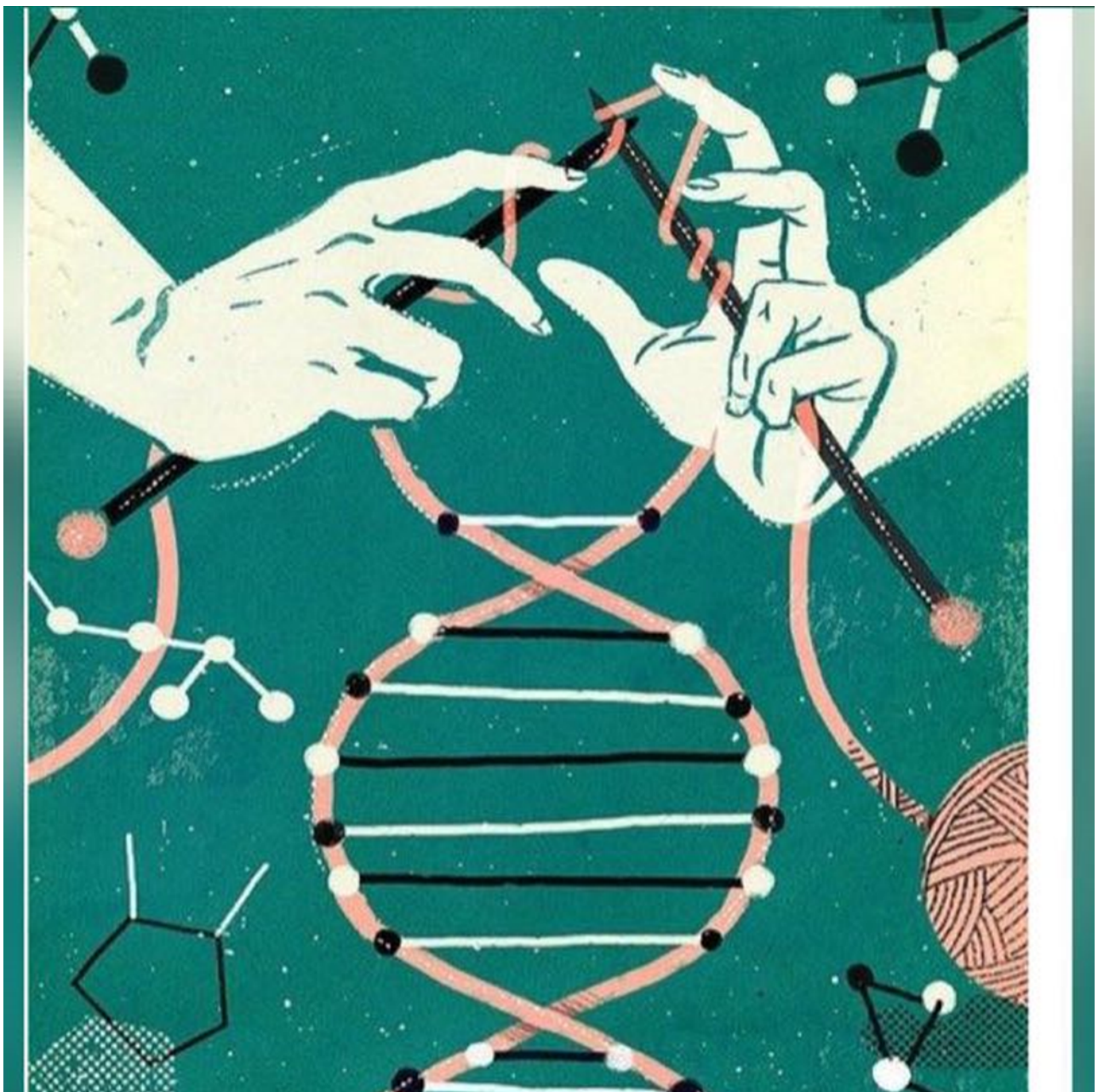


SIPNEI EARLY LIFE

Rassegna della ricerca scientifica internazionale sulle prime fasi della vita a cura della Commissione Nazionale Sipnei Early Life.

RASSEGNA N. 33 GENNAIO 2023



Care colleghe e cari colleghi SIPNEI

siamo un gruppo di soci che vengono da percorsi differenti, accomunati tuttavia dal desiderio di conoscere e dalla volontà di apprendere e di migliorarci; curiosi per natura, abbiamo nutrito questo progetto perché diventasse uno stimolo per i professionisti SIPNEI della cura integrata, con l'intento di potenziare la prevenzione nell'infanzia. Un contributo a che gli adulti di domani siano via via più sani e resilienti.

Grazie al sostegno e allo stimolo del Prof. Francesco Bottaccioli, la rassegna vorrà essere uno strumento di approfondimento e di studio per altri professionisti che condividono l'interesse verso la Psiconeuroendocrinoimmunologia, con particolare riferimento alle prime età della vita.

La rassegna, che arriverà al vostro indirizzo email alla fine di ogni mese, sarà composta da tre articoli principali, ciascuno dei quali arricchito da articoli correlati.

Contributi a cura di:

Dott. Stefania Carbonella, psicologa psicoterapeuta, Torino

Dott. Marilena Coniglio, psicologa psicoterapeuta, Cassano d'Adda e Milano

Dott. Gloria Curati - osteopata fisioterapista, Parma

Dott. Mariapia de Bari - osteopata fisioterapista, Roma e Molfetta (BA)

Dott. Roberta Dell'Acqua - psicologa psicoterapeuta, Legnano (MI)

Dott. Lisa Gaiarsa - osteopata, Vicenza

Dott. Vera Gandini - medico pediatra, Busto Arsizio (VA)

Dott. Federica Lavista - medico psicoterapeuta, Torino

Dott. Eleonora Lombardi Mistura - medico pediatra, Carvico (BG)

Arch. Silvia Moneti - architetto e insegnante, Cesena

Dott. Ornella Righi - medico pediatra, Piacenza

Dott. Rosario Savino - medico neuropsichiatra infantile, Napoli

Dott. Emanuela Stoppele - psicologa psicoterapeuta, Verona

Dott. Rossana Terni - psicologa psicoterapeuta, Vicenza e Napoli

Dott. Federica Taricco - ostetrica, Savigliano (CN)

Dott. Gloria Trapletti - medico pediatra, Cagliari

Rassegna a cura di: Dott. Federica Lavista

In questo primo ciclo di articoli relativi ai disordini del sonno in età evolutiva viene esaminata la relazione tra equilibrio del ciclo sonno-veglia, sviluppo cognitivo e altre funzioni corticali. Il sonno può modulare lo sviluppo della struttura e dell'attività cerebrale e viceversa.

