

# Neuroanatomia e neurofisiologia dell'eiaculazione

## *Neuroanatomy and neurophysiology of ejaculation*

F. PIROZZI FARINA

U.O. di Urologia Andrologica, Policlinico Universitario, Università di Sassari

**Parole chiave:** Eiaculazione, Orgasmo, Midollo spinale, Funzione autonoma, Segnali somatosensoriali, Elaborazione cerebrale, Neurotrasmettitori cerebrali, Organi pelvici, Pavimento pelvico

**Key words:** *Ejaculation, Orgasm, Spinal cord, Autonomic function, Somatosensory inputs, Cerebral processing, Cerebral neurotransmitter, Pelvic organs, Pelvic floor*

### Riassunto

L'eiaculazione è interpretabile come la sintesi di due momenti evolutivi a differente significato: quello riproduttivo mediato dal meccanismo della ricompensa e quello affettivo-emozionale, tipico del maschio umano, che è un'espressione dell'elaborazione cerebrale e che porta all'esperienza orgasmica.

L'eiaculazione è la successione di due eventi: l'emissione dello sperma in uretra e la sua successiva espulsione anterograda.

L'eiaculazione è un riflesso mediato da un centro generatore spinale. Questo centro spinale, in cui hanno un ruolo chiave anche interneuroni spinotalamici, coordina e modula i segnali afferenti sensoriali ingeneratisi nell'area genitale ed i segnali efferenti che, tramite il sistema nervoso autonomo ed i motoneuroni, inducono il processo eiaculatorio. A sua volta, il centro di controllo spinale è neuromodulato da centri sopraspinali. Tra questi, i più significativi per la funzione eiaculatoria sono il nucleo ipotalamico paraventricolare e l'area mediana preottica dell'ipotalamo che attivano l'eiaculazione ed il nucleo paragigantocellulare che ha la capacità di inibirla. Altre aree cerebrali, il cui ruolo non è ancora completamente noto, risultano densamente interconnesse con questi nuclei e sembrerebbero entrare in gioco nella neuromodulazione dell'eiaculazione: il nucleo postero-dorsale dell'amigdala; il nucleo della stria terminale e la porzione parvicellulare del talamo subparafasciale. Nonostante la significativa evoluzione nella conoscenza dei fenomeni che portano all'eiaculazione, rimane da definire meglio quali siano i segnali sensoriali realmente in grado di innescare l'eiaculazione e per quali vie ciò avviene. Soprattutto, rimane da affrontare tutto l'affascinante ed ancora inesplorato capitolo della psico-neuroendocrinologia dell'orgasmo.

### Summary

*Ejaculation represents the result of two different evolutionary aspects: a reproductive aspect, mediated by a reward mechanism, and an affective-emotional one, peculiar to the human male, expressive of cortical elaboration, culminating in the orgasm.*

*Ejaculation is the result of two events: emission of sperm in the urethra, and its subsequent anterograde expulsion.*

*Ejaculation is a reflex mediated by a spinal generator centre that, through a key role of spinothalamic interneurons, modulates and coordinates sensory afferent signals originating from the genital area, and efferent signals that, through the autonomous nervous system and motoneurons, induce the ejaculatory process. The spinal generator centre is, in turn, modulated by supraspinal centres; chiefly the thalamic paraventricular nucleus and the hypothalamic median pre-optic area with pro-ejaculatory outputs, and the paragigantocellularis nucleus, with inhibitory outputs. Other cerebral areas densely interconnected with these nuclei potentially involved in the neuromodulation of ejaculation are: the postero-dorsal nucleus of the amygdala, stria terminalis nucleus, and the parvicellular portion of the subparafascial thalamus.*

*Despite significant advances in the understanding of the ejaculatory process, the sensorial signals triggering the ejaculatory cascade and the pathways involved still need to be fully elucidated. In particular, the fascinating world of orgasm psycho-neuroendocrinology is still unexplored.*

### Introduzione

Sebbene le disfunzioni sessuali maschili, nel loro complesso, non smettano di suscitare grande interesse, la ricerca clinica continua a privilegiare lo studio della di-

sfunzione erettile (DE). Ciò appare in contrasto con i dati epidemiologici che riportano una più elevata prevalenza dei disordini dell'eiaculazione, ed in particolare dell'eiaculazione precoce (EP), rispetto alle altre disfunzioni sessuali<sup>1</sup>. Una spiegazione di quest'evidenza,

potrebbe essere ricercata nel fatto che i disordini eiaculatori non hanno ancora avuto un elemento trainante la ricerca ed il mercato, simile a quello che è stato il “fattore Viagra<sup>®</sup>”, per la DE. Un ulteriore argomento potrebbe essere individuato nella confusione nosologica che caratterizza i disordini eiaculatori, a tutt’oggi definiti e classificati sulla base di differenti approcci disciplinari. Tra questi, continuano a prevalere quelli che fanno riferimento alla patogenesi psicogena sebbene, da alcuni anni e con l’evolvere delle Neuroscienze, alcuni disordini dell’orgasmo e dell’eiaculazione comincino ad essere letti in chiave psico-neuroendocrina<sup>2</sup>. In questo difficile panorama classificativo, la proposta di considerare i disordini dell’orgasmo e dell’eiaculazione eventi a patogenesi multifattoriale<sup>3</sup>, appare saggia e tale da incoraggiare un approccio multidisciplinare all’argomento. Tale obiettivo, tuttavia, non è ancora sostenuto da percorsi ben definiti. Infatti, nell’ambito di questa multidisciplinarietà auspicata, non sono state ancora standardizzate strategie diagnostiche e terapeutiche integrate. Ciò spesso comporta trattamenti terapeutici inadeguati, benché variamente multimodali, dei disordini eiaculatori.

Un ulteriore elemento di confusione è rappresentato dall’interpretazione degli eventi che legano orgasmo ed eiaculazione. Nell’uomo l’eiaculazione è strettamente associata all’orgasmo. Questo fenomeno è descrivibile come una soggettiva sensazione di piacere psico-fisico extragenitale che, a mio avviso, solo in parte può essere assimilata al fenomeno che nei ratti associa eiaculazione e ricompensa<sup>4</sup>. La difficoltà di spiegare compiutamente la psico-neuroendocrinologia dell’orgasmo, può essere la causa che porta molti Autori a focalizzare maggiormente l’attenzione sugli aspetti propri dell’eiaculazione, sintetizzando e semplificando la fase dell’orgasmo come un evento ad essa associato.

Come molte altre funzioni dell’organismo, anche quella eiaculatoria è condizionata dall’integrità anatomica e funzionale di numerosi organi ed apparati che devono operare in reciproca sinergia: la componente endocrina; le ghiandole sessuali; la via seminale; il collo vescicale; il pavimento pelvico. Il ruolo più importante e complesso è tuttavia giocato dal sistema nervoso centrale e periferico e dalle modalità di interazione dei centri spinali, soprasspinali e cerebrali coinvolti nella gestione del fenomeno eiaculatorio. L’eiaculazione sembrerebbe neuromodulata da un centro spinale di controllo, indicato come il centro generatore spinale dell’eiaculazione<sup>5</sup>. Questo centro coordina le attività simpatica, parasimpatica e

somatica che inducono l’emissione e l’espulsione e, a sua volta, è sotto l’influenza di centri soprasspinali. Quest’articolo propone una sintetica revisione delle attuali conoscenze sui meccanismi nervosi coinvolti nell’eiaculazione. Tuttavia un breve paragrafo, solo apparentemente slegato dal tema principale di trattazione, riporta l’attenzione sul fatto che, nel ciclo della risposta sessuale del maschio umano, l’eiaculazione è espressione della fase dell’orgasmo. Senza nulla togliere alle chiavi di lettura con le quali la psichiatria interpreta l’evento orgasmico, io ho trovato particolarmente stimolante e divertente avanzare una libera interpretazione di questo fenomeno ispirata alle ricerche fatte nel campo delle neuroscienze da Eric Richard Kandel, neuroscienziato austriaco che lavora alla Columbia University dal 1974 e vincitore del Premio Nobel per la medicina nel 2000 per le sue ricerche sulle basi fisiologiche della conservazione della memoria nei neuroni.

