

INTESTINO E CERVELLO VISCERALE: SFIDE, INSIDIE E OPPORTUNITÀ

Vincenzo Stanghellini

Professore Ordinario di Medicina Interna - Direttore UO Medicina Interna, Dipartimento di Malattie dell'Apparato Digerente, IRCCS S. Orsola, Bologna

Introduzione

Che piaccia o no, la sfida della Medicina nei prossimi anni si svolgerà in gran parte a livello della mucosa intestinale. Oltre alle predisposizioni genetiche, le sfide rappresentate da salute e malattia, invecchiamento e longevità e persino dall'equilibrio psicologico verranno giocate su un terreno che fino a pochi anni fa era assolutamente insospettabile: quella sottile interfaccia (uno strato di cellule cilindriche monostratificate) che, occupando all'interno dell'addome di un adulto una superficie pari a quella di un campo da tennis (200-300 mq), separa i contenuti intestinali (alimenti, microbiota e secrezioni digestive) da ciò che sta sotto la mucosa intestinale. È la straordinaria combinazione del più grande sistema immunitario del corpo umano, associato al più grande sistema endocrino e a un vero e proprio cervello capace di organizzare e determinare funzioni vitali e addirittura di provare emozioni (**sistema nervoso enterico**, o ENS, o *little brain*). In questo è secondo solo all'encefalo (**sistema nervoso centrale**, o CNS, o *big brain*), ma è primo da un punto di vista evolutivistico (il *little brain* può vivere e prosperare senza il *big brain*, ma non viceversa) (Furness e Stebbing, 2018).

Intestino e cervello viscerale

Il *little brain* (o ENS, da *enteric nervous system*) è organizzato nel plesso sottomucoso di Meissner e in quello muscolare di Auerbach. È in larga parte autonomo rispetto al *big brain*, con il quale è peraltro connesso attraverso i sistemi nervosi autonomici simpatico e parasimpatico, che permettono un fitto scambio di informazioni.

Quale dei due cervelli prevalga è difficile sapere, dal momento che entrambi sono indispensabili per la sopravvivenza e che **i messaggi che dalla periferia vanno al cervello sono 8-9 volte più frequenti** di quelli che compiono il percorso al contrario. Per fortuna la maggior parte delle informazioni provenienti dalla periferia (i visceri in questo caso) non giunge mai alla percezione, ma influenza profondamente il funzionamento del *big brain*.

Sintomi viscerali compaiono in seguito a stimolazione abnorme dei chemio- o mecano-cettori posti sui nervi sensitivi del *little brain*, e da questi vengono trasmessi alle fibre afferenti del *big brain*; oppure indirettamente, tramite le citochine liberate dal sistema immunitario della sottomucosa, stimolato dai contenuti luminali a causa di un'eccessiva permeabilità di mucosa (*leaky gut syndrome*) (Barbara e Stanghellini, 2009), con conseguente ipersensibilità viscerale.

L'ipersensibilità viscerale è particolarmente evidente nel sesso femminile e si può associare anche a ipersensibilità cutanea e somatica, con frequente concomitante presenza di sindromi fibromialgiche (Chang et al, 2000). Risulta inoltre ampiamente influenzata da disturbi del tono dell'umore quali ansia e depressione. È

stato anche dimostrato che gli stessi sintomi viscerali possono comparire prima dei disturbi digestivi e quindi esserne possibile causa (Koloski et al, 2012).

Differenze significative fra i due sessi sono state dimostrate anche nell'elaborazione degli stimoli viscerali a livello del SNC: la distensione rettale attiva la regione parieto-occipitale negli uomini, e cingolo anteriore e corteccia insulare nelle donne (Kern et al, 2001). Stimoli dolorosi pelvici attivano le medesime aree anatomiche ma negli uomini prevale l'attivazione delle aree coinvolte nella soppressione del dolore, mentre **nelle donne si ha una maggiore attivazione dei circuiti che favoriscono la percezione del dolore** (Naliboff et al, 2003).

Sindrome dell'intestino irritabile

L'esempio clinicamente più rilevante di dolore addominale è rappresentato dalla sindrome dell'intestino irritabile (IBS) **la cui prevalenza è di circa il 10-12% della popolazione con una chiara preponderanza del sesso femminile** (Hungin et al, 2003). Purtroppo la diagnosi di IBS non è sempre semplice, dal momento che la sintomatologia può mimare numerose altre condizioni patologiche caratterizzate da dolore addominale e pelvico. Le pazienti con IBS vengono operate più spesso (e quindi in maniera inappropriata) di colecistectomia, appendicectomia o addirittura isterectomia (Longstreth e Yao, 2004).

