

Indice

SEZIONE I: Fisiologia e fisiopatologia del tratto gastrointestinale

CAPITOLO 1 • CONTROLLO INTRINSECO ED ESTRINSECO DELLA FUNZIONE MOTORIA: ASSE CERVELLO-INTESTINO 3

Anna Costanzini, Roberto De Giorgio

Introduzione	3
Funzioni del tratto gastrointestinale	3
Anatomia del tratto gastrointestinale	4
Aspetti essenziali della motilità gastrointestinale	5
Funzioni motorie del tratto gastrointestinale	5
Conclusioni	8

CAPITOLO 2 • FISIOLOGIA DELLA MUCOSA GASTROINTESTINALE E DELLA BARRIERA INTESTINALE 9

Maria Raffaella Barbaro, Martina D'Alessandro

La parete del tratto gastrointestinale	9
La barriera intestinale e la permeabilità intestinale	11

CAPITOLO 3 • BASI GENETICHE DELLE DISMOTILITÀ INTESTINALI 19

Erica Cataldi-Stagetti, Chiara Diquigiovanni, Arianna Orsini, Elena Bonora

Il sistema nervoso enterico e la regolazione della motilità gastrointestinale	19
Acalasia esofagea	19
Gastroparesi	20
Pseudo-ostruzione intestinale cronica	21
Malattia di Hirschsprung	24
Displasia neuronale intestinale	25
Conclusioni	25

CAPITOLO 4 • FARMACOLOGIA NELLE ALTERAZIONI NEUROGASTROENTEROLOGICHE E DELLA MOTILITÀ 27

Matteo Fornai, Maria Cecilia Giron, Giuseppe Esposito

Farmaci attivi sulla motilità gastrointestinale	27
Farmaci attivi nel trattamento del dolore viscerale	37

SEZIONE II: Test funzionali per lo studio della motilità del tratto gastrointestinale

CAPITOLO 5 • MANOMETRIA ESOFAGEA AD ALTA RISOLUZIONE 41

Elisa Marabotto, Andrea Pasta

Analisi topografica delle pressioni e dei parametri ottenuti con HRM	42
Procedura	43
Nuove applicazioni nell'HRM nella diagnosi e terapia della MRGE	44

HRM nell'esofagite eosinofila.....	46
HRM nella ruminazione	46
CAPITOLO 6 • LA PH-IMPEDENZOMETRIA	49
<i>Marzio Frazzoni, Leonardo Frazzoni</i>	
Introduzione	49
La pH-impedenzometria.....	50
Conclusioni.....	54
CAPITOLO 7 • MANOMETRIA GASTROINTESTINALE E COLICA.....	57
<i>Rosanna Cogliandro, Michele Cammarosano, Lara Bellacosa, Luca Pirlì Vincenzo Stanghellini</i>	
Introduzione	57
Manometria gastrointestinale.....	57
Manometria colica.....	60
Conclusioni.....	62
CAPITOLO 8 • MANOMETRIA ANORETTALE AD ALTA RISOLUZIONE	63
<i>Lucia d'Alba, Emanuela Ribichini, Emiliano Valenzi</i>	
Anatomia funzionale	63
Fisiologia della continenza e defecazione	64
Manometria anorettale: ruolo nei disturbi anorettali i ed evoluzione della tecnica	64
Strumentazione e variabilità della procedura	65
Tecniche di esecuzione dell'esame	67
Refertazione e criticità	69
CAPITOLO 9 • ENDOFLIP: INDICAZIONI E UTILITÀ NEL TRATTO GASTROENTERICO.....	71
<i>Edoardo Vespa, Alberto Barchi, Sandro Passaretti</i>	
Introduzione	71
Tecnologia FLIP.....	71
Protocollo d'esame.....	72
Giunzione esofago-gastrica.....	72
Peristalsi secondaria	73
Applicazioni cliniche.....	75
Studio del piloro e della gastroparesi	76
SEZIONE III: Disfagia orofaringea: alterazioni motorie, approccio diagnostico e terapeutico	
CAPITOLO 10 • FISILOGIA DELLA DEGLUTIZIONE E FISIOPATOLOGIA E COMPLICANZE DELLA DISFAGIA OROFARINGEA	81
<i>Domenico Antonio Restivo, Rosario Marchese-Ragona</i>	
Introduzione	81
Epidemiologia.....	81
Anatomia e fisiologia della deglutizione.....	82
Fisiopatologia della deglutizione e complicanze della disfagia orofaringea.....	85
CAPITOLO 11 • APPROCCIO DIAGNOSTICO ALLA DISFAGIA OROFARINGEA.....	89
<i>Mario Costantini, Loredana Nicoletti, Arianna Vittori, Matteo Santangelo</i>	
Introduzione	89
Screening della disfagia.....	89
Conclusioni.....	96
CAPITOLO 12 • DISFAGIA OROFARINGEA: TRATTAMENTO CONSERVATIVO.....	97
<i>Gianluca Regazzo, Maria Chiara Maccarone, Aristide Roberto Gravina Giorgia Accordim, Stefano Masiero</i>	
Introduzione	97
Valutazione e diagnosi riabilitativa.....	97

