

Università degli Studi di Torino
Facoltà di Scienze M.F.N.
Corso di laurea in Scienze Biologiche

Tesi di Laurea

**Dimorfismi sessuali cerebrali nella specie umana:
una rassegna bibliografica**

Relatore:
Prof. G.C. Panzica

Candidata:
Marina Alberto

Anno accademico 2000-2001

INDICE

Introduzione	1
Differenze nella struttura	4
Metodi e tecniche utilizzate	6
Differenze sessuali a livello macroscopico	8
Differenze sessuali a livello microscopico	11
La neocorteccia	11
Il corpo calloso	11
Il sistema limbico	12
<i>L'amigdala</i>	13
<i>Il nucleo della stria terminale</i>	13
Ipotalamo	14
<i>Il nucleo soprachiasmatico</i>	15
<i>Il nucleo supraottico e paraventricolare</i>	15
<i>Il nucleo ventromediale</i>	19
<i>L'area preottica</i>	20
Il nucleo del rafe mediano	21
Il nucleo di Onuf del midollo spinale	21
Diergismo sessuale: differenze funzionali tra i sessi	23
Eterogeneità chimica del cervello umano	23
Diergismi neurotrasmettitoriali	23
Dimorfismi cerebrali e linguaggio	24
Differenze sessuali in relazione alle capacità cognitive	25
Uso preferenziale della mano destra	26
Prove di memoria	27
Differenze sessuali e comportamento	27
Ormoni sessuali, sviluppo e differenziamento del sistema nervoso	27
Ormoni sessuali e SNC dell'adulto	29
Steroidi e comportamento	30
Dimorfismi sessuali e comportamento sessuale	31
Differenze sessuali e patologie neurologiche	33
Differenze sessuali nella schizofrenia	33
Malattia di Alzheimer	34
Morbo di Parkinson	35
Altre patologie neurologiche	35
Conclusioni	36
Schemi riassuntivi	38
Bibliografia	43

INTRODUZIONE

In questo elaborato ho raccolto e commentato criticamente i risultati delle ricerche condotte nell'ultimo decennio sui dimorfismi cerebrali sessuali nella specie umana.

Il maschio e la femmina della nostra specie e nella maggior parte dei vertebrati superiori presentano evidenti differenze somatiche, sembra quindi possibile che si possano riscontrare delle differenze anche a livello cerebrale, differenze che si possono anche sviluppare ed approfondire nel corso della vita. A causa della complessità del sistema nervoso centrale (SNC) e delle funzioni che esso controlla, gli ambiti di studio sono molto vasti e sono state analizzate, finora, possibili differenze:

- Strutturali (differenze anatomiche);
- Funzionali (azione svolta da un certo distretto cerebrale);
- Secrezione di fattori ormonali da parte del SNC;
- Comportamentali (in riferimento a omosessuali, bisessuali, transessuali, e soggetti che si sono sottoposti a terapie ormonali legate a patologie della sfera sessuale e dell'identità sessuale);
- Di interesse psicologico, associate al linguaggio (es. dislessia), capacità cognitive;
- Patologiche (associate a patologie come la malattia di Alzheimer, la schizofrenia e altre patologie psichiatriche)

In questo mio lavoro ho considerato in prevalenza dati che si riferiscono all'uomo sia adulto sia bambino, e ho fatto solo alcuni cenni alle numerosissime ricerche condotte su modelli animali.

La maggior parte degli studi riportati in letteratura viene eseguita su modelli animali per ragioni facilmente comprensibili: solitamente si utilizzano animali con un ciclo vitale piuttosto breve, le condizioni di vita possono essere completamente controllate, gli ambienti sono ristretti e possono essere escluse le interazioni con altri individui. Inoltre, alla fine dell'esperimento, l'animale è sacrificabile e quindi possono essere controllate le alterazioni anatomiche conseguenti alle manipolazioni. Da un certo punto di vista, gli animali possono rappresentare un modello semplificato che potrebbe essere utile per l'interpretazione degli studi condotti sull'uomo. Tuttavia, l'uomo non è un modello semplificato, né facilmente semplificabile, perché risente di moltissime influenze non sempre controllabili e verificabili, come invece accade in laboratorio. Così, i risultati ottenuti su modelli animali, pur essendo scientificamente controllati non sempre trovano una corrispondenza nell'uomo, sia perché tante indagini non si possono attuare su soggetti viventi, sia perché le influenze ambientali sono numerosissime e soggette a interpretazioni soggettive piuttosto che facilmente oggettivabili.

Lo studio dei dimorfismi cerebrali si basa, come già detto, sul riscontro di differenze anatomiche e/o funzionali dell'encefalo di soggetti di entrambi i sessi. Mentre negli animali è molto frequente la sperimentazione che coinvolge l'alterazione della secrezione degli ormoni gonadici (ad esempio con la gonadectomia), nella nostra specie (soprattutto per studiare quelle regioni anatomiche che sono legate al controllo del comportamento sessuale) gli studi si sono concentrati su soggetti omosessuali, transessuali e comunque affetti da talune patologie che inducono alterazioni del comportamento sessuale. È indubbio che questo determina grandi difficoltà in sede interpretativa dei risultati ottenuti, infatti molto spesso le devianze del comportamento sessuale rispetto alla cosiddetta "norma" (omosessualità, bisessualità, transessualità) determinano l'insorgenza di complicità morali, etiche, legali, psicologiche e talvolta psichiatriche (talora legate anche allo sperimentatore) che non permettono di condurre uno studio scientifico accurato. Inoltre risultano poco esplorabili le

influenze che l'ambiente esercita sul soggetto dello studio. Anche per questo motivo la letteratura scientifica pur essendo molto approfondita dal punto di vista teorico e sui modelli animali non permette di aver poi dei riscontri attendibili sull'uomo (Panzica et al. 1995).

Differenze nella struttura

Le differenze strutturali possono essere suddivise in almeno 5 diverse categorie:

- a) differenze nel volume di gruppi cellulari identificabili
- b) differenze nella forma di nuclei cerebrali
- c) differenze nella organizzazione dendritica a livello strutturale (estensione dei dendriti) e ultrastrutturale (organizzazione sinaptica del neuropilo)
- d) differenze a livello cellulare: dimensioni del nucleo e organizzazione ultrastrutturale della cellula
- e) differenze nella distribuzione di diversi sistemi peptidergici (Panzica et al. 1989)

Nuclei sessualmente dimorfici sono stati osservati e studiati in molte specie animali. È possibile suddividere questi nuclei in:

- q nuclei o gruppi di neuroni direttamente collegati ad organi dimorfici periferici: ad es. i motoneuroni della zona pelvica maschile o i motoneuroni che controllano la muscolatura dell'organo del canto degli uccelli,
- q nuclei senza una evidente connessione a strutture od organi sessualmente dimorfici: ad es. i nuclei dimorfici della regione preottica di molti vertebrati.

Molte osservazioni negli animali sono state fatte studiando le alterazioni del comportamento sessuale e le sue differenze tra i sessi e successivamente cercando la corrispondente attivazione di talune aree cerebrali e quindi evidenziando eventuali differenze nei due sessi. Un modello animale molto studiato è quello delle regioni cerebrali che controllano il canto degli uccelli, esse possono variare a seconda del sesso, dell'età dell'animale, del periodo stagionale, ecc.

Per quanto riguarda l'uomo numerosi sono i dimorfismi anatomici nel SNC e alcuni di essi non sono facilmente riconducibili a differenze nella fisiologia o nel comportamento. Storicamente, i primi studi che hanno evidenziato dei dimorfismi del sistema nervoso riguardavano zone in cui le differenze anatomiche erano molto evidenti, ad es. il gruppo di motoneuroni del midollo spinale che innerva i muscoli del pene. Questi neuroni sono ovviamente presenti solo nei soggetti maschi e assenti nelle femmine (vedi più avanti parte sul nucleo di Onuf). Il modello costituito dai motoneuroni spinali che controllano la muscolatura pelvica è utile per capire le relazioni tra strutture sessualmente dimorfiche ed i loro bersagli, ed anche per capire gli effetti degli ormoni sullo sviluppo nervoso. In questo caso, il dimorfismo strutturale (numero e forma dei neuroni) viene considerato come una conseguenza del dimorfismo dei tessuti bersaglio. Da questo punto di vista, questo modello è molto semplice e non molto utile per spiegare ciò che avviene in circuiti più complessi.

Lo scopo e l'obiettivo di questi studi è la correlazione tra differenze anatomiche e differenze funzionali o comportamenti. In molti degli studi condotti nell'uomo, e che comprendono l'osservazione di alcune patologie, si paragonano le anomalie presenti in talune malattie che si manifestano maggiormente in uno dei due sessi e si cerca di individuare una eventuale differenza strutturale o funzionale. In molti altri casi, pur evidenziando delle differenze, c'è molta difficoltà a chiarirne il significato funzionale.

I tre fattori alla base di queste difficoltà sono così riassumibili:

- le aree dimorfiche sono localizzate in zone cerebrali che svolgono più di una funzione,
- le connessioni neuronali sono spesso sottovalutate,

- molte delle differenze strutturali riportate sono influenzate dagli ormoni steroidei che possono variare ciclicamente o nel corso della vita.

Soffermandoci sulla terminologia bisogna chiarire che il termine "*dimorfismo sessuale*" sottende differenze di ordine anatomico, istologico, e citologico nel SNC dei soggetti in esame. Il dimorfismo sessuale spesso viene essere correlato alla presenza e all'azione di ormoni sessuali durante un periodo ristretto o critico dello sviluppo. Con il termine "*diergismo sessuale*" si fa invece riferimento a differenze di natura molecolare e fisiologicamente rilevanti nei due sessi che interessano l'ambito della biochimica, della fisiologia, dell'endocrinologia, e della farmacologia (Rhodes 1999).

Il termine di *dimorfismo* viene molto spesso confuso erroneamente con *diergismo*. Non sempre però un dimorfismo sessuale può predisporre al diergismo sessuale nel sistema nervoso dei mammiferi ed è quindi bene cercare di non usarli come sinonimi.

Sempre con riferimento alla terminologia è bene chiarire che con il termine di *asimmetria* si tende ad evidenziare una differenza anatomica cioè un volume diverso, una dimensione maggiore o minore ecc, mentre con il termine di *lateralizzazione* si intende evidenziare il valore funzionale, cioè come una certa zona sia differente nell'utilizzo e funzionamento rispetto alla stessa regione controlaterale. Esiste quindi una chiara differenza fra questi due termini (Rosen 1996).

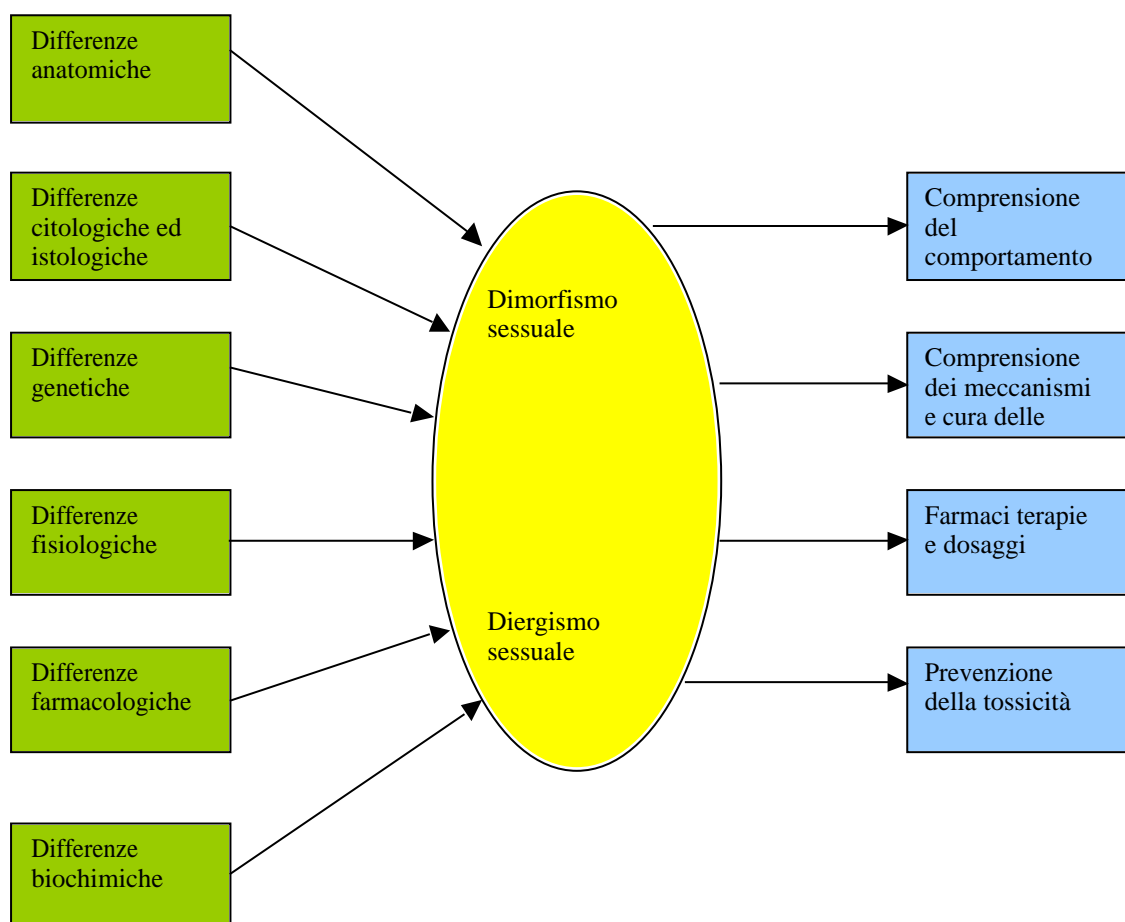


Fig. 1. Dimorfismi e diergismi (modificato da Rhodes, 1999).

METODI E TECNICHE UTILIZZATE

I dimorfismi cerebrali nella nostra specie sono stati in gran parte identificati con studi istologici su prelievi autoptici da soggetti morti; in tempi recenti sono state utilizzate tecniche di indagine sul vivente, con esami quali: EEG (elettroencefalogramma), TAC (tomografia assiale computerizzata), PET (tomografia ad emissione positronica) e la MRI (risonanza magnetica) o la fMRI (risonanza magnetica funzionale). Per le prove di tipo cognitivo possono essere utilizzati anche test psicometrici.

L'utilizzo di EEG è una delle tecniche di valutazione neurofisiologica tra le più antiche, attualmente viene affiancata da indagini condotte con tecniche di *imaging* cerebrale.

In particolare, un'indagine condotta su 40 bambini e 40 bambine di età inferiore ai 12 anni e in buone condizioni fisiche ha evidenziato differenze legate all'età e al sesso per quanto riguarda il tracciato elettroencefalografico (Clarke et al. 2001).

L'utilizzo della TAC è stato piuttosto limitato, in quanto questo esame pur essendo molto utile per lo più in studi di tipo clinico, non lo è abbastanza per fini indagini strutturali in quanto la risoluzione e la qualità delle immagini non permettono di ottenere dati significativi. Grazie però all'utilizzo della MNR e della fMNR e dell'uso della PET si è avuta una svolta che recentemente ha portato ad una intensificazione degli studi e ha aperto la strada per future scoperte.

Mediante la risonanza magnetica si riescono a distinguere in modo più evidente differenze fra la sostanza bianca e grigia. La fMRI rispetto alla MRI è in grado di evidenziare i cambiamenti nell'ossigenazione del sangue causati da variazioni del metabolismo nelle porzioni di encefalo che sono attive. Questa tecnica quindi permette di studiare quei processi motori, sensoriali o cognitivi che il soggetto può operare mentre si trova sotto lo scanner (Princharde e Alger 1999).

La PET è una tecnica di *imaging* che si basa sull'utilizzo di molecole biologiche marcate a semivita breve (ossigeno-15, carbonio 11, azoto 13, fluoro 18), non tossiche e somministrate in dosi minime, che permettono di vedere gli organi in esame nel compimento delle loro funzioni; in clinica la PET trova impiego per lo più in neurologia, cardiologia e oncologia. Il principio fisico è basato sulla evidenziazione delle emissioni di raggi gamma in seguito alla degradazione dell'isotopo utilizzato. La quantità di raggi gamma emessi è proporzionale alla concentrazione locale dell'isotopo radioattivo. Si ottiene una immagine tomografica tridimensionale con una precisione di qualche millimetro cubo che permette di evidenziare anomalie anatomiche o funzionali. Ad esempio, mentre il metabolismo complessivo dell'encefalo non sembra dare luogo a diergismi sessuali, l'analisi di aree discrete permette di evidenziare differenze tra i sessi.

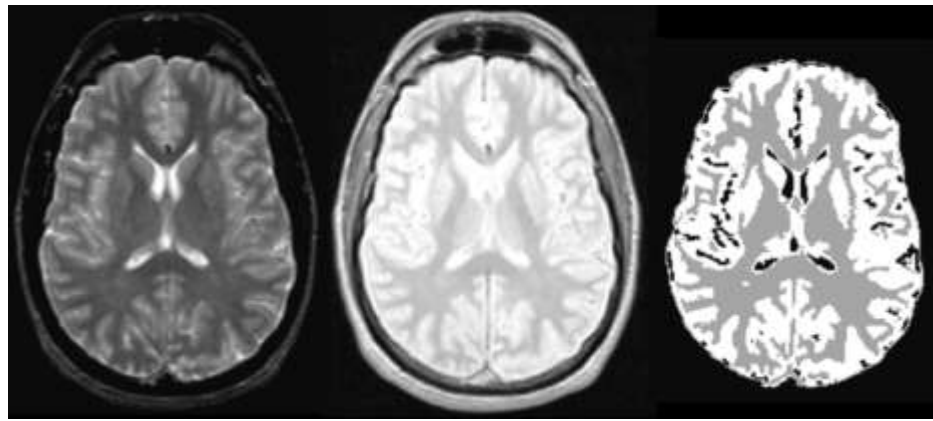


Fig. 2. Segmentazione dell'immagine in MRI per misurare la sostanza bianca, grigia ed il liquor cefalorachidiano. A sinistra abbiamo l'immagine originaria, al centro l'immagine di densità protonica, mentre a destra la combinazione delle due immagini più la loro segmentazione evidenzia la sostanza grigia in bianco, la sostanza bianca in grigio medio ed il liquor in nero.

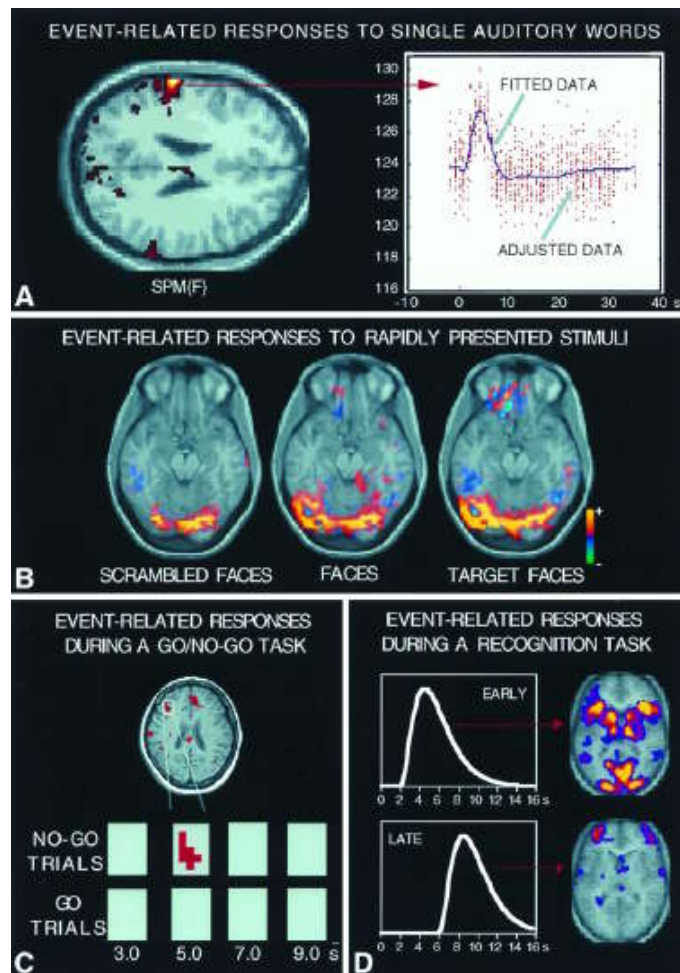


Fig. 3. Esempi di applicazioni di fMRI. **A** Mappa statistica di attivazione di un soggetto che percepisce una singola parola. Sulla destra sono riportati i dati delle risposte evocate. **B** Mappe di attivazione statistiche per tre tipi di stimoli visivi (facce scambiate, facce, e faccia conosciuta). **C** Mappa di attivazione che mostra l'attività dell'area prefrontale di destra in una situazione di non-movimento (risposta inibitoria). **D** Aree cerebrali attivate attraverso il riconoscimento di uno stimolo. Si veda la attivazione di differenti regioni in tempi diversi.

