dis, paure addorm., RLS, OSAS

TST: 10 □ 7 h in 2 a □ debito sonno	Nap: 23% a 15-18 a
Sonno in adolescenza	
Problemi di sonno: 10-20%	DSPS, insonnia, esordio narcolessia

EVOLUZIONE DEL SONNO in sintesi

Neonato: ritmo S-V polifasico, cicli di 3-4h (18-20 in 24h) senza periodicità diurna o notturna. **SA=50%**

Comparsa di risvegli nelle 24 ore modulati da senso di fame

Differenziazione di stadi NREM tra 1½-3 mesi

Fusi a 6-8 settimane, Complessi K a 5 mesi

Dopo il primo anno NREM prevale nel primo terzo della notte

Tra 3 e 5 anni perdita dei naps e redistribuzione NREM

Dopo i 6 anni evoluzione verso un pattern adulto
Struttura del sonno stabile

In età scolare aumento del SWS
Missing del primo REM

I movimenti del corpo diminuiscono in frequenza

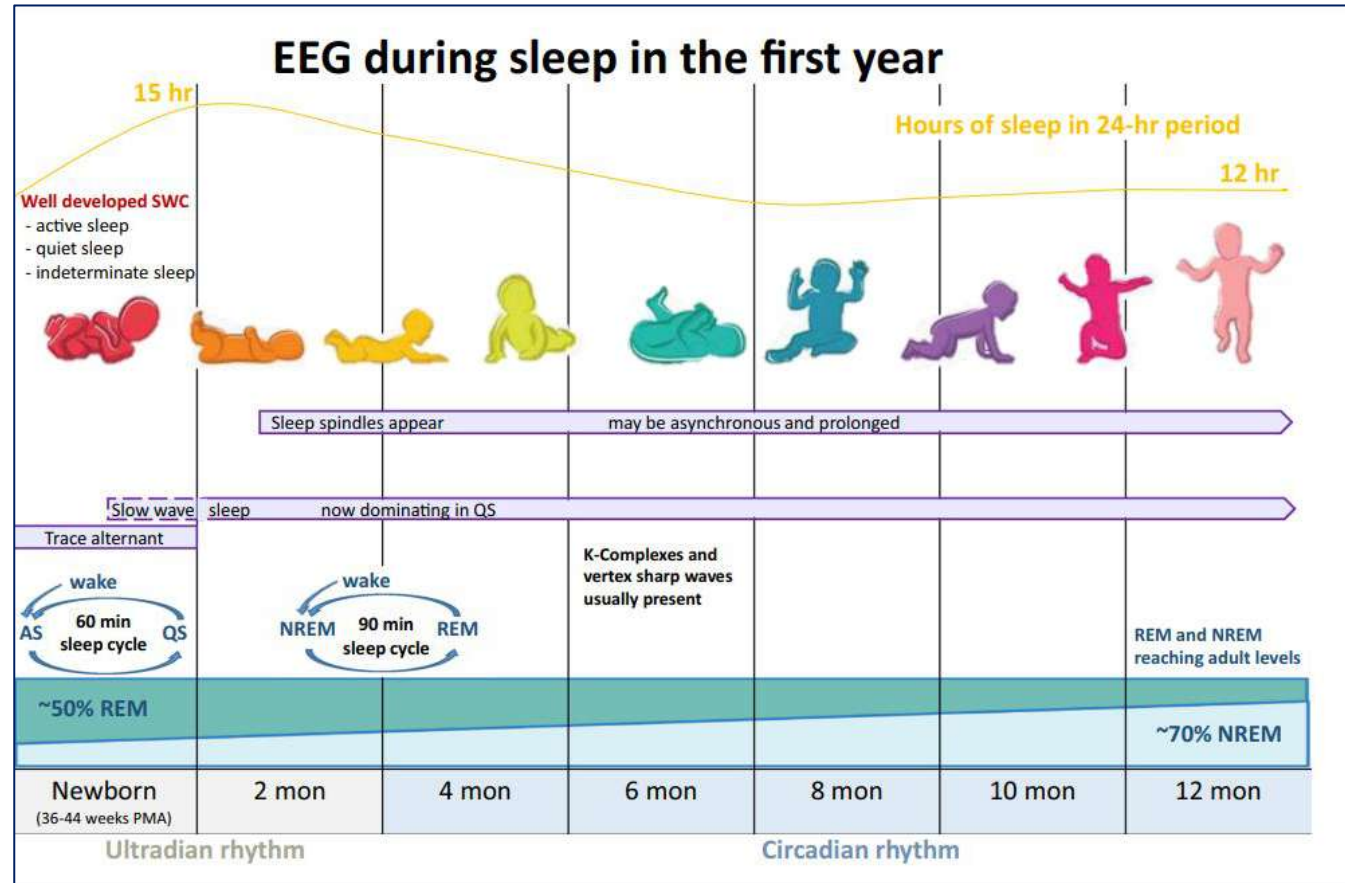
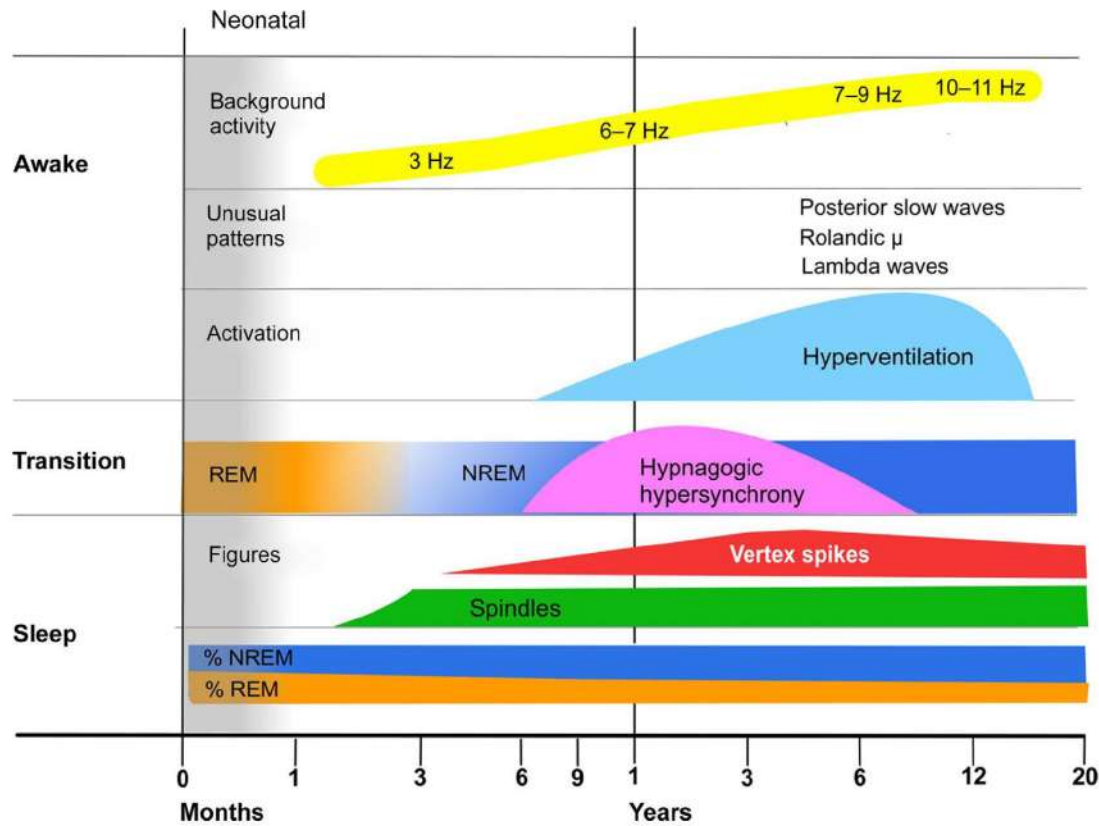
In adolescenza:
Ritardo addorm (>2h)
social "jet lag"

Synaptic pruning □
Riduzione del sonno profondo, sonnolenza diurna

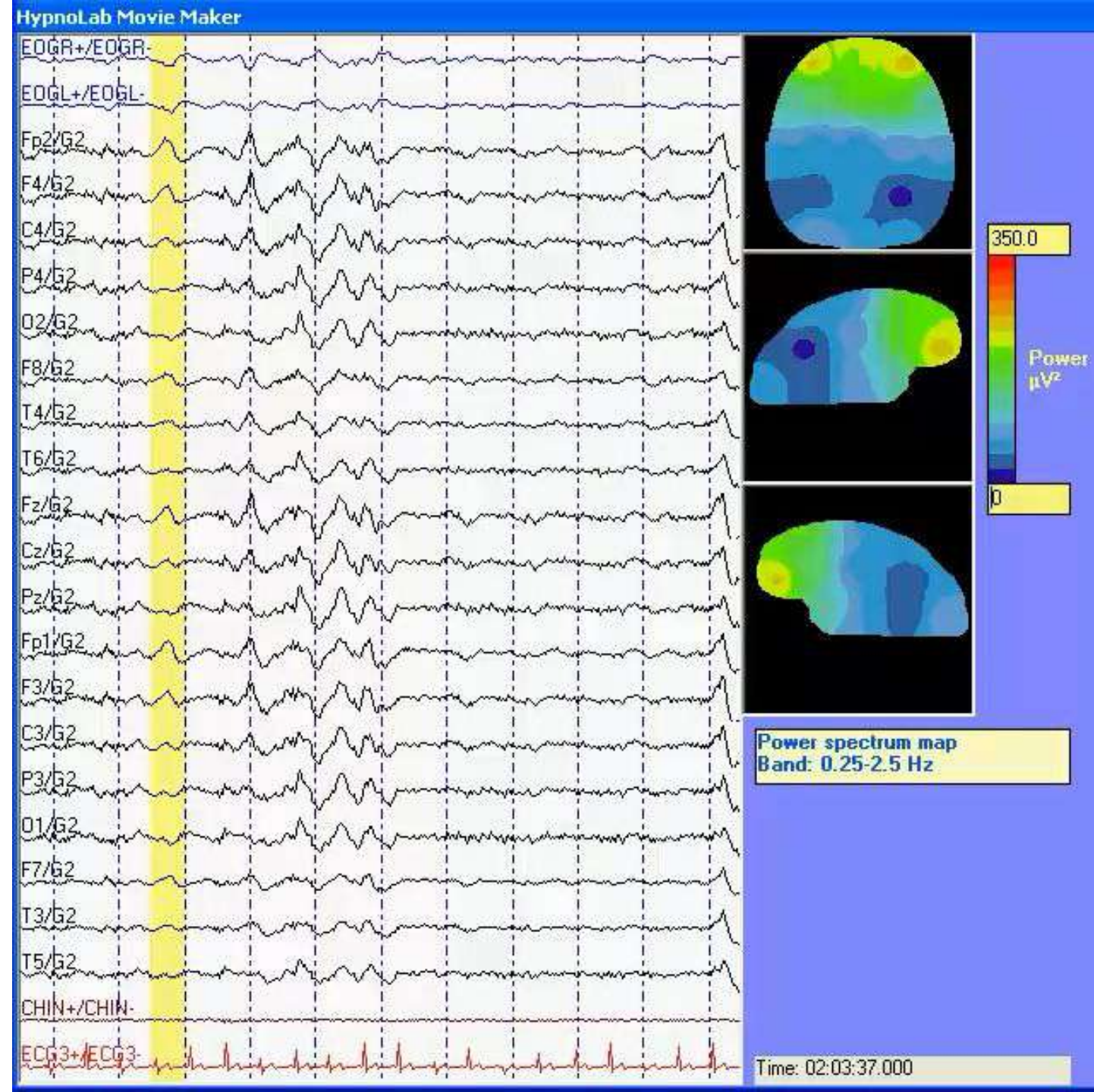
Internet e media devices: massiccio uso nelle ore notturne

