

- ²⁰ Lorrain DS et al. *Lateral hypothalamic serotonin inhibits nucleus accumbens dopamine: implications for sexual satiety.* J Neurosci 1999, 19(17): 7648-7652.
- ²¹ Liu YC, Salamone JD, Sachs BD. *Impaired sexual response after lesions of the paraventricular nucleus of the hypothalamus in male rats.* Behav Neurosci 1997, 111(6): 1361-1367.
- ²² Qureshi GA, Sodersten P. *Sexual activity alters the concentrations of amino acids in the cerebrospinal fluid of male rats.* Neurosci Lett 1986, 70: 374-378.
- ²³ Agmo A, Fernandez H. *Benzodiazepine receptor ligands and sexual behavior in the male rat: the role of GABAergic mechanisms.* Pharmacol Biochem Behav 1991, 38(4): 781-788.
- ²⁴ Sato K, Kihara K. *Spinal cord segments controlling the canine vas deferens and differentiation of the primate sympathetic pathways to the vas deferens.* Microsc Res Techniq 1998, 42: 390-397.
- ²⁵ Pacheco P et al. *Electrophysiological evidence for the nomenclature of the pudendal nerve and sacral plexus in the male rat.* Brain Res 1997, 763: 202-208.
- ²⁶ Breedlove SM, Arnold AP. *Hormonal control of a developing neuromuscular system. I. Complete demasculinization of the male rat spinal nucleus of the bulbocavernosus using the anti-androgen flutamide.* J Neurosci 1983a, 3: 417-423.
- ²⁷ Breedlove SM, Arnold AP. *Hormonal control of a developing neuromuscular system. II. Sensitive periods for the androgen induced masculinization of the rat spinal nucleus of the bulbocavernosus.* J Neurosci 1983b, 3: 424-432.
- ²⁸ Shafik A. *The mechanism of ejaculation: the glans-vasal and urethromuscular reflexes.* Arch Androl 1998, 41(2): 71-78.
- ²⁹ Shafik A. *Pelvic floor muscles and sphincters during erection and ejaculation.* Arch Androl 1997, 39(1): 71-78.
- ³⁰ Maravilla KR et al. *Dynamic MR imaging of the sexual arousal response in women.* J Sex Marital Ther 2003: 71-76.

CAPITOLO 27

Fisiologia della lubrificazione vaginale

Alessandra Graziottin, Valentina Rovei,
Gianfranco Scarselli

Non è da molto che si conosce la composizione chimica del lubrificante vaginale, una produzione estrogeno-dipendente. Resta tuttavia ancora parecchio da studiare. Si è proceduto per similitudine con il modello maschile dal momento che la lubrificazione vaginale può essere considerata l'esatto corrispondente dell'erezione. Il macchinario biochimico del sistema integrato ossido nitrico-fosfodiesterasi di tipo 5 è infatti sovrapponibile nei due sessi.

Introduzione

L'aumento della lubrificazione vaginale caratterizza la risposta genitale femminile durante l'eccitazione sessuale. La risposta eccitatoria comporta inoltre la congestione dei vasi sanguigni di cui è ricchissima la parete della vagina; dei corpi cavernosi del clitoride e bulbo-vestibolari, con aumento di lunghezza e grandezza del clitoride stesso e turgore delle labbra; dei vasi sanguigni perirettrali. La risposta eccitatoria implica, inoltre, l'aumento della sensibilità a livello genitale grazie a una serie di eventi neuromuscolari e vasocongestivi¹⁻⁷.

Fisiologia della lubrificazione vaginale

La lubrificazione vaginale è determinata dalla presenza di un fluido dato dalla commistione delle secrezioni provenienti dalle diverse strutture dell'apparato genitale. Nel suo insieme ha un aspetto liquido, trasparente e omogeneo.

La componente maggiore è il **trasudato vaginale**, altre componenti sono il **secreto cervicale** e le **cellule epiteliali desquamate** di provenienza vaginale e cervicale¹⁻³: normalmente, infatti, non sono presenti formazioni ghiandolari nella vagina.

Il **trasudato vaginale** si crea per il lento deflusso del sangue attraverso i capillari che irrorano l'epitelio vaginale. Questo consente il passaggio di un filtrato plasmatico dal letto vascolare al terzo spazio e quindi, attraverso l'epitelio, alla cavità vaginale. Esso ha un'alta concentrazione di potassio e una bassa concentrazione di sodio, indipendentemente dalla fase del ciclo mestruale³.

