

Univerzitet u Sarajevu  
Filozofski fakultet  
Odsjek za psihologiju

**PROBLEMI SA SPAVANJEM  
KOD DJECE S POREMEĆAJEM IZ AUTISTIČNOG SPEKTRA**

Završni magistarski rad

Student: Selma Abaspahić

Mentor: Prof. dr. Maida Koso – Drljević

Sarajevo, 2023.

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Sadržaj:</b>  |           |
| <b>Uvod</b> .....  | <b>1</b>  |
| <b>Dijagnostička obilježja poremećaja iz spektra autizma</b> .....   | <b>2</b>  |
| Razine težine poremećaja iz spektra autizma .....  | 3         |
| <b>Problemi sa spavanjem kod djece sa poremećajem iz spektra autizma</b> .....   | <b>4</b>  |
| <b>Neuropsihološko i biopsihološko objašnjenje poremećaja spavanja kod djece sa poremećajem iz spektra autizma</b> ..... | <b>7</b>  |
| Serotonin.....   | 7         |
| Melatonin .....  | 9         |
| Cirkadijalni ritam .....   | 10        |
| Arhitektura sna – REM I NREM faze spavanja.....  | 11        |
| Problemi sa spavanjem i prepoznavanje facijalnih ekspresija.....   | 14        |
| Problemi sa spavanjem kao dio fenotipa poremećaja iz spektra autizma .....   | 15        |
| Povezanost regresije i problema sa spavanjem .....   | 16        |
| Hiper-uzbuđenje i nesanica kod djece sa poremećajem iz spektra autizma .....   | 17        |
| Povezanost poremećaja spavanja i gastrointestinalnih problema .....  | 20        |
| Povezanost poremećaja spavanja i ADHD-a kod djece s poremećajem iz spektra autizma.....                                  | 21        |
| Povezanost anksioznosti i problema sa spavanjem kod djece sa poremećajem iz spektra autizma .....                        | 23        |
| <b>Procjena problema sa spavanjem kod djece sa poremećajem iz spektra autizma</b> .                                      | <b>24</b> |
| Upitnik dječijih navika spavanja (Children’s Sleep Habits Questionnaire – CSHQ).   | 24        |
| Modificirani Simondsov i Parragin upitnik o spavanju .....   | 25        |
| Obiteljski inventar navika spavanja (Family Inventory of Sleep Habits – FISH) .....                                      | 25        |
| Dnevnik spavanja.....  | 26        |
| Polisomnografija (PSG).....  | 27        |
| Aktigrafija.....   | 28        |
| Videosomnografija.....   | 29        |
| Metode za prikupljanje dodatnih informacija .....  | 30        |
| <b>Tretmani za rješavanje problema sa spavanjem kod djece sa poremećajem iz spektra autizma</b> .....                    | <b>30</b> |
| Farmakološki tretmani .....  | 31        |
| Nefarmakološki tretmani .....  | 33        |
| <b>Zaključak</b> .....   | <b>41</b> |
| <b>Literatura:</b> .....   | <b>43</b> |

## Problemi sa spavanjem kod djece s poremećajem iz autističnog spektra

Selma Abaspahić

### Sažetak:

Poremećaj iz spektra autizma je psihički poremećaj iz kategorije neurorazvojnih poremećaja. Osnovna obilježja poremećaja iz spektra autizma su perzistentni deficiti u socijalnoj komunikaciji i socijalnoj interakciji u višestrukim kontekstima, te ograničeni i repetitivni obrasci ponašanja, interesa i aktivnosti (APA, 2013). Djeca sa poremećajem iz spektra autizma često imaju i probleme sa spavanjem. Povezanost poremećaja iz spektra autizma i problema sa spavanjem je aktualno područje u naučnim istraživanjima. Ovaj rad ima za cilj dati pregled najvažnijih istraživanja u kojima je ispitana pomenuta problematika. Najčešći problem sa spavanjem koji ima ova populacija je nesanica. Nesanica se manifestuje kroz probleme sa usnivanjem, čestim buđenjem i ranojutarnim buđenjem. U istraživanjima na ovoj populaciji je zabilježena i pojava parasomnije, poremećaja disanja tokom spavanja, problemi sa jutarnjim ustajanjem i pospanost tokom dana. Problemi sa spavanjem kod ove populacije su zastupljeni od najranijeg djetinjstva i perzistiraju tokom cijelog životnog vijeka. Ovi problemi mogu pogoršati poteškoće koje imaju djeca sa poremećajem iz spektra autizma. Postoje mnoga neuropsihološka i biopsihološka objašnjenja poremećaja spavanja kod djece sa poremećajem iz spektra autizma. Značajnu ulogu imaju serotonin, melatonin, cirkadijalni ritam, arhitektura sna, fenotip poremećaja iz spektra autizma, regresija, hiper-uzbuđenje, gastrointestinalni problemi, anksioznost i ADHD. Postoji više načina na koje možemo provesti procjenu poremećaja spava kod ove populacije. Najčešće se koriste Upitnik dječijih navika spavanja, Modificirani Simondsov i Parragin upitnik o spavanju, Obiteljski inventar navika spavanja, dnevnik spavanja, polisomnografija, aktigrafija, videosomnografija, te različite metode za prikupljanje dodatnih informacija (Kontrolni popis ponašanja djeteta, Sistem procjene ponašanja za djecu, Kontrolna lista aberantnog ponašanja i Bihevioralna funkcionalna procjena). Tretmani za rješavanje problema sa spavanjem kod djece sa poremećajem iz spektra autizma mogu biti farmakološki i nefarmakološki. Najšire zastupljen farmakološki tretman je primjena melatonina. Nefarmakološki tretmani uključuju higijenu sna, informiranost roditelja, postepeno gašenje (postepenu ekstinkciju), odlaganje vremena za spavanje, kronoterapiju, slabljenje stimulusa i planirana buđenja.

**Ključne riječi:** poremećaj iz spektra autizma, problemi sa spavanjem, neuropsihološko i biopsihološko objašnjenje, procjena, tretman

## Uvod

Poremećaj iz spektra autizma je razvojni poremećaj u kojem se manifestuju poteškoće u socioemocionalnom reciprocitetu, ograničeni interesi i ponavljajuća ponašanja (Maxwell-Horn i Malow, 2017). DSM-5 (APA, 2013) navodi da je za postavljanje ove dijagnoze potrebno postojanje perzistentnog deficita u socijalnoj komunikaciji i socijalnoj interakciji u višestrukim kontekstima. Deficiti se očituju u socijalno-emocionalnoj uzajamnosti, u neverbalnom komunikacijskom ponašanju upotrebljenom za socijalne interakcije i u uspostavljanju, održavanju i razumijevanju odnosa. Težina se zasniva na oštećenjima u socijalnoj komunikaciji i ograničenim, repetitivnim obrascima ponašanja.

Poremećaji spavanja kod djece nisu jedinstveni klinički problem i obično se klasificiraju u dvije glavne kategorije: dissomnije koje uključuju poremećaje započinjanja ili održavanja sna ili prekomjerne pospanosti i parasomnije koje su poremećaji koji remete san nakon što je započet (American Sleep Disorders Association, 1997; prema Liu i sur., 2006). Postoji mnogo dokaza koji pokazuju da su poremećaji spavanja vrlo česti kod djece s poremećajem iz spektra autizma (Liu i sur., 2006). Djeca sa poremećajem iz spektra autizma često imaju probleme sa spavanjem, posebno sa nesanicom, koji se pojavljuju u mnogo višoj stopi nego kod djece koja imaju tipični razvoj (Cortesi i sur., 2010). U ovom radu ćemo se detaljnije upoznati sa uzrocima, procjenom i tretmanom poremećaja spavanja kod djece sa poremećajem iz spektra autizma. Odgovorit ćemo na sljedeća pitanja:

1. Šta je poremećaj iz spektra autizma?
2. Koji su problemi sa spavanjem kod djece sa poremećajem iz spektra autizma?
3. Koje je neuropsihološko i biopsihološko objašnjenje poremećaja spavanja kod djece sa poremećajem iz spektra autizma?
4. Na koji način istražujemo, mjerimo i procjenjujemo probleme sa spavanjem kod djece sa poremećajem iz spektra autizma?
5. Koji se tretmani mogu primjenjivati za rješavanje problema sa spavanjem kod djece sa poremećajem iz spektra autizma?

## **Dijagnostička obilježja poremećaja iz spektra autizma**

DSM-5 tvrdi da su dijagnostička obilježja poremećaja iz spektra autizma perzistentno oštećenje u uzajamnoj socijalnoj komunikaciji i socijalnoj interakciji i ograničeni, repetitivni obrasci ponašanja, interesa i aktivnosti. Oštećenja u komunikaciji i socijalnoj interakciji su pervazivna i trajna. Mnoga djeca imaju jezičke deficite u rasponu od potpunog izostanka govora do jezičkog zaostajanja, slabog razumijevanja govora, mehaničkog ponavljanja govora ili krutog i pretjerano doslovnog jezika. Čak kada su formalne jezičke vještine očuvane, oštećeno je korištenje jezika za uzajamnu socijalnu komunikaciju. Deficiti u socijalno-emocionalnoj uzajamnosti su jasno izraženi kod male djece s ovim poremećajem. Ona mogu pokazivati slabo ili nikakvo započinjanje socijalne interakcije, nema dijeljenja emocija, a oslabljeno je ili uopće nema oponašanja ponašanja drugih. Deficiti u neverbalnim komunikacijskim ponašanjima koja se koriste u socijalnoj interakciji očituju se kroz nepostojanje, smanjeno ili atipično korištenje kontakta očima, gesta, facijalnih izražavanja, položaja tijela ili govorne intonacije. Oštećena združena pažnja se kod djece s poremećajem iz spektra autizma manifestuje kroz nedostatak pokazivanja prstom, pokazivanja rukom ili donošenja predmeta s ciljem podjele interesa sa drugima ili kroz neuspjeh da se prati pokazivanje ili pogled drugih. Nedostatke u uspostavljanju, održavanju i razumijevanju odnosa treba procijeniti prema normama za dob, rod i kulturu. Kod djece može biti odsutan, smanjen ili atipičan socijalni interes. Može postojati očita preferencija za samotnjačke aktivnosti. Djeca često imaju želju za uspostavljanjem prijateljstava bez potpune ili realne slike o tome šta prijateljstva zahtijevaju (APA, 2013).

Djeca s poremećajem iz spektra autizma imaju ograničene, repetitivne obrasce ponašanja, interesa i aktivnosti, koji se manifestuju u rasponu prema dobi, sposobnosti, intervenciji i sadašnjoj podršci. Stereotipna ili repetitivna ponašanja uključuju jednostavne motoričke stereotipije, repetitivno korištenje predmeta i repetitivni govor. Pretjerano priklanjanje rutinama i ograničenim obrascima ponašanja se može očitovati otporom promjeni ili ritualiziranim obrascima verbalnog i neverbalnog ponašanja. Djeca s poremećajem iz spektra autizma imaju jako ograničene i krute interese koji su abnormalne jačine ili fokusa. Hiperreaktivnost i hiporeaktivnost na senzoričke podražaje se očituje kroz

pretjerane reakcije na neke zvukove ili konzistenciju, pretjerano njušenje ili dodirivanje predmeta, fascinaciju svjetlima ili predmetima koji se okreću i povremenu ravnodušnost na bol, toplotu ili hladnoću. Pretjerani odgovori ili rituali koji uključuju hranu ili pretjerana ograničenja hrane su česta. Navedena obilježja moraju uzrokovati klinički značajno oštećenje u važnim područjima funkcioniranja i deficiti u socijalnoj komunikaciji ne smiju biti u skladu s razvojnom razinom djeteta, da bi se postavila dijagnoza poremećaja iz spektra autizma (APA, 2013).

#### *Razine težine poremećaja iz spektra autizma*

Stadij u kojem je funkcionalno oštećenje kod djeteta očito se razlikuje u ovisnosti od karakteristika djeteta i njegove okoline. Intervencija, kompenzacija i trenutna podrška mogu prikriti teškoće. Manifestacije poremećaja se vrlo razlikuju i ovise o težini stanja, hronološkoj dobi i razvojnoj razini. Zbog toga koristimo izraz *spektar*. Prema DSM-5 (2013), postoje tri razine težine poremećaja iz spektra autizma: *zahtijeva podršku*, *zahtijeva veliku podršku* i *zahtijeva vrlo veliku podršku*.

Kod djece koja su na razini 1 (*zahtijeva podršku*) deficiti socijalne komunikacije mogu uzrokovati značajna oštećenja, u slučajevima kada djeca nemaju prikladnu podršku. Zastupljene su teškoće u započinjanju socijalnih interakcija i jasni primjeri atipičnih ili neuspješnih odgovora na pokušaje socijalnog približavanja drugih osoba. Ova djeca mogu djelovati smanjeno zainteresirana u socijalnim interakcijama. Nefleksibilnost ponašanja značajno ometa njihovo djelovanje u jednom ili više konteksta. Ograničena, repetitivna ponašanja se očituju i u teškoćama pri izmjenjivanju aktivnosti. Problemi organizacije i planiranja kod ove djece sprječavaju sticanje samostalnosti.

Djeca koja su na razini 2 (*zahtijeva veliku podršku*) imaju naglašene deficite u vještinama verbalne i neverbalne socijalne komunikacije. Kod njih je socijalno oštećenje očito čak i uz prikladnu podršku. Zapocinjanje socijalnih interakcija je ograničeno. Odgovori na pokušaje socijalnog približavanja drugih osoba su oslabljeni ili abnormalni. Nefleksibilnost ponašanja, teškoća suočavanja s promjenom ili druga ograničena i ponavljajuća ponašanja se pojavljuju dovoljno često da budu očigledna i da ometaju

djelovanje u različitim kontekstima. Dijete osjeća uznemirenost i/ili teškoće pri promjeni fokusa ili djelovanja.

Kod djece koja su na razini 3 (zahtijeva vrlo veliku podršku) teški deficiti u vještinama verbalne i neverbalne socijalne komunikacije uzrokuju teško oštećenje funkcioniranja, vrlo ograničeno započinjanje socijalnih interakcija i minimalan odgovor na pokušaje socijalnog približavanja drugih osoba. Kod ove djece nefleksibilno ponašanje, izrazita teškoća suočavanja s promjenom ili druga ograničena i ponavljajuća ponašanja značajno ometaju funkcioniranje u svim područjima. Osjete jaku uznemirenost i teškoću pri promjeni fokusa i djelovanja.

### **Problemi sa spavanjem kod djece sa poremećajem iz spektra autizma**

Problemi sa spavanjem se javljaju kod osoba sa poremećajem iz spektra autizma tokom cijelog životnog vijeka. 80% djece koja imaju poremećaj iz spektra autizma ima problema sa snom (Souders i sur., 2017). Istraživanje temeljeno na izjavama roditelja je pokazalo da 53% djece (dobi od 2 do 5 godina) koja imaju poremećaj iz spektra autizma pati od problema sa spavanjem (Krakowiak i sur., 2008). Dakle, vidimo da tačan procenat zastupljenosti problema sa spavanjem kod djece koja imaju poremećaj iz spektra autizma varira, ali da je u svakom slučaju jako visoka. Cortesi i sur. (2010) tvrde da ona varira od 40% do 80%. 2020. godine je objavljena studija koja povezuje probleme sa spavanjem kod dojenčadi sa kasnijom dijagnozom poremećaja iz spektra autizma (MacDuffie i sur., 2020b). Prema ovoj studiji, veća je vjerovatnoća da će dojenčad koja imaju poremećaj iz spektra autizma imati probleme sa spavanjem u poređenju sa djecom tipičnog razvoja. Kod ove dojenčadi je zabilježen i veći rast hipokampusu u dobi od 6. do 24. mjeseca.

U jednom starijem istraživanju je pokazano da 56 od 89 djece s poremećajem iz spektra autizma ima poremećaj spavanja. 23 djece je imalo probleme sa usnivanjem, 19 sa čestim buđenjem i 11 sa ranojutarnjim buđenjem, što su sve različite prezentacije istog problema: nesanice (Taira i sur., 1998). Richdale i Prior (1995) su došli do sličnih rezultata nekoliko godina ranije. Istraživači su ispitali obrasce spavanja kod djece sa poremećajem iz spektra autizma (n=39). Rezultati su pokazali da će u nekoj fazi djetinjstva, posebno u dobi ispod

8 godina, većina djece s poremećajem iz spektra autizma imati problema sa spavanjem. Ti će problemi vjerovatno biti ozbiljni u mnogim slučajevima i općenito će uključivati jedno ili više od sljedećeg: ekstremnu latenciju početka spavanja, duga razdoblja noćnog buđenja, skraćeni san tokom noći i ranojutarnje buđenje. Autori tvrde da su problemi sa spavanjem u ranom djetinjstvu vjerovatno povezani s ozbiljnim društvenim poteškoćama prisutnim kod djece s poremećajem iz spektra autizma.

Latencija spavanja, koja se također naziva latencija početka sna, se odnosi na vrijeme koje je potrebno djetetu da zaspi. Mnoga djeca koja imaju poremećaj iz spektra autizma imaju problema sa započinjanjem spavanja (Abel i sur., 2016). Također, ova populacija ima i značajnih problema sa fragmentiranim snom. Fragmentiranost sna je jedna od odrednica kvalitete sna i mjeri se brojem i trajanjem buđenja tokom noći (Richdale, 1999; Wiggs i Stores, 2004; prema Abel i sur., 2016). Mnoga se djeca sa poremećajem iz spektra autizma bude rano ujutro, neka se bude čak u 4 ujutro i ostaju budna do kraja dana (Richdale i Prior, 1995; prema Abel i sur., 2016). Trajanje spavanja bi moglo biti prekratko i neadekvatno zbog ranih buđenja kod ove populacije. Liu i sur. (2006) su proveli istraživanje na uzorku od 167 djece koja imaju poremećaj iz spektra autizma i rezultati su pokazali da je 86% njih svakodnevno patilo od problema sa spavanjem. 54% djece je imalo problema sa otporom prije spavanja, 56% djece je imalo nesanicu, 53% parasomniju, 25% poremećaj disanja tokom spavanja, 45% probleme sa jutarnjim ustajanjem i 31% pospanost tokom dana.

