

Controllo intrinseco ed estrinseco della funzione motoria: asse cervello-intestino

Anna Costanzini, Roberto De Giorgio

INTRODUZIONE

La funzione motoria, o motilità gastrointestinale (GI), identifica il processo di progressione e spostamento dei contenuti endoluminali (alimenti ingeriti mescolati alle secrezioni gastro-entero-bilio-pancreatiche) attraverso il canale alimentare. Tale funzione è il risultato di una complessa coordinazione tra sistemi cellulari comprendenti neuroni, glia, muscolatura liscia e cellule interstiziali di Cajal (*Interstitial cells of Cajal*, ICC, predominantemente pacemaker del tratto GI), essenziali per l'efficace digestione del cibo, l'assorbimento di nutrienti e l'eliminazione dei residui non assimilati attraverso le defezioni intestinali. La motilità interessa tutta la lunghezza del tratto GI ed è regolata da un'interazione complessa e integrata tra il sistema nervoso centrale (SNC) e il sistema nervoso enterico (SNE), definito il "secondo cervello del corpo umano" per la propria autonomia funzionale. La comunicazione bidirezionale tra SNC e SNE è definita "asse cervello-intestino" ed esprime un'attività neurofisiologica essenziale per l'omeostasi GI e lo stato di salute dell'individuo. Il controllo della motilità GI avviene sia a livello intrinseco, attraverso il SNE, sia a livello estrinseco, tramite la connessione tra sistema nervoso autonomo (SNA) e SNC.

Nel presente capitolo sono introdotti i principi della motilità GI e i meccanismi di controllo intrinseco ed estrinseco, evidenziando l'importanza dell'asse cervello-intestino in condizioni fisiologiche.

FUNZIONI DEL TRATTO GASTROINTESTINALE

Il tratto GI è un insieme complesso e altamente integrato di organi responsabili della trasformazione e assorbimento del cibo ingerito, attraverso processi finemente coordinati. Tale apparato è costituito dal canale alimentare, a sua volta composto da cavità orale, faringe, esofago, stomaco e intestino e da organi accessori, quali le ghiandole esocrine, il pancreas esocrino e il sistema biliare. Le principali funzioni del sistema GI comprendono la motilità, la secrezione, la digestione, l'assorbimento e l'escrezione.

La **motilità**, o funzione motoria GI, rappresenta il processo coordinato degli organi del tratto GI, essenziale per la progressione lungo il tubo digerente del cibo ingerito, favorendone la miscelazione con gli enzimi digestivi e facilitando il contatto tra il contenuto luminale e la mucosa intestinale per l'assorbimento dei nutrienti. La funzione motoria determina inoltre lo stazionamento temporaneo del cibo in aree come lo stomaco, prevenendo sia il reflusso retrogrado sia lo svuotamento rapido dallo stomaco al duodeno, facilitando un adeguato assorbimento dei vari nutrienti e l'espulsione dei prodotti non assimilati.

La **secrezione** comprende la produzione e l'immissione di succhi gastrici, salivari, pancreatici e biliari, essenziali per il processo digestivo. Con la **digestione** avviene la scomposizione del cibo in molecole ed elementi a complessità minore e quindi utilizzabili nei processi metabolici. La funzione di **assorbimento** permette

invece il trasporto selettivo dei prodotti della digestione e dei fluidi nel sangue e nel sistema linfatico, per la loro distribuzione nell'organismo. L'eliminazione dei prodotti non assorbiti, quali sostanze superflue o introdotte in eccesso con l'alimentazione, dannose, o derivanti dai processi catabolici, avviene attraverso il processo di formazione ed **escrezione** delle feci.

ANATOMIA DEL TRATTO GASTROINTESTINALE

Dal punto di vista istologico, il tratto GI è organizzato in distinti strati cellulari, ciascuno dei quali svolge un ruolo unico nell'attività fisiologica globale del sistema (**Fig. 1.1**). La **mucosa** è lo strato più interno della parete GI, rivolto verso la cavità del tubo digerente; essa svolge funzioni di protezione e assorbimento, fungendo da prima barriera contro il contenuto luminale. A sua volta, la mucosa è composta da un epitelio, una lamina propria e una *muscularis mucosae* (si veda Cap. 2). Inferiormente alla mucosa si sviluppa la **sottomucosa**, contenente il **plesso sottomucoso**. Ancora più esternamente, si trova la *muscularis externa*, all'interno della quale si sviluppa il **plesso mienterico**, situato tra lo strato di muscolatura liscia circolare interno e quello longitudinale esterno. Lo strato più esterno del tubo digerente è costituito dalla **sierosa**, composta

da tessuto epiteliale e connettivo. La sierosa funge da supporto strutturale e forma una barriera tra il tratto GI e le strutture vascolari circostanti.