Maturazione dei pattern EEG del sonno

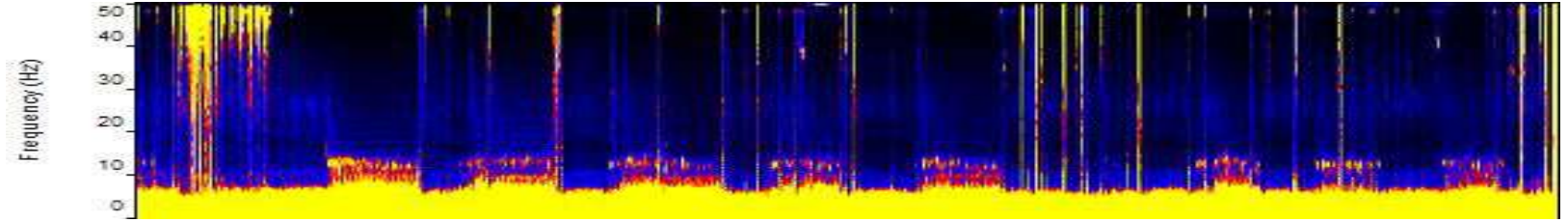
EEG maturational stages



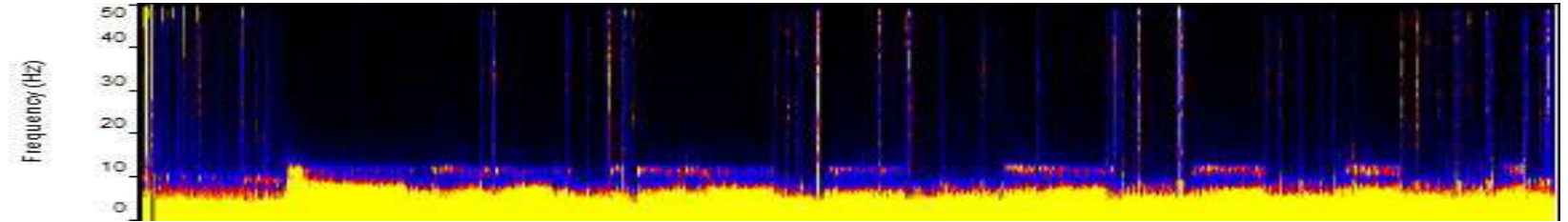
Ma sappiamo che succede quando dormiamo?
A che servono quelle onde lente che produciamo durante il sonno?



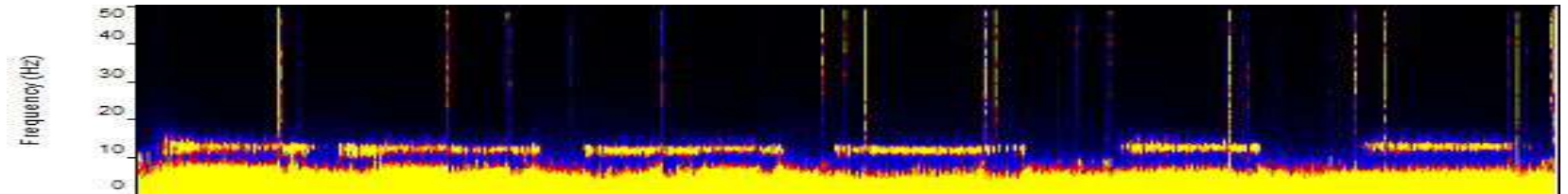
6 m



5 yrs



13 yrs



IL SONNO DEL NEONATO

Ritmo S-V polifasico, cicli di 3-4h correlati con poppate con circa 18-20 cicli di sonno nelle 24 ore, **senza periodicità diurna o notturna**

Comparsa di risvegli nelle 24 ore modulati da senso di fame ma persistono anche se il b. è alimentato con gavage o parenterale

Cicli di sonno sono brevi (50') costituiti da fase di sonno attivo (SA=REM) seguita da fase di sonno quieto (SQ=NREM)

Il susseguirsi di 3-4 cicli permette un sonno di 3-4h consecutive nel I mese.

In epoca neonatale il SA occupa circa il 50% del TST, a 6 mesi 25% e a sue spese aumenta la veglia e SQ.



Struttura del sonno nei primi 12 mesi

Si stabilisce ritmo circadiano 24h
preceduto da free-running 25h

**Coliche = primo segno di ritmicità
circadiana**

Tra 4 e 6 sett. il sonno inizia a consolidarsi
in relazione al ciclo luce-buio

A 4 mesi fase di trasformazione e di
maturazione EEG

A 6 m. periodo sonno più lungo: 358' (48%
TST)

Progressivamente sonno notturno da 9 ore
a 3 mesi a 12 ore tra 6 mesi e 1 anno

Scomparsa del *tracé alternant* tra 1 e 2 mesi

- **Riduzione SA:** 60% a termine □ 34% a 3 m □ 31% a 6 m
- **Aumento SQ:** 49% a 3 m □ 55% a 6 m.

Comparsa dei fusi tra 6 e 9 settimane

Complessi K compaiono a circa 5 m

Differenziazione di stadi NREM tra 1½-3 m

Latenza del sonno: a 3 m □ 30', a 6 m □ 20'

Esordio del sonno in fase REM prima dei 2-3 m

Struttura del sonno fra 12 mesi e 5 anni

Sonno notturno si consolida in periodi più lunghi

Riduzione del TST a spese del sonno diurno: da 3-4 naps a 6 mesi fino a 2 naps a 12 mesi, a 1 nap a 18 mesi

Scompare prima il nap di mezzogiorno e tra 3 e 5 anni scompare il nap pomeridiano

In questo periodo difficoltà ad addormentarsi e risvegli multipli (20% dei b. a 18 mesi si risveglia)

La latenza del sonno media tra 15 e 30 minuti

Lo stadio 2 NREM appare entro 3-4 minuti dopo l'inizio del sonno e 3-4 NREM entro 15'

NREM principalmente durante il primo terzo della notte

Il primo periodo REM entro 1 h dopo l'inizio del sonno

Diminuzione REM dal 30% al 20-25% (livello adulti)

La durata del ciclo aumenta da 40' a 2 anni a 60' a 5 anni

Struttura del sonno fra 6-12 anni

Evoluzione verso un pattern adulto

Sonno notturno: 8-9.5 h

Lento e fluido passaggio fra i diversi stadi con transizione regolare e consistente

Alto livello di vigilanza

Breve latenza del sonno

Dopo 6 anni progressivo ritardo dell'addormentamento

La latenza del sonno supera i 15 minuti

TST diminuisce con l'aumentare dell'età, ma 2 h > rispetto agli adulti

Struttura del sonno stabile (\downarrow n° stage shifts: 3.5 /ora)

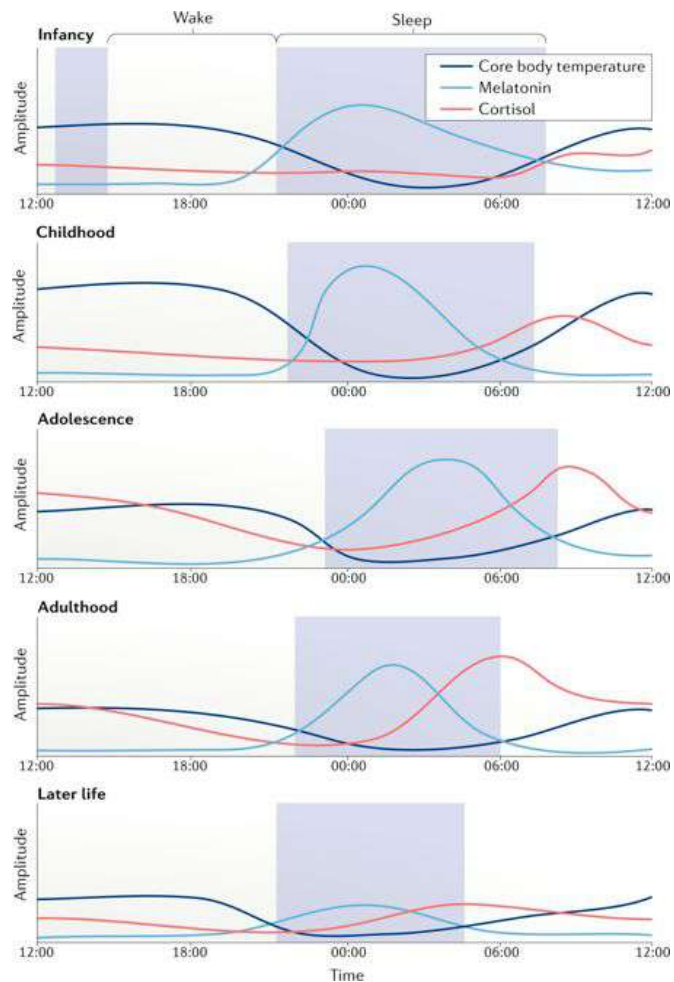
Durata dei cicli di sonno come nell'adulto (90')

Spesso manca il primo REM □ latenza REM 140'

SWS aumenta nella prima parte della notte

I movimenti del corpo diminuiscono in frequenza

SONNO in adolescenza

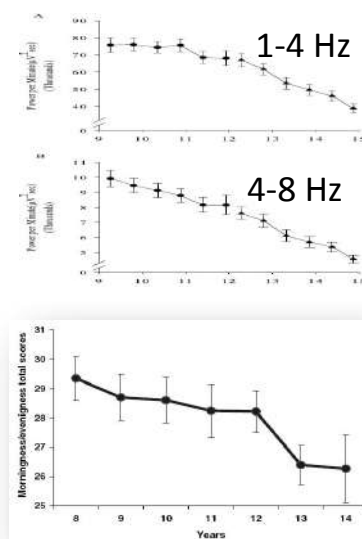


Minore influenza genitoriale sul sonno: riduzione ore sonno e ritardo ora addormentamento □ social jet lag

- Latenza del sonno più lunga (Shochat et al., 2010); e stanchezza diurna (Garmy et al., 2012; Van den Bulck, 2004).