Il primo dei lavori proposti fornisce una disamina completa sull'importanza di un sonno sano per uno sviluppo cognitivo e cerebrale fisiologico. Viene descritto il modo in cui cambia il sonno nel corso delle prime fasi della vita e come detti cambiamenti possano produrre, a loro volta, modifiche sullo sviluppo precoce del cervello. I lavori che esaminano lo sviluppo neurotipico unitamente allo sviluppo atipico (ADHD, ASD) suggeriscono che l'analisi strumentale del sonno potrebbe svolgere un ruolo critico nell'indagine delle condizioni di funzionamento corticali e non solo. I risultati sembrano effettivamente indicare che lo sviluppo di un buon equilibrio del sonno e lo sviluppo cerebrale sono fenomeni fortemente interdipendenti. Tuttavia, se le caratteristiche del sonno svolgano un ruolo causale e funzionale sullo sviluppo cerebrale o se siano solo un riflesso della maturazione corticale, è ancora incerto e richiede ulteriori indagini. La recensione proposta evidenzia il ruolo del sonno nei primi anni di vita sulla regolazione dello sviluppo cerebrale, sottolineando l'importanza dei pisolini per dissipare la pressione accumulata durante la prima metà della giornata. Studi futuri potrebbero esaminare come il consolidamento della memoria durante il sonno notturno cambi nel corso dei passaggi da una tipologia di sonno ad un'altra, in età evolutiva, allo scopo di comprendere meglio i modelli di sonno precoce e le loro implicazioni nello sviluppo, a partire dalla prima transizione dal sonno frammentato dell'infanzia in poi.

Il sonno adeguato è dunque considerato fondamentale per lo sviluppo fisiologico del cervello e per un sano sviluppo cognitivo e psicosociale. La privazione di sonno in prima infanzia è stata associata a disturbi mentali come ansia, depressione e deterioramento cognitivo, anche in epoche successive. Dal momento che la relazione tra sonno e salute mentale è bidirezionale, i disturbi del sonno figurano tra i sintomi di molti disturbi mentali, benché le basi neurobiologiche dei danni causati dalla privazione di sonno in età pediatrica non siano ancora del tutto chiare e non sia ancora possibile costruire un intervento terapeutico precoce, in moltissimi casi.

La ricerca sugli animali ha fornito spunti sempre più interessanti sullo studio della relazione tra privazione di sonno in epoca precoce, sviluppo cerebrale e funzioni comportamentali.

Nel corso della prima infanzia si verificano cambiamenti unici nella fisiologia e nei modelli di sonno ed è ormai più che noto quanto i disordini del sonno nei bambini stiano diventando un problema di salute gravemente diffuso a livello globale.

La seconda recensione identifica i fattori di rischio che contribuiscono alla carenza e alla scarsa igiene del sonno in età pediatrica. Vengono discussi i potenziali meccanismi biologici, psicosociali e ambientali coinvolti, nonché le lacune nella ricerca scientifica.

La ricerca ha effettivamente considerato molteplici fattori di rischio, biologici, nutrizionali, ambientali, interpersonali e socioeconomici. La scarsa qualità del sonno nei bambini è influenzata da un'ampia gamma di fattori e meccanismi, la comprensione dei quali è il primo passo per lo sviluppo di programmi di prevenzione efficaci.

Segue una descrizione dettagliata dell'effetto dei fattori ambientali e biologici sullo sviluppo dell'orologio circadiano. Il sistema circadiano inizia a strutturarsi in utero e continua il proprio sviluppo durante la prima infanzia. Interruzioni nello sviluppo del sistema circadiano fetale sono state associate a disturbi anche significativi in epoche successive. Il 10-46% dei bambini tra i 6 e i 18 mesi è affetto da disturbi del sonno di varia entità, talora associati a problemi comportamentali, emotivi e cognitivi. La prevalenza dei disordini del sonno in età pediatrica è spesso sostenuta dal disallineamento tra l'input ambientale e i ritmi biologici endogeni durante il periodo prenatale e postnatale. L'orologio circadiano è organizzato gerarchicamente: il Nucleo Soprachiasmatico dell'ipotalamo anteriore funge da orologio principale e sincronizza gli oscillatori periferici. Esso riceve input fotici tramite il tratto retinoipotalamico e trasmette informazioni sull'ora del giorno agli orologi periferici. Per ulteriore approfondimento in merito, si rimanda al dossier dedicato, nell'ultimo numero di PNEINEWS 2022, a cura della Commissione Early Life.

È fuor di dubbio quanto il sonno sia importante per il neurosviluppo, per la crescita e per la qualità di vita dei bambini e delle loro famiglie. I disturbi del sonno e l'insonnia hanno una prevalenza che va dal 10%, nella popolazione pediatrica generale, ad oltre l'80%, nella popolazione affetta da disturbi del neurosviluppo. La prima linea di trattamento consiste nell'educazione alle misure di igiene del sonno, unitamente alla terapia comportamentale. Se questa non è sufficiente, i pediatri ricorrono sempre più frequentemente alla somministrazione di melatonina. La melatonina, sintetizzata fisiologicamente dalla ghiandola pineale, com'è noto, regola diverse funzioni del sonno, dello sviluppo e dell'umore. Quando la si utilizza a scopo terapeutico, tuttavia, è essenziale, benché sottostimato, distinguere il dosaggio e il tempo di somministrazione. Il rapporto rischio-beneficio del trattamento con melatonina deve essere valutato e declinato secondo il tipo di paziente, tenendo conto delle caratteristiche di funzionamento e delle comorbidità.

Nell'ultimo dei lavori proposti, un primo, ampio cenno al trattamento, che troverà seguito nella prossima rassegna, a sua volta dedicata al sonno.

Buona lettura

ARTICOLO 1

Frontiers Neuroscience 2022 May 3;16:833786.

