

# Disturbi digestivi funzionali e stile di vita: il ruolo del sistema nervoso enterico, ovvero del “secondo cervello”

**Attilio Giacosa**

Coordinatore scientifico del Dipartimento di Gastroenterologia del Gruppo Sanitario Policlinico di Monza e Docente presso l'Università di Pavia

Stress, tensione emotiva in eccesso, sedentarietà e disordini alimentari si associano spesso a problemi digestivi influenzando in modo significativo la qualità della vita, con ricorso sempre più frequente a visite mediche, test diagnostici, assunzione di farmaci e frequente assenza dal lavoro<sup>1</sup>. Dispepsia, pirosi, algie addominali, senso di peso epigastrico, sazietà precoce, distensione addominale, irregolarità della funzione intestinale, sono i sintomi più frequenti associati a disturbi funzionali intestinali. Con questa denominazione s'identificano tutte quelle condizioni in cui le funzioni motorie e la sensibilità dell'innervazione dell'apparato digerente sono alterate, in assenza di un'eziologia organica. Queste alterazioni funzionali possono coinvolgere vari tratti dell'apparato digerente: esofago, stomaco, intestino tenue e colon. In genere, il decorso di questi disturbi è protratto e irregolare nelle sue manifestazioni (Tab. I). La letteratura scientifica internazionale pone in evidenza che non meno del 15-20% della popolazione dei paesi occidentali ne sia affetto. La prevalenza è maggiore nelle donne rispetto ai maschi (2:1) ma tali disturbi possono manifestarsi in tutte le fasce di età, ivi inclusa la fascia pediatrica<sup>1,2</sup>. La diagnosi è essenzialmente caratterizzata dall'esclusione di patologie organiche mediante una rigorosa valutazione dei sintomi ed effettuazione di indagini laboratoristico-strumentali, laddove si manifestino sintomi critici.

Pur non sussistendo programmi terapeutici specifici e standardizzati, l'utilizzo di accorgimenti dietetici adeguati, le modificazioni dello stile di vita (evitare stress, fumo, alcol e sedentarietà), il ricorso a farmaci che agi-

scono a livello del lume o della muscolatura gastrointestinale o a livello del sistema nervoso enterico periferico o del sistema nervoso centrale possono favorire il miglioramento clinico nei pazienti con disturbi digestivi funzionali.

Spesso il paziente può trovarsi ad affrontare la sintomatologia in condizione di solitudine dopo stress acuti o pasti incongrui. In questi casi è possibile far riferimento a farmaci di automedicazione, sulla scorta di indicazioni pregresse del proprio medico di medicina generale (MMG) o del farmacista.

A tal proposito, sono disponibili senza prescrizione medica una serie di principi attivi per affrontare la sintomatologia più comune delle patologie funzionali digestive. Nello specifico, la difficoltà digestiva si può sconfiggere con enzimi digestivi (pro-

teine normalmente prodotte da pancreas e stomaco), e antiacidi (acido citrico, bicarbonato di sodio, carbonato di calcio, composti di alluminio e magnesio ecc.). Se vi è acidità gastrica o bruciore o dolore, oltre agli antiacidi “tradizionali” possono essere utili i farmaci antisecretori, come gli anti-H2 (cimetidina, ranitidina) e gli inibitori di pompa protonica (omeprazolo, pantoprazolo, esomeprazolo). Molto utili possono essere i procinetici, denominati così perché aumentano la motilità della muscolatura liscia dell'apparato digerente, accelerando i tempi di transito e normalizzando lo svuotamento gastrico. Tra i principi attivi comunemente consigliati vi sono metoclopramide cloridrato e domperidone. Entrambi hanno anche un effetto anti-nausea. Se vi è distensione gastrica o addominale, si può

## TABELLA I.

### Manifestazioni cliniche delle patologie funzionali digestive.

Pirosi o bruciori epigastrici o retrosternali non responsivi alla terapia con farmaci antisecretivi (PPI e anti H2)
Dolore toracico retrosternale non dovuto a patologia cardiaca
Rallentato svuotamento gastrico (esclusa la forma diabetica)
Disfagia o deglutizione difficoltosa, sia a livello della gola che del torace
Dispepsia o digestione lenta e difficile (nausea, eruttazioni, cefalea post prandiale, distensione epigastrica, dolore addominale)
Nausea e/o vomito ricorrente
Dolore addominale, continuo o ricorrente con frequenza e durata irregolare
Sindrome dell'intestino irritabile: dolore addominale con marcata distensione addominale, meteorismo, borborigmi e alterata funzione intestinale con stipsi o diarrea o alternanza dei due sintomi

ricorrere a composti contenenti carbone attivato (azione di assorbimento dei gas) oppure simeticone.

