

24. Ottobre

L'assunzione di contraccettivi ormonali riduce il volume della corteccia cerebrale

*Nulla vi apparteneva,
se non quei pochi centimetri cubi che avevate dentro il cranio*
George Orwell

I contraccettivi orali contengono spesso versioni sintetiche di uno o due ormoni che il corpo produce naturalmente: progesterone ed estrogeno. Questi ormoni prevengono la gravidanza in diversi modi, tra cui impedendo alle ovaie di rilasciare un ovulo.

Gli enti regolatori statunitensi hanno approvato il primo contraccettivo orale nel 1960. Nel giro di due anni, più di un milione di persone assumevano "la pillola", come divenne nota. Oggi, più di 150 milioni di persone in età riproduttiva nel mondo assumono contraccettivi orali, il che li colloca tra i farmaci più utilizzati al mondo. Molte prendono la pillola per motivi estranei al concepimento, come la gestione dell'acne, la regolazione del ciclo mestruale o l'aiuto per alleviare i sintomi mestruali e l'emicrania.



Decenni di dati su questi farmaci suggeriscono che sono generalmente sicuri, ma *i loro effetti sul cervello* restano poco studiati. Ad esempio, sebbene alcune persone riferiscano di sperimentare una diminuzione della depressione e dell'ansia, altri riscontrano che questi sintomi peggiorano, e non è chiaro il perché.

Molte persone iniziano a prendere la pillola durante la pubertà, che è *un periodo cruciale per la maturazione del cervello*, quindi è importante capire come influisce sullo sviluppo neurologico.

La maggior parte degli *esperimenti di neuroimaging* utilizza la tecnologia di risonanza magnetica (MRI) per scansare i cervelli di 10-30 partecipanti solo una o due volte, il che è costoso da eseguire. Questo approccio non riesce a tenere conto della variazione giornaliera nella morfologia e nella connettività del cervello.

Un numero crescente di studi di neuroimaging utilizza invece una tecnica chiamata *"campionamento denso"* in cui i ricercatori scansano ripetutamente un singolo o una manciata di partecipanti per creare un set di dati ad alta risoluzione. Il *campionamento denso* cattura osservazioni che altrimenti potrebbero essere trascurate, ma le piccole dimensioni del campione comportano una generalizzabilità limitata dei risultati a popolazioni più ampie.

Tuttavia, confrontando i set di dati tra i partecipanti, in particolare quelli che hanno reazioni diverse alla pillola, i ricercatori potrebbero essere in grado di individuare la causa dei diversi effetti collaterali.



Catarina Heller neuroscienziata del *University of Minnesota Twin Cities di Minneapolis* ha deciso di analizzare come il suo cervello cambia durante il ciclo mestruale, con e senza contraccettivi orali.



Le sue osservazioni suggeriscono che la [morfologia e la connettività del cervello cambiano ogni giorno durante il ciclo naturale e sono influenzate dalle pillole anticoncezionali](#), secondo i risultati preliminari presentati pochi giorni fa alla conferenza annuale della *Society for Neuroscience*.

Per circa 75 giorni nell'arco di un anno, il protocollo di **Carina Heller** prevedeva di entrare nello scanner cerebrale della sua università alle 7:30 del mattino e di restare perfettamente immobile per un'ora e mezza, senza addormentarsi. Secondo le sue stime, questo l'ha resa la donna più sottoposta a scansione nella scienza.

Heller fa parte di un gruppo di ricercatori sulla salute delle donne che sono stanchi di aspettare che i dati arrivino a poco a poco su un'area cronicamente poco studiata e hanno preso in mano la situazione saltando dentro una macchina per l'imaging cerebrale. Più dati potrebbero offrire alle donne e ai loro medici una maggiore capacità di azione per prendere "*decisioni più consapevoli se vogliono o meno assumere il farmaco*" e quali formulazioni specifiche potrebbero essere più adatte a loro.

Utilizzando questo approccio, **Heller** si è scansionata 25 volte in 5 settimane, catturando immagini in diverse fasi del suo ciclo mestruale naturale.

Pochi mesi dopo, ha iniziato a prendere contraccettivi orali e poi ha aspettato 3 mesi prima di scansionarsi altre 25 volte in 5 settimane.

A quel punto, *Heller* ha smesso di prendere la pillola, ha aspettato altri 3 mesi e si è scansionata altre 25 volte in 5 settimane. Ha anche fatto un prelievo di sangue e ha completato un sondaggio sul suo umore dopo ogni scansione.

Heller ha riscontrato un **modello ritmico di cambiamento nel volume cerebrale e nella connettività tra le regioni cerebrali nel corso del suo ciclo mestruale**, con volume e connettività che calavano leggermente mentre assumeva contraccettivi orali.

Un volume cerebrale o una connettività più elevati non implicano un miglioramento delle funzioni cerebrali e viceversa.