DIFFERENZE SESSUALI A LIVELLO MACROSCOPICO

Si riporteranno in questo capitolo le differenze sessuali che riguardo per lo più la morfologia del cervello, il numero dei neuroni, differenze fra sostanza grigia e bianca, il liquido cefalorachidiano, il peso, il volume ecc.

Encefalo peso medio

Peso medio nell'uomo: 1308 gr.

Peso medio nella donna: 1171 gr.

Pakkernberg et al (1997) hanno stimato che il numero totale di neuroni sarebbe di 23 miliardi negli uomini e di 19 miliardi nelle donne. Secondo gli autori questa differenza del 16% è da imputare a fattori legati al sesso e all'età. Goto et al (2000) hanno evidenziato l'esistenza di dimorfismo sessuale nei rapporti volumetrici tra la corteccia ed i nuclei della base del telencefalo.

Studi morfometrici condotti da Rabinowicz et al (1999) su 6 maschi e 5 femmine di età compresa fra i 12 e 24 anni hanno confermato differenze sessuali in peso e morfologia dell'encefalo senza peraltro evidenziare delle differenze nei test per il quoziente di intelligenza; sono emersi anche una maggiore densità neuronale e un maggior numero di neuroni nei maschi, mentre nelle femmine si osserva un aumento dei prolungamenti dendritici e neuritici e di conseguenza del neuropilo. Gli studi condotti misurando 60 loci sparsi della corteccia cerebrale, hanno confermato la presenza di un maggior numero di neuroni nei maschi (13% in più) rispetto alle femmine.

In uno studio eseguito mediante MRI, Schlaepfer et al (1995) hanno dimostrato che nelle donne vi sarebbe una maggiore quantità di sostanza grigia nella corteccia prefrontale dorsolaterale (+23%) e nel giro temporale superiore (13,2%) cioè in zone corticali associate al linguaggio, ma non in zone della corteccia cerebrale deputate alle attività visuospatiali. Secondo gli autori tali le differenze di distribuzione della sostanza grigia potrebbero essersi stabilite a causa di differenze del flusso ematico cerebrale.

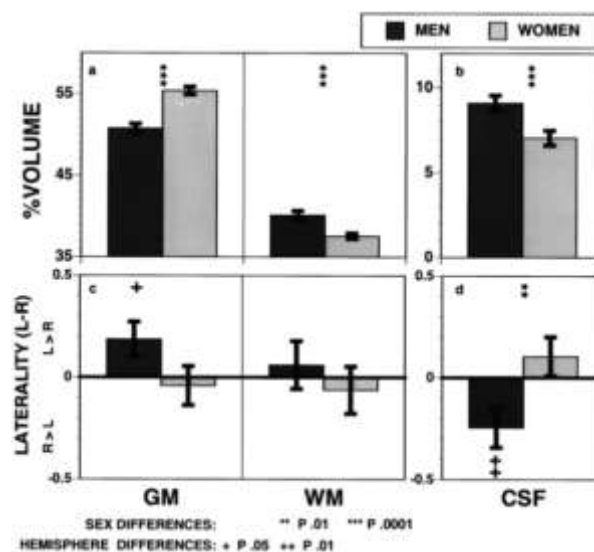


Fig. 4. Percentuale media di tessuto e di liquor negli encefali di uomini (barre nere) e donne (barre grigie) considerate come medie (in alto) oppure esaminate come indice di lateralizzazione (basso). Da Gur et al., 1999.

Gur et al (1999), sempre utilizzando MRI, hanno misurato una maggiore percentuale di sostanza grigia nell'emisfero di sinistra negli uomini, mentre la sostanza bianca risulta uniformemente distribuita tra i due emisferi. Nelle donne invece non si sono evidenziate differenze rilevanti tra i due emisferi né per la sostanza bianca, né per quella grigia. Questo dato anatomico è stato correlato ai risultati di test per misurare le capacità verbali e di interpretazione spaziale, dimostrando una correlazione tra quantità di sostanza grigia e risultati dei tests.

In uno studio successivo, Nopoulos et al (2000) hanno utilizzato immagini di risonanza magnetica per calcolare i rapporti tra sostanza grigia e bianca e il volume degli emisferi cerebrali e cerebellari. Considerando un campione di 42 uomini e 42 donne si è evidenziato una significativa differenza nel volume degli emisferi cerebrali (maggiore nei soggetti maschi), mentre invariato era il volume cerebellare. In contrasto con i dati di Gur et al (1999) per quanto riguarda la sostanza grigia essa è più abbondante nel lobo parietale destro delle femmine. Il significato funzionale di queste differenze non è chiaro, ma gli autori ipotizzano in genere che esse siano dovute all'azione degli ormoni gonadici durante la crescita e lo sviluppo cerebrale

Queste differenze sono state confermate non solo in soggetti adulti. Caviness et al (1999) hanno evidenziato su un campione di 30 soggetti (15 maschi e 15 femmine) in età adolescenziale (fra i 7 e 11 anni) e su un campione di 20 soggetti adulti che il volume encefalico nei soggetti di sesso femminile e in età adolescenziale risulta in media il 93% del volume dei soggetti maschi di pari età. Lo studio condotto mediante MRI individua un contributo primario della sostanza bianca e dell'intera massa cerebellare nella determinazione delle differenze di volume tra i due sessi. Si è anche cercato di valutare se le dimensioni del cervello umano potessero variare a seconda del gruppo sociale di appartenenza. Lo studio di Peters et al (1998) non ha evidenziato dati significativi con questo tipo di correlazione.

Di notevole interesse, per i suoi risvolti clinici e sociali, è la valutazione dell'atrofia cerebrale. Questa è una condizione che si manifesta in una larga fetta della popolazione per lo più di età avanzata e che è presente in un gran numero di patologie nervose di tipo degenerativo e senile. In uno studio condotto su 331 soggetti mediante immagini di risonanza magnetica si è calcolato il **BMAI (brain matter area index)** su svariate regioni cerebrali (in sezioni coronali selezionate) per valutare l'atrofia cerebrale (Xu et al. 2000).

Il BMAI viene calcolato secondo la seguente formula:

$$\text{BMAI} = (\text{area della regione} / \text{area intracranica}) \times 100$$

I risultati ottenuti dimostrano che l'atrofia cerebrale varia a seconda che si tratti di soggetto femminile o maschile ed anche in relazione all'età. In particolare, si ha una significativa atrofia cerebrale, ancor più marcata con il progredire dell'età, nella parte posteriore del lobo frontale destro nei maschi. L'atrofia si è anche riscontrata nella parte mediana del lobo temporale di destra, nei gangli basali di sinistra, nel lobo parietale e nel cervelletto nei soggetti di sesso maschile. Da questi dati si può concludere che l'atrofia cerebrale si manifesta con più frequenza nei soggetti maschi e anziani.

La maggior parte degli studi sui dimorfismi è stato condotto su soggetti in età adulta. Poco si sa sui dimorfismi in soggetti di età infantile ed adolescenziale. Dal momento che gli studi condotti sui modelli animali sembrano indicare che i dimorfismi che si riscontrano nei soggetti adulti siano da imputare a cause (ad esempio gli ormoni gonadici) che possono influenzare diversamente la crescita dei tessuti cerebrali, lo studio del SNC dell'uomo in diverse fasi della vita postnatale, può fornire dati per valutare se vi sia una relazione fra la crescita somatica e il sistema nervoso, e tra la maturazione gonadica e lo stabilirsi di

differenze sessuali. Gli studi e le osservazioni riportate in letteratura confermano l'esistenza di molteplici sottili differenze che sono state approfondite da un lavoro di Giedd et al (1997) su soggetti in età pediatrica. In questa fase che va dai 4 ai 18 anni l'organismo e il sistema nervoso subiscono notevoli cambiamenti sia a livello anatomico (legate alla crescita dell'individuo), sia fisiologico (variazioni ormonali a cui si legano variazioni del carattere e del comportamento). Analizzando con risonanza magnetica numerose zone cerebrali su 121 bambini ed adolescenti in salute si vede che i maschi hanno il 9% di volume cerebrale in più delle femmine. Il caudato è relativamente più grande nelle femmine mentre nei maschi risulta più grande il globo pallidus. Inoltre l'amigdala sembra crescere più di volume nei maschi, mentre nelle femmine cresce di più l'ippocampo. I disordini neuropsichiatrici tipici dell'età adolescenziale potrebbero, secondo gli autori, essere anche legati a difuzioni nello stabilirsi di questi dimorfismi.

Queste evidenze macroscopiche della presenza di un dimorfismo sessuale cerebrale vengono spesso considerate essere il substrato anatomico che giustifica le differenze funzionali comportamentali e cognitive che si riscontrano tra i due sessi. L'esistenza di differenze cognitive fra uomo e donna è nota da tempo: test psicometrici condotti con metodi scientifici confermano queste differenze, con una prevalenza dei maschi nell'orientamento spaziale e nei lavori matematici, ed una prevalenza delle femmine nelle capacità linguistiche. Al contrario, i test per il quoziente intellettuale evidenziano una sostanziale equivalenza tra i due sessi. Da un punto di vista clinico poi nei maschi si ha una prevalenza di ritardi mentali e di difficoltà di apprendimento, nelle donne si ha una più alta prevalenza di demenza.

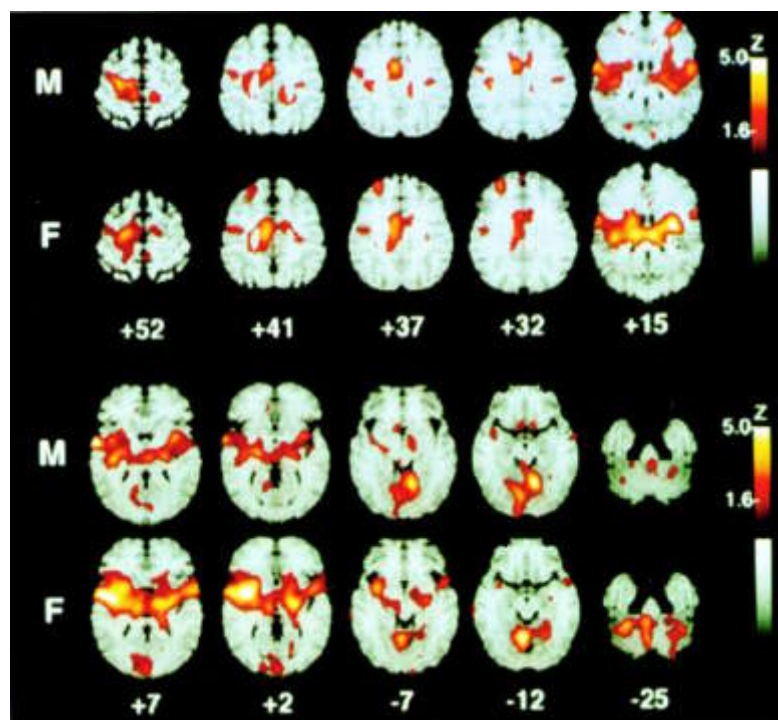


Fig. 5. Differenze sessuali nella risposta cerebrale ad uno stimolo dolorifico di natura termica applicato sulla faccia volare dell'avambraccio. Si noti l'attivazione di aree diverse nei due sessi e la diversa estensione ed attivazione delle strutture (maggiore nelle donne). Da Casey, 1999.

DIFFERENZE SESSUALI A LIVELLO MICROSCOPICO

Numerosi studi, condotti su biopsie cerebrali o su encefali prelevati post-mortem hanno dimostrato differenze legate al numero dei neuroni, al volume di nuclei cerebrali, alla presenza di markers funzionali, all'estensione dei prolungamenti nervosi.

In questa sezione esaminerò le differenze sessuali di questo tipo osservate su aree diverse dell'encefalo quali:

- neocorteccia
- corpo calloso
- sistema limbico
- ipotalamo
- nucleo del rafe mediano
- nucleo di Onuf del midollo spinale

La neocorteccia.

La neocorteccia è quella parte di corteccia cerebrale di più recente sviluppo filogenetico e include tutta la corteccia esclusa la porzione olfattiva, le regioni ippocampali e le aree piriformi. Questa area risulta essere influenzata dagli ormoni sessuali steroidei. I dimorfismi riscontrati sono:

- il planum temporale (una subregione dell'area del Wernicke) di sinistra è significativamente più grande nei maschi e questa asimmetria è correlata alla aumentata lateralizzazione della funzione linguistica (Wisniewski 1998).
- il segmento orizzontale della scissura del Silvio per l'emisfero di sinistra è risultato più ampio negli uomini non mancini rispetto alle donne e agli uomini mancini.

Anche le misurazioni eseguite in 15 soggetti di ambo i sessi, con la risonanza magnetica a livello del lobo parietale inferiore (IPL), una regione di corteccia associativa, hanno evidenziato differenze nei due sessi, infatti nei maschi è più evidente una asimmetria (sinistra > destra) dell'IPL. Secondo gli Autori, forse anche queste differenze, possono spiegare sottili differenze cognitive osservate nei due sessi (Frederikse et al. 1999)

Le prove di discriminazione tattile eseguite mediante PET hanno indicato che si ha una simmetrica attivazione del lobo parietale superiore ed inferiore e una asimmetrica attivazione a destra della corteccia prefrontale dorsolaterale in ambo i sessi. Tuttavia solo nei maschi la corteccia premotoria dorsale era attivata in modo asimmetrico, mentre nelle femmine questa zona era attivata in modo simmetrico. Queste differenze sono considerate statisticamente significative (Sadato et al 2000).

Differenze sessuali si sono anche osservate nella risposta cerebrale alla pressione dei visceri. Si è evidenziato un dimorfismo quando in seguito ad una pressione a livello del retto si riscontra l'attivazione bilaterale dell'insula nell'uomo ma solo unilateralmente nella donna. L'insula o lobo di Reil è situata nel fondo della scissura laterale ricoperta da porzioni di lobi frontale, parietale e temporale del neoencefalo. Le circonvoluzioni corrispondenti sono denominate opercoli frontale, parietale e temporale. Discusso è il ruolo dell'insula intesa come una corteccia sensitiva viscerale (Bermans et al 2000).

Il corpo calloso

Il corpo calloso (CC) è una delle più grandi commissure dell'encefalo e ha il compito di collegare i due emisferi. È costituito da un grosso contingente di fibre commissurali e si presenta macroscopicamente come una lamina situata sul fondo della scissura interemisferica

quando due emisferi telencefalici vengano divaricati. Le sue fibre penetrando nei due emisferi partecipano alla costituzione della volta dei ventricoli laterali e si irradiano in gran parte nel centro semiovale. Macroscopicamente si distinguono nel corpo calloso una parte libera, visibile direttamente nella scissura interemisferica ed una porzione nascosta, costituita dalla radiazione callosa che può essere vista solo con la dissezione e la separazione degli emisferi.

Già nel 1982 de Lacoste-Utamsing e Holloway per primi individuano delle differenze del corpo calloso fra maschi e femmine; essi riscontrarono che il CC è più grande e bulboso nelle donne che negli uomini. Questi studi si basavano su esami autoptici e studi con risonanza magnetica. I dati però nel corso degli anni sono stati più volte rivisti e talvolta con risultati controversi (Pozzilli e al. 1994). La discordanza e l'incertezza dei dati ottenuti è attribuibile ai non uniformi metodi di misurazione, a questo proposito Oka et al (1999) in un lavoro di rivalutazione dei dimorfismi del corpo calloso condotto utilizzando la risonanza magnetica hanno messo in evidenza l'importanza di affiancare all'indagine morfometrica anche lo studio di angoli specifici per determinare l'area del CC. I risultati ottenuti confermano una differenza fra i sessi per quanto riguarda l'orientamento del CC.

Non è al momento noto da cosa dipenda questa differenza, ma si pensa che sia legata alla dinamica di sviluppo del cervello, infatti, essendo la corteccia cerebrale più grande nell'uomo, il CC degli uomini risulta un po' più schiacciato verso il basso; al contrario, il sollevamento anteriore del CC che si osserva nelle donne sarebbe spiegabile con il maggiore sviluppo della corteccia in regione temporale ed occipitale nel sesso femminile.

Secondo alcune autori sarebbe possibile associare anomalie di forma e dimensioni del CC con alcune patologie quali ad es. schizofrenia, epilessia, sindrome di Tourette, dislessia, ma a tale riguardo non ci sono tuttora dati significativi nel accertarne un nesso casuale.

Le zone maggiormente dimorfiche del corpo calloso sono lo splenio e l'istmo. Lo splenio è la regione posteriore del CC e contiene fibre provenienti dalle maggiori aree corticali uditive e visive dei due emisferi cerebrali.

Le molteplici delle indagini condotte sullo splenio evidenziano essenzialmente due caratteristiche dimorfiche:

- una marcata differenza in forma e nelle donne una maggiore bulbosità
- un'area più estesa nelle donne ma questa differenza deve essere ben valutata considerando tutte le variabili della forma totale del CC, dell'età, del volume cerebrale e della prevalenza dell'impiego della mano destra

L'ampiezza dello splenio resta però invariata in feti compresi fra la 20 e 42 settimane di gestazione dove esami autoptici morfometrici non hanno evidenziato differenze fra i due sessi. Da uno studio di Burke (1994), si è osservata che nei soggetti con una maggiore frequenza dell'uso della mano destra vi era una zona dello splenio più ampia negli uomini.

L'istmo è la regione del CC attraverso la quale passano le fibre che connettono il lobo parietale e temporale. Nelle donne l'area risulta con un maggiore addensamento di fibre che negli uomini. Anche la relazione con destrimani e sesso è stata indagata. In uomini non esclusivamente destrimani questa area appare più grande, invece non si riscontra la stessa differenza in uomini esclusivamente destrimani e nelle donne.

Il sistema limbico

Il sistema limbico comprende settori corticali e subcorticali. I settori corticali si sviluppano dall'archipallio e dal paleopallio, filogeneticamente più antiche e vengono spinti dallo sviluppo della neocortex contro le facce mediali dei due emisferi cerebrali, essi delimitano il corpo calloso e sono pertanto denominati "limbici". L'archipallio e il paleopallio si situano davanti, sopra e dietro il corpo calloso e si distinguono in tre subunità corrispondenti: corteccia pre-, sopra-, e retro-commesurale. I settori archipalliali formano il versante interno, i settori paleopalliali quello esterno del confine. La stimolazione elettrofisiologica di queste regioni provoca reazioni emotive quali rabbia, paura, desiderio, aggressività sessuale

ed i corrispondenti effetti sul sistema nervoso autonomo. Queste osservazioni indussero Mac Lean a definire il sistema limbico "cervello viscerale".

Le regioni limbiche corticali mantengono connessioni afferenti ed efferenti con alcune strutture subcorticali. Tali strutture subcorticali - setto, area preottica, corpi mammillari, altri nuclei ipotalamici, nucleo anteriore del talamo e nuclei limbici mesencefalici - sono considerati parti del sistema limbico. La formazione ippocampale è più sviluppata nell'uomo che nelle scimmie, inversamente altre strutture quali area subcallosa e indusium griseum sono poco rappresentati nell'uomo. La formazione ippocampale è situata nella porzione mediale del lobo temporale e consiste di tre porzioni:

- Ippocampo
- Giro dentato
- subiculum

Durante l'ontogenesi la formazione ippocampale si ripiega verso l'interno ponendosi medialmente al corno temporale del ventricolo laterale; circonda il solco ippocampale in una struttura conformata a C con due labbri incurvati. Il giro dentato è situato nel braccio superiore di questa struttura (il termine dentato richiama l'aspetto della superficie del giro), la porzione incurvata dell'ippocampo si estende nel ventricolo laterale. Il braccio inferiore della C è costituito, per la maggior parte, dal subiculum. Nell'ambito del sistema limbico dimorfismi sessuali funzionali o strutturali sono stati ripetutamente osservati nella porzione che appartiene al sistema olfattivo: amigdala, setto e nucleo della stria terminale (BST).

L'amigdala

L'amigdala o corpo amigdaloidale è un complesso costituito da numerosi nuclei e da un'area corticale; è localizzato in una porzione mediale all'apice del corno temporale del ventricolo laterale ed appartiene in parte ai centri olfattivi ed in parte al sistema limbico

L'amigdala riceve afferenze da: bulbo olfattivo, ipotalamo, tronco cerebrale e regioni corticali del telencefalo. Le principali vie efferenti sono la stria terminale e le fibre amigdalofughe ventrali. La stria terminale decorre tra nucleo caudato e talamo e proietta al setto, ai nuclei ipotalamici, alla formazione reticolare ed a regioni telencefaliche isolate. Il setto gioca un ruolo centrale tra le aree nucleari subcorticali del sistema limbico. Il fascio prosencefalico mediale unisce il setto con altri centri quali la regione preottica, l'ipotalamo anteriore, i nuclei ipotalamici laterali e mediali ed il mesencefalo. I centri ipotalamici sono a loro volta collegati con il midollo allungato attraverso il fascicolo longitudinale dorsale.