La **fisiopatologia della IBS** dipende dall'interazione tra il microbiota ed alcuni alimenti la cui assunzione può indurre più facilmente i sintomi, da un lato, e una barriera mucosa che dovrebbe difendere il sistema immunitario più importante dell'organismo dal contatto con questi elementi potenzialmente aggressivi, dall'altro. Quando il sistema immunitario viene stimolato, determina l'irritazione di due tipi di terminazioni nervose, quelle del sistema nervoso intrinseco e quelle che inviano o ricevono informazioni dal SNC.

Infiammazione intestinale, mastociti e dolore

L'infiammazione presente nelle pareti intestinali dei pazienti affetti da IBS e che in passato veniva definita "aspecifica" in realtà è molto simile a quella propria della rettocolite ulcerosa in fase quiescente; **i sintomi della IBS sono correlati in misura lineare con il numero di mastociti parietali in stretto contatto con le terminazioni nervose rilevate alla microscopia elettronica.**

I fattori che determinano l'attivazione dei mastociti e la produzione di triptasi, istamina, serotonina, prostaglandine, leucotrieni e citochine, che inducono la contrazione della muscolatura liscia e sono responsabili della sintomatologia della IBS (dolore, disturbi della motilità come stipsi o diarrea), **sono rappresentati da allergeni alimentari, batteri, parassiti, alterazioni della microflora e della permeabilità intestinale.** Alcuni pazienti con IBS presentano inoltre alterazioni del SNA (Burr et al, 2000; Sato et al, 1995) le cui funzioni sembrano variare, nelle donne, in funzione delle fasi del ciclo mestruale (Sato et al, 1995; Emmanuel et al, 2000). Gli uomini affetti da IBS presentano un maggior tono cardiaco simpatico e un minor tono vagale in risposta alla distensione rettosigmoidea rispetto alle donne (Chang et al, 2000).

Sindrome dell'intestino irritabile e fattori psicologici

Fattori psicologici quali stress e abusi, disordini psichiatrici quali depressione e

ansia, sono molto frequenti nei pazienti con sindromi digestive funzionali con una prevalenza compresa fra il 40 e il 60%. Gli **abusi sessuali**, fisici e psicologici sono riportati, in studi condotti su popolazioni prevalentemente femminili, più frequentemente nei pazienti con IBS rispetto alle popolazioni di controllo (Corney e Stanton, 1990).

Le donne con IBS riferiscono un maggior livello di **stress psicologico** rispetto agli uomini (Corney e Stanton, 1990) e presentano un diverso atteggiamento nei confronti della malattia: il gonfiore addominale, anche a causa delle sue implicazioni estetiche, viene vissuto dalle donne non solo come un fastidio, ma anche come una fonte di stress psicologico (Walker et al, 2001). Condizionamenti culturali portano le pazienti con IBS a un estremo riserbo circa le loro condizioni di salute rispetto alle pazienti affette da malattie infiammatorie croniche intestinali.

Il malfunzionamento dell'intestino è fonte di maggior imbarazzo e vergogna nelle donne rispetto agli uomini (Bepko e Krestan, 1990). L'IBS determina un importante deterioramento della vita rispetto ad altre malattie croniche e questo sarebbe particolarmente evidente nelle donne, anche se tali dati non sono stati confermati normalizzando i dati della popolazione di riferimento rispetto al sesso (Simren et al, 2001).

La serotonina è contenuta per il 5% a livello del sistema nervoso centrale e per il 95% nel tratto gastrointestinale (90% nelle cellule enterocromaffini e 10% nei neuroni enterici). Gioca un ruolo chiave nella regolazione dell'attività motoria gastrointestinale, nella sensibilità viscerale e nella secrezione intestinale. I recettori serotoninergici sono strategicamente localizzati sia nel *little brain* che sulle fibre nervose afferenti che veicolano le informazioni sensoriali dal canale alimentare al sistema nervoso centrale. **I livelli tissutali di serotonina misurati su biopsie coliche correlano con l'intensità del dolore addominale** (Gershon e Tack, 2007; Dunlop et al, 2005; Cremon et al, 2012).