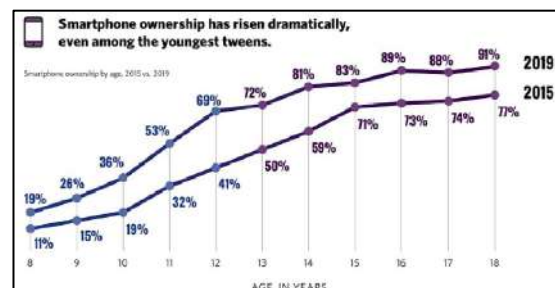
Impatto di Internet e media device

- Il 92% online ogni giorno, 24% online costantemente
- 86% degli adolescenti dorme con il telefono in camera da letto, sotto il cuscino o in mano (Lenhart et al, 2010).
- Più i dispositivi sono interattivi, maggiori difficoltà ad addormentarsi e sonno non riposante (Gradisar et al., 2013; Twenge et al., 2019)



Sonno, ansia e depressione

- I disturbi del sonno nell'infanzia sono più associati all'ansia, mentre in adolescenza alla depressione (Dahl, 1996; Alfano et al., 2009).
- L'entità dei sintomi depressivi, l'ideazione e i tentativi di suicidio erano collegati a maggiori difficoltà del sonno, e stanchezza diurna (Roberts et al., 2001; Liu, 2004; Vignau, 1997; Barbe, 2005)



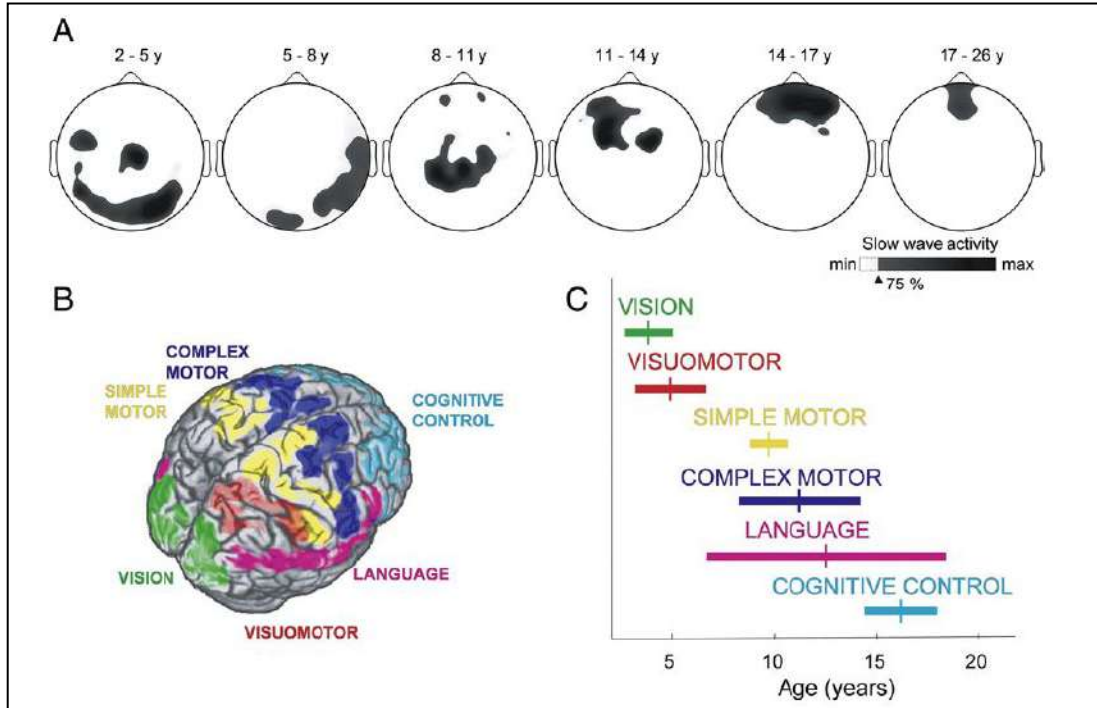
2019 THE COMMON SENSE CENSUS: MEDIA USE

Amount of daily screen use, not including for school

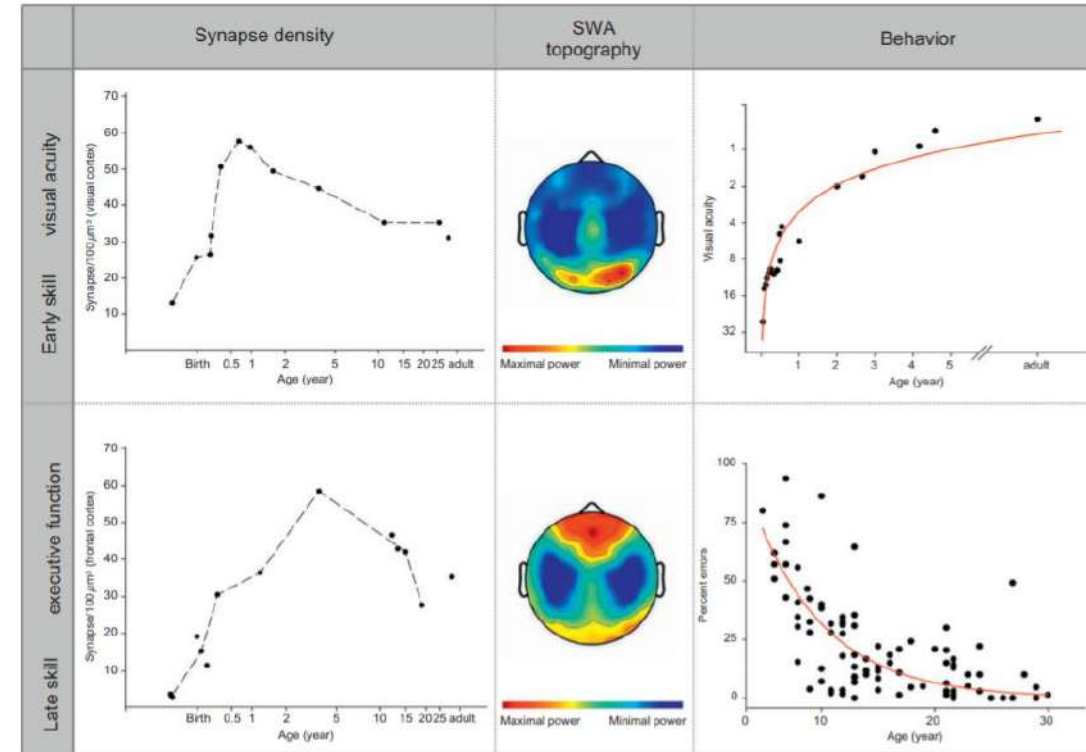
Tweens: **4 h, 44 min**

Teens: **7 h, 22 min**

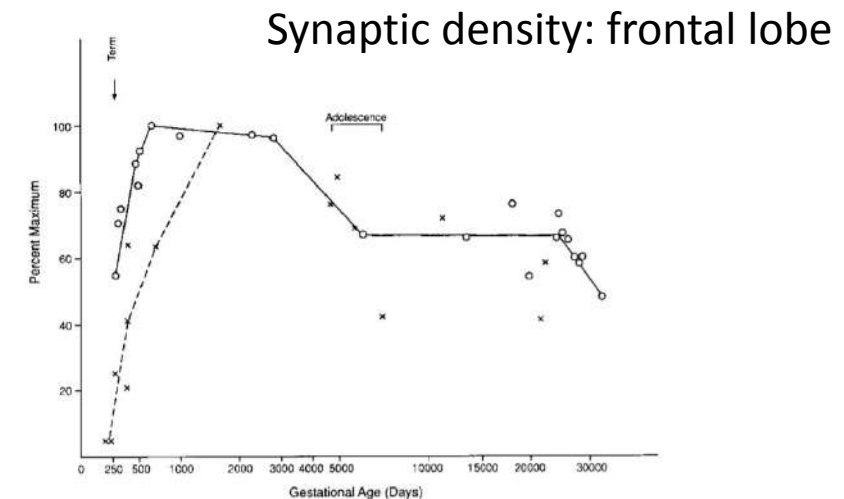
La SWA riflette le tappe dello sviluppo neurologico



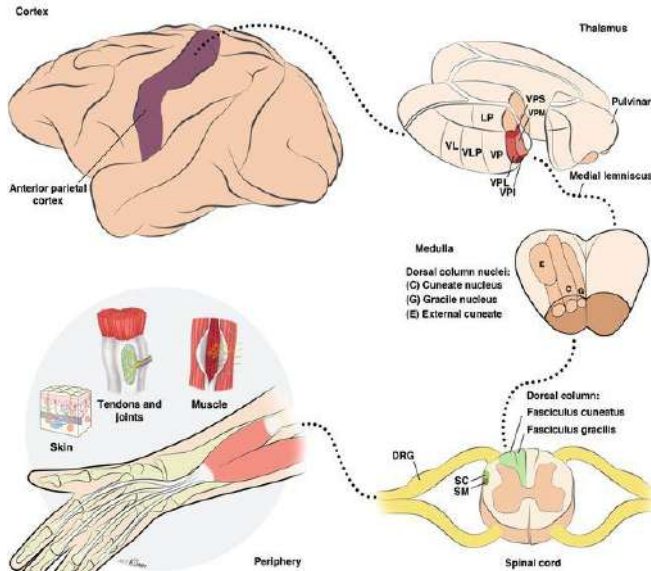
Kurth et al., 2012



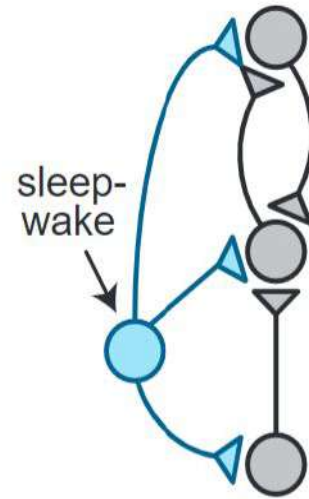
La variazione dell'ampiezza di SWA è parallela al numero di sinapsi



I twitches sono legati allo sviluppo sensomotorio



Sliman Bensmaia

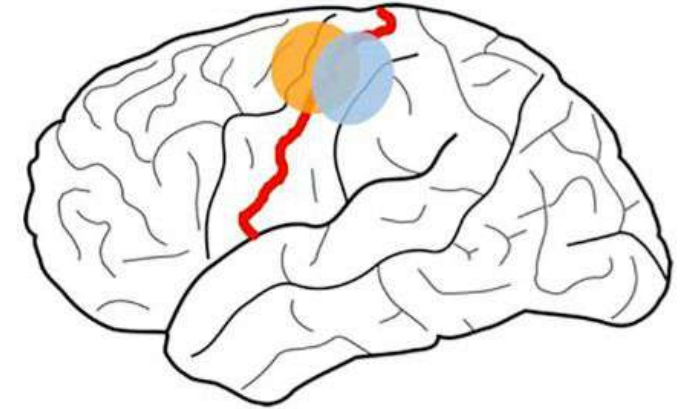


State-dependent modulation

Cortex

Thalamus

Sensory Periphery

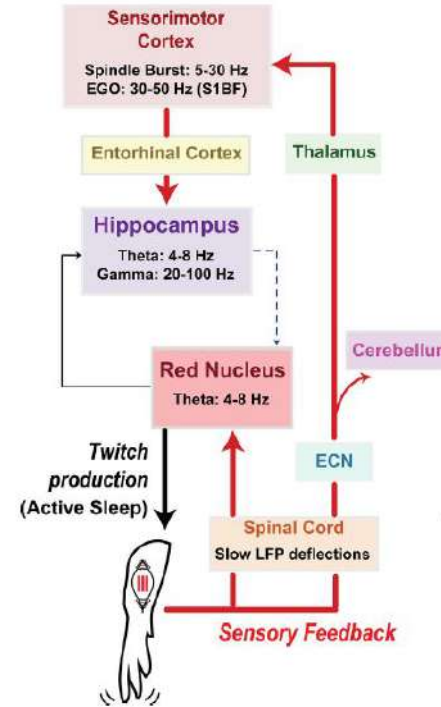


<https://www.youtube.com/watch?v=2y-MYhYLBow>

Funzione del sonno REM come programmazione genetica del comportamento e per l'apprendimento motorio