In condizioni di riposo, esiste un modesto passaggio attraverso l'epitelio, bilanciato però dal riassorbimento, sufficiente a umidificare la vagina e consentire una penetrazione non dolorosa. Le pareti vaginali anteriori e posteriori sono quindi collabite, a contatto l'una con l'altra, e separate da un sottilissimo film di liquido vaginale umidificante. Inoltre, la lenta circolazione ematica determina uno stato di ipossia del lume vaginale con bassa tensione di ossigeno¹⁻³.

Durante l'eccitazione sessuale, il flusso ematico all'epitelio vaginale aumenta rapidamente come conseguenza dell'innervazione parasimpatica del nervo pelvico⁸. Questo determina l'incremento della quota di trasudato presente tra le cellule dell'epitelio vaginale che satura la capacità di riassorbimento, riversandosi così nel lume vaginale. L'aumentata quantità di trasudato limita il riassorbimento del sodio da parte delle cellule epiteliali: per questo la quantità di sodio nel fluido vaginale sotto stimolo sessuale è maggiore rispetto alle condizioni di riposo.

Vascularizzazione genitale funzionale alla lubrificazione

L'integrità dei vasi che irrorano la vagina è il prerequisito anatomico di un'adeguata lubrificazione. La metà interna (superiore) della vagina è vascularizzata dai rami vaginali dell'arteria uterina e dall'arteria ipogastrica. La porzione distale della vagina riceve invece rami dalle arterie emorroidaria intermedia e clitoridea^{2,3,9,10}.

L'integrità e la risposta dinamica dei vasi vaginali agli stimoli sessuali, mediata dalle vie nervose, hanno un ruolo chiave nella risposta eccitatoria genitale. Fattori come l'abitudine al fumo, malattie cardiovascolari, ipertensione arteriosa, diabete, aterosclerosi, pregiudicando l'integrità dei fasci vascolo-nervosi genitali, possono contribuire ai disturbi sessuali femminili, in particolar modo ai disturbi dell'eccitazione genitale, con inadeguata lubrificazione vaginale, fino alla secchezza¹¹⁻¹³.

Sistema nervoso funzionale alla lubrificazione

La vagina è innervata dal sistema autonomo. In particolare ha un'innervazione motoria orto- e parasimpatica e un'innervazione sensitiva viscerale. Recentemente è stata descritta la presenza di un denso intreccio nervoso formato dai nervi autonomi, che si estende dal retto alla parete laterale della vagina medioproximale¹⁴.

In particolare, l'innervazione della vagina funzionale alla lubrificazione è supportata dal sistema parasimpatico attraverso il **nervo pelvico**⁶.

Le fibre parasimpatiche pregangliari, una volta uscite dai segmenti S2-S4, si staccano dai rami ventrali dei nervi splanchnici prima della formazione del ganglio sacrale (somatico) e, penetrata la fascia del muscolo piriforme, si dirigono anteromedialmente attraverso la regione dorsale del parametrio alla base del legamento cardinale per unirsi alle fibre ortosimpatiche a livello della quinta vertebra sacrale (plesso pelvico). Decorrono insieme all'arteria uterina nel contesto del plesso utero-vaginale per raggiungere la cervice. Le fibre destinate a vagina, uretra e vulva, invece, accompagnano l'arteria vaginale e si dirigono verso il basso a formare il plesso vaginale che è localizzato in zona paramediale (ore 2 e ore 10) della parete anteriore. I gangli parasimpatici sono localizzati in prossimità della vagina o nella sua avventizia. Piccoli fasci nervosi si approfondano nella tonaca muscolare e formano un ricco plesso nel contesto della lamina propria. Alcune fibre possono superare la tonaca propria e ramificarsi tra le cellule squamose dell'epitelio vaginale.

I recettori (meccano- e chemocettori) aumentano di densità partendo dall'orifizio vaginale verso la giunzione cervico-vaginale. Modelli animali hanno evidenziato come le afferenze vaginali vengano convogliate dal nervo pelvico attraverso fibre lente, di tipo C^{15,16}.

Lesioni del sistema autonomo possono causare una riduzione della lubrificazione vaginale su base neurogena. Tali lesioni possono essere dismetaboliche, come succede nella neuropatia diabetica¹³, anche se le evidenze sono maggiori negli uomini rispetto alle donne; traumatiche, in seguito a traumi midollari, che in parallelo causino paraplegia; iatrogene, in seguito a chirurgia radicale per cancro del collo dell'utero e/o radioterapia vaginale e pelvica.