Early Life Sleep Deprivation and Brain Development: Insights From Human and Animal Studies

Ghalya Alrousan, Arham Hassan, Aditya Anilkumar Pillai, Fatin Atrooz Samina Salim

ABSTRACT

Adequate sleep especially during developmental stages of life, is considered essential for normal brain development and believed to play an important role in promoting healthy cognitive and psychosocial development, while persistent sleep disturbances and/or sleep deprivation during early life are believed to trigger many mental ailments such as anxiety disorders, depression, and cognitive impairment. Initially it was suggested that adverse mental health conditions adversely affect sleep, however, it is now accepted that this association is bidirectional. In fact, sleep disturbances are listed as a symptom of many mental health disorders. Of special interest is the association between early life sleep deprivation and its negative mental health outcomes. Studies have linked persistent early life sleep deprivation with later life behavioral and cognitive disturbances. Neurobiological underpinnings responsible for the negative outcomes of early life sleep deprivation are not understood. This is a significant barrier for early therapeutic and/or behavioral intervention, which can be feasible only if biological underpinnings are well-understood. Animal studies have provided useful insights in this area. This article focusses on the knowledge gained from the research conducted in the area of early life sleep deprivation, brain development, and behavioral function studies.

ABSTRACT TRADOTTO

Un sonno adeguato, specialmente durante l'età evolutiva, è considerato essenziale per il normale sviluppo del cervello e si ritiene che svolga un ruolo importante nel promuovere un sano sviluppo cognitivo e psicosociale. Si ritiene, altresì, che i disturbi del sonno persistenti e/o la privazione di sonno durante la prima infanzia scatenino molte malattie mentali, come i disturbi d'ansia, la depressione e il deterioramento cognitivo. Inizialmente è stato suggerito che le condizioni di salute mentale avverse influenzino negativamente il sonno, tuttavia, ora è comunemente accettato che questa associazione sia bidirezionale. In effetti, i disturbi del sonno sono annoverati tra i sintomi di molti disturbi mentali. Di particolare interesse è l'associazione tra la privazione del sonno nella prima infanzia e i suoi esiti negativi sulla salute mentale. Non pochi studi hanno collegato la persistente privazione del sonno nella prima infanzia con i disturbi comportamentali e cognitivi nelle epoche della vita successive.

Le basi neurobiologiche responsabili degli esiti negativi della privazione del sonno nei primi anni di vita non sono ancora del tutto note. Si tratta di un ostacolo significativo per un intervento terapeutico e/o comportamentale precoce, che può essere realizzabile solo se le basi biologiche sono ben comprese. Gli studi sugli animali hanno fornito spunti utili in questo settore. Questo articolo pone il focus sulle conoscenze acquisite dalla ricerca condotta nell'area della privazione del sonno nella prima infanzia, dello sviluppo cerebrale e degli studi sulle funzioni comportamentali

COMMENTO

In questa review si pone il focus sulla relazione tra il sonno e lo sviluppo neurocomportamentale dell'individuo. Vengono esaminate, dapprima, le normali caratteristiche del sonno, di seguito una revisione degli studi preclinici incentrati sull'associazione tra sonno, sviluppo precoce del cervello e salute mentale, in particolare sullo sviluppo delle funzioni di memoria e sviluppo del controllo emotivo.

Sia gli studi sugli animali che quelli sull'uomo hanno suggerito un ruolo importante della privazione del sonno in fase precoce di vita sullo sviluppo dell'ansia patologica; l'insonnia persistente infatti è associata ad un aumentato rischio di sviluppare disturbi d'ansia, ad un aumento dei livelli dei marcatori dello stress ossidativo nella corteccia, nell'amigdala e nell'ippocampo, inclusi i livelli di 8-isoprostanato e malondialdeide (MDA) nel siero, suggerendo il coinvolgimento dei circuiti di regolazione dello stress ossidativo nella promozione dei disturbi comportamentali correlati alla privazione di sonno.

La privazione cronica del sonno è collegata, altresì, allo sviluppo di depressione. Si ritiene infatti che la relazione tra sonno e depressione sia associata alla modulazione del sistema serotoninergico, che, com'è noto, è attivo durante la veglia e inattivo durante il sonno. Inoltre, il rilascio di serotonina è significativamente inibito durante il sonno ad onde lente e durante il sonno REM. In un modello animale di privazione del sonno, i ratti hanno manifestato comportamenti simili alla depressione, significativi cambiamenti metabolici e microbici dopo una privazione cronica del sonno di 7 giorni.

Il modo in cui il sonno nei primi anni di vita modula il funzionamento neurocomportamentale e la cognizione non è ancora del tutto chiaro. Nonostante la necessità di ulteriori ricerche, questo articolo suggerisce che i fusi del sonno e l'attività delle onde lente misurate con un tracciato elettroencefalografico, svolgono un ruolo importante sia nella regolazione delle funzioni neurocomportamentali sia nello sviluppo e nel perfezionamento delle funzioni esecutive.

Lo stato di sonno/veglia è regolato essenzialmente dall'interazione di due processi: l'omeostasi del sonno (processo S) e il sistema circadiano (processo C). Il processo C è regolato nello specifico dal nucleo soprachiasmatico (SCN) dell'ipotalamo, il quale funziona come il pacemaker neurale del ciclo di temporizzazione circadiano; questo pacemaker è autonomo ed è essenzialmente sincronizzato con il ciclo luce/buio ambientale e proietta segnali che controllano i tempi e l'esecuzione delle funzioni fisiologiche, compreso il ciclo sonno/veglia. L'omeostasi del sonno o processo S, invece, è regolato dalla generazione della pressione del sonno, la quale viene attivata dopo un periodo di veglia: il processo S aumenta in particolare a seguito di una veglia prolungata e diminuisce dopo l'inizio del sonno. L'interazione tra i due processi svolge un ruolo cruciale nella regolazione delle funzioni legate al metabolismo corporeo e al mantenimento della normale funzione cerebrale: l'interruzione di questa interazione è responsabile del contributo allo sviluppo di molte malattie metaboliche, psichiatriche e neurodegenerative.

La privazione del sonno ha, peraltro, un profondo impatto sulla biologia molecolare del cervello, alterando numerose vie di segnalazione tra cui i sistemi del glutammato ippocampale, dell'acetilcolina e del GABA. Gli studi dimostrano che la privazione del sonno può portare a disturbi metabolici e cognitivi, impattando sulle aree del cervello coinvolte nell'apprendimento, nella memoria e nelle emozioni, come l'ippocampo, l'amigdala e la corteccia prefrontale. A tal proposito, uno studio che si avvale di registrazioni elettrofisiologiche *in vitro* ha rilevato che la privazione del sonno ha un impatto negativo sul potenziamento a lungo termine dell'ippocampo (LTP) e sulle relative molecole di segnalazione presenti sia nel giro dentato che nelle aree CA1 (tale area svolge un ruolo importante nell'apprendimento e nella memoria). Questo suggerisce che la riduzione o l'assenza del sonno è in grado di promuovere cambiamenti profondi nelle molecole e nei recettori di segnalazione intracellulare, inclusi i recettori NMDA e AMPA presenti nell'ippocampo.

