



Associazione per la NeUroGastroenterologia e la Motilità Gastrointestinale (ANEMGI ONLUS)

L'ANEMGI è un'associazione senza scopi di lucro, che ha la finalità di "Promuovere la ricerca, l'educazione e l'assistenza delle disfunzioni viscerali determinate da alterazioni del sistema nervoso, dallo stato psicologico e dalle condizioni ambientali".

ANEMGI - V.le M. Pilsudski, 118 - 00197 Roma
Tel. - Fax 068078303
e-mail: anemgi@anemgi.org
www.anemgi.org

ANEMGI Relazioni esterne
Emanuela Crescini



NeUroGastroenterologia
Notiziario dell'Associazione per la NeUroGastroenterologia
e la Motilità Gastrointestinale (ANEMGI)

Comitato Scientifico

Salvatore Auricchio (Napoli)
Luigi Bozzao (Roma)
Nicola Cerulli (Roma)
Domenico De Grandis (Ferrara)
Giovanni Fava (Bologna)
Mario Manfredi (Roma)

Direttore Scientifico

Enrico S. Corazzari

Comitato Editoriale

*Danilo Badiali, Massimo Biondi, Antonio Carbone,
Fortunée Irene Habib, Maurizio Inghilleri,
Annamaria Staiano*

Coordinamento Editoriale

Giancarlo Bausano

Redazione Scientifica

ANEMGI
V.le M. Pilsudski, 118 - 00197 Roma

Direttore Responsabile

Enrico S. Corazzari

MESSAGGI Editore

Edizioni **MESSAGGI s.r.l.**

Via G. Sismondi, 44 - 20133 Milano
Tel. +39 02 76110205 - Fax +39 02 7381635
e-mail: messaggi_srl@tin.it www.messaggi-publisher.org

Redazione operativa, Abbonamenti, Pubblicità

MESSAGGI s.r.l.

Reg. Trib. Roma n. 15 dell'11/1/1995
Periodico trimestrale
Spedizione in abbonamento postale 70% Filiale di Milano
Stampa: EverPrint - Via G. Rossa, 3 - Carugate (MI)
Finito di stampare nel mese di Novembre 2003
© 2003 **MESSAGGI s.r.l.**

Abbonamenti

Abbonamento annuale (4 numeri) € 32,00
Costo di ogni numero € 8,00
Per i numeri arretrati è necessario chiedere disponibilità e prezzo.
Andrà inviata copia della ricevuta di versamento o in alternativa assegno bancario o vaglia postale a **MESSAGGI s.r.l.**
L'invio della rivista è gratuito per gli iscritti ANEMGI

5 NEL NOTIZIARIO... *IN THIS ISSUE...*

6 EDITORIALE

SONNO E SINDROME
DELL'INTESTINO IRRITABILE

SLEEP AND IRRITABLE BOWEL SYNDROME

*M. Sergi, M. Rizzi, A. Andreoli, M. Pecis,
L. Pastore, F. Pace*

11 ARTICOLO ORIGINALE

IMPIEGO DELLA VIDEOURODINAMICA
CON FLUOROANGIOGrafo DIGITALE
NELLO STUDIO MORFO-FUNZIONALE
DEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A
DERIVAZIONE URINARIA ORTOTOPICA

*DIGITAL FLUOROANGIOGRAPHIC VIDEO-
URODYNAMICS FOR MORPHOLOGICAL
AND FUNCTIONAL EVALUATION OF THE
ORTHOTOPIC URINARY DIVERSION*