Trattamento riabilitativo tradizionale.....	98
Strategie di compenso	99
Strategie riabilitative	101
Provvedimenti adattativi.....	101
Terapia complementare: biofeedback.....	102
Neurostimolazione periferica.....	102
Neurostimolazione centrale	103
Nuove metodiche di trattamento: la teleriabilitazione	104

CAPITOLO 13 • DISFAGIA OROFARINGEA: TRATTAMENTO INVASIVO 105

Rosario Marchese Ragona, Francesco Fantin, Domenico Restivo

Introduzione	105
Trattamento.....	105
Conclusioni.....	108

CAPITOLO 14 • TRATTAMENTO DEI DIVERTICOLI FARINGOESOFAGEI 111

Stefano Siboni, Marco Sozzi, Emanuele Asti

Introduzione	111
Epidemiologia.....	111
Anatomia.....	111
Fisiopatologia	111
Clinica	112
Diagnosi	112
Trattamento chirurgico.....	112
Conclusioni.....	116

SEZIONE IV: Disturbi motori esofagei: diagnosi e trattamento

CAPITOLO 15 • FUNZIONE MOTORIA ESOFAGEA: APPROCCIO DIAGNOSTICO AL PAZIENTE CON SINTOMI ESOFAGEI..... 119

Matteo Ghisa

Anatomia.....	119
Fisiologia della deglutizione.....	120
Approccio diagnostico ai sintomi esofagei.....	121

CAPITOLO 16 • ACALASIA ESOFAGEA E OSTRUZIONE AL FLUSSO CARDIALE: INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO 127

Roberto Penagini, Nicola Siragusa, Laura Cini

Acalasia esofagea.....	127
Ostruzione al flusso cardiaco	131

CAPITOLO 17 • TRATTAMENTO ENDOSCOPICO DELL'ACALASIA ESOFAGEA 135

Francesca Mangiola, Rosario Landi, Pietro Familiari

Introduzione	135
Iniezione di tossina botulinica nel cardias.....	135
Dilatazione pneumatica del cardias.....	136
Miotomia esofagea transorale	137

CAPITOLO 18 • TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLA ACALASIA: MIOTOMIA LAPAROSCOPICA SECONDO HELLER 143

Renato Salvador, Francesca Forattini, Andrea Costantini

Introduzione	143
Miotomia laparoscopica secondo Heller.....	143
Heller-Dor laparoscopica.....	145
Heller-Toupet laparoscopica (LHT)	145
Malattia in stadio avanzato.....	146