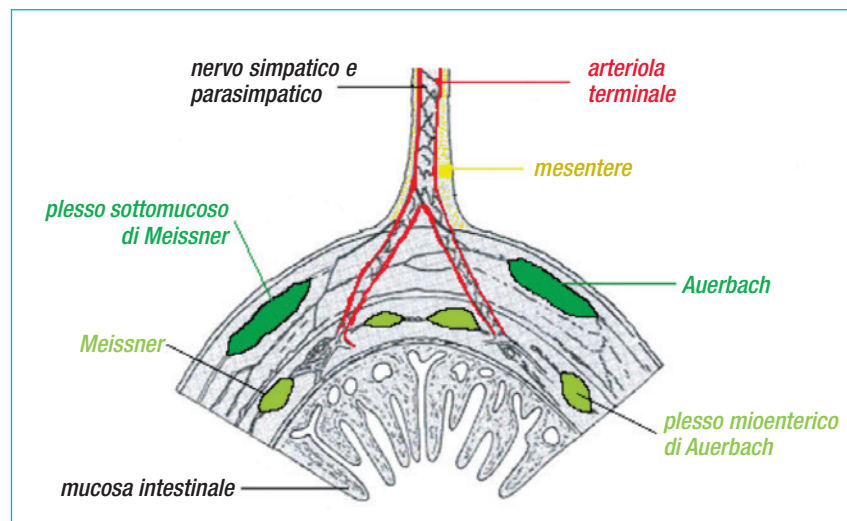
Persone affette da patologie a rischio, familiarità positiva per cancro digestivo o patologie infiammatorie intestinali e, più in generale, soggetti immunodepressi o bambini e anziani devono di certo essere oggetto di particolare attenzione. Più in generale segni critici sono la improvvisa perdita di peso involontaria, il vomito e la diarrea ripetuti o il dolore addominale persistente o ricorrente, le perdite ematiche, l'iperpiressia o la febbre ricorrente. Tali condizioni impongono un accurato approfondimento diagnostico.

## Patogenesi dei disturbi digestivi funzionali

La patogenesi dei disturbi funzionali intestinali è abitualmente multifattoriale. Frequente è il legame con una disfunzione primaria del sistema nervoso centrale, che può manifestarsi con somatizzazioni enteriche. Tuttavia, crescenti evidenze scientifiche sottolineano il ruolo di disfunzione periferica del sistema nervoso. Esiste un interscambio di segnali tra il cervello e l'apparato digerente: l'intestino ha un proprio sistema nervoso, denominato sistema nervoso enterico (SNE) e le comunicazioni tra il sistema nervoso centrale (SNC) e il SNE coinvolgono sia vie neuronali, che meccanismi immunologici ed endocrini. I neuroni sensitivi viscerali captano gli stimoli e li convogliano all'encefalo, utilizzando anche cellule entero-endocrine ed elementi cellulari del sistema immunitario mucosale, presenti nella parete intestinale. Le vie neuronali di collegamento tra il SNC e il SNE trasmettono alcuni sintomi tipici di disordini funzionali gastrointestinali, come per esempio il dolore addominale, la pienezza post-prandiale, la sazietà precoce, la distensione addominale ecc. Molti dati dimostrano che è dall'intestino che partono gli stimoli sensoriali della percezione dei sintomi gastro-intestinali. Un ruolo importante è svolto dal microbiota intestinale, che è l'insieme degli elementi cellulari e dei micro-organismi presenti nel lume intestinale. Esso interagisce con il sistema immunitario e quindi con la percezione sensoriale e la propagazione al cervello dello stimolo. La maggior parte delle recenti ricerche scientifiche in questo

**FIGURA 1.**

**Caratterizzazione anatomica del sistema neuroenterico (SNE).**



campo suggerisce una via ascendente intestino-cervello nella genesi della sindrome dell'intestino/colon irritabile.

## Il sistema nervoso enterico

Quando parliamo di cervello, il nostro pensiero automaticamente va al sistema cerebrale localizzato nella testa. Oggi, invece, sappiamo che dobbiamo parlare di “due cervelli”: esiste, infatti, un secondo sistema nervoso, denominato enterico, localizzato nella parete addominale<sup>3</sup>. Il sistema nervoso enterico (SNE) è costituito da circa 100 milioni di neuroni e svolge una funzione tutt'altro che marginale per il buon funzionamento del nostro organismo: grazie a specifici neuroni che rilevano, ad esempio, il gusto o l'acidità, è in grado di “badare a se stesso” regolando autonomamente alcune funzioni quali assorbimento, digestione e motilità.