Dal punto di vista neuroanatomico, il canale alimentare è altamente innervato dal SNE, una struttura autonoma di neuroni quantitativamente simile a quelli presenti nel midollo spinale (ossia dell'ordine di circa 10^8) che si estende lungo l'intera parete intestinale. Tale rete è organizzata principalmente in due plessi ganglionati maggiori, noti come **plessi mienterico (di Auerbach)** e **sottomucoso (di Meissner)**. Il **plesso mienterico** si estende dall'esofago allo sfintere anale interno ed è localizzato tra la muscolatura circolare e longitudinale, con fasci di interconnessione attraverso i quali stabilisce una vera e propria rete. Esso coordina la motilità GI, favorendo due eventi determinanti, quali la contrazione e il rilasciamento della muscolatura liscia, attraverso neuroni specializzati noti come motoneuroni eccitatori e inibitori. Tali neuroni, unitamente a una serie di interneuroni, sono organizzati in circuiti polisinpatici integrati che consentono la genesi di vari pattern motori, tra i quali il più noto è quello della **peristalsi**, che è un vero e proprio comportamento dell'intestino, molto simile a una funzione complessa integrata, come per esempio la deambulazione. La peristalsi è responsabile della progressione del contenuto luminale lungo il tratto digestivo.

Il plesso sottomucoso, localizzato nella sottomucosa, regola predominantemente la secrezione e il flusso sanguigno della

