



LA
COMUNICAZIONE
MENTE
PANCIA



Emeran Mayer

**Come la conversazione
nascosta nel nostro
corpo influenza scelte,
umore e stato di salute**

EDIZIONI IL PUNTO D'INCONTRO



“Con grande maestria, il dottor Emeran Mayer fa leva sull’avanguardia della neuroscienza che collega tutte le modalità di funzionamento cerebrale a ciò che avviene nell’apparato digerente. *La comunicazione mente-pancia* presenta un’incredibile realtà che deve renderci tutti più umili: la nostra stessa percezione e interpretazione del mondo che ci circonda viene virtualmente imposta dai microbi che vivono dentro di noi. Il libro ridefinisce il significato della salute e offre in modo eloquente i mezzi per realizzare questo obiettivo”.

– David Perlmutter, autore dei bestseller del “New York Times”
La dieta intelligente e Ottieni il massimo dal tuo cervello

“Attingendo alla sua vasta esperienza di gastroenterologo, il dottor Emeran Mayer illustra le connessioni che il nostro cervello ha con l’intestino, soprattutto con i microbi che in quest’ultimo dimorano. Descrivendo un campo di conoscenze in rapida evoluzione, la sua guida ponderata e facile da leggere offre consigli pratici per migliorare la salute”.

– Martin J. Blaser, autore di *Che fine hanno fatto i nostri microbi?*

“Dopo essere stato a lungo trascurato, il sistema nervoso enterico è stato finalmente riconosciuto come il secondo cervello. Il dottor Emeran Mayer, autentico esperto dell’argomento, ha scritto la migliore guida pubblicata finora per chi voglia conoscere questa spettacolare parte di noi stessi. Ne raccomandiamo la lettura”.

– Antonio Damasio, autore di *Il sé viene alla mente*

“Conosco da anni Emeran Mayer e ho imparato a prestare attenzione a ciò che dice e scrive. *La comunicazione mente-pancia* è un libro fantastico. È insieme accademico e piacevole da leggere, e lo raccomando a chiunque voglia conoscere meglio il modo in cui mente e intestino comunicano tra loro”.

– Michael D. Gershon, autore di *Il secondo cervello*

“La ricerca sul microbioma sta rivoluzionando la nostra comprensione del corpo umano e del cervello. Nel suo libro il dottor Emeran Mayer offre autorevoli intuizioni in un campo in rapida espansione. Sintetizzando la ricerca recente con storie dei pazienti e casi personali, offre consigli pratici e avvalorati dall’esperienza per mantenere fluida la comunicazione tra il cervello, l’intestino e i suoi microbi”.

– Rob Knight, autore di *Segui la pancia*, direttore del Center for Microbiome Innovation della California University di San Diego

Emeran Mayer

LA COMUNICAZIONE MENTE-PANCIA

Come la conversazione nascosta
nel nostro corpo influenza
scelte, umore e stato di salute

Emeran Mayer

La comunicazione mente-pancia

Titolo originale: *The Mind-Gut Connection*

Traduzione di Milvia Faccia

Copyright © 2016 by Dr. Emeran Mayer

Copyright © 2016 Edizioni Il Punto d'Incontro per l'edizione italiana

Prima edizione originale in lingua inglese pubblicata nel 2016. Published by arrangement with HarperWave, an imprint of HarperCollins Publishers

Prima edizione italiana pubblicata nel marzo 2016

Edizioni Il Punto d'Incontro, Via Zamenhof 685, 36100 Vicenza, tel.

0444239189, fax 0444239266, www.edizionilpuntodincontro.it

Fotografia in copertina © Harry Langdon. Illustrazione in prima di copertina, in quarta di copertina e alle pagg 7, 103 e 189 KravOK/Shutterstock.com, Sentavio/Shutterstock.com, Fred Ho/Shutterstock.com

Finito di stampare nel marzo 2016 presso la tipografia CTO, via Corbetta 9, Vicenza.

Tutti i diritti riservati. Nessuna parte di quest'opera può essere riprodotta in alcuna forma senza l'autorizzazione scritta dell'editore, a eccezione di brevi citazioni destinate alle recensioni.

ISBN 978-88-6820-384-9

Questo libro contiene consigli e informazioni relativi alla cura della salute. Va usato per integrare e non per sostituire il parere del tuo medico o di altri operatori sanitari qualificati. Se sai o sospetti di avere un problema di salute, devi consultare il tuo medico prima di intraprendere qualsiasi programma o trattamento. Fino al momento della pubblicazione, è stato compiuto ogni sforzo per garantire l'accuratezza delle informazioni contenute nel testo. L'editore e l'autore declinano la responsabilità di qualunque conseguenza che possa insorgere come risultato dell'applicazione dei metodi suggeriti nel presente libro. I nomi e le caratteristiche identificative delle persone in esso menzionate sono stati cambiati per proteggere la loro privacy.

Indice

Parte 1. IL NOSTRO CORPO, UN SUPERCOMPUTER INTELLIGENTE

Capitolo 1. La connessione mente-corpo è reale	9
Capitolo 2. Come la mente comunica con l'intestino	33
Capitolo 3. Come l'intestino parla al tuo cervello.....	55
Capitolo 4. Il linguaggio dei microbi: una componente essenziale del dialogo tra intestino e cervello.....	77

Parte 2. INTUIZIONE E SENTIMENTI ISTINTIVI

Capitolo 5. Ricordi malati: effetti delle prime esperienze di vita sulla comunicazione mente-pancia	105
Capitolo 6. Una nuova interpretazione delle emozioni	135
Capitolo 7. Comprendere il processo decisionale intuitivo.....	161

Parte 3. COME OTTIMIZZARE LA SALUTE CEREBRO-INTESTINALE

Capitolo 8. Il ruolo del cibo: impariamo dai cacciatori-raccoglitori.....	191
Capitolo 9. L'aggressione della dieta nordamericana: quel che l'evoluzione non aveva previsto.....	217
Capitolo 10. Il semplice percorso verso un benessere e una salute ottimali....	255
Ringraziamenti	281
Bibliografia.....	283
Nota sull'autore	297

*A Minou e Dylan per il loro
costante incoraggiamento
a dare ascolto ai miei istinti.*