## Fisiologia dell’eiaculazione

Il termine “eiaculazione” sintetizza gli eventi genitali che, fisiologicamente, culminano nella serie di contrazioni ritmiche della muscolatura bulbo-uretrale che accompagnano la fuoriuscita anterograda dello sperma dall’uretra. Di fatto, l’eiaculazione è costituita da due fasi successive, l’emissione e l’espulsione<sup>5</sup>, ognuna delle quali coinvolge differenti organi e strutture anatomiche, pelviche e perineali<sup>6</sup>.

### EMISSIONE

Nel maschio umano l’emissione seminale è un evento coordinato, caratterizzato dalla chiusura del collo vescicale e dalla contrazione delle vescicole seminali, della prostata e dei dotti deferenti<sup>7</sup>.

Durante l’emissione si verifica il transito degli spermatozoi, delle secrezioni epididimarie e vescicolari e delle secrezioni prostatiche nell’uretra posteriore ove, mischiandosi tra loro, vanno a costituire lo sperma. La progressione di queste secrezioni, avviene per *vis a tergo* e per contrazione della muscolatura liscia della via seminale e di quella degli organi di produzione (epididimo, vescicole seminali, prostata)<sup>8</sup>. Sia la secrezione da parte degli epitelii secernenti che la contrazione della muscolatura liscia della via seminale, sono sotto il controllo del sistema nervoso autonomo. I nervi autonomi emergono dal plesso pelvico ed innervano, con una fitta rete di assoni, gli organi e le strutture che partecipano alla fase di emissione<sup>5</sup>. Il sistema parasimpatico neuromodula la se-

crezione tramite il rilascio di acetilcolina e di mediatori non-adrenergici non-colinergici ("NANC") che sono attivi sull'epitelio ghiandolare<sup>6,9</sup>. Il sistema ortosimpatico, rilasciando adrenalina, attiva i recettori  $\alpha_1$ -adrenergici della muscolatura liscia non vascolare inducendo la sua contrazione<sup>6</sup>. In particolare, la stimolazione nervosa simpatica elicitava la contrazione del collo vescicale<sup>10</sup> e della muscolatura liscia della parete delle vescicole seminali<sup>9</sup>, mentre la contrazione dei dotti deferenti è indotta da fibre simpatiche e parasimpatiche<sup>7</sup>.

La fase di emissione può essere attivata da stimoli sensoriali soggettivamente efficaci<sup>7</sup> e/o da stimoli psichici. In ambito sessuale è più frequente una loro sinergica concomitanza. La stimolazione genitale, specie quella dei recettori del glande, è particolarmente efficace nel determinare l'emissione seminale. I segnali sensoriali genitali sono integrati a livello spinale<sup>5</sup> ed elaborati a livello cerebrale<sup>11</sup>. La fase dell'emissione può essere neuromodulabile, con maggiore o minore efficacia, dai centri cerebrali. Tuttavia, quando l'emissione procede fino al così detto "punto di non ritorno", si innesca inevitabilmente la fase dell'espulsione<sup>12</sup>.

### ESPULSIONE

L'espulsione è l'eiezione anterograda dello sperma dall'uretra ed è sostenuta dall'attività della muscolatura striata del pavimento pelvico, in particolare dalle contrazioni ritmiche dei muscoli bulbo cavernoso e ischio-cavernosi, che sono muscoli del piano perineale superficiale. Perché lo sperma emesso nella porzione prossimale dell'uretra progredisca in direzione distale, è necessario che si apra lo sfintere striato e che si contragga più efficacemente la muscolatura liscia del collo vescicale, al fine di evitare il passaggio retrogrado dello sperma in vescica<sup>13</sup>. Tutti questi eventi sono finemente neuromodulati dal sistema nervoso simpatico e dalle vie efferenti somatiche. In particolare, l'attività  $\alpha_1$ -adrenergica del sistema ortosimpatico, già presente durante la fase di emissione, si incrementa ulteriormente durante la fase di espulsione<sup>14</sup>. L'attività dello sfintere uretrale esterno e della muscolatura del pavimento pelvico è neuromodulata dalle fibre somatiche efferenti che percorrono il nervo pudendo<sup>15</sup>.

## Neuroanatomia dei sistemi spinali e periferici dell'eiaculazione

Considerandola in maniera distinta dall'esperienza

orgasmica, l'eiaculazione è comunemente descritta come un riflesso spinale. Quest'affermazione è suffragata dalla verificata possibilità di indurre l'eiaculazione in pazienti spinali con lesione completa prossimale alla decima vertebra toracica, tramite un adeguato stimolo vibratorio applicato al pene<sup>16</sup>. Questo fatto dimostrerebbe l'esistenza, a livello lombosacrale, di un centro spinale dell'eiaculazione che, indipendentemente dai centri di controllo superiori, è in grado di controllare, per via riflessa, le vie simpatiche e parasimpatiche che innervano gli organi pelvici coinvolti nell'eiaculazione<sup>7</sup>.

Nel riflesso eiaculatorio sono implicati nuclei autonomici e motori. Questi nuclei si attivano in risposta a segnali afferenti sensoriali ed ingenerano risposte autonome e somatiche che percorrono le vie efferenti.

### I NUCLEI AUTONOMICI

I neuroni simpatici pre-gangliari che innervano la pelvi, sono localizzati nella colonna intermedio-laterale (IML) e nel nucleo centrale dorsale (NCD) del segmento toracico inferiore (T12) e lombare superiore (L2) del midollo spinale<sup>7,17</sup>. I neuroni del NCD proiettano prevalentemente ai gangli pre-vertebrali, dai quali originano fibre post-gangliari che percorrono il nervo ipogastrico<sup>7</sup>.

I neuroni parasimpatici pregangliari sono localizzati nel nucleo parasimpatico sacrale (NPS) situato nella colonna intermedio laterale del segmento sacrale superiore<sup>18</sup>. Questo nucleo contiene neuroni visceromotori che controllano numerosi organi pelvici tra i quali la vescica, la prostata e l'uretra<sup>7</sup>.

### I NUCLEI MOTORI

I segnali efferenti motori coinvolti nel riflesso eiaculatorio, hanno origine dai motoneuroni del nervo pudendo situati in un nucleo lombosacrale detto di Onuf<sup>19</sup>. Da questo nucleo partono i motoneuroni che innervano i muscoli striati del perineo, compresi i muscoli bulbospongioso, ischiocavernosi, lo sfintere anale superficiale e lo sfintere uretrale<sup>20</sup>. Questi motoneuroni attivano la contrazione sincrona e ritmica di questi muscoli che porta all'espulsione dello sperma, completando così il processo eiaculatorio<sup>13</sup>.