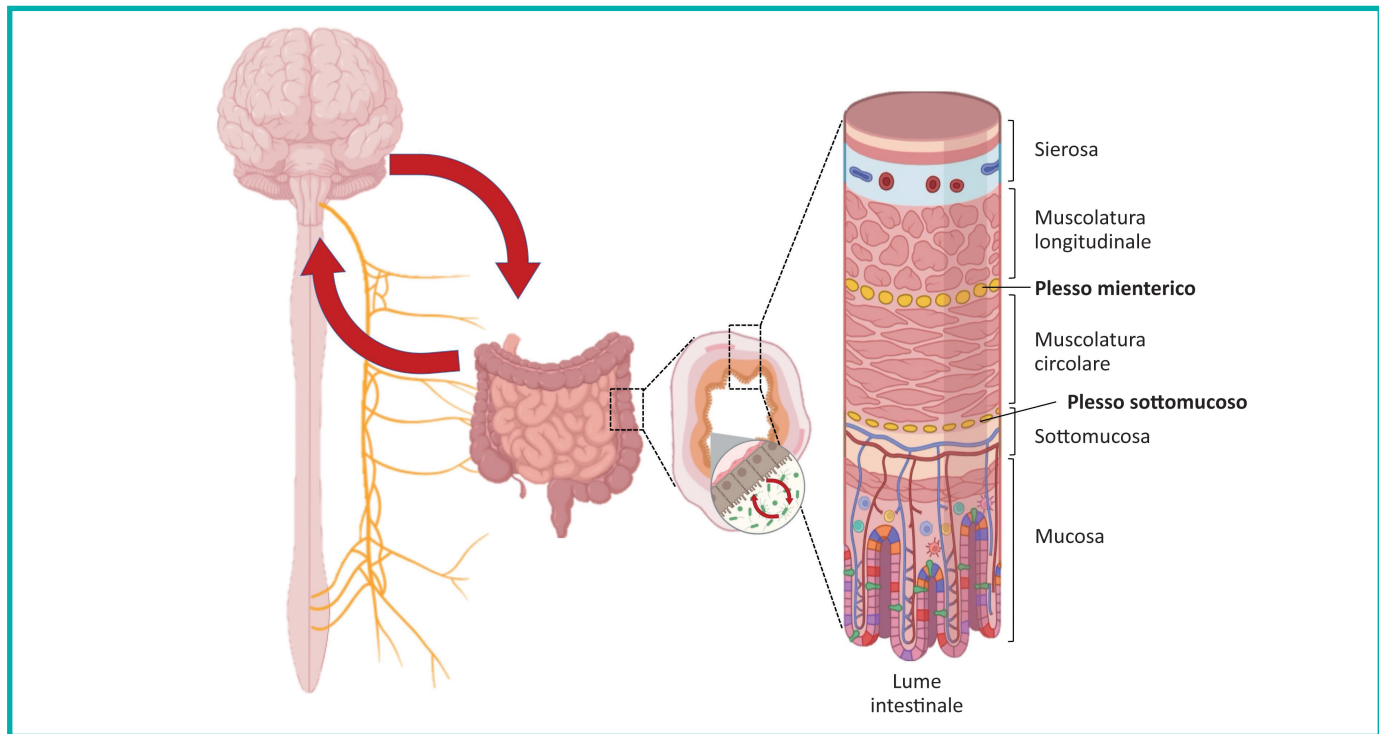


Figura 1.1 Bidirezionalità dell'asse cervello-intestino. La parete del tratto GI è costituita da strati cellulari morfologicamente e funzionalmente distinti: mucosa, sottomucosa, muscolatura circolare, longitudinale e sierosa. Il SNE si compone di due plessi ganglionati maggiori, ossia il plesso sottomucoso (di Meissner) localizzato nella sottomucosa e il plesso mienterico (di Auerbach) posto fra le componenti circolare e longitudinale dello strato muscolare. Questi due gangli formano una rete che si sviluppa lungo tutta il canale alimentare. I numerosi mediatori, le connessioni circuitali e le relative attività funzionali che derivano dai neuroni enterici sono alla base delle funzioni fisiologiche dell'organismo e dell'attività sensoriale e integrativa insita nell'asse cervello-intestino. (Immagine realizzata con Biorender.com).

mucosa in risposta a stimoli ricevuti da neuroni con funzioni di meccanocettori e chemocettori (altresì noti come *Intrinsic Primary Afferent Neurons*, IPAN). I plessi sottomucosi sono anch'essi interconnessi fra loro e si identificano nell'intestino tenue e nel crasso, mentre sono assenti nell'esofago e nello stomaco. Il SNE, con i suoi plessi ganglionati, interagisce con il SNC attraverso l'asse cervello-intestino, mediante il nervo vago (componente parasimpatica) e fibre simpatiche che consentono l'integrazione dei segnali viscerali, contribuendo alla modulazione della motilità, delle secrezioni, dell'assorbimento e della sensibilità viscerale. È bene precisare che i neuroni enterici, similmente a quelli del SNC, sono dotati di un'ampia gamma di trasmettitori, modulatori e messaggeri chimici di varia natura che, una volta rilasciati dai neuroni che li contengono, evocano effetti biologici (per es., turnover recettoriale, modulazione immunitaria, maturazione cellulare e altri) e/o fisiologici (contrazione/rilasciamento muscolare, secrezione e altri). Tra i trasmettitori più significativi, si menzionano l'acetilcolina e neuropeptidi come la sostanza P/tachichinine sintetizzate e immagazzinate in motoneuroni eccitatori; l'ossido nitrico (NO) e il peptide intestinale vasoattivo (*Vasoactive Intestinal Polypeptide*, VIP) sono identificabili nei motoneuroni inibitori. Di particolare interesse è anche l'evidenza in base alla quale lo stesso mediatore, per esempio il VIP che espleta funzioni inibitorie sulla muscolatura liscia, al contrario ha un potente effetto pro-secretagogo (eccitatorio) quando rilasciato da neuroni del plesso sottomucoso. La funzione motoria GI dipende dall'integrazione tra attività di neurotrasmissione, neuromodulazione e meccanica muscolare tramite il "sincizio funzionale", che vede la compartecipazione delle ICC. Un'altra componente fondamentale per l'attuazione dell'attività motoria è data dalle cellule enteroendocrine (o neuroendocrine), spesso caratterizzate da un'estensione citoplasmatica che conferisce loro il termine di "podociti", che formano contatti simil-sinaptici con i nervi (intrinseci e/o estrinseci) enterici. Tali cellule sintetizzano e rilasciano un vasto repertorio di neuropeptidi e ammine biogene (tra le quali la più nota è la serotonina, o 5-idrossitriptamina, 5-HT). La 5-HT è nota avere significative influenze sulla genesi della peristalsi e sullo sviluppo della motilità propulsiva GI. I neuropeptidi enterici possono funzionare come ormoni (quindi agire su cellule "bersaglio" a distanza) come per esempio il *Glucagon-Like Peptide-1* (GLP-1), il peptide YY (PYY) o la colecistochinina (CCK), con effetti fondamentali sulle funzioni fisiologiche digestive e in particolare sulla motilità.

