



Università Politecnica delle Marche
Dipartimento Scienze della vita e dell'ambiente
Corso di Laurea in Scienze biologiche

Tesi di Laurea

Differenze di genere nel sonno : aspetti biologici e ormonali
Sex differences in sleep: Impact of biological sex and sex steroids

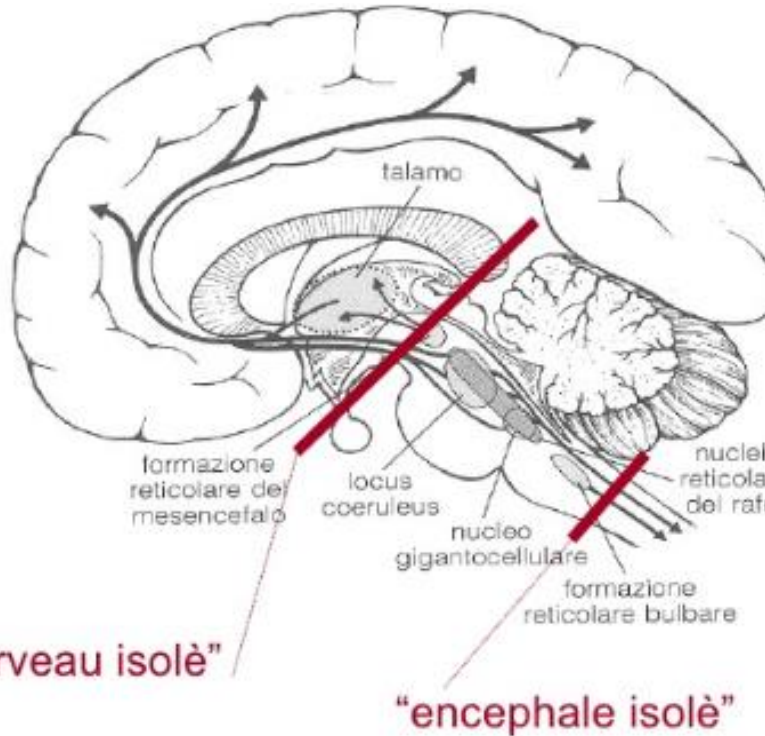
Tesi di Laurea di:
Anthony Stefanelli

Docente Referente:
Tiziana Bacchetti

Sessione estiva
Anno Accademico 2018/2019

Cos'è il sonno?

- Stato ricorrente e reversibile in cui si trova l'organismo in un determinato momento della giornata.
- Caratterizzato da:
 - Ridotta risposta agli stimoli esterni
 - Adattamenti complessi e regolari della fisiologia di organi e apparati.
 - Attività spontanee, involontarie e coordinate del SN



Lo studio e le prime ricerche:

- *Pavlov, '800* → Sonno come un'inibizione interna.
- *Economo, 1918* → Encefalite letargica/epidemica
- *Hess, 1927* → Stimolazione elettrica a livello del talamo di un gatto vivo e senza narcosi
- *H. Berger, 1929* → EEG dell'attività cerebrale dell'uomo. Comprensione della diversità tra le fasi.
- *Bremer, 1935* → In seguito a decerebrazione su gatti postula l'esistenza di meccanismi regolatori nel tronco encefalico
- *Moruzzi e Magoun, 1949* → Stimolazione elettrica della formazione reticolare. TH RETICOLARE
- *Batini, fine '50* → Discrimina alcune funzionalità della formazione reticolare
- Moruzzi, 1969 e Parmeggiani, 1972

Predomina, da questo momento in poi, una visione del sonno e dell'alternanza sonno/veglia, come fenomeno endogeno attivo, determinato da numerosi centri nervosi.

Uno stato comportamentale, caratterizzato da ridotta capacità di risposta agli stimoli esterni e da cambiamenti regolatori a livello corticale e nell'attività muscolare.

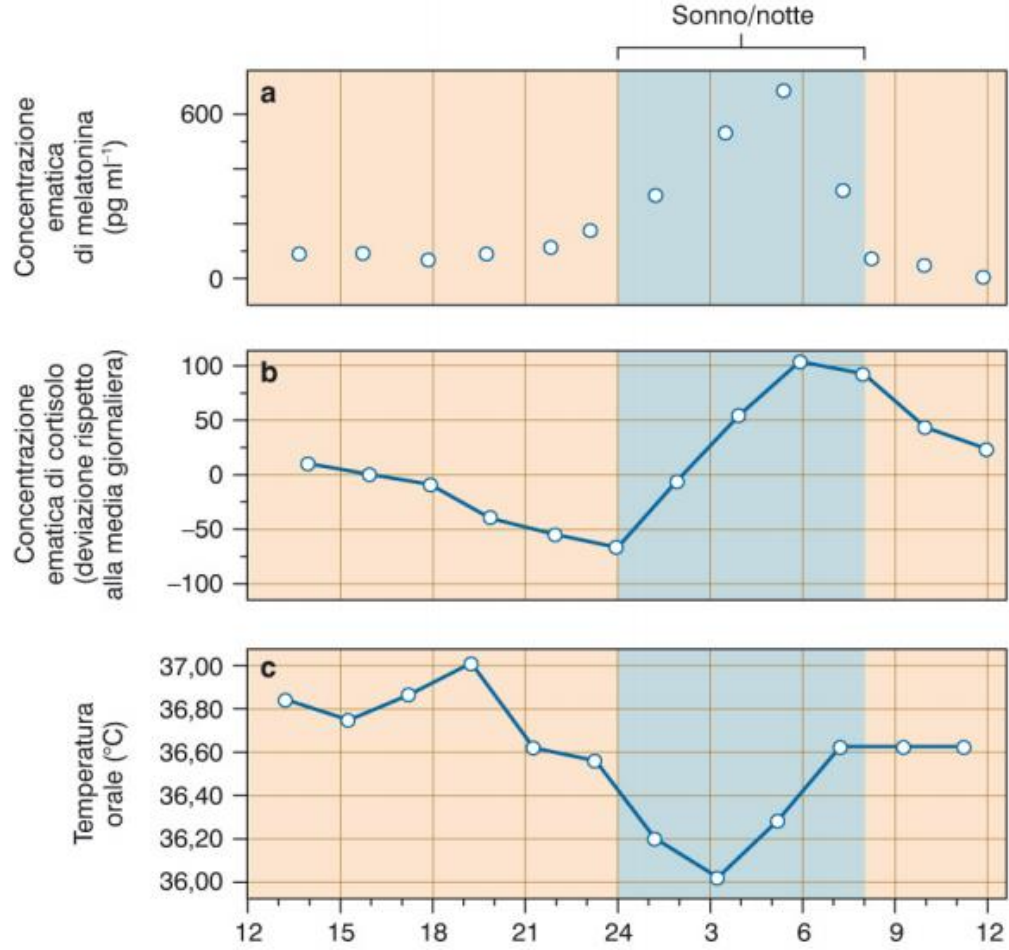
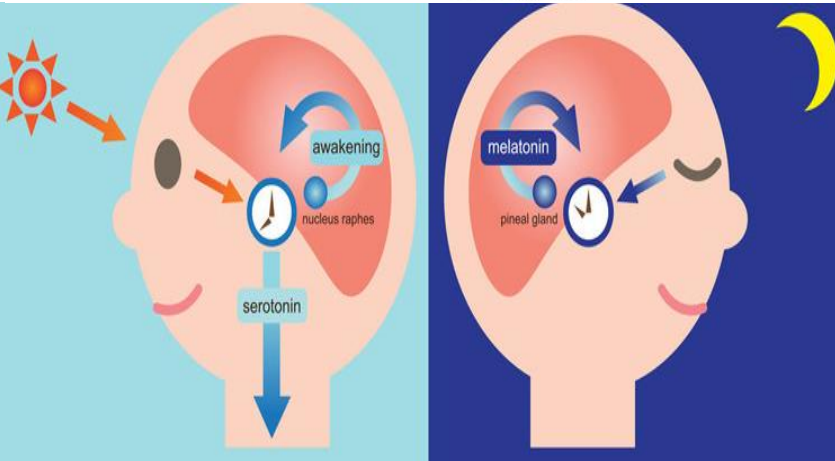
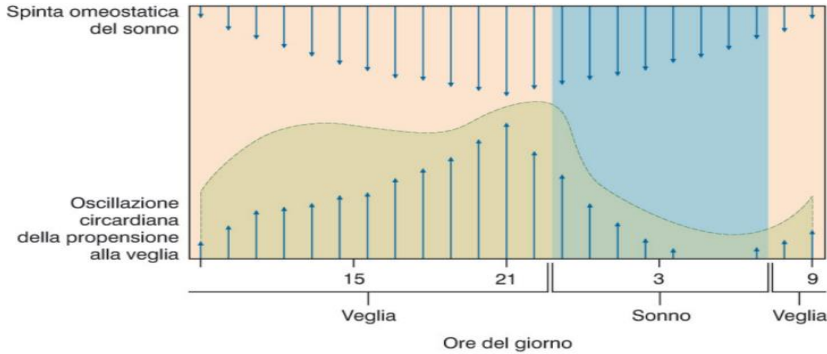
Meccanismo del sonno:

- Mancia,1996, attribuisce l'inizio del sonno all'attivazione di neuroni delle regioni ipotalamiche anteriori che mettono in moto sequenze talamo-corticali sincronizzanti e, contemporaneamente, sincronizzano anche i neuroni del tronco.

Il passaggio dal sonno sincro alla veglia (o REM), è spiegato come un'attivazione di neuroni ponto-mesencefalici ed ipotalamici posteriori che, rompendo le sequenze talamiche, operano sui neuroni del NRT e sfociano in una desincronizzazione.

- Due sistemi lavorano in parallelo determinando l'alternanza sonno/veglia:

- RITMO CIRCADIANO o **processo C**
- OMEOSTASI SONNO/VEGLIA o **processo S**

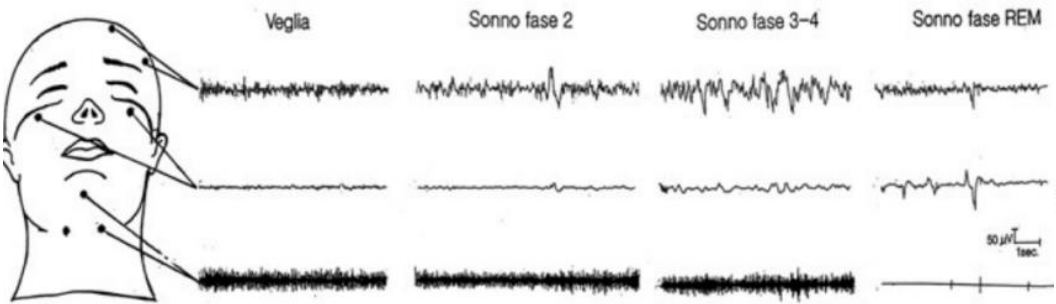


Sonno. La lunga storia del sonno, Anna Cantagallo

La PSG, polisonnografia, un'analisi diagnostica riguardante il raccoglimento di dati, durante tutta la notte al fine di definire il pattern del sonno.

Si prevede in questi controlli l'utilizzo di elettrodi in vari punti del corpo.

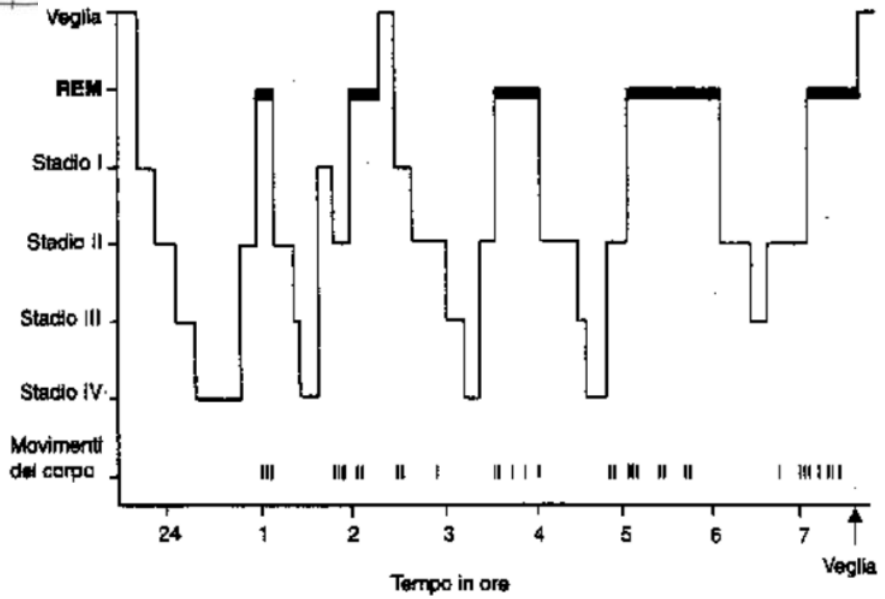
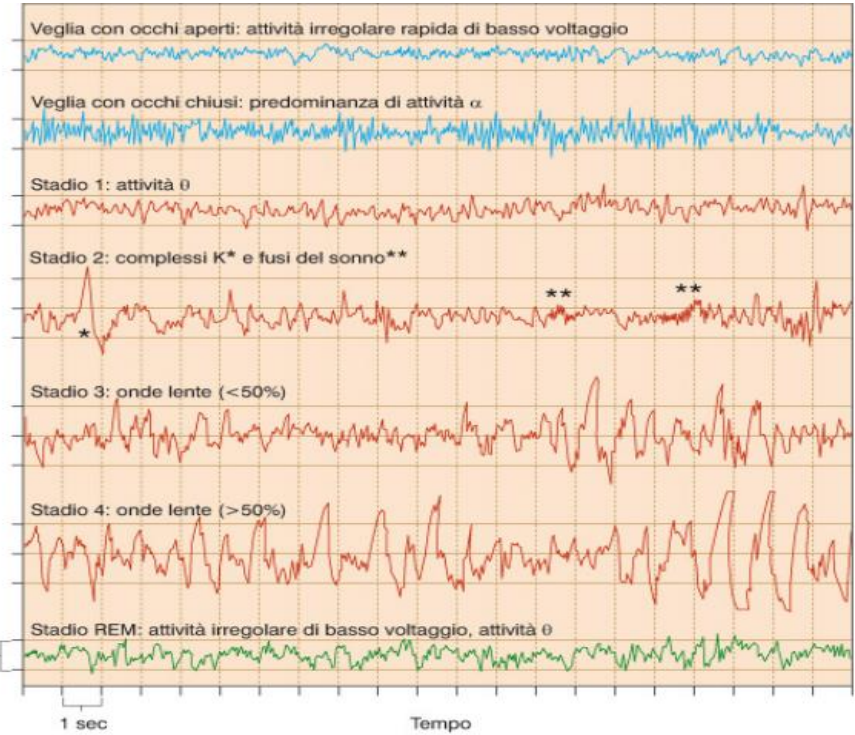
- EOG**, elettrooculogramma
- EMG**, elettromiogramma
- EEG**, elettroencefalogramma



Se il sonno è normale lo stadio REM non compare prima di 70/80 minuti ed, in una notte, si dovrebbe ripetere minimo 4 volte (essere umano adulto)

Teorie sul sonno:

- Teoria ristorativa
- Teoria del risparmio energetico
- Teoria della consolidazione mnemonica



Il sonno. Fisiologia del sonno e manifestazioni legate al sonno.