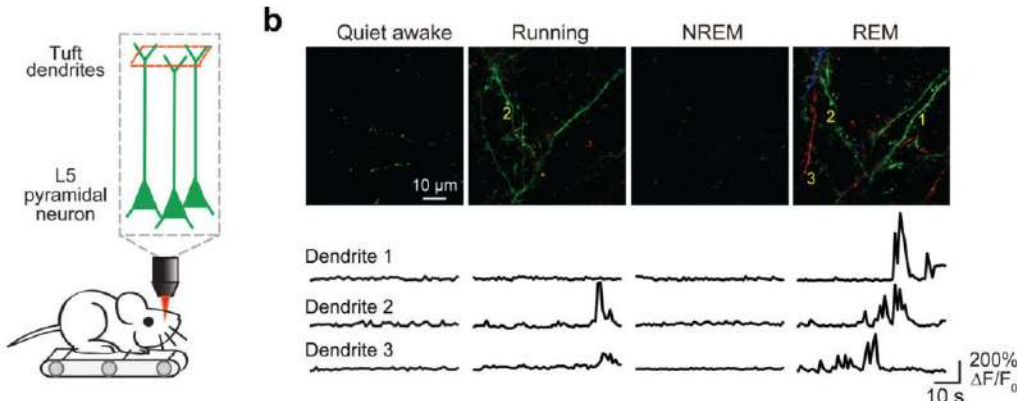
- Il sonno attivo serve come induttore dello sviluppo del SNC nel neonato, stimolare il cervello in un periodo in cui la vita di veglia è limitata (Roffwarg, 1996)
- *REM fornisce un modello geneticamente programmato di attivazione motoria delle mimiche facciali la cui funzione sarebbe quella di "pre-praticare" un comportamento specifico.*
- I gattini privati dello stimolo visivo in un occhio hanno un numero ridotto di cellule nel nucleo genicolato laterale sul lato controlaterale e questo effetto è amplificato se il gattino è privato del sonno REM. (Oksenberg et al., 1996)
- Il sonno REM seleziona le spine dendritiche postsinaptiche appena formate nella corteccia motoria del topo durante lo sviluppo e l'apprendimento motorio (Li et al. Nat Neurosci. 2017)

Del Rio-Bermudez & Blumberg, 2018



Una contrazione dell'arto anteriore viene generata nel nucleo rosso durante il sonno attivo. Il feedback sensoriale (o riafferenza) dalla contrazione provoca una cascata di risposte neurali precisamente temporizzate, nelle strutture sensomotorie attraverso il neuroassi, tra cui midollo spinale, nucleo rosso, corteccia sensomotoria e ippocampo. Attraverso l'attivazione ripetuta di queste strutture, le contrazioni offrono un'opportunità unica per la sincronizzazione dell'attività oscillatoria.

Una delle funzioni del sonno attivo nella prima infanzia è quella di facilitare l'espressione delle oscillazioni neuronali e dell'accoppiamento oscillatorio nel sistema sensomotorio.



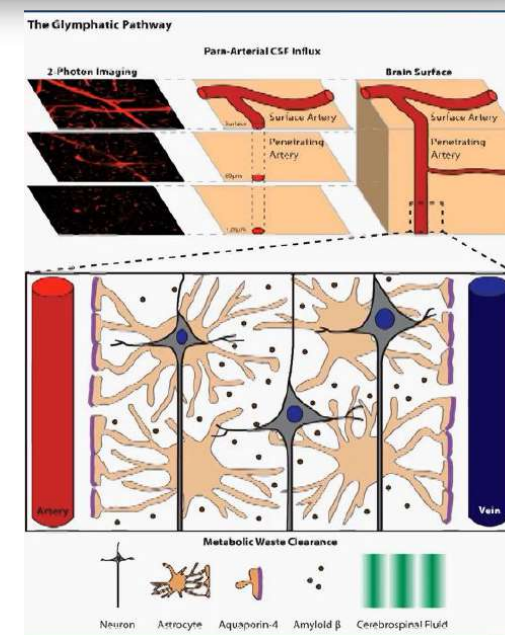
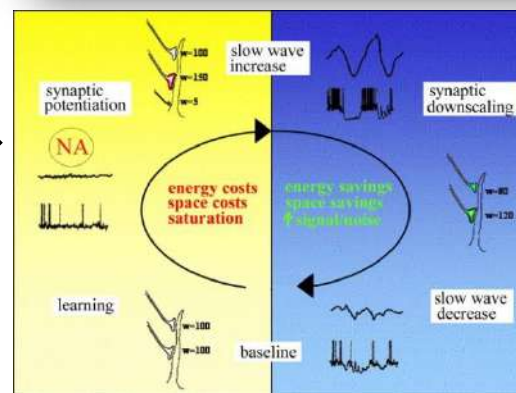
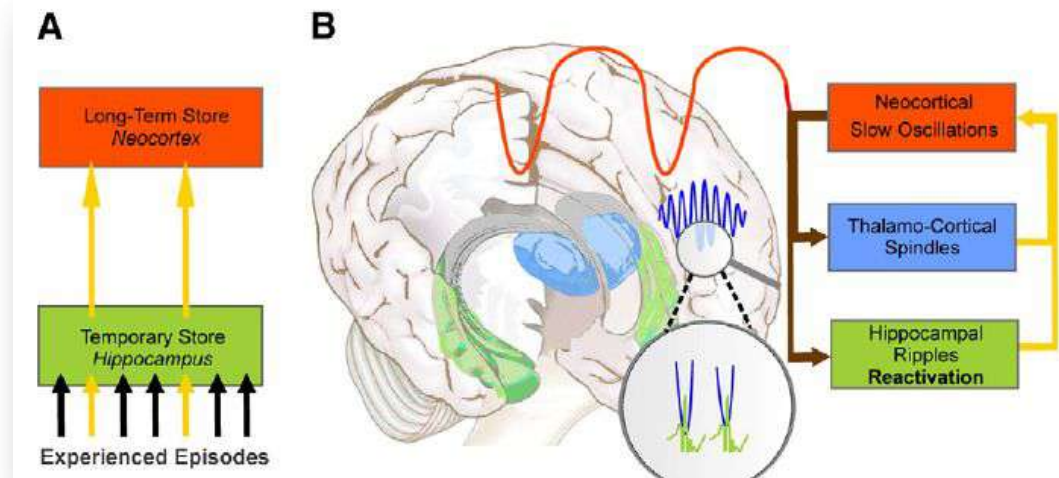
Funzioni del sonno NREM - memoria (Molle and Born, 2011)

Le memorie dichiarative, immagazzinate nel deposito temporaneo dell'ippocampo, vengono riattivate nel sonno profondo e, attraverso un dialogo **ippocampo-talamo-corticale**, spostate nel deposito della memoria a lungo termine nella corteccia (eliminando e formando nuove connessioni)

Tutto questo avviene attraverso un processo chiamato **synaptic downscaling** (Tononi & Cirelli, 2003) durante il sonno profondo ad onde lente (N3)

ed è collegato anche al processo di pulizia delle sostanze neurotossiche (adenosina) attraverso il sistema glinfatico

In questo modo il magazzino dell'ippocampo si svuota ed è pronto per nuovi apprendimenti il giorno dopo



Il sonno «pulisce» il cervello e fa spazio per nuove connessioni

Per apprendere il cervello ha bisogno di fare spazio per permettere la formazione di nuovi ricordi, e fare una "pulizia" durante il sonno



Mentre siamo svegli, il cervello è esposto a nuove informazioni; per apprendere i neuroni formano nuove connessioni e hanno bisogno di spazio



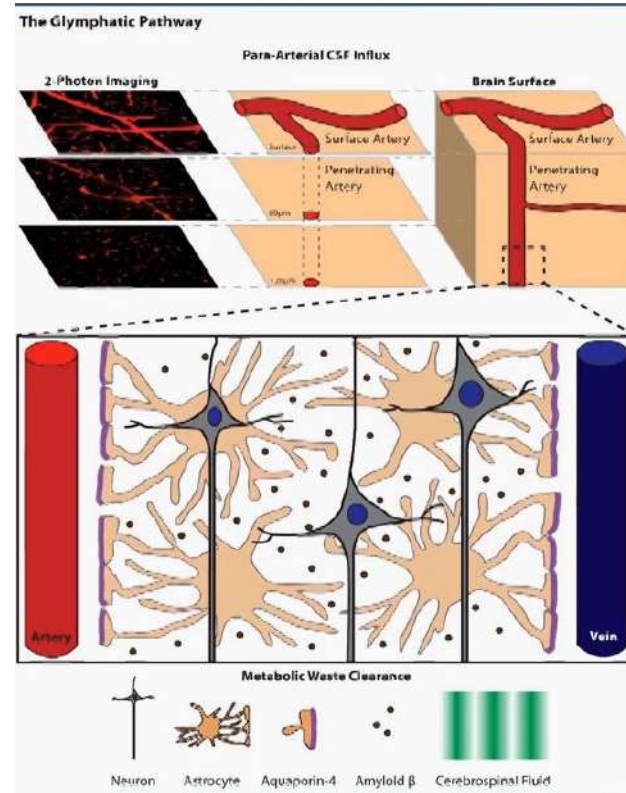
Per un nuovo apprendimento è necessario che il cervello durante il sonno elimini le connessioni non necessarie tra le cellule, liberando risorse e spazio



Maggiore è la richiesta di apprendimento maggiore deve essere la quantità e qualità del sonno

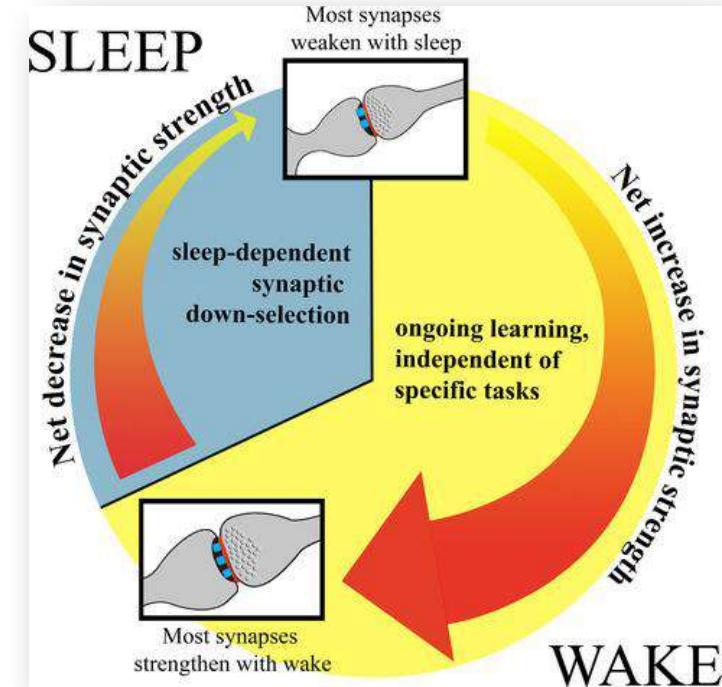
Teoria glimfatica

- Nel sonno si rimuovono dal cervello prodotti neurotossici (es. adenosina) che si accumulano durante la veglia.