ASPETTI ESSENZIALI DELLA MOTILITÀ GASTROINTESTINALE

La motilità si realizza attraverso movimenti muscolari coordinati che interessano tutta la lunghezza dell'apparato GI. Essi sono regolati da un'interazione complessa tra SNE e SNC, permettendo distinte sottofunzioni. In particolare, a livello dello stomaco e del colon, il coordinamento della motilità GI determina la **funzione di accumulo**. In queste regioni anatomiche,

il bolo o il chimo possono sostare per periodi prolungati. Nel caso dello stomaco, il contenuto gastrico si accumula durante il pasto, mentre nel colon si verifica l'accumulo di materiale fecale tra una defecazione e l'altra, con intervalli che possono durare fino a circa 24 ore. Il tono muscolare che permette l'accumulo di contenuto in assenza di un significativo aumento della pressione intraluminale viene definito **tono permissivo** e consente l'espansione della parete gastrica o colica, limitando l'eccessiva tensione delle pareti di tali visceri. La presenza di **contrazioni toniche**, prolungate e presenti nella parte prossimale dello stomaco e negli sfinteri, determina il blocco del passaggio del contenuto luminale, separando un compartimento dall'altro, prevenendone il flusso retrogrado. La funzione motoria dell'antro gastrico svolge, inoltre, un'**attività di frammentazione** progressiva delle particelle solide di cibo, ridotte in frammenti più piccoli (1-2 mm circa) che possono essere svuotati, attraverso il piloro, a livello duodenale, ove il chimo è esposto agli enzimi digestivi. La **funzione di rimescolamento** (*mixing*) nell'intestino tenue assicura poi l'omogenea miscelazione dei nutrienti con i succhi digestivi, ricchi di enzimi deputati all'idrolisi dei macronutrienti, e promuove il contatto con la superficie della mucosa intestinale, per facilitare l'assorbimento dei nutrienti. Tale funzione è determinata da movimenti di **segmentazione** caratterizzati da contrazioni ritmiche e direzionali della muscolatura circolare, prevalenti nell'intestino tenue. La **funzione propulsiva** permette infine il transito del contenuto luminale in direzione aborale. La velocità di avanzamento varia tra i diversi segmenti del tratto GI. Questa variabilità dipende dalla complessità biochimica dei diversi nutrienti, che richiedono tempi di permanenza differenti in ciascun segmento intestinale per una corretta elaborazione. La motilità propulsiva che si verifica lungo tutto il tratto GI è data dalla **peristalsi**, che si compone di due eventi meccanici distinti che avvengono a livello del contenuto luminale (bolo alimentare, chimo, chilo o feci a seconda del tratto GI):

1. un'attività propulsiva "a monte" della massa luminale, dovuta alla contrazione della muscolatura circolare;
2. un rilassamento della muscolatura longitudinale "a valle" del contenuto luminale.

Si verifica così un gradiente pressorio che garantisce la forza necessaria alla progressione del contenuto luminale.

Un altro meccanismo propulsivo, indipendente dal bolo endoluminale, è dato dal **complesso migrante motorio interdigestivo** (CMMI), che si verifica durante i periodi di digiuno e serve a "pulire" l'intestino tenue da residui di cibo e secrezioni.

FUNZIONI MOTORIE DEL TRATTO GASTROINTESTINALE

Le principali funzioni motorie del tratto GI includono la masticazione, la deglutizione, la propulsione esofagea, gastrica e intestinale e l'evacuazione. La digestione ha inizio nella cavità

orale con la masticazione, che frantuma il cibo e lo mescola con la saliva. La deglutizione (che vede la compartecipazione di circa 25 tipi di muscoli scheletrici distinti regolati da 5 paia di nervi cranici, V, VII, IX, X e XII) è un processo coordinato tra bocca, faringe ed esofago seguito dall'attivazione di una peristalsi primaria dell'esofago. Tale evento causa l'apertura dello sfintere esofageo superiore (SES) e subito dopo di quello inferiore (SEI), consentendo al bolo alimentare di passare nello stomaco. Una volta che il bolo raggiunge lo stomaco, il SEI riprende il tono originale per prevenire il reflusso dei contenuti gastrici in esofago. La motilità gastrica include movimenti di miscelazione, triturazione e svuotamento. Il fondo e il corpo dello stomaco accolgono il cibo e lo mescolano con i succhi gastrici; il fondo funge da *reservoir*, mentre il corpo promuove la triturazione e l'omogeneizzazione del contenuto alimentare attraverso onde peristaltiche. Le onde di contrazione più intense avvengono nell'antro e frammentano il cibo, consentendo solo alle particelle più piccole (1-2 mm) di passare attraverso lo sfintere pilorico. La frequenza delle contrazioni gastriche è regolata dalle ICC, localizzate principalmente nel corpo gastrico. Lo svuotamento gastrico è influenzato dalla composizione del contenuto (i grassi, per esempio, ne rallentano il passaggio) e da fattori neuromorali, come la CCK, e il sistema nervoso parasimpatico.

