

## Cervello viscerale: il regista silenzioso della salute

Prof.ssa Alessandra Graziottin

Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica

H. San Raffaele Resnati, Milano

“Ho sentito parlare per la prima volta di cervello viscerale in una sua breve intervista radiofonica. Mi si sono accese dieci antenne nel cervello perché ho intuito tante cose: dai mal di pancia di mia figlia, che prima era sempre stata bene, dopo una forte terapia antibiotica per una brutta broncopolmonite, ai gonfiori intestinali e all’irritabilità di mia moglie prima del ciclo. Mi si è aperto un mondo! Può approfondire meglio questo tema che sono sicuro interessi tutti i lettori?”.

Federico M. e famiglia (Treviso)

Molto volentieri, gentile lettore! Studiare il cervello viscerale affascina anche me: perché è una chiave formidabile per aprire tante porte di conoscenza fisiopatologica sulla salute e sulla malattia, di uomini e donne, di bambini e anziani, che prima ci erano precluse. Più lo studio, più mi appassiono perché mi entusiasma capire di più. Condividere queste nuove scoperte è un altro motivo di stimolo allo studio e di soddisfazione. Ecco alcuni spunti.

Grande cervello e piccolo cervello: chi sono?

Pensavamo di avere un solo, grande cervello (“the big brain”, come dicono gli anglosassoni), il Sistema Nervoso Centrale (SNC). Errore! In realtà ne abbiamo due: oltre e prima del Sistema Nervoso Centrale, c’era e c’è il cervello viscerale, il Sistema Nervoso Enterico (SNE), “the little brain”, o piccolo cervello. I due sono connessi da poderose vie nervose e biochimiche. Interagiscono continuamente, nella salute e nella malattia, ma possono funzionare anche indipendentemente l’uno dall’altro, con l’enterico (SNE) che è potentissimo perché regola il sistema immunitario, ossia l’esercito che ci difende. Vi par poco?

Il Sistema Nervoso Centrale (SNC) contiene  $1 \times 10^{10}$  neuroni, un numero enorme, riccamente connessi tra loro: più connessioni abbiamo, più il cervello funziona splendidamente. Intorno ai neuroni ci sono trilioni di cellule nutrici e di supporto, le cellule gliali, critiche per la salute delle cellule nervose e delle loro funzioni. Il grande cervello è il leader che comanda sul fronte neurovegetativo perché regola, tra l’altro, le funzioni cardiovascolari e respiratorie, il metabolismo basale, il metabolismo dell’acqua e il bioritmo del sonno, oltre ad essere il comandante supremo sul fronte cognitivo e motorio.

Il Sistema Nervoso Enterico (SNE), contiene ben  $5 \times 10^8$  neuroni, quindi tanto piccolo non è. Anzi. Diversamente dal SNC, che è molto concentrato e fa massa, il SNE è molto diffuso, “a rete”, e quindi solo negli ultimi anni se ne è cominciato a capire la potenza segreta e il ruolo nella salute. Dal punto di vista evolutivo il SNE è il nostro primo cervello, perché nell’evoluzione il primo prototipo di essere vivente si è progressivamente accresciuto e specializzato intorno all’intestino originario. Il SNE innerva tutto il sistema gastrointestinale: è la nostra grande finestra sul mondo. Registra e risponde a quello che succede nell’intestino, sia in relazione a ciò che mangiamo (l’intestino è l’organo immunocompetente più importante del nostro corpo), sia in

relazione al potente esercito di microrganismi che ci abita: il microbiota, composto da trilioni di microrganismi, 10 volte più numerosi delle cellule eucariotiche che compongono il nostro corpo. Così articolato nelle funzioni da essere considerato un organo a sé. È composto da 3,3 milioni di geni (il "microbioma"), contro i 23.000 geni delle cellule del nostro corpo. Un gigante contro un topolino, anzi una zanzara (noi!). Il microbiota è essenziale anche per la nostra psiche e l'equilibrio emotivo-affettivo: modificazioni della flora intestinale possono di per sé indurre alterazioni delle funzioni cerebrali, con un ruolo crescente persino nella genesi della malattia di Parkinson, oltre che nella modulazione dello stato psicologico.