Per tornare al campo di gioco dove la battaglia fra il bene e il male si svolge, e cioè alla **barriera mucosa intestinale**, è necessario ricordare che **la sua integrità si basa su un equilibrio sofisticato quanto delicato** dal momento che deve, da un lato, essere altamente **permeabile ai nutrienti** e, dall'altro, quanto più possibile **impermeabile alle sostanze nocive**.

Il danno acuto della barriera mucosa, come quello che tipicamente avviene in corso di gastro-enterite infettiva o di forte stress psico-fisico, oltre a determinare sintomi acuti quali vomito, diarrea, dolore addominale, iperpiressia, squilibri idro-elettrolitici, predispone l'individuo affetto anche al rischio di sviluppare disturbi intestinali cronici che prendono il nome di **IBS post-infettivo** (Halvorson et al, 2006). In effetti nei pazienti con IBS (anche non post-infettivo) **vi è un'aumentata permeabilità della mucosa intestinale**, dimostrabile *ex vivo* in biopsie intestinali ottenute nel corso di una colonscopia. Il sopranatante del frammento biotipico di pazienti con IBS è in grado di determinare una maggiore disgregazione cellulare in colture di cellule intestinali, a dimostrazione che nella mucosa di questi pazienti vi sono sostanze irritanti.

Inoltre, potrebbe esistere anche **una predisposizione genetica**, dal momento che i pazienti con IBS hanno una minore produzione di **zonulina**, una delle proteine che modulano la permeabilità delle **tight junctions** (Barbara e Stanghellini, 2009). Fondamentale anche il ruolo del microbiota: quello buono, in particolare, serve a

difenderci da quello cattivo, oltre ad instaurare un rapporto con il nostro sistema immunitario.

L'interesse suscitato dal possibile ruolo dell'attivazione immunitaria o **infiammazione intestinale** nella patogenesi dell'IBS è scaturito dall'osservazione che:

- 1) fino a un terzo dei pazienti affetti da gastroenterite infettiva sviluppa sintomi digestivi persistenti;
- 2) alcuni sottogruppi di pazienti presentano un aumentato numero di cellule immunitarie a livello della mucosa intestinale;
- 3) dati sperimentali hanno dimostrato che i mediatori dell'infiammazione o dell'immunità possono alterare sia l'attività motoria intestinale sia la sensibilità viscerale.

Un'altra importante osservazione riguarda **l'aumentata prevalenza di sintomi di IBS** in pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali in fase di remissione o con colite microscopica. Tali osservazioni suggeriscono che l'infiammazione, **anche se di basso grado e limitata alla mucosa**, potrebbe essere la base fisiopatologica della sintomatologia riferita dai pazienti con IBS (Barbara e Stanghellini, 2009). Negli ultimi anni l'attenzione è stata rivolta al **ruolo dei mastociti e dei loro mediatori**, che sembrano poter essere coinvolti nella disfunzione sensoriale-motoria presente nell'IBS.

Un maggior numero di mastociti è stato riscontrato nella mucosa colica e ileale di alcuni sottogruppi di pazienti con IBS. Nell'intestino umano i mastociti si trovano in stretta correlazione anatomica con l'innervazione presente a livello della mucosa (Barbara et al, 2004). È stato recentemente dimostrato che i mastociti presenti a livello della mucosa colica, una volta attivati, sono in grado di rilasciare una vasta gamma di mediatori, incluse l'istamina, la serotonina e le proteasi, che possono determinare, in modelli animali, **un aumento dell'eccitabilità sia dei neuroni enterici intrinseci sia dei neuroni afferenti estrinseci**, con conseguenti anomalie delle funzioni motorie gastrointestinali e ipersensibilità viscerale (Barbara et al, 2007; Barbara et al. 2011a).

Infine, **il numero di mastociti attivati in prossimità delle fibre nervose presenti a livello della mucosa colica correla sia con la severità sia con la frequenza del dolore addominale nei pazienti con IBS**, ad ulteriore riprova di un ruolo di tali cellule nella genesi della sintomatologia lamentata dai pazienti con IBS (Barbara et al, 2004; Barbara et al, 2011b).