Possiamo parlare addirittura di una **filogenesi del sonno**. Le manifestazioni di stati di sonno, o stati simili, hanno radici antiche:

-Nematode *C. elegans* → stati di simil-sonno precedenti alla muta

-*D. melanogaster* → mostra tendenza a disabilità cognitiva in seguito ad inibizione del sonno

-Artropodi → dimostrano un sonno prolungato in seguito a SD

Nei gamberi possiamo riscontrare EEG diversi nei vari stadi

-Pesci → bisogna fare delle eccezioni. Possiamo però notare chiari stadi di sonno nel Danio rerio, nel pesce gatto ecc

Bisogna tenere conto anche degli atti migratori.

-Rettili → Differenze EEG ed uno stadio di sonno prolungato a seguito di SD. Nessuna chiara presenza di REM

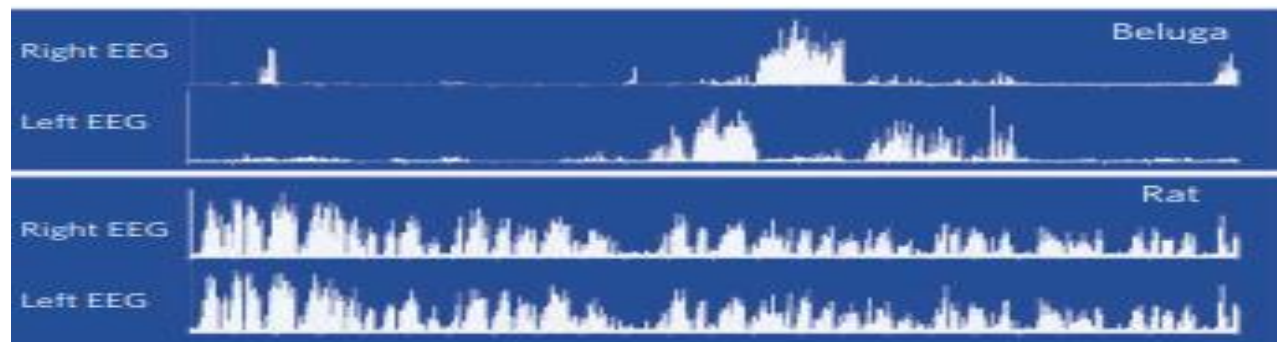
-Monotremi → Nell'istrice non troviamo sonno REM
Nell'ornitorinco troviamo una fase REM di 6/8 ore al giorno

-Mammiferi marini → Assenza nei delfini *Tursiops truncatus* e *Phocoena phocoena*.

Pattern peculiari con sonno uniemisferico.

Nei cetacei non abbiamo sonno REM, ma ritroviamo gli spasmi ipnici (1-100 al giorno)

-Uccelli → condividono coi mammiferi l'architettura generale e, per qualche specie, anche la possibilità del sonno uniemisferico



Siegel, J. M. (2005). *Clues to the functions of mammalian sleep*.

Il sonno nei mammiferi:

- Quantitativamente differente
- Conservato nell'evoluzione

Il sonno nei primati:

- Macaco nemestrino, 14h/d
- Lemure del Madagascar 17h/d

Il sonno nell'uomo:

- Minimo 7h in meno. Ma con maggiore efficienza
- Nuclei soprachiasmatico
- Nucleo preottico ventrolaterale
- Meccanismi on-off

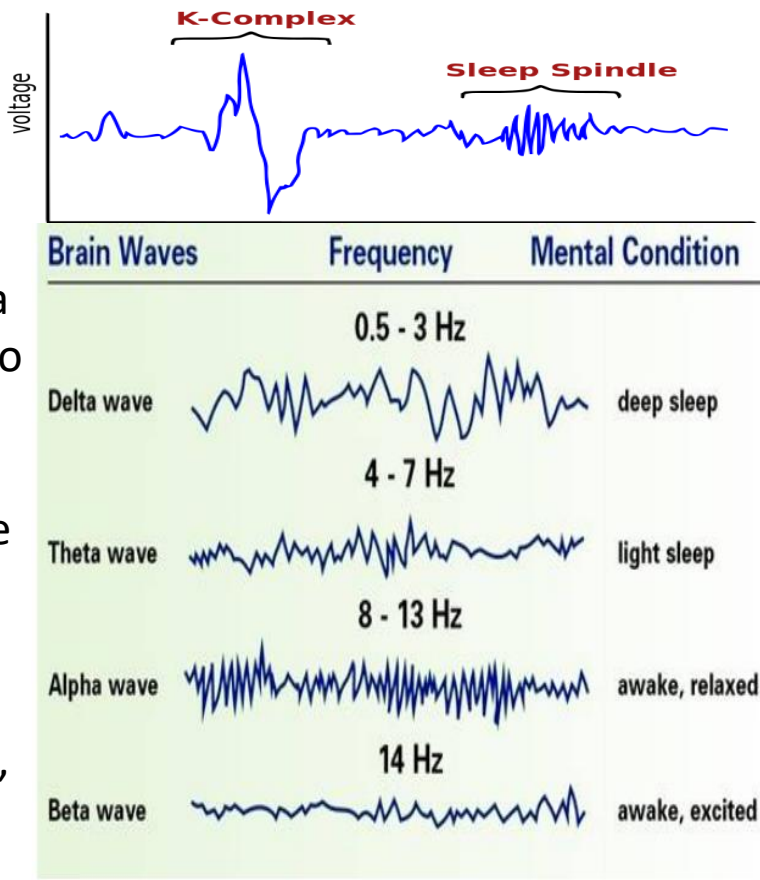
Fasi del sonno:

NREM (Non Rapid Eye Movement, sonno ad onde lente, sonno ortodosso)

- N1**, addormentamento, fusi (7-14 Hz), plasticità mnemonica. Bassa soglia di risveglio.
- N2**, profondo, iperpolarizzazione della regione talamica, onde delta (1-4 Hz) inversamente proporzionali ai fusi N1. Peculiari:
 - Sleep spindles (11-16 Hz), plasticità mnemonica
 - K-complexes che, in N2/N3, proteggono il sonno
- N3**, più profondo, con onde di bassa-frequenza ed alta-ampiezza, periodo rigenerativo. *(racchiudiamo N4 in N3). *Nella fase finale, 30-60 s prima del REM, depolarizzazione della regione talamica, ritornano i fusi.
- EEG con ritmo sincronizzato, stato «closed brain»

REM (Rapid Eye Movement, sonno paradosso)

- Mix di onde cerebrali ad alta-frequenza e bassa-ampiezza, simili a quelle della veglia.
- Rapidi movimenti oculari e atonia muscolare.
- Aumento della responsività, trasmissione, sinaptica
- Sogno.
- EEG con ritmo desincronizzato, stato «attivo».