Teoria della plasticità cerebrale

- Nel sonno profondo si libera spazio per nuove connessioni e si eliminano quelle non necessarie



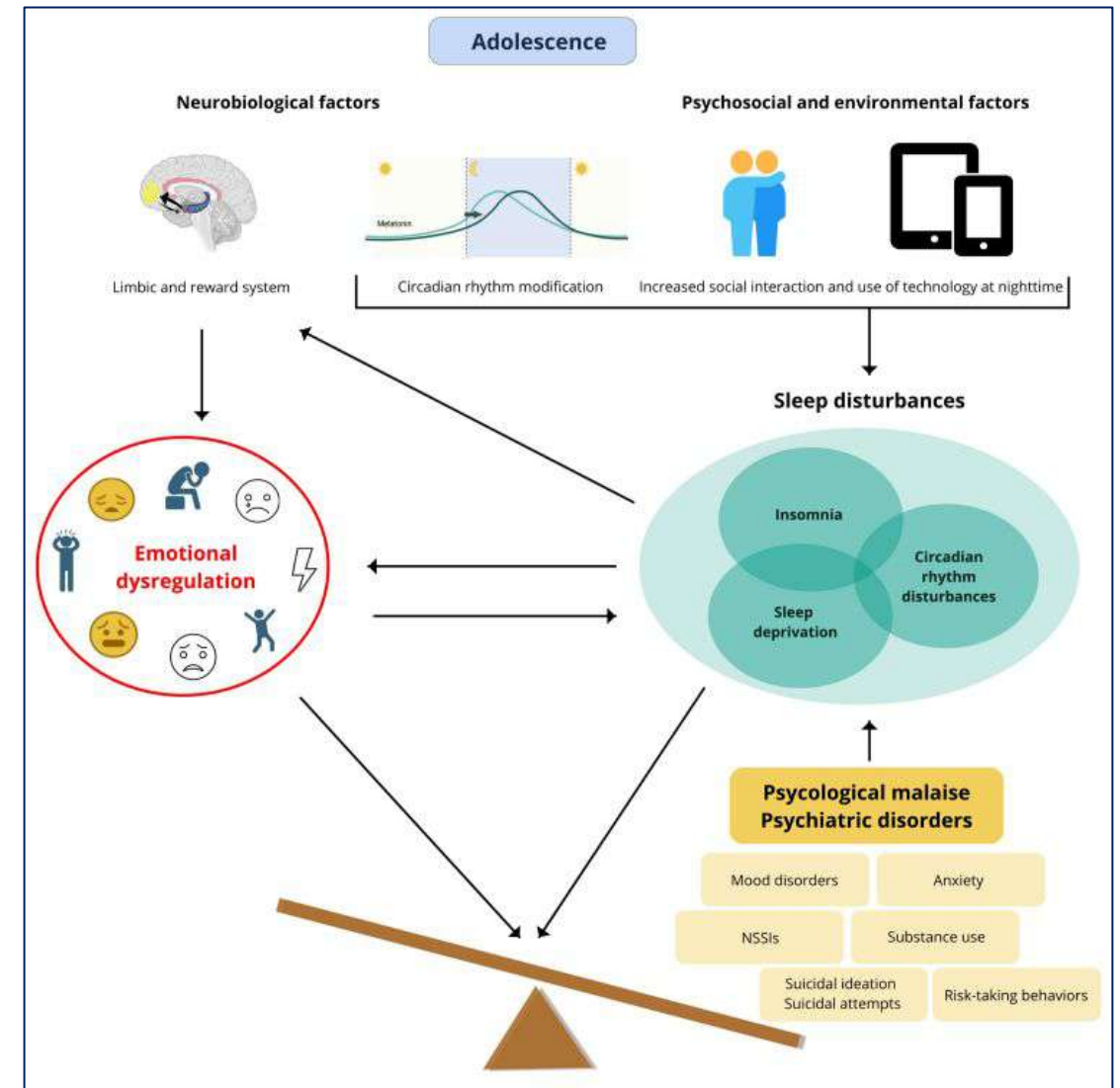
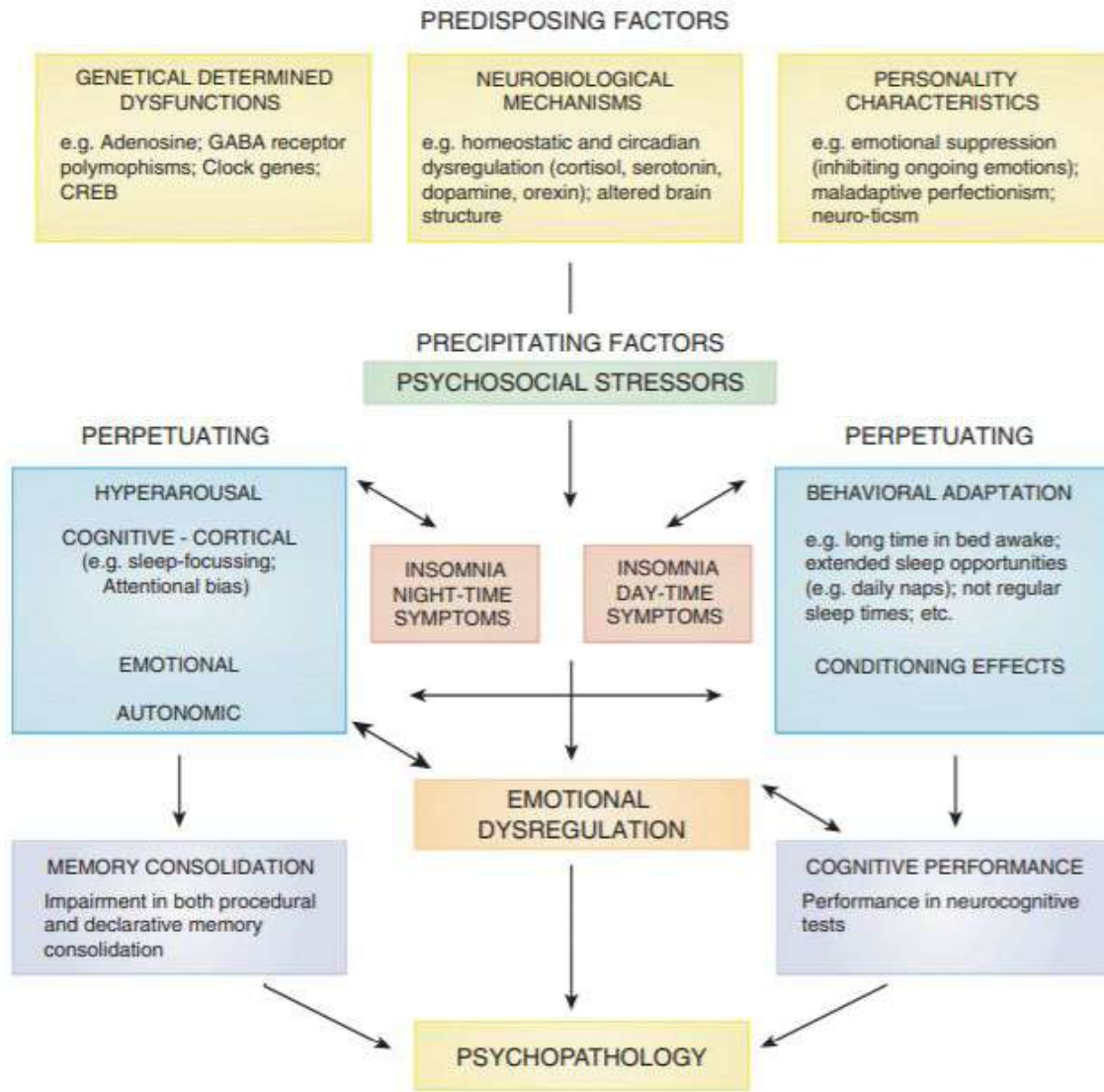
«...quae statim referri non poterant, contexuntur postera die, confirmatque memoriam idem illud tempus quod esse in causa solet oblivionis...»

*«Ciò che non poteva essere ripetuto alla prima, è facilmente messo insieme il giorno seguente; e il tempo che si ritiene in genere provochi dimenticanza (ovvero il **sonno**), si trova a rafforzare la memoria»*

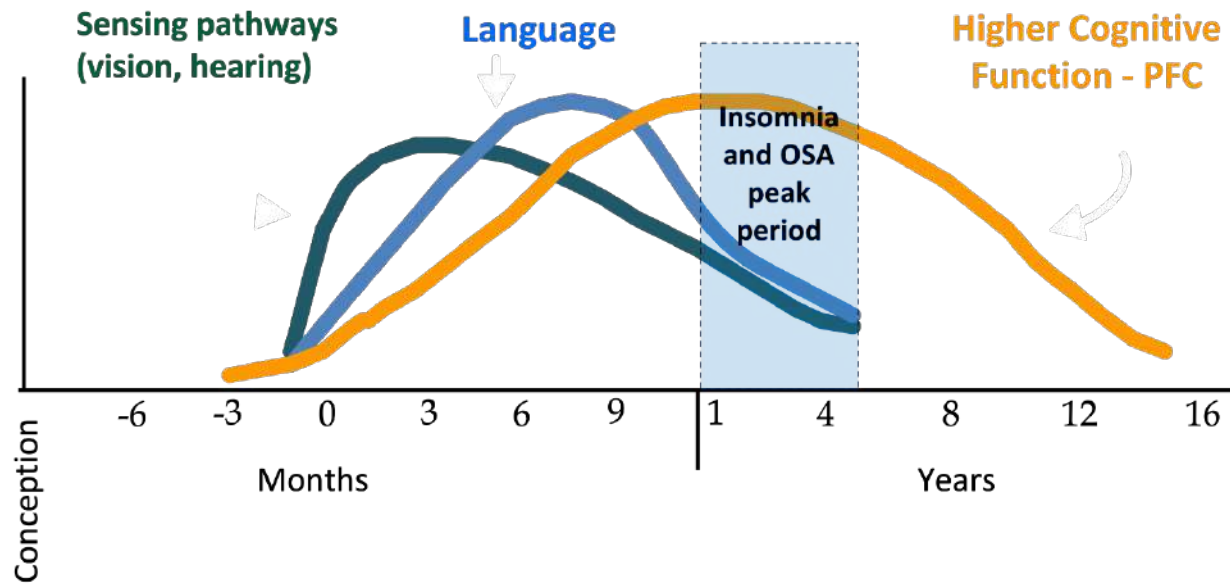


Quintilianus, Institutio Oratoria XI, 2:43 (90 DC)

Insomnia e psicopatologia



Perché la deprivazione di sonno altera il comportamento e la regolazione delle emozioni?