*G. Palleschi, R. Parascani, M. Racioppi,
E. Alcini, A. Carbone*

17 AGGIORNAMENTI

REGOLAZIONE DELLA SENSIBILITÀ
VISCERALE DEL TRATTO DIGESTIVO
SUPERIORE E INFERIORE MEDIATA
DAL SISTEMA SEROTONINERGICO

*SEROTONINERGIC REGULATION
OF VISCERAL SENSITIVITY OF THE UPPER
AND LOWER GASTROINTESTINAL TRACT*

G. Sarnelli, F. De Giorgi, R. Cuomo

26 IMMAGINI

ERNIA IATALE ED ANELLO DI SCHATZKI
BREVI CONSIDERAZIONI SULLA PRATICA
RADIOLOGICA QUOTIDIANA

R. Ricci

28 NOTE E COMMENTI

A ME GLI OCCHI, PLEASE
EFFICACIA DELLA IPNOSI NELLA
DISPEPSIA FUNZIONALE

32 ATTIVITÀ DELL'ANEMGI

Poiché un elevato numero di pazienti affetti da sindrome dell'intestino irritabile riferisce di avere sonno non ristoratore, sonnolenza diurna e senso di spossatezza, diversi studi hanno cercato di stabilire se, e quale ruolo, abbiano i disturbi del sonno nella sindrome dell'intestino irritabile.

L'**Editoriale** esamina le possibili relazioni tra sonno e disturbi funzionali evidenziando le loro complesse interazioni. I disturbi del sonno potrebbero primariamente causare alterazioni della regolazione del sistema nervoso autonomo e, secondariamente, i disturbi gastrointestinali; ovvero i disturbi gastrointestinali, ed in particolare il dolore addominale, potrebbero alterare il sonno, causando frequenti risvegli; infine le due condizioni potrebbero risultare associate tramite un terzo fattore di natura psicologica che le determina entrambe.

La videourodinamica con fluoroangiografia digitale è una tecnica che permette di eseguire simultaneamente uno studio morfologico cistografico e funzionale cistometrico con valutazione pressorioflussimetrica dell'apparato urinario distale. Tale tecnica può essere utilmente impiegata nel controllo dei pazienti con derivazione urinaria dopo cistectomia radicale per cancro della vescica.

L'**Articolo originale** riporta i risultati acquisiti con videourodinamica e fluoroangiografia digitale in 70 pazienti nella valutazione a distanza di due diverse derivazioni urinarie ortotopiche.

La serotonina o 5-idrossitriptamina (5-HT) è un neurotrasmettitore presente a livello del Sistema Nervoso Centrale e del Sistema Nervoso Enterico, nel tratto gastroenterico. Agendo tramite diversi recettori specifici, regola numerose funzioni dell'apparato digestivo, tra le quali la peristalsi e la sensibilità viscerale. Numerosi farmaci con attività pro- e anti-serotoninergica sono impiegati in svariate condizioni cliniche, dall'emesi da chemioterapia, alla depressione, alle alterazioni della funzione del tratto prossimale e distale del canale digerente. Dall'esperienza acquisita con l'uso di questi farmaci, la rubrica **Aggiornamenti** delinea il ruolo dei diversi recettori serotoninergici nella regolazione, e nei disordini, della funzione gastrointestinale.

As a great number of patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS) complain of sleep disturbances, lethargy and daytime fatigue, several studies have attempted to establish whether, and which role, derangement of normal sleep may have in the IBS. The **Editorial** reports and underscores the complex interactions between sleep and functional gastrointestinal disorders. Sleep alterations may primarily dysregulate the autonomic nervous system and then, consequently, determine the gastrointestinal disorders. Alternatively gastrointestinal disorders, particularly those with abdominal pain, may alter the normal sleep by causing frequent nocturnal arousals. Finally it cannot be excluded that in IBS patients a third factor, specifically psychological disorders, may cause the two above mentioned and frequently associated conditions.

Fluoroangiographic video-urodynamics is a technique that enables to perform simultaneously a morphological cystography and a functional cystometry with pressure/flow evaluation of the lower urinary tract. This technique can be usefully employed in the follow-up of the urinary diverted patients after radical cystectomy in patients with bladder cancer. The **Original article** reports the experience of the follow-up with fluoroangiographic video-urodynamics in 70 patients submitted to two different orthotopic urinary diversions.

Serotonin or 5-hydroxytryptamine (5-HT) is a neurotransmitter located in the Central Nervous System and, in greater amount, in the Enteric Nervous System of the gastrointestinal tract. By acting through different specific receptors, it controls several gastrointestinal functions, among which peristalsis and visceral sensitivity. Numerous drugs with pro and anti-serotonergic activity have been used in different clinical conditions, such as vomiting after cancer chemotherapeutic agents, depression, functional disorders of the upper and lower gastrointestinal tract. Analysing the effects of these drugs, **Aggiornamenti** offers an overview of the role played by the different serotonergic receptors in the disorders of gastrointestinal function.