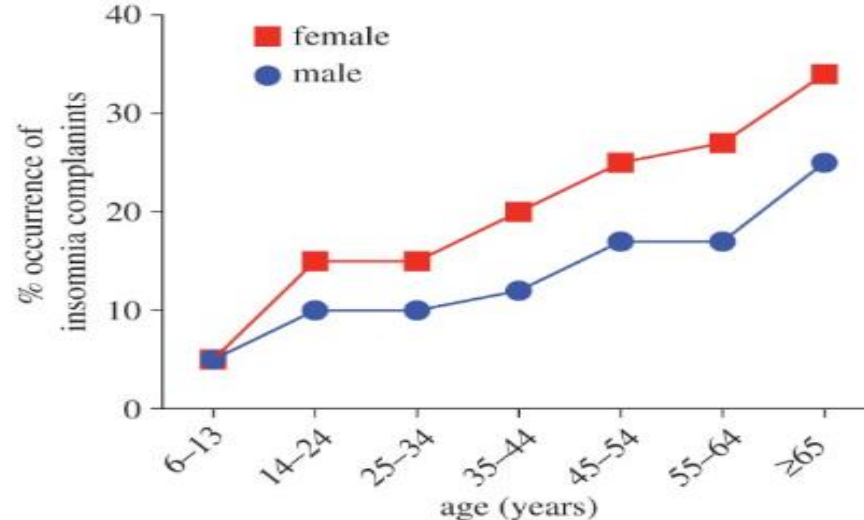
50% sonno leggero, 25% sonno profondo, 25% sonno REM

Dott.ssa Daniela Dentico, Mappe funzionali nervose delle modificazioni del ciclo veglia-sonno, Dipartimento di Fisiologia umana e generale Bologna, 2007

Differenze di genere nel sonno:

- Studi tramite PSG, oggettivi e soggettivi
- Uomini con sonno sempre più povero
- Donne con sonno migliore su piccola scala, peggiore su larga scala. Sempre migliore di quello maschile
- Donne con processo C precoce, che causa una tendenza maggiore all'insonnia (40%)

- Influenze esterne agiscono sul comportamento del sonno
- I disturbi del sonno e la SD, causano malessere, tendenza alle malattie e disturbi cognitivi più o meno gravi



Sex differences in sleep: impact of biological sex and sex steroids

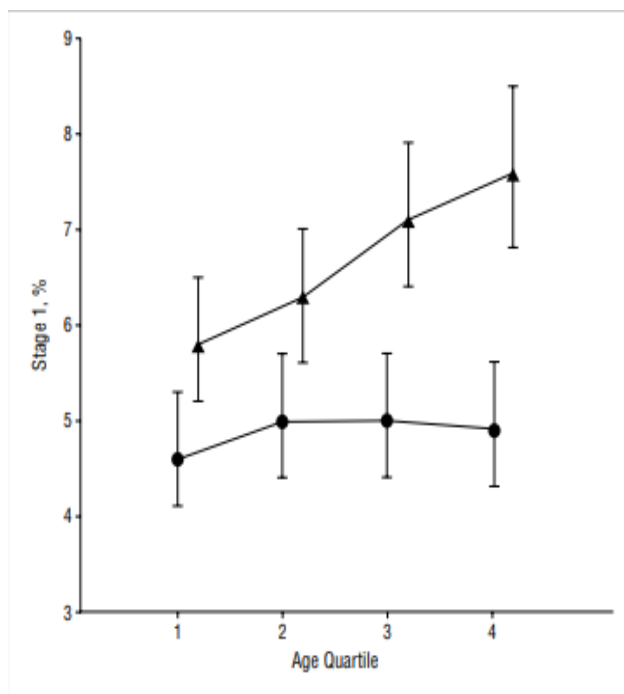
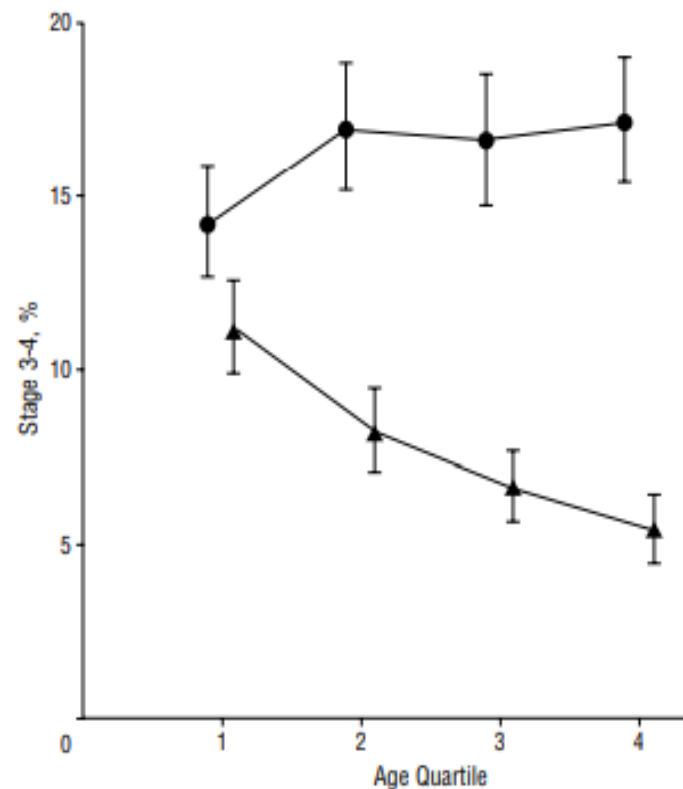
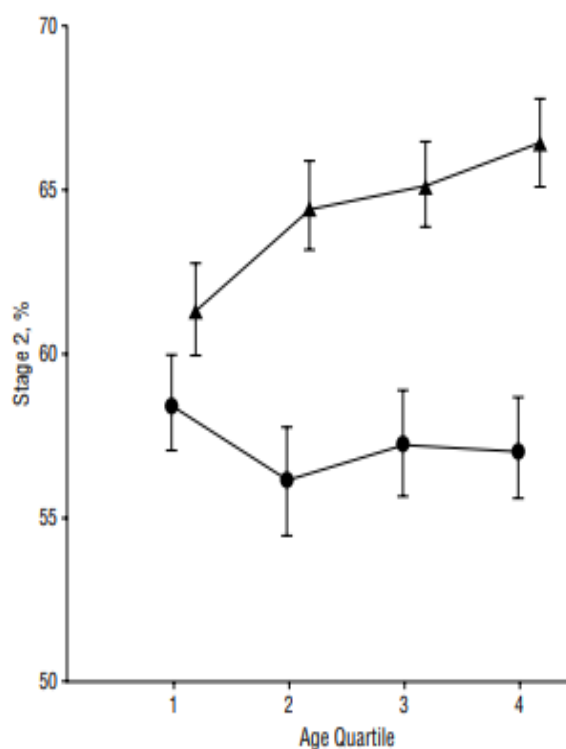
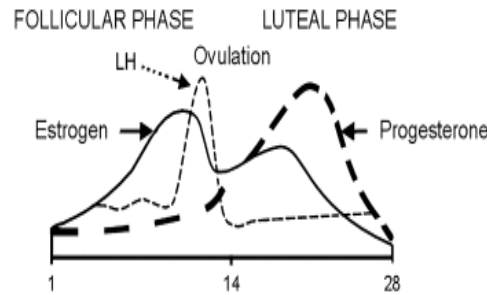
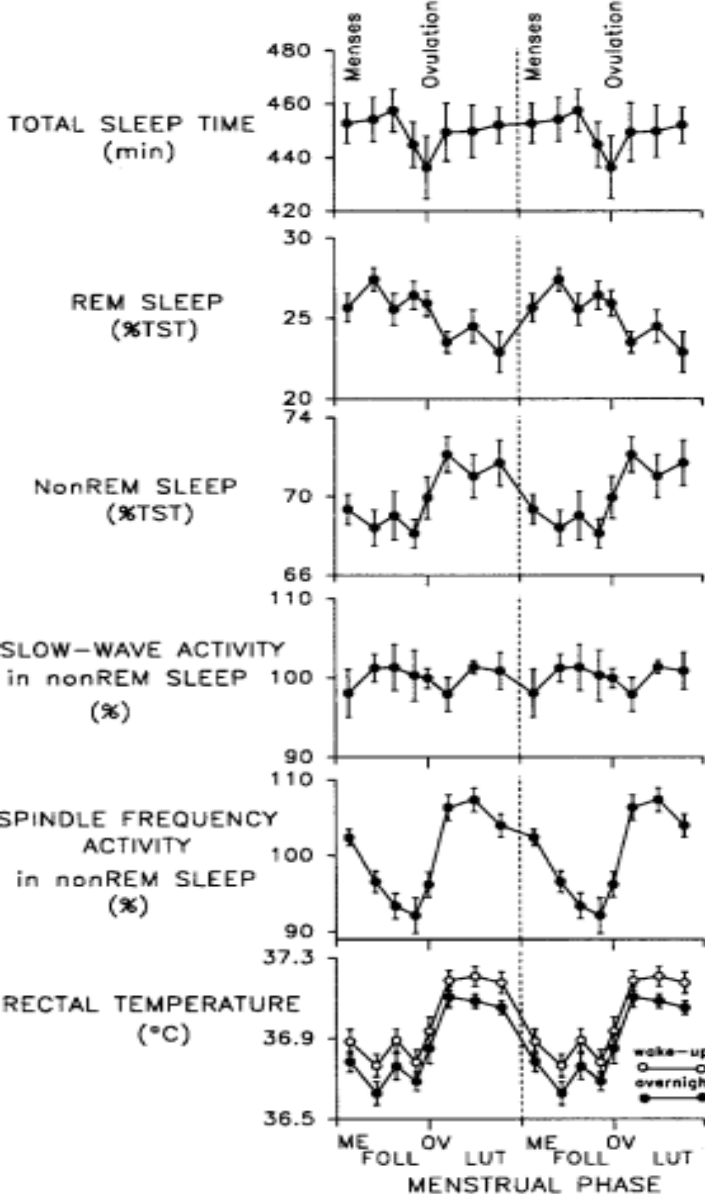