A digiuno la motilità dell'intestino tenue presenta un'attività ciclica (già definita CMMI) caratterizzata da una fase I (quiete motoria), una fase II (irregolarità contrattile) e una fase III di comparsa di fronti di attività che spazzano il lume dai suoi contenuti; durante la digestione si attuano movimenti di segmentazione, garantendo un tempo sufficiente per l'assorbimento. Rispetto all'intestino tenue, la motilità del colon è meno frequente e più lenta, caratterizzata da movimenti di massa che spostano il contenuto intestinale per lunghe distanze verso il retto. I movimenti di segmentazione haustrale, invece, favoriscono l'assorbimento di acqua ed elettroliti. Le *haustra* sono estroflessioni caratteristiche del colon e si formano e distendono in base alla contrazione della muscolatura liscia.

Il transito intestinale nel colon è influenzato da vari fattori, tra cui dieta, idratazione e attività fisica. Un rallentamento del transito può causare stitichezza, mentre un'accelerazione può portare a diarrea. La fase finale del transito intestinale è la defecazione, ovvero l'eliminazione delle feci attraverso il retto e l'ano. Il retto funge da serbatoio temporaneo per le feci e, quando è sufficientemente pieno, i recettori di stiramento nella sua parete inviano segnali al cervello, creando lo stimolo alla defecazione. Questo processo coinvolge il rilassamento volontario dello sfintere anale esterno e la contrazione dei muscoli addominali per aumentare la pressione intra-addominale.

CIRCUITI NEURONALI GASTROINTESTINALI

I circuiti neuronali (riflessi) GI, suddivisi in intrinseci ed estrinseci, rappresentano una serie di risposte coordinate che influenzano la motilità e la secrezione lungo il canale alimentare. I **riflessi intrinseci** o **locali** si sviluppano all'interno del SNE e sono completamente autonomi. In particolare, i recettori del

SNE inviano impulsi ai gangli prevertebrali, innescati da stimoli locali, come distensione della parete intestinale o stimoli chimici, regolando le attività motorie come il rilassamento dello sfintere ileocecale o la secrezione di enzimi digestivi. La peristalsi è mediata da riflessi intrinseci che includono la stimolazione dei meccanocettori e chemocettori presenti nella parete intestinale. La distensione della parete intestinale, dovuta alla presenza del contenuto luminale, innesca una risposta motoria attraverso motoneuroni che controllano l'attività della muscolatura liscia. I **riflessi estrinseci** coinvolgono il SNC e collegano diverse porzioni del tratto GI. Un esempio classico è il riflesso vago-vagale, che regola le contrazioni gastriche in risposta al riempimento dello stomaco e alla presenza di nutrienti.

PERCEZIONE GASTROINTESTINALE NELL'ASSE CERVELLO-INTESTINO

Superata una soglia minima, sotto la quale i segnali sensoriali non sono apprezzabili, stimoli provenienti dall'intestino, come la distensione luminale o la presenza di sostanze chimiche, vengono trasmessi al SNC attraverso fibre afferenti viscerali (**Fig. 1.2**). Questi segnali innescano risposte motorie, endocrine e comportamentali, contribuendo alla regolazione della motilità, alla percezione del dolore viscerale e all'identificazione di stimoli nocivi (patogeni e/o tossine). Le informazioni sensoriali sono trasmesse dai nervi afferenti di origine estrinseca, e sono essenziali per attivare risposte fisiologiche adeguate al mantenimento dell'omeostasi. I neuroni sensoriali mediani, attraverso l'integrazione con il SNE, risposte locali dirette, unitamente alla veicolazione di informazioni al SNC. L'**innervazione afferente estrinseca** del tratto GI è principalmente costituita dal nervo vago e dagli afferenti spinali (si veda Fig. 1.2). Il nervo vago, X nervo cranico, è composto per l'80% da fibre afferenti e per il 20% da fibre efferenti, rappresentando la via più diretta tra l'intestino e il cervello. L'innervazione vagale facilita una rapida comunicazione tra il tratto GI e i sistemi respiratorio e cardiovascolare, oltre a fornire risposte viscerali bidirezionali. I rami epatici e celiaci del nervo vago, che innervano il tratto digestivo superiore, diminuiscono progressivamente in densità a partire dal duodeno fino al colon trasverso. I neuroni afferenti vagali esprimono numerosi recettori, tra i quali quelli in grado di rilevare stiramento e tensione della parete GI, unitamente e quelli per vari ormoni intestinali, neurotrasmettitori e metaboliti di origine batterica (provenienti dal microbiota intestinale). I corpi cellulari degli afferenti vagali sono situati nel **ganglio nodoso** e instaurano sinapsi principalmente nel nucleo del tratto solitario (NTS), che è il principale centro di integrazione dei segnali sensoriali viscerali nel tronco encefalico. Successivamente, la trasmissione dei segnali prosegue verso il nucleo motore dorsale del nervo vago. Tali vie afferenti rilevano stimoli fisiologici e partecipano ai riflessi vago-vagali. Gli afferenti spinali, invece, originano dai gangli delle radici dorsali e formano sinapsi nel midollo spinale, trasmettendo informazioni al tronco encefalico per ulteriori elaborazioni.