Vrsta problema od kojih djeca pate mogu zavistiti od njihove dobi i mogu se mijenjati kroz odrastanje. U svom velikom istraživanju Goldman i sur. (2012) su otkrili da problemi sa spavanjem traju kroz čitav dobni raspon, od ranog djetinjstva do adolescencije, kod pojedinaca sa poremećajem iz spektra autizma. Istraživanje je provedeno na uzorku od 1859 djece sa poremećajem iz spektra autizma, dobi od 3 do 18 godina. Problemi sa spavanjem su mjereni Upitnikom dječjih navika spavanja ( izvorni naziv: Children's Sleep Habits Questionnaire). Ukupni problemi sa spavanjem bili su značajni u svim dobnim skupinama, no faktori koji su pridonijeli tim problemima bili su različiti. U ovoj studiji roditelji mlađe djece su prijavili više problema s anksioznošću zbog spavanja, otporom prema spavanju, noćnim buđenjima i parasomnijama, dok su roditelji adolescenata



prijavili više problema s odgođenim uspavljivanjem, kraćim trajanjem sna i dnevnom pospanošću.

Problemi povezani sa snom mogu imati značajne utjecaje na psihičko i fizičko zdravlje i ovi efekti mogu biti ozbiljniji kod djece koja imaju ovaj neurorazvojni poremećaj (Rattaz i sur., 2018). Sudeći po studiji koja je provedena na uzorku od 2,700 djece koja imaju poremećaj iz spektra autizma, što manje sna ova djeca imaju, više će biti izražene poteškoće uzrokovane pomenutim poremećajem (Veatch i sur., 2017). Nedovoljno sna najviše utječe na djetetovu sposobnost sklapanja prijateljstava. Kraće trajanje sna je povezano sa povećanjem djetetovih poteškoća u formiranju odnosa sa vršnjacima. Problemi sa spavanjem mogu pogoršati poteškoće koje ima ova populacija. Međutim, problemi sa spavanjem su često nedovoljno prepoznati i posljedično nedovoljno tretirani kod ove populacije (Ballester i sur., 2020).

Oslanjajući se na predstavljene informacije, mogli bismo očekivati da će problemi sa spavanjem kod djece koja imaju poremećaj iz spektra autizma biti zastupljeni od najranije dobi i da će služiti kao prediktor za procjenu razine težine poremećaja. Novija istraživanja potvrđuju ova očekivanja. U jednom istraživanju je otkriveno da su problemi sa spavanjem (u dobi od 4 godine) kod djece sa poremećajem iz spektra autizma povezani sa višom razinom restriktivnog i repetitivnog ponašanja kasnije u djetinjstvu (MacDuffie i sur., 2020a). Posebno je značajna činjenica da problemi sa spavanjem u prvoj godini života često prethode dijagnozi poremećaja iz spektra autizma i povezani su sa promijenjenim obrascima moždanog razvoja (MacDuffie i sur., 2020b). Autori su došli do navedenog zaključka tako što su u istraživanje uključili dojenčad koja su imala stariju braću i sestre s poremećajem iz spektra autizma, jer su ta dojenčad imala veću vjerovatnoću razvoja istog poremećaja. Korišteno je snimanje mozga i obavljane su kliničke procjene da bi se pratio moždani razvoj beba od 6. mjeseca (prije nego su počele pokazivati simptome poremećaja iz spektra autizma) do 2. godine života. Roditelji su popunjavali upitnike o ponašanju njihove dojenčadi, što je uključivalo i pitanja o kvaliteti spavanja. Analiza podataka je pokazala da su za djecu kojoj je kasnije postavljena dijagnoza poremećaja iz spektra autizma roditelji prijavljivali probleme sa

nesanicom u dobi od 6 i 12 mjeseci. Kod iste djece je zabilježen i veći rast hipokampusa, za koji je ranije pronađena povezanost sa problemima spavanja kod djece i odraslih.

### **Neuropsihološko i biopsihološko objašnjenje poremećaja spavanja kod djece sa poremećajem iz spektra autizma**

Etiologija poremećaja spavanja kod djece s poremećajem iz spektra autizma je multifaktorijalna, s genetskim, okolišnim, imunološkim i neurološkim faktorima za koje se smatra da igraju ulogu u razvoju poremećaja iz spektra autizma (Devnani i Hegde, 2015). Problemi sa spavanjem mogu se pojaviti kao rezultat bioloških ili genetskih abnormalnosti koje mijenjaju moždanu arhitekturu ili biohemiju u mozgu. Nadalje, mogu se pojaviti i zbog psiholoških ili ponašajnih karakteristika povezanih s simptomima poremećaja iz spektra autizma. Dodatno, probleme sa spavanjem mogu uzrokovati i faktori u obiteljskom domu ili okruženju. Bilo koji ili kombinacija ova tri čimbenika može doprinijeti problemima spavanja kod djece s poremećajem iz spektra autizma (Richdale i Schreck, 2009). Biološke i genetske abnormalnosti koje mijenjaju neuronske puteve u mozgu djece sa poremećajem iz spektra autizma mogu pridonijeti problemima spavanja kod ove populacije. Većina djece s ovim poremećajem na EEG snimcima pokazuje abnormalne obrasce i imaju abnormalne obrasce spavanja i budnosti. Ove informacije ukazuju na to da je poremećen balans ekscitacije i inhibicije. Disregulaciju spavanja kod djece s poremećajem iz spektra autizma bi mogle uzrokovati abnormalnosti u hipotalamus-hipofizno-nadbubrežnoj osi koja regulira cirkadijalni ritam i promjene u proizvodnji melatonina i serotonina (Malow i McGrew, 2006).

#### *Serotonin*

Serotonin je neurotransmitter koji se uglavnom nalazi u gastrointestinalnom traktu, krvnim pločicama (tj. trombocitima) i centralnom nervnom sistemu (CNS). Regulira niz bihevioralnih, autonomnih i kognitivnih funkcija. Promijenjene razine serotonina u krvi bile su prvi biomarker pronađen u studijama provedenim na osobama koje imaju poremećaj iz spektra autizma (Hanley i sur, 1997; Schain i Freedman, 1961; prema Khkheirour i sur, 2016). U nastavku ćemo vidjeti da rezultati kliničkih istraživanja

pokazuju i povišene i snižene razine serotonina kod ispitanika s poremećajem iz spektra autizma.

Autori jedne studije su imali za cilj procijeniti razine serotonina u krvnoj plazmi, gastrointestinalne simptome i probleme sa spavanjem, te njihov odnos s razinom težine poremećaja iz spektra autizma kod djece. Proučavano je 35 djece s poremećajem iz spektra autizma i 31 dijete bez ove dijagnoze. Nije bilo značajne povezanosti između gastrointestinalnih problema i težine poremećaja iz spektra autizma, ali je uočena značajna pozitivna korelacija između različitih pokazatelja poremećaja spavanja i težine poremećaja iz spektra autizma. Razina serotonina u krvnoj plazmi bila je značajno viša kod djece s poremećajem iz spektra autizma i uočena je značajna negativna korelacija između razine serotonina u krvnoj plazmi i težine poremećaja iz spektra autizma (Khkheirouri i sur, 2016). Suprotne rezultate su dobili Meguid i sur (2015) koji su proveli istraživanje na 20 muške djece s dijagnozom poremećaja iz spektra autizma i na 20 muške djece bez ove dijagnoze. Mjerena je količina serotonina u krvnoj plazmi. Rezultati ovog istraživanja su pokazali da je količina serotonina u plazmi bila značajno niža kod eksperimentalne grupe u poređenju sa kontrolom, dok korelacija s težinom poremećaja iz spektra autizma nije bila značajna (Meguid i sur, 2015).

Sato (2013) tvrdi da razni čimbenici, kao što je upala, disfunkcija posteljice, zajedno s genetskim predispozicijama uzrokuju smanjenje razine serotonina dobivenog iz posteljice. Smanjenje razine serotonina dobivenog iz posteljice dovode do hiposerotonergičkih stanja u prednjem mozgu fetusa. Manjak serotonina u prednjem mozgu dovodi do pogrešnog povezivanja u važnim regijama koje su odgovorne za teoriju uma. Manjak serotonina u prednjem mozgu također uzrokuje prekomjerni rast serotonergičkih vlakana. Ovi poremećaji rezultiraju nedostatkom umreženosti i promjenom serotonergičkog sistema, što dovodi do fenotipova karakterističnih za poremećaj iz spektra autizma (Sato, 2013). Gabriele i sur. (2014) su proveli meta-analizu, u kojoj su analizirali 22 studije. Proveli su sistematski pregled i odabir studija koje su mjerile razine serotonina u krvi kod učesnika sa poremećajem iz spektra autizma i učesnika u kontrolnoj skupini koristeći različite biomaterijale i metodologije. Provedena je metaanaliza odabranih studija i dobiveni su rezultati izraženi kao ukupan postotak

pacijenata sa poremećajem iz spektra autizma koji pokazuju povišene razine serotonina u krvi. Rezultati ovog istraživanja potvrđuju dosljednu povezanost povišenih razina serotonina u krvi s poremećajem iz spektra autizma.

### *Melatonin*

Melatonin je hormon koji je uključen u regulaciju cirkadijalnog ritma spavanja i budnosti. Njegova koncentracija u organizmu prati cirkadijalni ritam, s niskim razinama tokom dana i visokim razinama noću. Melatonin se najviše luči u otprilike 2 sata tokom noći (Pandi-Perumal i sur., 2008). Enzim u epifizi mozga nazvan acetil serotonin metil transferaza (ASMT) pomaže tokom noći pretvoriti serotonin u melatonin. Melatonin je prirodni hormon važan za cikluse spavanja i imunološki sistem. Neke osobe s poremećajem iz spektra autizma nose mutacije u ASMT i imaju značajno manje melatonina i manje ASMT u krvi (Melke i sur., 2008).

Metaanalitička studija (Rossignol i Frye, 2011) pokazala je da su razine melatonina ili derivata melatonina često ispod prosjeka kod osoba s poremećajem iz spektra autizma. Nadalje, fiziologija melatonina je abnormalna kod mnogih osoba s poremećajem iz spektra autizma, što je u nekim slučajevima u korelaciji sa simptomima ovog poremećaja. Neki pojedinci imaju abnormalnosti u genima uključenim u proizvodnju melatonina ili u funkciji receptora (Rossignol i Frye, 2011). Kulman i sur. (2000) su proveli istraživanje u kojem je eksperimentalnu grupu činilo 14 djece s poremećajem iz spektra autizma, a u kontrolnoj skupini je bilo uključeno 20 djece iste dobi i bez ovog poremećaja. Istraživanje je obuhvatilo cijeli 24-sati cirkadijalni ritam, tokom kojeg su prikupljali uzorke venske krvi u intervalima od 4 sata. Na ovaj način su mjerili razinu melatonina. Rezultati su pokazali da djeca sa poremećajem iz spektra autizma imaju značajno niže koncentracije melatonina u poređenju sa djecom iz kontrolne skupine. Autori tvrde da rezultati ove studije upućuju na postojanje endokrine hipofunkcije epifize kod djece s poremećajem iz spektra autizma, s obzirom na poremećaj lučenja melatonina (Kulman i sur., 2000). Tordjman i sur. (2005) su mjerili noćno izlučivanje mokraćom 6-sulfatoksimeletonina u skupini djece i adolescenata s poremećajem iz spektra autizma (n=49) i u kontrolnoj skupini (n=88). Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je stopa izlučivanja 6-

sulfatoksimeletonina tokom noći značajno niža kod ispitanika s poremećajem iz spektra autizma u poređenju sa kontrolnom skupinom. Dodatno, niska stopa lučanja 6-sulfatoksimeletonina je bila u negativnoj korelaciji s razinom oštećenja u verbalnoj komunikaciji i igri kod ispitanika s poremećajem iz spektra autizma. Dakle, nalazi ovog istraživanja jasno pokazuju da je noćna proizvodnja melatonina smanjena kod ispitanika sa poremećajem iz spektra autizma.

### *Cirkadijalni ritam*

Cirkadijalni sat sisavaca se razvio kao prilagodba 24-satnom ciklusu smjene dana i noći. Aktivnosti unutar ćelija se održavaju u skladu sa aktivnostima organizma (kao što je jedenje i pijenje), što pomaže različitim tkivima i sistemima organa da koordiniraju i optimiziraju svoje performanse. Satni geni (engl. clock genes) čine jedan od mehanizama pomoću kojih ćelije održavaju svoj „unutrašnji sat“ (Cox i Takahashi, 2019). Satni geni bi mogli biti uključeni u modulaciji melatonina i u cjelovitosti sinaptičkih prijenosa kod djece koja imaju poremećaj iz spektra autizma (Bourgeron, 2007). Uključenost satnih gena u poremećaj iz spektra autizma prvi su predložili Wimpory i sur. (2002). Nekoliko godina nakon toga Nicholas i sur. (2007) su proveli istraživanje čiji nalazi potvrđuju hipotezu da satni geni mogu biti uključeni u etiologiju poremećaja iz spektra autizma. Problemi sa spavanjem, pamćenjem i vremenskom tačnošću (engl. timing) su karakteristike poremećaja iz spektra autizma. Nadalje, aspekti spavanja, pamćenja i vremenske tačnosti su povezani sa satnim genima kod drugih vrsta (Nicholas i sur., 2007).

Inui i sur. (2017) su u svom radu predstavili gledište da neuspjeh u homeostazi i fiziološkoj kontroli spavanja i budnosti, autonomnog nervnog sistema i visceralnog osjeta utječe na kasniji emocionalni, kognitivni i društveni razvoj. Da bismo bolje razumjeli ovu činjenicu, moramo prvo istaći da se moždano stablo razvija tokom posljednjeg tromjesečja trudnoće (Darnall i sur., 2006). Moždano stablo prati nečiji fiziološki regulatorni status uključujući "biološki sat", cikličke autonomne promjene u vezi sa sitošću, temperaturom i otkucajima srca (Porges, 1997.). Zbog toga abnormalnosti mijelinizacije i sinaptičke funkcije mogu uzrokovati disfunkciju fiziološke regulacije. Poteškoće u regulaciji osnovnih fizioloških funkcija poput spavanja, hranjenja ili

samoumirivanja zbog disfunkcije moždanog stabla u perinatalnom razdoblju utječu na funkcije regulacije emocija i pažnje. Nadalje, smatra se da takva disfunkcija sprječava razvoj inhibitorne kontrole, regulacije emocija i društvenih kognitivnih funkcija (Inui i sur., 2017).

#### *Arhitektura sna – REM I NREM faze spavanja*

Djeca koja imaju poremećaj iz spektra autizma imaju manje REM sna (Buckley i sur., 2010). Relativni nedostatak REM sna može biti indikator za postojanje abnormalnosti u neuralnoj organizaciji kod male djece koja imaju ovaj neurorazvojni poremećaj. Pomenuta abnormalnost ne mora biti direktno povezana sa intelektualnom onesposobljenošću, ali može biti korisna za razumijevanje glavnih abnormalnosti neurotransmitera, koje se pojavljuju kod ove populacije. Nesanica je vjerovatno najčešći problem sa kojim se susreću djeca s poremećajem iz spektra autizma i može imati više uzroka, a jedan od njih je i disfunkcija neurotransmitera (Reynolds i Malow, 2011; prema Abel i sur., 2016).

Studije polisomnografije (PSG) provedene na djeci s poremećajem iz spektra autizma pokazale su većinu abnormalnosti povezanih s REM spavanjem. Malow i sur. (2006) su proveli istraživanje u kojem je bilo uključeno 21 dijete sa poremećajem iz spektra autizma i 10 djece tipičnog razvoja, u dobi od 4 do 10 godina. Na temelju roditeljskih izvještaja je eksperimentalna grupa djece podijeljena u dvije kategorije: djeca koja dobro spavaju (10) i djeca koja imaju probleme sa spavanjem (11). Niti jedno dijete iz kontrolne skupine nije imalo probleme sa spavanjem. Kod djece iz eksperimentalne skupine, koja imaju probleme sa spavanjem, zabilježena je produžena latencija spavanja i smanjena učinkovitost spavanja tokom prve noći u kojoj je vršeno mjerenje polisomnografom. Također, mjerenje polisomnografom je pokazalo skraćen REM san i povećane NREM stadije 3 i 4 kod djece s poremećajem iz spektra autizma koja imaju probleme sa spavanjem. Dodatno, kod ove populacije je zabilježena i latencija početka spavanja i smanjeno trajanje spavanja. Djeca s poremećajem iz spektra autizma koja nemaju probleme sa spavanjem se nisu razlikovala od djece tipičnog razvoja u arhitekturi spavanja, vremenu početka sna i trajanju spavanja. Djeca koja imaju poremećaj iz spektra

autizma, a nemaju probleme sa spavanjem pokazuju manje afektivnih problema i bolju društvenu interakciju u poređenju sa djecom koja imaju probleme sa spavanjem i poremećaji iz spektra autizma (Malow i sur, 2006).