Figure 1. Association between percentage stage 1 and age in men and women. Adjusted (least squares mean) levels of percentage stage 1 at each age quartile (≤ 54 , >54 to ≤ 61 , >61 to ≤ 70 , and >70 years) for men (triangles) and women (circles).



Influenza ormonale sullo stadio ipnico:

- Gli ormoni steroidei e la modulazione del sonno (scarsità di dati)
- La fisiologia della donna e le delicate fasi che attraversa



Circadian rhythms, sleep, and the menstrual cycle. *Sleep Medicine*

Sleep and the sleep electroencephalogram across the menstrual cycle in young healthy women.

Sleep Disturbance During the Menopausal Transition in a Multi-Ethnic Community

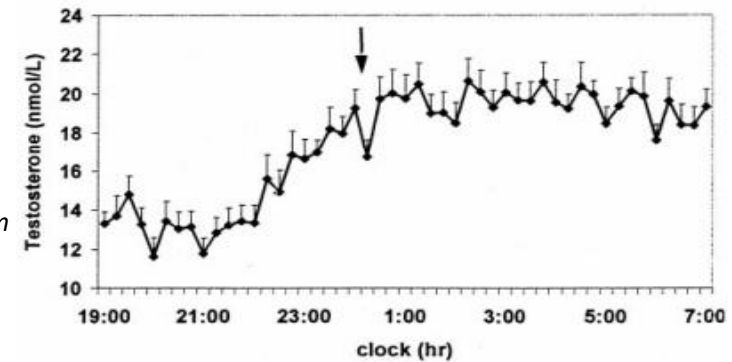
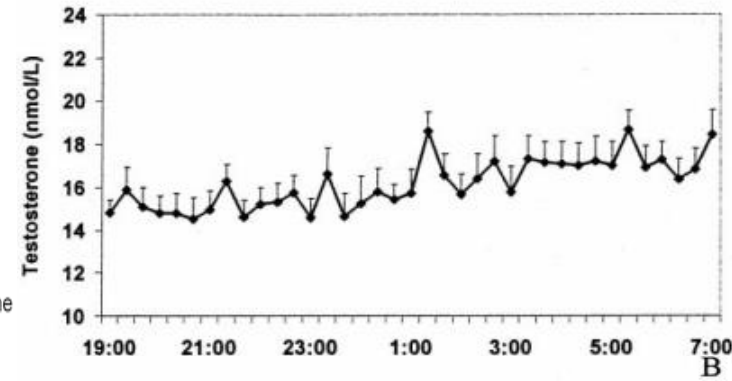
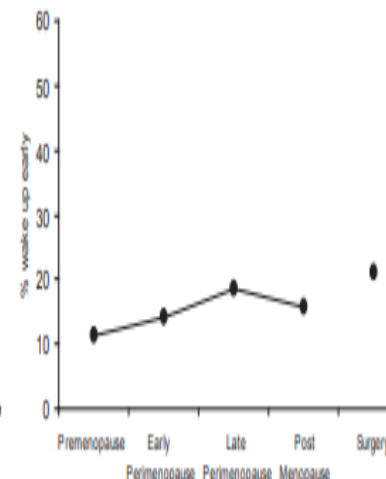
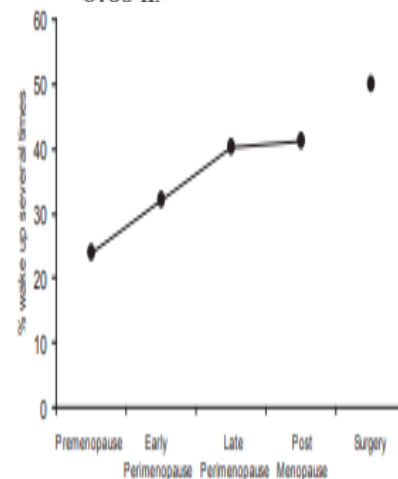
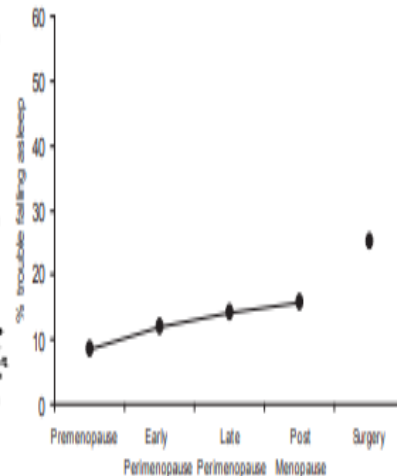


FIG. 1. Nocturnal testosterone curves in normal men during fragmented (A) ($n = 10$) and continuous (B) sleep ($n = 6$). The mean time for the first REM episode during continuous sleep is indicated by an arrow. During continuous sleep (B) lights were off between 2200 and 0700 h.

Modelli animali: Per i quali i fattori esterni sono quasi influenti. -I roditori, sono un modello ideale per lo studio delle differenze del sonno e la successiva comparazione con i risultati riguardanti l'uomo. Hanno un circuito del sonno ed un suo sviluppo neurochimico molto simile, senza parlare della spiccata sensibilità ai farmaci ed alla manipolazione genetica. Tuttavia il loro sonno è polifasico.