In particolare, il muscolo bulbo-cavernoso circonda l'uretra bulbare e quindi, contraendosi, gioca il ruolo maggiore nel meccanismo dell'espulsione dello sperma. Alla fase di espulsione, tuttavia, partecipano sinergicamente i muscoli ischio-cavernosi, i muscoli sfinteriali anale superficiale ed uretrale ed i muscoli dell'elevatore dell'ano<sup>13</sup>.

Le contrazioni della fase di espulsione sono regolari ed intervallate tra loro di circa 600 ms<sup>7</sup>. Nell'uomo la risposta eiaculatoria comporta dalle 10 alle 15 contrazioni<sup>7</sup>.

## Vie nervose periferiche

### IL SISTEMA SENSORIALE GENITALE E LE VIE AFFERENTI SENSORIALI

L'attività sessuale genera *inputs* sensoriali che gradualmente portano all'innesco dell'eiaculazione. Questi segnali sono di tre tipi: somatosensoriali, viscerali e propriocettivi, essi giungono al centro generatore spinale dell'eiaculazione dove avviene la loro prima elaborazione<sup>7</sup>.

Nell'uomo, un ruolo significativo all'innesco dell'eiaculazione è giocato dagli stimoli somatosensoriali, in particolare da quelli tattili che si ingenerano a livello del pene<sup>7</sup>. La sensibilità tattile del pene è bassa rispetto a quella di altre aree cutanee del corpo umano ma, caratteristicamente, la sua soglia diminuisce man mano che evolve la tumescenza e, quindi, l'erezione<sup>7,21</sup>. La maggior parte dei recettori sensoriali sono rappresentati da terminazioni nervose libere<sup>22</sup>, il cui segnale è trasmesso al centro generatore spinale dell'eiaculazione attraverso fibre sensoriali afferenti piccole e scarsamente mielinizzate<sup>23</sup>. Il glande del pene è l'area genitale più sensibile, specie in condizioni di tumescenza, e possiede caratteristiche terminazioni nervose capsulate, note come corpuscoli di Krause-Finger<sup>22</sup>. La stimolazione dei corpuscoli di Krause-Finger può essere potenziata da informazioni sensoriali provenienti da altre aree cutanee periferiche genitali (asta, perineo, testicoli)<sup>6</sup> che, in misura variabile e soggettiva, possono assumere un ruolo facilitante l'eiaculazione.

Gli stimoli somatici dell'area genitale percorrono la via afferente sensoriale del nervo pudendo. I segnali che si ingenerano a livello dei recettori sensoriali del pene, del prepuzio e del glande, percorrono il nervo dorsale del pene, ramo del nervo pudendo, e attraverso le sue fibre afferenti sensoriali, terminano nel corno dorsale mediale e nella commissura grigia dorsale<sup>20</sup> a livello del segmento sacrale più alto e in quello lombare più basso del midollo spinale<sup>6,24</sup>.

Una seconda via afferente sensoriale è quella viscerale. Questa via è percorsa da segnali ingenerati dalle contrazioni muscolari e viscerali che si verificano durante l'attività sessuale. Questi segnali viaggiano lungo il nervo ipogastrico e, dopo essere passati at-

traverso la catena simpatica lombosacrale paravertebrale, entrano nel midollo spinale tramite le radici dorsali toracolombari<sup>17</sup>. La via sensoriale viscerale spiegherebbe quella modalità di innesco del riflesso eiaculatorio attribuita, da molti Autori, alla distensione dell'uretra bulbare provocata dall'accumulo di liquido prostatico e seminale<sup>11</sup>. Nella realtà, sia in condizioni sperimentali che cliniche, la distensione dell'uretra bulbare sembra essere uno stimolo tutt'al più favorente l'elicitazione dell'eiaculazione<sup>7</sup>, ma non necessario per il suo determinismo. Ciò sarebbe dimostrato dal fatto che in pazienti che perdono la capacità di accumulare sperma in uretra per una causa iatrogena medica o chirurgica (cistectomia; adenomectomia; prostatectomia radicale) non cambiano i modelli motori dell'eiaculazione<sup>25</sup>.

Come i nervi ipogastrici, anche i nervi pelvici sembrerebbero coinvolti nella trasmissione d'informazioni sensoriali che precedono l'eiaculazione. Quest'affermazione emerge dal riscontro che, nel ratto, fibre afferenti che percorrono il nervo pelvico terminano approssimativamente a livello degli stessi segmenti in cui termina il nervo pudendo e fibre afferenti del nervo ipogastrico terminano nel corno dorsale degli stessi segmenti<sup>7,26</sup>. Tuttavia, sebbene i nervi pelvici ed ipogastrici contengano fibre sensoriali, essi sembrano essere maggiormente coinvolti nel controllo simpatico dell'eiaculazione<sup>7</sup>.

### VIE EFFERENTI

Come abbiamo visto, il sistema nervoso autonomo e le vie nervose motorie controllano l'eiaculazione. In particolare, nei ratti e nei gatti è stato verificato che i neuroni simpatici pregangliari sono localizzati nella colonna intermediolaterale e nella regione centrale autonoma dei segmenti spinali toracolombari. I loro assoni emergono con le radici ventrali e, quindi, percorrono la catena simpatica paravertebrale fino ad arrivare, direttamente percorrendo i nervi splanchnici o indirettamente attraverso i nervi intermesenterici ed il ganglio celiaco mesenterico superiore, al ganglio mesenterico inferiore<sup>6,27</sup>. Dal ganglio mesenterico inferiore originano i nervi ipogastrici che entrano in contatto con i nervi pelvici, andando così a formare, bilateralmente, i plessi pelvici. Dai plessi pelvici originano le fibre simpatiche che innervano le strutture anatomiche coinvolte nell'eiaculazione<sup>6</sup>.

I neuroni parasimpatici pregangliari sono situati nella colonna intermediolaterale dei segmenti spinali sacrali. Qui definiscono un'area, nota come nucleo parasimpatico sacrale (NPS), dalla quale emergono assoni che percorrono il nervo pelvico e, quindi, entra-

no in sinapsi con le cellule post-gangliari del plesso pelvico<sup>6,26</sup>.

Dai motoneuroni del nucleo spinale lombosacrale di Onuf, emergono assoni che, percorrendo il corno ventrale del midollo spinale, vanno a formare la branca motoria del nervo pudendo. Questo innerva la muscolatura striata del pavimento pelvico, compresi i muscoli bulbocavernoso ed ischiocavernosi<sup>6,19</sup>.

## Gli interneuroni spinali

Gli interneuroni spinali sono cellule coinvolte nei processi di conversione delle informazioni sensoriali in adeguati segnali efferenti generati dal simpatico toracolombare, dal nucleo parasimpatico sacrale e dal nucleo di Onuf. Questi interneuroni, che contengono galantina, colecistochinina ed encefalina (neuromodulatori polipeptidici ad effetto inibitorio sul SNC), sono localizzati nelle lamine 10 e 7 dei segmenti spinali lombari 3 e 4, da dove proiettano al nucleo parvocellulare subparafascicolare del talamo posteriore (SPFp)<sup>7</sup>. Per questo motivo sono state chiamate cellule spinotalamiche lombari (LSt)<sup>28,29</sup>. Studi recenti indicherebbero che le cellule LSt proiettano anche ai neuroni pre-gangliari simpatici e parasimpatici che innervano la pelvi<sup>6</sup>.