È stato ipotizzato che lo sviluppo adolescenziale implichi la redistribuzione delle funzioni cerebrali da strutture subcorticali più primitive (come appunto l'amigdala) a regioni più evolute (come la corteccia prefrontale che provvede al self-control e al comportamento emozionale). Questa redistribuzione sarebbe determinata da cambiamenti ormonali specifici. I dati ottenuti mediante fMNR su un campione di 19 adolescenti sottoposti alla visione di espressioni facciali con atteggiamenti di paura ha dimostrato un dimorfismo; si è visto che nelle femmine si aveva una attivazione della corteccia prefrontale rispetto all'amigdala nell'emisfero di sinistra. Nei maschi non si è invece osservata questa attivazione. Queste differenze sembrano essere legate alle diverse modalità di risposta comportamentali che coinvolgono il circuito prefrontale-amigdala durante l'adolescenza (Killgore 2001).

Il nucleo della stria terminale

Questo nucleo rappresenta, nei roditori e negli uccelli, la sede di origine dell'innervazione a vasopressina o a vasotocina sessualmente dimorfica che è stata dimostrata (a seconda dei modelli animali) nella regione del setto laterale, del BST stesso, nell'amigdala mediale e nella regione preottica (per una rassegna bibliografica De Vries e Miller 1998, Panzica et al.,

2001). Anche nell'uomo sono stati osservati neuroni a vasopressina in questo nucleo, ma essi non risultano avere una distribuzione dimorfica (Fliers et al., 1986).

Ricerche più recenti hanno però evidenziato un altro tipo di dimorfismo in questa regione. La porzione centrale del BST (BSTc) è più grande negli uomini che nelle donne, inoltre, i transessuali di sesso maschile con orientamento psicosessuale femminile presentano il volume del BSTc più piccolo e di quello dei maschi eterosessuali e nel range di quello femminile (Zhou et al., 1995). Questa regione è caratterizzata dalla presenza di numerose cellule a somatostatina, il cui numero è circa il doppio negli uomini rispetto alle donne (Krujver et al., 2000).

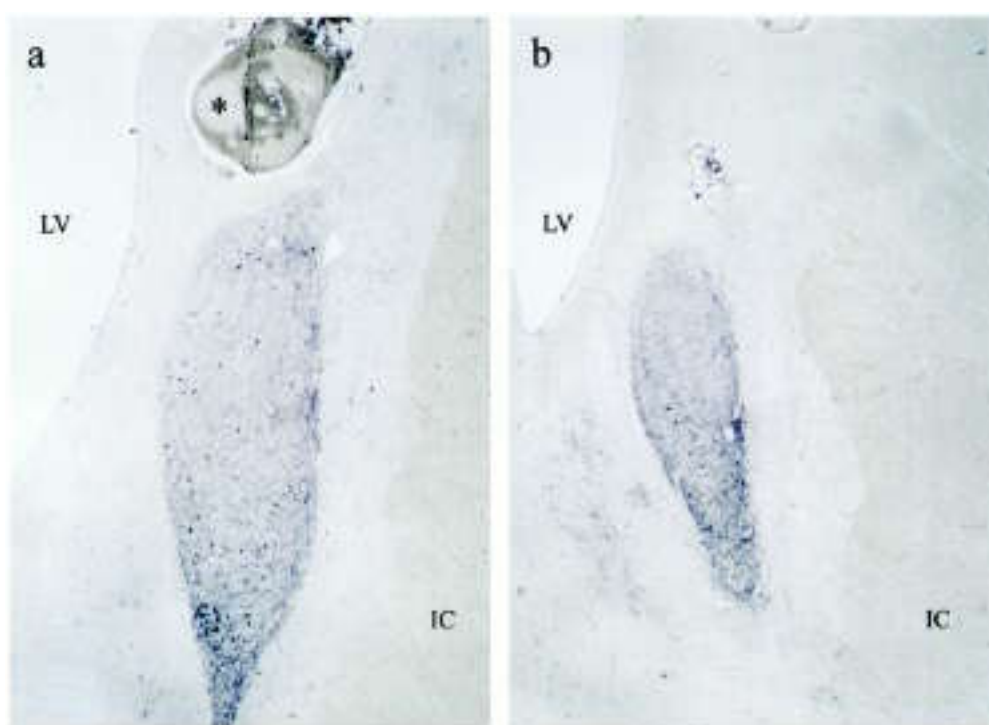


Fig. 6. Colorazione a somatostatina del BSTc. a: uomo eterosessuale; b: donna eterosessuale. LV, ventricolo laterale. Da Kruijvers et al., 2000.

Ipotalamo

L'ipotalamo forma la base del diencefalo e circonda la porzione caudale imbutiforme del terzo ventricolo che si estende caudalmente nel recesso infundibolare. L'infundibolo connette l'ipotalamo con l'ipofisi.

L'ipotalamo confina rostralmente con la lamina terminalis e la commessura anteriore, inferiormente e anteriormente si trova il chiasma ottico. Dorsalmente all'infundibolo si collocano il tuber cinereum ed i corpi mammillari. Il solco ipotalamico segna sulla parete del terzo ventricolo il limite tra ipotalamo e talamo. L'ipotalamo lateralmente raggiunge il nucleo subtalamico ed è morfologicamente e funzionalmente strettamente connesso all'ipofisi o ghiandola pituitaria. Gli assoni delle cellule neurosecernenti dell'ipotalamo raggiungono attraverso l'infundibolo la neuroipofisi o lobo posteriore dell'ipofisi. Le cellule neurosecernenti producono gli ormoni neuroipofisari ossitocina e vasopressina (ADH, ormone antidiuretico). Una lesione del sistema ipotalamo-neuroipofisario provoca diabete insipido. L'adenopofisi o lobo anteriore della ghiandola pituitaria è connessa all'ipotalamo attraverso il sistema portale ipofisario. Il sistema ipotalamo-infundibolare produce sostanze che stimolano la liberazione di ormoni del lobo anteriore dell'ipofisi (*releasing factors*, RF) oppure inibiscono la secrezione di ormoni ipofisari (*inhibiting factors*, IF). Si ritiene che la secrezione di tali fattori a livello dell'eminenza mediana sia controllata dal sistema dopaminergico tuberoinfundibolare. Nell'ipotalamo si possono distinguere due settori, uno

notevolmente mielinizzato ed uno scarsamente mielinizzato. Rientrano in quest'ultimo le cellule nervose che danno origine al sistema ipotalamico-neuroipofisario (neuroni magnocellulari), il sistema ipotalamico -infundibolare e le cellule nervose che non hanno diretti collegamenti con la neuroipofisi. Queste cellule si localizzano, per la maggior parte, nelle regioni laterali dell'ipotalamo e controllano attività autonome, quali la regolazione della temperatura corporea, l'assunzione di cibo e di acqua, il sonno ed il comportamento emotivo. I gruppi nucleari dei corpi mammillari fanno parte dell'ipotalamo fortemente mielinizzato e da un punto di vista morfologico a funzionale, sono strettamente correlati al sistema limbico;

Nell'ipotalamo di tutti i vertebrati sono stati identificati numerosi raggruppamenti sessualmente dimorfici (Panzica et al., 1995). Nei paragrafi seguenti esaminerò alcuni dei dimorfismi che sono stati identificati nell'ipotalamo dell'uomo.

Il nucleo soprachiasmatico

Il nucleo soprachiasmatico (SCN) è considerato l'orologio dell'encefalo in quanto è una struttura coinvolta nella regolazione dei cicli circadiani e nei cicli riproduttivi (Hastings 1998). Un primo dimorfismo che è stato riportato riguarda la forma di questo nucleo, infatti esso si presenta con forma allungata nelle femmine, invece è più rotondeggiante nei maschi. Non ci sono variazioni per quanto riguarda il volume e il numero di cellule (Hofman e Swaab 1991). Comparando il SCN di individui omosessuali maschi con quello di eterosessuali maschi si è dimostrata una marcata differenza. Negli omosessuali il SCN è più grande ed il numero dei neuroni a vasopressina è circa il doppio.

Nel SCN si è osservato un dimorfismo legato ai neuroni secernenti VIP (VIP vasoactive intestinal polypeptide). Lo studio è stato condotto su 43 soggetti in età compresa fra la 27 settimane di gestazione e i 30 anni utilizzando tecniche immunoistochimiche e morfometriche. Uno dei primi dati emersi è che i neuroni VIP iniziano ad evidenziarsi solo dalla 31° settimana di gestazione nella parte ventrolaterale e che solo più tardivamente comparivano nella parte centromediale. Il dimorfismo si manifesta con un aumento nel numero dei neuroni VIP nei soggetti maschi e questo si collega con un possibile ruolo di questo neuropeptide nel controllo del comportamento sessuale e riproduttivo (Swaab et al. 1994).

Nel corso della vita, il numero dei neuroni a VIP non cambia in modo significativo nelle donne; al contrario, negli uomini, a partire da 40-50 anni il loro numero (che nei giovani è circa il doppio rispetto alle donne di pari età) subisce un rapido. È stata anche trovata una correlazione fra neuroni a VIP nel SCN e malattia di Alzheimer. Infatti, in seguito a ricerche condotte su un campione di 21 soggetti affetti da malattia di Alzheimer e 46 soggetti di controllo, è stato visto che nelle donne affette da malattia di Alzheimer si è osservata una drastica diminuzione del numero dei neuroni VIP anche in soggetti di età inferiore ai 65 anni (Zhou et al 1995).

Il nucleo sopraottico e il nucleo paraventricolare

I nuclei ipotalamici sopraottico (SON) e paraventricolare (PVN) contengono neuroni sintetizzanti arginina-vasopressina e ossitocina. L'azione ormonale della arginina vasopressina include:

- regolazione del volume plasmatico e della osmolarità (a livello sistemico)
- promuove la glicogeno lisi (nel fegato)
- regolazione della temperatura corporea
- della pressione sanguigna
- dello sviluppo cerebrale

- regolazione dei ritmi circadiani e come modulatore nei processi della memoria (a livello cerebrale)

L'ossitocina è importante:

- nelle fasi della lattazione;
- durante il parto;
- svolge anche una azione per quanto riguarda il comportamento materno,
- nei processi di apprendimento e di memorizzazione.

Variazioni dei livelli ematici di queste ormoni si sono riscontrate nella specie umana anche in altre situazioni, infatti è stato dimostrato anche un aumento dell'ossitocina durante l'atto sessuale sia nell'uomo che nella donna e un decremento dell'ossitocina durante patologie legate al comportamento alimentare.

Ishunina e Swaab (1999) hanno approfondito lo studio di questi nuclei nell'uomo misurando le dimensioni dei neuroni secernenti AVP (arginina-vasopressina) e OT (ossitocina). Essi hanno misurato i valori minimi e massimi dei diametri dei neuroni magnocellulari che sono state identificate utilizzando anticorpi contro una proteina precursore dell'AVP e con anticorpi monoclonali per l'ossitocina. La dimensione dei neuroni magnocellulari del SON e del PVN è una significativa misura della loro attività, si è dimostrato infatti che vi è una attivazione sesso-dipendente dei neuroni del SON e del PVN che varia a seconda dell'età. I risultati hanno evidenziato che il diametro dei neuroni ad AVP è più grande negli uomini che nelle donne (individui inferiori ai 50 anni). Nelle donne con età superiore ai 50 anni le dimensioni delle cellule a AVP sono maggiori che nelle giovani donne e negli uomini con età superiore ai 50 anni. In tutte le 4 classi di età considerate in questa ricerca non si sono evidenziate differenze significative nel volume dei nuclei. Non si sono viste differenze sessuali o età dipendenti nei neuroni a OT che sono presenti negli stessi nuclei.

Quanto osservato nei neuroni AVP riguardo alle differenze sessuali può avere varie implicazioni; i dati morfometrici e la letteratura riguardante gli animali da esperimento concordano con il fatto che i livelli plasmatici di AVP sono più alti sia nei ratti che negli uomini, che l'azione pressogena determinata dalla AVP sia più marcata nei ratti maschi che nelle femmine (non in periodo estrale) e che la risposta antidiuretica sia più accentuata nei maschi. Ci sono numerosi fattori che possono contribuire alle differenze nei neuroni AVP. Alcuni studi dimostrano che la secrezione di AVP è influenzata dall'azione di ormoni steroidei circolanti, in particolare estrogeni, e che i livelli plasmatici di AVP variano durante il ciclo estrale nel ratto, durante il ciclo mestruale nella donna e dopo gonadectomia nei ratti. Come indicato dai dati sopra esposti, nelle donne in età postmenopausale, quando cioè si osserva una drastica diminuzione dei livelli di estrogeni, si manifesta un aumento dell'attività dei neuroni a AVP. Si pensa che gli estrogeni agiscano inibendo la produzione di AVP. Si è quindi indagato sul il ruolo dei recettori alfa e beta degli estrogeni del nucleo sopraottico e si è dimostrato che esistono notevoli differenze fra uomini e donne (Ishunina et al. 2000). Si ipotizza che l'attivazione dei neuroni AVP durante l'avanzare dell'età, e della sua conseguente azione per quanto riguarda l'ipertensione arteriosa e altri disturbi cardiovascolari sia un meccanismo compensatorio alla diminuita responsività all'AVP nel rene del soggetto anziano.

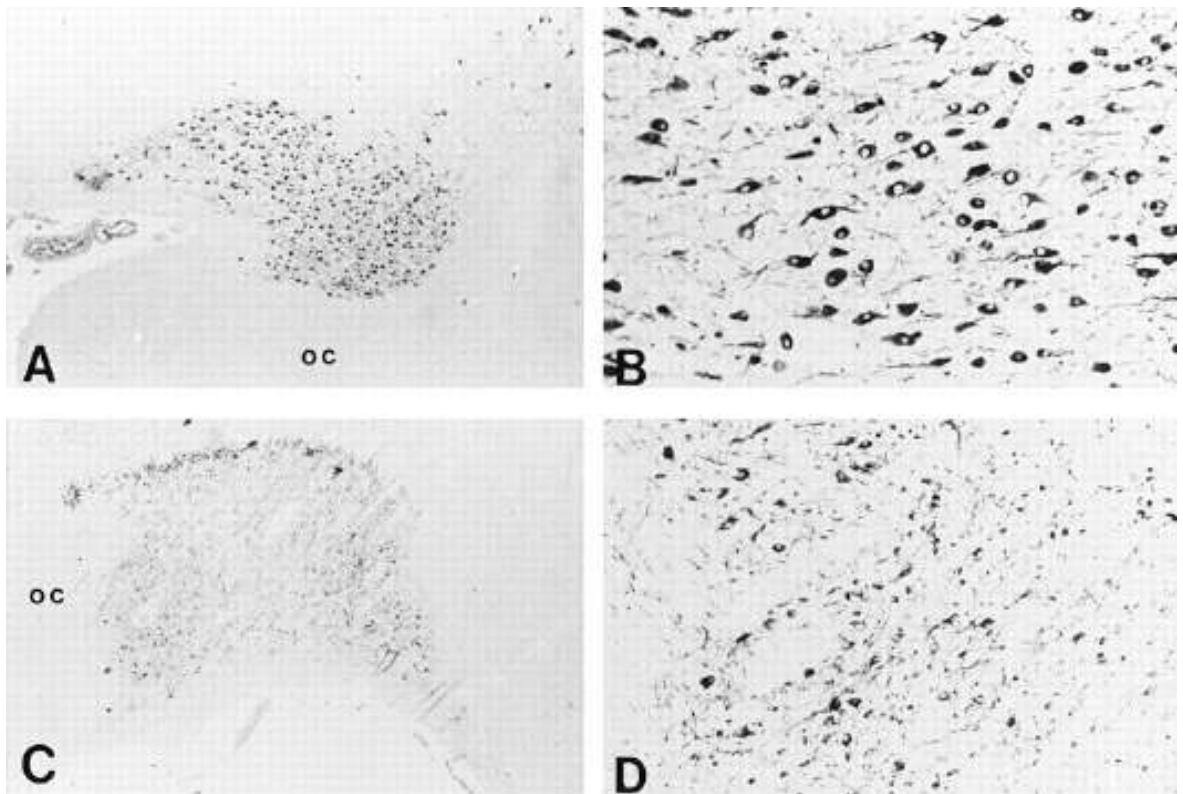


Fig. 7. Differenze sessuali nella distribuzione e nella dimensione dei neuroni a vasopressina nel nucleo supraottico. A-B Uomo, C-D Donna; Da Ishunina e Swaab, 1999.

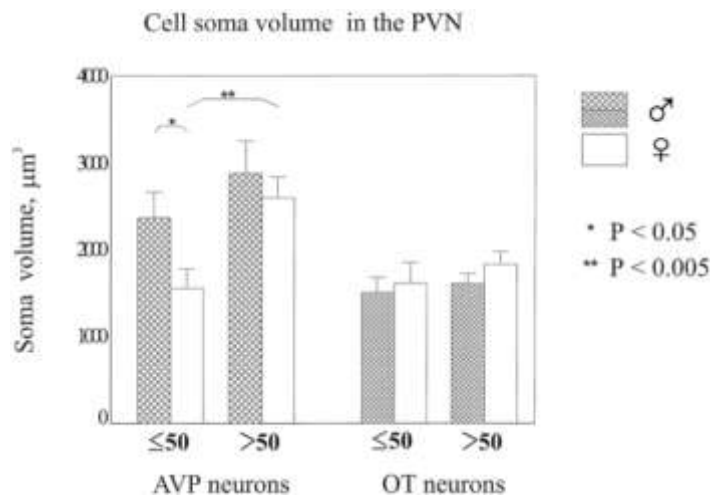


Fig. 8. Dimensioni dei neuroni a vasopressina (volume) nel nucleo paraventricolare di uomini e donne inferiori o superiori ai 50 anni. Si noti il dimorfismo nel volume presente nei giovani con la tendenza all'annullamento negli anziani, ove, nel sesso femminile l'incremento è molto più marcato che negli uomini. Da Ishunina e Swaab, 1999.

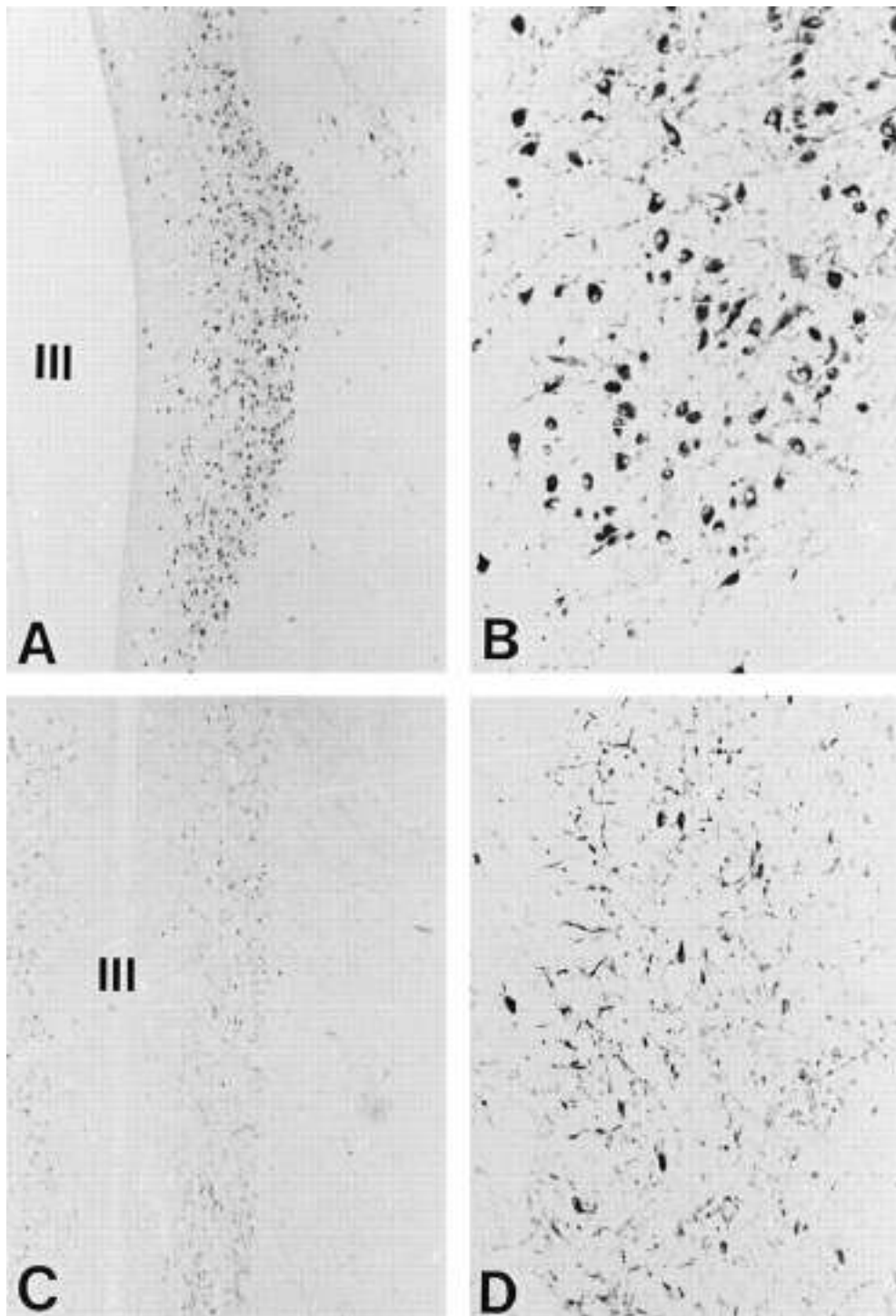


Fig. 9. Differenze sessuali nella distribuzione e nella dimensione dei neuroni a vasopressina nel nucleo paraventricolare. A-B Uomo, C-D Donna; Da Ishunina e Swaab, 1999.