Cervello viscerale: il triumvirato che governa salute e malattia

Il cervello viscerale è in realtà un triumvirato, composto dal Sistema Nervoso Enterico, dall'intestino e dal microbiota. Condiziona, tra l'altro, le emozioni, il senso di benessere o malessere, il tono dell'umore (il 95% della serotonina si trova nell'intestino!), il peso corporeo e la tendenza o meno all'obesità, la soglia del dolore, la qualità del sonno, la resistenza allo stress e la vulnerabilità alle infezioni. È in prima linea nella genesi del dolore addominale e pelvico, acuto e cronico. Importante, perché il dolore addominale e pelvico è la principale causa non traumatica di accesso ai reparti di Pronto Soccorso degli ospedali italiani ed europei. Nella maggior parte dei casi, le indagini diagnostiche tradizionali (laboratoristiche, ecografiche, radiologiche, endoscopiche) non identificano alcuna patologia organica, sistemica o metabolica responsabile del sintomo, ma solo problemi "funzionali". Che però ci cambiano la vita, se non li comprendiamo e curiamo in tempo. I disturbi dolorosi addominali sono causati da un'infiammazione della parete intestinale che nei primi tempi è del tutto reversibile. Se invece persiste, perché non la comprendiamo e non la curiamo, diventa organica, con alterazioni biologiche sempre più serie e meno reversibili.

E perché sentiamo dolore? La percezione di stimoli dolorosi viscerali da parte del sistema nervoso centrale (big brain) avviene mediante attivazione di fibre nervose sensoriali afferenti dei due sistemi nervosi autonomi (simpatico e parasimpatico) deputati a collegare la periferia, e tutti gli organi addominali, intestino in testa, al sistema nervoso centrale. A differenza degli altri organi che esprimono manifestazioni dolorose con caratteristiche spesso riconoscibili, l'intestino può determinare vari tipi di dolore anche molto diversi tra loro per sede e caratteristiche, proprio per l'innervazione diffusa, a rete, tipica del cervello viscerale. I sintomi possono mimare qualsiasi altra origine, così da trarre in inganno anche medici esperti. «L'intestino è un grande mimo», sostiene infatti il Professor Vincenzo Stanghellini, Clinico Medico dell'Università di Bologna e una delle massime autorità mondiali sul sistema gastrointestinale e sul cervello viscerale. Pensate: non comprendere la genesi funzionale del dolore addominale significa raddoppiare il rischio che il paziente venga sottoposto ad appendicectomia, colecistectomia, e, per la donna, isterectomia, come ha dimostrato uno studio su oltre 89.000 interventi chirurgici. E restare col dolore, anche dopo l'intervento: il danno e la beffa!

La sindrome dell'intestino irritabile

La patologia digestiva più frequente caratterizzata da dolore addominale (spesso ai quadranti