*Al mio mentore, John H. Walsh,
che ha destato il mio interesse per
le comunicazioni tra intestino e cervello.*

Parte I

IL NOSTRO CORPO,
UN SUPERCOMPUTER
INTELLIGENTE



Capitolo 1

LA CONNESSIONE MENTE-CORPO È REALE

Quando iniziai a studiare medicina, i medici consideravano il corpo umano una macchina complessa con un numero finito di parti indipendenti. In media, rimaneva efficiente per circa settantacinque anni, a condizione di averne cura e di alimentarlo con il giusto carburante. Come un'automobile di buona qualità, funzionava bene purché non avesse gravi incidenti e nessuna parte fosse irrimediabilmente compromessa o rotta. Qualche controllo di routine nel corso della vita era tutto quello che dovevi fare per evitare disastri inattesi. La medicina e la chirurgia offrivano efficaci strumenti per affrontare situazioni serie come infezioni, lesioni accidentali o cardiopatie.

Tuttavia, negli ultimi quaranta o cinquant'anni qualcosa non è andato per il verso giusto riguardo alla nostra salute, e il vecchio modello non sembra più in grado di fornire una spiegazione o una soluzione che ci consenta di rimediare ai problemi. Ciò che sta accadendo non può più essere semplicemente spiegato con il malfunzionamento di un singolo organo o gene. Piuttosto, stiamo cominciando a renderci conto che i complicati meccanismi regolatori che aiutano il corpo e il cervello ad adattarsi ai rapidi cambiamenti ambientali sono a loro volta influenzati dai mutamenti del nostro stile di vita. Tali meccanismi non operano in maniera indipendente, ma come elementi di un insieme. Regolano la nostra alimentazione, il metabolismo e il peso corporeo, il sistema

immunitario, lo sviluppo e la salute del cervello. Siamo appena iniziando a capire che l'intestino, i microbi che vivono in esso – il microbiota intestinale – e le molecole segnalatrici prodotte dai loro numerosissimi geni – il microbioma – costituiscono una delle più importanti componenti di questi sistemi regolatori.

Nel presente libro intendo offrire una nuova visione del modo in cui il cervello, l'intestino e i trilioni di microrganismi che vivono in esso comunicano tra loro. In particolare, mi concentrerò sul ruolo che tali rapporti svolgono nel mantenere sani cervello e intestino. Parlerò degli effetti negativi sulla salute di questi due organi quando il loro dialogo è disturbato, e suggerisco metodi per godere di una salute ideale ristabilendo e ottimizzando le comunicazioni tra essi.

Già quando frequentavo la facoltà di medicina non ero molto d'accordo con il predominante approccio tradizionale. Nonostante tutto lo studio dei sistemi organici e dei meccanismi delle malattie, mi sorprendevo il fatto che raramente si menzionasse il cervello e il suo possibile coinvolgimento in comuni patologie come ulcere gastriche, ipertensione o dolore cronico. Inoltre, durante le visite ospedaliere avevo visto diversi pazienti per i quali neppure i più accurati esami diagnostici erano riusciti a individuare la causa dei sintomi. Per lo più, tali sintomi avevano a che fare con il dolore cronico sperimentato in varie parti del corpo: nel ventre, nell'area pelvica e nel torace. Pertanto, nel terzo anno di medicina, quando era il momento di cominciare a preparare la mia tesi di laurea, volli studiare la biologia riguardante l'interazione del cervello con il corpo nella speranza di comprendere meglio molte di queste diffuse condizioni. Nell'arco di alcuni mesi contattai docenti di varie specializzazioni. "Signor Mayer", mi disse il professor Karl, docente ordinario di medicina presso la mia università, "tutti sappiamo che la psiche svolge un ruolo importante nelle malattie croniche, ma oggi non c'è alcun metodo scientifico che ci consenta di studiare questo fenomeno clinico, e sicuramente lei non può scrivere un'intera tesi sull'argomento".

Il modello di malattia del professor Karl e di tutto il sistema

sanitario funzionava benissimo per certe patologie acute – quelle che insorgono all’improvviso, non durano a lungo o entrambe le cose – per le infezioni, gli attacchi cardiaci o le emergenze chirurgiche come un’appendicite. In funzione di questi successi, la medicina moderna era divenuta sempre più sicura di sé. Praticamente non esistevano malattie infettive che non potessero essere curate dai sempre più potenti antibiotici. Le nuove tecniche chirurgiche erano in grado di prevenire e risolvere molte condizioni. Le parti non funzionanti potevano essere tolte o sostituite. Dovevamo soltanto capire tutti i piccoli dettagli tecnici che facevano funzionare i singoli elementi della macchina. Basandosi sempre più su nuove tecnologie, il nostro sistema sanitario incoraggiava un diffuso ottimismo suggerendo che perfino il più micidiale dei problemi di salute cronici, incluso il flagello del cancro, avrebbe finito per essere risolto.

Quando nel 1971 il presidente Richard Nixon firmò il National Cancer Act, la medicina occidentale acquistò una nuova dimensione e una nuova metafora militare. Il cancro divenne un nemico nazionale, e il corpo umano un campo di battaglia sul quale i medici adottarono l’approccio della terra bruciata con l’intento di liberare l’organismo dalla malattia usando sostanze chimiche tossiche, radiazioni devastanti e interventi chirurgici per attaccare le cellule cancerogene con forza crescente. La medicina applicava già con successo una strategia simile nella lotta contro le malattie infettive, usando antibiotici ad ampio spettro – in grado di uccidere o rendere inefficienti molte specie di batteri – per debellare gli agenti patogeni che le causavano. In entrambi i casi, pur di ottenere la vittoria i danni collaterali diventavano un rischio accettabile.