Miotomia secondo Heller per il trattamento delle recidive	146
Conclusioni	147
CAPITOLO 19 • ACALASIA IN ETÀ PEDIATRICA	149
<i>Luca Provenzano, Giovanni Capovilla, Francesco Fascetti-Leon</i>	
Introduzione	149
Diagnosi	149
Terapia	150
Progetti futuri	152
CAPITOLO 20 • ALTRI DISTURBI MOTORI ESOFAGEI: INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO E TRATTAMENTO	155
<i>Mentore Ribolsi</i>	
Introduzione	155
Classificazione di Chicago v4.0	155
Ostruzione al flusso cardiaco	155
Spasmo esofageo distale	157
Esofago ipercontrattile	158
Assenza di contrattilità e motilità esofagea inefficace	159
Relazione tra ipomotilità e malattia da reflusso gastroesofageo	160
Conclusioni	160
CAPITOLO 21 • DIVERTICOLI ESOFAGEI TORACICI ED EPIFRENICI	163
<i>Lavinia Barbieri, Riccardo Rosati</i>	
Introduzione	163
Diverticoli mediotoracici	163
Diverticoli epifrenici	164
Fondamenti della tecnica	166
Trattamento endoscopico	167
Conclusioni	167
CAPITOLO 22 • ALTERAZIONI MOTORIE ESOFAGEE E MALATTIE SISTEMICHE	169
<i>Sebastiano Bonventre, Gabriele Barletta, Lidia La Barbera, Chiara Rizzo Giuliana Guggino</i>	
La dismotilità esofagea nelle malattie autoimmuni sistemiche	169
Diagnosi	173
Terapia	174

SEZIONE V: Malattia da reflusso gastroesofageo e altre esofagiti

CAPITOLO 23 • MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO: DEFINIZIONE, COMPLICANZE E QUADRI ESOFAGEI FUNZIONALI	177
<i>Pierfrancesco Visaggi, Gaia Cairoli, Mauro Mitilini, Federico Testi</i>	
Introduzione	177
Sintomi	177
Complicanze	178
Disturbi esofagei funzionali	180
CAPITOLO 24 • MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO: TRATTAMENTO MEDICO	183
<i>Patrizia Zentilin, Andrea Pasta, Francesco Calabrese</i>	
Introduzione	183
Inibitori della secrezione acida	183
Refrattarietà agli inibitori di pompa protonica	184
Bloccanti reversibili H ⁺ /K ⁺ -ATPasi	186
Farmaci protettivi della mucosa	187
Farmaci inibitori dei rilasciamenti transitori dello sfintere esofageo inferiore	188
Farmaci procinetici	188

CAPITOLO 25 • MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO: TRATTAMENTO ENDOSCOPICO	191
<i>Pier Alberto Testoni, Sabrina Testoni</i>	
Introduzione	191
Indicazioni alla terapia endoluminale.....	191
Efficacia clinica della terapia endoluminale.....	194
Prospettive future della funduplicatio transorale	196
CAPITOLO 26 • MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO: TRATTAMENTO CHIRURGICO	199
<i>Mario Morino, Elettra Ugliono</i>	
Introduzione	199
Storia della chirurgia antireflusso.....	199
Indicazioni chirurgiche	199
Valutazione clinica.....	200
Endoscopia.....	201
Rx del transito esofagogastrico	201
Manometria esofagea	201
pH-impedenzometria esofagea delle 24 ore	202
Tecnica chirurgica	202
Conclusioni.....	205
CAPITOLO 27 • ESOFAGITE EOSINOFILA E ALTRE ESOFAGITI	207
<i>Luisa Bertin, Edoardo Vincenzo Savarino</i>	
Esofagite eosinofila.....	207
Esofagite infettiva.....	210
Esofagite da farmaci	211
Esofagite da radiazioni.....	211
Esofagite da caustici.....	212
Esofagite linfocitica	212
CAPITOLO 28 • ESOFAGITI IN ETÀ PEDIATRICA	215
<i>Giovanni Di Nardo, Maurizio Mennini, Marisa Piccirillo, Silvia Furio</i>	
Esofagite da reflusso gastroesofageo	215
Esofagite eosinofila.....	217
Esofagiti infettive	219
Esofagite da caustici.....	221
Esofagiti da corpi estranei.....	222
Esofagiti in corso di malattie sistemiche	222
Sindrome di Mallory-Weiss	222
Esofagite da farmaci	223
Altre cause di esofagite	223
CAPITOLO 29 • MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO, OBESITÀ E CHIRURGIA BARIATRICA	225
<i>Salvatore Tolone</i>	
Introduzione	225
Inquadramento e diagnosi di malattia da reflusso gastroesofageo nel paziente obeso	225
Effetti della chirurgia bariatrica sulla malattia da reflusso gastroesofageo	227
Conclusioni.....	228

SEZIONE VI: Stomaco e intestino tenue: alterazioni motorie, tecniche diagnostiche e possibilità terapeutiche