Questo schema è in gran parte tornato al suo stato precedente dopo che ha smesso di prendere il farmaco, dimostrando che il cervello è "abbastanza adattabile e plastico"

Heller ha tratto ispirazione da uno studio di **Laura Pritschet**, che ha condotto il suo lavoro di laurea con Jacobs ed è ora una neuroscienziata cognitiva presso *l'Università della Pennsylvania a Philadelphia*

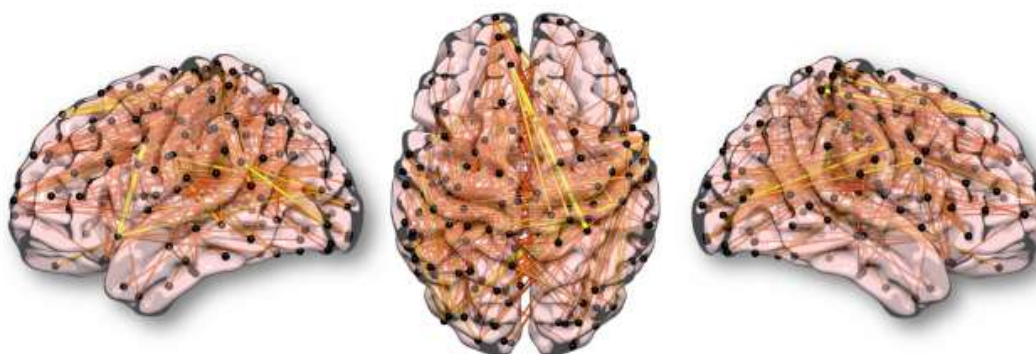


Laura ha scansionato il suo cervello per 30 giorni consecutivi durante il suo ciclo mestruale naturale e per altri 30 giorni mentre assumeva contraccettivi orali. Questo faceva parte di un progetto che Pritschet chiama **28andHE**: il nome è un omaggio all'azienda di genetica per consumatori 23andMe di South San Francisco, California, e ai 28 giorni di un ciclo mestruale canonico.

I dati del progetto di **Pritschet** hanno mostrato che livelli più elevati di estrogeni spingono alcune importanti reti cerebrali a diventare più funzionalmente connesse . Una di queste era la "rete in modalità predefinita", che è attiva durante il sogno ad occhi aperti ed è coinvolta nella memoria. Il progesterone ha avuto l'effetto opposto. **Pritschet** ha anche scansionato suo marito per 30 giorni consecutivi in un progetto spin-off chiamato **28andHe**, per comprendere gli effetti delle fluttuazioni ormonali nel cervello maschile

Attualmente Heller intende confrontare i suoi dati con quelli di una donna affetta da **endometriosi**, una patologia dolorosa che colpisce fino al 10% delle donne in età riproduttiva, per capire se le fluttuazioni ormonali nel cervello potrebbero essere la causa della patologia. Questi set di dati potrebbero aprire una finestra davvero intrigante sulla relazione tra lo stato ormonale e i sottili cambiamenti nella struttura cerebrale e nelle funzioni comportamentali

28and HE



Gli studi di neuroimaging descrivono in genere le proprietà del cervello attraverso modelli trasversali con media di gruppo. La neuroscienza di rete si è spostata verso un campionamento denso di individui per sondare le proprietà *dinamiche* del cervello umano nel tempo. Finora, questi modelli hanno trascurato l'influenza degli ormoni sessuali sulle reti cerebrali intrinseche.

Ciò è sorprendente, dato che il cervello è un organo endocrino e gli effetti ormonali sul sistema nervoso centrale possono essere misurati su più scale spazio-temporali. In un tipico ciclo mestruale (che si verifica ogni 25-30 giorni), le donne con ciclo naturale sperimentano un aumento di circa 8 volte degli estrogeni e un aumento di circa 80 volte del progesterone.

"28andHE" è uno studio di imaging cerebrale multimodale a campionamento denso che esplora la misura in cui le fluttuazioni endogene degli ormoni sessuali durante un ciclo riproduttivo completo (28 giorni) alterano la connettività funzionale delle reti cerebrali a riposo. Prelievi di sangue giornalieri con time-lock e scansioni sMRI/fMRI sono stati acquisiti per 30 giorni consecutivi.

Il rilevamento dinamico della comunità e i modelli di autoregressione vettoriale con time-lagged hanno rivelato che l'estradiolo determina una maggiore coerenza funzionale in gran parte della superficie corticale del cervello, in particolare nelle reti cerebrali ricche di recettori degli estrogeni (ER) (ad esempio Default Mode, Frontoparietale).

Successivamente, è stata utilizzata l'imaging ad alta risoluzione del sottocampo ippocampale per esaminare la relazione tra ormoni sessuali e morfologia del lobo temporale mediale. È stato così dimostrato che sottocampi unici dell'ippocampo umano e del lobo temporale mediale circostante sono influenzati da ormoni sessuali fluttuanti nel corso del ciclo di 28 giorni.

Questi risultati stabiliscono la capacità degli ormoni sessuali di modellare rapidamente e dinamicamente la morfologia del lobo temporale mediale nel corso del ciclo mestruale umano.

È stato condotto uno studio di follow-up **"28andOC"** per indagare l'impatto della soppressione ormonale cronica sulla struttura/funzione cerebrale nello stesso individuo nello stesso arco di tempo. **"28andHe"** indaga i cambiamenti diurni nella produzione ormonale in un campione denso di uomini.



Carina Heller

Carina si è formata in psicologia e ha conseguito un dottorato di ricerca presso la Friedrich Schiller University di Jena, in Germania, dove si è concentrata sulle alterazioni della materia bianca e grigia del cervello in pazienti con la sindrome da delezione 22q11.2, una sindrome associata a un rischio del 30% di sviluppare schizofrenia in età adulta. In questo e altri progetti, collabora con lo Psychiatry Neuroimaging Laboratory (PNL), la Harvard Medical School e il Brigham and Women's Hospital, Boston, USA. Durante il suo post-dottorato, ora lavora a progetti sugli effetti degli ormoni sessuali femminili e dell'uso di contraccettivi orali sul cervello femminile umano.