Per decenni il modello meccanicistico e militaristico di malattia ha stabilito il programma della ricerca medica: finché riuscivi a riparare la parte interessata della macchina, pensavamo, il problema poteva essere risolto; non era necessario conoscerne la causa di fondo. Questa filosofia ha portato all’uso di betabloccanti e calcio-antagonisti nel trattamento dell’ipertensione per impedire l’invio di segnali aberranti dal cervello al cuore e ai vasi sanguigni, e di

inibitori della pompa protonica che curano ulcere gastriche e pirosi inibendo l'eccessiva produzione acida dello stomaco. La medicina e la scienza non hanno mai prestato molta attenzione al malfunzionamento del cervello, principale causa di questi problemi. A volte l'approccio iniziale non dava i risultati sperati, nel qual caso se ne adottava uno più drastico come ultima risorsa. Se i farmaci inibitori della pompa protonica non guarivano l'ulcera, potevi sempre recidere tutto il vago, il fondamentale fascio di fibre nervose che collega cervello e intestino.

Senza dubbio alcuni di questi approcci hanno avuto un notevole successo, e per anni si è dato per scontato che per il sistema sanitario e l'industria farmaceutica non ci fosse alcun bisogno di cambiare orientamento, né veniva esercitata molta pressione sui pazienti per impedire lo sviluppo del problema. In particolare, non sembrava necessario considerare il ruolo preminente del cervello e dei chiari segnali che invia al corpo in condizioni di stress o di stato d'animo negativo. I primi rimedi per l'ipertensione, le cardiopatie e le ulcere gastriche furono gradualmente sostituiti da trattamenti di gran lunga più efficaci che hanno salvato vite, ridotto la sofferenza e arricchito l'industria farmaceutica.

Ma oggi le vecchie metafore meccanicistiche stanno cominciando a vacillare. Le macchine di quarant'anni fa sulle quali si basava il tradizionale modello di malattia – le automobili, le navi e gli aerei – non avevano nulla a che vedere con i sofisticati computer che svolgono un ruolo centrale in quelle moderne. Perfino i razzi Apollo che andavano sulla Luna avevano a bordo solo rudimentali apparecchi informatici, la cui potenza non era paragonabile a quella dei nostri più avanzati iPhone, bensì al massimo a una calcolatrice Texas Instruments degli anni Ottanta. Non sorprende che i meccanicistici modelli di malattia di allora non includessero la potenza computazionale, o intelligenza. In altre parole, non tenevano conto del cervello.

Parallelamente ai progressi nella tecnologia, anche i modelli che usiamo per concettualizzare il corpo umano sono cambiati. La potenza computazionale è aumentata in modo esponenziale; le

auto sono divenute computer mobili su ruote che tramite sensori controllano e regolano le loro parti per assicurarne il corretto funzionamento, e presto circoleranno senza bisogno dell'intervento umano. Nel frattempo, il vecchio fascino esercitato dalla meccanica e dalle macchine ha ceduto il passo a un nuovo interesse per la raccolta e l'elaborazione di informazioni. Il modello meccanicistico era utile in medicina per curare alcune patologie. Ma quando si tratta di comprendere malattie croniche del corpo e del cervello, non ci serve più.

Il prezzo del modello meccanicistico

La tradizionale visione della malattia come il guasto di singole parti di un complesso congegno meccanico che può essere riparato per mezzo di trattamenti medici e chirurgia ha favorito la costante crescita dell'industria sanitaria. A partire dal 1970, negli Stati Uniti la spesa sanitaria pro capite è aumentata di oltre il 2000 per cento. Per pagare questo enorme costo occorre quasi il 20 per cento di tutti i beni prodotti annualmente dall'economia americana.

In un epocale rapporto pubblicato nel 2000, l'Organizzazione Mondiale della Sanità classificò il sistema sanitario statunitense come il più costoso, ma solo al 37° posto riguardo alle prestazioni generali e al 72° per quanto concerneva il livello complessivo di salute tra le 191 nazioni membro incluse nello studio. La situazione non è molto migliorata, secondo una più recente relazione del Commonwealth Fund, che lo ha definito il sistema più costoso pro capite tra undici Paesi occidentali, circa due volte più caro dei loro, ma all'ultimo posto per quanto riguarda le prestazioni complessive. Questi dati riflettono la spiacevole realtà che nonostante la quantità sempre maggiore di risorse impiegate per affrontare i problemi sanitari della nostra nazione, abbiamo compiuto pochi progressi nel trattamento delle condizioni di dolore cronico, dei disturbi cerebro-intestinali come la sindrome dell'intestino irritabile (SII) o di malattie mentali come depressione cli-

nica, ansia o disordini neurodegenerativi. Stiamo fallendo perché i nostri modelli per comprendere il corpo umano sono superati? C'è un crescente numero di esperti di assistenza sanitaria integrativa, di professionisti di medicina funzionale e perfino di scienziati tradizionali che sarebbe d'accordo con questa ipotesi. Ma un cambiamento si profila all'orizzonte.

Il misterioso declino della nostra salute

L'incapacità di affrontare efficacemente molte patologie, tra cui la sindrome dell'intestino irritabile, il dolore cronico e la depressione, non è l'unico difetto del tradizionale modello medico basato sulla malattia. Dagli anni Settanta in poi abbiamo assistito anche all'emergere di nuove sfide alla nostra salute, inclusi il rapido aumento dell'obesità e dei disturbi metabolici a essa collegati, disordini del sistema immunitario come malattie infiammatorie intestinali, asma e allergie, e malattie cerebrali dell'età evolutiva e dell'invecchiamento come autismo, Alzheimer e Parkinson.

Per esempio, il tasso di obesità negli Stati Uniti è progressivamente aumentato dal 13 per cento della popolazione nel 1972 al 35 per cento nel 2012. Oggi 154,7 milioni di americani adulti sono sovrappeso o affetti da obesità, con un 17 per cento di giovani tra i 2 e i 19 anni, ovvero 1 ogni 6, e a causa di tali condizioni ne muoiono almeno 2,8 milioni ogni anno. A livello globale, il 44 per cento dei casi di diabete, il 23 per cento delle cardiopatie ischemiche e dal 7 al 41 per cento di alcuni tumori sono imputabili a obesità o sovrappeso. Se la situazione continua ad aggravarsi, si stima che i costi per curare le persone con patologie collegate all'obesità raggiungeranno i 620 miliardi di dollari annui.