CAPITOLO 30 • FUNZIONE MOTORIA GASTROINTESTINALE: APPROCCIO DIAGNOSTICO AL PAZIENTE CON SINTOMI GASTROINTESTINALI	233
<i>Marcella Pesce, Pierluigi De Pierro, Michele Falco Giovanni Sarnelli</i>	
Introduzione	233
Organizzazione funzionale	233

Approccio diagnostico al paziente con sintomi gastrointestinali.....	235
Diagnostica strumentale per la valutazione della motilità gastrointestinale.....	236
Prospettive future nella diagnosi dei disturbi della motilità gastrica e intestinale	238

CAPITOLO 31 • GASTROPARESI: DIAGNOSI E TRATTAMENTO..... 241

Paolo Usai Satta, Mariantonia Lai

Introduzione	241
Materiali e metodi	241
Diagnosi di gastroparesi.....	241
Terapia	243
Conclusioni.....	246

CAPITOLO 32 • PSEUDO-OSTRUZIONE INTESTINALE CRONICA: DIAGNOSI E TRATTAMENTO..... 249

Vincenzo Stanghellini, Michele Cammarosano, Lara Bellacosa, Rosanna Cogliandro

Introduzione	249
Diagnosi	250
Trattamento.....	252
Conclusioni.....	255

CAPITOLO 33 • PRINCIPALI SINDROMI MOTORIE GASTROINTESTINALI IN ETÀ PEDIATRICA..... 257

Annamaria Staiano, Francesca Vassallo, Elena Scarpato

Gastroparesi	257
Pseudo-ostruzione intestinale	259

SEZIONE VII: Alterazioni motorie del colon-retto: approccio diagnostico e terapeutico

CAPITOLO 34 • FUNZIONE MOTORIA COLICA E DELLA REGIONE RETTOANALE: APPROCCIO DIAGNOSTICO..... 265

Annamaria Altomare, Simone Carotti, Valeria Vespasiano

Introduzione	265
Anatomia colica e cenni di fisiologia della motilità colica	265
Anatomia rettoanale e fisiologia della defecazione	266
Approccio diagnostico al paziente con sintomi suggestivi di alterazione motoria del colon-retto	270

CAPITOLO 35 • VALUTAZIONE RADIOLOGICA DEL PAVIMENTO PELVICO: DEFECOGRAFIA E RM DINAMICA..... 275

Francesca Iacobellis, Martina Caruso, Antonio Brillantino, Luigia Romano

Introduzione	275
Inquadramento clinico-radiologico.....	275
Defecografia	276
Defeco-RM	278
Interpretazione delle immagini.....	279
Conclusioni.....	281

CAPITOLO 36 • TECNICHE DI STUDIO AVANZATE DELLA MOTILITÀ COLORETTALE: MANOMETRIA AD ALTA RISOLUZIONE, STUDIO DEL TRANSITO..... 283

Ugo Grossi, Giuseppe Chiarioni

Introduzione	283
Motilità coloretale: concetti di base.....	283
Manometria ad alta risoluzione	283
Studio del transito colico	285
Discussione	287
Conclusioni.....	287

CAPITOLO 37 • INCONTINENZA FECALE: DIAGNOSI E TRATTAMENTO289*Gabriele Naldini, Alessandro Sturiale, Jacopo Martellucci*

Introduzione	289
Anamnesi	289
Visita ed esame obiettivo	291
Accertamenti diagnostici	292
Trattamento	292

CAPITOLO 38 • IL TRATTAMENTO RIABILITATIVO DELLE ALTERAZIONI MOTORIE ANORETTALI297*Maria Anna Balestri, Christian Lambiase, Lorenzo Cancelli, Massimo Bellini*

Introduzione	297
Valutazione funzionale del pavimento pelvico	297
Approccio preliminare: correzioni delle abitudini e dello stile di vita	299
Principali trattamenti disponibili	300

CAPITOLO 39 • STRUTTURA E FUNZIONE DEL MICROBIOTA INTESTINALE: ASSE MICROBIOTA-INTESTINO-CERVELLO 307*David Meacci, Giovanni Marasco*

Introduzione	307
Struttura del microbiota intestinale	307
Distribuzione del microbiota	308
Organizzazione intraluminale	309
Funzione del microbiota intestinale	309
Fattori determinanti il microbiota intestinale	311
Asse microbiota-intestino-cervello	312
Microbiota e disturbi dell'asse microbiota-intestino-cervello	313