Kawai i sur (2022) su koristili polisomnografiju u istraživanju u kojem je bilo uključeno 53 djece sa poremećajem iz spektra autizma (u dobi od 6 do 18 godina) i 66 djece tipičnog razvoja. U poređenju sa djecom tipičnog razvoja, djeca sa poremećajem iz spektra autizma su imala viši omjer NREM sna i niži omjer REM sna. Također, kod djece sa poremećajem iz spektra autizma je pronađena korelacija između višeg omjera NREM sna i težine simptoma koji se odnose na ograničeno, repetitivno i stereotipno ponašanje. Ovi simptomi su mjereni primjenom dijagnostičkog intervjua za autizam (izvorno engl: Autism Diagnostic Interview-Revised, ADI-R).

Miano i sur. (2007) su, također, proveli istraživanje koristeći se polisomnografom. U istraživanju je bio uključen 31 ispitanik sa poremećajem iz spektra autizma (28 dječaka i 3 djevojčice, u dobi od 3,7 do 19 godina) i kontrolna skupina. Osim polisomnografije, korišten je i upitnik o spavanju koji se sastojao od 45 čestica Likertove ljestvice i koji je obuhvatao nekoliko područja poremećaja spavanja. Rezultati upitnika su pokazali da su roditelji djece s poremećajem iz spektra autizma prijavili visoku prevalenciju poremećaja započinjanja i održavanja sna, enurezu, repetitivne obrasce ponašanja pri uspjavanju i pospanost tokom dana. Nalazi dobiveni primjenom polisomnografa su pokazali da djeca sa poremećajem iz spektra autizma provode manje vremena u krevetu, imaju kraće ukupno vrijeme spavanja, kraću latenciju REM faze sna i suptilne promjene u NREM fazama sna (Miano i sur. 2007).

Nedavno je provedeno slično istraživanje u kojem je korišten polisomnograf i Kontrolna lista dječijeg ponašanja (izvorno engl: Child Behavior Checklist - CBCL). U istraživanju je učestvovalo 23 djece s poremećajem iz spektra autizma i 29 djece u kontrolnoj skupini. Istraživači su donijeli zaključak da mjere REM faze sna reflektuju zabrinjavajuće internalizirane probleme kod djece sa poremećajem iz spektra autizma. Internalizirani problemi uključuju poremećaj raspoloženja (anksioznost i depresiju) i socijalno

povlačenje. Autori tvrde da zbog toga mjere REM faze sna mogu poslužiti kao biomarker za poremećaje raspoloženja kod ove populacije (Nguyen i sur, 2022).

Osim toga, identifikacija neurobioloških markera koji bi mogli pomoći u otkrivanju poremećaja iz spektra autizma u ranoj fazi dječijeg razvoja je od velikog značaja. Prosječna dob u kojoj se postavlja ova dijagnoza je 4 godine (Baio i sur, 2018). Postavljanje ove dijagnoze u ranoj dječijoj dobi je izazovan proces zbog toga što se on oslanja na mjere ponašanja koje ovise o djetetovoj motivaciji, profesionalnoj kliničkoj procjeni i prisutnosti simptoma (Liptak i sur, 2008). Ipak, rana dijagnoza poremećaja iz spektra autizma (npr. prije dobi od 3 godine) je ključni faktor za omogućavanje pristupa ranim intervencijama koje bi mogle podsticati poboljšane razvojne ishode (Dawson i sur, 2012). Page i sur. (2020) su proveli istraživanje u kojem su učestvovala djeca dobi od 13 do 30 mjeseci, s poremećajem iz spektra autizma i bez te dijagnoze. Autori istraživanja su se fokusirali na otkrivanje ranih moždanih markera za poremećaj iz spektra autizma. Ovaj proces je omogućen primjenom elektroencefalograma (EEG). Autori su, korištenjem EEG-a, istražili NREM fazu spavanja kod djece koja su bila u periodu brzog razvoja mozga. Istraživanjem NREM faze sna uviđamo jasne razvojne putanje koje su povezane sa socijalnim i kognitivnim razvojem i mogu se promijeniti kod neurorazvojnih poremećaja. Autori ističu da nalazi njihovog istraživanja upućuju na moguću funkcionalnu ulogu NREM spavanja tokom ovog važnog razvojnog razdoblja i pružaju potporu za proučavanje NREM spavanja u svrhu otkrivanja ranih markera za poremećaj iz spektra autizma (Page i sur, 2020).

Veliki značaj kvalitetnog sna u ranom životnom periodu nije zastupljen samo kod ljudske vrste. Činjenica je da mladunčad sisavaca spava duže od odraslih jedinki. Jedna od funkcija REM spavanja bi mogla biti da olakša razvoj moždanih struktura koje su zadužene za kompleksna ponašanja. Rezultati istraživanja na životinjama su pokazali da problemi sa spavanjem u ranom razvojnom periodu mogu izazvati probleme u društvenom povezivanju (Jones i sur., 2019). Sudeći po dosadašnjim saznanjima iz mnogobrojnih istraživanja koja su urađena na životinjskim modelima, moguće je pretpostavljati da neadekvatno spavanje u ranom razvojnom periodu može dovesti do atipičnog razvoja mozga (Wintler i sur., 2020).



### *Problemi sa spavanjem i prepoznavanje facijalnih ekspresija*

U ovom radu je već navedeno koje posljedice ima poremećaj spavanja kod djece sa poremećajem na spektru autizma. Navedeni su rezultati istraživanja koji nam ukazuju na to da što manje sna ova djeca imaju, više će biti izražene poteškoće uzrokovane pomenutim poremećajem (Veatch i sur, 2017) i istraživanje čiji nalazi pokazuju da su problemi sa spavanjem kod djece s poremećajem iz spektra autizma povezani sa višom razinom restriktivnog i repetitivnog ponašanja kasnije u djetinjstvu (MacDuffe i sur, 2020). U nastavku će biti navedeno istraživanje u kojem je grupa autora otkrila posrednika između poremećaja spavanja i osnovnih simptoma poremećaja iz spektra autizma. Wang i sur. (2022) su proveli studiju u kojoj su ispitali odnos između poremećaja spavanja i osnovnih simptoma poremećaja iz spektra autizma, te posredničku ulogu koju ima obrazac u kojem su usmjereni pogledi tokom provođenja zadatka prepoznavanja facijalne ekspresije (izvorno engl: facial emotion recognition task – FER task). Studija je uključivala 57 djece s poremećajem iz spektra autizma i 59 djece tipičnog razvoja, u dobi od 3 do 7 godina. Roditelji su prijavili poremećaje spavanja svoje djece i osnovne simptome poremećaja iz spektra autizma koristeći Upitnik dječjih navika spavanja (Children's Sleep Habits Questionnaire - CSHQ) i Upitnik socijalne komunikacije (Social Communication Questionnaire - SCQ). Obrasci usmjeravanja pogleda djece u toku FER zadatka snimljeni su metodom praćenja pokreta očiju. Rezultati ovog istraživanja su pokazali da djeca sa poremećajem iz spektra autizma imaju veće probleme sa spavanjem nego djeca tipičnog razvoja. Nadalje, djeca s poremećajem iz spektra autizma su usmjeravala svoj pogled u atipičnim obrascima, te su imala lošu izvedbu na FER zadatku. Poremećaji spavanja su bili značajno povezani s osnovnim simptomima poremećaja iz spektra autizma koji se odnose na socijalnu interakciju, komunikaciju i ograničene, ponavljajuće i stereotipne obrasce ponašanja. Atipični obrasci usmjeravanja pogleda djelomično su posredovali povezanosti između poremećaja spavanja i osnovnih simptoma poremećaja iz spektra autizma. Autori tvrde da ovi rezultati upućuju na potrebu za sveobuhvatnijim kliničkim intervencijama i učinkovitijim intervencijama za rješavanje poremećaja spavanja kod ove populacije kako bi se poboljšali ključni simptomi poremećaja iz spektra autizma (Wang i sur, 2022).

### *Problemi sa spavanjem kao dio fenotipa poremećaja iz spektra autizma*

Fenotip je vidljivi izraz genotipa pojedinca. Dok je genotip pojedinca prilično stabilan tokom života, fenotip pojedinca je dinamičan, pod utjecajem okoline i genotipa koji je u pozadini, uključujući interakcije između njih (Schulze i McMahon, 2004). Limoges i sur. (2005) su proveli istraživanje kako bi otkrili pripadaju li poremećaji spavanja fenotipu poremećaja iz spektra autizma. Specifičnost ovog istraživanja se ogleda u tome što su u njemu bile uključene osobe s poremećajem iz spektra autizma koje se nisu žalile na probleme sa spavanjem. Zbog ove činjenice je i ovo istraživanje uključeno u rad, iako su ispitanici bile odrasle osobe. Autori ovog istraživanja su došli do nalaza koji pokazuju da atipičnosti spavanja čine istaknutu značajku fenotipa poremećaja iz spektra autizma kod odraslih osoba. Glavni nalaz ove studije je da odrasle osobe sa poremećajem iz spektra autizma koje se nisu žalile na probleme sa spavanjem ipak imaju probleme sa spavanjem izmjerene korištenjem subjektivnih i objektivnih mjera. Dodatno, osim zbog informacije o fenotipu, rezultati ovog istraživanja su nam značajni jer djeca sa poremećajem iz spektra autizma izrastaju u odrasle osobe sa ovim poremećajem. Uz to, važno je procijeniti da li dolazi do nekih promjena u poremećaju spavanja kod ove populacije.

Osim rezultata istraživanja koje je upravo navedeno (Limoges i sur., 2005) značajni su nam i rezultati druge studije (Wiggs i Stores, 2004) koji su pokazali da 63% djece sa poremećajem iz spektra autizma i problemima sa spavanjem ima perzistentne poteškoće sa spavanjem tokom vremena. U istraživanje je bilo uključeno 69 djece (dobi od 5 do 16 godina) sa poremećajem iz spektra autizma. Od roditelja su uzete detaljne informacije o spavanju uz korištenje Simonds i Parraga upitnika o spavanju (izvorno engl: Simonds and Parraga Sleep Questionnaire). Također, u istraživanju je korišten i dvosedmični dnevnik spavanja i podaci dobiveni aktigrafskim snimanjem tokom 5 noći. Nesanica je zabilježena u 64% slučajeva, sudeći po roditeljskim izvještajima. Poremećaji spavanja u pozadini nesanice su najčešće bili bihevioralni (tj. povezani s neprikladnim ponašanjem vezanim uz spavanje), iako su također primijećeni poremećaji ciklusa spavanja i budnosti i problemi povezani s anksioznošću. Sa rezultatima navedenog istraživanja se slažu i podaci koje sam navela ranije u ovom radu, a do kojih su došli Goldman i sur (2012) i tvrde da problemi sa spavanjem traju kroz čitav dobni raspon, od ranog djetinjstva do adolescencije.

### *Povezanost regresije i problema sa spavanjem*

Regresija je gubitak prethodno stečenih sposobnosti. Glavna klinička obilježja ovog fenomena je gubitak govora. Često su u nekoj razini izgubljeni i društveni interesi i druge komunikacijske vještine. Regresija se obično događa između 1. i 3. godine starosti, s vrhuncem u otprilike 24. mjesecu starosti (Giannotti i sur, 2011). U jednoj od studija (Giannotti i sur, 2006) otkriveno je da je više od 50% djece s poremećajem iz spektra autizma imalo barem jedan problem sa spavanjem, a najčešće se pojavljivao tokom druge godine života, što važi i za regresiju. Autori tvrde da vremensko preklapanje između najčešće dobi u kojoj se pojavljuju problemi sa spavanjem i najčešće dobi u kojoj dolazi do regresije može biti slučajno, ali se također može protumačiti kao izraz biološki određene osnove koja utječe na razvojnu putanju u kritičnoj fazi razvoja.

Osim toga, u drugoj studiji autori (Giannotti i sur, 2008) su otkrili da djeca s regresijom pokazuju više poremećenih obrazaca spavanja i buđenja u poređenju sa djecom bez regresije. Učestvovalo je 104 djece sa poremećajem iz spektra autizma (70 bez regresije, 34 s regresijom) i 162 djece tipičnog razvoja. Rezultati su pokazali da je skupina s regresijom imala veću incidenciju poremećaja cirkadijalnog ritma u poređenju sa djecom bez regresije. Poremećaji spavanja i historija razvojne regresije su bili značajno povezani. Iste rezultate su dobili i Wiggins i sur. (2009) procjenjujući fenomen regresije kod djece s poremećajem iz spektra autizma korištenjem podataka temeljenih na populaciji. Izvijestili su da djeca s regresijom pokazuju više poteškoća sa spavanjem nego djeca s poremećajem iz spektra autizma bez dokumentirane regresije. Da bi provjerili rezultate ranijih istraživanja Giannotti i sur. (2011) su proveli studiju u kojoj je bilo uključeno 22 djece sa poremećajem iz spektra autizma bez regresije, 18 djece sa istim poremećajem i sa regresijom i 12 djece tipičnog razvoja, u dobi od 5 do 10 godina. Učesnici su bili podvrgnuti standardnoj noćnoj polisomnografskoj procjeni i roditelji su dali odgovore na Upitnik o dječijim navikama spavanja (Childrens Sleep Habits Questionnaire – CSHQ). Učesnici sa regresijom su imali značajno manje učinkovito spavanje, kraće ukupno vrijeme spavanja, produženu latenciju spavanja, produženu REM latenciju i duže vrijeme budnosti u poređenju sa djecom bez regresije i sa djecom tipičnog razvoja. Dakle, učesnici koji su doživjeli regresiju imaju više poremećaja spavanja i poremećaja sna.

### *Hiper-uzbuđenje i nesanica kod djece sa poremećajem iz spektra autizma*

Djeca sa poremećajem iz spektra autizma mogu biti „hipo“ ili „hiper“ uzbuđena unutrašnjim i vanjskim podražajima (Souders i sur, 2017). O ovoj činjenici se jako dugo govori i istražuje. Hutt i sur (1964) su prvi pretpostavili da poremećaj iz spektra autizma uključuje hronično visoke razine uzbuđenja. Dawson i sur. (1988) su također govorili o općoj pretjeranoj uzbuđenosti i uskom rasponu optimalne uzbuđenosti kod osoba sa ovim poremećajem. Souders i sur (2017) tvrde da postoji sve više dokaza da je poremećaj iz spektra autizma povezan s disregulacijom uzbuđenja i disregulacijom autonomnog nervnog sistema. Isti autori su u svom ranijem istraživanju donijeli zaključak da je potrebno obratiti posebnu pažnju na disregulaciju uzbuđenja u svrhu razvoja preciznih i ciljanih tretmana spavanja za djecu s poremećajem iz spektra autizma (Souders i sur, 2009). Senzorna hiperreaktivnost može biti jedan od faktora koji su povezani sa nesanicom kod djece sa poremećajem iz spektra autizma.

Ovu pretpostavku su provjerili Reynolds i sur (2012) u svom istraživanju. Cilj njihove studije bio je ispitati odnos između fizioloških odgovora na senzaciju i spavanja kod djece sa poremećajem iz spektra autizma. U istraživanju je sudjelovalo 55 djece (27 je imalo poremećaj iz spektra autizma, a 28 djece je bilo tipičnog razvoja). Kao fiziološki pokazatelji senzorne osjetljivosti korišteni su elektrodermalna reaktivnost i razina kortizola u pljuvački. Podaci o ponašanju su prikupljeni pomoću Senzornog profila (izvorno engl: Sensory Profile) i Kontrolne liste ponašanja djeteta (izvorno engl: Child Behavior Checklist). Rezultati ovog istraživanja su potvrdili da djeca sa poremećajem iz spektra autizma imaju veću prevalenciju atipičnih senzornih ponašanja i poremećaja spavanja nego tipična djeca. Bihevioralne i fiziološke mjere su mogle predvidjeti razinu kvaliteta spavanja sa 85,7% tačnosti, zbog čega autori ističu da je važno uzeti u obzir atipično senzorno ponašanje kada govorimo o deficitima sna kod djece sa poremećajem iz spektra autizma. Posebno značajna informacija iz ove studije je da su ponašanja povezana sa izbjegavanjem senzacije bila u visokoj korelaciji sa problemima spavanja kod djece sa poremećajem iz spektra autizma. U Dunnovom modelu senzorne obrade, pretpostavlja se da je senzorno izbjegavanje povezano sa senzornom hiperreaktivnošću, što bi nas dovelo do zaključka da djeca sa poremećajem iz spektra autizma imaju

prevelike reakcije na stimuluse iz okoline, što rezultira poteškoćama pri usnivanju (Souders i sur, 2017).

Slično istraživanje su proveli Mazurek i Petroski (2015) koji su ispitali odnose između problema sa spavanjem, pretjerane senzorne osjetljivosti i anksioznosti kod 1347 djece sa poremećajem iz spektra autizma (dobi od 2 do 18 godina). U istraživanju su uključili Upitnik dječjih navika spavanja (Children's Sleep Habits Questionnaire), Kontrolnu listu ponašanja djeteta (Child Behavior Checklist) i Kratki senzorni profil (Short Sensory Profile). Rezultati istraživanja su pokazali da je anksioznost bila povezana sa svim vrstama problema sa spavanjem. Senzorni problemi su bili povezani s problemima spavanja. Dakle, i ovo istraživanje je pokazalo da je veća razina senzorne osjetljivosti povezana s većim brojem problema sa spavanjem, što nas navodi na zaključak da djeca s poremećajem iz spektra autizma i poremećajem spavanja mogu imati poteškoća s hiperreaktivnošću.