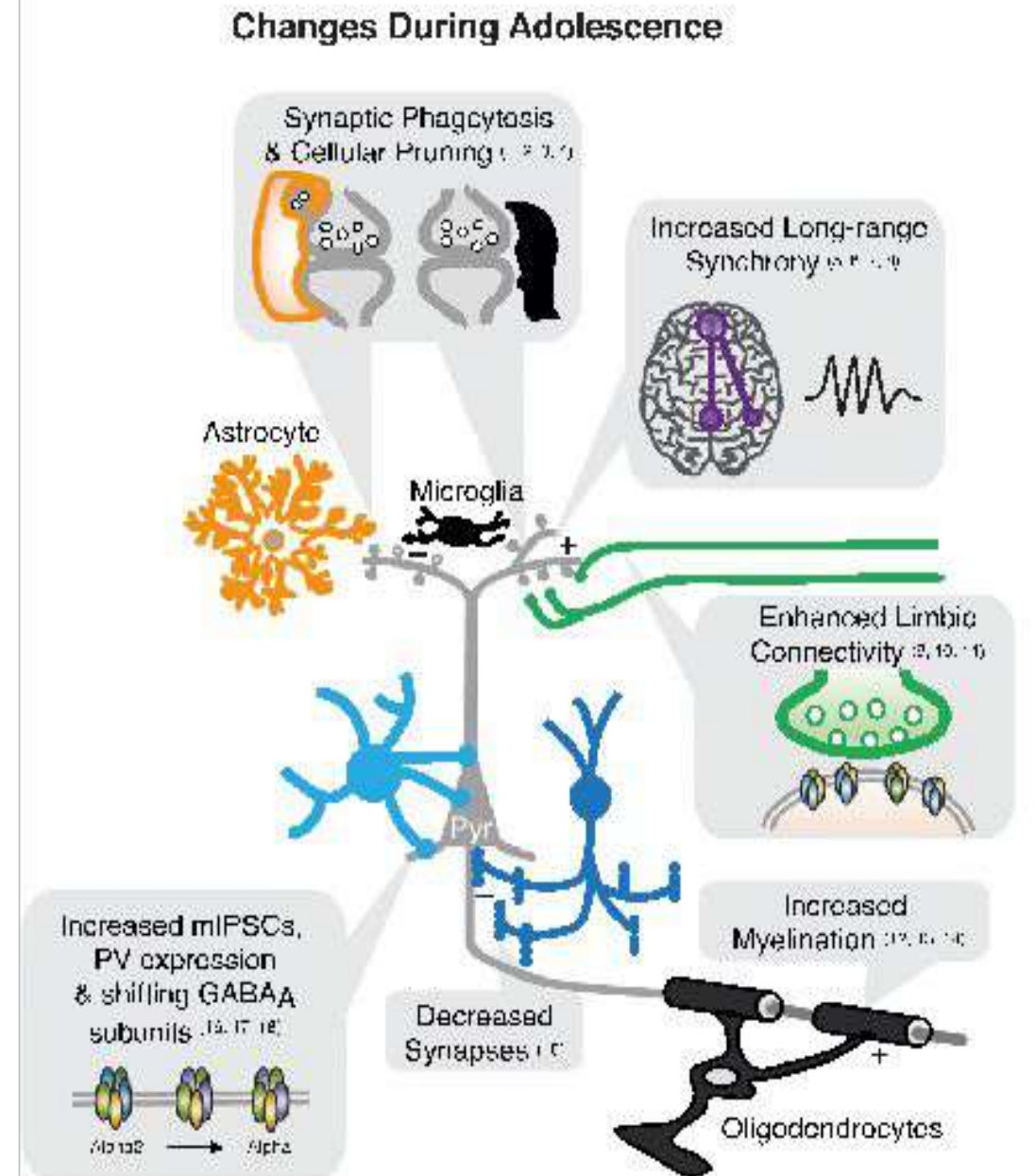
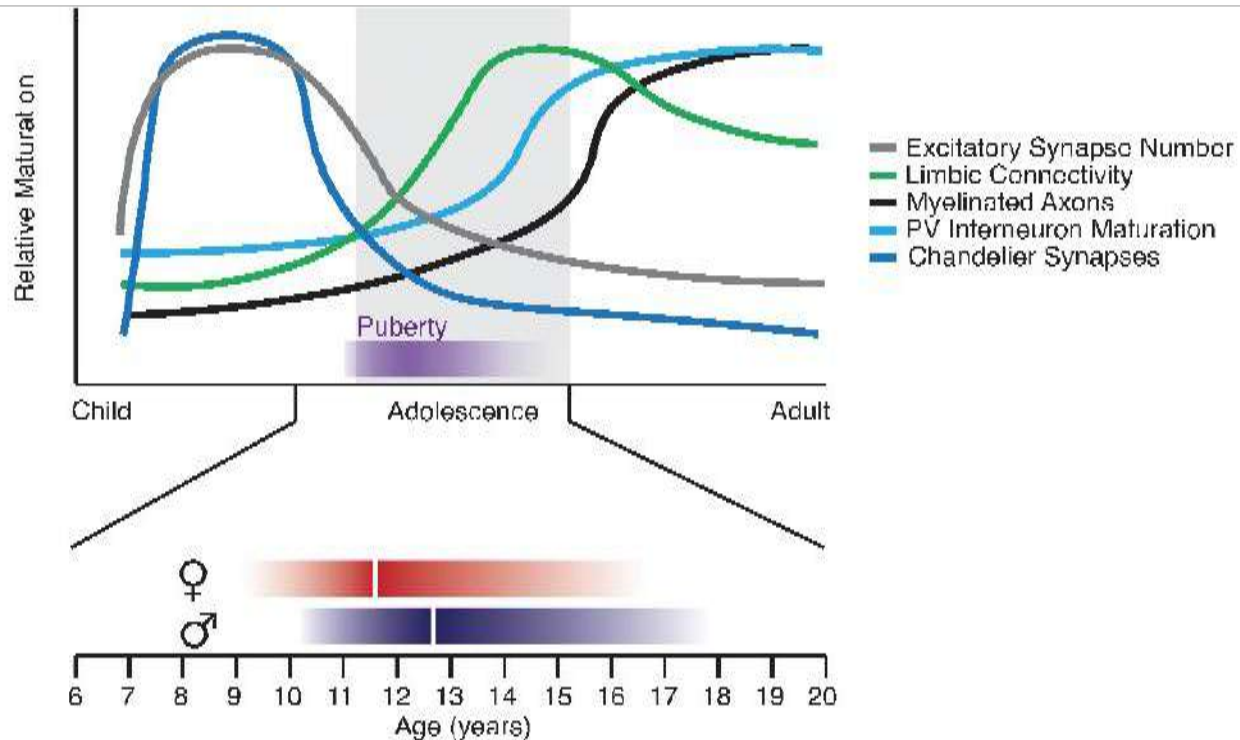


Il periodo di picco dell'insonnia e dell'incidenza di OSA nell'infanzia può costituire un periodo di particolare suscettibilità per lo sviluppo della PFC (Gozal, 2001) che può essere solo parzialmente reversibile (Beebe e Gozal, 2002)

- L'impatto della privazione del sonno è più evidente nelle aree cerebrali frontali rispetto a quelle posteriori (Cajochen, et al., 2001; Beebe & Gozal, 2002; Dahl, 1996; Horne, 1993).
- Dato che importanti progressi nelle funzioni esecutive hanno luogo tra 1 e 6 anni (Zelazo et al., 2008) e che la densità neurale dei lobi frontali inizia a diminuire a circa 7 anni (Huttenlocher, 2002), il **potenziale impatto del sonno sulle funzioni frontali / esecutive può essere particolarmente potente all'inizio dello sviluppo**, quando il cervello mostra una sostanziale plasticità (Singer, 1995).

Cosa succede nel cervello in adolescenza?

1. Potatura sinaptica
2. Riduzione delle sinapsi eccitatorie
3. Aumento della connettività limbica
4. Aumento della mielinizzazione

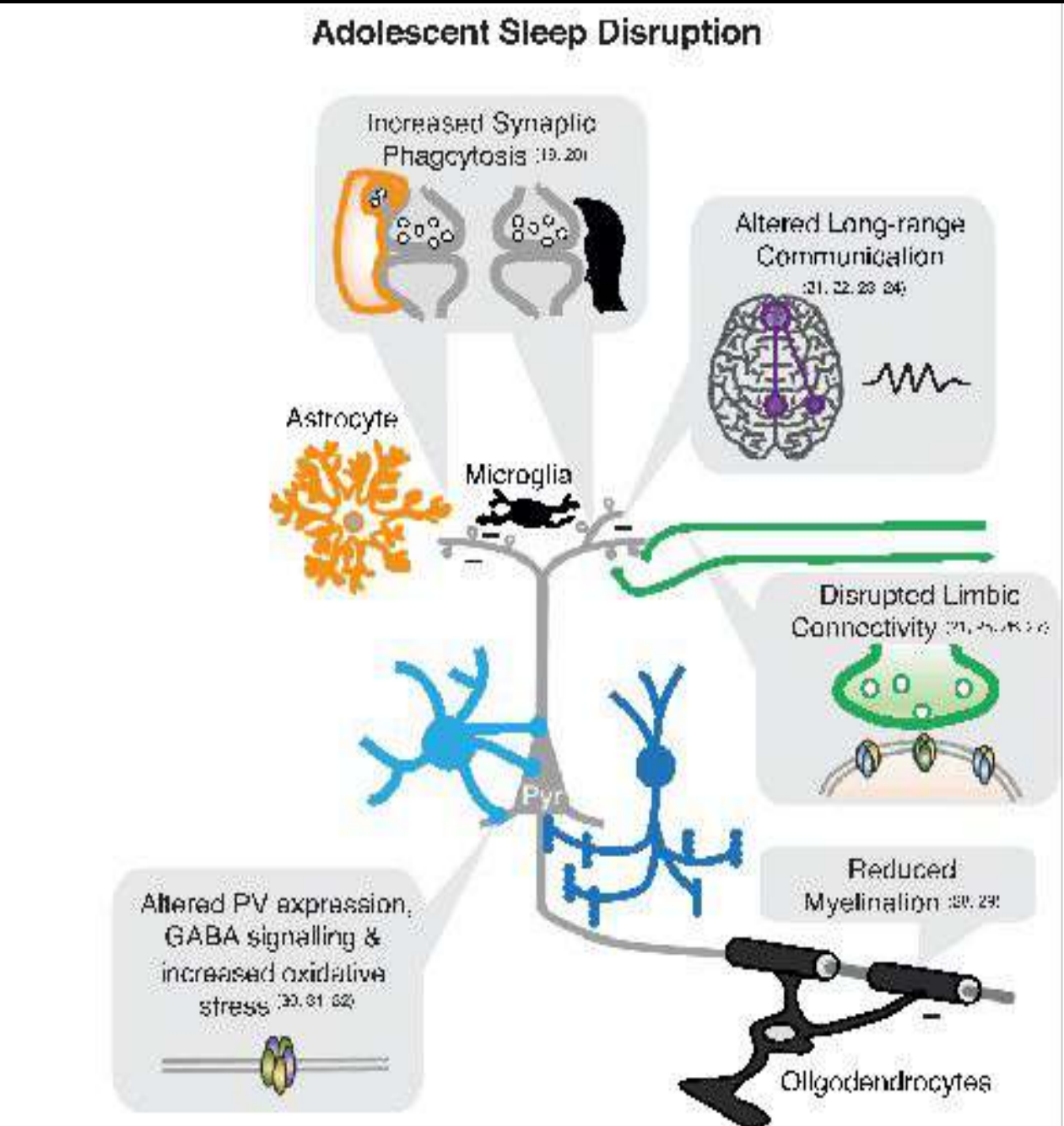


Perché l'adolescenza è un periodo a rischio per la privazione di sonno?

L'alterazione del sonno causa:

1. aumento della fagocitosi sinaptica e dello stress ossidativo
2. alterazione della connettività limbica
3. riduzione della mielina

Anastasiades et al., Progress in
Neurobiology, 2022



Privazione del sonno, controllo emotivo e comportamenti a rischio

The sleep-deprived human brain

Adam J. Krause¹, Eti Ben Simon¹, Bryce A. Mander¹, Stephanie M. Greer², Jared M. Saletin¹, Andrea N. Goldstein-Piekarski² and Matthew P. Walker^{1,2}