Interneuroni della sostanza grigia centrale, che si estende dai segmenti lombari prossimali a quelli sacrali, costituirebbero una parte critica del centro generatore dell'eiaculazione<sup>30</sup>, in quanto in grado di convertire i segnali sensoriali in stimoli motori e/o secretori<sup>5</sup>. Inoltre, la localizzazione di questi interneuroni coincide con quella delle fibre sensorie del pudendo<sup>20</sup>. Per questo motivo, il nervo pudendo è considerato un importante sistema di trasmissione delle complesse e diversificate informazioni sensoriali che si generano durante l'attività sessuale<sup>7</sup>.

Studiando gli effetti sul comportamento sessuale di lesioni provocate sulla popolazione delle LSt<sup>30</sup>, è stato rilevato che queste cellule giocano un ruolo chiave nel generare il comportamento eiaculatorio, ma non hanno effetti su altri aspetti del comportamento sessuale, così come non sono coinvolte nella regolazione della funzione erettile<sup>7</sup>.

## Neuroanatomia dei sistemi sopraspinali dell'eiaculazione

Il centro spinale generatore dell'eiaculazione, a sua volta neuromodulato da numerosi centri sopraspina-

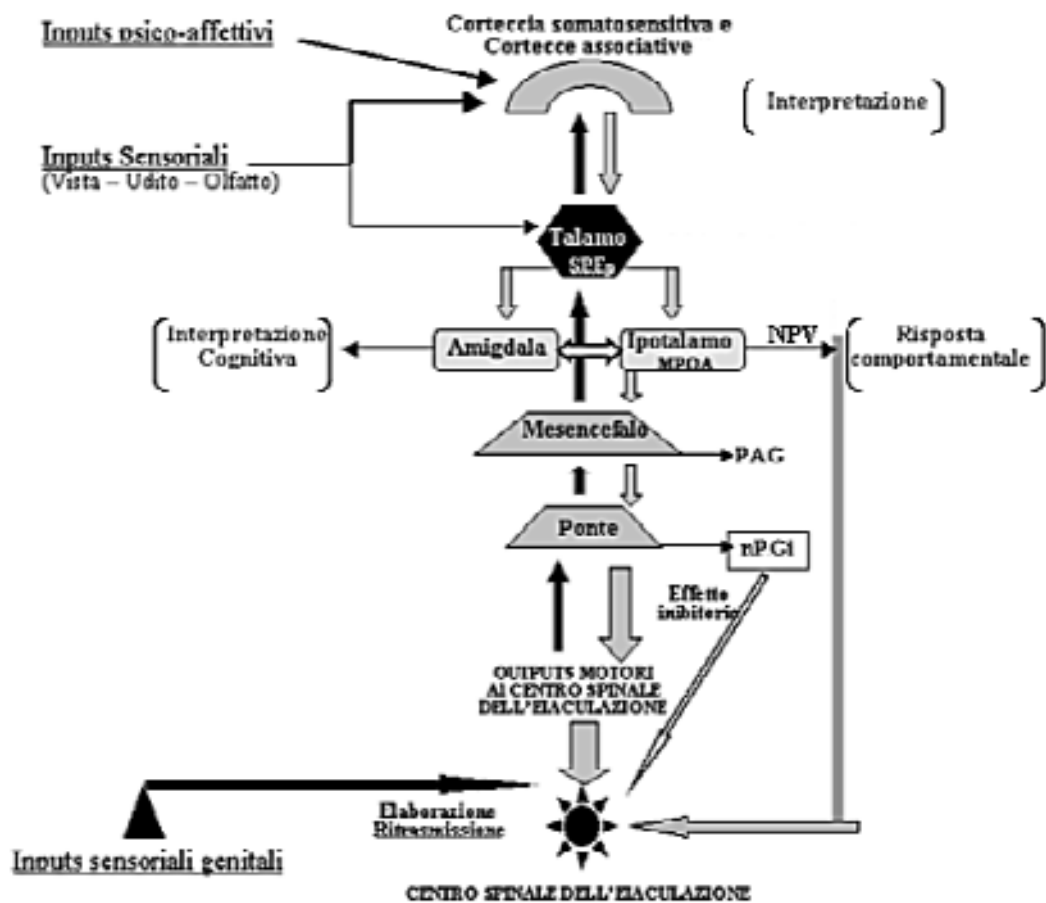
li, inibitori ed eccitatori, tra loro fittamente interconnessi. Tra questi, quelli che maggiormente influenzano l'eiaculazione sono il nucleo ipotalamico paraventricolare (PVN)<sup>32</sup> e l'area mediana preottica dell'ipotalamo (MPOA)<sup>31</sup>, che favoriscono l'innescio della fase eccitatoria centrale e dell'eiaculazione, ed il nucleo paragigantocellulare del tronco dell'encefalo (nPGi)<sup>33</sup> che è un importante centro inibitorio dell'eiaculazione<sup>33</sup> (Fig. 1).

Il PVN proietta al midollo spinale lombosacrale con neuroni ossitocinergici<sup>32</sup>. Pur non essendo essenziale per l'eiaculazione e per la funzione erettile, la stimolazione ossitocinergica dei centri eccitatori spinali da parte del PVN, infatti, può elicitarne entrambi questi eventi<sup>34</sup>. L'ossitocina è un neuromone ipofisario che ha un effetto eccitatorio sul comportamento sessuale. Favorisce erezione ed eiaculazione e promuove la contrazione della muscolatura liscia della via seminale inducendo l'emissione<sup>32,35</sup>. Il PVN manda anche proiezioni dirette al nPGi<sup>36</sup> (Fig. 1).

La MPOA è nota per avere un ruolo chiave nel controllo del comportamento sessuale<sup>37</sup>. La MPOA è uno dei siti di maggior espressione della dopamina, importante neuromodulatore eccitatorio che presenta differenti tipi di recettore a livello cerebrale. La stimolazione con dopamina dei recettori D2 della MPOA, è in grado di facilitare l'insorgenza dell'orgasmo e dell'eiaculazione<sup>38</sup>. Inoltre, la MPOA elicitata anche l'erezione e le contrazioni della muscolatura striata del pavimento pelvico<sup>7</sup>. La MPOA non sembra avere connessioni dirette con il midollo spinale lombosacrale<sup>7</sup>, perciò i suoi effetti facilitatori sull'eiaculazione sembrerebbero derivare da interazioni indirette che avvengono tramite le sue molteplici connessioni con il NPV<sup>39</sup>, il nPGi<sup>33</sup> e la sostanza grigia periaqueduttale<sup>40</sup> (Fig. 1).

Il nPGi è situato nel tronco dell'encefalo e proietta neuroni serotoninergici al midollo spinale lombosacrale. A questo livello il rilascio di serotonina è in grado di inibire tonicamente il generatore spinale dell'eiaculazione<sup>42</sup>. Tra le altre aree del cervello che possono contribuire al controllo centrale dell'eiaculazione, devono essere incluse la porzione laterale dell'ipotalamo laterale e quella mediale dell'amigdala. È utile ricordare che l'ipotalamo e l'amigdala sono i centri cerebrali deputati ad elaborare la risposta cognitivo-comportamentale ad ogni tipo di stimolo<sup>41</sup>.

L'ipotalamo è il nucleo motorio del sistema nervoso autonomo; esso modula i circuiti viscerali riflessi la cui organizzazione risiede nel tronco dell'encefalo. Inoltre, coordina l'espressione comportamentale de-



MPOA: area mediana preottica dell'ipotalamo; nPGI: nucleo paragigantocellulare; PAG: sostanza grigia periacqueduttale; PVN: nucleo paraventricolare; SPFP: porzione parvicellulare del talamo subparafasciale.

