

# PSICONEUROENDOCRINOLOGIA DELLA MENOPAUSA

**Massobrio M., Gallo M., Buzio C., Mellano R., Sesia C.**

*Centro di Fisiopatologia del Climaterio  
Dipartimento Discipline Ginecologiche e Ostetriche - Cattedra A  
Università degli Studi di Torino*

Per molti anni si è cercato di decifrare il ruolo degli steroidi ovarici come fattori capaci di contribuire al benessere organico e psicofisico della donna. Il ruolo degli ormoni sessuali è stato identificato a vari livelli ed attualmente si parla di *estrogeni* come di fattori *neuroplastici* e *psicoplastici*. Gli steroidi ovarici, infatti, attraverso il SNC, eserciterebbero un'azione globale su tutto l'organismo femminile con implicazioni sul benessere e sulla qualità di vita della donna (Birge S.J., 1994).

Nel SNC gli steroidi gonadici esercitano un effetto di tipo genomico, mediato dai recettori intracellulari, e di tipo non genomico, agendo direttamente sulla membrana dei neuroni, stimolando la crescita dendritica, le connessioni sinaptiche, la plasticità neuronale e modulando la neurotrasmissione.

Gli steroidi sessuali hanno anche un effetto modulatore sia agendo sulla sintesi e sul rilascio di neurotrasmettitori (noradrenalina, dopamina, serotonina, GABA, melatonina) e di neuropeptidi (neuropeptide Y, corticotropin-releasing factor (CRF) e galanina) sia modificando la concentrazione dei loro recettori.

L'azione degli ormoni sul cervello non è però limitata alla regolazione delle funzioni endocrine e riproduttive. Vi sono dei recettori ormonali a livello dell'amigdala, ippocampo, corteccia, cer-

velletto, locus coeruleus, nuclei del rafe medio, cellule gliali e della sostanza grigia, il che conferma il loro ruolo nei processi mnesici, nel benessere psicofisiologico e nelle funzioni cognitive. L'ipostrogenismo porta, infatti, modificazioni a livello ipotalamico, con sintomatologia vasomotoria, disordini del comportamento alimentare e alterazioni pressorie e a livello limbico, agendo sulla depressione, ansia e irritabilità.

La *vampata di calore* è il sintomo più frequente e caratteristico della sindrome climaterica. Il meccanismo responsabile è una temporanea alterazione del set-point del centro termoregolatore ipotalamico con un riassetto dell'omeostasi termica a valori inferiori. I meccanismi, messi in atto per la dispersione del calore ed adeguamento della temperatura corporea ad un nuovo set-point ipotalamico, saranno la vasodilatazione e la sudorazione. I due sistemi maggiormente implicati nella patogenesi della sintomatologia vasomotoria sono il sistema catecolaminergico e dopaminergico. La riduzione degli steroidi ovarici provoca un incremento dell'attività del sistema noradrenergico e la riduzione di quello dopaminergico. I corpi cellulari dei neuroni che sintetizzano noradrenalina sono localizzati nel mesencefalo e nel proencefalo. I loro assoni terminano in varie aree cerebrali tra le quali l'ipotalamo e, a tale livello, le catecolami-

ne modulano il rilascio del GnRH regolandone la frequenza e l'ampiezza dei picchi e partecipano al controllo dei centri della vita vegetativa ipotalamica. La noradrenalina esercita un'azione di tipo stimolatorio sul rilascio di GnRH e, quando somministrata a livello dell'area preottica dell'ipotalamo del ratto, causa vasodilatazione ed abbassamento della temperatura corporea (ciò spiega l'associazione temporale della vampata di calore con il picco dell'LH). I neuroni che sintetizzano la dopamina sono localizzati, invece, prevalentemente nel nucleo paraventricolare dell'ipotalamo ed, attraverso il tratto tuberoinfundibolare, sopprimono direttamente il rilascio del GnRH (Advis J. et al., 1980).

Un ruolo importante è svolto anche dalle beta endorfine. Gli oppioidi endogeni sono prodotti a livello ipotalamo-ipofisario. Oltre a modulare in senso negativo il tono noradrenergico e la secrezione del GnRH, hanno ben noti effetti analgesici, termoregolatori e sul benessere psicofisico.