Stiamo ancora cercando di trovare risposte che spieghino l'improvviso aumento di molti di questi nuovi problemi di salute, per la maggior parte dei quali non abbiamo soluzioni efficaci. Mentre l'aspettativa di vita negli Stati Uniti è ormai uguale a quella di tanti altri Paesi del mondo sviluppato, siamo assai indietro in termini di

benessere fisico e mentale negli ultimi decenni della nostra esistenza. Il prezzo che paghiamo per l'aumento degli anni che viviamo è uno scadimento della loro qualità.

In considerazione di tali sfide, è tempo di aggiornare il nostro modello dominante del corpo umano per capire come lavora realmente, come mantenerne il funzionamento a livello ottimale, e come intervenire in maniera sicura ed efficace quando qualcosa non va. Non possiamo più tollerare i costi e i danni collaterali a lungo termine prodotti dal nostro obsoleto modello.

Finora abbiamo ampiamente trascurato il ruolo essenziale di due dei più complessi e cruciali sistemi del nostro corpo nel mantenimento della salute generale: l'intestino (l'apparato digerente) e il cervello (il sistema nervoso). La connessione mente-corpo è tutt'altro che un mito; è una realtà biologica e un legame fondamentale da comprendere per quanto riguarda il benessere del nostro organismo.

L'apparato digerente è assimilabile a un supercomputer

Per decenni la nostra conoscenza dell'apparato digerente si è basata sul modello meccanicistico di tutto il corpo, in cui l'intestino era in genere considerato alla stregua di un antiquato congegno funzionante secondo i principi della macchina a vapore del diciannovesimo secolo. Mettevamo in bocca, masticavamo e inghiottivamo il cibo, poi lo stomaco lo scomponeva triturandolo con forze meccaniche aiutate da acido cloridrico concentrato, prima di scaricare la poltiglia omogeneizzata nell'intestino tenue, che assorbiva calorie e nutrienti e inviava la parte non digerita all'intestino crasso, il quale eliminava ciò che rimaneva espellendolo. Questa metafora da epoca industriale era facilmente compresa e ha influenzato generazioni di medici, inclusi i nostri attuali gastroenterologi e chirurghi. In base a tale visione, le parti malfunzionanti dell'apparato digerente possono essere bypassate o rimosse senza difficoltà, e il sistema può essere riprogrammato per favorire la perdita di peso. Siamo

divenuti talmente abili in questi interventi che riusciamo perfino a eseguirli con tecniche endoscopiche senza ricorrere alla chirurgia.

Ma a quanto pare si tratta di un modello eccessivamente semplicistico. Mentre la medicina continua a considerare l'apparato digerente ampiamente indipendente dal cervello, noi ora sappiamo che questi due organi sono intimamente connessi tra loro, un'idea riflessa nel concetto di un asse intestino-cervello. In base a tale concetto, il nostro apparato digerente è molto più delicato, complesso e potente di quanto pensavamo in passato. Studi recenti suggeriscono che l'intestino, interagendo strettamente con i suoi microbi residenti, può influenzare le nostre emozioni di base, la sensibilità al dolore e le interazioni sociali, e perfino guidare molte delle nostre decisioni, e non solo quelle che riguardano le preferenze alimentari e l'entità dei pasti. Convalidando in termini neurobiologici la popolare immagine del processo decisionario "istintivo", la complessa comunicazione tra l'intestino e il cervello ha un suo ruolo in alcune delle nostre più importanti decisioni.

Il rapporto tra intestino e mente non dovrebbe interessare solo gli psicologi; non è soltanto nella nostra testa. Esso è innato nella forma di connessioni anatomiche tra il cervello e l'intestino, e facilitato da segnali di comunicazione biologica inviati tramite il flusso sanguigno. Ma prima di spingerci troppo in là, facciamo un passo indietro ed esaminiamo più da vicino ciò che intendo per "intestino", ovvero il tuo apparato digerente, qualcosa di gran lunga più complesso di una semplice macchina per la trasformazione del cibo.

Il tuo intestino dispone di risorse che lo rendono superiore a tutti gli altri organi e possono perfino competere con quelle cerebrali. Possiede un proprio sistema nervoso, noto nella letteratura scientifica come sistema nervoso enterico, o SNE, e spesso menzionato dai media come "secondo cervello". Questo secondo cervello è composto da 50-100 milioni di cellule nervose, quante ne contiene il midollo spinale.

Le cellule immunitarie che risiedono nell'intestino costituiscono la componente maggiore del sistema immunitario; in altre pa-

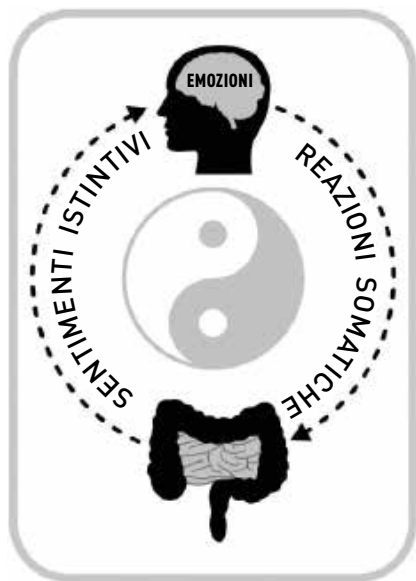
role, ve ne sono di più nella parete intestinale che nel sangue o nel midollo osseo. E c'è un buon motivo per la loro concentrazione in questa particolare area, esposta a molti microrganismi potenzialmente letali presenti in ciò che mangiamo. Il sistema di difesa immunitaria dell'intestino è in grado di identificare e distruggere una singola specie di pericolosi invasori batterici che penetra nel nostro apparato digerente quando ingeriamo accidentalmente cibo o acqua contaminati. Ancor più notevole è il fatto che esso adempie a questo compito individuando l'esiguo numero di batteri potenzialmente mortali in un mare di trilioni di altri microbi buoni che vivono nell'intestino. Portando a termine tale difficile missione, ci assicura la possibilità di convivere in perfetta armonia con il nostro microbiota intestinale.

La mucosa intestinale è costellata di cellule endocrine, unità specializzate contenenti fino a venti diversi tipi di ormoni che all'occorrenza possono essere rilasciati nel flusso sanguigno. Se fosse possibile riunirle tutte in un'unica massa, le sue dimensioni sarebbero maggiori di quelle di tutti gli altri organi endocrini – gonadi, tiroide, ipofisi e ghiandole surrenali – messi insieme.