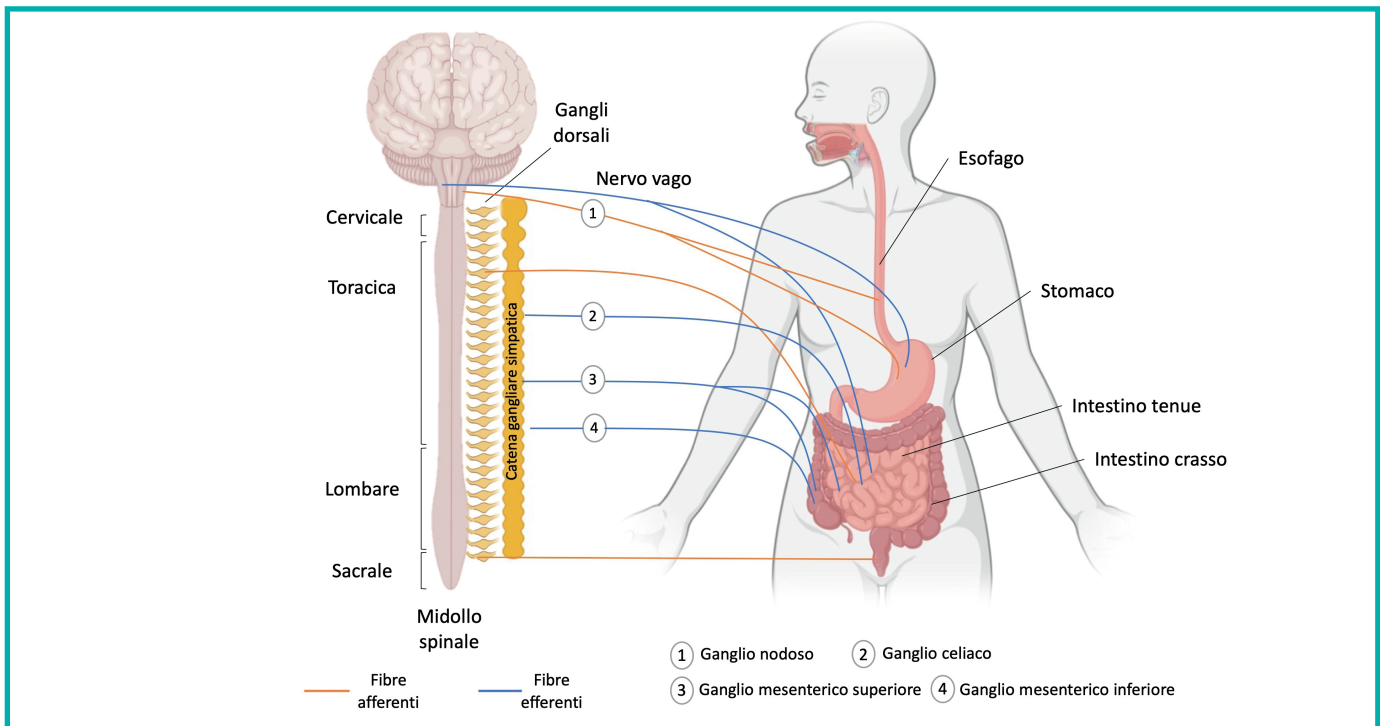


Figura 1.2 Vie nervose estrinseche dell'asse cervello-intestino. La figura mostra le vie nervose afferenti vagali (parasimpatiche) e spinali (simpatiche) che originano rispettivamente dal ganglio nodoso (1) e dai gangli delle radici dorsali. I gangli prevertebrali sono indicati con i numeri 2, 3 e 4; essi ricevono l'assone del primo neurone localizzato nelle colonne intermedio-laterali del midollo toracico. Dai gangli prevertebrali si diparte l'assone del secondo neurone che va a innervare vari tipi cellulari del tratto GI, influenzandone le funzioni secretomotorie e microvascolari. (Immagine realizzata con Biorender.com)