Il sonno REM è altamente rappresentato nei neonati, equivale al 50% circa del sonno totale necessario ai bambini. Durante i primi due anni di vita, il sonno REM si riduce al 20-25% del tempo totale trascorso dormendo, uno schema che si mantiene per tutto il corso dello sviluppo.

Secondo quanto osservato, il sonno REM promuove la plasticità corticale indispensabile per il consolidamento delle esperienze di veglia, nel cervello in via di sviluppo. Inoltre, la localizzazione, la distribuzione e la coerenza dell'EEG del sonno acquisiti dalla prima infanzia alla tarda adolescenza riflettono i processi di maturazione del cervello. La maturazione corticale, infatti, segue un percorso da posteriore ad anteriore. Analogamente, il sonno ad onde lente (SWA) segue un percorso da posteriore ad anteriore all'interno delle regioni cerebrali coinvolte nella maturazione cerebrale.

La privazione del sonno potrebbe anche aumentare la segnalazione GABAergica e sopprimere l'attività dei neuroni eccitatori coinvolti nella sinaptogenesi. Infatti, la plasticità sinaptica è associata ad una maggiore espressione di molte proteine come la sinapsina presinaptica 1 e la proteina della densità postsinaptica (PSD95), oltre alla CaMKII dendritica e alla proteina 2 associata ai microtubuli (MAP2), le cui capacità vengono pertanto alterate dalla privazione del sonno determinando una scorretta comunicazione tra le cellule nervose (talune modificazioni nella capacità della sinapsina 1 sono associate con l'epilessia e disturbi del neurosviluppo come l'autismo). Quando si verifica un'interruzione persistente del sonno durante il periodo critico dello sviluppo cerebrale, si assiste, in definitiva, all'alterazione di processi chiave come la maturazione corticale e la potatura sinaptica alla base della plasticità neuronale e delle manifestazioni neurocomportamentali sane in età adulta

ARTICOLI CORRELATI

1.

Developmental Cognitive Neuroscience. 2022 Aug; 56: 101130. Pub. online 2022 Jun 26.

Relations between sleep patterns early in life and brain development: A review

Sanna Lokhandwala and Rebecca M.C. Spencer

Abstract

Sleep supports healthy cognitive functioning in adults. Over the past decade, research has emerged advancing our understanding of sleep's role in cognition during development. Infancy and early childhood are marked by unique changes in sleep physiology and sleep patterns as children transition from biphasic to monophasic sleep. Growing evidence suggests that, during development, there are parallel changes in sleep and the brain and that sleep may modulate brain structure and activity and vice versa. In this review, we survey studies of sleep and brain development across childhood. By summarizing these findings, we provide a unique understanding of the importance of healthy sleep for healthy brain and cognitive development. Moreover, we discuss gaps in our understanding, which will inform future research.

2.

World Journal Pediatrics. 2022 Nov 28: 1–17. doi: 10.1007/s12519-022-00628-z

Childhood sleep: assessments, risk factors, and potential mechanisms

Jianghong Liu, Xiaopeng Ji, Elizabeth Rovit, Susannah Pitt and Terri Lipman

Abstract

Background Sleep problem is a highly prevalent health issue among pediatric populations across the world. In this review, we aimed to identify risk factors contributing to sleep deficiency and poor sleep hygiene in children. Potential biological, psychosocial, and environmental mechanisms as well as research gaps in the literature are also discussed.

Data sources A comprehensive search for relevant English language full-text, peer-reviewed publications was performed focusing on pediatric sleep studies from prenatal to childhood and adolescence in a variety of indexes in PubMed, SCOPUS, and Psych Info. Both relevant data based and systematic reviews are included.

Results This paper summarizes many risk factors for childhood sleep problems, including biological (e.g., genetics, gender, age and puberty, prenatal factors, postnatal factors); nutritional (e.g., macronutrients, micronutrients, omega-3 fatty acids, obesity); environmental (e.g., heavy metals, noise, light, air pollution); interpersonal (e.g., family, exposure to violence, screen media use, physical injury); and community/socioeconomic variables (e.g., racial/ethnicity and cultural factors, neighborhood conditions and socioeconomic status, school factors, public health disasters/emergencies), to better understand the development of sleep problems in children.

Conclusions Poor childhood sleep is a multifactorial issue affected by a wide range of prenatal and early-life biological, environmental, and psychosocial risk factors and contributors. A better understanding of these risk factors and their mechanisms is an important first step to develop future research and prevention programs focusing on pediatric sleep problems.

ARTICOLO 2

Journal of Physiological Anthropology (2022) 41:22

Development of the circadian system in early life: maternal and environmental factors

Sachi D. Wong, Kenneth P. Wright Jr, Robert L. Spencer, Céline Vetter, Laurel M. Hicks, Oskar G. Jenni and Monique K. LeBourgeois

ABSTRACT

In humans, an adaptable internal biological system generates circadian rhythms that maintain synchronicity of behavior and physiology with the changing demands of the 24-h environment. Development of the circadian system begins in utero and continues throughout the first few years of life. Maturation of the clock can be measured through sleep/wake patterns and hormone secretion. Circadian rhythms, by definition, can persist in the absence of environmental input; however, their ability to adjust to external time cues is vital for adaptation and entrainment to the environment. The significance of these external factors that influence the emergence of a stable circadian clock in the first years of life remain poorly understood. Infants raised in our post-modern world face adverse external circadian signals, such as artificial light and mistimed hormonal cues via breast milk, which may increase interference with the physiological mechanisms that promote circadian synchronization.

This review describes the very early developmental stages of the clock and common circadian misalignment scenarios that make the developing circadian system more susceptible to conflicting time cues and temporal disorder between the maternal, fetal, infant, and peripheral clocks.