SEZIONE VIII: Microbiota e motilità gastrointestinale**CAPITOLO 40 • PROBIOTICI: ATTUALI EVIDENZE E FUTURE PROSPETTIVE** 317*Cesare Cremon*

Introduzione	317
Disbiosi intestinale nelle patologie digestive	317
Probiotici: definizione e meccanismi d'azione	318
Attuali evidenze sul ruolo dei probiotici nel trattamento delle principali patologie digestive	319
Attuali evidenze sul ruolo dei probiotici nel trattamento dei disturbi dell'interazione fra intestino e cervello	320
Prospettive future	322
Conclusioni	322

CAPITOLO 41 • LA DIETA NELLE ALTERAZIONI MOTORIE NEUROGASTROENTEROLOGICHE325*Emanuela Ribichini, Giulia Scalese, Chiara Mocci, Carola Severi*

Introduzione	325
Tratto gastrointestinale prossimale	326
Tratto gastrointestinale distale	328
Conclusioni	331

CAPITOLO 42 • RAZIONALE ED EVOLUZIONE DEI CRITERI DIAGNOSTICI DI ROMA333*Enrico Stefano Corazziari*

Introduzione	333
Criteri diagnostici basati sui sintomi	334
Criteri diagnostici sintomatologici suddivisi per aree anatomiche gastrointestinali	334

Evoluzione di alcuni criteri diagnostici	334
Forza e limiti dei criteri diagnostici di Roma	336

SEZIONE IX: Principali sindromi dell'alterata interazione intestino-cervello

CAPITOLO 43 • IPERSENSIBILITÀ AL REFLUSSO E PIROSI FUNZIONALE	341
<i>Lorenzo Marchetti, Mentore Ribolsi, Michele Cicala</i>	
Introduzione	341
Ipersensibilità al reflusso	342
Pirosi funzionale	343
CAPITOLO 44 • DISPEPSIA FUNZIONALE	347
<i>Francesca Galeazzi</i>	
Introduzione	347
Definizione	347
Epidemiologia	348
Eziopatogenesi	348
Inquadramento clinico e diagnosi della dispepsia non investigata	349
Terapia	350
CAPITOLO 45 • DISTENSIONE ADDOMINALE, AEROFAGIA E FLATULENZA	353
<i>Paola Iovino, Antonella Santonicola, Luigi Vicidomini, Luigi Ruggiero</i>	
Introduzione	353
Fisiopatologia	354
Valutazione clinica	356
Trattamento	357
CAPITOLO 46 • SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE	361
<i>Giovanni Barbara, Daniele Salvi</i>	
Introduzione	361
Epidemiologia	361
Fisiopatologia	361
Diagnosi	364
Terapia	365
CAPITOLO 47 • DIARREA FUNZIONALE	369
<i>Michele Pier Luca Guarino, Francesca Baldaro</i>	
Introduzione	369
Epidemiologia	369
Patogenesi	369
Definizione e presentazione clinica	371
Diagnosi	371
Diagnosi differenziale	372
Trattamento e gestione	373
CAPITOLO 48 • STIPSI CRONICA FUNZIONALE	377
<i>Christian Lambiase, Maura Corsetti</i>	
Introduzione	377
Epidemiologia, fattori di rischio, patologie associate e impatto sulla qualità di vita	377
Fisiopatologia	379
Diagnosi: dalla valutazione clinica agli esami strumentali	379
Terapia	382

SEZIONE X: Conseguenze organiche delle alterazioni motorie esofago-gastrointestinali e coloretali

CAPITOLO 49 • ESOFAGITE DA REFLUSSO 389

Vincenzo Savarino

Introduzione	389
Diagnosi	389
Presentazione clinica	390
Complicanze	391
Terapia	392

CAPITOLO 50 • REFLUSSO DUODENO-GASTROESOFAGEO 395

Jessica Pugliese, Irene Solinas, Giulia Scaramuzza, Nicola de Bortoli

Introduzione	395
Meccanismo d'azione	395
Rilevanza clinica	396
Opzioni terapeutiche	397
Conclusioni	397