Fig. 1. Diagramma delle principali strutture cerebrali e vie nervose centrali coinvolte nell'eiaculazione. *Diagram for brain structures and central pathways involved in ejaculation.*

gli stati emozionali<sup>41</sup>. Oltre alla MPOA, anche l'ipotalamo laterale sembra avere un importante ruolo nella regolazione dell'eiaculazione<sup>43</sup>. Al momento dell'eiaculazione, infatti, la parte anteriore dell'ipotalamo laterale rilascia serotonina e ciò è interpretato come una capacità d'influencare la motivazione ed il comportamento sessuale<sup>44</sup>.

L'amigdala, in virtù delle sue connessioni con le cortecce associative libica e pre-frontale, è in grado di tradurre le sensazioni viscerali in un ricco assortimento di associazioni e resoconti<sup>41</sup>. Questi, nel loro insieme, definiscono l'interpretazione cognitiva degli stati emozionali e condizionano la risposta comportamentale<sup>41</sup>. L'area mediale dell'amigdala sembra in grado di influenzare il comportamento sessuale e la latenza eiaculatoria<sup>7</sup> (Fig. 1).

Altre formazioni sopraspinali sono coinvolte nelle varie espressioni del comportamento sessuale e dell'attività sessuale e, quindi, nell'eiaculazione. Ricordiamo, ad esempio, che il nucleo della stria terminale (BNST), l'area mediale dell'amigdala e la MPOA ricevono proiezioni dalla porzione parvicellulare del talamo subparafasciale che, a sua volta, riceve inputs dalle cellule LSt<sup>6</sup>. Ciò suggerirebbe che la porzione parvicellulare del talamo avrebbe un ruolo importante nel determinismo dell'eiaculazione<sup>6</sup>.

Tuttavia, oltre all'evidenza che queste strutture possono essere stazioni di elaborazione e di ritrasmissione dei segnali ingeneratisi a livello dell'area genitale e di quelli a partenza dalla MPOA, il loro ruolo specifico rimane ancora poco noto.

## Neurotrasmettitori e neuromodulatori centrali

La trasmissione neurotica di un segnale può avvenire tramite sinapsi elettriche o per mezzo di una trasmissione sinaptica chimica<sup>41</sup>. Quest'ultima prevede la liberazione pre-sinaptica di una *neurotrasmettitore*, che è una sostanza capace di trasmettere il messaggio, e di un *processo di ricezione* mediante il quale il neurotrasmettitore si lega a molecole di recettori situati sulla membrana della cellula post-sinaptica<sup>41</sup>. Una vasta gamma di sostanze chimiche può fungere da neurotrasmettitore, ma l'azione che esse svolgono dipende soprattutto dalle proprietà dei recettori con i quali esse si legano, tanto da poter esercitare un'azione eccitatoria su alcune cellule post-sinaptiche ed un'azione inibitoria su altre<sup>41</sup>. Questo fatto, unito al rilievo che le sostanze deputate alla trasmissione sinaptica chimica esercitano una funzione effettrice sulla cellula bersaglio regolandone la chiusura o l'apertura dei canali ionici, rende ragione del fatto che un neurotrasmettitore agisca, nei fatti, come un neuromodulatore<sup>41</sup>. Questo passaggio è propedeutico alla comprensione del ruolo dei principali neurotrasmettitori coinvolti a livello centrale nel fenomeno dell'eiaculazione.

La latenza eiaculatoria dipende dall'adeguatezza dei meccanismi percettivi e dalla capacità del cervello di gestire, in maniera appropriata, la risposta cognitivo-comportamentale che si ingenera a seguito di una stimolazione sensoriale a valenza sessuale.

La percezione è un momento dell'elaborazione corticale degli stimoli sensoriali nel loro complesso<sup>41</sup>. Tra questi, particolare importanza rivestono quelli somatosensoriali<sup>41</sup> e, in particolare, quelli che si ingenerano a livello delle aree genitali e che hanno nel glande un organo *trigger*. L'importanza dei segnali somatosensoriali del glande nel determinismo dell'eiaculazione, è ben evidenziata dall'esperienza d'impiego degli anestetici di contatto applicati al glande nei casi di eiaculazione precoce che compare solo in fase penetrativa<sup>45</sup>. L'anestetico riduce l'intensità dei segnali somatosensoriali che si ingenerano a livello del glande durante la penetrazione (tatto, calore, pressione). Conseguentemente diminuisce la loro percezione, essendo questa il risultato dell'elaborazione, a livello sottocorticale e neocorticale, di segnali attenuati all'origine<sup>45</sup>.

L'altro elemento che influisce sulla capacità del cervello di gestire l'orgasmo e l'eiaculazione, è la qualità della sua risposta cognitivo-comportamentale a stimoli sessuali soggettivamente efficaci. In ciò, han-

no un ruolo molto rilevante alcuni neurotrasmettitori tra i quali l'ossitocina (neuro-ormone ipofisario), la dopamina e la serotonina (amine biogene secrete a livello cerebrale), il monossido d'azoto (NO) e l'acido  $\gamma$ -amino-butirrico (GABA)<sup>41</sup>.

L'ossitocina, neuroormone secreto dalla neuroipofisi, favorisce il comportamento inter-relazionale e quello eccitatorio sessuale<sup>32</sup>. Diversi sono i suoi ruoli a livello cerebrale. Tra questi, va ricordato che il neurotrasmettitore eccitatorio dopamina induce la produzione di NO nel NPV non direttamente, ma tramite l'attivazione del sistema ossitocinergico<sup>46</sup>. Inoltre, gli effetti dell'ossitocina, così come quelli di altri induttori della fase eccitatoria centrale, sono androgeno-dipendenti e sono positivamente correlati all'attività della NOS e, quindi, alla produzione di NO nel NPV<sup>47</sup>. L'ossitocina, i cui livelli ematici aumentano durante l'eccitazione sessuale e l'orgasmo<sup>32</sup>, ha la caratteristica di essere rilasciata anche a seguito della stimolazione genitale ed ha la capacità di generare inputs sensoriali che facilitano l'ingresso della fase eccitatoria<sup>48</sup>. A livello cerebrale, l'ossitocina amplifica gli stimoli mentali e sensoriali eccitatori, stimolando così anche l'erezione e l'orgasmo<sup>48</sup>. Questo neuro-ormone ha i siti di maggior espressione nel PVN e nel nucleo sovraottico dell'ipotalamo<sup>41</sup>. Come più sopra riportato, da questi nuclei ipotalamici emergono fibre efferenti ossitocinergiche che raggiungono i centri eccitatori spinali, condizionando l'attività simpatica eccitatoria<sup>41</sup> ed inducendo la contrazione della muscolatura liscia della via seminale che comporta l'emissione seminale<sup>32 35</sup>.

La dopamina innesca e sostiene il comportamento sessuale appetitivo. I suoi siti di maggior espressione sono il nucleo accumbens, il NPV e la MPOA<sup>41</sup>.