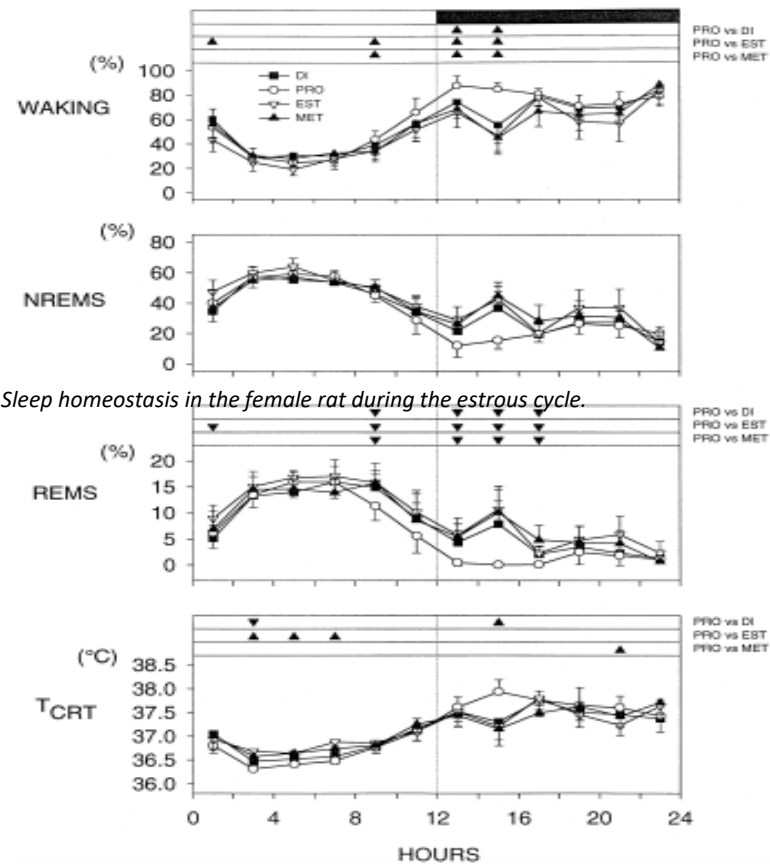
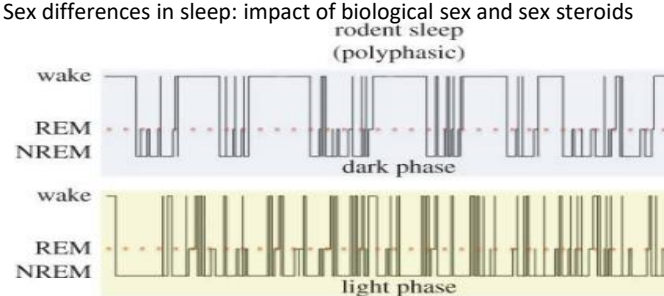
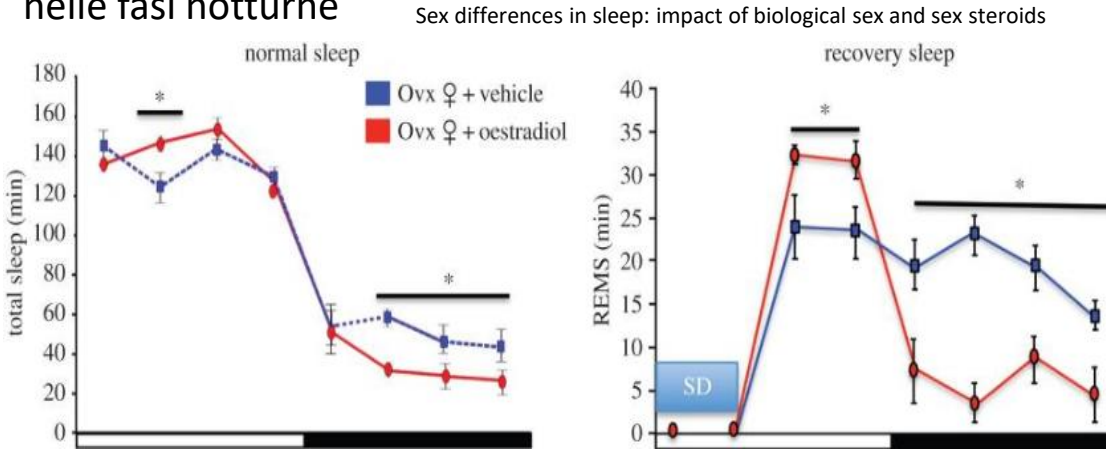


Fig. 2. Waking, nonREM sleep (NREMS), REMS and cortical temperature (T_{CRT}) during the 4-day estrous cycle (DI, diestrous; PRO, proestrous; EST, estrous; MET, metestrus). The vigilance states are expressed as a percentage of recording time, T_{CRT} in °C. Lines connect consecutive 2-h mean values (2 S.E.M.; $n = 7-8$ for the vigilance states; $n = 5-8$ for T_{CRT}). Significant differences between PRO and other days are indicated by triangles above each panel ($P < 0.05$; two-tailed paired t -test). The orientation of triangles indicates the direction of the difference.

Animal Models of Sleep Disorders

	Human	Rat	Mouse	Cat	Dog
Primary diurnal sleep phase	Dark	Light	Light	Dark	Dark
Sleep pattern	Monophasic or diphasic	Polyphasic	Polyphasic	Polyphasic	Polyphasic
Daily sleep duration	7-8 h	12-15 h	12-15 h	12-13 h	9-14 h
Length of sleep bouts	6-8 h	10-14 min	2-4 min	78 min	45 min

L'ovariectomia elimina le differenze. Il rimpiazzo di estradiolo e/o progesterone, ristabilisce la soppressione del sonno solo nelle fasi notturne



L'orchietomia nei maschi invece sembra non dare riscontri concreti. Il sonno maschile si dimostra, di nuovo, più resiliente.