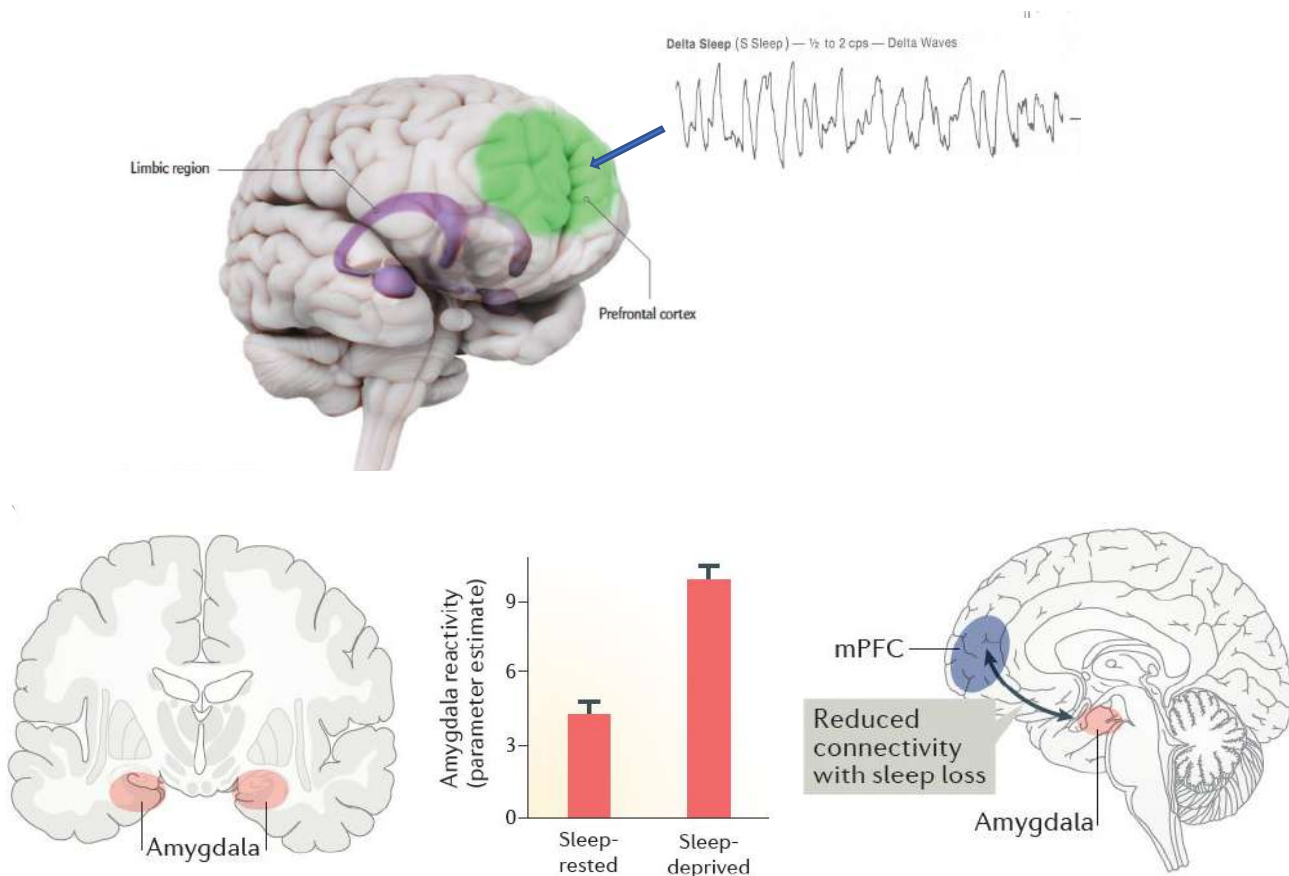
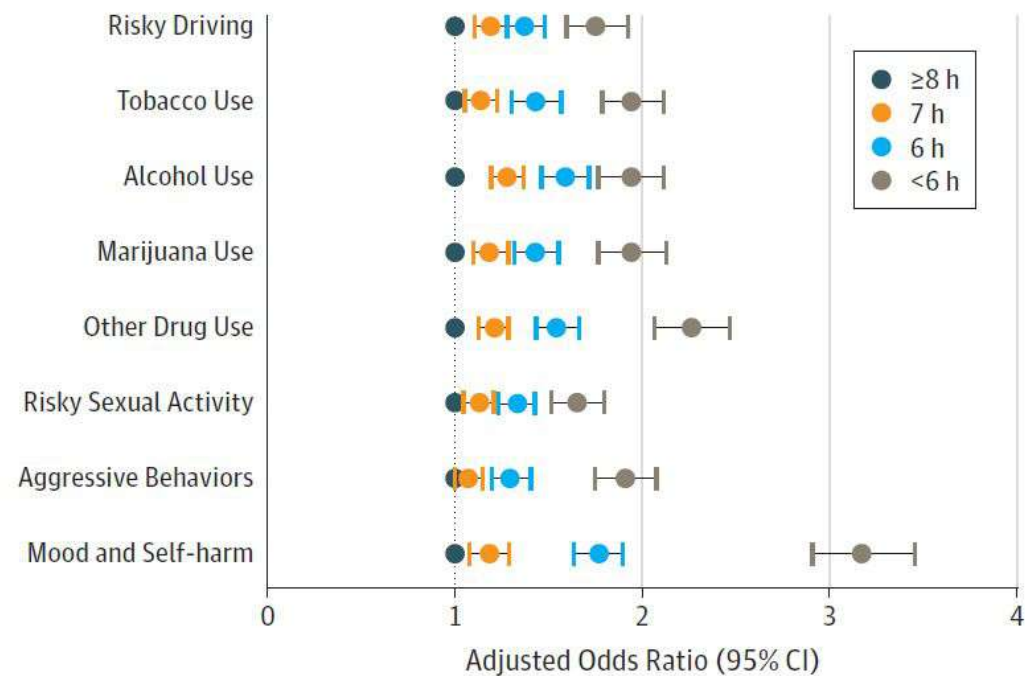










Figure. Adjusted Association Between Sleep Duration and Risk-Taking Behaviors




Estimated odds ratios are from weighted logistic regression models adjusted for age, sex, race/ethnicity, and year of survey.

Parent-reported early sleep problems and internalising, externalising and dysregulation symptoms in toddlers

Isabel Morales-Muñoz ^{1,2}, Sakari Lemola ^{3,4}, Outi Saarenpää-Heikkilä ⁵,
Anneli Kylliäinen ⁶, Pirjo Pölkki ⁷, Tiina Paunio ^{1,8}, Matthew R Broome ²,
E. Juulia Paavonen ^{1,9}

1679 families during pregnancy and **936 children** participated at 24 months.

Infant sleep and child mental health: a longitudinal investigation

Fallon Cook ^{1,2}, Laura J Conway^{1,2}, Rebecca Giallo^{1,2}, Deirdre Gartland^{1,2},
Emma Sciberras^{1,2,3}, Stephanie Brown^{1,4}
Arch Dis Child 2020;0:1–6.

Mental Health Diagnoses and Symptoms in Preschool and School Age Youth Presenting to Insomnia Evaluation: Prevalence and Associations with Sleep Disruption

Van Dyk TR, Becker SP, Byars KC.. Behav Sleep Med. 2019 ; 17(6): 790–803

What this study adds?

- ▶ Night wakings at 3 months are prospectively related to internalising and externalising symptoms in toddlers.
- ▶ Shorter sleep, longer sleep-onset latency and night wakings in early childhood are closely related to dysregulation in toddlers.

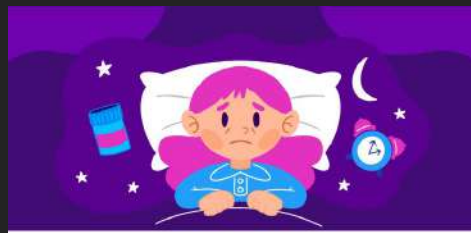
What this study adds?

- ▶ Infants with persistent severe sleep problems are more likely to experience mental health difficulties than settled infants, at ages 4 and 10.

What this study adds?

- 373 preschoolers with primary insomnia.
 - mental health diagnoses (35%) and psychopathology symptoms (69%)
- **ADHD and affective problems consistently associated with sleep problems in preschoolers**

Ma se trattiamo
l'insonnia
possiamo
prevenire un
disturbo mentale?



Indications Of Insomnia In Children

- Constant fatigue
- Bedtime anxiety
- Waking up frequently at night
- Inability to return to sleep
- Behavioral issues
- Problems with concentration and memory
- Day-time sleepiness
- Being emotional and fuzzy

Mom Junction

THE CONSEQUENCES OF POOR SLEEP

- 1 MENTAL HEALTH**
Poor sleep is related to depression and anxiety
- 2 MEDICAL**
Poor sleep puts you at risk of medical conditions such as heart disease, diabetes and alzheimers
- 3 WEIGHT**
A lack of sleep can increase your chances of putting on weight
- 4 PRODUCTIVITY**
Poor sleep contributes to decreased employee productivity
- 5 IMMUNE**
A lack of sleep can disrupt your immune system
- 6 RELATIONSHIP**
Poor sleep can negative influence relationships you have with others
- 7 LEARNING**
A lack of sleep can negative influence your learning abilities
- 8 ECONOMY**
Poor sleep puts you at risk of medical conditions such as heart disease, diabetes and alzheimers
- 9 MORTALITY**
Poor sleep can increase mortality risk

@BELIEVEPHQ



Attempt to phenotyping insomnia in early childhood

338 children (227 M) aged 6–48 months (M 21.3, SD 10.6) with insomnia resistant to behavioral approaches

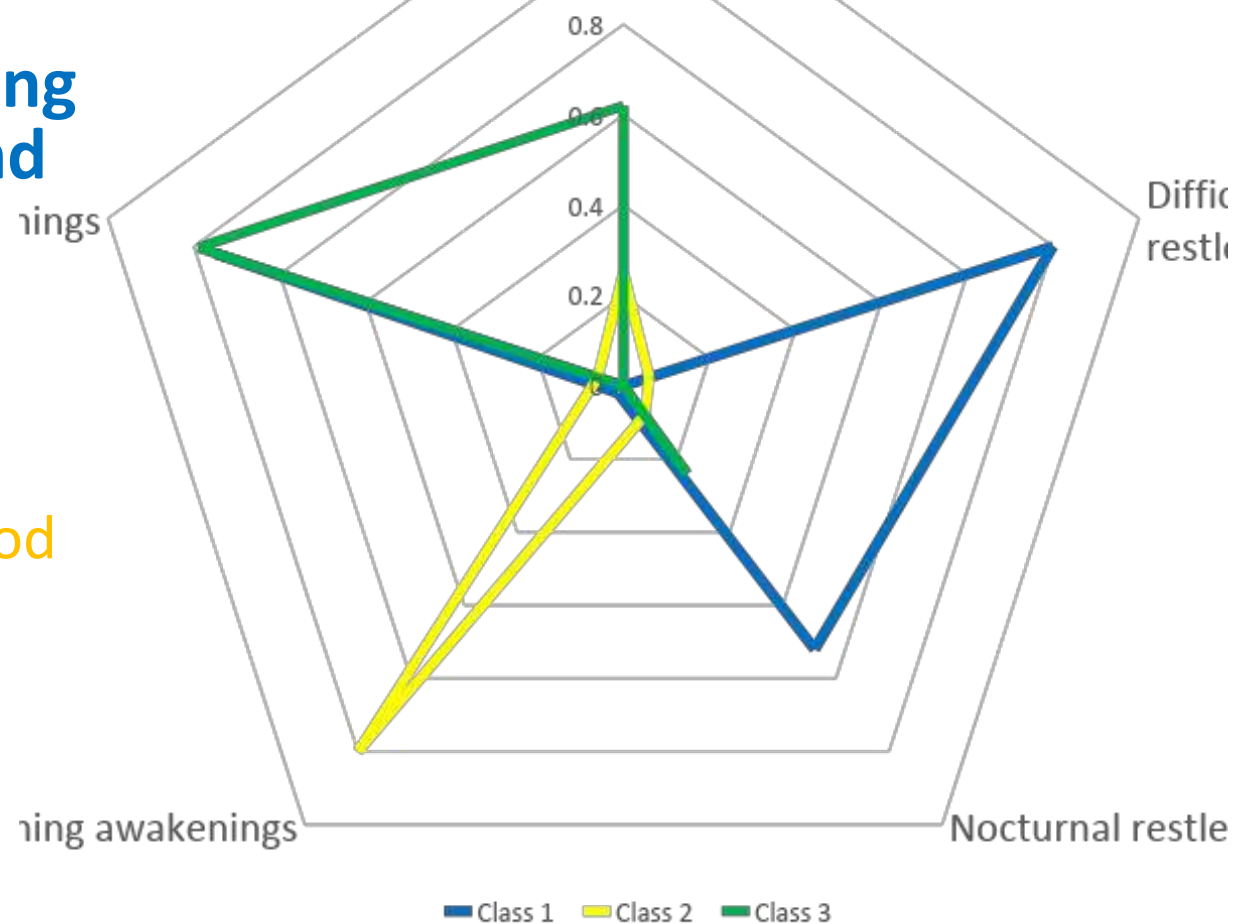
- LCA built a **3-class model of insomnia**:
 - **Class I: 17% ($n = 58$) difficulties in falling asleep with nocturnal restlessness and night awakenings**
 - Family history for RLS and ID anemia
 - **Class II: 21% ($n = 71$) early morning awakenings**
 - Family history for depression and/or mood disorders or migraine
 - **Class III: 62% ($n = 209$) difficulties in falling asleep and night awakenings**
 - Family history for allergies and/or food intolerance