ABSTRACT TRADOTTO

Negli esseri umani, un sistema biologico interno adattabile genera ritmi circadiani che mantengono la sincronicità del comportamento e della fisiologia con le mutevoli esigenze dell'ambiente nelle 24 ore. Lo sviluppo del sistema circadiano inizia nell'utero e continua durante i primi anni di vita. La maturazione dell'orologio può essere misurata attraverso i modelli sonno/veglia e la secrezione ormonale. I ritmi circadiani, per definizione, possono persistere in assenza di input ambientali; tuttavia, la loro capacità di adattarsi ai segnali temporali esterni è vitale per l'adattamento e il coinvolgimento nel contesto ambientale. Il significato di fattori esterni che influenzano lo strutturarsi di un orologio circadiano stabile nei primi anni di vita rimane poco compreso. I bambini cresciuti nel nostro mondo postmoderno hanno a che fare con segnali circadiani esterni opposti, come la luce artificiale e i segnali ormonali alterati attraverso il latte materno, che aumentano l'interferenza con i meccanismi fisiologici che promuovono la sincronizzazione circadiana. Questa recensione descrive le primissime fasi di sviluppo dell'orologio e gli scenari comuni di disallineamento circadiano che rendono il sistema circadiano in via di sviluppo più suscettibile ai segnali temporali contrastanti e al disordine temporale tra l'orologio materno, fetale, infantile e periferico.

COMMENTO

L'orologio circadiano interno degli esseri umani governa le funzioni fisiologiche quotidiane, incluso il ciclo sonno/veglia e il ritmo di secrezione di melatonina e cortisolo. Negli adulti e nei bambini sani, l'orologio biologico centrale aderisce ad un ciclo di 24 ore, sincronizzandosi ai segnali temporali ambientali, il più forte dei quali è la luce. Questa *review* descrive i ritmi circadiani nello sviluppo fetale e infantile, i fattori che influenzano il sonno e il sistema circadiano nei primi anni di vita.

Lo sviluppo del sistema circadiano inizia nell'utero e continua per tutta la prima infanzia. I dati degli studi sui roditori indicano che l'interruzione circadiana durante lo sviluppo fetale è associata a malattie cardiovascolari in età adulta, a ridotta massa e forza ossea, ad intolleranza al glucosio e insulino-resistenza, nonché a disturbi dell'umore, dalla depressione all'anedonia.

Dati trasversali rivelano che il 10-46% dei bambini di età compresa tra 6 e 18 mesi mostra qualche tipo di disturbo del sonno (difficoltà all'addormentamento, risvegli notturni frequenti e prolungati). La persistenza dei problemi del sonno durante gli anni prescolari è comune e può prolungarsi sino alla tarda infanzia e all'adolescenza. Essi sembrano correlati a problemi di ordine psicosociale, come il comportamento aggressivo, problemi di attenzione, ansia, iperattività e disordini dell'umore, ma anche prestazioni cognitive non eccellenti e scarso rendimento scolastico. A livello familiare, i problemi del sonno infantile sono associati a depressione materna.

La prevalenza dei disordini del sonno in età evolutiva può essere dovuta al disallineamento tra input ambientali e ritmi biologici endogeni nei periodi prenatale e postnatale, che influenzano lo sviluppo del sistema circadiano. I feti e i neonati, ad oggi, si sviluppano nel contesto di un ambiente saturo di luce artificiale e gli effetti acuti e cronici di questo disallineamento circadiano rimangono ancora in gran parte sconosciuti.

Sebbene l'orologio molecolare dei mammiferi sia stato identificato per la prima volta nel SCN alla fine degli anni '90, è stata osservata la presenza di un orologio molecolare operativo in molti tessuti

("oscillatori periferici") in tutto il corpo. È importante sottolineare, tuttavia, che il sistema circadiano è organizzato in modo gerarchico, con l'SCN dell'ipotalamo anteriore che funge da orologio principale, sincronizzando gli oscillatori periferici.

L'SCN è il motore centrale dei ritmi circadiani evidenti. Attraverso il tratto retinoipotalamico (RHT), l'SCN riceve le informazioni fottiche. Questo percorso neuronale è costituito da uno speciale sottoinsieme di cellule gangliari retiniche (fotosensibili intrinseche) che sono squisitamente sensibili a bassi livelli di luce, specialmente nella porzione blu dello spettro visibile. L'SCN trasmette queste informazioni sull'ora del giorno, tramite segnali neurali e ormonali, agli orologi periferici situati nelle aree cerebrali al di fuori dell'SCN, nonché alla maggior parte degli organi, tra cui pancreas, fegato, reni e cuore. Il coordinamento dell'SCN con i suoi oscillatori periferici si traduce in esiti fisiologici e comportamentali appropriati e specifici per l'ora del giorno. Va notato, tuttavia, che la stimolazione RHT dell'SCN, in risposta alla luce notturna, innesca uno sfasamento nell'oscillazione dell'SCN mentre l'SCN adatta i suoi tempi a uno stimolo ambientale inaspettato del ciclo luce-buio. Questo aggiustamento di fase inappropriato fornisce una delle principali fonti di interruzione circadiana.

A livello molecolare, l'SCN mantiene la ritmicità di 24 ore attraverso circuiti di feedback trascrizionale-traduzionale positivi e negativi dei geni dell'orologio. Nei mammiferi, il ciclo di feedback positivo viene avviato durante il giorno biologico attraverso i geni regolatori positivi *Bmal1* (fattore simile ad Arnt del cervello e del muscolo) e *Clock* (kaput del ciclo di uscita locomotore circadiano) e i loro prodotti proteici.

La luce è lo *zeitgeber* più forte per l'SCN materno e regola la fluttuazione diurna dei segnali temporali ormonali materni direttamente al feto attraverso la placenta e indirettamente al bambino attraverso il latte materno. Inoltre, la luce sincronizza l'SCN infantile attraverso RHT in via di sviluppo. Questi segnali ambientali e materni interagiscono con il feto e con il bambino per influenzare lo sviluppo del sistema circadiano. È stato proposto che l'SCN fetale e gli organi funzionino come oscillatori circadiani materni periferici che vengono sincronizzati attraverso segnali dal SCN materno. Simile a un'orchestra, l'SCN materno funge da conduttore degli orologi fetali per mantenere la sincronizzazione con l'ambiente.

La fisiologia del SCN non può essere valutata direttamente negli esseri umani, è necessario studiare i ritmi di uscita dell'orologio per determinare la tempistica del ritmo circadiano. Gli output misurabili, noti come marcatori di fase circadiana, includono la melatonina, il cortisolo e la temperatura interna. La temporizzazione dell'orologio interno viene stabilita attraverso misurazioni del suo periodo, il tempo necessario per un'oscillazione completa, e della fase, lo stato di un'oscillazione in un momento specifico. In utero, il feto fa affidamento sui segnali provenienti da segnali circadiani materni che fungono da sincronizzatori per il sistema circadiano fetale e per gli orologi periferici.