Le fibre vagali ascendenti provenienti dal tratto GI formano sinapsi sul NTS in modo bilaterale, dove gli afferenti intestinali convergono principalmente nel *subnucleus commissuralis* e *medialis* del NTS caudale e intermedio. Da queste aree, i segnali vengono ulteriormente trasmessi ad altri nuclei del tronco encefalico e strutture superiori del prosencefalo, attraverso vie multisinaptiche ascendenti. Sebbene la maggior parte degli afferenti sensoriali vagali sia glutammatergica, i neuroni di secondo ordine del NTS tendono a esprimere recettori α -amino-3-idrossi-5-metil-4-isossazolpropionato (AMPA), N-metil-D-aspartato (NMDA) e recettori metabotropici del glutammato (mGlu). Inoltre, il NTS può modulare altri percorsi di neurotrasmissione, tra cui noradrenalina (gruppo di cellule A2 nel NTS e *locus coeruleus*), amigdala dorsale (nucleo accumbens, area tegmentale ventrale) e serotonina (5-HT, nucleo del rafe dorsale). Il NTS sembra agire come un coordinatore della comunicazione enterocettiva trasmessa bidirezionalmente attraverso il nervo vago tra l'intestino e il cervello, fungendo così da snodo integrale per la segnalazione intestino-cervello. I **neuroni sensoriali estrinseci**, a seconda della localizzazione delle terminazioni nella parete intestinale e con proprietà di risposta, sono stati suddivisi in cinque tipi principali:

1. le terminazioni lamellari intragangliari, localizzate nei gangli mienterici, sono meccanocettori a bassa soglia, sensibili alla tensione, che mediano principalmente la distorsione meccanica innocua e potenzialmente dannosa, come la distensione e la contrazione;

2. gli afferenti vagali e spinali mucosali, con terminazioni subepiteliali, sono sensibili ai mediatori delle cellule enteroendocrine e rispondono a stimoli meccanici leggeri come la compressione o lo sfioramento della mucosa, ma non alla distensione o contrazione;
3. gli afferenti muscolari-mucosali, con terminazioni meccanosensibili tra la *muscularis mucosae* e la *muscularis propria*, sono sensibili alla distensione e rilevano sia l'attività muscolare sia la distorsione della mucosa;
4. le terminazioni intramuscolari vagali e spinali nello strato muscolare liscio rilevano stimoli meccanici;
5. gli afferenti vascolari vagali e spinali sui vasi sanguigni hanno una sensibilità relativamente bassa e rispondono a stimoli meccanici intensi, inclusi distensione e contrazione, modulati da mediatori infiammatori, ischemia e ipossia.

Inoltre, i neuroni enterici viscerofughi contribuiscono alla meccanoccezione grazie alle loro proiezioni assionali dirette verso i gangli prevertebrali da cui poi si diparte un assone di un secondo neurone diretto al midollo spinale.

Altri neuroni enterici sono eccitabili da stimoli meccanici e/o chimici, ma non hanno connessioni dirette con il SNC, svolgendo un ruolo predominantemente intrinseco (circuiti neuronali enterici). In definitiva, i neuroni afferenti contribuiscono collettivamente alla percezione cosciente attraverso le tre principali vie sensoriali estrinseche dall'intestino:

1. la via vagale (con neuroni originanti nei gangli nodosi e giugulari);
2. la via toracolombare (con neuroni nei gangli delle radici dorsali toracolombari e con proiezioni attraverso i nervi splancnici, mesenterici, colici e ipogastrici);
3. la via lombosacrale (con corpi cellulari nei gangli delle radici dorsali lombosacrali e proiezioni attraverso i nervi pelvici e rettali).

La **percezione nocicettiva** è mediata da afferenti diversi a seconda della porzione del tratto GI in cui viene applicato lo stimolo algogeno. Mentre il dolore rettale coinvolge principalmente le vie pelviche, il dolore più prossimale è mediato dagli afferenti spinali toracolombari. A livello dell'encefalo avviene l'integrazione degli stimoli e origina l'esperienza cosciente del dolore, coinvolgendo componenti sensoriali-discriminative, affettive-motivazionali, risposte comportamentali-motorie e aspetti cognitivi. Dal midollo spinale, i segnali nocicettivi ascendenti dall'intestino raggiungono il cervello attraverso le vie anterolaterali e dorsale del midollo spinale. Il tratto spinotalamico è la via anterolaterale più importante, con proiezioni ai nuclei ventrali e mediali del talamo. Le connessioni dai nuclei ventrali alla corteccia somatosensoriale primaria e secondaria mediano principalmente gli aspetti sensoriali-discriminativi della stimolazione nocicettiva, fornendo informazioni su intensità, durata e localizzazione dello stimolo doloroso. Attraverso le connessioni tra il talamo mediale e il sistema limbico, inclusa la corteccia cingolata anteriore, così come il mesencefalo, inclusa la sostanza grigia periacqueduttale (*Periacqueductal Gray*, PAG), si modellano gli aspetti affettivo-motivazionali del dolore. I tratti spinoreticolare e spinomesencefalico sono componenti aggiuntive del sistema anterolaterale e trasportano informazioni sensoriali a varie aree del tronco encefalico, come la PAG, il *locus coeruleus* e la formazione reticolare, che mediano le conseguenze riflesse, affettive e motivazionali della stimolazione nocicettiva. Sono state inoltre dimostrate proiezioni della colonna dorsale alla PAG, a supporto del ruolo del sistema dorsale nell'elaborazione centrale del dolore.