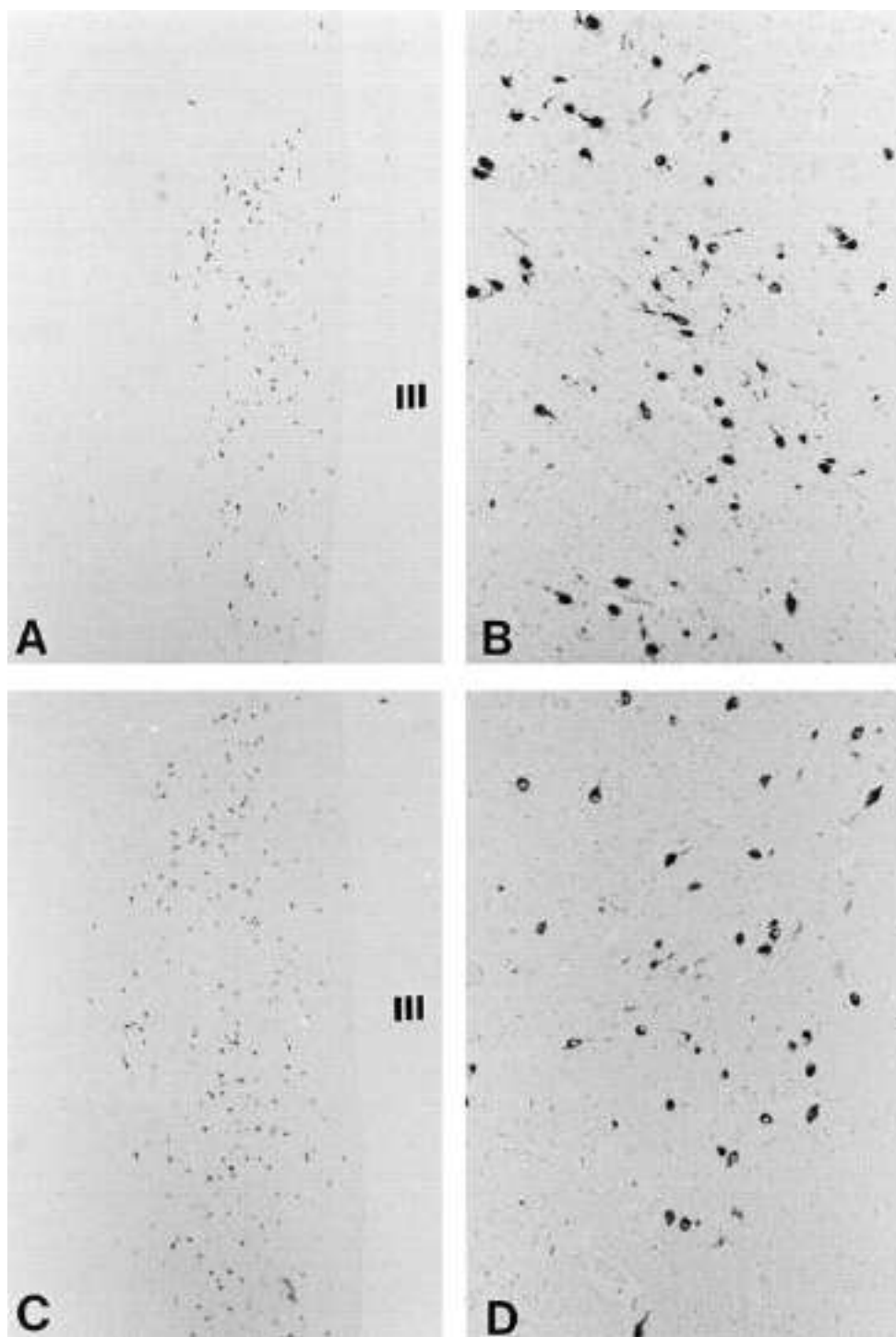


Fig. 10. Distribuzione dei neuroni a ossitocina nel nucleo paraventricolare. A-B Uomo, C-D Donna. Si noti la mancanza di dimorfismo nella distribuzione di questo *markers* dei neuroni magnocellulari. Da Ishunina e Swaab, 1999.

Il nucleo ventromediale

I neuroni del nucleo ventromediale (VNM) hanno una attività metabolica strettamente legata con l'età e il sesso. Il VMN dei vertebrati superiori è coinvolto in diversi comportamenti inclusi i comportamenti riproduttivi. Nei ratti e nelle lucertole è stato dimostrato anche un dimorfismo strutturale. Con questi presupposti si è cercato di studiare se anche nell'uomo esistesse un dimorfismo di questa struttura; in particolare si è analizzata l'estensione dell'apparato del Golgi (GA) in quattro classi di soggetti divisi per sesso ed età (M < 50 anni, M > 50 anni, F < 50 anni e F > 50 anni). Il rapporto fra GA e dimensione

cellulare era 34% più grande nelle giovani donne che nei giovani uomini maschi ed era 25% più grande negli uomini con più di 50 anni che negli uomini con meno di 50 anni. Secondo gli autori questi dati suggeriscono che nella nostra specie gli androgeni giocano un ruolo inibitorio circa l'attività metabolica nei neuroni del VMN (Ishunina et al. 2001).

L'area preottica

In tutti i vertebrati che sono stati fin'ora studiati (per una rassegna bibliografica vedi Panzica et al., 1995, 1996, 2001) si sono evidenziati gruppi di neuroni sessualmente dimorfici nell'area preottica. Questa regione, ed in particolare il nucleo preottico mediale sembrano direttamente coinvolti nel controllo del comportamento copulatorio maschile (Panzica et al., 1996).

Swaab e Fliers nel 1985 hanno, per la prima volta, descritto l'esistenza di un gruppo di cellule sessualmente dimorfico nell'area preottica della nostra specie. Essi hanno dimostrato che negli uomini questo nucleo ha un volume che è 2.2 volte maggiore che nelle donne e contiene circa il doppio di cellule. Esso è stato denominato SDN-POA (sexually dimorphic nucleus of the preoptic region) per omologia con il

SDN presente nel nucleo preottico mediale del ratto (Gorski et al., 1978); in un successivo lavoro Hofmann e Swaab (1991) ne hanno ridefinito dimensioni forma e confini. Il suo significato funzionale non è noto ma si presume sia implicato nel controllo del comportamento sessuale maschile. Per questo nucleo non si sono notate differenze di volume o di numero di cellule fra omosessuali ed eterosessuali maschi.

Sempre nell'area preottica, Allen et al (1989) hanno individuato altri 4 gruppi cellulari che hanno denominato INAH (Interstitial Nuclei of the Anterior Hypothalamus) a cui hanno assegnando anche un ordine numerico (da 1 a 4 in direzione lateromediale).

Uno studio completo dei 4 nuclei interstiziali dell'ipotalamo anteriore (INAH) è stato eseguito da Byne e al (2000). In questo studio ci è avvalsi del supporto tecnologico di computer per l'analisi dell'immagine e di software per la stima del volume totale, numero e significato neurologico di ciascun INAH.

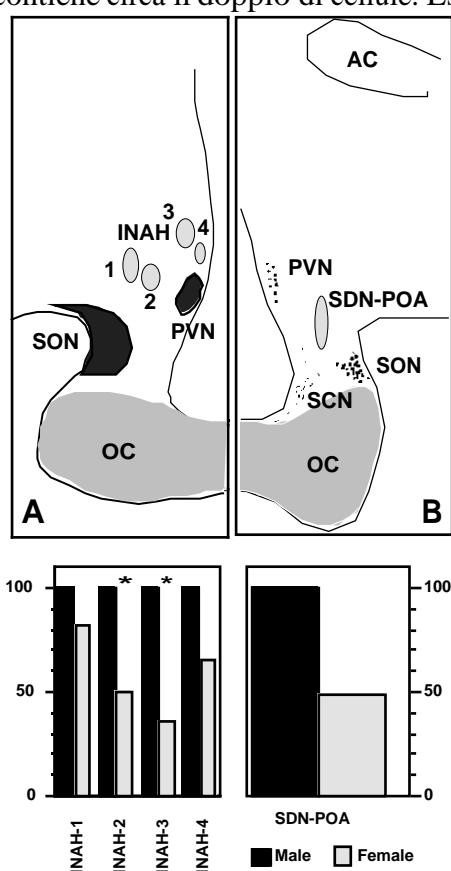


Fig.11. Il nucleo sessualmente dimorfico dell'ipotalamo nell'uomo secondo Swaab e Fliers (a destra), ed i nuclei interstiziali secondo Allen et al. (a sinistra). In basso sono riportati i valori misurati nei due lavori (volume nel maschio=100), da Panzica et al. 1995.

La condizione di sieropositività al virus del AIDS (HIV+) influisce sul volume del INAH1, infatti questo risulta più grande del 8% in soggetti uomini e donne eterosessuali HIV + (Byne et al. 2001). In condizioni normali il volume di INAH 2 il volume risulta essere circa il doppio negli uomini rispetto alle donne. La causa di questa differenza sembra imputabile a cause ormonali infatti si è visto che analogo aumento di dimensioni si osserva in donne con un alto livello di ormoni mascolinizanti circolanti. A livello del INAH 3 si è

riscontrato uno spiccato dimorfismo: infatti i maschi dimostrano un volume triplo rispetto alle femmine e un maggior numero di neuroni (Byne et al 2000). Nessun dimorfismo è stato riscontrato per INAH 4.

Il nucleo del rafe mediano

I gruppi di cellule serotoninergiche denominati da B1 a B9 sono situati nella parte inferiore del mesencefalo, nel ponte e bulbo. La maggioranza di questi gruppi cellulari occupa la linea mediana del tronco cerebrale ("zona-sutura" = "rafe") e sono pertanto denominati nuclei del rafe. I nuclei del rafe B1 (nucleus pallidus) e B2 (nucleus obscurus) sono situati nel midollo allungato, B3 (nucleus magnus) al limite tra midollo allungato e ponte, B5 (nucleus pontis) nel ponte e B7 (nucleus dorsalis) nel mesencefalo. I gruppi cellulari B6 e B8 (nucleo centrale superiore di Bechterew) sono posti nel tegmento del ponte e del mesencefalo. Il sistema serotoninergico analogamente a quello noradrenergico presenta proiezioni ascendenti e discendenti. Le principali proiezioni serotoninergiche sono dirette al sistema limbico, alla formazione reticolare e al midollo spinale. Esiste stretta correlazione con il locus coeruleus il più cospicuo centro noradrenergico. Il fascio ventrale ascendente origina dai gruppi cellulari B6, B8 e B7; decorre ventralmente attraverso il tegmento del mesencefalo e lateralmente attraverso l'ipotalamo prima di suddividersi nei fasci del fornice e del cingolo. I gruppi cellulari B6, B8 e B7 sono connessi mediante sinapsi con: nucleo interpeduncolare e sostanza nera nel mesencefalo, nuclei abenulari, piccoli subnuclei talamici e nuclei ipotalamici nel diencefalo, nuclei settali e bulbo olfattivo nel telencefalo. Esistono estese proiezioni ad altre regioni limbiche quali ippocampo, subiculum e corteccia della circonvoluzione del corpo calloso ed entorinale e connessioni con lo striato e la neocorteccia frontale. Il fascio ascendente dorsale connette i gruppi B3, B5 e B7 a mezzo del fascicolo longitudinale dorsale con la sostanza grigia mesencefalica intorno all'acquedotto di Silvio e l'area ipotalamica posteriore. Inoltre le fibre serotoninergiche proiettano nel cervelletto e nel midollo spinale. Esistono anche numerosi collegamenti con la formazione reticolare che si correlano con osservazioni sui meccanismi serotoninergici del sonno.

Il nucleo del raphe mediano è il più grande dei nuclei del raphe nell'ambito dell'encefalo umano e del sistema serotoninergico. I nuclei serotoninergici sono implicati nella regolazione delle scariche di potenziali, nel controllo delle emozioni e del comportamento aggressivo, sessuale e riproduttivo. Per quanto riguarda il dimorfismo di questo sistema nell'uomo, Cordero et al (2000) hanno condotto uno studio su soggetti in età perinatale per quantificare eventuali variazioni di numero e di tipologia (cellule ovoidi fusiformi e multipolari) in preparati sottoposti ad impregnazione argentea secondo il metodo di Golgi-Cox o colorati con il metodo di Nissl. Sono state così evidenziate differenze sessuali sia nel numero delle cellule del rafe mediano (numero superiore nelle femmine), sia nella tipologia (nei maschi le cellule multipolari e le cellule di glia sono più grandi, ma nelle femmine hanno più dendriti).

Il nucleo di Onuf del midollo spinale.

Come già accennato in precedenza, esistono gruppi di muscoli che sono fortemente dimorfici nella nostra specie e negli altri mammiferi. Questi gruppi di muscoli sono quelli che costituiscono la muscolatura del pene, l'organo copulatore del maschio che si abbozza nel corso della vita fetale anche nella femmina, ma si atrofizza e non si sviluppa dando origine al clitoride.

Nei roditori è stato possibile evidenziare, attraverso l'uso di traccianti retrogradi, la posizione, il numero e le caratteristiche di tipologia cellulare dei motoneuroni che innervano la muscolatura del pene. Essi sono raggruppati nella regione sacrale del midollo spinale in tre nuclei:

SBN nucleo spinale del muscolo bulbo cavernoso

DNL nucleo dorso laterale (che innerva i muscoli ischiocavernosi)

RDLN nucleo dorso laterale posteriore

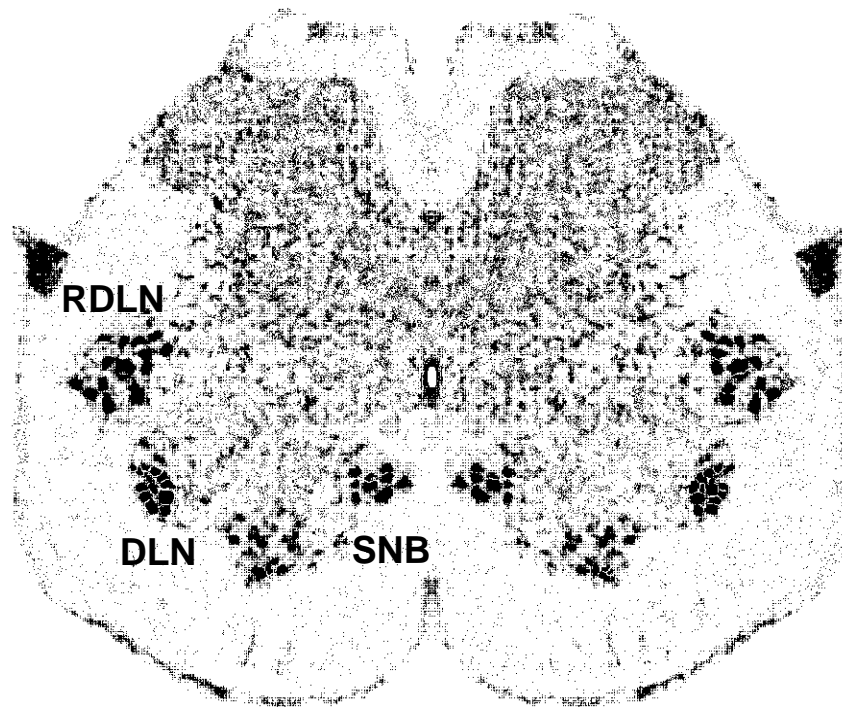


Fig. 12. Nuclei che controllano la muscolatura del pene e della regione perineale nel ratto (da Panzica et al. 1995).

In condizioni normali il SBN e i muscoli ad esso collegati sono assenti nella femmina, ma invece il DNL è presente anche nelle femmine anche se contiene un numero minore di neuroni che nel maschio. Questo sembra sia dovuto al fatto che gli androgeni agiscono direttamente sui muscoli prevenendone la degenerazione (Breedlove e Arnold, 1980, 1981; Cooke et al., 1998). Nell'uomo, anche se una fine definizione anatomica corrispondente al modello animale non è stata ancora attuata, l'analogo gruppo di neuroni è stato denominato nucleo di Onuf: esso è costituito da un gruppo di cellule localizzate principalmente nel corno anteriore del secondo segmento sacrale del midollo spinale (Mannen, 2000). Questo gruppo di neuroni ha uno spiccato dimorfismo legato al fatto che, come nel modello sperimentale, i muscoli innervati sono presenti solo nel maschio. Si è anche dimostrato che gli androgeni svolgono un ruolo cruciale nello sviluppo di questo dimorfismo. La loro assenza determina, nel sesso femminile, la morte cellulare dei neuroni differenziatisi nel corso dello sviluppo. Questi effetti ormonali non avvengono in modo diretto sulle cellule nervose, ma sono favoriti dagli stimoli derivanti dalle fibre della muscolatura striata della zona perianale che secernono un fattore trofico denominato CNTF (Ciliary Neurotrophic Factor) Questi effetti sono mediati dalla trasformazione degli androgeni in estrogeni per azione dell'enzima aromatasi.

Nel nucleo di Onuf è stata anche osservata la presenza il p75NGFR (uno dei recettori per NGF), che è al contrario presente in bassi livelli nei motoneuroni analoghi dei soggetti femmina. I risultati di questi studi evidenziano che i neuroni del nucleo di Onuf per l'uomo e i suoi omologhi nuclei nel ratto differiscono dalla maggior parte dei motoneuroni somatici in quanto essi esprimono il p75NGFR fin dalle prime fasi della vita neonatale (Koliatsos e al. 1994)

Al di fuori del nucleo di Onuf, misurazioni delle aree cellulari di motoneuroni spinali umani hanno evidenziato una maggiore dimensione nei soggetti maschi che nelle femmine, ma il loro numero era pressochè lo stesso (Yuan et al. 2000). Sono anche state evidenziate

differenze sessuali legate all'età, la sostanza grigia del midollo spinale diminuisce, nel corso della vita, maggiormente nell'uomo, mentre la sostanza bianca ha analogo comportamento nella donna (Yuan et al. 1999).

Sono anche stati dimostrati dimorfismi degli assoni del tratto laterale corticospinale a livello L1; infatti, l'analisi di 37 cadaveri (24 maschi e 13 femmine) ha dimostrato differenze di forma e numero in relazione al sesso e all'età: gli assoni appaiono leggermente più tondeggianti nei e si riscontra anche un sensibile calo numerico con l'età nei maschi ma non nelle femmine (Zhou et al. 2000).

DIERGISMO SESSUALE: DIFFERENZE FUNZIONALI TRA I SESSI

Eterogenità chimica del cervello umano.

Con l'utilizzo della fMNR si può valutare la distribuzione tissutale di un certo numero di metaboliti. In un recente studio, Grachev et al (2000) hanno misurato le concentrazioni su soggetti viventi di metaboliti (N-acetilspartato, colina, glutammato, glutamina, GABA, inositolo, glucosio e lattato) in alcune regioni anatomiche (talamo e cingolato, insula, corteccia sensorimotoria, corteccia prefrontale dorsolaterale e corteccia fronto-orbitale) dell'emisfero sinistro. L'indagine è stata condotta su un campione di 19 soggetti in un fascia di età compresa fra i 19 e 31 anni.