L'intestino è anche il più grande deposito di serotonina del nostro corpo. In esso è immagazzinato il 95 per cento di questa molecola segnalatrice, che riveste un ruolo cruciale all'interno dell'asse intestino-cervello: oltre a essere indispensabile per le normali funzioni intestinali, come le contrazioni coordinate che muovono il cibo attraverso l'apparato digerente, ha una parte essenziale in funzioni vitali come il sonno, l'appetito, la sensibilità al dolore, l'umore e il benessere generale. A causa dell'ampio coinvolgimento nella regolazione di alcuni di questi sistemi cerebrali, essa costituisce il principale bersaglio della più importante categoria di antidepressivi, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina.

Se l'unico compito dell'intestino fosse governare la digestione, per quale motivo conterrebbe una simile quantità di cellule specializzate e sistemi segnalatori? Una risposta a tale domanda è una caratteristica poco conosciuta, la sua cruciale funzione come grande organo sensoriale coprente la parte maggiore del nostro

Fig. 1 - Comunicazioni bidirezionali tra intestino e cervello



L'intestino e il cervello sono intimamente collegati tramite vie di comunicazione bidirezionali che includono nervi, ormoni e molecole infiammatorie. Importanti informazioni sensoriali generate nell'intestino raggiungono il cervello (sentimenti istintivi), il quale invia a sua volta segnali all'intestino per regolare la sua funzione (reazioni somatiche). Le strette interazioni di questi percorsi rivestono un ruolo cruciale nella generazione di emozioni e nel funzionamento ottimale dell'intestino. Le due cose sono legate in modo complesso.

corpo. La sua superficie è pari a quella di un campo di basket, e in esso si trovano migliaia di piccoli sensori che codificano il vasto numero di informazioni presenti nel cibo sotto forma di molecole segnalatrici, dal dolce all'amaro, dal caldo al freddo e dal piccante all'insipido.

L'intestino è collegato al cervello tramite spessi fasci nervosi in grado di trasferire le informazioni in entrambe le direzioni e attraverso canali di comunicazione che utilizzano il flusso sanguigno: ormoni e molecole prodotte dall'intestino che trasmettono i segnali dell'infiammazione al cervello, e ormoni prodotti dal cervello che trasmettono alle varie cellule intestinali, come quelle del tessuto muscolare liscio, nervose e immunitarie, modificando le loro funzioni. Molti dei segnali dell'intestino al cervello non solo generano sensazioni come quelle di sazietà e benessere dopo un buon pasto, nausea o disagio, ma provocano anche risposte del cervello all'intestino, dando luogo a distinte reazioni somatiche. E il cervello

non dimentica queste sensazioni. Esse vengono immagazzinate in vasti database cerebrali a cui si può accedere quando si prendono decisioni. Ciò che avvertiamo nell'intestino finisce per influire non solo sulle nostre preferenze in fatto di cibo e bevande, ma anche sulle persone con cui scegliamo di trascorrere il tempo e sul nostro modo di valutare informazioni cruciali come lavoratori, membri di una giuria o leader.

Nella filosofia cinese, il concetto di yin e yang descrive forze opposte o contrarie che possono essere considerate complementari e interconnesse, e che danno origine a un tutto unificato interagendo tra loro. Applicando questa idea all'asse intestino-cervello, possiamo considerare yin le *sensazioni* somatiche e yang le *reazioni* somatiche. Come yin e yang sono i due principi complementari della stessa entità – il rapporto cerebro-intestinale – così le sensazioni e le reazioni sono differenti aspetti dello stesso sistema bidirezionale cervello-intestino che riveste un ruolo tanto essenziale nel nostro benessere, nelle nostre emozioni e nella nostra capacità di prendere decisioni intuitive.

L'alba del microbioma intestinale

Anche se negli scorsi decenni pochi hanno prestato attenzione alle scoperte dei ricercatori intenti a studiare le interazioni cerebro-intestinali, negli ultimi anni l'asse cervello-intestino ha occupato il centro della scena. Tale cambiamento può essere ampiamente attribuito all'aumento esponenziale della conoscenza e dei dati riguardanti i batteri, gli archei, i funghi e i virus che vivono nell'intestino, e collettivamente chiamati microbiota intestinale. Nonostante l'enorme superiorità numerica di questi invisibili microrganismi (solo nel tuo intestino sono 100.000 volte più numerosi degli abitanti della Terra), gli esseri umani si sono resi conto della loro esistenza appena tre secoli fa, quando lo scienziato olandese Antoine van Leeuwenhoek perfezionò notevolmente il microscopio. Guardando attraverso lo strumento, egli riuscì a

osservare nella sostanza raschiata dalla superficie dei denti alcuni microrganismi vivi ai quali diede il nome di “microbi”.

Da allora la nostra capacità di identificare e caratterizzare questi microrganismi è aumentata enormemente, soprattutto nel corso dell'ultimo decennio. Lo Human Microbiome Project ha avuto una parte importante in questo notevole progresso. Il progetto è un'iniziativa degli Istituti nazionali di sanità statunitensi avviata nell'ottobre 2007 con il fine di identificare e caratterizzare i microrganismi che vivono in coesistenza con l'uomo. È stato ideato per comprendere le componenti microbiche del nostro scenario genetico e metabolico, e il modo in cui contribuiscono alla nostra normale psicologia e alla predisposizione alle malattie.

Negli ultimi dieci anni il tema del microbioma intestinale si è diffuso in tutto l'ambito medico, entrando anche in specializzazioni molto diverse tra loro, come la psichiatria e la chirurgia. Invisibili comunità di microbi esistono ovunque sul nostro pianeta, in animali, piante, terreni, abissi oceanici e strati superiori dell'atmosfera, e pertanto l'interesse per il mondo dei microrganismi si estende anche agli scienziati che studiano i microbi residenti nei mari, nel suolo e nelle foreste. Perfino la Casa Bianca si è lasciata coinvolgere, invitando nel 2015 i ricercatori di tutto il paese a studiare in che modo i microbi influenzano il clima e le riserve alimentari della Terra, e la nostra salute. Nel momento di questo scritto, il presidente Barack Obama ha intenzione di annunciare una Microbiome Initiative nazionale analoga alla precedente Brain Initiative del 2014, che ha avuto come risultato investimenti di miliardi di dollari negli studi sul cervello umano.