Oltre a queste regioni cerebrali con input afferente ascendente diretto, altre aree corticali e sottocorticali sono state implicate

nell'elaborazione fisiologica e patologica degli stimoli viscerali, tra cui l'insula, le aree prefrontali, come la corteccia prefrontale dorsolaterale e ventrolaterale, e l'amigdala. Queste regioni giocano quasi certamente un ruolo negli aspetti attentivi, cognitivi ed emotivi del dolore e costituiscono la base neuroanatomica per la notevole modulazione da parte dello stress e di processi psicologici alla risposta nocicettiva.

Per quanto riguarda le **sensazioni di fame, sazietà** (fisiologica sensazione di non dover assumere ulteriore cibo), **ripienezza** (sensazione di sazietà precoce che impedisce di completare un pasto normale) e **nausea**, un ruolo primario viene svolto dalle vie afferenti vagali. Queste sono attivate dai mediatori delle cellule enteroendocrine, come CCK e GLP-1, mediatori essenziali soprattutto nella regolazione della sensazione di fame e sazietà. Un altro peptide coinvolto nell'assunzione di cibo, nella sazietà e nell'iperfagia è la grelina, che esercita i suoi effetti inibitori principalmente attraverso afferenti vagali. La grelina, rilasciata da specifiche cellule endocrine gastriche, inibisce le terminazioni lamellari intragangliari mienteriche. Inoltre, è stato stabilito che gli afferenti vagali addominali possono contribuire alla nausea e al vomito, coinvolgendo, almeno in parte, gli afferenti presenti a livello delle mucose che mostrano sensibilità alla 5-HT.

CONCLUSIONI

Il controllo della motilità intestinale è un processo complesso influenzato da una rete di fattori neurofisiologici, ormonali, ambientali e psicologici. L'asse cervello-intestino svolge un ruolo cruciale in questa regolazione motoria GI, evidenziando l'importanza di una funzione intestinale ottimale volta al benessere generale. Definire i meccanismi attraverso cui l'asse cervello-intestino influenza e controlla la fisiologia GI è quindi un obiettivo fondamentale per comprendere la genesi di varie patologie dell'apparato digerente e attuare lo sviluppo di specifiche strategie terapeutiche.

LETTURE CONSIGLIATE

- Abdullah N, Defaye M, Altier C. Neural control of gut homeostasis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2020;319(6):G718-G732.
- Blair PJ, Rhee PL, Sanders KM, Ward SM. The significance of interstitial cells in neurogastroenterology. *J Neurogastroenterol Motil* 2014;20(3):294-317.
- Boeckstaens G, Camilleri M, Sifrim D, et al. Fundamentals of Neurogastroenterology: Physiology/Motility - Sensation. *Gastroenterology* 2016:S0016-5085(16)00221-3.
- De Giorgio R, Barbara G, Furness JB, Tonini M. Novel therapeutic targets for enteric nervous system disorders. *Trends Pharmacol Sci* 2007;28(9):473-81.
- Furness JB, Callaghan BP, Rivera LR, Cho HJ. The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: integrated local and central control. *Adv Exp Med Biol* 2014;817:39-71.
- Furness JB. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9(5):286-94.
- Manske S. Gastrointestinal Health: A Foundation for Whole-body Wellness. *Altern Ther Health Med* 2024;30(7):6-10.
- Mazzuoli-Weber G, Schemann M. Mechanosensitivity in the enteric nervous system. *Front Cell Neurosci* 2015;9:408.
- Spencer NJ, Hu H. Enteric nervous system: sensory transduction, neural circuits and gastrointestinal motility. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17(6):338-51.
- Wattchow DA, Smolilo D, Hibberd T, et al. The human enteric nervous system. Historical and modern advances. Collaboration between science and surgery. *ANZ J Surg* 2022;92(6):1365-70.