Durante la gravidanza, la fisiologia materna cambia per soddisfare le esigenze del feto e alcuni di questi adattamenti sono sotto il controllo circadiano. Le donne incinte sperimentano cambiamenti nella concentrazione di cortisolo plasmatico e melatonina, temperatura corporea e metabolismo. Uno *zeitgeber* necessario al feto è la melatonina materna, che attraversa la placenta per fornire informazioni sul fotoperiodo. La secrezione di melatonina è regolata dal SCN attraverso un percorso multi-sinaptico: dal SCN i neuroni proiettano al ganglio cervicale superiore (SCG) e quindi alla ghiandola pineale, che sintetizza e secreta melatonina. L'esposizione alla luce durante la notte biologica determina una rapida soppressione della melatonina attraverso questa via. Negli esseri umani adulti, i livelli di melatonina aumentano la sera, raggiungono il picco durante la notte e tornano a livelli bassi al mattino. I recettori della melatonina sono presenti a 18 settimane di gestazione nel SCN fetale e sono ampiamente distribuiti nel tessuto fetale. Il feto e il neonato non secernono melatonina, poiché la sintesi inizia dopo la nascita e sono quindi dipendenti dalla melatonina materna per la ritmicità circadiana e lo sviluppo in assenza di informazioni esterne di luce-buio.

I dati epidemiologici indicano che il lavoro a turni durante la gravidanza è associato a un aumento degli aborti spontanei, parto prematuro e basso peso alla nascita. I dati di uno studio su ratte gravide su cui è stato simulato il lavoro a turni hanno rilevato effetti a lungo termine, tra cui tempi interrotti di corticosterone, leptina, glucosio, insulina, acidi grassi liberi, trigliceridi e concentrazioni di colesterolo, nonché espressione aritmica dei geni dell'orologio circadiano nel fegato.

Sebbene l'SCN fetale non funzioni indipendentemente dall'SCN materno, può essere importante per ricevere i segnali materni e integrarli negli output fisiologici. I risultati hanno mostrato un ritmo diurno significativo nella madre e nel feto gemello intatto, ma non nel feto anencefalico. Questi risultati suggeriscono che il cervello fetale, e molto probabilmente il SCN fetale, sono vitali per la generazione di ritmi circadiani all'interno del feto in via di sviluppo.

Negli esseri umani adulti, la ghiandola surrenale funge da orologio periferico che riceve input dall'SCN e a sua volta genera la ritmicità circadiana dell'increzione dei glucocorticoidi. La soppressione della funzione surrenale materna con il trattamento con glucocorticoidi ha provocato la scomparsa dei ritmi della frequenza cardiaca fetale e dei movimenti degli arti suggerendo che la ghiandola surrenale fetale si basa sull'input sia del SCN materno, ma anche della ghiandola surrenale materna, indipendentemente dall'attività dell'SCN fetale.

Alla nascita, i neonati perdono la comunicazione diretta con l'SCN della madre e sviluppano il proprio orologio circadiano. I neonati nascono con un sistema circadiano immaturo, come evidenziato dall'assenza di significativa ritmicità circadiana della melatonina e del cortisolo e da un ciclo sonno-veglia stabile. Durante questa delicata finestra di sviluppo, l'SCN può essere vulnerabile alle influenze materne e ambientali che incidono sulla maturazione del sistema circadiano. La luce è il segnale temporale ambientale più forte per gli orologi interni ed esporre l'orologio in via di sviluppo a un'illuminazione non ottimale può avere effetti dirompenti e di lunga durata. Le prime settimane di vita sono una finestra sensibile della programmazione e dell'organizzazione circadiane in cui gli orologi in via di sviluppo sono più suscettibili all'esposizione alla luce e lo sviluppo durante questo periodo può preparare il terreno per la reattività ai cicli di luce alterati più avanti nella vita.

Studi murini mostrano che l'allevamento dei cuccioli in condizioni di luce costante per le prime 7 settimane provoca l'interruzione delle attività locomotorie circadiane e la desincronia cellulare che si manifesta attraverso deboli oscillazioni del gene dell'orologio SCN. Al contrario, gli stessi ricercatori hanno osservato che i topi cresciuti in un ciclo di luce LD 12:12 per le prime tre settimane e poi esposti a condizioni di luce continua mostrano una ritmicità ordinata per diverse settimane.

Nei neonati umani, condizioni di buio costante durante i primi giorni aumentano significativamente i livelli plasmatici di melatonina rispetto ad un normale ciclo luce:buio, suggerendo che il neonato è sensibile alla luce dopo la nascita e ha la capacità di stabilire la connettività tra il SCN e la retina. Differentemente, nel neonato pretermine vengono prematuramente persi i segnali circadiani diretti tra la donna incinta e il feto e sostituiti con segnali ambientali attraverso il ciclo luce-buio. Questi neonati rimangono a lungo in ospedale, dove il programma di luce è determinato dal personale. I dati degli studi clinici indicano che l'esposizione dei nati pretermine a un ciclo di luce: buio, piuttosto che a una luce fioca costante, è associata a modelli distinti di riposo rispetto ad una degenza ospedaliera più breve (in termini di tasso di crescita, agitazione e pianto). Inoltre, un ritmo sonno-veglia di 24 ore compare prima nei neonati pretermine rispetto ai neonati a termine tenuti sotto la stessa luce ciclica, indicando che i segnali temporali esterni possono svolgere un ruolo cruciale nello sviluppo del ritmo sonno-veglia. Questi studi sottolineano l'importanza dei segnali ambientali per uno sviluppo sano del sistema circadiano e del sonno.

Oltre ai segnali circadiani ambientali diretti, i neonati mantengono la loro connessione con l'SCN materno ricevendo segnali temporali attraverso il latte. Le fluttuazioni diurne nel latte materno veicolano informazioni importanti sull'ora del giorno - una forma di crononutrizione - per promuovere lo sviluppo di un orologio circadiano sincronizzato. Il latte materno estratto durante il giorno contiene livelli più elevati di cortisolo, tirosina e fattori immunitari, mentre il latte notturno contiene livelli aumentati di leptina, melatonina e triptofano. Inoltre, la ritmicità circadiana della temperatura corporea compare prima nei bambini allattati al seno rispetto ai bambini allattati artificialmente: il latte materno facilita la maturazione dell'orologio.

I neonati hanno a disposizione la melatonina esogena del latte materno per il segnale ormonale notturno. Dalla pineale materna, la melatonina viene secreta nel flusso sanguigno e diffusa nel latte, attraversa la barriera intestinale e circola nei tessuti del bambino, dove funge da regolatore del sistema circadiano.