Hollway i sur. (2013) su proveli opsežnu studiju u kojoj su istražili moguće kognitivne, bihevioralne, emocionalne i fiziološke markere rizika za poremećaje spavanja kod djece s poremećajem iz spektra autizma. Analizirani su podaci 1583 djece s ovim poremećajem, dobi od 2 do 17 godina. Analizirano je približno 45 potencijalnih prediktora i rezultati su pokazali da su anksioznost, izraženost simptoma poremećaja iz spektra autizma, senzorna osjetljivost i gastrointestinalni problemi povezani s poremećajem spavanja. IQ je pozitivno predvidio poremećaj spavanja. Dakle, i ovi autori su prepoznali i dokazali povezanost senzorne osjetljivosti i problema sa spavanjem kod djece sa poremećajem iz spektra autizma. Detaljnije: u istraživanju je korišten Kratki senzorni profil (izvorno engl. Short Sensory Profile – SSP) koji, između ostalog, ima subskale Osjetljivosti okusa/mirisa (izvorno engl: Taste/Smell Sensitivities subscale), Slabo reagiranje/Senzorno traženje (izvorno: Underresponsive/Sensory Seeking subscale) i subskalu Auditivno filtriranje (izvorno: Auditory Filtering subscale). Rezultati na subskali Osjetljivosti okusa i mirisa koji su pokazivali veće oštećenje su bili povezani sa anksioznošću zbog spavanja. Također, djeca koja su slabo reagirala, tražila senzornu stimulaciju i koja su pokazivala probleme sa auditivnim filtriranjem su imala više problema sa spavanjem.

Tzischinsky i sur. (2018) su u svom istraživanju ustanovili povezanost preosjetljivosti na dodir i poremećaja spavanja kod djece sa poremećajem iz spektra autizma. Ovi autori su ispitali odnos senzorne abnormalnosti i poremećaja spavanja koristeći se Senzornim profilom skrbnika (izvorno engl: Caregiver Sensory Profile) i Upitnikom o navikama spavanja kod djece (izvorno engl: Children's Sleep Habits Questionnaire), koje su ispunili roditelji 69 djece sa poremećajem iz spektra autizma i 62 djece iz kontrolne skupine. Rezultati ovog istraživanja sugeriraju da preosjetljivost na dodir ima najjaču povezanost s poremećajima spavanja kod djece sa poremećajem iz spektra autizma. Autori pretpostavljaju da preosjetljivost na dodir ometa početak i održavanje sna kod znatnog broja djece s ovim poremećajem.

Posebno je značajna longitudinalna studija koju su nedavno proveli Manelis-Baram i sur. (2021). Ispitali su razvoj 103 djece predškolske dobi, koja imaju poremećaj iz spektra autizma, u razdoblju od 1 do 3 godine. Rezultati ovog istraživanja su otkrili da su spontane longitudinalne promjene u poremećajima spavanja bile u korelaciji sa promjenama u senzornoj osjetljivosti, a ne sa promjenama u drugim domenama senzorne obrade, niti sa promjenama u osnovnim simptomima poremećaja iz spektra autizma. Vidimo da ovi rezultati pokazuju dosljedan longitudinalni odnos između poremećaja spavanja i senzorne osjetljivosti.

Nadalje, longitudinalna studija koju su proveli Mazurek i sur. (2019) je pokazala da pretjerana senzorna reaktivnost može biti rani prediktor za kasniji nastanak problema sa spavanjem kod djece najranije životne dobi, ali ne i kod djece predškolske dobi. Ova studija je provedena na uzorku od 437 djece sa poremećajem iz spektra autizma i rezultati su pokazali da pretjerana senzorna osjetljivost može predviđati buduće probleme sa spavanjem kod djece sa poremećajem iz spektra autizma. Iako ovaj odnos nije nužno uzročan, on otkriva povezanost koja može biti posebno korisna za osmišljavanje intervencija za smanjenje pretjerane senzorne osjetljivosti, te posljedično smanjenje poremećaja spavanja (Souders i sur, 2017).

Potrebno je objasniti i neuropsihološku pozadinu ovog procesa. Linke i sur. (2021) tvrde da se odnosi između talamusa i osjetilnih korteksa uspostavljaju rano u razvoju i igraju

važnu ulogu u regulaciji spavanja kao i u prenošenju osjetilnih informacija. Atipična talamokortikalna funkcionalna povezanost se često opaža kod djece s poremećajem iz spektra autizma. Autori tvrde da zbog toga ona može biti povezana sa senzornim problemima i problemima spavanja uobičajenim kod ove populacije. Da bi provjerili ovu hipotezu, autori su istražili odnos između slušno-talamičke funkcionalne povezanosti (izmjerene tokom spavanja koristeći fMRI), problema sa spavanjem i osjetljivosti na zvuk. Istraživanje je provedeno kod 70 djece sa poremećajem iz spektra autizma (dobi od 1.5 do 5 godina) i na 46 djece tipičnog razvoja. Rezultati su pokazali da su problemi sa spavanjem i senzorna osjetljivost bili u pozitivnoj korelaciji, a povećana latencija spavanja je bila povezana sa prekomjernom povezanošću između talamusa i slušnog korteksa u poduzorku sa fMRI snimcima (n=29). Osim toga, amplituda signala koja je ovisna o razini kisika u slušnom korteksu je bila povišena kod djece s poremećajem iz spektra autizma, što potencijalno odražava nižu sposobnost mozga da daje smanjeni odgovor na ponovljene podražaje (izvorno engl. sensory gating) ili nedostatak slušnog navikavanja (tj. zvučne habituacije) tokom spavanja. Dakle, nalazi ovog istraživanja pokazuju da se atipična talamokortikalna funkcionalna povezanost može otkriti rano u razvoju i može igrati ključnu ulogu u problemima spavanja i senzornoj osjetljivosti kod djece sa poremećajem iz spektra autizma.

#### *Povezanost poremećaja spavanja i gastrointestinalnih problema*

Djeca s poremećajem iz spektra autizma imaju visoku prevalenciju gastrointestinalnih problema, koji uključuju zatvor i poteškoće s hranjenjem (Neumeyer i sur., 2019). O odnosu između poremećaja spavanja i gastrointestinalnih problema smo govorili i ranije u ovom radu, kada smo govorili o istraživanju Hollwaya i sur. (2013) čiji su rezultati pokazali da su gastrointestinalni problemi, anksioznost, izraženost simptoma poremećaja iz spektra autizma i senzorna osjetljivost povezani s poremećajem spavanja. Neumeyer i sur. (2019) su proveli istraživanje u kojem je sudjelovalo 2114 djece s poremećajem iz spektra autizma, dobi od 17 mjeseci do 5 godina i 1221 starije djece s istim poremećajem, dobi od 6 do 17 godina. Autori su otkrili povezanost hranjenja s poremećajem spavanja (samo za mlađu djecu) i povezanost zatvora s poremećajem spavanja. Također, otkrili su povezanost poremećaja spavanja i simptoma anksioznosti kod starije djece, te povezanost

hranjenja s poremećajima govora i povezanost zatvora s poremećajima govora.

Mannion i sur. (2013) su, između ostalog, u svom radu došli do dodatnih informacija o gastrointestinalnim problemima kod djece sa poremećajem iz spektra autizma. Detaljnije, autori su ispitali prevalenciju komorbidnih psiholoških poremećaja, ponašanja povezanih s komorbidnom psihopatologijom, epilepsijom, gastrointestinalnim simptomima i problemima spavanja. Istraživanje komorbiditeta je provedeno kod 89 djece i adolescenata s poremećajem iz spektra autizma. Najznačajniji rezultati ovog istraživanja ukazuju na to da je prevalencija komorbidnog poremećaja 46,1%, a 78,7% kada se uključi intelektualna teškoća. Kod 79,3% je uključen barem jedan gastrointestinalni simptom. Bolovi u stomaku i zatvor su najčešći gastrointestinalni simptomi. 80,9% ispitanika je imalo probleme sa spavanjem. Autori ističu da su: izbjegavajuće ponašanje, premalo jedenja i gastrointestinalni simptomi prediktori problema sa spavanjem.

#### *Povezanost poremećaja spavanja i ADHD-a kod djece s poremećajem iz spektra autizma*

Poremećaj iz spektra autizma i ADHD su visoko nasljedni neurorazvojni poremećaji i često se pojavljuju zajedno. 20-50% djece sa ADHD-om ispunjava dijagnostičke kriterije za poremećaj iz spektra autizma, a 30-80% djece sa poremećajem iz spektra autizma ispunjava dijagnostičke kriterije za ADHD (Rommelse i sur, 2010). Thomas i sur. (2018) su proveli studiju u kojoj su upoređivali bihevioralne probleme sa spavanjem kod djece s komorbidnim ADHD-om i poremećajem iz spektra autizma sa bihevioralnim problemima sa spavanjem kod djece koja imaju samo ADHD. Studija je uključivala 392 djece, 93 je imalo i ADHD i poremećaj iz spektra autizma, a 299 je imalo samo ADHD. U obje skupine su bile prisutne slične razine i vrste bihevioralnih problema sa spavanjem. Bihevioralni problemi sa spavanjem su mjereni Upitnikom dječijih navika spavanja (Children's Sleep Habits Questionnaire – CSHQ). Također, u obje skupine je prisutnost internaliziranih i eksternaliziranih komorbiditeta bila povezana sa problemima spavanja. Djeca koja su imala internalizirani komorbiditet su imala dva ili više anksioznih poremećaja ili jedan poremećaj raspoloženja, a djeca koja su imala eksternalizirani komorbiditet su imala poremećaj s prkošenjem i suprotstavljanjem ili poremećaj



ophođenja. Nalazi ovog istraživanja sugeriraju da komorbiditet poremećaja iz spektra autizma nije povezan s povećanim bihevioralnim problemima spavanja kod djece s ADHD-om i da istovremeni internalizirani i eksternalizirani komorbiditet može označiti djecu u tim skupinama koja imaju probleme sa spavanjem.

Urađeno je još jedno istraživanje u kojem je ispitan odnos poremećaja iz spektra autizma, ADHD-a, spavanja i internaliziranih poteškoća. Reynolds i sur. (2017) su proveli istraživanje u kojem su procijenili spavanje, internalizirane poteškoće, intelektualno funkcioniranje, akademski uspjeh i izvršno funkcioniranje kod 85 djece sa dvojnomo dijagnozom poremećaja iz spektra autizma i ADHD-a. Rezultati istraživanja su pokazali da su internalizirane poteškoće, a ne ozbiljnost simptoma poremećaja iz spektra autizma ili ADHD-a, bile najdosljedniji prediktor problematičnog ponašanja vezanog za spavanje. Nadalje, roditeljski izvještaji o problematičnom ponašanju vezanom za spavanje su bili značajno povezani sa funkcionalnim domenama, nakon kontrole poremećaja iz spektra autizma, ADHD-a i internaliziranih simptoma. Dakle, rezultati ovog istraživanja sugeriraju da su internalizirani simptomi povezani sa problematičnim ponašanjem vezanim za spavanje kod djece sa komorbidnim poremećajem iz spektra autizma i ADHD-om i mogu imati implikacije na funkcioniranje u svakodnevnici.

Cremonese-Caira i sur. (2019) su proveli istraživanje u kojem su ispitali da li poteškoće sa spavanjem i poteškoće u izvršnim funkcijama predviđaju simptome ADHD-a kod djece s poremećajem iz spektra autizma. Izvršne funkcije se odnose na skup kognitivnih funkcija višeg reda, uključujući radnu memoriju, inhibiciju i sposobnosti promjene seta, koje se oslanjaju na kontrolu odzgo prema dolje nad radnjama i ponašanjem. Mijenjanje seta se odnosi na sposobnost prelaska sa prvog zadatka na drugi i obratno i često se koristi kao mjera kognitivne fleksibilnosti. Autori su prikupili informacije o dječjem spavanju, izvršnim funkcijama i težini simptoma ADHD-a. U istraživanju je učestvovalo 101 dijete s poremećajem iz spektra autizma, u dobi od 7 do 11 godina. Djeca sa poremećajem iz spektra autizma koja su imala poteškoće sa spavanjem i izvršnim funkcijama su imala veću vjerovatnoću za razvoj simptoma ADHD-a. Djeca s poteškoćama u radnom pamćenju su bila posebno izložena riziku od klinički značajnih simptoma ADHD-a. Međutim, spavanje nije posredovalo, niti ublažilo odnos između radnog pamćenja i

simptoma ADHD-a u ovom uzorku. Ova informacija nas navodi na zaključak da navedene varijable djeluju kroz neovisne mehanizme koji povećavaju ranjivost na komorbiditet. Dakle, nalazi ovog istraživanja su značajni jer nas upućuju na zaključak da deficiti u spavanju i izvršnim funkcijama mogu identificirati podskupinu djece sa poremećajem iz spektra autizma koji imaju povećan rizik za dijagnozu komorbidnog ADHD-a. Sve veća količina literature sugerira da deficiti u izvršnim funkcijama doprinose razvojnoj psihopatologiji, odnosno simptomima ADHD-a (Barkley, 1997) i poremećaja iz spektra autizma (Russell, 1997).

#### *Povezanost anksioznosti i problema sa spavanjem kod djece sa poremećajem iz spektra autizma*

U radu su već navedene informacije o odnosu između anksioznosti i spavanja kod djece sa poremećajem iz spektra autizma. Navedeno je istraživanje Nguyen i sur. (2022) koji tvrde da mjere REM faze sna mogu poslužiti kao biomarker za poremećaje raspoloženja kod ove populacije, jer mjere REM faze sna reflektuju zabrinjavajuće internalizirane probleme (anksioznost i depresiju) i socijalno povlačenje. Također, navedeno je i istraživanje koje su proveli Mazurek i Petroski (2015). Ovi autori su ispitali odnose između problema sa spavanjem, pretjerane senzorne osjetljivosti i anksioznosti kod djece sa poremećajem iz spektra autizma. Rezultati istraživanja su pokazali da je anksioznost bila povezana sa svim vrstama problema sa spavanjem. Hollway i sur. (2013) su, između ostalog, otkrili da su anksioznost, izraženost simptoma poremećaja iz spektra autizma, senzorna osjetljivost i gastrointestinalni problemi povezani s poremećajem spavanja. Neumeyer i sur. (2019) su otkrili povezanost poremećaja spavanja i simptoma anksioznosti kod starije djece (dobi od 6 do 17 godina) sa poremećajem iz spektra autizma.

Uren i sur. (2019) su proveli longitudinalnu studiju u kojoj su ispitali spavanje i anksioznost kod djece sa poremećajem iz spektra autizma, u dobi od 2 i 8 godina. Između 1989. i 1991. godine angažirano je 2900 trudnica, a njihova su djeca nakon toga procjenjivana svake 2-3 godine. Rezultati su pokazali da su problemi sa spavanjem, anksioznost i simptomi poremećaja iz spektra autizma u 2. godini života bili povezani sa anksioznošću u 8. godini života. Problemi sa spavanjem u 8. godini života su bili povezani

sa anksioznošću u istoj dobi. Dodatno, problemi sa spavanjem u 2. godini i anksioznost u 8. godini su bili značajno povezani sa problemima sa spavanjem u 8. godini života. Na osnovu dobivenih rezultata, autori su došli do zaključka da su problemi sa spavanjem u djetinjstvu, anksioznost i simptomi poremećaja iz spektra autizma međusobno povezani i da se mogu pojaviti istovremeno kod male djece. Najbolji prediktor lošeg sna u srednjem djetinjstvu je istodobna anksioznost i obrnuto. Dakle, anksioznost i problemi sa spavanjem kod male djece mogu biti rani pokazatelji poremećaja iz spektra autizma. Rani simptomi ovog poremećaja mogu pridonijeti problemima s anksioznošću kasnije u djetinjstvu.

### **Procjena problema sa spavanjem kod djece sa poremećajem iz spektra autizma**

U ovom radu smo se već upoznali sa visokom prevalencijom poremećaja spavanja i sa štetnim posljedicama koje oni imaju na živote djece sa poremećajem iz spektra autizma. Iz navedenih razloga je jako važno detaljno procijeniti probleme sa spavanjem tokom rutinskih pregleda djece sa poremećajem iz spektra autizma. Procjena ove vrste može uključivati uzimanje detaljne historije djetetovih navika spavanja i ponašanja koja mogu biti povezana sa spavanjem. U slučajevima kada je potrebno uraditi detaljniju procjenu, ona može biti provedena uz pomoć subjektivnih i objektivnih mjera. U radu smo već spominjali neke od subjektivnih i objektivnih mjera koje su korištene u navedenim istraživanjima. Subjektivne mjere se često koriste u proučavanju spavanja kod djece sa poremećajem iz spektra autizma i općenito uključuju upitnike za prikupljanje roditeljskih izvještaja ili ispunjavanje dnevnika spavanja. Suprotno tome, objektivne mjere spavanja se manje oslanjaju na informacije dobivene od roditelja, te se umjesto toga mjerenje obavlja upotrebom tehnologije. Najčešće objektivne metode za procjenu spavanja kod djece sa poremećajem iz spektra autizma su polisomnografija (PSG), aktigrafija i videosnimanje.

#### *Upitnik dječijih navika spavanja (Children's Sleep Habits Questionnaire – CSHQ)*

Potrebne informacije se često dobivaju pomoću roditeljskih izvještaja. U tu svrhu je često korišten Upitnik dječijih navika spavanja, izvornog naziva: Children's Sleep Habits

Questionnaire – CSHQ (Owens i sur., 2000). CSHQ je validirani instrument. Baziran je na roditeljskim izvještajima, te se zbog toga dobiveni podaci mogu razlikovati od rezultata objektivnih mjera. Subskale u CSHQ-u mjere dimenzije vezane za nesanicu, a to su: otpor prema spavanju (engl. bedtime resistance – BR), anksioznost zbog spavanja (engl. sleep anxiety), kašnjenje početka spavanja (engl. sleep onset delay – SOD), dužina spavanja (engl. sleep duration – SD), buđenje tokom noći (engl. night wakings – NW) i druge dimenzije kao što je dnevna pospanost, poremećaj disanja u snu i parasomnija (Veatch, 2016).