Il sistema dopaminergico cerebrale è organizzato in quattro sottosistemi principali: tuberoinfundibolare, nigrostriatale, mesolimbico e mesocorticale. Il sistema mesolimbico è quello maggiormente implicato nel determinismo della fase eccitatoria<sup>41</sup>. Esso è formato dai corpi cellulari che dall'area tegmentale ventrale proiettano ai componenti mesiali del sistema limbico e, tra tutti, al nucleo accumbens, ai nuclei della stria terminale, a parte dell'amigdala e dell'ippocampo, strutture che hanno un ruolo chiave nella genesi delle emozioni<sup>41</sup>. La dopamina è un neurotrasmettitore inducente la fase eccitatoria e l'orgasmo. Ciò si verifica anche in virtù del suo ruolo enfaticante sui meccanismi dell'ideazione, dell'attenzione, della ricompensa e dell'immagazzinamento delle tracce mnemoniche<sup>41</sup>. È perciò un neurotrasmettitore in grado di condizionare significativamente la

qualità della risposta cognitivo-comportamentale agli stimoli <sup>41</sup>, ivi compresi quelli a valenza sessuale. La serotonina è un neuromodulatore che, a livello cerebrale, regola la soglia di reattività a stimoli neurovegetativi (sonno/veglia, fame) e la soglia di reattività della risposta cognitivo-comportamentale a stimoli esterni (umore, appetito sessuale) <sup>49</sup>. Una sua riduzione a livello cerebrale implica, tra le molte altre cose, un'inadeguatezza della risposta cognitivo-comportamentale allo stimolo sessuale eccitatorio, fino ad arrivare alla difficoltà di gestione dell'orgasmo.

NO è un neurotrasmettitore gassoso che, a livello cerebrale, è in grado di aumentare il rilascio di dopamina nel NPV e nella MPOA. L'aumento di concentrazione di NO a livello della MPOA, inibisce tonicamente l'eiaculazione tramite la riduzione del tono simpatico <sup>50</sup>.

GABA è il principale neurotrasmettitore degli interneuroni inibitori cerebrali e spinali. GABA inibisce l'attività di dopamina, norepinefrina, serotonina e glutammato ed inibisce il circuito cerebrale che media la ricompensa <sup>41</sup>. In virtù di questi meccanismi, GABA è un neuromodulatore inibitorio della reattività spinale e cerebrale agli stimoli sensoriali e potrebbe avere un ruolo inibitorio sul riflesso eiaculatorio.

## Possibili interpretazioni dell'orgasmo nell'ambito delle Neuroscienze

Dal punto di vista filologico, l'orgasmo è riconducibile ad un meccanismo di ricompensa simile a quello osservabile nei ratti <sup>4 51</sup>. Così inteso, l'orgasmo rappresenterebbe il "premio" guadagnato dall'individuo che realizza l'evento eiaculatorio e, quindi, un ulteriore elemento motivazionale per il mantenimento della specie.

Nel corso dell'evoluzione, nell'essere umano e nello scimpanzé la sessualità ha assunto un significato ludico. Solo nella nostra specie, tuttavia, la sessualità si è arricchita della sfera dell'eros. Io ritengo che quest'evoluzione abbia comportato che la sessualità, della quale l'orgasmo è una delle espressioni, acquisisse valenze affettive ed inter-relazionali proprie del genere umano.

Ecco quindi che, nell'uomo, l'orgasmo è divenuto un evento peculiarmente cerebrale <sup>6</sup>, evocabile in risposta a stimoli psico-sensoriali soggettivamente efficaci. A mio avviso, i processi che lo determinano evolvono attraverso percorsi psico-neuroendocrini in gran parte comuni a quelli che ingenerano le emozio-

ni. Il piacere, l'euforia, la tristezza, la paura, l'ira, la serenità sono alcuni esempi di ciò che definiamo con il termine di emozione <sup>41</sup>. Uno stato emozionale è la sintesi di due componenti: una si rapporta con una caratteristica sensazione fisica, l'altra si esprime come componente cosciente <sup>41</sup>. Ad esempio, sentiamo il cuore battere ed abbiamo la consapevolezza dell'ansia <sup>41</sup>. Per mantenere distinte queste due componenti, alcuni neuroscienziati usano il termine di *emozione* per indicare solo lo stato del corpo (cioè lo stato emozionale) ed il termine *sentimento* per definire la sensazione cosciente. Così come avviene per le percezioni e per le risposte comportamentali, anche gli stati emozionali ed i sentimenti sono mediati da particolari circuiti cerebrali, tanto che alcuni farmaci o droghe riescono a modificare emozioni e sentimenti influenzando su tali circuiti <sup>41</sup>. I sentimenti consci sono mediati dalla corteccia cerebrale: in parte dalla corteccia del cingolo ed in parte da quella dei lobi frontali <sup>41</sup>. Gli stati emozionali sono mediati da un gruppo di risposte periferiche: viscerali, endocrine e scheletriche <sup>41</sup>. A loro volta queste risposte sono mediate da strutture sottocorticali quali l'amigdala, l'ipotalamo ed il tronco dell'encefalo <sup>41</sup>. Così, quando siamo destabilizzati da una situazione di potenziale pericolo, non solo abbiamo paura ma avvertiamo l'aumento della frequenza cardiaca e respiratoria, la sudorazione, a volte la tensione muscolare ed il tremore; tutte queste manifestazioni sono controllate da strutture sottocorticali <sup>41</sup>. Allo stesso modo, sono portato a ritenere che l'orgasmo sia assimilabile ad una intensa esperienza emozionale, che comporta risposte cognitivo-comportamentali neuromodulate dall'amigdala e dall'ipotalamo. Queste risposte si esprimono con manifestazioni periferiche simpatico-mediate sia sistemiche (tachicardia, tachipnea, vasocostrizione superficiale e sudorazione, contrazioni della muscolatura mimica del viso e della muscolatura degli arti), sia genitali, queste ultime espresse dal fenomeno dell'eiaculazione <sup>52</sup>. Seguendo il pensiero di Kandel, ritengo quindi che anche nel caso dell'orgasmo sia necessario capire le relazioni che intercorrono tra il sentimento cognitivo, che è rappresentato a livello corticale, e le manifestazioni fisiologiche associate, che sono governate da strutture sottocorticali <sup>41</sup>.

Peraltro, un'analisi dei meccanismi nervosi che presiedono alle emozioni deve svilupparsi in quattro direzioni <sup>41</sup>:

1. la comprensione del modo in cui gli stimoli assumono un significato emozionale e di quali ruoli abbiano i processi cognitivi consci e quelli auto-



matici inconsci, nei meccanismi che determinano se e quando uno specifico stimolo potrà acquisire un significato emozionale <sup>41</sup>;

2. la comprensione del modo con il quale vengono prodotte alcune risposte viscerali e scheletriche una volta che uno stimolo ha acquisito un significato emozionale <sup>41</sup>;
3. l'identificazione dei circuiti della corteccia cerebrale responsabili dei sentimenti <sup>41</sup>;
4. la comprensione del modo in cui gli stati emozionali somatici ed i sentimenti coscienti interagiscono tra loro, tanto da determinare un *feed-back* per il quale segnali periferici raggiungono la corteccia cerebrale e danno origine all'esperienza emozionale <sup>41</sup>.

Così tradotto, sono portato a ritenere che l'orgasmo possa essere disegnato anche come un evento "centrifugo" ad epicentro cerebrale, nonostante la maggior parte delle descrizioni, pur facendo riferimento all'importanza del fattore psico-neuroendocrino, indichino nel riflesso eiaculatorio il momento causale dell'orgasmo <sup>6,7</sup>. Una buona sintesi tra questi due orientamenti di pensiero è espressa da F. Giuliano, che descrive l'orgasmo come un processo cerebrale che usualmente segue ad una serie di eventi fisici genitali, quali la contrazione delle ghiandole sessuali accessorie e dell'uretra bulbare, l'incremento della pressione nell'uretra distale ed il suo rilascio <sup>6</sup>. Inoltre, lo stesso Giuliano riporta <sup>6</sup> come l'orgasmo possa ingenerarsi anche in assenza di stimoli genitali o dell'eiaculazione <sup>53</sup>. Ciò lo induce ad affermare che l'emissione dello sperma e la sua progressione lungo l'uretra, non sono una *conditio sine qua non* per il determinismo dell'orgasmo <sup>6</sup>.