I due cervelli – o meglio i due sistemi nervosi, quello centrale e quello enterico – comunicano attraverso un fitto dialogo di impulsi bilaterali, trasmessi prevalentemente attraverso il nervo vago. In poche parole, il primo cervello – “cranico” – è capace di alterare il normale funzionamento di quello “enterico” interferendo con i suoi ritmi. Ma è vero anche il contrario. Stomaco e cervello, quindi, si condizionano a vicenda. Il SNE è localizzato nel tratto gastroenterico, con estensione dall'esofago all'ano. I neuroni del SNE sono localizzati nei gangli mioenterici e nei plessi sottomucosi di Meissner<sup>4</sup>. I plessi

mioenterici sono siti tra gli strati interno ed esterno della *muscularis* esterna, mentre i plessi sottomucosi sono siti nella tonaca sottomucosa (Fig. 1).

Il SNE può operare in maniera autonoma ma normalmente comunica con il sistema nervoso centrale (SNC) attraverso il sistema nervoso parasimpatico (attraverso il nervo vago) e il simpatico (attraverso i gangli prevertebrali). Il SNE viene descritto come un “secondo cervello” per più motivazioni. Nei vertebrati, il SNE include neuroni afferenti, neuroni efferenti e “interneuroni”. L'insieme di questo sistema operativo consente al SNE di operare in via riflessa e di agire come un sistema integrato anche in assenza di input provenienti dal SNC. I neuroni sensoriali del SNE vengono attivati da stimoli meccanici e chimici. Attraverso il coinvolgimento della componente muscolare intestinale, i neuroni motori controllano la peristalsi intestinale. Altri neuroni controllano la secrezione di enzimi digestivi. Il SNE fa uso di più di 30 neurotrasmettitori, la maggior parte dei quali è simile a quelli identificati nel SNC, come l'acetilcolina, la dopamina e la serotonina (Tab. II). Nel SNE si ritrova il 90% della serotonina e il 50% della dopamina riscontrata nel corpo umano.

La serotonina è uno dei composti fondamentali nel “telecomandare” la relazione tra SNE e SNC. Questa molecola agisce come “neurotrasmettitore del benessere”.

La serotonina (spesso abbreviata 5-HT, dall'inglese *5-hydroxytryptamine*) è una

triptamina, sintetizzata a partire dall'aminoacido che negli animali viene per lo più prodotta dai neuroni serotonergici del sistema nervoso centrale e delle cellule enterocromaffini dell'apparato gastrointestinale, dove partecipa a numerose funzioni biologiche. La sostanza fu isolata nel 1935 a Roma da Vittorio Erspamer, inizialmente classificata come un polifenolo; due anni più tardi, in seguito a studi condotti su ghiandole cutanee di discoglossa e ghiandole salivari di polpi, fu poi rinominata enteramina, quindi definitivamente chiamata serotonina nel 1948.

Le più alte concentrazioni di 5-HT si trovano in tre diversi siti corporei: la parete intestinale, il sangue e il SNC.

Nella parete intestinale, le cellule enterocromaffini contengono circa il 90% della quantità totale di 5-HT presente nell'organismo: queste cellule, derivate dalla cresta neurale e simili a quelle della midollare del surrene, sono mescolate alle cellule mucosali e si ritrovano principalmente nello stomaco e nell'intestino tenue.

La 5-HT intestinale contribuisce alla regolazione della motilità e delle secrezioni gastrointestinali. Parte della 5-HT secreta dalle cellule enterocromaffini entra nel circolo sanguigno e viene poi raccolta dal plasma, dove si accumula, tramite le piastrine attraverso un sistema di trasporto attivo (*uptake*) e agisce sulla dilatazione vascolare. Nel sistema nervoso centrale, la 5-HT è prodotta da un gruppo relativamente piccolo di cellule, principalmente contenute in particolari strutture chiamate nuclei del rafe, che sono un insieme di nove nuclei cerebrali, le cui connessioni si estendono però per tutto il SNC, fino alla spina dorsale. Il sistema serotonergico è coinvolto in importanti funzioni, svolge ad esempio un ruolo nella regolazione del tono dell'umore, nelle emozioni e nella sessualità, nelle funzioni cognitive, nella regolazione del sonno e dell'appetito<sup>5,6</sup>.