Alterazioni degli altri centri della vita vegetativa possono essere causate, in menopausa, dalle modificazioni degli stessi sistemi coinvolti nella patogenesi della sintomatologia vasomotoria. D'altra parte oltre agli oppioidi, il Corticotropin Releasing Factor (CRF) e il Neuropeptide Y (NPY) sono coinvolti rispettivamente nel controllo dei centri vasopressori, dei centri dell'appetito e della sazietà e nell'insorgenza della cefalea. Per

quanto concerne i neurotrasmettitori, oltre alla noradrenalina e alla dopamina, un ruolo importante è svolto dalla serotonina sui centri della sazietà e dell'appetito e dall'adrenalina sui centri vasopressori.

Il declino della funzionalità ovarica si ripercuote, oltre che sulla capacità riproduttiva, anche su una serie di funzioni di carattere psico-sessuale e neurologico.

L'aspetto psicosessuale, trascurato negli anni passati, ha assunto negli ultimi decenni un ruolo importante nella vita della donna anche dopo la menopausa.

La *risposta sessuale* può essere scatenata dalle emozioni, dal sentimento e dal corpo e viene elaborata dalla neocorteccia, che modula l'attività dei circuiti neuroendocrini archi e paleocerebrali, i quali concorrono nel determinare il comportamento istintuale. Questa "cerebrarizzazione" porta ad una maggior vulnerabilità del piacere e ad un ampliamento della gamma degli stimoli erotici e dei modelli di comportamento sessuale. Con l'andare degli anni si assiste al passaggio dall'identificazione della sessualità come corpulazione a quello mente-relazione, arricchendosi di contenuti simbolici.

Gli effetti sulla sessualità legati alla caduta degli estrogeni riguardano il sistema genito-urinario, l'immagine corporea (cute) e il SNC. Su quest'ultimo agiscono in modo indiretto, modulando la neurotrasmissione e quindi anche l'*umore* (Fig. 1), effetto che ha una ricaduta positiva

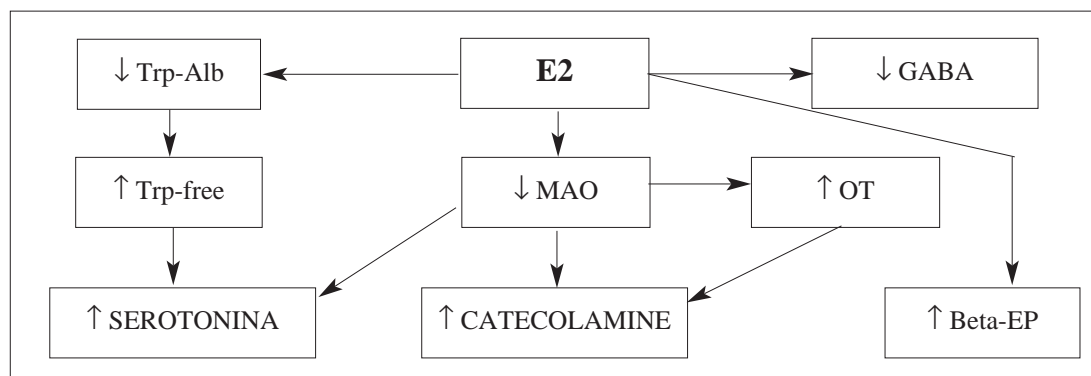


Fig. 1 - Possibili mediatori degli effetti dell'E2 sull'umore.

sulla sessualità e migliorano il sonno (nella fase REM vi è una maggior lubrificazione vaginale). Al contrario gli androgeni hanno un'azione positiva diretta aumentando la libido.

Studi clinici condotti sulle donne in tarda menopausa hanno mostrato un frequente decadimento delle *funzioni cognitive* (Alonso-Soleis R., 1996).