I risultati hanno confermato una sostanziale eterogeneità chimica nelle diverse aree anatomiche del cervello umano; le concentrazioni totali di metaboliti infatti erano maggiormente elevate nelle regioni prefrontali mentre nessuna delle altre regioni cerebrali in esame ha evidenziato discordanze rilevanti. Gli Autori confermano anche l'esistenza di differenze legate sia al sesso che nelle diverse fasce d'età; le donne hanno evidenziato una maggiore concentrazione dei metaboliti (+9%) nella corteccia sensorimotoria e nella regione orbitofrontale della corteccia rispetto agli uomini (Grachev et al. 2000).

Altri dati sul metabolismo cerebrale si sono avuti da una indagine mediante PET eseguita in 61 soggetti adulti in cui si è analizzato il metabolismo cerebrale di glucosio in alcune zone. Le differenze riscontrate fra uomini e donne sono che negli uomini è dimostrato un maggiore metabolismo nelle regioni temporali-limbiche e nel cervelletto e un relativamente basso metabolismo a livello della regione del cingolato. Questi risultati fanno pensare che differenze nei sessi fra processi cognitivi ed emozionali possono avere un substrato biologico (Gur et al. 1995)

Anche un altro esame eseguito mediante PET e utilizzando 18F-fluorodeossiglucosio ha evidenziato un aumentato metabolismo nel lobo temporale e a livello cerebellare nelle donne (Volkow et al. 1997). A distanza di 4-6 settimane sullo stesso campione è stato riprodotto il test e significative sono state solo le differenze riscontrate a livello cerebellare.

Diergismi neurotrasmettitoriali

Nell'uomo, gli studi di neurotrasmissione funzionale in vivo sono molto recenti, infatti, solo con l'avvento di nuove strategie della tomografia ad emissioni di positroni è stato possibile studiare differenze di genere nella sintesi dei neurotrasmettitori centrali. Nei modelli animali differenze sessuali sono state studiate e individuate in diversi sistemi neurotrasmettitoriali. Tra questi riassumo di seguito le più importanti unitamente agli scarsi dati disponibili nell'uomo.

Il sistema colinergico è diergico nei roditori. Infatti, l'enzima colina-acetiltransferasi (ChAT) è più sensibile (in termini di riduzione percentuale dell'attività enzimatica) all'azione di composti inibitori o promuoventi l'azione enzimatica nei ratti femmina rispetto ai ratti maschi.

Nell'uomo sono state riportate differenze per i recettori muscarinici dell'acetilcolina (Yoshida et al. 2000). Lo studio, condotto mediante PET e usando 11C-NMPB come

tracciante, ha evidenziato una correlazione fra sesso, età e dose di tracciante. Si è osservato che vi è una maggiore distribuzione di rNMPB nelle donne piuttosto che nei maschi e che questa declina più velocemente nelle donne al crescere dell'età.

Anche il sistema serotonergico presenta diergismo. Nishizawa et al.(1997) hanno condotto uno studio utilizzando la PET e ¹¹C-metil-triptofano come tracciante, in un campione di 15 soggetti (8 maschi e 7 femmine) di età compresa tra 18 e 35 anni, sia in condizioni basali e sia dopo deplezione acuta di triptofano, il precursore principale della serotonina. Il risultato di tale studio ha evidenziato una sintesi di serotonina significativamente più elevata (+ 53%) in soggetti di sesso maschile rispetto ai soggetti di sesso femminile. Ulteriori studi dovranno essere condotti per capire se questi dati correlano con la più elevata incidenza di disturbi depressivi nel sesso femminile. Essi sono inoltre in apparente contrasto con gli studi microscopici che hanno dimostrato una maggiore quantità di cellule a serotonina nella donna.

Differenze sessuali nella percezione del dolore

Anche per quello che riguarda la percezione del dolore gli studi effettuati sia in animali sia nell'uomo hanno evidenziato differenze legate al sesso. Le donne risultano più sensibili degli uomini agli stimoli nocicettivi inclusi quelli che provengono da organi interni. A questa maggiore sensibilità nelle donne si aggiunge anche il fatto che le donne vanno incontro con maggiore frequenza a disturbi in cui il dolore è una componente importante. Le differenze di percezione del dolore sono anche legate all'età, alla sede da cui proviene lo stimolo doloroso e a molti altri fattori (quali ad es la componente psicologica, un eventuale stato di malattia riconosciuta, lo stato nutrizionale ecc.) (Berkley 1997), in ogni caso le differenze individuali sono fortemente implicate nella percezione stessa del dolore.

Anche alcune sostanze esogene sono in grado di determinare differenze di percezione del dolore con modalità differenti nei due sessi. Fra questi sono da citare gli ormoni steroidei. Da recenti scoperte si evince anche che gli estrogeni possono influenzare la risposta cardiovascolare e neuronale rispetto al trauma e di instaurare una percezione nocicettiva differente nelle femmine rispetto ai maschi. Studi sugli oppioidi dimostrano come queste sostanze risultano più efficaci nelle giovani donne che negli uomini adulti (questi dati sono stati ricavati da un campione di pazienti sottoposto ad estrazione dentale) seppur siano somministrati a dosi lievemente inferiori.

Analizzando immagini cerebrali di soggetti sottoposti a stimoli dolorosi si vede come molte zone siano interessate, questo può far pensare che maschi e femmine adottino differenti strategie per ridurre il dolore (vedi figura 5). Molti studi hanno riscontrato come il dolore possa variare durante le diverse fasi del ciclo mestruale. Il significato clinico di questi studi è ancora in corso e meritevole di ulteriori approfondimenti (Berkley 1997)

Dimorfismi cerebrali e linguaggio

Le aree del linguaggio furono localizzate per primi da due clinici, Broca nel 1861 e Wernicke nel 1874, esse sono lateralizzate e nel 95% almeno dei soggetti si ha la prevalenza dell'emisfero sinistro, prevalenza che raggiunge il 99% nei soggetti destrimani. Nei soggetti mancini, l'emisfero sinistro è dominante in circa il 60% dei casi; si ritiene che in alcuni di essi esista una rappresentazione bilaterale delle aree del linguaggio. Fino ad oggi è stato impossibile identificare neuroni o sinapsi specifici propri delle aree del linguaggio nell'emisfero dominante.

L'area (sensoriale) di Wernicke è situata nella circonvoluzione temporale superiore tra la corteccia uditiva primaria ed il giro angolare; l'area del linguaggio di conversione audiovisiva si situa nel giro angolare. Le aree del linguaggio sono localizzate in prossimità delle corrispondenti cortecce primarie della neocorteccia. L'area di Broca è posta nel lobo frontale, rostralmente alla corteccia motoria primaria. L'area di Wernicke si situa tra le

cortecce primarie, uditiva, visiva e sensoriale in altre parole tra la circonvoluzione temporale trasversa, la corteccia visiva e la circonvoluzione postcentrale.(Kretschmann e Weinrich 1986)

Per quanto riguarda i dimorfismi cerebrali, in uno studio condotto da Kansaku et al (2000) si è visto che le funzioni linguistiche sono più rappresentate nell'emisfero sinistro nel maschio e meno nella femmina. Nel corso di questo studio si sono ottenute delle immagini con la risonanza magnetica che mettevano in evidenza le aree deputate al linguaggio nel momento in cui si soggetti ascoltavano una storia letta ad altavoce. Si è evidenziata una lateralizzazione a sinistra nei maschi ma non nelle femmine a livello del giro temporale superiore e medio. Ne deriva che le femmine userebbero maggiormente il lobo temporale posteriore bilateralmente durante i processi linguistici di quanto invece succeda nei maschi. Analizzando, anche su cadavere, le dimensioni delle aree associate al linguaggio (Wernicke e Broca) si è visto che queste regioni sono significativamente più grandi nelle femmine che nei maschi; questi risultati spiegano in parte quanto già evidenziato circa le migliori capacità verbali delle donne (Harasty et al.1997). Con l'utilizzo della fMRI Shaywitz et al. (1995) hanno evidenziato una differenza tra i due sessi. Gli individui (19 maschi e 19 femmine destrimani) sottoposti a prove ortografiche (riconoscimento di lettere), fonologiche (rime) e semantiche (categorie semantiche) hanno mostrato una attivazione selettiva nel giro frontale durante le prove fonologiche nei maschi; nella stessa prova nelle donne l'area interessata era più estesa e comunque non sovrapponibile a quella maschile. In particolare si è identificata una regione unicamente associata con i procedimenti ortografici (estriate ES); una seconda regione identificata come IFG vicino all'area 44-45 di Brodmann è risultata essere attivata nelle prove parlate e quando erano richieste decisioni fonetiche. L'attivazione della zona IFG era lateralizzata a sinistra nei maschi e bilateralmente nelle femmine e l'attivazione della ES era bilaterale nei due sessi.

Anche per la dislessia (difficoltà nella lettura) si può ipotizzare una differenza fra i sessi. Innanzitutto da dati epidemiologici si ha che nei soggetti maschi questo disturbo ha una incidenza maggiore, lo stesso dato lo si è ottenuto anche con indagini dal vivo e con esame autoptico. Nei soggetti maschi si è evidenziata una anomalia citoarchitettica definita microdisgenesia ovvero cluster di neuroni a posizionamento anomalo predominanti nello strato molecolare dell'emisfero di sinistra. Nelle femmine dislessiche queste anomalie erano rare e non lateralizzate a sinistra.

Differenze sessuali in relazione alle capacità cognitive.

In questo paragrafo prenderò in considerazione come eventuali differenze sessuali negli uomini e nelle donne possono spiegare diversità nelle performance nel campo delle capacità cognitive, linguistico-verbali, matematiche ecc.

Uno dei metodi per evidenziare queste differenze è stato di vedere se ci fossero correlazioni fra volume cerebrale e quoziente intellettivo; a questo proposito è da citare il lavoro di Reiss et al (1996) che hanno condotto un'analisi volumetrica di immagini acquisite con MRI ad alta risoluzione (HR-MRI) in un campione di 85 soggetti (64 femmine, 21 maschi) di età compresa tra i 5 e 17 anni; si evidenziava un volume cerebrale del 10% più elevato nei soggetti maschi. L'incremento della sostanza corticale veniva individuato come principale responsabile del maggiore volume cerebrale nei maschi supportando l'ipotesi delle differenze nel volume encefalico possano almeno in parte ascrivere, sotto il profilo morfometrico, a differenze della densità neuronale. Possibili correlazioni tra volume cerebrale e Q.I. sono state analizzate mediante analisi statistica, utilizzando l'età come variabile indipendente, per determinare quale delle tre variabili morfometriche (volume della sostanza grigia, volume della sostanza bianca e volume del CSF) avrebbe predetto significativa varianza del Q.I. in un subcampione di 69 soggetti (57 femmine e 12 maschi) per i quali erano disponibili dati specifici. Scartati i dati legati a fattori determinati dall'età e

dal sesso, solo il volume della sostanza grigia era in grado di predire una modesta ma significativa (15%) variazione del Q.I.

Le correlazioni tra volume dell'encefalo e Q.I. appaiono tuttavia di gran lunga più complesse e non semplicisticamente riducibili alle sole specificazioni neuroanatomiche e morfometriche. Infatti studi su soggetti con patologie neurogenetiche (ad es. con sindromi NF-1, X-fragile) associate ad aumento della massa cerebrale sottendono più complesse interazioni tra morfometria encefalica e disturbi cognitivi. In particolare studi di HR-MRI hanno evidenziato in vivo nell'uomo meccanismi di sviluppo eterocrono (maturazione di differenti lobi cerebrali a tempi diversi) della corteccia cerebrale indicando un incremento della sostanza grigia, maggiore del sesso maschile rispetto a quello femminile dall'età infantile all'adolescenza, e una riduzione post adolescenziale della sostanza grigia durante il periodo di presunto aumento della mielinizzazione.

Sebbene sia consolidata la consapevolezza di una equivalenza di performance tra uomini e donne, i test intellettivi confermano questo dato generale, ma si riconoscono delle differenze ad es. nell'orientamento spaziale e nei lavori matematici dove i maschi hanno migliori risultati (De Couten -Myers 1999)

Grazie all'utilizzo della realtà virtuale si è studiato il meccanismo della navigazione (pilotaggio) per capire i fattori e il lavoro neurale che lo supporta. Le indagini hanno evidenziato un fattore legato all'età e al sesso nonché un parallelismo fra uomo e altri primati che è alla base del meccanismo neurale della navigazione (Maguire et al. 1999). In particolare si è visto che le zone interessate durante questo tipo di prove sono il giro occipitale mediale, regioni parietali laterali e mediali, il cingolato posteriore, il giro paraippocampale e l'ippocampo. Si è dimostrata una differenza sessuale in quanto nei maschi c'è attivazione dell'ippocampo sinistro e nelle femmine invece un interessamento della corteccia prefrontale destra e parietale destra (Gron et al. 2000).

La conferma di queste lievi differenze viene anche da un folto gruppo di ricercatori Nord americani ed europei che ha condotto indagini sull'argomento dell'orientamento spaziale. I risultati sono riassumibili con la conferma che gli uomini dimostrano migliori performance nelle prove spaziali es. nelle prove sulla capacità di ruotare una figura, sulla percezione del verticale ed orizzontale, sul ragionamento matematico. Le donne hanno dimostrato maggiori capacità nella fluenza linguistica, nella velocità di percezione, nella memoria verbale e in prove motorie che riguardano fini motivanti (ad es. quelli che si eseguono durante il ricamo). Da questi riscontri si è cercato di trovare una correlazione fra funzioni cognitive e dimorfismi sessuali cerebrali. Al momento però non è stata identificata nessuna zona anatomica che possa essere considerata responsabile di queste differenze (Kimura, 1996).

Uso preferenziale della mano destra.

La maggior parte delle persone è destrimano ma una buona parte usa per alcune azioni anche la mano sinistra. Partendo da questa osservazione si è cercata la correlazione anatomica e funzionale dell'evento. Si è riscontrato che nei maschi destrimani la Scissura di Rolando è molto più profonda nell'emisfero di sinistra che in quello di destra; questa asimmetria diminuisce con l'aumento dell'uso indifferente dell'altra mano. Il 62% dei soggetti maschi mancini presenta invece presenta lo stesso tipo di asimmetria (scissura più profonda a sinistra). Nelle femmine sia mancine che non, non si è riscontrata alcuna significativa asimmetria. Avendo riscontrato questa asimmetria solo nei maschi destrimani se ne deduce una differenza sessuale nella organizzazione della corteccia deputata ai movimenti della mano.(Amunts et al. 2000). Sempre con riferimento al mancinismo, da uno studio di Burke et al (1994), si è osservata che nei soggetti maschi che usavano con una maggiore frequenza la mano destra vi era una zona dello splenium più ampia (Wiesniewski 1998)

Prove di memoria

Mediante utilizzo di fMRI si è studiata l'attivazione del tessuto cerebrale durante prove di memoria; la zona di attivazione corrisponde alla corteccia laterale prefrontale e alla corteccia parietale e al caudato in ambo i sessi. Il volume delle zone attivate aumentava con l'aumentare della difficoltà delle prove. In tutte e quattro le prove i maschi hanno mostrato una attivazione bilaterale mentre nelle donne si aveva attivazione prevalente a livello dell'emisfero di sinistra. Queste differenze funzionali secondo gli Autori sono imputabili o a diverse strategie per la soluzione dei problemi o al differente sviluppo embrionale delle aree corrispondenti (Speck et al. 2000).

DIFFERENZE SESSUALI E COMPORTAMENTO

Uno dei problemi più affascinanti collegati all'argomento del dimorfismo cerebrale è quello di correlare le differenze comportamentali tra i due sessi (e le loro eventuali alterazioni) con circuiti nervosi o aree identificabili morfologicamente e funzionalmente.

In questa sezione cercherò di riassumere alcune delle conoscenze che si hanno attualmente su questo argomento. Per questo motivo occorre chiarire in via preliminare le nostre conoscenze sulle modalità con cui i gli ormoni prodotti dalle ghiandole sessuali (steroidi sessuali) possono influenzare lo sviluppo del sistema nervoso così come il suo funzionamento.

Ormoni sessuali, sviluppo e differenziamento del sistema nervoso.

In questa parte prenderò in considerazione alcuni processi che si attuano durante la neurogenesi e lo sviluppo cerebrale e che possono essere utili per la comprensione dell'insorgenza del dimorfismo cerebrale. La maggior parte dei dati riportati deriva da studi fatti su modelli animali: per quanto riguarda l'uomo, al momento attuale, ci sono solo ipotesi.

Storicamente ha rivestito un ruolo dominante la teoria che gli androgeni svolgano un ruolo decisivo sia durante la differenziazione che nelle prime fasi di vita postnatale, influenzando la formazione e la morfologia dell'encefalo conseguente all'esposizione ad androgeni fin dalle prime fasi della vita. Gli androgeni attuerebbero una mascolinizzazione del sistema nervoso e conseguentemente anche del comportamento

Nella teoria classica della differenziazione sessuale encefalica un ruolo predominante spetterebbe alla "responsività" di talune strutture cerebrali agli androgeni e in particolare al testosterone che avrebbe un effetto *trigger* (quindi di iniziatore e non di unico modulatore) nella determinazione di un modello maschile di sviluppo neuronale. Di contro, la mancata azione del testosterone sul sistema nervoso centrale durante le fasi di sviluppo embrionale e fetale sarebbe responsabile della determinazione di un modello di tipo "femminile". Da questo discende che il cervello femminile sia tale per il mancato effetto ormonale determinato dall'assenza di androgeni o altri ormoni, il modello di sviluppo femminile viene quindi considerato come il sesso di base che può essere modificato dall'azione ambientale (stimoli ormonali, ma non solo). Nel corso dei processi di mascolinizzazione del sistema nervoso gli steroidi hanno effetto su una vasta gamma di meccanismi cellulari fra cui neurogenesi, morte cellulare, migrazione cellulare, formazione delle sinapsi, eliminazione delle sinapsi, e differenziazione cellulare (Cooke et al. 2000).

L'azione del testosterone si svolgerebbe tramite la sua conversione in sede locale nel suo metabolita aromatico estradiolo (che è anche il principale ormone prodotta dalla gonade femminile). Questa conversione avviene per effetto dell'enzima aromatasi che si trova particolarmente abbondante in alcune regioni dell'encefalo e specificatamente nel sistema limbico e nell'ipotalamo (Balthazart e Ball, 1998, Beyer, 1999). Le femmine in gravidanza producono alte quantità di estradiolo che passa la barriera placentale, ma che non

mascolinizza gli embrioni femminili in quanto risente dell'azione dell'alfafetoproteina (AFT) che legandosi agli estrogeni ne impedisce il passaggio attraverso la barriera ematoencefalica. Al contrario il testosterone che non si lega all'alfafetoproteina passa la barriera ematoencefalica e viene convertito dall'aromatasi in estradiolo (Krey et al., 1979).

A questo proposito, è bene ricordare quali siano i più importanti punti caratterizzanti dell'azione degli ormoni steroidei sul sistema nervoso dei vertebrati. Si ha dapprima:

- aumento del volume nucleare e modificazione delle dimensioni del volume nucleare a cui seguono
- rimaneggiamenti della struttura degli organuli citoplasmatici che sono correlati alla sintesi proteica (reticolo endoplasmatico granulare e complessi di Golgi);
- cambiamenti di livelli enzimatici a livello neuronale;
- modificazioni di forma e volume del corpo cellulare con conseguente variazione della sintesi di neurotrasmettitori e neuropeptidi;
- crescita dendritica con aumento e modificazioni dei circuiti sia efferenti che afferenti. Tutte queste modificazioni possono poi concretizzarsi con dei dimorfismi di forma e funzione di alcune aree cerebrali (vedi Panzica et al. 1995 per una rassegna bibliografica completa).

Nei neonati di sesso maschile il testosterone prodotto dai testicoli in epoca prenatale e perinatale avrebbe un ruolo essenziale nella mascolinizzazione irreversibile dell'encefalo e nella creazione di differenze strutturali encefaliche rispetto alle femmine. Nel caso della nostra specie, soggetti con disfunzioni ormonali congenite (alterata produzione di ormoni sessuali) in cui vi è una incompatibilità fra sesso genetico e somatico e identità sessuale sono il modello clinico che può risultare utile per la comprensione di questi meccanismi. (Kula e al.2000).

Recentemente, è stata introdotta una differente e per molti versi provocativa ipotesi, di cui iniziano ad emergere evidenze sperimentali significative, che si basa sul fatto che la differenziazione delle gonadi non si può ovviamente fondare su meccanismi di controllo ormonale di tipo steroideo, ma essenzialmente sul controllo da parte del genoma. L'ipotesi "genomica" suggerisce che alcuni geni (importanti per la differenziazione sessuale delle gonadi) possano esserlo altrettanto per quanto riguarda la differenziazione dei circuiti cerebrali (Arnold, 1996). Allo stato attuale vengono ipotizzate almeno due modalità differenti di regolazione dello sviluppo embrionale del sistema nervoso (che potrebbero anche convergere), da un lato l'azione del gene *SRY* dall'altro la funzione dei cosiddetti *imprinted genes*. (Gene *Mest*, *Peg3*) (Li et al. 1999). Entrambi questi geni sono di derivazione paterna. Il gene *SRY* fa parte di una famiglia che dà origine ad una serie di fattori trascrizionali (*LIM1*, *SF-1*, *WT-1*, *DAX-1* recettori di androgeni e proteine *HMG* del tipo *SRY* e *SOX-9*) la cui assenza può determinare alterazioni fenotipiche (sia somatiche, sia comportamentali) il cui studio, in futuro, potrà chiarirne l'esatto ruolo nel differenziamento dei circuiti nervosi.