Rispetto ai lattanti alimentati artificialmente, i lattanti allattati al seno mostrano aumenti notturni più regolari di 6-sulfatossimelatonina, un metabolita della melatonina escreta nelle urine, con sonno meno frammentato, durata del sonno notturno più lunga e minore incidenza di coliche. I neonati a cui è stata somministrata una formula arricchita di triptofano, un precursore del metabolita della melatonina, mostrano miglioramenti nel sonno e aumento dei metaboliti urinari della serotonina. Il ritmo circadiano del cortisolo nei neonati, osservato dalle 2 settimane fino ai 9 mesi di età, è collegato con lo strutturarsi del ciclo sonno-veglia. Negli esseri umani, livelli più elevati di cortisolo nel latte sono associati a esiti di sviluppo tra cui un BMI inferiore e una maggiore reattività alla paura.

ARTICOLO 3

Nature and Science of Sleep 2022:14 1927–1944. DOI.ORG/10.2147/NSS.S340944

Melatonin treatment for pediatric patients with insomnia: is there a place for it?

Julie Rolling, Juliette Rabot, Carmen M Schroder.

ABSTRACT

Sleep is a vital physiological function that is impaired in ranges from 10% in the typically developing paediatric population to over 80% in populations of children with neurodevelopmental disorders and/or psychiatric comorbidities. Paediatric insomnia disorder is an increasing public health concern given its negative impact on synaptic plasticity involved in learning and memory consolidation but also on mood regulation, hormonal development and growth, and its significant impact on quality of life of the child, the adolescent and the family. While first-line treatment of paediatric insomnia should include parental education on sleep as well as sleep hygiene measures and behavioural treatment approaches, pharmacological interventions may be necessary if these strategies fail. Melatonin treatment has been increasingly used off-label in paediatric insomnia, given its benign safety profile. This article aims to identify the possible role of melatonin treatment for paediatric insomnia, considering its physiological role in sleep regulation and the differential effects of immediate release (IR) versus prolonged release (PR) melatonin. For the physician dealing with paediatric insomnia, it is particularly important to be able to distinguish treatment rationales implying different dosages and times of treatment intake. Finally, we discuss the benefit–risk ratio for melatonin treatment in different paediatric populations, ranging from the general paediatric population to children with different types of neurodevelopmental disorders, such as autism spectrum disorder or ADHD.

ABSTRACT TRADOTTO

Il sonno è una funzione fisiologica vitale, alterata dal 10% (genericamente nella popolazione pediatrica), sino a oltre l'80%, nella popolazione pediatrica con disturbi del neurosviluppo e in comorbidità psichiatriche. L'insonnia in età evolutiva è un argomento di crescente interesse nella salute pubblica, dato l'impatto sulla plasticità sinaptica e sul consolidamento dell'apprendimento e della memoria, ma anche sulla regolazione del tono dell'umore, sullo sviluppo dei sistemi neuro-ormonali e sulla crescita, e dato il suo significativo impatto sulla qualità di vita del bambino, dell'adolescente e della famiglia.

Mentre la prima linea di trattamento dell'insonnia pediatrica dovrebbe includere l'educazione dei genitori al sonno, alle misure di igiene del sonno e all'approccio comportamentale, gli interventi farmacologici potrebbero essere necessari se queste strategie falliscono. Il trattamento con melatonina è stato incrementato off-label nell'insonnia pediatrica, dato il suo profilo di sicurezza benigno. Questo articolo mira a identificare il possibile ruolo del trattamento con la melatonina per l'insonnia pediatrica, considerando il suo ruolo fisiologico nella regolazione del sonno e gli effetti differenziali nel rilascio immediato (IR) contro il rilascio prolungato (PR). Per i medici che si occupano di insonnia pediatrica, è particolarmente importante saper distinguere il razionale di trattamento dei diversi dosaggi e il tempo di assunzione. Infine, discuteremo il rapporto rischio-beneficio del trattamento con melatonina in varie popolazioni pediatriche, passando dalla popolazione generale pediatrica ai vari tipi di disturbi comportamentali come i disturbi dello spettro autistico o l'ADHD.

COMMENTO

Il sonno è una funzione fisiologica importante per il neurosviluppo, la crescita e la qualità di vita dei bambini, quindi delle loro famiglie. Nella comunità scientifica è un argomento di discussione sempre più frequente, dal momento che i disturbi del sonno e l'insonnia hanno una prevalenza che va dal 10%, nella popolazione pediatrica con sviluppo fisiologico, all'80%, nella popolazione pediatrica con disturbi del neurosviluppo. La prima sfida che si impone ai medici che se ne occupano è la capacità di differenziare i fisiologici cambiamenti del sonno nel corso dello sviluppo del neonato e del bambino da una disregolazione che sia eventualmente il primo segno di un disturbo del neurosviluppo, o che si accompagni ad esso. In secondo luogo, la discussione ricade sull'approccio più adeguato rispetto al tipo di disturbo e al cronotipo. La prima linea di trattamento, che funziona nell'80% dei casi, consiste nell'educare il bambino al sonno, adottare misure di igiene del sonno e approcciare a detto disordine con una terapia comportamentale. Dal momento che non esistono farmaci approvati per il trattamento dei disturbi del sonno nei bambini, se la prima linea di trattamento è insufficiente, recentemente si ricorre sempre di più all'uso della melatonina.