Tra i meccanismi coinvolti in modo significativo nei processi mnesici, si riscontra la compromissione della trasmissione acetilcolinergica. L'acetilcolina, infatti, è il neurotrasmettitore più importante per la modulazione delle funzioni cognitive e della memoria ed è noto che, nei pazienti affetti da demenza tipo Alzheimer, l'attività dell'acetiltransferasi, enzima essenziale per la sintesi dell'acetilcolina, è ridotta nella corteccia cerebrale, nel corpo striato e nell'ippocampo. In postmenopausa si verifica una riduzione di questo enzima mentre la somministrazione di estrogeni ne provoca un incremento con un effetto positivo soprattutto sulla memoria e nei tests sui tempi di reazione (Sherwin B.B., 1997). L'impiego di strumenti psicometrici oggettivi per valutare la funzione cognitiva, ha suggerito che livelli fisiologici di estrogeni contribuiscono a mantenere la memoria verbale a breve e a lungo termine ma non ha effetto sulla memoria visiva spaziale. Alcuni studi sulla correlazione tra l'uso di estrogeni e l'incidenza della malattia di Alzheimer indicano che la terapia ormonale sostitutiva può ridurre il rischio

di sviluppare la malattia mentre altri hanno fornito dati discordanti.

Negli ultimi anni particolare attenzione è stata rivolta alle azioni positive svolte dal *deidroepiandrosterone* (DHEA) e dal suo estere solfato (DHEAS) sul SNC. Il DHEA viene prodotto per l'80% dal surrene e per il 20% dalle ovaie e perifericamente viene trasformato in A, T, DHT, estrogeni. Dopo i 70 aa i livelli di DHEA raggiungono il 20% della massima concentrazione circolante, mentre il cortisolo rimane uguale. Tale riduzione che potrebbe dipendere da una diminuita attivazione della 17,20 desmolasi, potrebbe essere alla base di alcune modificazioni correlate all'invecchiamento. Il calo androgenico comporta, infatti, una diminuita funzionalità sessuale, un minor benessere e una perdita della densità ossea, modificazioni che si identificano nella cosiddetta "adrenopausa".

Oltre ad essere un ormone surrenalico, il DHEA è un neurosteroido, in quanto è prodotto dal SNC, dove agisce sui recettori GABA-A, bloccando il trasporto degli ioni cloro ed aumentando così l'eccitabilità neuronale e la produzione di betaendorfine.

Questi presupposti suggeriscono la possibilità di usare il DEA per migliorare la qualità di vita della donna in menopausa avanzata. Dosi di 50 mg provocano benessere fisico e psicologico, aumentano i livelli di beta endorfine e migliorano la sintomatologia climaterica (Bernardi F., 2003).

## BIBLIOGRAFIA

- 1) ADVIS J., MC CONN S., NEGRO-VILAR: *Evidence that catecholaminergic and peptidergic (luteinizing hormone-releasing hormone) neurons in suprachiasmatic-medial preoptic, medial basal hypothalamus and medial eminence are involved in estrogen negative feed back*. Endocrinology 1980; 107: 892-902.
- 2) ALONSO SOLEIS R. et al.: *Gonadal steroid modulation of neuroendocrine transduction: a transynaptic view*. Cell. Mol. Neurobiol. 1996; 3: 357-82.
- 3) BERNARDI F. et al.: *Il DHEA: una nuova strategia di terapia ormonale sostitutiva*. Menopausa 2003.
- 4) BIRGE S.J.: *The role of estrogen deficiency in the aging of the central nervous system*. In: Iob R.A "Treatment of postmenopausal women; basic and clinical aspects". New York, Raven Press, 1994, pp. 153-157.
- 5) DENNERSTEIN L.: Sexuality, hormones and me-

- nopausal transition. *Maturitas* 1997; 26: 83-93.
- 6) NAPPI R.E., POLATTI F.: *Menopausa e sessualità*. In: *Premenopausa e menopausa*. Gennazzani A.R. e Gambacciani M.. Ed. CIC Edizioni Internazionali, Roma, 2000, pp. 165-184.
  - 7) NAPPI R.E.: *Effetti psicosessuali in differenti regimi di HRT*. Menopausa, 2003.
  - 8) SHERWIN B.B.: *Estrogen effects on cognition in menopausal women*. *Neurology*, 1997; 48 (Suppl 7): S21-6.