Il ruolo dei mastociti nella fisiopatologia dell'IBS è anche supportato da alcuni *trial* clinici che hanno in parte dimostrato l'efficacia dei farmaci stabilizzatori dei mastociti in alcuni sottogruppi di pazienti con IBS. La correlazione tra attivazione immunitaria e caratteristiche dell'alvo risulta controversa: alcuni studi riportano un grado di infiltrazione mastocitaria paragonabile nei sottotipi di IBS, altri documentano un'attivazione infiammatoria minore nei pazienti con IBS-C (Guilarte et al, 2007).

Conclusioni

La sfida della Medicina nei prossimi anni si svolgerà in gran parte a livello della mucosa intestinale, che modula e difende il sistema immunitario più importante dell'organismo. Quest'ultimo è associato al più grande sistema endocrino del corpo umano e a un vero e proprio cervello capace di organizzare e determinare

funzioni vitali ed addirittura di provare emozioni, il cervello viscerale. Alterazioni infiammatorie della parete intestinale si ripercuotono a livello sia del sistema nervoso viscerale sia del sistema nervoso centrale, condizionando salute e benessere psicoemotivo. Importanti **differenze di genere** emergono dagli studi sia sulla vulnerabilità dell'intestino a patologie infiammatorie, che presentano maggiore prevalenza nelle donne, sia sul diverso coinvolgimento del sistema nervoso centrale nel dolore a partenza viscerale.

Bibliografia

- Barbara G, Cremon C, De Giorgio R. Mechanisms underlying visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011a;13:308-15
- Barbara G, Cremon C, Carini G, et al. The immune system in irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2011b;17:349-59
- Barbara G, Stanghellini V. Biomarkers in IBS: when will they replace symptoms for diagnosis and management? *Gut*. 2009;58:1571-5
- Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004;126:693-702
- Barbara G, Wang B, Stanghellini V, et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007;132:26-37
- Bepko C, Krestan J. *Too good for her own good*. Harper and Row, New York (1990)
- Burr R, Heitkemper M, Jarrett M, et al. Comparison of autonomic nervous system indices based on abdominal pain reports in women with irritable bowel syndrome. *Biol Res Nurs* 2000;2:97-106
- Chang L, Mayer EA, Johnson T, et al. Differences in somatic perception in female patients with irritable bowel syndrome with and without fibromyalgia. *Pain* 2000;84:297-307
- Corney R, Stanton R. Physical symptom severity, psychological and social dysfunction in a series of outpatients with irritable bowel syndrome. *J Psychosom Res* 1990;34:483-91
- Cremon C, Carini G, Wang B, et al. Intestinal serotonin release, sensory neuron activation, and abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1290-8
- Dunlop SP, Coleman NS, Blackshaw E et al. Abnormalities of 5-hydroxytryptamine metabolism in irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:349-57
- Emmanuel AV, Kamm MA. Laser Doppler flowmetry as a measure of extrinsic colonic innervation in functional bowel disease. *Gut* 2000;46:212-7
- Furness JB, Stebbing MJ. The first brain: Species comparisons and evolutionary implications for the enteric and central nervous systems. *Neurogastroenterol Motil*. 2018 Feb;30(2). doi: 10.1111/nmo.13234. Epub 2017 Oct 11. PMID: 29024273.
- Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 2007;132:397-414
- Guilarte M, Santos J, de Torres I, et al. Diarrhea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut* 2007;56:203-9
- Hungin A, Whorwell P, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:643-50.
- Halvorson H, Schlett C, Riddle M. Postinfectious irritable bowel syndrome--a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1894-9.
- Kern M et al. Gender differences in cortical representation of rectal distention in healthy humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;281:G1512-G1523
- Koloski NA, Jones M, Kalantar J, Weltman M, Zaguire J, Talley NJ. The brain-gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut* 2012;61:1284-90
- Longstreth G, Yao J. Irritable bowel syndrome and surgery: a multivariable analysis. *Gastroenterology*. 2004;126:1665-73.
- Naliboff B et al. Sex-related differences in IBS patients central processing of visceral stimuli. *Gastroenterology* 2003;124:1738-47
- Sato N, Miyake S, Akatsu J, et al. Power spectral analysis of heart rate variability in healthy young women during the normal menstrual cycle. *Psychosom Med* 1995;57:331-5
- Simren M et al. Quality of life in patients with irritable bowel syndrome seen in referral centers versus primary care the impact of gender and predominant bowel pattern. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:545-52
- Walker L et al. The relation of daily stressors to somatic and emotional symptoms in children with and without recurrent abdominal pain. *J Consult Clin Psychol* 2001;69:85-91