La melatonina, il cui precursore è il triptofano, è un neuroormone sintetizzato dalla ghiandola pineale e dal nucleo ottico soprachiasmatico. La melatonina non è propriamente l'ormone del sonno, ma regola numerose funzioni nel corso dello sviluppo del bambino e nel suo ritmo circadiano: temperatura, ritmo di secrezione di diversi ormoni fra cui il cortisolo, tra il resto. Tuttavia, confidando nel suo profilo sicuro, si tiene in scarsa considerazione l'effettiva efficacia e i seppur lievi e moderati effetti avversi. L'utilizzo della melatonina ha preso piede in tutto il mondo a partire dal 2015, negli Stati Uniti, con il marchio registrato Circadin. Nel 2018 l'EMA ha regolarizzato l'uso di melatonina in Europa per il trattamento dei disturbi del sonno nell'autismo. Tuttavia la letteratura scientifica riporta una scarsità di dati riguardo l'efficacia nella popolazione pediatrica, in particolare in bambini e adolescenti con neurosviluppo fisiologico. I pochi trial clinici presenterebbero dei bias dati dalla difficoltà di diagnosi di disturbo del sonno sia nella popolazione sana sia in quella con alterazioni del neurosviluppo. L'altro limite riguarda la tempistica di somministrazione, i dosaggi, i tempi di trattamento e la scelta di melatonina a rilascio immediato o prolungato. I dati a disposizione in letteratura consigliano l'utilizzo di melatonina a rilascio prolungato nei disturbi dello spettro autistico e in patologie genetiche come la sindrome di Smith-Magenis, in cui sono presenti alterazioni primarie del ritmo circadiano di iniezione di melatonina e l'approccio comportamentale funziona solo nel 25% dei casi. Nella sindrome da deficit di attenzione e iperattività, invece, sembrerebbe essere più efficace la melatonina a rilascio immediato per favorire la fase di addormentamento, a condizione che venga individuato un vero e proprio disturbo del sonno, da non confondere con problematiche associate allo stesso ADHD, come l'ansia o la sindrome delle gambe senza riposo per la quale, invece, risulta essere molto efficace la supplementazione di ferro. Il profilo di sicurezza della melatonina è dato dal fatto che gli effetti avversi sono lievi o moderati (mal di testa, sonnolenza, agitazione, irritabilità, stanchezza), mentre i dati sono scarsi riguardo gli effetti avversi a lungo termine.

In conclusione si ritiene che nonostante il suo profilo benigno e la sua parziale efficacia in alcuni disturbi del neurosviluppo, la melatonina non dovrebbe essere tenuta in considerazione come innocua supplementazione alimentare e non dovrebbe essere prescritta off-label. Ciò che si rende necessario è la corretta diagnosi di disturbo del sonno, l'accurata valutazione e il suo sviluppo nel tempo per suggerire l'approccio più efficace, inclusa l'eventuale prescrizione di melatonina secondo adeguati tempi e dosi di somministrazione. Infine data la funzione ormono-regolatoria della melatonina a livello globale, nel corpo, si resta in attesa di ulteriori studi che dimostrino l'effettiva sicurezza in termini di effetti a lungo termine su sviluppo e crescita del bambino.

ARTICOLI CORRELATI

1.

Springer Nature Switzerland AG 2019. doi.org/10.1007/s40263-019-00680-w.

Adverse events associated with melatonin for the treatment of primary or secondary sleep disorders: a systematic review.

Frank M. C. Besag, Michael J. Vasey, Kim S. J. Lao, Ian C. K. Wong.

Abstract

Background: Melatonin is widely available either on prescription for the treatment of sleep disorders or as an over-the-counter dietary supplement. Melatonin has also recently been licensed in the UK for the short-term treatment of jetlag. Little is known about the potential for adverse events (AEs), in particular AEs resulting from long-term use. Concern has been raised over the possible risks of exposure in certain populations including pre-adolescent children and patients with epilepsy or asthma.

Objectives: The aim of this systematic review was to assess the evidence for AEs associated with short-term and longer-term melatonin treatment for sleep disorders.

Methods: A literature search of the PubMed/Medline database and Google Scholar was conducted to identify randomised, placebo-controlled trials (RCTs) of exogenous melatonin administered for primary or secondary sleep disorders. Studies were included if they reported on both the types and frequencies of AEs. Studies of pre-term infants, studies of <1 week in duration or involving single doses of melatonin and studies in languages other than English were excluded. Findings from open-label studies that raised concerns relating to AE reports in patients were also examined. Studies were assessed for quality of reporting against the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) checklist and for risk of bias against the Cochrane Collaboration risk-of-bias criteria.

Results: 37 RCTs met criteria for inclusion. Daily melatonin doses ranged from 0.15 mg to 12 mg. Subjects were monitored for up to 29 weeks, but most studies were of much shorter duration (4 weeks or less). The most frequently reported AEs were daytime sleepiness (1.66%), headache (0.74%), other sleep-related AEs (0.74%), dizziness (0.74%) and hypothermia (0.62%). Very few AEs considered to be serious or of clinical significance were reported. These included agitation, fatigue, mood swings, nightmares, skin irritation and palpitations. Most AEs either resolved spontaneously within a few days with no adjustment in melatonin, or immediately upon withdrawal of treatment. Melatonin was generally regarded as safe and well tolerated.

Many studies predated publication of the CONSORT checklist and consequently did not conform closely to the guidelines. Similarly, only eight studies were judged 'good' overall with respect to the Cochrane risk-of-bias criteria. Of the remaining papers, 16 were considered 'fair' and 13 'poor' but publication of almost half of the papers preceded that of the earliest version of the guidelines.

Conclusion: Few, generally mild to moderate, AEs were associated with exogenous melatonin. No AEs that were life threatening or of major clinical significance were identified. The scarcity of evidence from long-term RCTs, however, limits the conclusions regarding the safety of continuous melatonin therapy over extended periods. There are insufficient robust data to allow a meaningful appraisal of concerns that melatonin may result in more clinically significant adverse effects in potentially at-risk populations. Future studies should be designed to comply with appropriate quality standards for RCTs, which most past studies have not.

2.

J Transl Med (2019) 17:77. doi.org/10.1186/s12967-019-1835-1

Pediatric sleep disturbances and treatment with melatonin.

Susanna Esposito, Daniela Laino, Renato D'Alonzo, Annalisa Mencarelli, Lorenza Di Genova, Antonella Fattorusso, Alberto Argentiero and Elisabetta Mencaroni.

Abstract

Background: There are no guidelines concerning the best approach to improving sleep, but it has been shown that it can benefit the affected children and their entire families. The aim of this review is to analyse the efficacy and safety of melatonin in treating paediatric insomnia and sleep disturbances.

Main body: Sleep disturbances are highly prevalent in children and, without appropriate treatment, can become chronic and last for many years; however, distinguishing sleep disturbances from normal age-related changes can be a challenge for physicians and may delay treatment. Some published studies have shown that melatonin can be safe and effective not only in the case of primary sleep disorders, but also for sleep disorders associated with various neurological conditions. However, there is still uncertainty concerning dosing regimens and a lack of other data. The dose of melatonin should therefore be individualised on the basis of multiple factors, including the severity and type of sleep problem and the associated neurological pathology.

Conclusions: Melatonin can be safe and effective in treating both primary sleep disorders and the sleep disorders associated with various neurological conditions. However, there is a need for further studies aimed at identifying the sleep disordered infants and children who will benefit most from melatonin treatment, and determining appropriate doses based on the severity and type of disorder.