Importanza dei neurotrasmettitori per la lubrificazione

A livello vaginale, nella donna, sono stati identificati numerosi neurotrasmettitori/mediatori di natura **adrenergica, colinergica** o **non-adrenergica/non-colinergica** (NANC): adrenalina, acetilcolina, polipeptide intestinale vasoattivo (VIP), ossido nitrico (NO), neuropeptide Y, sostanza P, peptide correlato alla calcitonina, polipeptide ipofisario attivante l'adenilato ciclasi¹⁻³ (**Tabella 27.1**). Ciò nonostante il ruolo esatto di questi e degli altri mediatori/neurotrasmettitori nella fisiologia dell'eccitazione sessuale deve essere ulteriormente indagato.

Vari studi hanno identificato il VIP e l'NO come i neurotrasmettitori più importanti per la regolazione del flusso ematico vaginale durante l'ecci-

tazione sessuale, sia in modelli animali sia nella donna^{1,17,18}. Si tratta comunque di dimostrazioni indirette che necessitano di ulteriori studi.

Le dimostrazioni a favore di un ruolo centrale del VIP nella regolazione del flusso ematico durante l'eccitazione femminile sono: 1) la sua alta concentrazione nei tessuti dell'apparato genitale; 2) la stretta connessione tra le strutture vascolari e le fibre nervose che contengono VIP; 3) l'eccitazione (arousal) più spiccata nelle donne con livelli di VIP plasmatici più elevati; 4) l'aumento del flusso ematico vaginale per iniezione endovenosa o intraepiteliale di VIP¹⁹.

Il possibile ruolo dell'NO nella regolazione dell'arousal femminile è stato ipotizzato dopo il suo riconoscimento come fattore regolatorio fondamentale per l'erezione maschile. In modelli animali è stato documentato l'effetto degli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5: stimolazione del nervo pelvico e aumento della vasocongestione vaginale^{20,21}.

Modulazione della lubrificazione vaginale da parte degli steroidi sessuali

Il ruolo di estrogeni e androgeni nella funzione sessuale femminile è stato ben documentato in modelli animali. Anche se i dati sono solo parzialmente confermati nella donna, la riduzione degli steroidi sessuali dopo la **menopausa** è ben correlata ai disturbi della risposta sessuale genitale, sia vaginale sia vulvare. È quindi verosimile un effetto regolatorio ormonale sulla lubrificazione.

Il trattamento con estrogeni e testosterone in modelli animali ovariectomizzati ripristina il normale flusso ematico a livello genitale mediante stimolo sul nervo pelvico²². La modulazione ormonale del flusso ematico potrebbe avvenire tramite la regolazione dell'attività del VIP e dell'ossido nitrico sintetasi (NOS) a livello vaginale, così come indicato su modelli sperimentali^{22,23} e anche nella donna²⁴. L'attività del VIP sarebbe aumentata dagli estrogeni, mentre la NOS sarebbe inibita dagli estrogeni e stimolata dal progesterone.

L'effetto diretto degli ormoni sessuali sulla lubrificazione ha mostrato che la **privazione di estrogeni**, in modelli animali, riduce la quantità di trasudato vaginale e che questa può venire ripristinata dalla somministrazione esogena di estrogeni²⁵. La terapia con testosterone non ne modificerebbe la produzione²⁶.

Gli effetti ormonali sulla conduzione nervosa, in modelli animali, hanno dato risultati poco confrontabili, se non contrastanti. Mentre il primo studio aveva ipotizzato un effetto promuovente la conduzione delle fibre adrenergiche da parte degli estrogeni, per l'aumento del contenuto di noradrenalina²⁷, più recentemente è stato osservato l'aumento del-

TABELLA 27.1 Neurotrasmettitori e mediatori coinvolti nella lubrificazione.