inferiori) è la sindrome dell'intestino irritabile (IBS), più comunemente nota come "colite". Le donne sono due volte più colpite degli uomini. La ragione? La fluttuazione degli estrogeni, i cui livelli si riducono nettamente prima del ciclo, attiva il nostro esercito, i mastociti, che liberano sostanze infiammatorie a livello della parte interna dell'utero (endometrio) perché questi si possa staccare, dando luogo alla mestruazione, quando non c'è stato concepimento. Questo rinnovamento dell'endometrio è essenziale per poter iniziare un nuovo ciclo con un terreno fresco e nuovo, pronto per un'altra possibile fecondazione. Qual è il punto? Negli organi che hanno già un'inflammatione, per ragione genetiche o acquisite, la caduta degli estrogeni prima del ciclo scatena un peggioramento dello stato infiammatorio. Ecco perché il 20-30% delle donne ha un peggioramento mestruale della colite, con una riduzione significativa della qualità di vita. Ed ecco perché in fase mestruale peggiorano tanti altri sintomi infiammatori o allergici, quali l'asma, la sindrome della vescica dolorosa, la vulvodinia, la cefalea mestruale, la fibromialgia... Qui interviene di nuovo il cervello viscerale: l'inflammatione mestruale della parete intestinale attiva le fibre nervose che regolano l'umore. Ed ecco l'irritabilità e la depressione premestruali, così frequenti nelle donne, ma anche la pancia gonfia, le difficoltà digestive, il peggioramento del sonno. E un sintomo particolare, che gli inglesi chiamano "dizziness": quel malessere a genesi viscerale che si associa a un senso di instabilità fisica e peggiora se abbiamo mangiato qualcosa cui siamo intolleranti.

Attenzione: più la parete dell'intestino è infiammata, più perde la qualità di "frontiera selettiva" grazie alla quale, in condizioni ottimali, fa entrare nell'organismo solo molecole e sostanze accuratamente selezionate: aminoacidi, vitamine, oligoelementi preziosi. Di converso, se è infiammata lascia passare di tutto: sostanze estranee e complesse entrano nell'organismo, invadono il sangue e scatenano il sistema immunitario con risposte allergiche di varia gravità. Si parla infatti di "sindrome dell'intestino che perde" ("leaky gut syndrome"): è questa la causa di intolleranze ed allergie alimentari, e del profondo malessere e della stanchezza che le accompagna. Sì, perché fare guerre inutili (l'inflammatione non finalizzata è una guerriglia biologica) comporta un enorme spreco di energia vitale e diventa un costo secco per il nostro "bilancio" di salute.

#### Antibiotici: bombe sul microbiota e crisi del cervello viscerale

Il linguaggio medico è "bellico" e l'atteggiamento terapeutico è bellicoso. Di fronte ad un'infezione parliamo di "eliminare i germi", "eradicare l'infezione", "sterilizzare il tessuto", "sconfiggere i germi", "decapitare l'infezione". Quando gli antibiotici furono scoperti, ci sembrò di avere trovato la chiave per dominare il mondo e la biologia. Errore di presunzione. L'inquietante problema medico attuale sono le resistenze agli antibiotici, resistenze che stanno crescendo in modo esponenziale, causando infezioni croniche sempre più aggressive e fatali, ma anche infiammando in modo pervadente il cervello viscerale, prima ancora del centrale, con sintomi a catena. Ogni infezione che si cronicizza causa infatti inflammatione persistente, locale e sistemica, dolore cronico e crescenti patologie associate. E' la prova di una guerra perduta sul fronte terapeutico: vale anche per le prostatiti e le cistiti croniche, che colpiscono il 10-15% della nostra popolazione. Le ragioni del fallimento terapeutico sono complesse: fisiopatologiche, ma anche strategiche (cfr. box).