CAPITOLO 51 • MALATTIA DIVERTICOLARE COLICA 401

Gabrio Bassotti

Introduzione	401
Aspetti clinico-diagnostici	401
Fisiopatologia motoria in corso di malattia diverticolare colica	401
Aspetti anatomici e molecolari	401
Anomalie motorie coliche nella malattia diverticolare	403
Anomala percezione viscerale	404
Conclusioni	404

CAPITOLO 52 • CONDIZIONI PROCTOLOGICHE CORRELATE AD ALTERATA MOTILITÀ 405

Pierpaolo Sileri, Francesco Palmieri

Introduzione	405
Ragade anale	405
Ulcera rettale solitaria	406
Malattia emorroidaria	407

Appendice

Da GISMAD a SINGEM: breve storia della neurogastroenterologia in Italia 409

Fabio Baldi

Evoluzione istituzionale e crescita dell'associazione	409
Attività culturale e scientifica	411

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 ganglionari 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 polisinnaptici 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

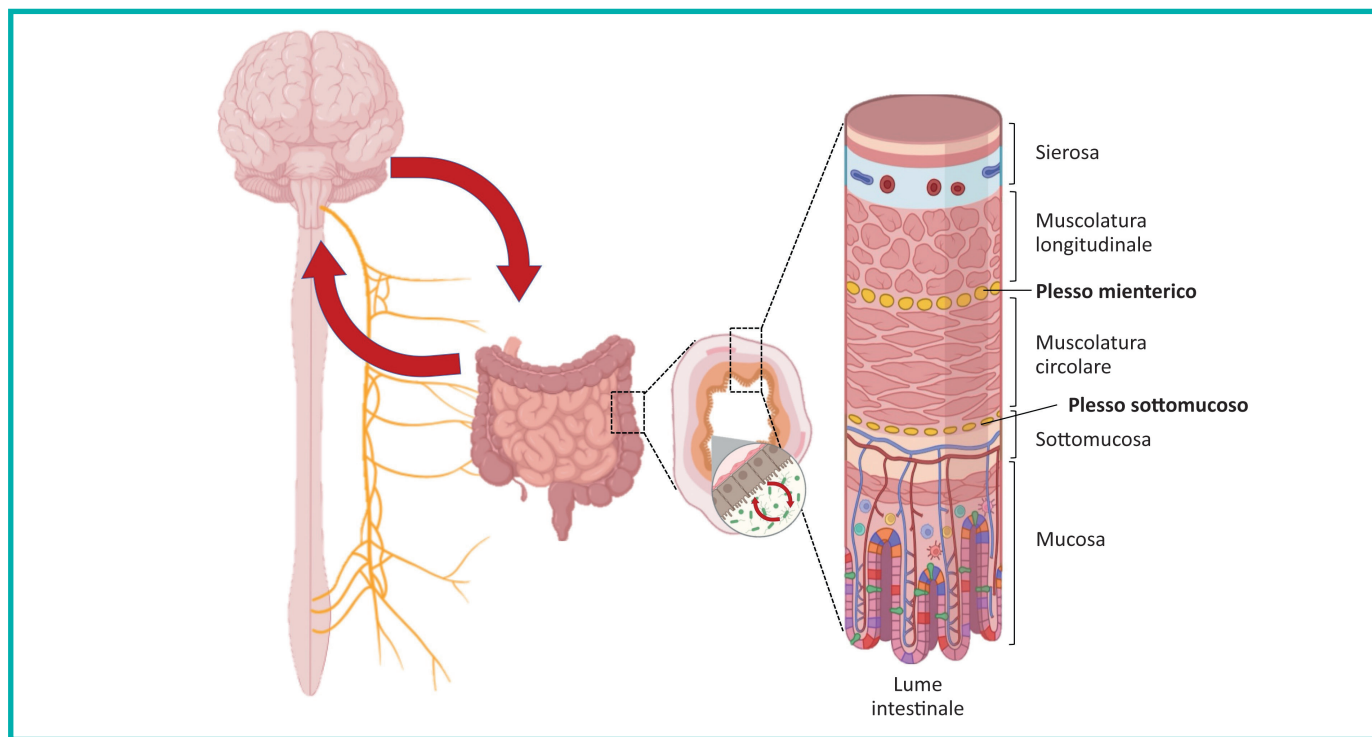


Figura 1.1 Bidirezionalità dell'asse cervello-intestino. La parete del tratto GI è costituita da strati cellulari morfologicamente e funzionalmente distinti: mucosa, sottomucosa, muscolatura circolare, longitudinale e sierosa. Il SNE si compone di due plessi ganglionari maggiori, ossia il plesso sottomucoso (di Meissner) localizzato nella sottomucosa e il plesso mienterico (di Auerbach) posto fra le componenti circolari e longitudinali 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 messengeri 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-secreatagogo (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.