Quando si mangia un cibo gustoso, l'intestino attiva i suoi recettori e aumenta la produzione di serotonina, rendendola disponibile a livello cerebrale e favorendo così anche la sensazione di piacere e benessere associata al consumo di quel particolare alimento. Secondo lo stesso meccanismo, in presenza di un'inflammatione in sede intestinale, si attiva un enzima che è in grado di demolire la serotonina, causandone un deficit a

## TABELLA II.

### Organizzazione anatomo-funzionale del sistema nervoso enterico.

Il S(sistema) N(nervoso) E(enterico) consiste di ~ 100 milioni di neuroni (sensori, interneuroni, motori); il plesso mienterico regola la motilità, il plesso sottomucoso la secrezione ghiandolare

I neurotrasmettitori del SNE sono ACh, NA, 5-HT, GABA, ATP, NO, CO, e molti peptidi (CGRP, CCK, ET-2, ENK, NPY, somatostatina, VIP, SP ecc.)

Il SNE è innervato anche con fibre simpatiche (NA) e parasimpatiche (ACh), ma può funzionare anche senza connessioni

La ACh aumenta la contrazione, l'azione simpatica della NA la diminuisce, ma contrae gli sfinteri

livello celebrale. Ciò porta a una sensazione di malessere fino ad arrivare, in alcuni casi, a una vera e propria depressione. Chi è depresso tende, infatti, a mangiare molti dolci: questi alimenti hanno un'influenza sulla quantità di triptofano, un aminoacido precursore della serotonina. Da qui, la semplice equazione: mangiare dolci rende più felici. Questo e altri modi di dire di uso comune – come “avere un mal di pancia”, “agire di pancia”, “avere le farfalle nello stomaco” – trovano oggi una corrispondenza a livello scientifico nell'interazione che esiste tra stomaco e cervello. Negli ultimi anni la scienza ha approfondito molti aspetti di questa interdipendenza, fino a poco tempo fa ancora poco esplorati.

Alcuni studi recenti hanno dimostrato come sulla mucosa intestinale esista un vero e proprio sistema immunitario capace di dialogare con tutto l'organismo. Il tratto gastrointestinale è la prima barriera con il mondo esterno: il cibo che ogni giorno ingeriamo non è sterile, ha una carica batterica che induce una reazione da parte dei linfociti T, i globuli bianchi deputati a riconoscere un'infezione, che sono disposti in gran numero in tutto l'apparato digerente. Il microbiota, detto più comunemente flora intestinale, ovvero l'insieme di microrganismi che, in condizioni di normalità, convivono con l'organismo umano senza danneggiarlo, intervengono in numerosi processi fisiologici ostacolando, ad esempio, l'insediamento e lo sviluppo di agenti dannosi per la nostra salute e regolando molte funzioni. Alcuni studi evidenziano una potenziale correlazione addirittura tra il microbiota e l'obesità, nonché fra il microbiota e patologie neurologiche, oltre alla correlazione con molte patologie gastroenteriche.

In sintesi, il SNC e, in particolare, l'asse

ipotalamico-ipofisario può essere attivato in risposta a fattori ambientali come l'emozione e lo stress e opera mediante il rilascio di cortisolo, attraverso una complessa interazione fra amigdala, ippocampo e ipotalamo, che costituisce il sistema limbico. In parallelo il SNC comunica attraverso le vie afferenti ed efferenti del sistema nervoso autonomo con il SNE<sup>7</sup>. L'azione integrata di questi sistemi modula la motilità, l'immunità, la permeabilità e la secrezione di muco intestinale e la funzione intestinale. Infine, il microbiota intestinale è capace di una comunicazione bidirezionale, modulando molte funzioni e risultando contestualmente influenzato dalle interazioni fra intestino e SNC.

## Bibliografia

- 1 Talley NJ. *Functional gastrointestinal disorders as a public health problem*. Neurogastroenterol Motil 2008;20(Suppl 1):121-9.
- 2 Drossman DA. *Rome IV, the functional gastrointestinal disorders*. Gastroenterology 2016;150:1262-79.
- 3 Furness JB. *The Enteric Nervous System: normal functions and enteric neuropathies*. Neurogastroenterol Mot 2008;20:35-8.
- 4 Li Y, Owyang C. *Musings on the Wanderer: what's new in our understanding of Vago-Vagal Reflexes? V. remodeling of vagus and enteric neural circuitry after vagal injury*. Am J Physiol Gastroint Liver Physiol 2003;285:G461-95.
- 5 Martinucci I, Blandizzi C, de Bortoli N, et al. *Genetics and pharmacogenetics of aminergic transmitter pathways in functional gastrointestinal disorders*. Pharmacogenomics 2015;16:523-39.
- 6 Berger M, Gray JA, Roth BL. *The expanded biology of serotonin*. Ann Rev Med 2009;60:355-66.
- 7 Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, et al. *The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems*. Ann Gastroenterol 2015;28:203-9.