#### *Modificirani Simondsov i Parragin upitnik o spavanju*

Modificirani Simondsov i Parragin upitnik o spavanju (The Modified Simonds and Parraga Sleep Questionnaire - MSPSQ) (Simonds i Parraga, 1982) je alat za procjenu poremećaja spavanja kod djece u dobi od 5 do 18 godina. MSPSQ se sastoji od 51 stavke, a strukturiran je u dva dijela: 1. dio služi za procjenu količine i kvalitete sna, a 2. dio za procjenu specifičnih poremećaja spavanja. 36 stavki na Likertovoj ljestvici odnosi se na šest uobičajenih kategorija problema sa spavanjem: otpor prije spavanja, odgoda početka spavanja, parasomnije, poremećaj disanja tokom spavanja, anksioznost zbog spavanja i dnevna pospanost. Kompozitni indeks spavanja (Composite Sleep Index - CSI) se računa na temelju učestalosti problema sa smirivanjem pred spavanje, noćnim buđenjem, ranim jutarnjim buđenjem, zajedničkim spavanjem sa roditeljima i ne temelju trajanja smirivanja i noćnog buđenja. Rezultat se može kretati od 0 do 12, a rezultat od 4 ili više ukazuje na ozbiljan problem sa spavanjem. Mjera uključuje dodatna pitanja za prikupljanje informacija o historiji liječenja poremećaja spavanja i o utjecaju sna na funkcioniranje porodice.

#### *Obiteljski inventar navika spavanja (Family Inventory of Sleep Habits – FISH)*

Obiteljski inventar navika spavanja (Family Inventory of Sleep Habits – FISH) (Malow i sur., 2009) se može koristiti zajedno sa CSHQ-om za ispitivanje elemenata djetetovog ponašanja tokom dana, večernjih navika, uslova u kojima dijete spava i rutine prije spavanja jer ovaj upitnik može pružiti dodatne informacije važne za procjenu djetetovih problema sa spavanjem. Ova skala je razvijena za procjenu higijene spavanja kod djece

koja imaju poremećaj iz autističnog spektra. Čestice su formulisane tako da bi se procjenilo ponašanje tokom dana za koje se zna da ima utjecaj na kvalitetu spavanja i koje se može mijenjati tretmanom. Neke od čestica u upitniku se odnose na to da li dijete konzumira hranu ili piće koji sadrže kofein (npr. čokolada i Coca Cola) nakon 17h, da li je uključeno u stimulirajuće aktivnosti prije vremena za spavanje, da li spava u mračnoj i tihoj sobi, da li postoji rutina prije spavanja i kako se roditelji ponašaju u vremenu kada dijete treba zaspati, npr. da li roditelj boravi u sobi sa djetetom dok ono ne zaspi (Malow i sur., 2009).

Razvijene su dvije verzije FISH-a. Validirana verzija od 12 stavki (Malow i sur., 2009) se obično koristi u istraživačkim studijama, a verzija od 22 stavke pruža sveobuhvatniji pregled navika spavanja (Malow i sur, 2014; Reed i sur, 2009). Roditelji ocjenjuju koliko se često neka pojava javljala u posljednjih mjesec dana. Ukupni rezultati se kreću se od 12 do 60. Viši rezultati ukazuju na bolju higijenu spavanja. Ova mjera se koristi za procjenu higijene spavanja kod djece dobi od 3 do 10 godina, s poremećajem iz spektra autizma. Ovaj instrument prikuplja informacije o dnevnim navikama (npr. "Moje dijete vježba tokom dana"), navikama prije odlaska na spavanje (npr. "Moje dijete bolje spava s određenim plahtama ili dekama na svom krevetu"), rutini prije spavanja (npr., "Moje dijete ide u krevet svake večeri u isto vrijeme"), okruženju (npr, "Moje dijete gleda TV, video ili DVD-ove kako bi lakše zaspa") i roditeljskom ponašanju vezanom za spavanje (npr. "Ostajem u djetetovoj sobi dok ono/ona ne zaspi"). FISH se može koristiti za usmjeravanje planiranja intervencije za djecu s poremećajem iz spektra autizma, jer je razvijen posebno za ovu skupinu (Moore i sur, 2017).

### *Dnevnik spavanja*

Dnevnici spavanja se obično koriste za prikupljanje informacija od roditelja o svakodnevnom ponašanju vezanom za spavanje i o rutini prije spavanja. Dnevnici spavanja potiču roditelje da vode zabilješke specifičnih informacija vezanih uz spavanje, uključujući: vrijeme u kojem dijete odlazi u krevet, vrijeme u kojem dijete zaspi, vrijeme i učestalost noćnih buđenja, vrijeme u kojem se dijete budi ujutro i vremena dnevnog drijemanja (Hodge i sur., 2012). Neki autori tvrde da je potrebno voditi zabilješke

najmanje 14 dana (Stores, 2001; Lambert i sur., 2013). Ipak, većina studija u kojima se ispituje spavanje kod djece sa poremećajem iz spektra autizma uključuje samo petodnevne unose u dnevnik spavanja (Allik i sur., 2006). U poređenju sa upitnicima o spavanju, dnevnici spavanja pružaju dodatnu prednost prikupljanja informacija u više vremenskih tačaka tokom određenog vremenskog razdoblja i ne zahtijevaju od roditelja da se retrospektivno prisjećaju informacija (Wiggs i Stores, 2004).

Kada se dosljedno popunjavaju, dnevnici spavanja pružaju vrijedne informacije koje pomažu u prepoznavanju obrazaca spavanja i faktora koji doprinose informiraju o tretmanu i prate napredak liječenja poremećaja spavanja. Uprkos tome, postoje i neka ograničenja u korištenju dnevnika spavanja:

- roditelji nekada nisu svjesni tačnog vremena kada dijete zaspi ili se budi tokom noći
- roditelj može pogrešno protumačiti zatvorene oči ili tišinu kao san
- dnevnike spavanja neki roditelji mogu smatrati napornim za primjenu
- dobiveni rezultati mogu biti pristrani, kao i kod drugih subjektivnih mjera (Moore i sur., 2017).

### *Polisomnografija (PSG)*

Polisomnografija (PSG) je objektivna mjera spavanja koja se obično izvodi u laboratoriju za spavanje. Smatrana je "zlatnim standardom" u procjeni problema sa spavanjem (Haynes, 2005). PSG uključuje snimanje mnogih fizioloških parametara uključujući elektroencefalogram, elektrookulogram i elektromiogram, kao i elektrokardiogram, respiratorne mjere i aktivnost mišića nogu (Stores i Wivggs, 1998; Miano i sur, 2007). PSG može identificirati probleme povezane sa spavanjem koji se općenito ne mogu detektirati ili se manje pouzdano mogu otkriti drugim mjerama, uključujući probleme specifične za faze spavanja, latenciju spavanja, ukupno trajanje spavanja i poremećaje disanja tokom spavanja (Miano i sur, 2007; Leu i sur, 2011; Hodge i sur, 2012). Provođenje PSG-a ima i nekoliko izazova, kao što su visoki troškovi, ali i neudobnost same testne situacije. Da bi se PSG mogao izvesti, nekoliko elektroda mora biti pričvršćeno na tjeme i lice tokom trajanja sna. Ovo može biti posebno problematično za djecu s poremećajem iz spektra autizma kod kojih je vjerovatno da će imati senzorne

razlike koje otežavaju toleriranje ovih senzornih podražaja (Malow i sur, 2006). Osim toga, PSG se najčešće izvodi u laboratorijskim uvjetima, a takvo nepoznato okruženje može negativno utjecati na san (Miano i sur, 2007).

### *Aktigrafija*

Aktigraf je prijenosni akcelerometar nalik satu koji detektira pokrete udova i koristi ih kao mjeru za cikluse spavanja i budnosti (Morgenthaler i sur, 2007). Aktigrafija je postupak koji bilježi i integrira pojavu i stepen aktivnosti i pokreta udova tokom vremena. Aktigrafski uređaji se mogu nositi na ručnom zglobu, gležnju ili struku. Može se koristiti tokom nekoliko dana ili sedmica. Matematički algoritmi se zatim primjenjuju na te podatke za procjenu stanja budnosti i sna. Uz pružanje grafičkog sažetka obrazaca budnosti i spavanja tokom vremena, aktigrafija generira procjene određenih parametara spavanja koji se također obično procjenjuju korištenjem dnevnika spavanja ili se mjere izravno polisomnografijom (Smith i sur., 2018). Djeca koja imaju poremećaj iz spektra autizma bi mogla imati osjećaj nelagode tokom korištenja polisomnografije (PSG) zbog visoke osjetljivosti na taktilni podražaj i zbog novog i nesvakidašnjeg okruženja kao što je laboratorija gdje se obavlja istraživanje. Prednost aktigrafije jeste što se ona može provoditi u kući, što je posebno značajno kada se radi istraživanje na ovoj populaciji (Veatch i sur., 2016).

U jednom istraživanju su upoređeni podaci dobiveni pomoću CSHQ (na koji su odgovarali roditelji djece sa poremećajem iz spektra autizma) i podaci dobiveni korištenjem aktigrafa (Veatch i sur., 2016). Trajanje spavanja procijenjeno CSHQ-om je bilo povezano sa odgovarajućim mjerenjima aktigrafa. Ovaj rezultat upućuje na to da podaci o količini spavanja dobiveni pomoću roditeljskih izvještaja mogu biti korišteni kao validna mjera kada nije moguće korištenje objektivnih mjera (Veatch i sur., 2016). Ipak, neki autori nas upozoravaju da je potrebno biti oprezan pri korištenju CSHQ kao jedinog instrumenta za provjeru problema sa spavanjem kod djece. Markovich i sur. (2015) su procijenili valjanost četiri subskale CSHQ usporedbom sa PSG-om i aktigrafijom. Subskale su se odnosile na kašnjenje početka spavanja, dužinu spavanja, buđenje tokom noći i otežano disanje tokom spavanja (engl. sleep disordered breathing).

U studiji je učestvovalo 30 djece tipičnog razvoja, dobi od 6 do 12 godina. Nisu pronađene značajne korelacije između relevantnih CSHQ subskala i PSG varijabli. Otkrivena je značajna korelacija između samo jedne subskale CSHQ (buđenje tokom noći) i aktigrafskih varijabli. Općenito, subskale CSHQ su u ovoj studiji pokazale nisku konstruktnu i dijagnostičku valjanost. Perpétuo i sur. (2020) su dobili slične rezultate. Uporedili su podatke dobivene korištenjem aktigrafije i primjenom CSHQ. U istraživanju je sudjelovalo 46 djece tipičnog razvoja u dobi od 3 do 6 godina i njihovi roditelji. Prikupljeni su podaci o dužini spavanja, o vremenu buđenja, o vremenu odlaska na spavanje i o trajanju budnog stanja unutar intervala spavanja (engl. wake after sleep onset - WASO). Podaci dobiveni korištenjem ove dvije metode su se značajno razlikovali, te rezultati ovog istraživanja ukazuju na nedostatak slaganja između aktigrafije i CSHQ. Autori preporučuju upotrebu oba instrumenta da bi se došlo do potpunih informacija (Perpétuo i sur., 2020).

### *Videosomnografija*

Videosomnografija je sistem za snimanje video zapisa koji se koristi za prikupljanje objektivnih podataka o nizu ponašanja tokom spavanja; stanja spavanja i budnosti, učestalost i trajanje noćnog buđenja, znakovi opstruktivne apneje u snu, pokreti udova, parasomnije i sl. (Anders i Sostek, 1976; Sivan i sur, 1996). Videosomnografija ne može otkriti promjene u fazama spavanja kroz aktivnost moždanih valova, zasićenost kisikom i suptilne promjene disanja te pokrete očiju kada su kapci zatvoreni, kao što može PSG (Miano, 2007). Videosomnografija može imati prednost u poređenju s PSG-om, jer je vjerojatnije da će se podaci prikupljati u djetetovom domu, a već smo pisali o tome koliko nova i nepoznata okruženja mogu utjecati na dobivene rezultate mjera kvalitete spavanja. Osim toga, ova metoda smanjuje rizik od zbunjujućih čimbenika koji inače mogu ugroziti procjenu sna, kao što je djetetova netolerancija na nošenje aktigrafa ili nametljivost PSG senzora (Honomichl i sur, 2002; Hodge i sur, 2012). Ovom metodom se proučavaju i interakcije između roditelja i djece kada je vrijeme za spavanje. Informacije se mogu koristiti za informiranje o pristupima liječenju, za provjeru tačnosti subjektivnih izvještaja o ponašanju tokom spavanja i za pružanje informaciju o opaženom ponašanju (Fettig i Ostrosky, 2011; Johnson i sur, 2013).



### *Metode za prikupljanje dodatnih informacija*

Za procjenu poremećaja sna kod djece sa poremećajem iz spektra autizma je nekada potrebno uključiti i upitnike za roditelje kojima se prikupljaju informacije o ponašanju tokom dana. Hiperaktivnost i anksioznost mogu nepovoljno utjecati na djetetov san, kao i druga ponašanja koja se pojavljuju tokom ili prije vremena za spavanje. Također, loš san može rezultirati pogoršanjem ponašanja tokom dana. Kontrolni popis ponašanja djeteta (The Child Behavior Checklist – CBCL) (Achenbach, 2001.) i Sistem procjene ponašanja za djecu, treće izdanje (Behavioral Assessment System for Children, Third Edition - BASC-3) (Reynolds, 2010) su mjere koje se obično koriste u istraživanju i kliničkoj praksi za procjenu različitih internaliziranih i eksternaliziranih ponašanja kod djece. Kontrolna lista aberantnog ponašanja (The Aberrant Behavior Checklist – ABC) (Aman i sur, 1985) je slična mjera koja se često koristi u procjeni izazovnog ponašanja tokom dana kod djece s poremećajem iz spektra autizma. ABC subskale uključuju: razdražljivost, socijalno povlačenje, stereotipije, hiperaktivnost i neprikladan govor (Aman i sur, 1985). Bihevioralna funkcionalna procjena je strategija koja se koristi za ispitivanje spavanja, a često se koristi zajedno s nekom od prethodno spomenutih metoda, kao što su videosomnografija i dnevnici spavanja. Funkcionalna procjena ispituje odnos između prethodnih i posljedičnih događaja koji mogu služiti za uspostavljanje i održavanje vremena za spavanje i za rješavanje drugih problema koji su povezani sa spavanjem. Pojednostavljeno, postoje procedure za procjene ponašanja i tretmani za rješavanje problema ponašanja povezanih sa spavanjem (Kodak i Piazza, 2008).

### **Tretmani za rješavanje problema sa spavanjem kod djece sa poremećajem iz spektra autizma**

Tretmani za rješavanje problema sa spavanjem mogu biti farmakološki i nefarmakološki. Intervencije koje se temelje na primijenjenoj analizi ponašanja (applied behavior analysis - ABA) imaju najviše empirijske potpore u smislu ublažavanja simptoma koji se manifestuju kao bihevioralni deficiti i ekscesi, a povezani su sa poremećajem iz spektra autizma. Zbog toga je ABA sve više prihvaćena među stručnjacima i njegovateljima (Kodak i Piazza, 2008). Kada bihevioralne intervencije nisu učinkovite ili dovedu samo

do djelomičnog rješenja, treba razmotriti farmakološke mogućnosti liječenja koje mogu poslužiti kao pomoćno sredstvo trenutnoj bihevioralnoj terapiji za poremećaje spavanja. Odabir sredstva za podsticanje sna bi se trebao temeljiti na karakteristikama pojedinog djeteta, farmakološkim svojstvima lijeka, prethodnoj historiji djetetovih reakcija na sedative/hipnotike, psihijatrijskim i medicinskim komorbiditetima i interakcijama između lijekova (Cortesi i sur., 2010).

### *Farmakološki tretmani*

Melatonin luči pinealna žlijezda i on ima ključnu ulogu u regulaciji cirkadijalnog ritma. 2015. godine Europsko pedijatrijsko neurološko društvo sazvalo je konsenzusni sastanak i uspostavilo smjernice liječenja (Bruni i sur., 2015). Panel konsenzusa složio se da je, na temelju najboljih dokaza, liječenje melatoninom smanjilo poteškoće s početkom spavanja (eng: sleep onset insomnia) i poboljšalo sindrom odgođene faze spavanja (eng: delayed sleep phase syndrome). Kao induktor spavanja, doze između 1-5 mg se mogu koristiti 30 minuta prije spavanja. Za sindrom odgođene faze spavanja doze između 0,2-0,5 mg bile su najučinkovitije kada su dane 6 do 8 sati prije željenog vremena spavanja. Melatonin je smanjio latenciju početka spavanja i produžio ukupno vrijeme spavanja, ali nije smanjio noćno buđenje. Panel nije identificirao nikakve ozbiljne štetne učinke koji proizlaze iz liječenja melatoninom. Melatonin je opsežnije proučavan kod djece s nesanicom nego bilo koji drugi lijek za pospješivanje sna (Cortesi i sur., 2010).