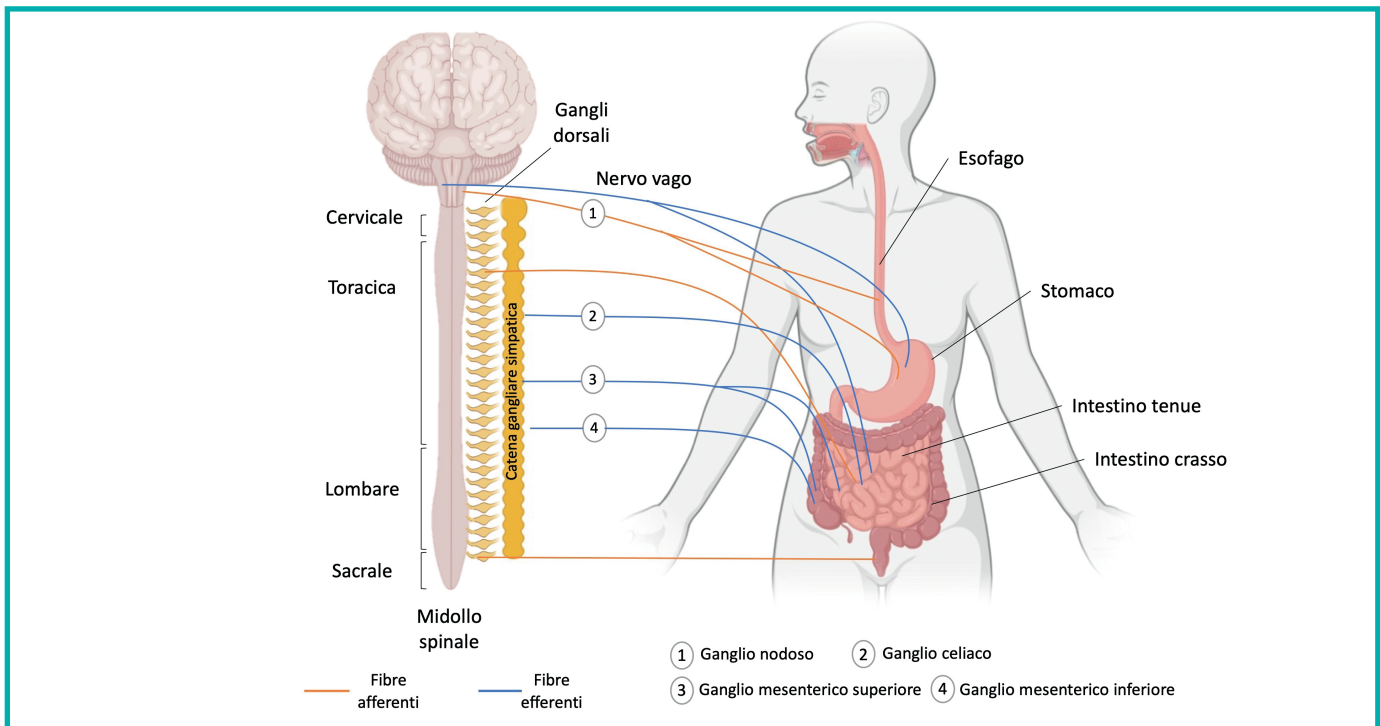


Figura 1.2 Vie nervose estrinseche dell'asse cervello-intestino. La figura mostra le vie nervose afferenti vagali (parasimpatiche) e spinali (simpatiche) che originano rispettivamente dal ganglio nodoso (1) e dai gangli delle radici dorsali. I gangli prevertebrali sono indicati con i numeri 2, 3 e 4; 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 rettili).

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.