I benefici che ricaviamo dal nostro microbiota hanno profonde conseguenze per la salute. Alcuni dei meglio documentati benefici includono l'aiuto nella digestione di sostanze alimentari che l'intestino non riesce a gestire da solo, la regolazione del metabolismo del corpo, l'elaborazione di pericolose sostanze chimiche che ingeriamo con il cibo e la disintossicazione da esse, l'organizzazione e il controllo del sistema immunitario, e la difesa dall'invasione e dallo sviluppo di agenti patogeni nocivi. D'altro canto, disordini e

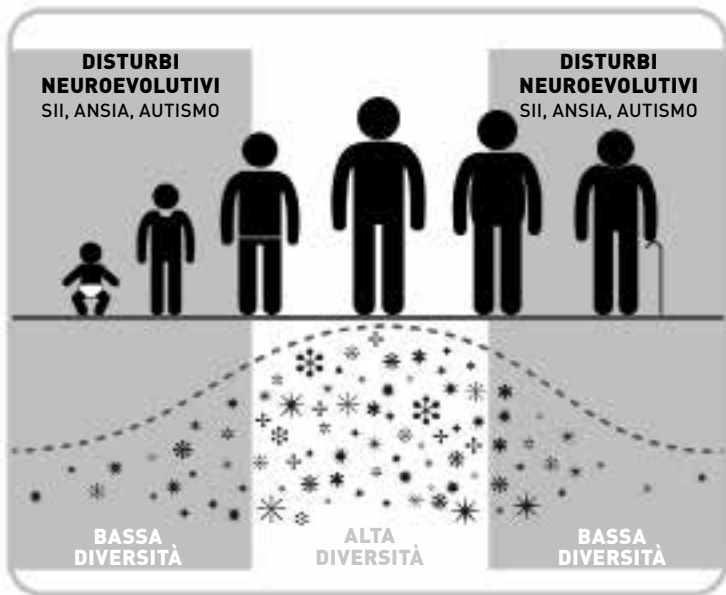


Fig. 2 – Diversità dei microbi dell'intestino e vulnerabilità ai disturbi cerebrali

La diversità e l'abbondanza dei microbi intestinali variano nel corso dell'esistenza di un individuo. Sono basse nel corso dei primi tre anni di vita, quando si sta formando un microbioma stabile, raggiungono il massimo durante la vita adulta, e diminuiscono nell'età avanzata. Il primo periodo di bassa differenziazione coincide con la finestra di vulnerabilità ai disturbi neuroevolutivi come l'autismo e l'ansia, e l'ultimo con lo sviluppo di malattie neurodegenerative come il Parkinson e l'Alzheimer. Si può supporre che questi stati di bassa differenziazione costituiscano fattori di rischio per l'insorgenza di tali patologie.

alterazioni nel microbioma intestinale – il microbiota e i suoi geni e genomi – sono associati a un'ampia varietà di patologie, come infiammazioni dell'apparato digerente, diarrea provocata dall'uso di antibiotici e asma, e possono perfino avere un ruolo nei disturbi dello spettro autistico e in malattie cerebrali neurodegenerative come il morbo di Parkinson.

Con l'aiuto delle nuove tecnologie, stiamo scoprendo e caratterizzando distinte popolazioni microbiche provenienti dalla pelle,

dal viso, dalle narici, dalla bocca, dalle labbra, dalle palpebre e perfino dagli spazi interdentali. Il tratto gastrointestinale, tuttavia, in particolare l'intestino crasso, ospita le popolazioni di gran lunga più numerose. Oltre 100 trilioni di microbi vivono nell'ambiente oscuro e quasi privo di ossigeno del nostro intestino, un numero pressappoco equivalente a quello di tutte le cellule del corpo, comprendendo anche i globuli rossi. Ciò significa che solo il 10 per cento delle cellule dentro o su di noi sono realmente umane (se includiamo i globuli rossi, il numero potrebbe essere più vicino al 50 per cento). Se mettessi insieme tutti i tuoi microbi intestinali dando loro la forma di un organo, questo peserebbe da 0,9 a 2,7 kg, rispetto al cervello che pesa 1,2 kg. In base a tale paragone, qualcuno ha definito il microbiota intestinale un "organo dimenticato". Le 1000 specie di batteri che lo compongono contengono più di 7 milioni di geni, ovvero fino a 360 geni batterici per ogni gene umano. Ciò vuol dire che in realtà meno dell'1 per cento dei nostri geni umani e microbici combinati (il cosiddetto ologenoma) è di origine umana!

Tutti questi geni conferiscono ai microbi non solo un'enorme capacità di generare molecole attraverso cui poter comunicare con noi, ma anche un'impressionante attitudine alla variazione. Il microbiota intestinale differisce notevolmente da persona a persona, e non ne esistono due perfettamente uguali in termini di ceppi e specie di microrganismi che contengono. I microbi presenti nel tuo intestino dipendono da molti fattori, inclusi i tuoi geni, il microbiota materno, che tutti portiamo in qualche misura con noi, i microbi di altri membri della tua famiglia, l'alimentazione e – come spiegheremo nel presente testo – l'attività cerebrale e lo stato d'animo.

Per comprendere a fondo la straordinaria importanza del ruolo dei microbi nel nostro corpo, vale la pena ricordare da dove provengono e come si sono legati a noi. Questa storia evolutiva è stata raccontata mirabilmente da Martin Blaser nel suo libro *Che fine hanno fatto i nostri microbi?*:

Per circa 3 miliardi di anni, i batteri furono gli unici esseri viventi del pianeta. Essi occupavano ogni lembo di terra, aria e acqua, creando con reazioni chimiche le condizioni per lo sviluppo della vita pluricellulare. Gradualmente, andando per tentativi attraverso la vastità del tempo, inventarono i complessi e solidi sistemi di feedback, incluso l'efficacissimo "linguaggio" che ha finora sostenuto tutta la vita sulla Terra.