Rossignol i Frye (2011) su proveli meta-analizu i otkrili su da je upotreba melotonina kod osoba sa poremećajem iz spektra autizma povezana sa značajnim poboljšanjem parametara spavanja (trajanje spavanja i latencija početka spavanja). Nadalje, čini se da melatonin poboljšava ponašanje tokom dana kod nekih osoba sa poremećajem iz spektra autizma i ima minimalne ili nikakve nuspojave. Nekoliko studija je pokazalo da melatonin može poboljšati kvalitet i trajanje sna kod djece koja imaju poremećaj iz spektra autizma (Cuomo i sur., 2017). Velika retrospektivna studija koja je uključila više od 100 djece s poremećajem iz spektra autizma dokumentirala je minimalne štetne učinke melotonina s poboljšanom kvalitetom sna kod 85% sudionika (Andersen i sur., 2008). Razina melotonina obično prirodno opada tokom puberteta. Zbog toga postoji pitanje o

dugoročnom efektu uzimanja melatonina. Da bi odgovorili na ovo pitanje, autori jedne studije su pratili utjecaj ovog hormona na djecu koja imaju poremećaj iz spektra autizma, tokom dvije godine (Malow i sur., 2021). Rezultati ove studije pokazuju da je dugoročno korištenje melatonina sigurno. Nekoliko godina ranije je objavljena studija u kojoj je izučavan efekat pripravka melatonina pod nazivom PedPRM (Gringras i sur., 2017). U studiji su bila uključena djeca dobi od 2 do 17 godina. Većina djece je imala poremećaj iz spektra autizma i nekoliko ih je imalo Smith-Magenis sindrom. Smith-Magenisov sindrom je genetski poremećaj karakteriziran kongenitalnim anomalijama, intelektualnim invaliditetom, negativnim ponašanjem i poremećajima spavanja (Kaplan i sur., 2020). Rezultati su pokazali da PedPRM značajno više poboljšava kvalitetu sna u poređenju sa placebo. Marlow i sur. (2021) su u novu studiju uključili 80 djece iz prethodne studije koja su uzimala melatonin tokom dodatne 91 sedmice, sveukupno 2 godine, uz mogućnost da se doza periodično poveća, po potrebi. Nalazi istraživanja pokazuju da poboljšanja u kvaliteti sna perzistiraju tokom dužeg vremenskog perioda. Neka djeca su osjetila umor tokom dana, ali većinom u slučajevima kada su im povećane doze. Učesnici su se razvijali kako je i očekivano, što upućuje na zaključak da uzimanje melatonina ne ometa razvoj u pubertetu. U jednoj studiji koja je urađena na uzorku od 134 djece sa poremećajem iz spektra autizma zabilježeno je poboljšanje kvalitete sna korištenjem melatonina kod 63% djece koja su ga konzumirala. Efekat melatonina je bio posebno značajan u kombinaciji sa biheviornalnim tretmanom (Cortesi i sur., 2012). Dualna terapija za nesanicu kod djece sa poremećajem iz spektra autizma, koja se provodi uz korištenje melatonina i biheviornalnih tehnika dobiva sve veću podršku (Miano i Ferri, 2010). Neki su autori poredili učinkovitost biheviornalnog tretmana i primjene melatonina. Melatonin s kontroliranim otpuštanjem pokazao se boljim od biheviornalne intervencije u kontroliranoj studiji čiji su učesnici bila djeca s poremećajem iz spektra autizma. U ovoj studiji je korištena aktigrafija. Melatonin je bio vrlo učinkovit u smanjenju latencije početka spavanja, varijabilnosti vremena za spavanje iz noći u noć, buđenja nakon početka spavanja i u povećanju trajanja sna (Giannotti i sur., 2008).

Liječenje melatoninom se, kod djece s poremećajem iz spektra autizma, pokazalo učinkovitijim i sigurnijim od sedativa i hipnotika. Ovi rezultati su dobiveni na temelju nalaza prikupljenih upotrebom upitnika (Miano i Ferri, 2010). Uspješno farmakološko

liječenje komorbidnih psihijatrijskih poremećaja poput ADHD-a, poremećaja raspoloženja i/ili anksioznosti, kao i neuroloških stanja poput epilepsije i poremećaja kretanja može pomoći u ublažavanju simptoma nesanice i znatno poboljšati ishod (Cortesi i sur, 2010). Rana i sur. (2021) u svom radu navode i druge lijekove (osim melatonina) koji se često koriste kod ove populacije, a to su: alfa 2 agonisti, antipsihotici/antidepresivi/antikonvulzivi, benzodiazepini, nebenzodiazepinski sedativi-hipnotici, suvoreksanti i željezo. Također, isti autori navode da se bihevioralne intervencije trebaju koristiti kao prva tretmanska opcija i mogu se kombinirati s farmakoterapijom prema potrebi. Odabir najučinkovitijeg farmakološkog sredstva zahtijeva procjenu od slučaja do slučaja ovisno o prisutnosti dodatnih komorbiditeta.

### *Nefarmakološki tretmani*

Rigney i sur., (2018) su proveli sistemski pregled bihevioralnih intervencija spavanja i nesanice kod djece s nizom neurorazvojnih poremećaja. Ovaj pregled je pokazao da najčešće bihevioralne intervencije uključuju uvođenje zdravih navika spavanja, potkrepljenje, postupno gašenje i odlaganje vremena za polazak na spavanje dok dijete samo nije spremno za to. Postoji širok spektar bihevioralnih intervencija koje se koriste za tretman nesanice kod osoba koje imaju poremećaj iz spektra autizma, a to su:

- omogućavanje tamnog, hladnog, tihog, nestimulirajućeg okruženja za spavanje, u kojem će elektronički uređaji biti isključeni
- higijena spavanja, koja uključuje:
  - dosljednu rutinu spavanja sa sličnim vremenom spavanja i buđenja
  - izbjegavanje drijemanja najmanje 4 sata prije spavanja
  - vještine samoumirivanja koje djetetu omogućuju upravljanje noćnim buđenjima
- određivanje termina za spavanje koji je blizu vremena kada dijete prirodno zaspi, s postupnim pomicanjem dok se ne postigne željeni termin
- promicanje pozitivnih misli kroz vizualne poticaje i pripovijedanje priča
- planirano ignoriranje neželjenih oblika ponašanja kao što je plakanje i nemir – ekstinkcija/gašenje

- ponovno uspostavljanje cirkadijalnog ritma pomoću postepene odgode vremena za spavanje i za buđenje – kronoterapija
- postepeno udaljšavanje roditelja od dječijeg kreveta – slabljenje stimulusa (engl. Stimulus Fading)
- planiranje buđenja u svrhu smanjenja ponašanja povezanih sa strahom (Turner i Johnson, 2013; prema Rana i sur., 2021).

### *Higijena sna*

Higijena sna se odnosi na razvoj zdrave rutine prije spavanja koja uključuje aktivnosti u kojima dijete uživa. Ove aktivnosti bi trebale biti opuštajuće za dijete. Uz to, higijena sna bi trebala pomoći porodici da odredi redovno vrijeme za spavanje, uspostavi rutinu za tjeľovježbu, razvije i implementira navike zdrave ishrane, minimizira količinu svjetlosti u spavaćoj sobi, održava odgovarajuću temperaturu u prostoriji i osigura tišinu potrebnu za kvalitetan san (Durand, 2008; prema Abel i sur., 2016). Osnovna načela higijene spavanja uključuju odabir odgovarajućeg vremena za spavanje, uspostavljanje pozitivne dosljedne rutine odlaska na spavanje, minimiziranje gledanja televizije i igranja računalnih ili video igrica te smanjenje emocionalne/ponašajne stimulacije noću. Jednako je važno uspostaviti dosljedno vrijeme spavanja i buđenja kako bi se potaknuo pravilan ciklus spavanja/buđenja (Cortesi i sur., 2010).

Kodak i Piazza (2008) ističu da je kritični aspekt svakog tretmana stavljanje djeteta u krevet svake večeri u isto vrijeme, osiguravanje dnevnog drijemanja u isto vrijeme svaki dan i buđenja djeteta u isto vrijeme. Takav savjet može biti težak za čuti jer većina roditelja oklijeva probuditi dijete koje je nedovoljno spavalo. Međutim, dopuštanje djetetu da „dodatno odspava“ ujutro ili u vrijeme dnevnog drijemanja dugoročno će pogoršati djetetove probleme sa spavanjem. Ovi autori tvrde da je uspostava dosljedne rutine spavanja jedna je od najjednostavnijih komponenti uspostavljanja dobrih navika spavanja kod djeteta. Djeca sa poremećajem iz spektra autizma obično dobro reagiraju na rutine. Zbog toga je rutina odlaska na spavanje jednostavna, jeftina intervencija koju je razumno isprobati. Tačne aktivnosti uključene u stvarnu rutinu odlaska na spavanje su

manje važne od samog rasporeda i provedbe rutine. Aktivnosti bi općenito trebale biti tihe i umirujuće (Kodak i Piazza, 2008). Roditelji bi trebali ograničiti količinu kofeina koji djeca unose tokom dana, a posebno u periodu prije spavanja. Prije spavanja bi se trebale obavljati opuštajuće aktivnosti, kao što je slaganje slagalice ili čitanje knjige. Dakle, dijete bi se trebalo lagano smirivati i opuštati uz pomenute aktivnosti otprilike jedan sat prije spavanja (Jan i sur., 2008; Katz i Malow, 2014; prema Abel i sur., 2016). Zbog toga bi osobe koje se brinu o djetetu trebale procijeniti koje su aktivnosti opuštajuće za dijete, a koje stimulirajuće. Na primjer, kupanje može biti više stimulirajuća aktivnost, nego opuštajuća. U suštini, aktivnosti kao što je slušanje glasne muzike, skakanje i trčanje bi se trebale izbjegavati u periodu prije vremena za spavanje.

Cortesi i sur. (2010) navode da su djeca sa poremećajem iz spektra autizma često preosjetljiva na podražaje iz okoline, uključujući zvukove ili taktilnu osjetljivost na posteljinu ili pokrivače. Rješavanje senzorne preosjetljivosti, posebno povezane s okruženjem spavanja, može pomoći u poboljšanju kvalitete sna. Na primjer, roditelji su izvijestili da su deke s utezima korisne kod djece s osjetljivošću na dodir. Rezultati ankete provedene među roditeljima su pokazali da je umatanje djeteta s poremećajem iz spektra autizma u deku pomoglo pri njegovom usnivanju (Williams i sur., 2006). Općenito je pravilo da je potrebno djetetu osigurati najugodniju temperaturu, željenu teksturu pidžame i posteljine te optimalnu kontrolu buke i svjetla. Neka djeca mogu imati koristi od strojeva za bijeli šum ili drugih umirujućih zvukova tokom spavanja (Cortesi i sur., 2010).

### *Informiranost roditelja*

Informiranost roditelja o ovoj tematici je od iznimne značajnosti. Edukacijski programi za roditelje su dizajnirani tako da omoguće roditeljima usvajanje strategija za poboljšanje kvalitete spavanja njihove djece. Ovi programi mogu naučiti roditelje kako da uspostave rutinu prije spavanja, implementiraju raspored spavanja i kako da reaguju na dječije buđenje tokom noći (Abel i sur., 2016). Autori jedne studije su detaljno ispitali učinkovitost ove metode (Malow i sur., 2014). Roditeljima djece s poremećajem iz spektra

autizma je pružena edukacija o spavanju. Cilj edukacije je bio odrediti da li je individualni ili grupni format edukacije učinkovitiji u poboljšanju spavanja, aspekata dnevnog ponašanja i funkcioniranja u porodici. U studiji je učestvovalo 8 djece (dobi od 2 do 10 godina) koja imaju poremećaj iz spektra autizma i koja imaju problema sa kašnjenjem početka spavanja (engl. sleep onset delay). Mjesec dana nakon tretmana su prikupljeni podaci korištenjem upitnika za roditelje i aktigrafa. Rezultati su pokazali da način na koji je provedena edukacija (individualno ili grupno) nije imao utjecaja na krajnji ishod. Latencija spavanja, podskale nesanice na Upitniku dječijih navika spavanja (engl. Children's Sleep Habits Questionnaire – CSHQ) i drugi ishodi povezani sa funkcioniranjem djeteta i porodice su poboljšani tretmanom. Roditeljska edukacija o spavanju, provedena u nekoliko sesija, bila je povezana sa smanjenjem poteškoća sa započinjanjem spavanja kod djece na autističnom spektru. Autori ovog istraživanja navode da uspješni intervencijski programi namijenjeni roditeljima mogu ponuditi pregled zdravih navika i uzroka problema sa spavanjem kod djece s poremećajem iz spektra autizma. Edukacijski programi mogu osposobiti roditelje da pomognu svom djetetu tako što će podsticati adaptivno ponašanje prije spavanja (npr. kroz vizualni raspored aktivnosti) i/ili tako što će provoditi bihevioralne intervencije spavanja u kućnom okruženju (Malow i sur., 2014). Johnson i sur. (2013) su uradili procjenu Bihevioralnog roditeljskog treninga (BPT). Bio je dio male randomizirane studije u kojoj su bila uključena djeca s poremećajem iz spektra autizma i poremećajima spavanja. U ovoj studiji, koja je trajala 8 sedmica, spavanje je procijenjeno subjektivno putem izvještaja roditelja i objektivno primjenom aktigrafije. Ishod spavanja prema izvještaju roditelja se značajno poboljšao u skupini koja je imala Bihevioralni roditeljski trening u poređenju sa skupinom koja ga nije imala, ali ta razlika nije bila vidljiva na aktigrafiji.

### *Postepeno gašenje ili postepena ekstinkcija*

Postepeno gašenje ili postepena ekstinkcija (engl. gradual extinction) je metoda u kojoj se roditelji usmjeravaju da provode sve više vremena ignorirajući plač ili zahtjeve djeteta koje se budi tokom noći ili teško zaspri (Friman, 2005; prema Abel i sur., 2016). Postepeno gašenje se temelji na uskraćivanju potkrepljenja kada se dogodi određeno ponašanje

(Stevens, 2015; prema Abel i sur., 2016). Pažnja njegovatelja je potkrepljenje otpora prema spavanju kod djece. Zbog toga njegovatelji mogu koristiti ovu metodu da bi kod djeteta podstakli razvoj samostalnih vještina spavanja kroz ograničavanje (i na kraju potpuno uskraćivanje) socijalnog potkrepljenja. Ova metoda se koristi ako postoji pretpostavka da otpor prema spavanju nastaje jer on osigurava pristup skrbniku. Tada se radi na postepenom smanjivanju dužine vremena tokom kojeg je roditelj pristupačan djetetu, dok se istovremeno održava mogućnost da roditelj provjeri svoje dijete. To se može postići tako što roditelj prvenstveno identifikuje inicijalni period čekanja prije ulaska u sobu kada dijete plače (npr. 5 min). Njihova interakcija bi trebala biti kratka i dosadna. Ovaj proces se ponavlja dok dijete ne zaspi. Vrijeme čekanja se može postepeno povećavati dan za danom dok ne nastupi period u kojem roditelj nikako ne ulazi u sobu. Također, moguće je odrediti fiksno vrijeme čekanja (npr. 10 min), u ovisnosti od individualnih dječijih potreba (Honaker i Meltzer, 2014; prema Abel i sur., 2016).

Važno je naglasiti da postepena ekstinkcija nije isto što i ekstinkcija. Iz ova dva naziva možemo zaključiti u čemu je razlika. Kada se primjenjuje ekstinkcija, roditelji dobiju uputu da dijete smjeste u krevet i zatim napuste sobu, čak i kada dijete plače i/ili ima napade bijesa prije spavanja (tantrume). Ekstinkcija (dopuštanje djetetu da „se isplače“) je postupak liječenja koji je procijenjen za brojne poremećaje ponašanja. Ekstinkcija se pokazala vrlo učinkovitom kada se pravilno provodi, ali može imati štetan učinak na ponašanje ako se koristi na pogrešan način. Ekstinkcija se pokazala učinkovitom u smanjenju napada bijesa prije spavanja (Rickert i Johnson, 1988). Iako je ovo dokazano učinkovit tretman, posebno za noćne napade bijesa i odgođeno usnivanje, mnogi se roditelji osjećaju nelagodno kada ostavljaju svoje dijete da plače duže vrijeme bez da ga obiđu (Rickert i Johnson, 1988). Osim toga, ekstinkcija može izazvati sigurnosne probleme za djecu s poremećajem iz spektra autizma koja se samoozljeđuju ili destruktivno ponašaju kada su ostavljena bez nadzora. Još jedna zabrinutost u vezi s ovom metodom je ta što se problemi s odlaskom na spavanje zapravo mogu značajno pogoršati ako se postupak neispravno provede. Roditelji često dopuštaju djetetu da plače neko vrijeme (npr. 15 ili 30 minuta), odluče da više ne mogu tolerirati plač i tada interveniraju (npr. dovedu dijete k sebi u krevet). U tim slučajevima dijete uči da dugotrajno plakanje donosi željeni ishod („Mama i tata mi dopuštaju da legnem s njima u krevet“). Dakle,



sljedeći put kada roditelji pokušaju pustiti dijete da se isplače, dijete će plakati još duže i jače. Zbog toga, roditelji trebaju biti dobro informirani o prednostima i nedostacima dopuštanja djetetu da plače prije nego što pokušaju ovaj tretman (Kodak i Piazza, 2008).

### *Odlaganje vremena za spavanje*

Postoji bihevioralna metoda čiji je zadatak isključivo rješavanje problema sa inicijacijom spavanja i problema sa izljevima bijesa prije polaska u krevet, a odnosi se na odlaganje vremena za polazak na spavanje dok dijete samo nije spremno za to (engl. faded bedtime). Ova metoda je bazirana na pretpostavci da će kasniji polazak na spavanje pomoći djetetu jer će tada biti umornije. Vrijeme za spavanje se odlaže jer se na taj način osigurava brza inicijacija spavanja i stvara se pozitivna asocijacija između znakova za spavanje, pozitivnih interakcija i događaja (Mindell i sur., 2006). Kasniji polazak u krevet može biti dobar za djecu čije spavanje nije u skladu sa tipičnim dvadesetčetverosatnim cirkadijurnim ritmom, jer bi tada ono moglo biti biološki spremnije za spavanje (Durand, 2014; Katz i Malow, 2014; prema Abel i sur., 2016).