Il gene *Peg 3* è un gene di derivazione paterna (androgenetico) espresso in numerose regioni del SNC e particolarmente nell'ipotalamo che produce una proteina con caratteristiche di sequenza e strutturali di probabile rilevanza funzionale nella trasduzione del segnale intraneurale. Il gene *Mest* anch'esso di origine paterna è espresso nell'ipotalamo e la sua funzione è la regolazione della crescita e del comportamento materno. Su studi condotti su topi si è visto un comportamento anomalo in quegli animali che esprimevano una mutazione di *Peg3* in particolare nel comportamento materno. Il circuito neuronale implicato nel comportamento materno è complesso e comprende una serie di stimoli provocati dalla visione e dal contatto con i piccoli. Alti livelli di *Peg3* si sono notati nei nuclei ipotalamici inclusa l'area mediale preottica, l'amigdala mediale, *BST*, l'ippocampo e il bulbo olfattivo (Li et al. 1999).

L'ipotesi genomica comunque non mette in ombra il ruolo fondamentale del testosterone come potente fattore morfogenetico nel SNC durante il corso dello sviluppo. Si tratta di stabilire se gli steroidi sessuali da soli possono spiegare tutti i diversi modelli sperimentali, oppure se devono essere considerati dei modulatori dell'attività dei geni predisposti.

Ormoni sessuali e SNC dell'adulto.

L'azione degli steroidi sessuali sul SNC e periferico non si esaurisce nel corso dello sviluppo pre- e postnatale, sono stati infatti dimostrati effetti a lungo e medio termine degli steroidi sessuali su tutti quei circuiti nervosi che esprimono recettori per estrogeni ed androgeni anche nella vita adulta.

Per quanto riguarda la nostra specie i dati a disposizione possono essere così riassunti:

- Effetti attivazionali transitori ed effetti organizzativi permanenti degli ormoni sessuali sono stati individuati nell'uomo.
- Elevati livelli di testosterone durante il secondo trimestre di vita prenatale sembrerebbero determinare un'accentuazione della lateralizzazione destra e della rappresentazione emisferica del linguaggio in soggetti di sesso femminile.
- Elevati livelli di androgeni in donne con sindrome CAH (esposizione a livelli inusuali elevati di androgeni) determinerebbero un aumento della frequenza di mancinità e dell'abilità di rappresentazione spaziale
- Viceversa esposizione prenatale a dietilstilbestrolo (DES) in individui di sesso maschile determinerebbe una riduzione delle funzioni centrali di lateralizzazione

Altri dati circa l'azione degli ormoni steroidi si sono avuti da studi clinici. In particolare si sono valutati gli effetti neuroprotettivi di estrogeni e progesterone sul SNC dopo trauma. Da dati ricavati dal *follow-up* di pazienti colpiti da patologia ischemica o traumatica si è notato come vi sia una minore suscettibilità a lesioni cerebrali post-ischemiche e post-traumatiche nella donna e il fatto è da ricondurre agli effetti degli estrogeni e progestinici circolanti. Il meccanismo con il quale il progesterone attua la neuroprotezione è multifattoriale e dipende anche dal tipo e dalla gravità della lesione riportata. Agli estrogeni sono imputati numerosi effetti fra cui quelli che preservano la funzione autoregolativa, un effetto antiossidante, un aumento dell'espressione del fattore antiapoptotico bcl-2 e l'attivazione della polimerizzazione dei microtubuli (Roof e Hall 2000). Il progesterone peraltro ha un effetto stabilizzante la membrana cellulare e inoltre riduce il danno causato dalla perossidazione lipidica; inoltre si ha neuroprotezione riducendo l'ipereccitabilità neuronale.

Come accennato in precedenza, la maggior parte degli effetti del testosterone dipende dalla sua aromatizzazione che avviene nel SNC ad opera dell'enzima aromatasi (P450-aromatasi) che per questo motivo è stato particolarmente studiato.

I ruoli in cui questo enzima può agire sono molteplici, ed in particolare:

- L'aromatasi è un enzima chiave nello sviluppo cerebrale. Nelle culture cellulari primarie di ipotalamo fetale si è visto che i neuroni maschili avevano una più alta attività aromatasica che quelli femminili. L'azione del testosterone porta anche ad un aumento delle dimensioni della cellula nervosa, della lunghezza del neurite e delle ramificazioni dei neuroni ipotalamici in cultura. L'attività aromatasica neuronale sembra essere sensibile agli effetti di induzione degli androgeni solo durante lo stadio terminale dello sviluppo fetale. Gli inibitori endogeni delle aromatasi inoltre svolgono un ruolo regolatorio. Dai risultati di questo lavoro si evidenzia come i neuroni ipotalamici sensibili all'azione degli ormoni sono coinvolti con effetti neurotrofici nella differenziazione cerebrale (Hutchinson et al. 1999).
- L'aromatasi aumenta in conseguenza di eventi traumatici. Questo sarebbe da collegare ad un aumento di produzione di estrogeni per i loro effetti neuroprotettivi. Secondo gli Autori tali risultati sono interessanti tanto da far pensare ad un utilizzo dell'aromatasi

per un nuovo approccio terapeutico nelle neuropatie degenerative (Azcoitia et al., 2001).

Steroidi e comportamento

Considerando quanto ho riportato precedentemente è chiaro che sia le basi genetiche sia le differenze fisiologiche associate a fattori ambientali possono portare a differenze nel comportamento e nelle capacità cognitive fra maschi e femmine. Nell'uomo, non potendo agire sperimentalmente, i comportamenti e le relative variazioni anatomiche delle zone cerebrali interessate devono essere osservate e studiate nelle diverse fasi della vita per avere un quadro dinamico della situazione. Tuttavia, oggi è ancora difficile correlare le differenze comportamentali a dei dimorfismi nel senso classico del termine nella nostra specie. Infatti, come esposto in precedenza non ci sono certezze sul fatto che le aree cerebrali siano morfologicamente differenti e in che misura, inoltre le differenze individuali possono essere molto accentuate e quindi mascherare le differenze stesse.

Gli ormoni sessuali sicuramente giocano un ruolo preponderante nel determinare le differenze comportamentali e cognitive, ma non possono essere gli unici responsabili di queste differenze. Inoltre l'azione stessa dei singoli ormoni è molto complessa e risente dell'influenza di altre sostanze e anche di altri ormoni. Si devono quindi considerare eventuali effetti sinergici o antagonisti.

Si può dire che le differenze comportamentali iniziano già in utero. L'ambiente fetale e in particolare gli ormoni presenti durante lo sviluppo influenzano aspetti del futuro comportamento influenzando lo sviluppo di alcuni circuiti cerebrali e non quello di altri. Questa influenza non coinvolge solamente lo sviluppo del sistema nervoso, ma anche altri organi periferici che possono poi contribuire allo stato di salute generale dell'organismo. Da non dimenticare poi le relazioni con il sistema immunitario. Nel corso della vita adulta poi le risposte comportamentali sono anche pesantemente influenzate da fattori culturali e sociali. Ad esempio è noto che l'esposizione agli androgeni determina il dimorfismo del sistema di nuclei telencefalici che controllano il canto dei canarini, il dimorfismo osservato è legato all'assenza di alti livelli di testosterone nella femmina. Tuttavia il giovane uccello maschio deve ascoltare il canto di un maschio adulto prima di iniziare il suo repertorio. È questo un esempio di come il risultato di una differenza anatomica pur se presente non viene espressa se non vi è stata una influenza ambientale che la fa funzionare.

Il ruolo svolto dagli ormoni androgeni nella mascolinizzazione dei circuiti cerebrali nella nostra specie è stato studiato nelle donne affette da iperplasia congenita del surrene (CAH, congenital adrenal hyperplasia) una malattia genetica caratterizzata da una alta concentrazione di androgeni fin dalle prime fasi della gestazione. Il comportamento di queste donne confrontato con altre donne o ancor meglio con le sorelle sane (così che oltre al fattore genetico ci sia quello ambientale per una migliore comparazione) è differente; infatti le donne affette da CAH fin da piccole giocano con giocattoli tipicamente maschili piuttosto che con bambole o altri giocattoli femminili e queste preferenze permangono anche nell'adolescenza dove manifestano una preferenza per giochi ed attività sportive più tipicamente maschili e caratterizzate da una più alta componente di aggressività. Sempre con riferimento alle donne affette da CAH, solo una piccola percentuale di queste donne ha una identità sessuale di tipo maschile e questo contrasta con l'idea che alti livelli di androgeni determinino l'identità sessuale di tipo maschile.

Recentemente, un gruppo di ricercatori giapponesi (Iijima et al. 2001) ha comparato le caratteristiche dei disegni a tema libero in bambine affette da CAH comparandoli con quelli eseguiti da gruppi di controllo composti da bambini e bambine di pari età e sani. I disegni eseguiti da bambine affette da CAH mostrano analogie non solo sul tema del disegno eseguito ma anche sul tipo di colore utilizzato con quelli eseguiti da bambini maschi (preferenza di disegni tipo auto, moto e con colori dai toni forti) che non da bambine (motivi floreali e paesaggistici con colori più tenui).

Al contrario, i soggetti maschi affetti da IHH (idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism) che hanno bassi livelli di androgeni hanno peggiori performance nelle prove di abilità manuale rispetto ai maschi sani.

Il contributo dato dagli ormoni sessuali all'instaurarsi alle differenze di un comportamento sessuale è ancora poco chiaro data la limitata possibilità di agire sperimentalmente. Van Goozen et al. (1995) hanno condotto uno studio su un campione di 50 transessuali (35 F => M e di 15 M => F) che sono stati sottoposti a un trattamento con androgeni per valutarne alcuni aspetti del comportamento fra cui le funzioni cognitive, l'identità sessuale e l'aggressività. Nelle femmine (F => M) sottoposte a questo trattamento ormonale si è osservato un miglioramento delle funzioni cognitive, una più definita identità sessuale e un aumento dell'aggressività; solo le capacità verbali non risultavano influenzate. Invece nei soggetti M => F la mancata privazione di androgeni era causa di collera e aggressività, si è anche osservata una diminuzione delle capacità visuo-spaziali e una migliorata fluenza verbale.

Dimorfismi sessuali e comportamento sessuale

Anche per quanto riguarda il comportamento sessuale si è cercato di capire se esistono dei fattori biologici che possano influire sul questo comportamento (Bailey, 1991). Questo aspetto è stato ampiamente studiato e sperimentato sugli animali da laboratorio ma ancora poco si sa nella nostra specie. Le indagini su questo particolare comportamento sono state per lungo tempo estremamente difficili perché affrontare problemi che riguardano la sfera sessuale non è mai molto facile e molto spesso si scontrano con problematiche di *privacy*, tabù religiosi o sociali. In questi ultimi anni tuttavia la situazione si è modificata e l'argomento sembra più facilmente affrontabile. Un ricercatore americano S. LeVay, uno dei più autorevoli esperti in questo campo, ha pubblicato a riguardo numerosi lavori sia su riviste scientifiche sia su libri (Le Vay, 1993) o su riviste di tipo divulgativo.

Nei roditori è stato da lungo tempo dimostrato che il trattamento perinatale con androgeni può alterare in maniera permanente il comportamento delle femmine, inducendo negli adulti un comportamento di tipo maschile (le femmine trattate montano e tentano di copulare le femmine normali). Successivamente, nell'area preottica dei ratti è stato identificato un nucleo sessualmente dimorfico (denominato SDN, sexually dimorphic nucleus) che è dipendente dalla presenza di alti livelli di androgeni in periodo perinatale (Gorski et al., 1978). Il comportamento copulatorio e la morfologia di questo nucleo vanno quindi di pari passo. Tuttavia ancora oggi non è stato possibile dimostrare un legame causale tra SDN e comportamento maschile (De Jong et al., 1990). Nuclei analoghi sono stati poi identificati anche in altri vertebrati, ma solo per la quaglia giapponese è stato possibile stabilire che il nucleo sessualmente dimorfico (in questo caso il nucleo preottico mediale, POM) è anche il centro di controllo del comportamento copulatorio (Panzica et al., 1996).

Nei mammiferi da laboratorio la maggior parte dei dimorfismi sessuali neuroanatomici si instaura nel periodo perinatale e se ne studiano le conseguenze poi durante l'età adulta; ma data l'impossibilità di alterare l'equilibrio ormonale nell'uomo, è difficile valutare anche l'influenza che hanno gli ormoni sessuali nelle diverse fasi dello sviluppo e della vita, per questo motivo si cerca di valutare le differenze anatomiche in individui atipici e cercare di ricondurli all'identificazione della causa dell'omosessualità (Kruijver et al. 2000).

Rientrano in questo ambito di studio soggetti omosessuali, bisessuali e transessuali per i quali si cerca di vedere se esistono delle differenze anatomiche a livelli dei centri encefalici che controllano il comportamento sessuale. Le regioni cerebrali che presumibilmente sono coinvolte nel controllo del comportamento sessuale e delle funzioni riproduttive e che evidenziano dei dimorfismi sessuali sono: il nucleo soprachiasmatico, i nuclei interstiziali anteriori dell'ipotalamo, il nucleo della stria terminale e la commessura anteriore.

Secondo alcuni autori, i meccanismi che intervengono nella determinazione dell'orientamento sessuale sono determinati da disordini di tipo ormonale probabilmente nelle prime fasi di

vita postnatale, ma anche intrauterina. In particolare gli studi di Dorner (1998) iniziati già nel 1964 e condotti per molti anni su gruppi di omosessuali, hanno chiarito il ruolo che hanno estrogeni ed androgeni nella determinazione dell'orientamento sessuale e hanno evidenziato che uomini omosessuali hanno un livello di LH circolante intermedio fra uomini eterosessuali e donne; ma l'argomento è controverso e dati di Hendricks et al. (1989) invece non confermano questi dati.

Le strutture cerebrali ipotalamiche e limbiche che presentano dimorfismi (vedi capitoli precedenti) sono state ovviamente studiate in individui normali, omosessuali e transessuali al fine di correlare l'identità sessuale con le modificazioni di queste strutture. Occorre dire che questo tipo di studi sono difficoltosi per la raccolta del materiale autoptico ed anche per la determinazione delle reali tendenze sessuali del soggetto in esame. Inoltre molto spesso risulta quasi impossibile ricostruire la storia farmacologica dell'individuo e sapere se e per quanto tempo è stato ad esempio esposto ad ormoni.

Fra i diversi nuclei già citati differenze si sono trovate a livello del nucleo soprachiasmico (SCN). Questo è più grande negli uomini che nelle donne e negli uomini omosessuali ha dimensioni circa doppie che negli uomini del gruppo di controllo (Swaab et al., 1987). Il nucleo interstiziale dell'ipotalamo anteriore 3 (INAH 3) è dimorfico (più grande nell'uomo che nella donna) e, in soggetti uomini omosessuali, ha una dimensione intermedia tra quello delle donne e quello dei maschi eterosessuali (Le Vay, 1991).

Anche differenze non direttamente collegate al comportamento sessuale sono negli uomini omosessuali più simili al modello femminile piuttosto che a quello maschile. Queste differenze riscontrate frequentemente fra gli omosessuali sono: una incidenza maggiore di soggetti mancini, comportamenti secondo il modello femminile già dalla prima infanzia e somiglianza nei tratti somatici con soggetti femminili, risultati migliori nelle prove di capacità verbali piuttosto che nelle prove di tipo matematico-spaziale.

Un'altra correlazione fra l'orientamento sessuale e caratteristiche anatomo-funzionali, è documentata nell'individuazione di un'altra struttura dimorfica, la commessura anteriore (AC). Questa struttura anatomica risulta più grande nelle donne che negli uomini, negli omosessuali uomini sembra avere dimensioni più simile a quelle delle donne che a quelle degli uomini eterosessuali (Allen e Gorski, 1991, 1992). Il significato funzionale del dimorfismo presente in una struttura di connessione interemisferica che serve a trasferire informazioni visive, uditive, e olfattorie non è molto chiaro anche se sembra essere direttamente collegata con il comportamento sessuale.

Recentemente è stato pubblicato anche un lavoro che ipotizza un'etiologia dell'omosessualità legata a fattori immunologici; i risultati di questo lavoro correlano l'orientamento sessuale con l'ordine di nascita (ovvero con il numero di fratelli maschi più vecchi) e questo sembra causato da una progressiva immunizzazione della mamma verso l'anti H-Y (antigene Y-linked minor histocompatibility). Secondo questa ipotesi gli anticorpi anti H-Y prodotti dalla madre, che aumenterebbero del 33% ad ogni figlio maschio, passerebbero al feto attraverso la barriera placentale e questi avrebbero effetti sulla differenziazione sessuale nell'encefalo del feto. (Blanchard 2001)

Tra i diversi nuclei sessualmente dimorfici che sono stati studiati nei casi di alterata identità sessuale un caso a parte è rappresentato dal BST. Come riportato in precedenza, in questo nucleo il numero di neuroni a somatostatina presente negli uomini eterosessuali è circa il doppio di quello delle donne; il numero dei neuroni del BST dei M=>F era simile a quello riscontrato nelle donne. Il trattamento ormonale a cui questi soggetti era sottoposti per altro non influiva sul numero dei neuroni del BST (Kruijver et al., 2000). La ricerca è stata lunga e difficile in quanto ha impiegato oltre undici anni per poter reperire sei cervelli di transessuali deceduti da utilizzare per l'indagine; non si sono potute utilizzare altre tecniche in quanto la dimensione di questa struttura anatomica è troppo piccola per essere studiata con metodi non invasivi ed eventualmente su soggetti viventi.

DIFFERENZE SESSUALI E PATOLOGIE NEUROLOGICHE

I riscontri che possono derivare da alcuni dimorfismi cerebrali nella clinica si concretizzano con il manifestarsi di malattie che interessano l'ambito neurologico, psichiatrico e psicologico. Fra quelle più importanti ci sono la schizofrenia, la malattia di Alzheimer e il Morbo di Parkinson. Queste sono malattie molto diffuse (almeno nei paesi più industrializzati) e generalmente colpiscono soggetti in età avanzata.

Come si vedrà nella sezione che segue, considerando dati epidemiologici, anamnestici, clinici e morfologici si cerca di capire quali dimorfismi possono esserci alla base di queste patologie con lo scopo di diagnosticare tempestivamente queste malattie e di iniziare precocemente una terapia adeguata. In questo ambito e in generale su tutta la ricerca sull'uomo, la direzione degli questi studi parte da osservazioni cliniche per poi arrivare a dimostrare delle differenze strutturali.

Differenze sessuali nella schizofrenia.

La schizofrenia è caratterizzata da alterazioni del linguaggio, della percezione, del pensiero delle attività sociali, dell'affettività. Inizia per lo più nella tarda adolescenza con un esordio insidioso e solitamente una prognosi negativa che portano progressivamente al ritiro sociale, alla distorsione della percezione fino ad uno stato cronico di deliri e allucinazioni. I soggetti affetti da schizofrenia possono presentare sintomi positivi (disorganizzazione concettuale, deliri e allucinazioni) o sintomi negativi (riduzione delle capacità, diminuzione dell'espressività emozionale, compromissione della concentrazione e ridotto impegno sociale) i sintomi negativi sono predominanti in un terzo dei soggetti e prognosticamente più gravi e scarsamente rispondenti a terapie.

Si classificano quattro tipi sintomatologici di schizofrenia: catatonica, paranoide, disorganizzata e residuale. Studi epidemiologici hanno evidenziato tre fattori di rischio:

- vulnerabilità genetica
- danni precoci dello sviluppo
- nascita nei mesi invernali.

Vi sono prove in numero sempre crescente, che le influenze ambientali modulano i fattori genetici per quanto riguarda la modalità di espressione della schizofrenia. Studi su gemelli monozigoti in cui non vi è concordanza per la schizofrenia si punta su evidenziare differenze anatomiche e neuroanatomiche suffragando l'ipotesi della eziologia sia per suscettibilità genetica che per cause ambientali.