### Prostatiti e cistiti croniche

L'Escherichia coli uropatogeno (UPEC) è uno dei tanti cugini della famiglia degli Escherichia Coli, che abitano pacificamente l'intestino dove risiedono tranquilli ("saprofiti"). Causano guai se vanno in altri organi. Quando la parete dell'intestino è infiammata, lascia passare anche l'E. Coli. Il cugino UPEC è il leader delle infezioni alla vescica e alla prostata. Furbissimo, nei millenni ha escogitato una strategia per metterci in difficoltà. Quando arriva in vescica, attraverso il sangue o, nella donna, anche risalendo la breve uretra, si toglie il capsido (la capsula), entra nelle cellule dell'urotelio, che rivestono la parete interna della vescica, formando le cosiddette "comunità batteriche intracellulari" (Intracellular Bacterial Communities, IBCs) e vi si incista, provocando un'infezione e un'infiammazione croniche. Ogni tanto fa saltare le cellule che infetta, e lo ritroviamo nell'urina. Nascosto dentro le cellule uroteliali o prostatiche, si comporta come un vero terrorista in casa: non è più attaccabile né dalle difese immunitarie, i nostri soldati, né dagli antibiotici, le armi di cui oggi abusiamo. Perché continuiamo a prescriverli, rendendo ancora più aggressivo il microbiota e i suoi terroristi? Nell'uomo, la prostatite e la cistite cronica alimentano il dolore pelvico cronico, che devasta la vita personale e la sessualità. Uccidono il desiderio perché infiammazione cronica e dolore causano neuroinfiammazione e depressione, killer del desiderio. Mina l'erezione, per lo scarso desiderio, la caduta del testosterone e la vasocostrizione da stress biologico. Causa eiaculazione precoce e dolorosa. Nella donna, la cistite cronica causa ugualmente dolore pelvico cronico, difficoltà sessuali crescenti, secchezza vaginale, dolore ai rapporti, difficoltà orgasmiche. Per curare davvero, dobbiamo agire sui fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento. Negoziare col microbiota, con l'intestino (mandante occulto di molte infezioni vescicali, prostatiche e vaginali) e con il cervello viscerale, grazie a un'alimentazione adeguata, probiotici e prebiotici ben scelti, e stili di vita sani. Calmare i mastociti, i nostri soldati, che alimentano il "fuoco amico". Rilassare il pavimento pelvico contratto. E usare terapie specifiche per i problemi sessuali. Un buon medico, come ogni buon generale, deve avere una visione e strategie efficaci. E sapere che il cervello viscerale è un interlocutore critico e severo, con cui dobbiamo fare i conti ogni giorno.

---

### L'arte della guerra e l'uso saggio degli antibiotici

«Il grande Generale non è colui che riporta cento vittorie su cento battaglie, ma colui che vince senza combattere», sosteneva Sun-Tzu, nell'Arte della Guerra, scritto in Cina nel VI secolo a.C. E aggiungeva: «Conoscere l'altro e se stessi: vittoria senza rischi. Conoscere il terreno e le condizioni ambientali: vittoria su tutti i fronti». Agendo con ponderazione, come sosteneva Giulio Cesare col suo «Calma vincit», la calma vince, mentre esplorava accuratamente il terreno di scontro prima di decidere se, quando e come dare battaglia.

Principi esistenziali, oltre che bellici, che ogni medico dovrebbe meditare e mettere in pratica, anche prima di prescrivere antibiotici, bombe atomiche biologiche, in modo indiscriminato. Dovrebbe invece agire sul terreno, con un uso sapiente di prebiotici e probiotici, così da negoziare con il microbiota il controllo del territorio, tenendo sotto controllo o eliminando gradualmente i

germi patogeni, invece che sparare le bombe atomiche (gli antibiotici potenti) anche sul nostro alleato, il microbiota intestinale, una popolazione di trilioni di microrganismi.

Ecco il punto: in effetti, solo un generale senza senno potrebbe attaccare impulsivamente con le bombe un esercito dieci volte più numeroso, il microbiota appunto. Se attacca di sorpresa, senza dichiarare guerra, può anche vincere qualche battaglia, come hanno fatto i giapponesi a Pearl Harbour, ma perderà la guerra. Per la legge della numerosità (uno contro dieci, non c'è storia) e la legge della strategia. Il microbiota si è evoluto in centinaia di migliaia di anni, ha raffinato i modi per sopravvivere, è duttile, plastico e ha imparato i principi del terrorismo mimetico. Ci è amico, finché lo rispettiamo. Ci è anche molto utile, per nutrirci, per predigerire i cibi, e sintetizzare vitamine che non avremmo. Se lo attacchiamo proditoriamente, tuttavia, diventa insidiosissimo. Ecco perché la visione, la calma e la strategia sono sempre più importanti, anche nella terapia!

---

---