## Conclusioni e sviluppi futuri

Scorrendo la letteratura degli ultimi anni, ci si rende conto dei progressi compiuti nella conoscenza dei meccanismi biologici che regolano l'eiaculazione. In

questo campo, la maggior parte degli studi è stata condotta su animali da esperimento. Nel maschio umano, per contro, la ricerca si è dovuta prevalentemente sviluppare attraverso la comprensione delle alterazioni della funzione eiaculatoria secondarie a patologie, traumatismi o a danni iatrogeni. Devono essere meglio definiti quali siano i segnali sensoriali realmente in grado di innescare l'eiaculazione nell'uomo <sup>7</sup> e come, eventualmente, questi interagiscano tra loro. Ad esempio, è necessario comprendere perché la stimolazione genitale tattile, pur documentata come stimolo in grado di indurre l'eiaculazione in ambito sperimentale, nel maschio umano non sia condizione necessaria e sufficiente per provocare l'eiaculazione nella normale vita sessuale, ma richieda l'apporto sinergico di stimoli non somatosensoriali (vista, udito, olfatto) soggettivamente efficaci e/o di adeguati stimoli psichici.

A questo proposito, è bene sottolineare che poco ancora è noto sulla psico-neuroendocrinologia dell'orgasmo e sui fini meccanismi che, nell'umano, legano il fenomeno dell'orgasmo a quello dell'eiaculazione. È l'orgasmo che ingenera l'eiaculazione o è l'eiaculazione che induce l'orgasmo? E ancora, l'orgasmo è solo una risposta cognitivo-comportamentale ad un'adeguata stimolazione sensoriale o rappresenta anche un evento cerebrale di tipo affettivo-emozionale?

Se da un lato le ricerche attuate con la RM funzionale e con la PET hanno fatto fare passi avanti sulla conoscenza delle aree cerebrali implicate nel fenomeno dell'orgasmo e dell'eiaculazione, poco è ancora noto sui ruoli e sulle modalità neurobiologiche con cui i centri spinali interagiscono con i differenti centri sopraspinali, sub-corticali e corticali nella neuromodulazione del riflesso eiaculatorio <sup>7</sup>. Ciò implica che anche l'evoluzione della ricerca finalizzata alla farmaco-terapia delle disfunzioni eiaculatorie è condizionata ad una più adeguata conoscenza dei meccanismi psico-neuroendocrini che innescano e modulano l'orgasmo e l'eiaculazione.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Laumann EO, Paik A, Rosen RC. *Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors*. JAMA 1999;281:537-44.
- <sup>2</sup> Waldinger MD. *The neurobiological approach to premature ejaculation*. J Urol 2002;168:2359-67.
- <sup>3</sup> Colpi G, Weidner W, Jungwirth A, Pomerol J, Papp G, Hargreave T, et al. *EAU guidelines on ejaculatory dysfunction*. Eur Urol 2004;46:555-8.
- <sup>4</sup> Pfaus JG, Kippin TE, Centeno S. *Conditioning and sexual behavior: a review*. Horm Behav 2001;40:291-321.
- <sup>5</sup> McKenna K. *Ejaculation*. In: Knobil E, Neill J, eds. *Encyclopedia of reproduction*. Vol. 1, New York: Academic Press 1999, p. 1002-8.
- <sup>6</sup> Giuliano F, Clément FP. *Physiology of ejaculation: emphasis on serotonergic control*. Eur Urol 2005;46:408-17.
- <sup>7</sup> Coolen ML, Allard J, Truitt WA, McKenna KE. *Central regulation of ejaculation*. Physiol Behav 2004;83:203-15.

- 8 Amelar RD, Hotchkis RS. *The split ejaculate: Its use in the management of male infertility*. Fertil Steril 1965;16:46-60.
- 9 Kepper ME, Keast JR. *Location, immunohistochemical features, and spinal connections of autonomic neurons innervating the rat seminal vesicles*. Biol Reprod 1997;57:1164-74.
- 10 Kimura Y, Adachi K, Kisaki N, Ise K. *Role of alpha-adrenergic receptor mechanism in closure of the internal urethral orifice during ejaculation*. Urol Int 1975;30:341-9.
- 11 Carro-Juarez M, Cruz SL, Rodriguez-Manzo G. *Evidence for the involvement of a spinal pattern generator in the control of the genital motor pattern of ejaculation*. Brain Res 2003;975:222-8.
- 12 GISI. *I disturbi dell'eiaculazione*. Pavia: EMP sas (EDIMES) 1995.
- 13 Gerstenberg TC, Levin RJ, Wagner G. *Erection and ejaculation in man. Assessment of the electromyographic activity of the bulbocavernosus and ischiocavernosus muscles*. Br J Urol 1990;65:395-402.
- 14 Bohlen D, Hugonnet CL, Mills RD, Weise ES, Schmid HP. *Five meters of H(2)O: the pressure at the urinary bladder neck during human ejaculation*. Prostate 2000;44:339-41.
- 15 Bohlen G, Held JP, Sanderson MO. *The male orgasm: pelvic contractions measured by anal probe*. Arch Sex Behav 1980;9:503-21.
- 16 Brackett NL, Ferrell SM, Aballa TC, Amador MJ, Padron OF, Sonksen J, et al. *An analysis of 653 trials of penile vibratory stimulation in men with spinal cord injury*. J Urol 1998;159:1931-4.
- 17 Baron R, Janig W. *Afferent and sympathetic neurons projecting into lumbar visceral nerves of the male rat*. J Comp Neurol 1991;314:429-36.
- 18 Hancock MB, Peveto, CA. *Preganglionic neurons in the sacral spinal cord of the rat: an HRP study*. Neurosci Lett 1979;11:1-5.
- 19 Schroder HD. *Anatomical and pathoanatomical studies on the spinal efferent systems innervating pelvic structures: 1. Organization of spinal nuclei in animals. 2. The nucleus X-pelvic motor system in man*. J Auton Nerv Syst 1985;14:23-48.
- 20 McKenna KE, Nadelhaft I. *The organization of the pudendal nerve in the male and female rat*. J Comp Neurol 1986;248:532-49.
- 21 Hull E, Meisel R, Sachs B. *Male sexual behavior* In: Pfaff D, Arnold A, Etgen A, Fahrbach S, Rubin R, eds. *Hormones, brain and behavior*. New York: Academic Press 2002, p. 3-137.
- 22 Halata Z, Munger BL. *The neuroanatomical basis for the protopathic sensibility of the human glans penis*. Brain Res 1986;371:205-30.
- 23 De Groat W, Steers W. *Autonomic regulation of the urinary bladder and sexual organs*. In: Loewy A, Spyer K, eds. *Central regulation of autonomic functions*. New York: Oxford Univ Press 1990, p. 310-33.
- 24 Nunez R, Gross GH, Sachs BD. *Origin and central projections of rat dorsal penile nerve: possible direct projection to autonomic and somatic neurons by primary afferents of nonmuscle origin*. J Comp Neurol 1986;247:417-29.
- 25 Bergman B, Nilsson S, Petersen I. *The effect on erection and orgasm of cystectomy, prostatectomy and vesiculectomy for cancer of the bladder: a clinical and electromyographic study*. Br J Urol 1979;51:114-20.
- 26 Nadelhaft I, Booth AM. *The location and morphology of preganglionic neurons and the distribution of visceral afferents from the rat pelvic nerve: a horseradish peroxidase study*. J Comp Neurol 1984;226:238-45.
- 27 Owman C, Stjernquist M. *The peripheral nervous system*. In: Bjorklund A, Hokfelt T, Owman C, eds. *Handbook of chemical neuroanatomy*. Amsterdam: Elsevier Science 1988, p. 445-544.
- 28 Ju G, Melander T, Ceccatelli S, Hokfelt T, Frey P. *Immunohistochemical evidence for a spinothalamic pathway co-containing cholecystokinin- and galanin-like immunoreactivities in the rat*. Neuroscience 1987;20:439-56.
- 29 Coolen LM, Veening JG, Wells AB, Shipley MT. *Afferent connections of the parvocellular subparafascicular thalamic nucleus in the rat: evidence for functional subdivisions*. J Comp Neurol 2003;463:132-56.
- 30 Truitt WA, Coolen LM. *Identification of a potential ejaculation generator in the spinal cord*. Science 2002;297:1566-9.
- 31 Pehek EA, Thompson JT, Hull EM. *The effects of intracranial administration of the dopamine agonist apomorphine on penile reflexes and seminal emission in the rat*. Brain Res 1989;500:325-32.
- 32 Gimpl G, Fahrenholz F. *The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation*. Physiol Rev 2001;81:629-83.
- 33 Murphy AZ, Rizvi TA, Ennis M, Shipley MT. *The organization of preoptic-medullary circuits in the male rat: evidence for interconnectivity of neural structures involved in reproductive behavior, antinociception and cardiovascular regulation*. Neuroscience 1999;91:1103-16.
- 34 Chen KK, Chan SH, Chang LS, Chan JY. *Participation of paraventricular nucleus of hypothalamus in central regulation of penile erection in the rat*. J Urol 1997;158:238-44.
- 35 Argiolas A, Collu M, Gessa GL, Melis MR, Serra G. *The oxytocin antagonist d(CH2)5Tyr(Me)-Orn8-vasotocin inhibits male copulatory behaviour in rats*. Eur J Pharmacol 1988;149:389-92.
- 36 Kolbeck SC, Steers WD. *Neural regulation of the vas deferens in the rat: an electrophysiological analysis*. Am J Physiol 1992;263:R331-8.
- 37 Meisel R, Sachs B. *The physiology of male sexual behavior*. In: Knobil E, Neill J, eds. *The physiology of reproduction*. New York: Raven 1994, p. 3-105.
- 38 Hull EM, Eaton RC, Markowski VP, Moses J, Lumley LA, Loucks JA. *Opposite influence of medial preoptic D1 and D2 receptors on genital reflexes: implications for copulation*. Life Sci 1992;51:1705-13.
- 39 Simerly RB, Swanson LW. *Projections of the medial preoptic nucleus: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin anterograde tract-tracing study in the rat*. J Comp Neurol 1988;270:209-42.
- 40 Rizvi TA, Ennis M, Shipley MT. *Reciprocal connections between the medial preoptic area and the midbrain periaqueductal gray in rat: a WGA-HRP and PHA-L study*. J Comp Neurol 1992;315:1-15.