Risultati simili ritrovati anche nei topi

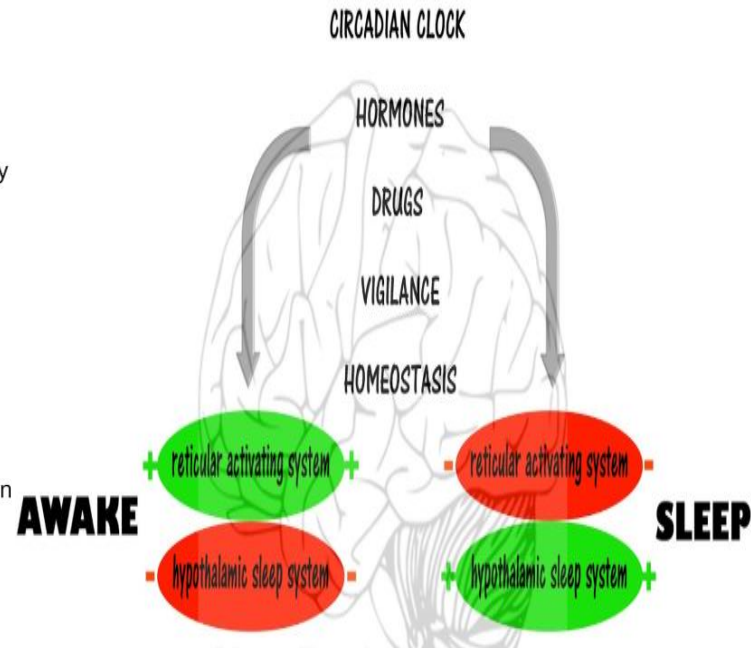
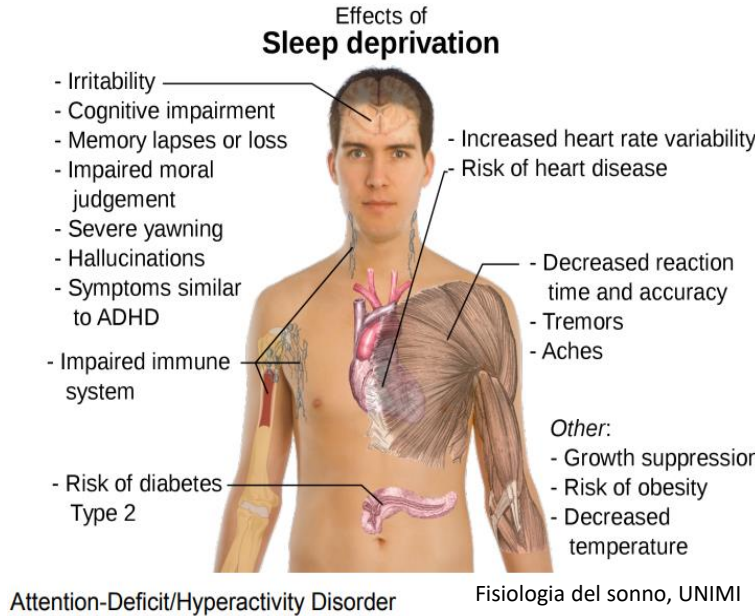
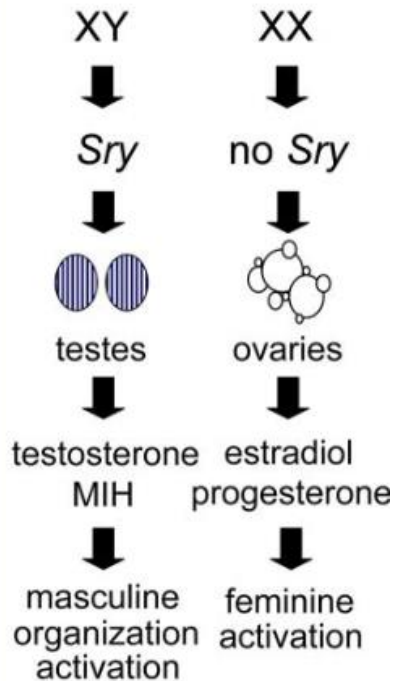
Quindi.. La comprensione dei meccanismi alla base del sonno, del suo circuito e dei mediatori, è praticamente nella sua infanzia. Tanto ancora c'è da scoprire e comprendere e siamo ancora lontani dal poterlo fare. Possiamo dire che, il circuito del sonno è sessualmente differenziato, e che queste differenze si rispecchiano nella maggiore plasticità agli steroidi sessuali nelle femmine, asserendo quindi all'idea che le differenze sessuali nel sonno, non sono totalmente inducibili agli ormoni sessuali, ma che giocano un ruolo importante anche le differenze date dal sesso biologico in sé.

*Osservazioni ulteriori, infatti, precisano che nei «roditori», vi è una finestra sensitiva in cui, tramite l'esposizione agli steroidi sessuali, si determina la mascolinizzazione o la femminizzazione dei substrati neurali. L'assenza di questi steroidi porta ad una diretta femminizzazione.

*Lo stesso estradiolo si pensa essere diversamente legato al sonno, in base proprio all'esposizione avuta durante questa finestra.

*Altri studi dimostrano che femmine di «roditore», trattate con testosterone durante la finestra, dimostrano risposte maschili al trattamento con estradiolo e/o testosterone, in fase adulta.

20th Century Model



Cocclusioni:

Siamo in grado di confermare, anche dai riscontri sugli esperimenti riguardanti i roditori, che vi sono delle differenze sostanziali tra uomo e donna, maschio e femmina in generale.

Parliamo di differenze nel ciclo circadiano, precoce nei soggetti femminili, della capacità biologica di queste ultime di avere un sonno più efficiente ed un recupero più ottimale.

Piuttosto che, della perdita graduale della qualità del sonno nell'uomo con l'avanzare dell'età o, sul totale del tempo di vita, della maggiore tendenza delle donne/femmine ad inciampare in fattori di disturbo.

La fisiologia femminile, nel suo complesso, risulta essere determinante per la comparsa di queste osservazioni.

Riconosciamo, però, la differenza di solidità di questo meccanismo tra uomo e donna/maschio e femmina. Nonostante siamo in grado di confermare che entrambe le componenti, cromosomica e biologica, influiscono sul sistema sonno-veglia, non siamo ancora in grado di imputare, con certezza, l'esatta influenza di ogni singola componente.

Premettiamo, inoltre, che gli studi svolti fino a qualche tempo fa, si sono basati sulla fisiologia maschile. Concludiamo, sottolineando l'importanza della futura ricerca e migliore comprensione del processo del sonno e dei fattori correlati ai suoi disturbi, specialmente nelle donne. Comprendendo che, una maggiore conoscenza, porterebbe a trattamenti su misura dei soggetti interessati.

Saluti e ringraziamenti:

A tutti i colleghi e i professori che mi hanno aiutato e dato ispirazione durante questo percorso.

Alla mia famiglia ed ai miei amici.

Un saluto speciale ed un grosso grazie, di cuore.

Bibliografia:

- Hendricks JC, Sehgal A, Pack AI. 2000. The need for a simple animal model to understand sleep. *Prog. Neurobiol*
- Campbell SS, Tobler I. 1984. Animal sleep: a review of sleep duration across phylogeny. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 8, 269–300
- Dement W, Kleitman N. 1957. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming.
- Sleep increases chromosome dynamics to enable reduction of accumulating DNA damage in single neurons-05 March 2019
- Lior Appelbaum, della Bar-Ilan University in Israele
- Guidelines for the Care and Use of Mammals in Neuroscience and Behavioral Research, Institute for Laboratory Animal Research (ILAR)
- Raizen DM, Zimmerman JE, Maycock MH, Uyen D. Ta, Young-jai You, Meera V. Sundaram e Allan I. Pack, Lethargus is a *C.elegans* sleep-like state, in *Nature*, vol. 451, nº 7178, gennaio 2008, pp.
- Huber R, Hill SL, Holladay C, Biesiadecki M, Tononi G, Cirelli C (2005): Sleep Homeostasis in *Drosophila Melanogaster*; *Sleep* 27(4)
- Kavanau JL, Vertebrates that never sleep: implications for sleep's basic function, in *Brain Res. Bull.*, vol. 46, nº 4, luglio 1998, pp. 269–79
- Peyrethron, J., and Dusan-Peyrethron, D. (1967) Etude polygraphique du cycle veille-sommeil d'un téléostéen (*Tinca tinca*)
- Flanigan WF, Sleep and wakefulness in iguanid lizards, *Ctenosaura pectinata* and *Iguana iguana*, in *Brain Behav. Evol.*, vol. 8, nº 6, 1973
- Rattenborg NC, Amlaner CJ, Lima SL, Behavioral, neurophysiological and evolutionary perspectives on unihemispheric sleep, in *Neurosci*
- Daan S, Barnes BM, Strijkstra AM, Warming up for sleep? Ground squirrels sleep during arousals from hibernation, in *Neurosci. Lett.*, vol. 128, Siegel JM. 2005. Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature*437, 1264–1271
- N. C. Rattenborg, B. Voirin, A.L. Vyssotski, R.W. Kays, K. Spoelstra, F. Kuemmeth, W. Heidrich e M. Wikelski, Sleeping outside the box: electroencephalographic measures of sleep in sloths inhabiting a rainforest, in *Biology Letters*, vol. 4, 2008, pp.
- Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP, Lu J, Scammell TE. 2010. Sleep state switching. *Neuron* 68, 1023–1042
- Dott.ssa Daniela Dentico, Mapped funzionali nervose delle modificazioni del ciclo v-sonno, Dip di Fisiologia umana e generale Bologna, 2007
- Peraita-Adrados, 2005; Walczak e Chokroverty, 2000
- Goel N, Kim H, Lao RP. 2005. Gender differences in polysomnographic sleep in young healthy sleepers. *Chronobiol. Int.* 22, 905–915
- Armitage R, Hoffmann R, Trivedi M, Rush AJ. 2000. SWA in NREM sleep: sex and age effects in depressed outpatients and healthy controls.
- Voderholzer U, Al-Shajlawi A, Weske G, Feige B, Riemann D. 2003. Are there gender differences in objective and subjective sleep measures? A study of insomniacs and healthy controls. *Depress. Anxiety* 17, 162–172
- Armitage R, Hoffmann RF. 2001. Sleep EEG, depression and gender. *Sleep Med. Rev.* 5, 237–246
- Redline S, Kirchner HL, Quan SF, Gottlieb DJ, Kapur V, Newman A. 2004. The effects of age, sex, ethnicity, and sleep-disordered breathing on sleep architecture. *Arch. Intern. Med.* 164, 406–418
- Ehlers CL, Kupfer DJ. 1997. Slow-wave sleep: do young adult men and women age differently? *J. Sleep Res.* 6, 211–215
- Cain SW, Dennison CF, Zeitzer JM, Guzik AM, Khalsa SBS, Santhi N, Schoen MW, Czeisler CA, Duffy JF. 2010. Sex differences in phase angle of entrainment and melatonin amplitude in humans. *J. Biol. Rhythms* 25, 288–296
- Wittert G. 2014. The relationship between sleep disorders and testosterone in men. *Asian J. Androl.* 16, 262–265
- Luboshitzky R, Zabari Z, Shen-Orr Z, Herer P, Lavie P. 2001. Disruption of the nocturnal testosterone rhythm by sleep fragmentation in normal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 1134–1139
- Barrett-Connor E, Dam TT, Stone K, Harrison SL, Redline S, Orwoll E. 2008. The association of testosterone levels with overall sleep quality, sleep architecture, and sleep-disordered breathing. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93, 2602–2609
- Berghaus TM, Faul C, Unterer F, Thilo C, von Scheidt W, Schwaiblmair M et al. 2012. Acute pulmonary embolism in patients with obstructive sleep apnoea: does it affect the severity of sleep-disordered breathing? *Sleep Breath*16, 1267–1269
- Gerber GS, Zagaja GP, Ray PS, Ruktalis DB. 2000. Transdermal estrogen in the treatment of hot flushes in men with prostate cancer.
- Lord C, Sekerovic Z, Carrier J. 2014. Sleep regulation and sex hormones exposure in men and women across adulthood. *Pathol. Biol.* 62,
- Baker FC, Driver HS. 2007. Circadian rhythms, sleep, and the menstrual cycle. *Sleep Med.* 8, 613–622
- Moline ML, Broch L, Zak R. 2004. Sleep in women across the life cycle from adulthood through menopause. *Med. Clin. North Am.* 88,
- Lee KA. 1998. Alterations in sleep during pregnancy and postpartum: a review of 30 years of research. *Sleep Med. Rev.* 2, 231–242
- Kravitz HM, Zhao X, Bromberger JT, Gold EB, Hall MH, Matthews KA, Sowers MFR. 2008. Sleep disturbance during the menopausal transition in a multi-ethnic community sample of women. *Sleep* 31, 979–990
- Young T, Rabago D, Zgierska A, Austin D, Laurel F. 2003. Objective and subjective sleep quality in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 26, 667–672
- Mong JA, Baker FC, Mahoney MM, Paul KN, Schwartz MD, Semba K, Silver R. 2011. Sleep, rhythms, and the endocrine brain: influence of sex and gonadal hormones. *J. Neurosci.* 31, 16 107–16 116
- de Zambotti M, Willoughby AR, Sassoon SA, Colrain IM, Baker FC. 2015. Menstrual cycle-related variation in physiological sleep in women in the early menopausal transition. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100, 2918–2926
- Driver HS, Dijk DJ, Werth E, Biedermann K, Borbely AA. 1996. Sleep and the sleep electroencephalogram across the menstrual cycle in young healthy women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81, 728–735
- Baker FC, Kahan TL, Trinder J, Colrain IM. 2007. Sleep quality and the electroencephalogram in women with severe premenstrual syndrome.
- Burdick RS, Hoffmann R, Armitage R. 2002. Short note: oral contraceptives and sleep in depressed and healthy women. *Sleep* 25, 347–349
- Toth LA, Bhargava P. 2013. Animal models of sleep disorders. *Comp. Med.* 63, 91–104
- Fang J, Fishbein W. 1996. Sex differences in paradoxical sleep: influences of estrus cycle and ovariectomy. *Brain Res.* 734, 275–285
- Ehlen JC, Hesse S, Pinckney L, Paul KN. 2013. Sex chromosomes regulate nighttime sleep propensity during recovery from sleep loss in mice
- Yamaoka S. 1980. Modification of circadian sleep rhythms by gonadal steroids and the neural mechanisms involved. *Brain Res.* 185, 385–398
- Schwierin B, Borbely AA, Tobler I. 1998. Sleep homeostasis in the female rat during the estrous cycle. *Brain Res.* 811, 96–104
- Colvin GB, Whitmoyer DI, Lisk RD, Walter DO, Sawyer CH. 1968. Changes in sleep-wakefulness in female rats during estrous cycles. *Brain Res.* 7
- Cusmano DM, Hadjimarkou MM, Mong JA. 2014. Gonadal steroid modulation of sleep and wakefulness in male and female rats is sexually differentiated and neonatally organized by steroid exposure. *Endocrinology*155, 204–214
- Deurveilher S, Rusak B, Semba K. 2011. Female reproductive hormones alter sleep architecture in ovariectomized rats. *Sleep* 34, 519–530
- Paul KN, Laposky AD, Turek FW. 2009. Reproductive hormone replacement alters sleep in mice. *Neurosci. Lett.* 463, 239–243
- Paul KN, Dugovic C, Turek FW, Laposky AD. 2006. Diurnal sex differences in the sleep–wake cycle of mice are dependent on gonadal function.
- Deurveilher S, Rusak B, Semba K. 2009. Estradiol and progesterone modulate spontaneous sleep patterns and recovery from sleep deprivation in ovariectomized rats. *Sleep* 32, 865–8771
- Schwartz MD, Mong JA. 2013. Estradiol modulates recovery of REM sleep in a time-of-day-dependent manner.
- Schwartz MD, Mong JA. 2011. Estradiol suppresses recovery of REM sleep following sleep deprivation in ovariectomized female rats.
- Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP, Lu J, Scammell TE. 2010. Sleep state switching. *Neuron* 68, 1023–1042
- Arnold AP. 2009. The organizational–activation hypothesis as the foundation for a unified theory of sexual differentiation of all mammalian tissues. *Horm. Behav.* 55, 570–578
- Mong JA, Devidze N, Frail DE, O'Connor LT, Samuel M, Choleris E, Ogawa S, Pfaff DW. 2003. Estradiol differentially regulates lipocalin-type prostaglandin D synthase transcript levels in the rodent brain: evidence from high-density oligonucleotide arrays and in situ hybridization.
- Silveyra P, Cataldi NI, Lux-Lantos VA, Libertun C. 2010. Role of orexins in the hypothalamic–pituitary–ovarian relationships. *Acta Physiol.* 198
- Deurveilher S, Cumyn EM, Peers T, Rusak B, Semba K. 2008. Estradiol replacement enhances sleep deprivation-induced c-Fos immunoreactivity in forebrain arousal regions of ovariectomized rats. *Am. J. Physiol.* 295, R1328–R1340
- Yan L, Silver R. 2015. Neuroendocrine underpinnings of sex differences in circadian timing systems. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*
- Arnold AP. 2004. Sex chromosomes and brain gender. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 701–708