Ogni cosa che abbiamo appreso riguardo al microbiota intestinale sfida le tradizionali convinzioni scientifiche, e questo è uno dei motivi per cui è divenuto argomento di tanto interesse e discussione, sia nel mondo della scienza che nei media. È anche la ragione che spinge alcuni a porre domande più profonde e filosofiche sull'impatto del microbioma: il nostro corpo è soltanto un veicolo per i microbi che vivono in esso? I microbi manipolano il nostro cervello per indurci a cercare i cibi migliori per *loro*? Il fatto che noi umani siamo numericamente inferiori rispetto a cellule non umane dovrebbe modificare il nostro concetto del sé umano?

Benché affascinanti, attualmente simili speculazioni filosofiche non sono scientificamente sostenute. Tuttavia, le implicazioni di ciò che la scienza del microbioma umano ha rivelato nell'ultimo decennio sono altrettanto profonde. E anche se siamo solo all'inizio di questo rapido viaggio di scoperta, non possiamo più considerarci l'unico prodotto intelligente dell'evoluzione, esseri distinti da tutte le altre creature viventi del pianeta. Come nel sedicesimo secolo la rivoluzione copernicana cambiò in maniera fondamentale la nostra conoscenza della posizione della Terra nel sistema solare, e la rivoluzionaria teoria formulata da Darwin nel diciannovesimo secolo ha cambiato per sempre la nostra collocazione nel regno animale, la scienza del microbioma umano ci sta obbligando una volta di più a riconsiderare il posto che occupiamo sul pianeta. Secondo questa nuova scienza, noi siamo realmente dei superorganismi, composti di elementi umani e microbici strettamente interconnessi, inseparabili e dipendenti gli uni dagli altri per la sopravvivenza. E il fatto più interessante è che il contributo microbico a tale superorganismo

è enormemente più grande del nostro. Poiché la componente microbica, tramite un comune sistema biologico di comunicazione, è così intimamente connessa con tutti gli altri microbiomi presenti nel suolo, nell'aria e nel mare, e con i microbi che vivono in simbiosi con quasi tutte le altre creature viventi, siamo intrinsecamente e inestricabilmente connessi con la rete terrestre della vita. Il nuovo concetto di superorganismo microbico umano ha ovviamente profonde implicazioni per la nostra comprensione del ruolo che rivestiamo sul pianeta, e di molti aspetti della salute e della malattia.

Quando l'equilibrio dell'asse intestino-microbiota-cervello viene meno

La salute di qualunque ecosistema può essere espressa come la sua stabilità e capacità di recupero da danneggiamenti e perturbazioni. I principali fattori che contribuiscono a questa salute sono la diversità e l'abbondanza degli organismi che costituiscono l'ecosistema. La stessa considerazione si applica all'ecosistema microbiomico del nostro intestino. In base a prove sempre più numerose, la combinazione di microbi che vivono in esso perde la sua sana condizione di stabilità in occasione di vari disturbi intestinali (uno stato denominato disbiosi). Uno degli stati di disbiosi più seri e meglio definiti è stato osservato in un limitato numero di pazienti ospedalieri che dopo un trattamento a base di antibiotici sviluppano diarrea e infiammazione intestinale. La colite da *Clostridium difficile* insorge quando una terapia antibiotica ad ampio spettro riduce notevolmente la diversità e l'abbondanza del normale microbiota dell'intestino, permettendo l'invasione di questo agente patogeno. A ulteriore conferma dell'importanza della diversità microbica per la salute dell'intestino, si osserva che l'infiammazione del colon può essere rapidamente curata ripristinando l'architettura compromessa del microbioma intestinale. L'unico modo attualmente disponibile per ristabilire questa diversità nei pazienti è il trasferimento di un microbiota integro dalle feci di un donatore sano nell'intestino

della persona affetta. Tale trattamento, il cosiddetto trapianto microbico fecale, porta a una ricostituzione quasi miracolosa della struttura microbica del paziente. In un capitolo successivo apprenderemo qualcosa di più su questo nuovo tipo di cura.

Tuttavia, la portata e il ruolo preciso dello stato disbiotico nella patofisiologia di altri disturbi intestinali cronici, come la colite ulcerosa, il morbo di Crohn o il disordine cerebro-intestinale chiamato sindrome dell'intestino irritabile (SII), sono meno conosciuti, e rimangono molte domande in sospeso. Fino al 15 per cento della popolazione mondiale soffre dei sintomi della SII, di alterazione delle abitudini intestinali, e di dolore e disagio addominali. Vari studi hanno riscontrato modifiche nelle comunità microbiche dell'intestino in un sottoinsieme di pazienti, ma non è ancora chiaro quale delle esistenti terapie che mirano a ripristinare l'equilibrio in questi complessi di microrganismi (inclusi antibiotici, probiotici, alimentazione speciale o trapianto microbico fecale) funzioni meglio per le singole persone.

Il ruolo emergente dei microbi

Solo pochi anni fa sarebbe sembrata fantascienza. Ma la nuova scienza conferma che il nostro cervello, l'intestino e i microbi intestinali parlano tra loro con un linguaggio biologico comune. Come riescono queste creature invisibili a parlarci? Come possiamo udirle e come possono comunicare con noi?

I microbi non risiedono solo dentro l'intestino; molti di essi dimorano su un sottilissimo strato di muco e cellule che ricopre le pareti interne dell'organo. In questo habitat unico, sono a malapena separati dalle cellule immunitarie e dai numerosi sensori cellulari che codificano le nostre sensazioni somatiche. In altre parole, vivono in intimo contatto con i principali sistemi di raccolta informazioni del corpo. Tale ubicazione consente loro di ascoltare mentre il cervello segnala all'intestino fino a che punto sei stressato, o quando ti senti felice, ansioso o in collera, anche se tu non sei

pienamente consapevole di questi stati emotivi. Ma fanno qualcosa di più, oltre che ascoltare. Per quanto incredibile possa sembrare, i tuoi microbi intestinali sono in una posizione eccellente per influenzare le tue emozioni, generando e modulando segnali che l'intestino rinvia al cervello. Pertanto, ciò che inizia come un'emozione nel cervello influenza l'intestino e i segnali generati dai microbi, e a loro volta questi segnali vengono ritrasmessi al cervello, intensificando e talvolta prolungando lo stato emotivo.