Gli studi neuroradiologici e autoptici hanno indicato numerose anomalie strutturali e funzionali tra cui:

- ingrandimento del terzo ventricolo e dei ventricoli laterali con atrofia corticale e allargamento dei solchi cerebrali
- riduzione volumetrica dell'amigdala, dell'ippocampo, della corteccia prefrontale destra e del talamo
- alterazioni asimmetriche del piano temporale
- diminuzione del metabolismo neuronale nel talamo e nella corteccia prefrontale

Analisi della citoarchitettura evidenziano alterazione dei volumi, dell'orientamento e della densità delle cellule dell'ippocampo e della corteccia prefrontale, queste osservazioni suggeriscono che la schizofrenia sia la conseguenza di una alterazione cortico-striato-talamica. Nonostante le prove di un'eziologia genetica i risultati degli studi di linkage genetico non appaiono conclusivi; attualmente non è stata confermata la presenza di loci correlati alla schizofrenia nei cromosomi 5 e 11 o in altre regioni. Ci sono ipotesi che anche tratti dei cromosomi 6 e 22 siano in qualche modo implicati. L'ipotesi dopaminergica della

schizofrenia è basata sulla constatazione che i farmaci che diminuiscono l'attività dopaminergica esercitano effetti benefici per quanto concerne i sintomi acuti e i segni di psicosi quali agitazione, ansia e allucinazioni.

Da una analisi della letteratura si evidenzia una significativa differenza fra l'insorgenza di schizofrenia in soggetti femminili e maschili imputabili sia al ruolo svolto dagli ormoni sessuali e sia per motivi legati allo sviluppo del sistema nervoso e dello sviluppo psicosociale (Leung e Chue, 2000; Usall et al., 2000)

In un recente studio (Nopopulos et al., 2001) si è riscontrata una correlazione fra l'assenza della massa intermedia, (una struttura talamica della linea mediana che unisce il talamo destro ed il sinistro), e soggetti di sesso femminile affetti da schizofrenia. In particolare nel gruppo sano di controllo l'assenza della massa intermedia era incidente per il 13.56% delle donne e nel 32.08% negli uomini; per contro nel gruppo di donne affette da schizofrenia l'assenza della massa intermedia era incidente nel 32.76%. Questi dati secondo gli autori confermano che la massa intermedia è una struttura dimorfica e inoltre questi dati supportano la letteratura circa le aumentate aberrazioni del talamo presenti in pazienti colpiti da schizofrenia.

Malattia di Alzheimer.

Questa malattia è denominata anche demenza senile precoce in quanto colpisce per lo più soggetti non molto anziani. Esordisce con perdite della memoria, incapacità a fare un lavoro, tenere in ordine la casa, tenere i conti di casa ecc. per poi peggiorare progressivamente con la comparsa di altri sintomi fra cui l'afasia; nello stadio avanzato i pazienti sono per lo più rigidi, muti, incontinenti e costretti a letto.

Da dati epidemiologici si osserva una stretta relazione fra M. di Alzheimer e sesso femminile (4 milioni di malati in U.S.A. e due su tre sono donne); alcuni sostengono sia dovuto al fatto che le donne vivono più a lungo, altri lo collegano al fatto che dopo la menopausa si ha una brusca interruzione nella produzione di estrogeni nelle donne, contrariamente a quanto avviene nell'uomo. (Ott. 1999). L'eziologia legata a fattori ormonali sembra la più accreditata. È importante rilevare che i recettori per gli estrogeni sono concentrati nelle regioni del cervello più interessate dalle fasi iniziali dell'Alzheimer (il sistema limbico per es.) mentre sono più rari in altre regioni che di solito vengono colpite più tardivamente.

Molteplici ricerche negli ultimi anni hanno dimostrato che gli ormoni femminili arrecano notevoli benefici alle cellule cerebrali; si è accertato che ratti femmina senza ovaie, se ricevono estrogeni diventano più vivaci e sviluppano abilità che prima del trattamento ormonale non riuscivano ad acquisire. Analogamente anche nelle donne si sono notati miglioramenti dell'umore e delle capacità cognitive e con entusiasmo e prudenza si è dato il via ad un lavoro coordinato da Mulnard dove 120 donne affette da Alzheimer sono state sottoposte a terapia con estrogeni (non controbilanciata da progestinici che ne avrebbero attenuato i vantaggi; per questo la scelta è così caduta su donne già isterectomizzate per non avere ripercussioni sull'endometrio). I soggetti sono stati suddivisi in tre gruppi a cui venivano somministrate rispettivamente placebo, 625 microgrammi e 1250 microgrammi/die di estrogeno sotto stretta sorveglianza clinica. Nonostante l'accuratezza e la correttezza dello studio clinico condotto, i risultati hanno portato a concludere che il deterioramento delle pazienti trattate è stato uguale e quello di coloro che avevano assunto placebo. Ma considerando attendibili le basi scientifiche su cui si fonda lo studio si può pensare che visto che gli estrogeni possono favorire l'attività cerebrale, ma questo effetto lo si ha in modo decisamente più marcato solo su neuroni normali o poco sofferenti; quando la malattia ha già causato danni anche l'azione degli estrogeni risulta inutile. Stessi risultati derivano da un lavoro di Birkhauser che sembrano confermare questi dati, infatti si sostiene che sebbene dopo la scoperta dell'azione degli estrogeni sulla funzione cerebrale per alcuni anni si sono proposte terapie sostitutive a base di estrogeni a quelle donne in

postmenopausa nella speranza di rallentare l'evoluzione della malattia. Un follow-up non sembra dimostrare che una terapia sostitutiva sortisca effetti benefici in fase conclamata; piuttosto può migliorare i sintomi ma solo nella primissima fase della malattia (Birkhauser et al. 2000)

Morbo di Parkinson

È una sindrome caratterizzata da una associazione variabile di tremore, rigidità, bradicinesia con un'alterazione nella deambulazione e postura. I sintomi della malattia sono dovuti a una deplezione dei neuroni pigmentati della parte compatta della substantia nigra e del locus coeruleus. La perdita neuronale interessa anche il globo pallidus e il putamen. I neuroni dopaminergici della parte compatta della substantia nigra sono collegati con il nucleo striato che fa parte di nuclei della base. La malattia esordisce in età media o avanzata e conduce ad una progressiva invalidità. I segni di parkinsonismo sono molto frequenti negli anziani: una recente indagine ha rilevato che circa il 15% dei soggetti tra i 65 e 74 anni e oltre la metà di quelli al di sopra degli 85 anni presentano, a un esame clinico, segni compatibili con un disturbo del sistema extrapiramidale.

Nella malattia di Parkinson la perdita di neuroni dopaminergici nigrostriati determina deplezione di dopamina del nucleo striato. Poiché la dopamina attiva i recettori eccitatori D1 (mediante la via diretta) e i recettori inibitori D2 (mediante la via indiretta) tale deplezione determina una riduzione dell'attività eccitatoria diretta e un aumento della attività inibitoria indiretta, con conseguente riduzione dell'attività eccitatoria che il talamo esercita sulla corteccia. Anche altri neurotrasmettitori come ad es. la noradrenalina sono ridotti e ciò probabilmente contribuisce allo stato depressivo che spesso si riscontra in questi pazienti. La causa della malattia è ancora attualmente sconosciuta; una ipotesi la collega all'eventuale esposizione a una tossina esogena strutturalmente simile al MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina) che nell'animale da laboratorio induce la malattia.

Non è chiaro se la componente genetica rivesta un ruolo nell'eziologia della malattia di Parkinson. Studi condotti su gemelli monozigoti e dizigoti avevano inizialmente suggerito che solo raramente la malattia avesse una base genetica. Indagini più recenti condotti mediante la PET hanno evidenziato che i gemelli asintomatici di pazienti con malattia di Parkinson presentano anomalie della captazione striale di dopamina: questo dato suggerisce che la componente genetica può costituire un fattore eziologico. Da dati epidemiologici e clinici si vede che negli uomini si ha una maggiore incidenza della malattia di Parkinson. Facendo riferimento ad un articolo di Dluzen (Dluzen et al. 2000) si è verificato che gli estrogeni esplicano un effetto protettivo a livello del sistema dopaminergico striato probabilmente inibendo l'*uptake* di neurotossine in grado di indurre degenerazione dei neuroni dopaminergici.

Anche da immagini ottenute mediante PET (Kaasinen et al. 2001) in soggetti affetti da malattia di Parkinson si ha un aumento della captazione nella corteccia prefrontale dorso laterale di destra che corrisponde all'82% nei soggetti maschi e del 219% nei soggetti femmina. Anche altre zone mostrano delle differenze (corteccia prefrontale dorsolaterale di sinistra, e il putamen) nei due sessi rispetto ai soggetti sani del gruppo di controllo. Questi risultati indicano che l'attività monoaminergica frontale è aumentata e che ci sono delle differenze nel sistema prefrontale monoaminergiche dei soggetti affetti a seconda del sesso. Questo apre la strada per osservazioni nelle differenze dei sintomi e nella risposta al trattamento clinico.

Altre patologie neurologiche

Anche per altre patologie neurologiche si è cercato di identificare eventuali caratteri distintivi che favorissero una identificazione precoce della malattia ad essa correlata.

Ansietà e concentrazione di metaboliti nella corteccia fronto-orbitale

Studi in vivo hanno dimostrato che soggetti sani ma molto ansiosi hanno con un aumento della concentrazione di vari metaboliti nella zona della corteccia fronto-orbitale comparata rispetto a soggetti poco ansiosi. Questa differenza sembra essere età e sesso- dipendente; gli uomini infatti dimostrano una minore concentrazione di metaboliti rispetto alle donne nella corteccia fronto-orbitale (Grachev e Apkarian 2000)

Emicrania

Questa patologia si manifesta con maggiore frequenza nella donne che negli uomini; tuttavia questa differenza nell'incidenza della malattia si manifesta in modo più evidente durante il periodo riproduttivo. In età prepuberale non ci sono differenze di incidenza nei due sessi, ma all'inizio della pubertà ci sono dei fattori che rendono le donne più vulnerabili e questo potrebbe essere ricondotto alla secrezione pulsatile di GnRH modulata dagli oppioidi. Il dimorfismo sessuale dell'emicrania dovrebbe quindi essere cercato nei circuiti ipotalamici di controllo della secrezione di GnRH (Facchinetti et al. 2000)

Disordini ossessivo-compulsivi

Disfunzioni della corteccia orbitofrontale sembrano anche essere presenti nei disordini ossessivo-compulsivi (OCD) in cui per lo più nei maschi si è dimostrata una positiva correlazione indicando quindi un dimorfismo nell'OCD (Zohar et al. 1999)

Psicopatie

Anche per altre patologie neurologiche come le psicopatie si è posta l'ipotesi che un minor volume fronto-temporale è associato ad una tendenza alla psicopatia; mediante utilizzo di risonanza magnetica su 59 soggetti sottoposti ad indagine si è ipotizzato di poter individuare una predisposizione alla psicopatia essendo stata evidenziata una correlazione fra forme gravi di schizofrenia e diminuito volume frontale in soggetti maschili; anche in questo caso l'influenza di ormoni sessuali sembra influire su eventuali psicopatie (Matsui et al. 2000)

CONCLUSIONI

Dai dati fin qui raccolti si evince che numerosi sono i dimorfismi sessuali cerebrali nell'uomo. I limiti delle osservazioni sull'uomo ed in particolare sul vivente sembrano essere diminuiti con l'avvento di nuove metodologie diagnostiche e scientifiche che sicuramente determineranno una evoluzione della ricerca in molti settori delle neuroscienze.

La comprensione del fatto che alla base di molte attività cerebrali e dei relativi comportamenti esiste un dimorfismo strutturale porterà in futuro a migliorare l'approccio terapeutico, in quanto potrà tenere conto delle diverse strutture coinvolte e del ruolo svolto (oppure no) dagli steroidi sessuali nel mantenimento di alcuni circuiti.

In particolare si dovranno approfondire i seguenti argomenti:

- **ruolo degli estrogeni** sul tessuto cerebrale e sui meccanismi nervosi nei due sessi. In particolare dovrà essere chiarito il ruolo dei metaboliti e degli steroidi sintetizzati *in loco* nei circuiti nervosi (neurosteroidi). Le potenzialità neuroprotettive degli estrogeni dovranno essere esplorate accuratamente.
- **Utilizzo delle nuove tecniche di indagine** per correlare sempre di più struttura e funzioni, con l'individuazione dei circuiti dimorfici quando questi sono coinvolti nel controllo di varie funzioni.
- **Sviluppo di collezioni di encefali di soggetti con alterazioni dell'identità sessuale** al fine di sviluppare maggiormente le indagini microscopiche e di

neuroanatomia chimica che al momento attuale possono essere condotte solo su reperti autoptici.

- **Maggiore comprensione dei fattori che determinano lo sviluppo embrionale,** questo è ovviamente un passo cruciale per la comprensione di come si stabiliscano i circuiti dimorfici e quindi di come si pongano anche le basi di alcune malattie neurologiche.

**SCHEMI RIASSUNTIVI DELLE DIFFERENZE TRA I SESSI
NELLA SPECIE UMANA.**

Caratteristiche generali

	Femmine	Maschi	Riferimento bibliografico
Peso medio	1171gr.	1308gr	
Distribuzione sostanza grigia		Maggiore nell'emisfero di sinistra	Gur 1999
Sostanza grigia	nelle zone associate al linguaggio: 23% corteccia prefrontale 13,2% giro temporale superiore	Maggiore nelle zone deputate alle attività visuospaziali	Schaeffer 1995
Numero neuroni	19 miliardi	23 miliardi (>16%)	Pakkenberg 1997 Rabiniwicz 1999
Volume cerebrale nei bambini		+ 9% rispetto alle femmine +10%	Geidd 1997 Reiss 1996
Metabolismo cerebrale	Metabolismo più alto nel cervelletto	Maggiore nelle regioni temporali- limbiche Basso metabolismo nella regione del cingolato	Grachev 2000 Gur 1995 Volkow 1997
Sintesi di serotonina		+ 53%	Nishizawa 1997

Telencefalo

Regione anatomica	Femmine	Maschi	Riferimento bibliografico
Corpo calloso	Maggiore bulbosità Più grande Più sollevato Regione dello splenium più grande nelle donne Regione dell'istmo più densa	Più schiacciato verso il basso per un diverso orientamento Regione dell'istmo più grande in soggetti maschi non esclusivamente destrimani	Oka 1999 Wisniewski 1998
Corteccia cerebrale	Aumento del neuropilo e dei processi neuronali	Maggiore densità neuronale	
Circuito prefrontale-amigdala		Non attivazione in età adolescenziale in relazione al comportamento emozionale	Killgore 2001
Lobo parietale inferiore IPL		Asimmetria sinistra>destra	Frederiske 1999
Corteccia premotoria dorsale lobo parietale	Simmetria	asimmetria	Sadato 2000
Aree di Broca e Wernicke	Più grandi		Kansaku 2000 Harasty 1997
Planum temporale		A sinistra più grande correlata con lateralizzazione delle funzioni linguistiche	Wisniewski 1998
Zona IFG vicino all'area 44-45 Brodmann (linguaggio)		Lateralizzata	Shaywitz 1995
Insula	Attivazione unilaterale dopo stimolazione del retto	Attivazione bilaterale dopo stimolazione del retto	Bermans 2000
Giro frontale		Attivato nelle prove fonologiche	Shaywitz 1995
Scissura di Rolando		Maschi destrimani con solco profondo che varia a seconda dell'uso indifferente della mano	Amunts 2000
Corteccia prefrontale laterale e corteccia parietale	Emisfero di sinistra	Bilaterale	Speck 2000
Commessura anteriore		Negli uomini omosessuali sembra essere più simile a quella delle donne	Allen e Gorski 1992
Nucleo della Stria Terminale (BST)	Nei transessuali M-F dimensioni simile a quelle della donna	Numero circa doppio di cellule a somatostatina.	Kruijver et al. 2000

Ipotalamo, Talamo e Midollo spinale

Regione anatomica	Femmine	Maschi	Riferimento bibliografico
INAH 1	8% maggiore in HIV+	8% maggiore in HIV+	Byne et al. 2001
INAH 2		Volume doppio rispetto alle donne	Allen et al. 1992
INAH 3		Maggior numero di neuroni Volume triplo	LeVay 1991
Nucleo soprachiasmatico (SCN)	Forma allungata	Rotondeggiante In omosessuali uomini molto grande sia in volume che in numero di neuroni vasopressinici circa il doppio che in uomini non omosessuali	Hofmann 1991 Swaab 1994
SDN-POA		2.2 volte maggiore circa il doppio di neuroni	Hofmann 1991
Neuroni a VIP del SCN		Numero circa doppio	Swaab 1994
Neuroni AVP del PVN		Più alta attività quindi maggior volume	Ishunina 1999
Neuroni VMN	34% più grande	25% più grande nei M>50 rispetto ai M<50 anni. Ruolo inibitorio degli androgeni	Ishunina 2001
Massa intermedia del talamo	Assenza in donne affette da schizofrenia		Nopoulos 2001
Motoneuroni spinali		Maggiori dimensioni	Yuan 1999 Goto 2000
Sostanza grigia a livello spinale		Diminuisce più velocemente	Yuan 1999 Goto 2000
Sostanza bianca a livello spinale	Diminuisce più velocemente		Yuan 1999 Goto 2000
Sostanza bianca a livello di C5		Maggiore area totale	Yuan 1999 Goto 2000
Assoni del tratto corticospinale a livello di L1		Più tondeggianti In numero leggermente minore con l'aumento dell'età	Zhou 2000

Diergismi funzionali e patologici

	Femmine	Maschi	Riferimento bibliografico
Percezione del dolore	oppioidi più efficaci nelle donne	Consumo maggiore di analgesico per ridurre il dolore	Berkley 1997
Funzioni linguistiche	Uso maggiore del lobo temporale posteriore durante processi linguistici	Più rappresentate nell'emisfero di sinistra	Kansaku 2000
Dislessia		Maggiore incidenza, evidenziati neuroni a posizionamento anomalo nello strato molecolare dell'emisfero di sinistra	
Capacità cognitive	Maggiore capacità della fluenza linguistica, velocità di percezione memoria verbale e prove motorie	Migliori performance in prove spaziali	Kimura 1996 De-Couten-Myers 1999
Psicopatia (tendenza)		Volume fronto-temporale inferiore	Matsui 2000
Ansietà e disordini ossessivo-compulsivi		Corteccia fronto-orbitale con diminuita concentrazione di metaboliti	Grachev 2000 Zohar 1999
emicrania	Maggiore incidenza forse legata alla secrezione di GnRH		Facchinetti 2000
m. Parkinson	Corteccia prefrontale dorsolaterale di destra captazione aumentata	Maggiore incidenza, forse per azione neuroprotettiva esplicata dagli estrogeni	Kaasinen 2001 Dluzen 2000

Effetti ormoni steroidi

	Femmine	Maschi	Riferimento bibliografico
Elevati livelli di testosterone		Accentuazione della lateralizzazione a destra	
Androgeni in donne con CAH	Aumento della frequenza del mancinismo e dell'abilità della rappresentazione spaziale		
Livello ematico di ormoni sessuali	Donne con CAH performance e attitudini simile ai soggetti maschi		Kula 2000
Esposizione prenatale al DES		Riduzione delle funzioni centrali della lateralizzazione	