Neurotrasmettitori/mediatori	Marcatore immunostochimico	Azione	Sede
Acetilcolina	Acetilcolinesterasi	Vasodilatazione	Parasimpatico
Noradrenalina	Tirosina idrolasi	Vasocostrizione	Ortosimpatico postgangliare
Ossido nitrico (NO)	NO sintetasi nervosa ed endoteliale	Vasodilatazione potente	Parasimpatico
Neuropeptide Y		Vasocostrizione debole Inibizione VIP	Ortosimpatico postgangliare
Peptide correlato al gene della calcitonina		Vasodilatazione (?) Funzioni sensitive	Parasimpatico
Polipeptide intestinale vasoattivo (VIP)		Vasodilatazione Funzioni sensitive	Parasimpatico

la densità di innervazione dopo ovariectomia, poi ridotto dalla somministrazione di estradiolo²⁸. Dati ancora più recenti hanno invece documentato un effetto positivo del testosterone sulla conduzione adrenergica, effetto ridotto dalla concomitante somministrazione di estrogeni²².

Conclusioni

La lubrificazione vaginale è l'epifenomeno più evidente dell'eccitazione genitale femminile, mediata da complessi fenomeni neuro-vascolari e biochimici, solo in parte compresi. Gli estrogeni sono considerati fattori permissivi per il VIP, in quanto ne ottimizzerebbero l'azione a livello dell'endotelio vascolare. Il testosterone, nella donna come nell'uomo, è considerato il fattore permissivo più importante per l'NO, in quanto ne ottimizzerebbe l'azione in particolare a livello dei corpi cavernosi bulbo-vestibolari e clitoridei, nonché della parete vaginale anteriore, ricca di fibre nitrergiche. Queste affermazioni preliminari necessitano tuttavia di conferme definitive.

Ulteriori studi sono necessari per chiarire l'effetto degli ormoni sulla densità e la distribuzione dell'innervazione nei tessuti genitali femminili nonché le reciproche interazioni a livello vascolare. Specifiche ricerche sono infine necessarie per valutare l'effetto sulla lubrificazione vaginale di ormoni di sintesi (tra cui etinilestradiolo e progestinici) ampiamente usati nella contraccezione e, per i progestinici, anche nelle terapie ormonali sostitutive.