Quando circa dieci anni fa apparvero nella letteratura scientifica le prime pubblicazioni su questo argomento – per lo più studi su animali – io rimasi scettico riguardo ai risultati e alle implicazioni, che sembravano troppo lontani dalla visione medica convenzionale. Tuttavia, dopo che il mio gruppo di ricerca diretto da Kirsten Tillisch presso l'Università della California, a Los Angeles, ebbe completato il suo studio su soggetti umani sani, fummo in grado di confermare i risultati degli studi su animali, e io decisi di esaminare ulteriormente la possibilità che le interazioni tra il microbiota intestinale e il cervello influissero sulle nostre emozioni di fondo, sulle interazioni sociali e perfino sulla nostra capacità di prendere decisioni. Il corretto equilibrio di microbi costituisce un prerequisito per la salute mentale? E quando queste connessioni tra mente e intestino sono alterate, possono elevare il rischio per una persona di sviluppare patologie neurologiche croniche? Simili domande sono affascinanti da una prospettiva non solo scientifica, ma anche umana: è urgente acquisire una migliore conoscenza della connessione cervello-intestino in considerazione dell'impatto che molti disordini cerebrali hanno sulla sofferenza umana e sulla spesa sanitaria.

Vi è stato un notevole e costante aumento nella prevalenza dichiarata dei disturbi dello spettro autistico, passati da 4,5 su 10.000 bambini nel 1966 a 1 su 68 bambini di 8 anni nel 2010. I dati più recenti resi noti nel 2014 dalla National Health Interview rivelano che a non meno del 2,2 per cento dei bambini statunitensi è stato diagnosticato un DSA in qualche momento della loro vita, il che indica che la prevalenza attuale è di 1 su 58. In parte questo

aumento è probabilmente dovuto a una maggiore consapevolezza e allo sviluppo dei criteri diagnostici, ma le prove suggeriscono anche che solo nell'ultimo decennio la diffusione di tali disturbi è almeno raddoppiata.

Insieme ai disturbi dello spettro autistico, è aumentata anche l'incidenza di altre malattie legate a un cambiamento nel microbiota intestinale, incluse quelle autoimmuni e metaboliche. Le analogie emerse nel corso del tempo tra queste nuove epidemie denotano un meccanismo di base comune associato a un mutamento nell'insieme dei microrganismi dell'intestino durante gli ultimi cinquant'anni. Come possibili cause sono stati indicati i cambiamenti nel nostro stile di vita e nell'alimentazione, e il diffuso impiego di antibiotici. L'esistenza di questo legame è stata convalidata da recenti studi condotti su animali. Ed esperimenti clinici con probiotici specifici e trapianto microbico fecale hanno cominciato a esaminare direttamente il rapporto tra microbiota intestinale e anomalie comportamentali.

Anche i disturbi neurodegenerativi sono in aumento. Nei paesi industrializzati una persona su 100 è affetta dalla malattia di Parkinson, e negli Stati Uniti ne soffre almeno mezzo milione di individui, con circa 50.000 nuovi casi diagnosticati ogni anno. Benché sia stato stimato che il numero di casi di Parkinson raddoppierà entro il 2030, è difficile stabilire la reale prevalenza della malattia, perché in genere essa non viene diagnosticata in base ai suoi caratteristici sintomi e manifestazioni neurologici se non quando è ormai in una fase assai avanzata. Infatti, la recente ricerca mostra che il sistema nervoso enterico subisce la degenerazione tipica del Parkinson molto tempo prima della comparsa dei classici sintomi della patologia, e che questa è accompagnata da alterazioni nella composizione microbica intestinale dei pazienti.

Nel frattempo, ben 5 milioni di americani vivevano con la malattia di Alzheimer nel 2013, e si ritiene che nel 2050 questo numero sarà ormai quasi triplicato, con 14 milioni di casi. Come con il Parkinson, i sintomi dell'Alzheimer compaiono inizialmente dopo i 60 anni, e il rischio aumenta con l'età. Dopo i

65 anni, il numero di persone colpite raddoppia ogni 5 anni. Il costo economico della malattia è già enorme, e se verrà confermata l'attuale tendenza si stima che crescerà rapidamente fino a 1,1 trilioni l'anno entro il 2050. È possibile che alterazioni permanenti nella funzione microbica intestinale abbiano un ruolo in entrambi questi disturbi neurodegenerativi che colpiscono tante persone intorno alla stessa età?

Il microbiota intestinale è stato collegato anche alla depressione, che negli Stati Uniti è la seconda causa principale di disabilità. I farmaci più spesso utilizzati per curarla sono i cosiddetti inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, come il Prozac, il Paxil e il Citalopram. Questi antidepressivi stimolano l'attività del sistema segnalatorio della serotonina, per molto tempo ritenuto dalla psichiatria ubicato esclusivamente nel cervello. Al contrario, oggi sappiamo che il 95 per cento della serotonina del corpo è in realtà contenuta in cellule specializzate dell'intestino, le quali vengono influenzate da ciò che mangiamo, dalle sostanze chimiche rilasciate da certe specie di microbi intestinali e dai segnali inviati loro dal cervello per informarle sul nostro stato emotivo. Il fatto più notevole è che esse sono strettamente collegate ai nervi sensoriali che ritrasmettono direttamente il segnale ai centri cerebrali della regolazione emotiva, rendendole un importante polo all'interno dell'asse intestino-cervello. Per via di questa posizione strategica, è probabile che i microbi intestinali e i loro metaboliti rivestano un ruolo notevole e ampiamente ignorato nell'insorgere della depressione, nonché nella sua gravità e durata: un'eventualità interessante che, se confermata da studi controllati, potrebbe creare nuove opportunità per lo sviluppo di trattamenti più efficaci, inclusi specifici interventi dietetici.

In questo libro esamineremo recenti prove che stanno cominciando a collegare alcune delle più devastanti malattie cerebrali e delle più comuni patologie neurointestinali ad alterazioni nel modo in cui i microbi dell'intestino comunicano con il cervello, e agli effetti su tale rapporto del nostro stile di vita e della nostra alimentazione.