THE JOURNAL OF PEDIATRICS • www.jpeds.com

ORIGINAL
ARTICLES

Clinically Oriented Subtyping of Chronic Insomnia of Childhood

Oliviero Bruni, MD¹, Stefania Sette, PhD¹, Marco Angriman, MD², Emma Baumgartner, PsyD Prof¹, Lara Selvaggini, MD¹, Cristina Belli, MD¹, and Raffaele Ferri, MD³



Example of hypermotor insomnia

- *Child referred at 2 years to our Department for resistant insomnia*
From 1 month of age prolonged (several hours) episodes of crying at night followed by a finalistic movements of the upper and lower extremities with spontaneous resolution
- Ferritin level 19ng/ml
Diagnostic hypothesis: periodic childhood syndrome, benign paroxysmal torticollis



How basic research may help to understand phenotypic expression of insomnia

Local iron deficiency in the substantia nigra directly contributes to hyperlocomotion phenotypes

Zhuo Wang^{a,*}, Yanjun Huang^b, Zihua Zhou^c, Jian Huang^d, Yitong He^d, Pingming Qiu^{d,**}

Neurobiology of Disease 168 (2022) 105693

- We stereotaxically injected the **iron chelator, deferiprone (DFP) into the substantia nigra (SN) of mice to induce regional brain iron deprivation**
- **DFP injected into the SN resulted in the hyperlocomotion phenotype.**
- All locomotion changes had a significant negative correlation with iron alteration in the SN.
- **SN iron deficiency directly contributed to triggering both hyperlocomotion and sleep disturbances.**

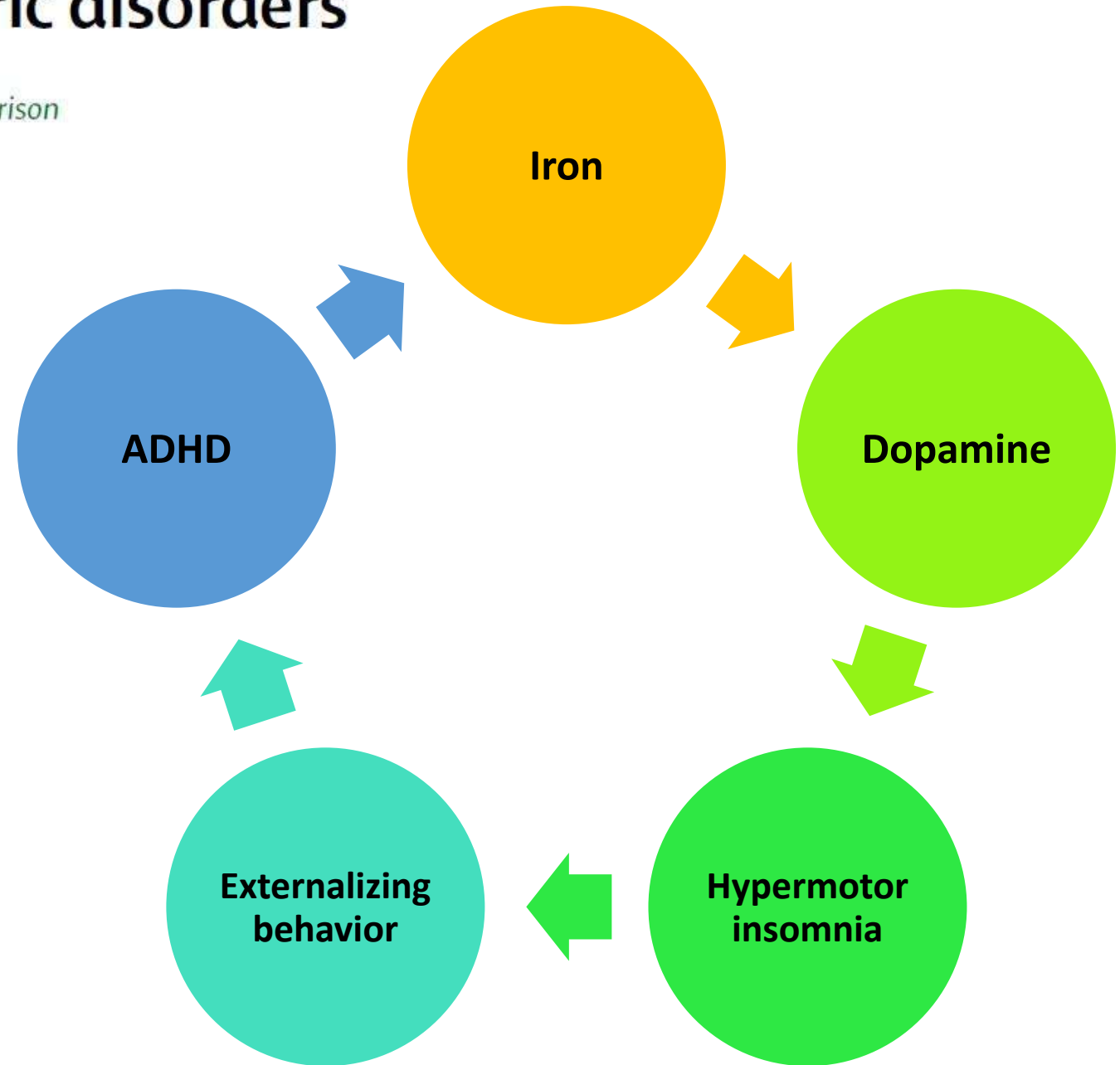
Sleep disturbance and psychiatric disorders

Daniel Freeman, Bryony Sheaves, Felicity Waite, Allison G Harvey, Paul J Harrison

Lancet Psychiatry 2020;7: 628–37

Intervening on sleep at an early stage might be a preventive strategy for the onset of clinical disorders

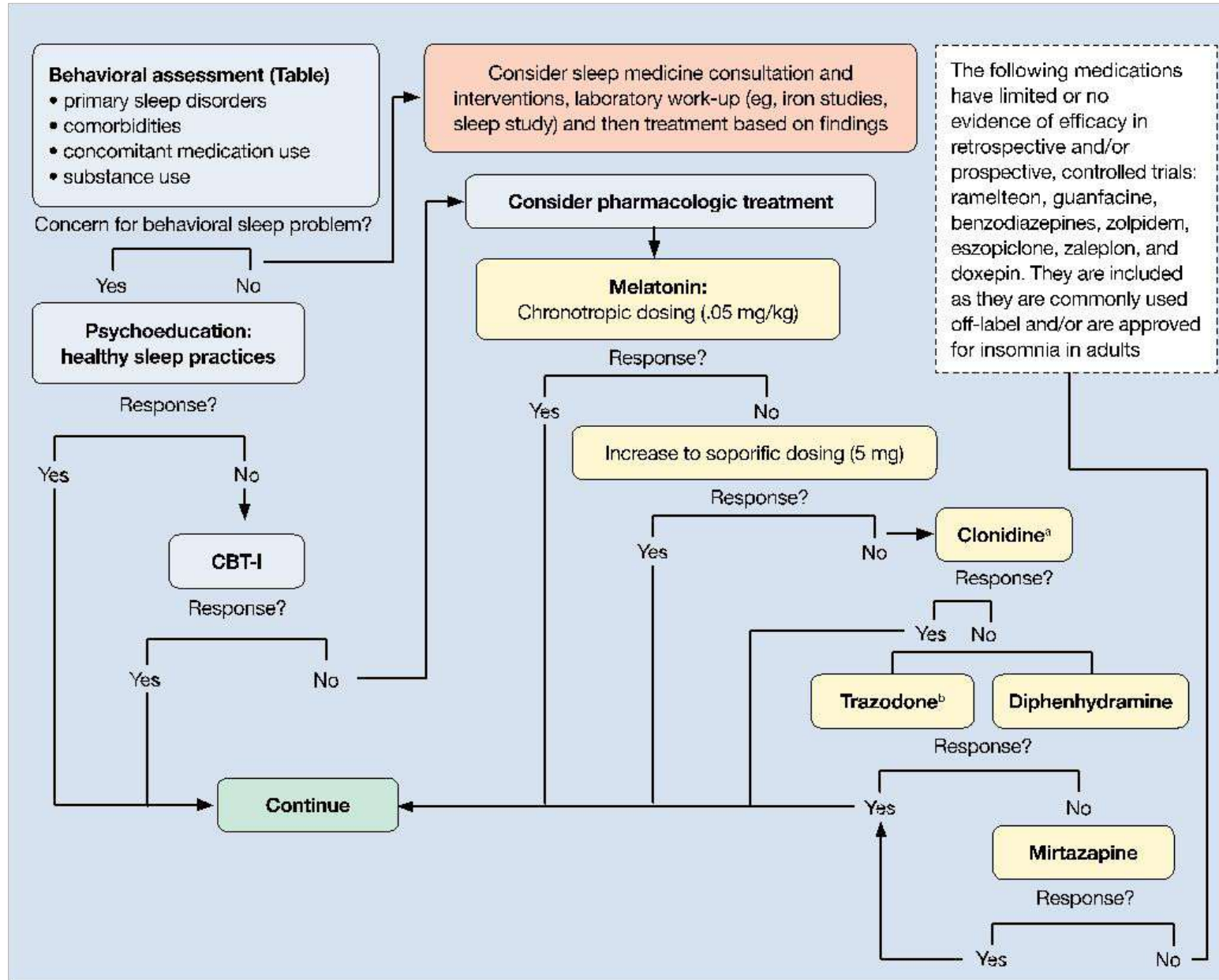
Our recommendations are that insomnia is assessed routinely in the occurrence of mental health disorders



Pediatric insomnia: Treatment



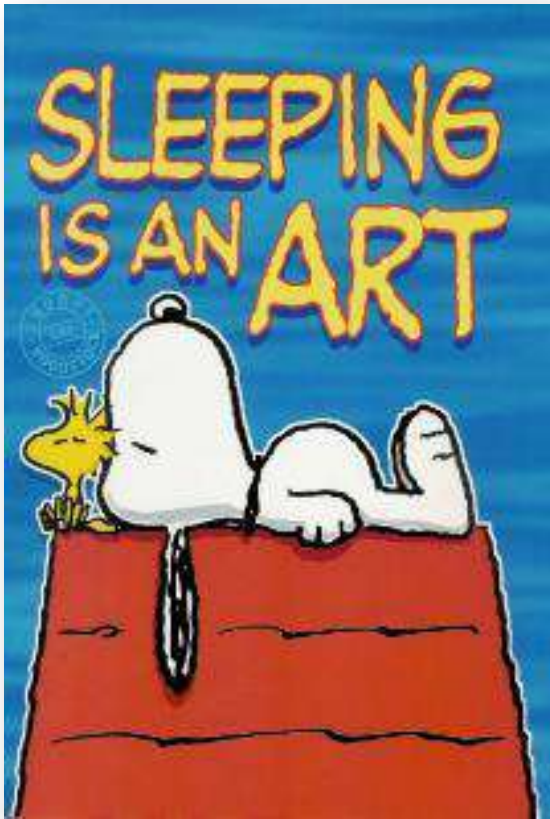
Psychotherapeutic and pharmacologic treatment of pediatric insomnia



^aConsider in comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder

^bMonitor for cytochrome P450 2D6 interactions

CBT-I: cognitive-behavioral therapy for insomnia



Grazie per
l'attenzione!