Bibliografia

- Levin R. *The physiology of sexual arousal in the human female: a recreational and precreational synthesis*. Arch Sex Behav 2002, 31(5): 405-411.
- Levin R. *The ins and outs of vaginal lubrication*. Sexual and Relationship Therapy, 2003, 18(4): 509-513.
- Gibaldi A, Levin R. *Vascular physiology of female sexual function*. In: Goldstein I et al. (Eds), *Women's sexual function and dysfunction. Study, diagnosis and treatment*. Taylor & Francis, London, 2006, pp. 174-180.
- Berman JR et al. *Clinical evaluation of female sexual function: effects of age and estrogen status on subjective and physiologic sexual responses*. Int J Impot Res 1999, 11(Suppl 1): S31-S38.
- Deliganis AV et al. *Female genitalia: dynamic MR imaging with use of MS-325 initial experiences evaluating female sexual response*. Radiology 2002, 225(3): 791-799.
- Giuliano F, Julia-Guilloteau V. *Neurophysiology of female genital sexual response*. In: Goldstein I et al. (Eds), *Women's sexual function and dysfunction. Study, diagnosis and treatment*. Taylor & Francis, London, 2006, pp. 168-173.
- Maravilla KR et al. *Serial MR imaging with MS-325 for evaluating female sexual arousal response: determination of intrasubject reproducibility*. J Magn Reson Imaging 2003, 18: 216-224.
- Giuliano F, Rampin O, Allard J. *Neurophysiology and pharmacology of female genital sexual response*. J Sex Marital Ther 2002, 28(Suppl 1): 101-121.
- Gray H, Clemente C. *Gray's Anatomy of the Human Body*, 30th ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1985.
- Netter F. *Reproductive system*. The Ciba Collection of Medical Illustrations. Vol. 2. Ciba Pharmaceuticals Summit, NJ, 1979, pp. 89-123.
- Goldstein I, Berman JR. *Vasculogenic female sexual dysfunction: vaginal engorgement and clitoral erectile insufficiency syndromes*. Int J Impot Res 1998, 10 (Suppl 2): S84-S90; discussion S98-101.
- Addis I, Ireland C. *Vittinghoff, sexual activity and function in postmenopausal women with heart disease*. Obstet Gynecol 2005, 106: 121-127.
- Rutherford D, A. Collins. *Sexual dysfunction in women with diabetes mellitus*. Gynecol Endocrinol 2005, 21: 189-192.
- Yucel S, A. De Souza A jr, Baskin LS. *Neuroanatomy of the human female lower urogenital tract*. J Urol 2004, 172(1): 191-195.
- Cueva-Rolon R, Munoz-Martinez E, Delgado-Lezama R. *Prolonged inhibition of the flexor reflex by probing the cervix uteri in the cat*. Brain Res 1983, 600: 27-32.
- Berkley K, Hotta H, Robbins A. *Functional difference between afferent fibres supplying reproductive and other pelvic organs in pelvic nerve of female rat*. J Neurophysiol 1990, 63: 256-272.
- D'Amati G et al. *Type 5 phosphodiesterase expression in the human vagina*. Urology 2002, 60(1): 191-195.
- Jannini EA, d'Amati G, Lenzi A. *Histology and immunohistochemical studies of female genital tissue*. In: Goldstein I et al. (Eds), *Women's sexual function and dysfunction. Study, diagnosis and treatment*. Taylor & Francis, London, 2006, pp. 125-148.
- Levin RJ. *VIP, vagina, clitoral and periurethral glans - an update on human female genital arousal*. Exp Clin Endocrinol 1991, 98(2): 61-69.
- Min K et al. *Sildenafil augments pelvic nerve-mediated female genital sexual arousal in the anesthetized rabbit*. Int J Impot Res 2000, 12 (Suppl 3): S32-S39.
- Angulo J et al. *Vardenafil enhances clitoral and vaginal blood flow responses to pelvic nerve stimulation in female dogs*. Int J Impot Res 2003, 15(2): 137-141.
- Traish AM, Kim NN. *Modulation of female genital sexual arousal by sex steroid hormones*. In: Goldstein I et al. (Eds), *Women's sexual function and dysfunction. Study, diagnosis and treatment*. Taylor & Francis, London, 2006, pp. 181-192.
- Al-Hiji J, Larsson I, Batra S. *Effect of ovarian steroids on nitric oxide synthase in the rat uterus, cervix and vagina*. Life Sci 2001, 69(10): 1133-1142.
- Palle C et al. *Vasoactive intestinal polypeptide and human vaginal blood flow: comparison between transvaginal and intravenous administration*. Clin Exp Pharmacol Physiol 1990, 17(1): 61-68.
- Min K et al. *Effects of ovariectomy and estrogen replacement on basal and pelvic nerve stimulated vaginal lubrication in an animal model*. J Sex Marital Ther 2003, 29(Suppl 1): 77-84.
- Min K et al. *Effects of ovariectomy and estrogen and androgen treatment on sildenafil-mediated changes in female genital blood flow and vaginal lubrication in the animal model*. Am J Obstet Gynecol 2002, 187(5): 1370-1376.
- Kaleczyc J. *Effect of estradiol and progesterone on noradrenaline content in nerves of the oviduct, uterus and vagina in ovariectomized pigs*. Folia Histochem Cytobiol 1994, 32(2): 119-126.
- Ting AY, Blacklock AD, Smith PG. *Estrogen regulates vaginal sensory and autonomic nerve density in the rat*. Biol Reprod 2004, 71(4): 1397-1404.

CAPITOLO 28

Fisiologia dell'orgasmo femminile

Furio Pirozzi Farina, Giuseppe Morgia

L'orgasmo femminile, inteso come fenomeno neuro-muscolare accompagnato da una percezione centrale giudicata piacevole dalla corteccia, è probabilmente solo uno, anche se caratterizzato da grande variabilità di intensità esperita. Tuttavia, le porte dell'orgasmo nella donna sono almeno due: clitoride e vagina. Mentre sul primo c'è assai poca discussione, se non tra i popoli che barbaramente ne praticano l'escissione, per la seconda si è passati dall'apoteosi freudiana, che sosteneva fosse l'unico orgasmo maturo possibile, alla sostanziale negazione da parte di femministe più interessate a rinnegare il ruolo della penetrazione che al reale benessere sessuale della coppia. In questo contesto solo recentemente si è ridato spessore scientifico al ruolo orgasmico di quella zona di grande sensibilità erogenica, ma anche di notevole variabilità individuale, che è il punto G.

Introduzione

Nell'accezione comune, il termine orgasmo (dal greco *orgasmós*, derivato di *orgáo* "essere in preda al desiderio"; da *orgx* "sentimento, passione") vuole sintetizzare quella serie di eventi psiconeuroendocrini che occorrono all'acme della fase eccitatoria sessuale.