Ovu metodu ćemo objasniti kroz primjer koji su ponudili Piazza i Fisher (1991). Prikupili su osnovne podatke o ciklusu spavanja i budnosti jednog djeteta i identificirali vrijeme kada dijete obično ide na spavanje (npr. 23:30). Tretman je uključivao zahtjev da dijete ostane budno do 30 minuta nakon prosječnog vremena navedenog u početku (npr. do ponoći). Također, djetetu nije bilo dopušteno spavati danju ili izvan propisanog vremena spavanja (npr. od 20:30 do 6:30 ujutro). Kada bi dijete zaspalo unutar 15 minuta od identificiranog vremena za spavanje, vrijeme za spavanje je sljedeće noći pomaknuto ranije za 30 minuta. Međutim, ako dijete nije zaspalo unutar 15 minuta od identificiranog vremena za spavanje, vrijeme za spavanje pomaknuto je za 30 minuta kasnije. Rezultati su pokazali da je dijete spavalo tokom 82% planiranog vremena spavanja i da je danju spavalo malo ili nimalo. Kodak i Piazza (2008) tvrde da, iako tretman u početku može uključivati držanje djeteta budnim do propisanog vremena za spavanje, planirano vrijeme za spavanje može se relativno brzo promijeniti tako da, nakon samo nekoliko noći, dijete ide spavati u prihvatljivije vrijeme.

### *Kronoterapija*

Kronoterapija uključuje odgađanje vremena spavanja i buđenja svaki dan uz održavanje redovnog rasporeda tokom dana. Ovaj se postupak provodi sve dok pojedinac ne ode u krevet i ne zaspi u željeno vrijeme (Vriend i sur., 2011). Autori jedne studije (Piazza i sur., 1997) su koristili kronoterapiju za liječenje teških problema sa spavanjem kod osmogodišnjakinje sa poremećajem iz spektra autizma. Dijete je imalo poremećen raspored spavanja i buđenja karakteriziran nepravilnim vremenima početka sna (više od 3 h kasnije od očekivanog), promjenjivim vremenima buđenja, neprikladnim dnevnim spavanjem i kratkim trajanjem sna (srednja vrijednost od 5,9 h po noći). Intervencija je izvedena na stacionaru. Uzorak spavanja djeteta poboljšao se odmah nakon uvođenja intervencije, a vrijeme spavanja primjereno dobi postignuto je za 11 dana. Intervencija je smanjila latenciju spavanja i noćna buđenja te povećala ukupno prosječno spavanje po noći za 2 h. Nadalje, ova su se poboljšanja održala kod kuće tokom 4-mjesečnog praćenja.

### *Slabljenje stimulusa*

Slabljenje stimulusa (engl. Stimulus Fading) je posebno usmjereno na zajedničko spavanje i podrazumijeva postepeno uklanjanje prisutnosti roditelja iz djetetove sobe. Na primjer, prve noći roditelj može spavati na madracu pored djetetovog kreveta. Progresivno, tokom noći, udaljenost između djeteta i roditelja se povećava sve dok on ne izađe iz djetetove sobe. Provedena je studija slučaja petogodišnjaka sa poremećajem iz spektra autizma (Howlin, 1984) kod kojeg se pokazalo da je, nakon intervencije, došlo do smanjenja latencije početka spavanja, smanjenja broja noćnih buđenja i zajedničkog spavanja. Nadalje, majka je prijavila poboljšanja u svom mentalnom zdravlju i bračnom odnosu.

### *Planirana buđenja*

Planirana buđenja (engl.: scheduled awakenings) su bila učinkovita u tretmanu noćnih terora kod djece (Durand & Mindell, 1999.). Noćne terore karakterizira iznenadno buđenje iz sna, praćeno znakovima intenzivnog straha, poput vrištanja ili plača (Vriend i sur., 2011). Jedna studija je ispitala učinkovitost planiranih buđenja kao intervencije za probleme sa spavanjem kod djece sa poremećajem iz spektra autizma (Durand, 2002.). U studiju je bilo uključeno troje djece u dobi od 3 do 7 godina. Durand je koristio planirana

buđenja djece otprilike 30 minuta prije očekivane epizode noćnog terora. Planirana buđenja smanjila su noćne terore i produžila ukupno vrijeme spavanja, što sugerira da buđenje u odgovarajuće vrijeme može biti odgovarajući pristup za tretman ovog problema kod djece sa poremećajem iz spektra autizma. DeLeon i sur., (2004) su se koristili planiranim buđenjem u svojoj studiji slučaja, u kojoj se samoozljeđujuće ponašanje kod dječaka sa poremećajem iz spektra autizma pojavljivalo prvenstveno unutar jednog sata nakon buđenja u odnosu na sva ostala doba dana. Eksperimentalno manipulirana planirana buđenja poduprla su pretpostavljenu vezu između buđenja i samoozljeđujućeg ponašanja. Odlaganjem vremena za spavanje (engl.: faded bedtime) su se stabilizirali njegovi obrasci spavanja, što je smanjilo buđenja za 81%, a samoozljeđujuće ponašanje nakon buđenja za 82%.

## Zaključak

Cilj ovog rada je bio prikazati koje probleme sa spavanjem imaju djeca s poremećajem iz spektra autizma, te istražiti uzroke tih problema, načine ne koje se vrši procjena i tretmanske pristupe za ove probleme. Poremećaji spavanja su vrlo česti kod djece s poremećajem iz spektra autizma. Najčešće imaju probleme sa nesanicom, što uključuje: probleme sa usnivanjem, čestim buđenjem i ranojutarnjim buđenjem. Problemi sa spavanjem su kod ove populacije zastupljeni od najranije dobi i traju cijeli životni vijek. Imaju značajan utjecaj na psihičko i fizičko zdravlje.

Istraživanja su pokazala da djeca sa poremećajem iz spektra autizma imaju promijenjene razine serotonina u krvi. Razine melatonina su im često ispod prosjeka. Cirkadijalni ritam i arhitektura sna su kod ove populacije izmijenjeni. Imaju probleme sa nesanicom, skraćen REM san, te povećane NREM stadije sna. Poremećaji spavanja kod ove populacije su značajno povezani sa osnovnim simptomima poremećaja iz spektra autizma koji se odnose na socijalnu interakciju, komunikaciju i ograničene, ponavljajuće i stereotipne obrasce ponašanja. Vidimo da poremećaji spavanja čine istaknutu značajku fenotipa poremećaja iz spektra autizma. Istraživanja su pokazala da djeca koja imaju historiju razvojne regresije pokazuju više poremećenih obrazaca spavanja i buđenja. Također, veća razina senzorne osjetljivosti je povezana sa većim brojem problema sa spavanjem kod ove populacije. Osim senzorne osjetljivosti, djeca sa poremećajem iz spektra autizma često imaju i gastrointestinalne simptome, koji mogu biti prediktor poremećaja spavanja kod djece s poremećajem iz spektra autizma. ADHD se često pojavljuje u komorbiditetu sa poremećajem iz spektra autizma, te je potrebno detaljno procijeniti ovaj komorbiditet i mogući međuodnos sa poremećajem spavanja kod ove populacije. Problemi sa spavanjem u djetinjstvu, anksioznost i simptomi poremećaja iz spektra autizma su međusobno povezani i mogu se pojaviti istovremeno kod male djece. Istraživanja su pokazala da je anksioznost povezana sa svim vrstama problema sa spavanjem.

Detaljna procjena problema sa spavanjem kod djece sa poremećajem iz spektra autizma ima značajnu ulogu u prevenciji štetnih posljedica koje poremećaji spavanja mogu izazvati. Ova procjena može uključivati uzimanje detaljne historije djetetovih navika

spavanja, te primjenu subjektivnih i objektivnih mjera. Za procjenu problema sa spavanjem kod djece s poremećajem iz spektra autizma se koriste: Upitnik dječiji navika spavanja, Modificirani Simondsov i Parragin upitnik o spavanju, Obiteljski inventar navika spavanja, dnevnik spavanja, polisomonografija, aktigrafija, videosomonografija i druge metode za prikupljanje dodatnih informacija.

Tretmani za rješavanje problema sa spavanjem mogu biti farmakološki i nefarmakološki. Farmakološke mogućnosti liječenja se razmatraju kada se smatra da mogu poslužiti kao pomoćno sredstvo trenutnoj bihevioralnoj terapiji. Najčešće primijenjen farmakološki tretman za liječenje poremećaja spavanja kod djece sa poremećajem iz spektra autizma je melatonin. Nefarmakološki tretmani uključuju: higijenu sna, informiranost roditelja, postepeno gašenje (postepenu ekstinkciju), odlaganje vremena za spavanje, kronoterapiju, slabljenje stimulusa i planirana buđenja.

## Literatura:

1. Abel, E., Kim, S. Y., Kellerman, A. M., & Brodhead, M. T. (2016). Recommendations for Identifying Sleep Problems and Treatment Resources for Children with Autism Spectrum Disorder. *Behavior analysis in practice*, *10*(3), 261–269.
2. Achenbach, T. M. (2001). Manual for ASEBA school-age forms & profiles. *University of Vermont, Research Center for Children, Youth & Families*.
3. Allik, H., Larsson, J. O., & Smedje, H. (2006). Sleep patterns of school-age children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of autism and developmental disorders*, *36*, 585-595.
4. Aman, M. G., Singh, N. N., Stewart, A. W., & Field, C. J. (1985). The aberrant behavior checklist: a behavior rating scale for the assessment of treatment effects. *American journal of mental deficiency*.
5. American Psychiatric Association, D. S., & American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (Vol. 5). Washington, DC: American psychiatric association.
6. Anders, T. F., & Sostek, A. M. (1976). The use of time lapse video recording of sleep-wake behavior in human infants. *Psychophysiology*, *13*(2), 155-158.
7. Andersen, I. M., Kaczmarska, J., McGrew, S. G., & Malow, B. A. (2008). Melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorders. *Journal of child neurology*, *23*(5), 482-485.
8. Autism Spectrum Disorder. *Journal Of The American Academy Of Child & Adolescent Psychiatry*, *56*(11), 948-957.e4. doi: 10.1016/j.jaac.2017.09.414
9. Baio, J., Wiggins, L., Christensen, D. L., Maenner, M. J., Daniels, J., Warren, Z., ... & Dowling, N. F. (2018). Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2014. *MMWR Surveillance Summaries*, *67*(6), 1.

10. Ballester, P., Richdale, A. L., Baker, E. K., & Peiro, A. M. (2020). Sleep in autism: a biomolecular approach to aetiology and treatment. *Sleep Medicine Reviews, 54*, 101357.
11. Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological bulletin, 121*(1), 65.
12. Bourgeron T. (2007). The possible interplay of synaptic and clock genes in autism spectrum disorders. *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology, 72*, 645–654.
13. Bruni, O., Alonso-Alconada, D., Besag, F., Biran, V., Braam, W., Cortese, S., Moavero, R., Parisi, P., Smits, M., Van der Heijden, K. & Curatolo, P. (2015). Current role of melatonin in pediatric neurology: clinical recommendations. *European journal of paediatric neurology, 19*(2), 122-133.
14. Buckley, A. W., Rodriguez, A. J., Jennison, K., Buckley, J., Thurm, A., Sato, S., & Swedo, S. (2010). Rapid eye movement sleep percentage in children with autism compared with children with developmental delay and typical development. *Archives of pediatrics & adolescent medicine, 164*(11), 1032–1037.
15. Cortesi, F., Giannotti, F., Ivanenko, A., & Johnson, K. (2010). Sleep in children with autistic spectrum disorder. *Sleep medicine, 11*(7), 659–664.
16. Cortesi, F., Giannotti, F., Sebastiani, T., Panunzi, S., & Valente, D. (2012). Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. *Journal of sleep research, 21*(6), 700–709.
17. Cox, K. H., & Takahashi, J. S. (2019). Circadian clock genes and the transcriptional architecture of the clock mechanism. *Journal of molecular endocrinology, 63*(4), R93-R102.

18. Cremonese-Caira, A., Buirkle, J., Gilbert, R., Nayudu, N., & Faja, S. (2019). Relations between caregiver-report of sleep and executive function problems in children with autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Research in developmental disabilities, 94*, 103464.
19. Cuomo, B., Vaz, S., Lee, E., Thompson, C., Rogerson, J., & Falkmer, T. (2017). Effectiveness of Sleep-Based Interventions for Children with Autism Spectrum Disorder: A Meta-Synthesis. *Pharmacotherapy: The Journal Of Human Pharmacology And Drug Therapy, 37*(5), 555-578.
20. Darnall, R. A., Ariagno, R. L., & Kinney, H. C. (2006). The late preterm infant and the control of breathing, sleep, and brainstem development: a review. *Clinics in perinatology, 33*(4), 883-914.
21. Dawson, G., Finley, C., Phillips, S., Galpert, L., & Lewy, A. (1988). Reduced P3 amplitude of the event-related brain potential: Its relationship to language ability in autism. *Journal of autism and developmental disorders, 18*(4), 493-504.
22. Dawson, G., Jones, E. J., Merkle, K., Venema, K., Lowy, R., Faja, S., Kamara, D., Murias, M., Greenon, J., Winter, J., Smith, M., Rogers, S. J., & Webb, S. J. (2012). Early behavioral intervention is associated with normalized brain activity in young children with autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 51*(11), 1150–1159.
23. DeLeon, I. G., Fisher, W. W., & Marhefka, J. M. (2004). Decreasing self-injurious behavior associated with awakening in a child with autism and developmental delays. *Behavioral Interventions: Theory & Practice in Residential & Community-Based Clinical Programs, 19*(2), 111-119.
24. Devnani, P. A., & Hegde, A. U. (2015). Autism and sleep disorders. *Journal of pediatric neurosciences, 10*(4), 304–307.
25. Durand, V. M. (2002). Treating sleep terrors in children with autism. *Journal of Positive Behavior Interventions, 4*(2), 66-72.



26. Durand, V. M., & Mindell, J. A. (1999). Behavioral intervention for childhood sleep terrors. *Behavior Therapy*, *30*(4), 705-715.
27. Fettig, A., & Ostrosky, M. M. (2011). Collaborating with parents in reducing children's challenging behaviors: Linking functional assessment to intervention. *Child Development Research*, *2011*.
28. Gabriele, S., Sacco, R., & Persico, A. M. (2014). Blood serotonin levels in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*, *24*(6), 919-929.
29. Giannotti, F., Cortesi, F., Cerquiglini, A., & Bernabei, P. (2006). An open-label study of controlled-release melatonin in treatment of sleep disorders in children with autism. *Journal of autism and developmental disorders*, *36*, 741-752.
30. Giannotti, F., Cortesi, F., Cerquiglini, A., Miraglia, D., Vagnoni, C., Sebastiani, T., & Bernabei, P. (2008). An investigation of sleep characteristics, EEG abnormalities and epilepsy in developmentally regressed and non-regressed children with autism. *Journal of autism and developmental disorders*, *38*, 1888-1897.
31. Giannotti, F., Cortesi, F., Cerquiglini, A., Sebastiani, T., & Bernabei, P. (2008). Treatment of sleep disorders in childhood autism with melatonin or behavioral therapy. A randomized waiting-list controlled study. In *Sleep* (Vol. 31, pp. A58-A58).
32. Giannotti, F., Cortesi, F., Cerquiglini, A., Vagnoni, C., & Valente, D. (2011). Sleep in children with autism with and without autistic regression. *Journal of sleep research*, *20*(2), 338-347.
33. Goldman, S. E., Richdale, A. L., Clemons, T., & Malow, B. A. (2012). Parental sleep concerns in autism spectrum disorders: variations from childhood to adolescence. *Journal of autism and developmental disorders*, *42*(4), 531-538.

34. Gringras, P., Nir, T., Breddy, J., Frydman-Marom, A., & Findling, R. L. (2017). Efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 56(11), 948-957.
35. Haynes, P. L. (2005). The role of behavioral sleep medicine in the assessment and treatment of sleep disordered breathing. *Clinical Psychology Review*, 25(5), 673-705.
36. Hodge, D., Parnell, A. M., Hoffman, C. D., & Sweeney, D. P. (2012). Methods for assessing sleep in children with autism spectrum disorders: A review. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 6(4), 1337-1344.
37. Hollway, J. A., Aman, M. G., & Butter, E. (2013). Correlates and risk markers for sleep disturbance in participants of the autism treatment network. *Journal of autism and developmental disorders*, 43, 2830-2843.
38. Honomichl, R. D., Goodlin-Jones, B. L., Burnham, M. M., Hansen, R. L., & Anders, T. F. (2002). Secretin and sleep in children with autism. *Child Psychiatry and Human Development*, 33, 107-123.
39. Howlin, P. (1984). A brief report on the elimination of long term sleeping problems in a 6-year-old autistic boy. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 12(3), 257-260.
40. Hutt, C., Hutt, S. J., Lee, D., & Ounsted, C. (1964). Arousal and childhood autism. *Nature*, 204, 908-909.
41. Inui, T., Kumagaya, S., & Myowa-Yamakoshi, M. (2017). Neurodevelopmental hypothesis about the etiology of autism spectrum disorders. *Frontiers in human neuroscience*, 11, 354.
42. Johnson, C. R., Turner, K. S., Foldes, E., Brooks, M. M., Kronk, R., & Wiggs, L. (2013). Behavioral parent training to address sleep disturbances in young children with autism spectrum disorder: a pilot trial. *Sleep medicine*, 14(10), 995-1004.