- <sup>41</sup> Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Principles of Neural Science*. McGraw Hill 2000. Ed. Italiana: Milano: Casa Editrice Ambrosiana 2003.
- <sup>42</sup> Marson L, List MS, McKenna KE. *Lesions of the nucleus paragigantocellularis alter ex copula penile reflexes*. Brain Res 1992;592:187-92.
- <sup>43</sup> Kippin TE, Sotiropoulos V, Badih J, Pfaus JG. *Opposing roles of the nucleus accumbens and anterior lateral hypothalamic area in the control of sexual behaviour in the male rat*. Eur J Neurosci 2004;19:698-704.
- <sup>44</sup> Lorrain DS, Matuszewich L, Friedman RD, Hull EM. *Extracellular serotonin in the lateral hypothalamic area is increased during the postejaculatory interval and impairs copulation in male rats*. J Neurosci 1997;17:9361-6.
- <sup>45</sup> Pirozzi Farina F, Curreli A, Deriu M, Pischedda A, Aiello I, Bercovich E. *L'eiaculazione prematura primitiva: nostri criteri di inquadramento e definizione diagnostica*. Giornale Italiano di Andrologia 1998;5:84-94.
- <sup>46</sup> Melis MR, Argiolas A. *Role of central nitric oxide in the control in penile erection and yawning*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1997;21:899-922.
- <sup>47</sup> Anderson KE. *Neurophysiology/pharmacology of erection*. Int J Impot Res 2001;13(Suppl):S17.
- <sup>48</sup> Komisaruk BR, Whipple B. *Love as sensory stimulation: physiological consequences of its deprivation and expression*. Psychoneuroendocrinology 1998;23:927.
- <sup>49</sup> Lyons WE, Mamounas LA, Ricaurte GA, Coppola V, Reid SW, Bora SH, et al. *Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities*. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:15239-44.
- <sup>50</sup> Moses J, Hull EM. *A nitric oxide synthesis inhibitor administered into the medial preoptic area increases seminal emissions in an ex copula reflex test*. Pharmacol Biochem Behav 1999;63:345.
- <sup>51</sup> Pfaus JG, Kippin TE, Centeno S. *Conditioning and sexual behavior: a review*. Horm Behav 2001;40:291-321.
- <sup>52</sup> Gruppo Italiano Studio sull'Impotenza (GISI). Belgrano E, Breda G, Carmignani G, Giannotti P, Maver A, Mirone V, Soli M, eds. *I disturbi dell'eiaculazione*. Pavia: Edizioni Medico-Scientifiche (EDIMES) 1995.
- <sup>53</sup> Newman HF, Reiss H, Northup JD. *Physical basis of emission, ejaculation, and orgasm in the male*. Urology 1982;19:341-50.

**Domanda 1: Quale di questi neuromodulatori ha una funzione inibitoria sul SNC?**

- a. Ossitocina
- b. GABA
- c. Norepinefrina
- d. Dopamina
- e. NO

**Domanda 2: Quale delle seguenti vie nervose determina il fenomeno dell'emissione seminale?**

- a. Il simpatico a livello di TXII-L3
- b. Il parasimpatico a livello di S2-S4
- c. La via efferente somatica del pudendo
- d. La via afferente sensoriale del pudendo

**Domanda 3: Quale dei seguenti nuclei o aree cerebrali non ha un ruolo nella neuromodulazione dell'eiaculazione?**

- a. Nucleo paraventricolare
- b. Nucleo paragigantocellulare
- c. Nucleo arcuato
- d. Area Mediana Preottica dell'Ipotalamo
- e. Nucleo parvocellulare subparafascicolare del talamo posteriore

### **Appendice ricapitolante le abbreviazioni**

LSt: interneuroni spinotalamici

PVN: nucleo paraventricolare

MPOA: area mediana preottica

BNST: nuclei della stria terminale

SPFp: nucleo parvocellulare subparafascicolare del talamo posteriore

DE: disfunzione erettile

EP: eiaculazione precoce

NANC: mediatori non-adrenergici non-colinergici

IML: colonna intermedio-laterale

NCD: nucleo centrale dorsale

NPS: nucleo parasimpatico sacrale

NO: monossido d'azoto

GABA: acido  $\gamma$ -amino-butirrico