BIBLIOGRAFIA

- ÿ Allen LS, Gorski RA. Sexual orientation and the size of the anterior commissure in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* (1992) 89:7199-202
- ÿ Amunts K., Janke L., Mohlberg H., Steinmetz H., Zilles K. Interhemispheric asymmetry of the human motor cortex related to handedness and gender. *Neuropsychologia* (2000) 38:304-12
- ÿ Arnold AP. Genetically triggered sexual differentiation of brain and behavior. *Horm Behav* (1996) 30:495-505
- ÿ Azcoitia I, Sierra A., Veiga S., Hoonda Si, harada N., Garcia-Segura LM. Brain aromatase is neuroprotective. *J Neurobiol* (2001) 47:318-29.
- ÿ Balthazart J, Ball GF. New insights into the regulation and function of brain estrogen synthase (aromatase). *Trends Neurosci.* (1998) 21: 243-249.
- ÿ Bailey JM, Pillard RC. A genetic study of male sexual orientation. *Archives of General Psychiatry*, (1991) 48: 1089-1096
- ÿ Beyer C. Estrogen and the developing mammalian brain. *Anat.Embryol.(Berl)* (1999) 199: 379-390
- ÿ Berkley KJ. Sex differences in pain. *Behav Brain Sci* (1997) 20: 371-80
- ÿ Bermans., Munakata J, Naliboff BD., Chang L., Mandelkern M., Silverman D., Kovalik E., Mayer EA. Gender differences in regional brain response to visceral pressure in IBS patients. *Eur J Pain* (2000) 4: 157-72
- ÿ Birkhauser MH, Strnad J., Kampf C., Bahro M. Oestrogens and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* (2000) 15: 600-9
- ÿ Blanchard R. Fraternal Birth Order and maternal immune hypothesis of male homosexuality. *Hormones and Behavior* (2001) 40: 105-114
- ÿ Bradshaw HB., Berkley KJ. Estrous changes in responses of rat gracile nucleus neurons to stimulation of skin and pelvic viscera. *J Neurosci* (2000) 20: 7722-7
- ÿ Breedlove SM, Arnold AP. Hormone accumulation in a sexually dimorphic motor nucleus of the rat spinal cord. *Science* (1980) 210: 564-566
- ÿ Breedlove SM, Arnold AP. Sexually dimorphic motor nucleus in the rat lumbar spinal cord: response to adult hormone manipulation, absence in androgen-insensitive rats. *Brain Res.* (1981) 225: 297-307
- ÿ Byne W, Lasco MS, Kemether E, Shinwari A, Edgar MA, Morgello S, Jones LB, Tobet S: The interstitial nuclei of the human anterior hypothalamus: an investigation of sexual variation in volume and cell size, number and density. *Brain Res* (2000) 856: 254-8
- ÿ Byne W, Tobet S, Mattiace L., Lasco MS, Kemether E., Edgar MA., Morgello S., Buchsbaum MS., Jones LB. The interstitial Nuclei of the Human Anterior Hypothalamus: An Investigation of variation with sex, sexual orientation and HIV status. *Hormones and Behavior* (2001) 40: 86-92
- ÿ Catala M. How sex dimorphism is established in the spinal nucleus of Onuf. *Morphologie* (1999) 83:5-8
- ÿ Caviness: The human brain age 7-11 years: a volumetric analysis based on magnetic resonance images. *Cereb Cortex* (1996) 6:726-36
- ÿ Clarke AR, Barry RJ, McCarthy R, Selikowitz m. Age and sex in the EEG: differences in two subtype of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol* (2001) 112:815-26
- ÿ Cooke B, Hegstrom CD, Villeneuve LS, Breedlove SM. Sexual differentiation of the vertebrate brain: principles and mechanisms. *Front neuroendocrinol* (1998) 19:323-62
- ÿ Cordero ME, Valenzuela CY, Torres R, Rodriguez A. Sexual dimorphism in number and proportion of neurons in the human median raphe nucleus. *Dev Brain Res* (2000) 124:43-52
- ÿ De Couteur -Myers GM. The human cerebral cortex: gender differences in structure and function. *J. Neuropathol Exp Neurol* (1999) 58:217-26
- ÿ De Jonge FH, Swaab DF, Ooms MP, Endert E, Van De Poll NE. Developmental and Functional Aspects of the Human and Rat Sexually Dimorphic Nucleus of the Preoptic Area. In: Balthazart J (ed) *Hormones, Brain and Behaviour in Vertebrates. Vol.1 Sexual Differentiation, Neuroanatomical Aspects, Neurotransmitters and Neuropeptides. Comp. Physiol. Vol.8.* (1990) Karger, Basel, New York, pp 121-136
- ÿ De Vries GJ, Miller MA. Anatomy and function of extrahypothalamic vasopressin systems in the brain. *Prog. Brain Res.* (1998) 119: 3-20
- ÿ Dluzen DE, Mc Dermott JL. Gender differences in neurotoxicity of the nigrostriatal dopaminergic system: implication for Parkinson's disease. *J Gender Spec Med* (2000) 3:36-42
- ÿ Dorner G. Neuroendocrine response to estrogen and brain differentiation in heterosexuals, homosexual and transsexuals. *Arch Sex Behav* (1988) 17:57-75
- ÿ Facchinetti F., Sgarbi L., Piccinini F. Hypothalamic resetting at puberty and sexual dimorphism of migraine. *Funct Neurol* (2000) Suppl 3:137-42
- ÿ Fernandez-Guasti A., Kruijver FP., Fodor M., Swaab DF. Sex differences in the distribution of androgen receptor in the human hypothalamus. *J Comp Neurol* (2000) 425: 422-35
- ÿ Fitch RH., Denenberg VH. Role for ovarian hormones in sexual differentiation of the brain. *Behav Brain Sci* (1998) 21:313-27:

- ÿ Fliers E, Guldenaar SEF, Wal NVD, Swaab DF Extrahypothalamic vasopressin and oxytocin in the human brain; presence of vasopressin cells in the bed nucleus of the stria terminalis. *Brain Res.* (1986) 375: 363-367
- ÿ Frederikse ME, Lu A, Aylward E, Barta P., Pearlson G. Sex differences in the inferior parietal lobule. *Cereb Cortex.*(1999) 9: 896-901
- ÿ Giedd JN., Castellanos FX., Rajapakse JC., Vaituzis AC, Rapoport JL. Sexual dimorphism of the developing human brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* (1997) 21:1185-201
- ÿ Gladue BA, Green R, Hellman RE. Neuroendocrine response to estrogen and sexual orientation. *Science* (1984) 225: 1496-9.
- ÿ Gorski R.A., Gordon J.E., Shryne J.E., Southam A.M. Evidence for a morphological sex difference within the medial preoptic area of the rat brain, *Brain Res.* (1978) 148: 333-346.
- ÿ Goto J, Goto N. Sexual dimorphism of the human cerebral pallium. *Okajimas Folia Anat Jpn* (2000) 77:35-7
- ÿ Grachev ID, Apkarian AV. Chemical mapping of anxiety in the brain of healthy humans: an in vivo 1H-MRS study on the effects of sex, age and brain region. *Hum Brain Mapp* (2000) 11:261-72
- ÿ Grachev ID, Apkarian AV. Chemical heterogeneity of the living human brain: a proton MR spectroscopy study on the effects of sex, age, and brain region. *Neuroimage* (2000) 11: 554:63
- ÿ Gron G., Wunderlich AP., Spitzer M., Tomczak R., Riepe MW. Brain activation during human navigation: gender -different neural network as substrate of performance. *Nat Neurosci* (2000) 3:404-8
- ÿ Gur RC, Turetsky BI, Matsui M, Yan M, Bilker W, Hughett P, Gur RE. Sex differences in brain gray matter and white matter in healthy young adults: correlation with cognitive performance. *J. Neurosci* (1999) 19: 4065-4072.
- ÿ Gur RC., Mozley LH., Mozley PD., Resnick SM., Karp JS., Alavi A., Arnold SE, Gur RE. Sex differences in regional cerebral glucose metabolism during a resting state. *Science* (1995) 27: 267:528-31
- ÿ Harasty J., Double KL., Halliday GM, Krill JJ., McRitchie DA. Language-associated cortical regions are proportionally larger in the female brain. *Arch Neurol* (1997) 54: 171-6
- ÿ Hastings M. The brain, circadian rhythms, and clock genes *BMJ* (1998) 317: 1704-7
- ÿ Hendricks SE, Graber B., Rodriguez-Sierra JF: Neuroendocrine responses to exogenous estrogen: no differences between heterosexual and homosexual men. *Psychoneuroendocrinology* (1989) 14: 177-85
- ÿ Hofmann MA., Swaab DF. Sexual dimorphism of the human brain: myth and reality. *Exp Clin Endocrinol* (1991) 98:161-70
- ÿ Hustler JJ., Loftus WC., Gazzaniga MS. Individual variation of cortical surface area asymmetries. *Cereb Cortex* (1998) 8:11-7
- ÿ Hutchinson JB, Wozniak A., Beyer C., Karolczak M., Hutchinson RE. Steroid metabolising enzymes in the determination of brain gender. *J Steroid Biochem Mol Biol* (1999) 69: 85-96
- ÿ Iijima M., Arisaka O., Minamoto F., Arai Y. Sex differences in children's free drawing: a study on girls with CAH. *Hormones and Behavior* (2001) 40: 99-104
- ÿ Ishunina TA, Swabb DF. Vasopressin and oxytocin neurons of the human supraoptic and paraventricular nucleus: size changes in relation to age and sex. *J Clin Endocrinol Metab* (1999) 84: 4637-44
- ÿ Ishunina TA, Unmehopa UA, van Heerikhuizen JJ, Pool CW, Swabb DF. Metabolic activity of the human ventromedial nucleus neurons in relation to sex and ageing. *Brain Res* (2001) 893: 70-6
- ÿ Kaasinen V., Nurmi E., Bruck A., Eskola O., Bergman J., Solin O., Rinne JO. Increased frontal [(18)F] Fluorodopa uptake in early Parkinson's disease: sex differences in the prefrontal cortex. *Brain* (2001) 124: 1125-30.
- ÿ Kaasinen V., Nagren K., Hietala J., Frade L., Rinne JO. Sex differences in extrastriatal dopamine D(2)-like receptors in the human brain. *Am J Psychiatry* (2001) 158: 308-11
- ÿ Kansaku K., Yamaura A., Kitazawa S. Sex differences in lateralization revealed in the posterior language areas. *Cereb cortex* (2000) 10: 866-72
- ÿ Killgore WD., Oki M., Yurgelun-Todd DA. Sex-specific developmental changes in amygdala responses to affective faces. *Neuroreport* (2001) 12: 427-33
- ÿ Kimura D. Current opinion in Neurobiology (1996) 6: 259-263
- ÿ Koliatsos VE., Price DL., Clatterbuck RE. Motoneurons in Onuf's nucleus and its rat homologues express the p75 nerve growth factor receptor: sexual dimorphism and regulation by axotomy. *J comp Neurol* (1994) 345: 510-27
- ÿ Krey LC, Lieberburg I, Maclusky N, McEwen BS Aromatization and development of responsiveness of the brain to gonadal steroids. In: Kaye AM, Kaye M (eds) *Development of responsiveness to steroid hormones*. Pergamon Press, Oxford, New York, (1979) pp 423-431
- ÿ Kreyschmann H.J., Weinrich W. *Atlante di neuronanatomia e tomografia computerizzata del cranio USES* (1986).
- ÿ Kruijver FPM, Zhou J-N, Pool CW, Hofman MA, Gooren LJG, Swabb DF. Male -to-female transsexuals have female neuron numbers in a limbic nucleus". *J. Clin Endocrinology Metab* (2000) 85: 2034-2041

- ÿ Kula K., Slowikowska -Hilcz J. Sexual differentiation of the human brain. *Przeegl Lek* (2000) 57: 41-4.
- ÿ Lange N., Giedd JN., Castellanos FX., Vaituzis AC., Rapoport JL. Variability of human brain structure size: ages 4-20 years. *Psychiatry Res* (1997) 74: 1-12
- ÿ Laubach M, Wessberg J., Nicolelis MA. Cortical ensemble activity increasingly predicts behaviour outcomes during of a motor task. *Nature* (2000) 405: 123-5
- ÿ Le Vay S A Difference in Hypothalamic Structure Between Heterosexual and Homosexual Men. *Science* (1991) 253: 1034-1037
- ÿ Le Vay S The sexual brain. MIT Press, Cambridge, Ma - London, England (1993)
- ÿ Leung A, Chue P. Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* (2000) Suppl 401:3-38
- ÿ Li L, Keverne EB, Aparicio SA, Ishino F, Barton SC, Surani MA. Regulation of maternal behavior and offspring growth by paternally expressed Peg3. *Science* (1999) 284: 330-3
- ÿ Mannen T. Neuropathological findings of Onuf's nucleus and its significance. *Neuropathology* (200) 20: S30-3
- ÿ Maguire EA., Burgess N. O'Keefe J. Human spatial navigation: cognitive maps, sexual dimorphism and neural substrates. *Current Opinion in Neurobiology* (1999) 9: 171-177
- ÿ Matsui M., Gur RC, Turetsky BI., Yan MX, Gur RE. The relation between tendency for psychopathology and reduced frontal brain volume in healthy people. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* (2000) 13: 155-62.
- ÿ Migeon C. Wisniewski AB Human sex differentiation: from transcription factors to gender *Horm Res* (2000) 53: 111-119
- ÿ Nishizawa S., Benkerlfalt, Young S.N., Leyton M., mnengeza S., de Montigny C., Blier P., Diksic M. Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *PNSA* (1997) 94: 5308-5313
- ÿ Nopoulos P, Flaum M, O'Leary D, Andreasen NC: Sexual dimorphism in the human brain: evaluation of tissue volume, tissue composition and surface anatomy using magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res* (2000) 98:1-13
- ÿ Nopoulos PC, Rideout D., Crespo-Facorro B., Andreasen NC. Sex differences in the absence of massa intermedia in patients with schizophrenia versus healthy controls. *Schizophr Res* (2001) 48: 177-85
- ÿ Oka S., Mijamoto O., Janjua NA., Honjo-Fujiwara N., Ohkawa M., Nagao S., Kondo H., Minami T., Toyoshima T., Itano T. Re-evaluation of sexual dimorphism in human corpus callosum *Neuroreport* (1999) 10: 937-40
- ÿ Ott. BR. Cognitive and behavior in patients with Alzheimer's disease. *J Gend Specif Med* (1999) 2: 63-9
- ÿ Pakkernberg B., Gundersen H.J: Neocortical neuron number in humans: effects of sex and age. *J Comp Neurol* (1997) 384: 312-20
- ÿ Panzica G. Vercelli A. Viglietti-Panzica C. Dimorfismo sessuale nel sistema nervoso centrale: aspetti comparativi, organizzazione e ruolo degli ormoni sessuali nel differenziamento. *Atti del VI Convegno Nazionale dell'Associazione Alessandro Ghigi per la Biologia dei Vertebrati* (1989), pp. 33-42.
- ÿ Panzica G.C., Aste N., Viglietti-Panzica C., Ottinger M.A. Structural sex differences in the brain: influence of gonadal steroids and behavioral correlates. *J. Endocrinol. Invest.* (1995) 18: 232-252.
- ÿ Panzica GC, Aste N, Castagna C, Viglietti-Panzica C, Balthazart J Steroid-induced plasticity in the sexually dimorphic vasotocinergic innervation of the avian brain: behavioral implications. *Brain Research Reviews* (2001) in press
- ÿ Panzica G.C., Viglietti-Panzica C., Balthazart, J. Sexual dimorphism in the neuronal circuits of the quail preoptic and limbic regions, *Microsc. Res. Techn.* (2001) 54: 364-374.
- ÿ Panzica G.C., Viglietti-Panzica C., Balthazart, J. The sexually dimorphic medial preoptic nucleus of quail: a key brain area mediating steroid action on male sexual behavior, *Front Neuroendocrinol* (1996) 17: 51-125.
- ÿ Peters M. Sex differences in human brain size and general meaning of differences in brain size. *Can J. Psychol* (1991) 45: 507-22
- ÿ Peters M., Jancke L., Staiger JF., Schlang G., Huang Y., Steinmetz H. Unsolved problems in comparing brain sizes in Homo sapiens. *Brain Cogn* (1998) 37: 254-85
- ÿ Princharde JW., Alger JR. The NMR revolution in brain imaging. *BMJ* (1999) 319: 1302-1304.
- ÿ Pozzilli C., Bastianello S., Bozzao A., Pierallini A., Giubilei F., Argentino C., Bozzao L. No differences in corpus callosum size by sex and aging. A quantitative study using magnetic resonance imaging. *J. Neuroimaging* (1994) 4: 218-21
- ÿ Rabinowicz T, Dean DE, Petetot JM, de Courten-Myers GM. Gender differences in the human cerebral cortex: more neurons in males; more processes in females. *J. Child Neurol* (1999) 14: 98-107
- ÿ Reiss AL, Abrams MT., Singer HS, Ross JL., Denckla MB.: " Brain development, gender and IQ in children. A volumetric imaging study. *Brain* (1996) 119: 1763-74

- ÿ Rhodes ME, Rubin RT. Functional sex differences (" sexual diergism) of central nervous system cholinergic system, vasopressin, and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in mammals: a selective reiew. *Brain Res Rev* (1999) 30: 135-52
- ÿ Roof I, Hall ED. Gender differences in acute CNS trauma and stroke: neuroprotective effects of estrogen and progesterone. *J Neurotrauma* (2000) 17: 367-88
- ÿ Rosen GD. Cellular, morphometric, ontogenetic and connectional substrates of anatomical asymmetry". *Neurosci Biobehav Rev* (1996) 20: 607-15
- ÿ Sadato N., Ibanez V., Deiber MP., Hallet M. Gender difference in premotor activity during active tactile discrimination. *Neuroimage* (2000) 11: 532-40
- ÿ Sanders G., Ross-Field L.: Neuropsychological development of cognitive abilities: a new research strategy;and some preliminary evidence for a sexual orientation model. *Int J. Neurosci* (1987) 36: 1-16
- ÿ Schlaepfer TE,Harris GJ, Tien AY, Peng L, Lee S, Pearlson GD. Structural differences in the cerebral cortex of healthy female and male subjects: a magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res* (1995) 61: 129-135
- ÿ Shaywitz BA, Shaywitz SE, Pugh KR, Constable RT, Skudlarski P., Fulbright RK, Bronen RA, Fletcher JM, Shankweiler DP, Katz L. Sex differences in the functional organization of the brain for language. *Nature* (1995) 373: 607-9
- ÿ Speck O., Ernst T., Braun J; Koch C., Miller Chang L. Gender differences in the functional organization of the brain for working memory. *Neuroreport* (2000) 11: 2581-5
- ÿ Swaab DF, Roozendaal B, Ravid R, Velis DN, Gooren L, Williams RS Suprachiasmatic nucleus in aging, Alzheimer's disease, transsexuality and Prader-Willi syndrome. *Progr.Brain Res.* (1987) 72: 301-310
- ÿ Swabb DF, Zhou JN, Ehlhart T., Hofman MA. Development of vasoactive intestinal polypeptide neurons in the human suprachiasmatic nucleus in relation to birth and sex. *Dev Brain Res* (1994) 79: 249-59
- ÿ Swaab DF., Chung WC., Kruijver FPM., Hofman MA., Ishunina TA. Structural and functional sex differences in the human hypothalamus. *Hormones and Behavior* (2001) 40: 93-98
- ÿ Usall J., Busquets E., Araya S., Ochoa S., Gost A. Gender differences in schizophrenia. A literature reiew. *Acta Esp Psiquiatr* (2000) 28: 178-85
- ÿ Van Goozen SH., Cohen_Kettenis PT., Gooren LJ., Frijda NH., Van de Poll NE. Gender differences in behaviour:effects of cross-sex hormones. *Psychoneuroendocrinology* (1995) 20: 343-63.
- ÿ Volkow ND., Wang GJ., Fowler JS., Hitzemann R., Pappas N., Pascani K., Wong C. Gender differences in cerebellar metabolism: test-retest reproducibility. *Am J Psychiatry* (1997) 154: 119-21
- ÿ Wisniewski AB. Sexually-dimorphic pattern of cortical asymmetry, and the role for sex steroid hormones in determining cortical patterns of lateralization. *Psychoneuroendocrinology* (1998) 23: 519-47
- ÿ Xu J., Kobayashi S., Yamaguchi S., Iijima K, Okada K., Yamashita K. Gender effects on age-related changes in brain structure. *AJNR* (2000) 21: 112-118
- ÿ Yoshida T, Kuwabara Y., Sasaki M., Fukumura T., Ichimiya A, Takita M., Ogomori K. Ichiya Y.; Masuda K. Sex-related differences in the muscarinic acetylcholinergic receptor in the healthy human brain -a positron emission tomography study. *Ann Nucl Med* (2000) 14: 97-101
- ÿ Yuan H., Goto N., Akita H., Goto J., Jin SR.:" Sexual dimorphism of the motoneurons in the human spinal cord " *Okajimas Folia Anat JPN* (2000) 77: 143-8
- ÿ Yuan H., Goto N., Goto J., Shiraishi N., Shimada S. Sexual dimorphism of human spinal cord in the aging process" *Okajimas Folia Anat JPN* (1999) 76 :241-6
- ÿ Zhou JN, Hofman MA, Swaab DF. VIP neurons in the human SCN in relation to sex, age and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* (1995) 16: 571-6
- ÿ Zhou JN., Hofman MA, Gooren LJ, Swaab DF A sex differences in the human brain and its relation to transsexuality. *Nature* (1995) 378: 15-6
- ÿ Zhou M, Goto N, Goto J, Moriyama H, He HJ. Gender dimorphism of axons in the human lateral corticospinal tract " *Okajimas Folia Anat Jpn* (2000) 77: 21-7
- ÿ Zohar J., Hermesh H., Weizman A., Voet H., Gross-Isseroff R. Orbitofrontal cortex dysfunction in obsessive-compulsive disorder *Eur Neuropsychopharmacol* (1999) 9: 407-13

Per ulteriori approfondimenti si possono consultare le seguenti pagine web:

www.alz.uci.edu

www.cermep.fr per approfondimenti su PET

www.eroscervello.com

www.functionalmri.org approfondimenti su risonanza magnetica nucleare funzionale

www.neuroguide.com

www.neuronet.org

www.psy.plymouth.ac.uk neurobiologia del comportamento sessuale