43. Jones, C. E., Opel, R. A., Kaiser, M. E., Chau, A. Q., Quintana, J. R., Nipper, M. A., Finn, D. A., Hammock, E., & Lim, M. M. (2019). Early-life sleep disruption increases parvalbumin in primary somatosensory cortex and impairs social bonding in prairie voles. *Science advances*, *5*(1), eaav5188.
44. Kaplan, K. A., Elsea, S. H., & Potocki, L. (2020). Management of Sleep Disturbances Associated with Smith-Magenis Syndrome. *CNS drugs*, *34*(7), 723-730.
45. Kawai, M., Buck, C., Chick, C. F., Anker, L., Talbot, L., Schneider, L., Linkovski, O., Cotto, I., Parker-Fong, K., Phillips, J., Hardan, A., Hallmayer, J., & O'Hara, R. (2022). Sleep architecture is associated with core symptom severity in autism spectrum disorder. *Sleep*, zsac273. Advance online publication.
46. Khkheirouri, S., Kalejahi, P., & Noorazar, S. G. (2016). Plasma levels of serotonin, gastrointestinal symptoms, and sleep problems in children with autism. *Turkish Journal of Medical Sciences*, *46*(6), 1765-1772.
47. Kodak, T., & Piazza, C. C. (2008). Assessment and behavioral treatment of feeding and sleeping disorders in children with autism spectrum disorders. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*, *17*(4), 887-905.
48. Krakowiak, P., Goodlin-Jones, B., Hertz-Picciotto, I., Croen, L. A., & Hansen, R. L. (2008). Sleep problems in children with autism spectrum disorders, developmental delays, and typical development: a population-based study. *Journal of sleep research*, *17*(2), 197–206.
49. Kulman, G., Lissoni, P., Rovelli, F., Roselli, M. G., Brivio, F., & Sequeri, P. (2000). Evidence of pineal endocrine hypofunction in autistic children. *Neuroendocrinology Letters*, *21*(1), 31-34.
50. Lambert, A., Tessier, S., Chevrier, É., Scherzer, P., Mottron, L., & Godbout, R. (2013). Sleep in children with high functioning autism: polysomnography,

- questionnaires and diaries in a non-complaining sample. *Sleep Medicine*, *14*, e137-e138.
51. Leu, R. M., Beyderman, L., Botzolakis, E. J., Surdyka, K., Wang, L., & Malow, B. A. (2011). Relation of melatonin to sleep architecture in children with autism. *Journal of autism and developmental disorders*, *41*, 427-433.
52. Limoges, E., Mottron, L., Bolduc, C., Berthiaume, C., & Godbout, R. (2005). Atypical sleep architecture and the autism phenotype. *Brain*, *128*(5), 1049-1061.
53. Linke, A. C., Chen, B., Olson, L., Ibarra, C., Fong, C., Reynolds, S. Apostol, M., Kinnear M., Müller, R. & Fishman, I. (2021). Sleep problems in preschoolers with autism spectrum disorder are associated with sensory sensitivities and thalamocortical overconnectivity. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*.
54. Liptak, G. S., Benzoni, L. B., Mruzek, D. W., Nolan, K. W., Thingvoll, M. A., Wade, C. M., & Fryer, G. E. (2008). Disparities in diagnosis and access to health services for children with autism: data from the National Survey of Children's Health. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*, *29*(3), 152–160.
55. Liu, X., Hubbard, J. A., Fabes, R. A., & Adam, J. B. (2006). Sleep disturbances and correlates of children with autism spectrum disorders. *Child psychiatry and human development*, *37*(2), 179–191.
56. MacDuffie, K. E., Munson, J., Greenson, J., Ward, T. M., Rogers, S. J., Dawson, G., & Estes, A. (2020a). Sleep Problems and Trajectories of Restricted and Repetitive Behaviors in Children with Neurodevelopmental Disabilities. *Journal of autism and developmental disorders*, *50*(11), 3844–3856.
57. MacDuffie, K. E., Shen, M. D., Dager, S. R., Styner, M. A., Kim, S. H., Paterson, S., Pandey, J., St John, T., Elison, J. T., Wolff, J. J., Swanson, M. R., Botteron, K. N., Zwaigenbaum, L., Piven, J., & Estes, A. M. (2020b). Sleep Onset Problems and Subcortical Development in Infants Later Diagnosed With

- Autism Spectrum Disorder. *The American journal of psychiatry*, 177(6), 518–525.
58. Malow, B. A., & McGrew, S. G. (2006). Sleep and autism spectrum disorders. *Autism: A neurological disorders of early brain development*, 189-201.
59. Malow, B. A., Adkins, K. W., Reynolds, A., Weiss, S. K., Loh, A., Fawkes, D., Katz, T., Goldman, S. E., Madduri, N., Hundley, R., & Clemons, T. (2014). Parent-based sleep education for children with autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, 44(1), 216–228.
60. Malow, B. A., Crowe, C., Henderson, L., McGrew, S. G., Wang, L., Song, Y., & Stone, W. L. (2009). A sleep habits questionnaire for children with autism spectrum disorders. *Journal of child neurology*, 24(1), 19–24.
61. Malow, B. A., Marzec, M. L., McGrew, S. G., Wang, L., Henderson, L. M., & Stone, W. L. (2006). Characterizing sleep in children with autism spectrum disorders: a multidimensional approach. *Sleep*, 29(12), 1563–1571.
62. Malow, B., Findling, R., Schroder, C., Maras, A., Breddy, J., & Nir, T. i sur. (2021). Sleep, Growth, and Puberty After 2 Years of Prolonged-Release Melatonin in Children With Autism Spectrum Disorder. *Journal Of The American Academy Of Child & Adolescent Psychiatry*, 60(2), 252-261.e3.
63. Manelis-Baram, L., Meiri, G., Ilan, M., Faroy, M., Michaelovski, A., Flusser, H., ... & Dinstein, I. (2021). Sleep disturbances and sensory sensitivities co-vary in a longitudinal manner in pre-school children with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 1-15.
64. Mannion, A., Leader, G., & Healy, O. (2013). An investigation of comorbid psychological disorders, sleep problems, gastrointestinal symptoms and epilepsy in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 7(1), 35-42.

65. Markovich, A. N., Gendron, M. A., & Corkum, P. V. (2015). Validating the Children's Sleep Habits Questionnaire Against Polysomnography and Actigraphy in School-Aged Children. *Frontiers in psychiatry*, *5*, 188.
66. Maxwell-Horn, A. i Malow, B. A. (2017, August). Sleep in autism. In *Seminars in neurology* (Vol. 37, No. 04, pp. 413-418). Thieme Medical Publishers.
67. Mazurek, M. O., & Petroski, G. F. (2015). Sleep problems in children with autism spectrum disorder: examining the contributions of sensory over-responsivity and anxiety. *Sleep medicine*, *16*(2), 270-279.
68. Mazurek, M. O., Dovgan, K., Neumeyer, A. M., & Malow, B. A. (2019). Course and predictors of sleep and co-occurring problems in children with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *49*, 2101-2115.
69. Meguid, N. A., Gebiril, O. H., & Khalil, R. O. (2015). A study of blood serotonin and serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR) polymorphism in Egyptian autistic children. *Advanced biomedical research*, *4*.
70. Melke, J., Goubran Botros, H., Chaste, P., Betancur, C., Nygren, G., Anckarsäter, H., Rastam, M., Ståhlberg, O., Gillberg, I. C., Delorme, R., Chabane, N., Mouren-Simeoni, M. C., Fauchereau, F., Durand, C. M., Chevalier, F., Drouot, X., Collet, C., Launay, J. M., Leboyer, M., Gillberg, C., ... Bourgeron, T. (2008). Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders. *Molecular psychiatry*, *13*(1), 90–98.
71. Miano, S., & Ferri, R. (2010). Epidemiology and management of insomnia in children with autistic spectrum disorders. *Pediatric Drugs*, *12*, 75-84.
72. Miano, S., Bruni, O., Elia, M., Trovato, A., Smerieri, A., Verrillo, E., ... & Ferri, R. (2007). Sleep in children with autistic spectrum disorder: a questionnaire and polysomnographic study. *Sleep medicine*, *9*(1), 64-70.
73. Mindell, J. A., Emslie, G., Blumer, J., Genel, M., Glaze, D., Ivanenko, A., Johnson, K., Rosen, C., Steinberg, F., Roth, T., & Banas, B. (2006).

- Pharmacologic management of insomnia in children and adolescents: consensus statement. *Pediatrics*, 117(6), e1223–e1232.
74. Moore, M., Evans, V., Hanvey, G., & Johnson, C. (2017). Assessment of sleep in children with autism spectrum disorder. *Children*, 4(8), 72.
75. Morgenthaler, T., Alessi, C., Friedman, L., Owens, J., Kapur, V., Boehlecke, B., ... & Swick, T. J. (2007). Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. *Sleep*, 30(4), 519-529.
76. Nguyen, J., Zhang, B., Hanson, E., Mylonas, D., & Maski, K. (2022). Neurobehavioral Associations with NREM and REM Sleep Architecture in Children with Autism Spectrum Disorder. *Children*, 9(9), 1322.
77. Nicholas, B., Rudrasingham, V., Nash, S., Kirov, G., Owen, M. J., & Wimpory, D. C. (2007). Association of *Per1* and *Npas2* with autistic disorder: support for the clock genes/social timing hypothesis. *Molecular psychiatry*, 12(6), 581-592.
78. Owens, J. A., Spirito, A., & McGuinn, M. (2000). The Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ): psychometric properties of a survey instrument for school-aged children. *Sleep-New York-*, 23(8), 1043-1052.
79. Page, J., Lustenberger, C., & Fröhlich, F. (2020). Nonrapid eye movement sleep and risk for autism spectrum disorder in early development: A topographical electroencephalogram pilot study. *Brain and behavior*, 10(3), e01557.
80. Pandi-Perumal, S. R., Trakht, I., Spence, D. W., Srinivasan, V., Dagan, Y., & Cardinali, D. P. (2008). The roles of melatonin and light in the pathophysiology and treatment of circadian rhythm sleep disorders. *Nature clinical practice neurology*, 4(8), 436-447.
81. Perpétuo, C., Fernandes, M., & Veríssimo, M. (2020). Comparison Between Actigraphy Records and Parental Reports of Child's Sleep. *Frontiers in pediatrics*, 8, 567390.

82. Piazza, C. C., & Fisher, W. W. (1991). Bedtime fading in the treatment of pediatric insomnia. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 22(1), 53-56.
83. Piazza, C. C., Hagopian, L. P., Hughes, C. R., & Fisher, W. W. (1997). Using chronotherapy to treat severe sleep problems: A case study. *American Journal on Mental Retardation*, 102(4), 358-366.
84. Porges, S. W. (1997). Emotion: An evolutionary by-product of the neural regulation of the autonomic nervous system. *Annals of the New York Academy of Sciences-Paper Edition*, 807, 62-77.
85. Rana, M., Kothare, S., & DeBassio, W. (2021). The assessment and treatment of sleep abnormalities in children and adolescents with autism spectrum disorder: a review. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 30(1), 25.
86. Rattaz, C., Michelon, C., Munir, K., & Baghdadli, A. (2018). Challenging behaviours at early adulthood in autism spectrum disorders: topography, risk factors and evolution. *Journal of Intellectual Disability Research*, 62(7), 637-649.
87. Reed, H. E., McGrew, S. G., Artibee, K., Surdkya, K., Goldman, S. E., Frank, K., ... & Malow, B. A. (2009). Parent-based sleep education workshops in autism. *Journal of child neurology*, 24(8), 936-945.
88. Reynolds, C. R. (2010). Behavior assessment system for children. *The Corsini encyclopedia of psychology*, 1-2.
89. Reynolds, K. C., Patriquin, M., Alfano, C. A., Loveland, K. A., & Pearson, D. A. (2017). Parent-reported problematic sleep behaviors in children with comorbid autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Research in autism spectrum disorders*, 39, 20-32.



90. Reynolds, S., Lane, S. J., & Thacker, L. (2012). Sensory processing, physiological stress, and sleep behaviors in children with and without autism spectrum disorders. *OTJR: Occupation, Participation and Health*, 32(1), 246-257.
91. Richdale, A. L., & Prior, M. R. (1995). The sleep/wake rhythm in children with autism. *European child & adolescent psychiatry*, 4(3), 175-186.
92. Richdale, A. L., & Schreck, K. A. (2009). Sleep problems in autism spectrum disorders: prevalence, nature, & possible biopsychosocial aetiologies. *Sleep medicine reviews*, 13(6), 403-411.
93. Rickert, V. I., & Johnson, C. M. (1988). Reducing nocturnal awakening and crying episodes in infants and young children: A comparison between scheduled awakenings and systematic ignoring. *Pediatrics*, 81(2), 203-212.
94. Rigney, G., Ali, N. S., Corkum, P. V., Brown, C. A., Constantin, E., Godbout, R., Hanlon-Dearman, A., Ipsiroglu, O., Reid, G. J., Shea, S., Smith, I. M., Van der Loos, H. F. M. & Weiss, S. K. (2018). A systematic review to explore the feasibility of a behavioural sleep intervention for insomnia in children with neurodevelopmental disorders: A transdiagnostic approach. *Sleep Medicine Reviews*, 41, 244-254.
95. Rommelse, N. N., Franke, B., Geurts, H. M., Hartman, C. A., & Buitelaar, J. K. (2010). Shared heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *European child & adolescent psychiatry*, 19, 281-295.
96. Rossignol, D. A., & Frye, R. E. (2011). Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 53(9), 783-792.
97. Russell, J. E. (1997). *Autism as an executive disorder*. Oxford University Press.
98. Sato, K. (2013). Placenta-derived hypo-serotonin situations in the developing forebrain cause autism. *Medical hypotheses*, 80(4), 368-372.

99. Schulze, T. G., & McMahon, F. J. (2004). Defining the phenotype in human genetic studies: forward genetics and reverse phenotyping. *Human heredity*, 58(3-4), 131-138.
100. Simonds, J. F., & Parraga, H. (1982). Prevalence of sleep disorders and sleep behaviors in children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*.
101. Sivan, Y., Kornecki, A., & Schonfeld, T. (1996). Screening obstructive sleep apnoea syndrome by home videotape recording in children. *European respiratory journal*, 9(10), 2127-2131.
102. Smith, M. T., McCrae, C. S., Cheung, J., Martin, J. L., Harrod, C. G., Heald, J. L., & Carden, K. A. (2018). Use of Actigraphy for the Evaluation of Sleep Disorders and Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 14(7), 1231–1237.
103. Souders, M. C., Mason, T. B., Valladares, O., Bucan, M., Levy, S. E., Mandell, D. S., ... & Pinto-Martin, J. (2009). Sleep behaviors and sleep quality in children with autism spectrum disorders. *Sleep*, 32(12), 1566-1578.
104. Souders, M. C., Zavodny, S., Eriksen, W., Sinko, R., Connell, J., Kerns, C., Schaaf, R i Pinto-Martin, J. (2017). Sleep in children with autism spectrum disorder. *Current psychiatry reports*, 19(6), 1-17.
105. Stores, G. (2001, December). Sleep-wake function in children with neurodevelopmental and psychiatric disorders. In *seminars in pediatric neurology* (Vol. 8, No. 4, pp. 188-197). WB Saunders.
106. Stores, G., & Wivggs, L. (1998). Abnormal sleep patterns associated with autism: a brief review of research findings, assessment methods and treatment strategies. *Autism*, 2(2), 157-169.

107. Taira, M., Takase, M., & Sasaki, H. (1998). Sleep disorder in children with autism. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 52(2), 182–183.
108. Thomas, S., Lycett, K., Papadopoulos, N., Sciberras, E., & Rinehart, N. (2018). Exploring behavioral sleep problems in children with ADHD and comorbid autism spectrum disorder. *Journal of attention disorders*, 22(10), 947-958.
109. Tordjman, S., Anderson, G. M., Pichard, N., Charbuy, H., & Touitou, Y. (2005). Nocturnal excretion of 6-sulphatoxymelatonin in children and adolescents with autistic disorder. *Biological psychiatry*, 57(2), 134-138.
110. Tzischinsky, O., Meiri, G., Manelis, L., Bar-Sinai, A., Flusser, H., Michaelovski, A., ... & Dinstein, I. (2018). Sleep disturbances are associated with specific sensory sensitivities in children with autism. *Molecular autism*, 9(1), 1-10.
111. Uren, J., Richdale, A. L., Cotton, S. M., & Whitehouse, A. J. (2019). Sleep problems and anxiety from 2 to 8 years and the influence of autistic traits: A longitudinal study. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 28(8), 1117-1127.
112. Veatch, O. J., Reynolds, A., Katz, T., Weiss, S. K., Loh, A., Wang, L., & Malow, B. A. (2016). Sleep in Children With Autism Spectrum Disorders: How Are Measures of Parent Report and Actigraphy Related and Affected by Sleep Education?. *Behavioral sleep medicine*, 14(6), 665–676.
113. Veatch, O. J., Sutcliffe, J. S., Warren, Z. E., Keenan, B. T., Potter, M. H., & Malow, B. A. (2017). Shorter sleep duration is associated with social impairment and comorbidities in ASD. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research*, 10(7), 1221–1238.
114. Vriend, J. L., Corkum, P. V., Moon, E. C., & Smith, I. M. (2011). Behavioral interventions for sleep problems in children with autism spectrum disorders: Current findings and future directions. *Journal of pediatric psychology*, 36(9), 1017-1029.

115. Wiggins, L. D., Rice, C. E., & Baio, J. (2009). Developmental regression in children with an autism spectrum disorder identified by a population-based surveillance system. *Autism, 13*(4), 357-374.
116. Wiggs, L., & Stores, G. (2004). Sleep patterns and sleep disorders in children with autistic spectrum disorders: insights using parent report and actigraphy. *Developmental medicine and child neurology, 46*(6), 372-380.
117. Williams, G., Sears, L., & Allard, A. (2006). Parent perceptions of efficacy for strategies used to facilitate sleep in children with autism. *Journal of Developmental and Physical Disabilities, 18*(1), 25-33.
118. Wimpory, D., Nicholas, B., & Nash, S. (2002). Social timing, clock genes and autism: a new hypothesis. *Journal of intellectual disability research, 46*(4), 352-358.
119. Wintler, T., Schoch, H., Frank, M. G., & Peixoto, L. (2020). Sleep, brain development, and autism spectrum disorders: Insights from animal models. *Journal of neuroscience research, 98*(6), 1137–1149.