*M. Sergi, M. Rizzi,
A. Andreoli, M. Pecis,
L. Pastore*, F. Pace**

Servizio di Fisiopatologia
Respiratoria
*Divisione di Gastroenterologia
Ospedale Polo Universitario
"L. Sacco", Milano

SONNO E SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE

RIASSUNTO

L'associazione clinica tra sindrome dell'intestino irritabile (IBS) e disturbi del sonno è nota da molto tempo. Dal punto di vista della caratterizzazione fisiopatologica, sembra che l'IBS sia una delle patologie umane in cui si osserva la maggiore alterazione del rapporto sonno REM/non REM, con un aumento del primo. È tuttavia possibile che tali alterazioni siano un marker aspecifico di patologia psichiatrica, in particolare di ansia e depressione, che rappresentano comunque una comorbidità accertata nell'IBS. Sono pertanto necessari ulteriori studi che valutino non solo il pattern psicologico del malato e l'architettura del suo sonno, ma anche la microstruttura del sonno stesso.

PAROLE CHIAVE

Ansia. Depressione. Disturbi del sonno. Polisonnografia. Sindrome dell'intestino irritabile.

La sindrome dell'intestino irritabile (IBS) è un disordine funzionale cronico molto comune, spesso diagnosticato per esclusione. Colpisce giovani e adulti di mezza età, con maggior frequenza il sesso femminile¹ ed ha una prevalenza nella popolazione generale variabile tra il 14 e il 22%^{2,3}.

Il complesso dei sintomi gastrointestinali della IBS, riportato nei criteri di Roma⁴, è caratterizzato da alterate abitudini intestinali e dolori addominali ricorrenti, in assenza di una riconosciuta patologia organica intestinale^{5,6}.

La IBS è una malattia eterogenea con diverse eziologie; i ricercatori hanno identificato alcuni fattori che possono, da soli o più verosimilmente in combinazione, scatenare o esacerbare i sintomi, quali: disordini della motilità intestinale, disregolazione del sistema nervoso autonomo, intolleranza ai cibi, infiammazione del tratto intestinale da infezione e stress psicologici⁷⁻¹³.

Il sonno non ristoratore è uno dei disturbi non gastroenterici più comunemente accusato da chi soffre di IBS¹⁴⁻¹⁷: da qui l'importanza di una attenta valutazione della qualità del sonno in questi pazienti, che può essere effettuata attraverso metodi soggettivi od oggettivi.

ANALISI SOGGETTIVA DEI DISTURBI DEL SONNO

Le misure soggettive si avvalgono di questionari autosomministrati che indagano le condizioni pre-sonno e post-sonno del paziente^{18,19}, i sintomi somatici o della personalità (Minnesota Multiphasic Personality Inventory, Profile of Mood States e Symptom Check List-90) o direttamente la qualità del sonno^{20,21}.

La prevalenza del sonno disturbato nei pazienti IBS viene stimata a seconda degli studi tra il 26 e il 30%^{13,22}, anche se Nyhlin et al²² hanno osservato una percentuale sovrapponibile di disturbi del sonno (27%) sia nei pazienti IBS che nel gruppo di controllo, di pari età e sesso.

La sonnolenza, conseguente alla destrutturazione del sonno, è presente nel 88% dei pazienti IBS rispetto al 34-35% di quelli affetti da altri disturbi gastrointestinali²³, inoltre il 64% dei pazienti IBS accusa costantemente stanchezza al risveglio, rispetto al 13% dei controlli sani¹⁷.

In controtendenza, Drossman et al¹² non hanno rilevato differenze significative nei sintomi sonno - correlati di un gruppo di individui affetti da IBS rispetto ad un gruppo di controlli sani.

Goldsmith et al¹⁴ hanno raccolto quotidianamente la percezione della

qualità del sonno di 23 pazienti affetti da IBS per un mese. Il 74% definiva il proprio sonno come non ristoratore all'inizio dello studio e nel mese successivo la percezione di cattivo sonno era associata ad un aumento della severità dei sintomi IBS al mattino e durante tutto il giorno seguente. Gli Autori hanno concluso che il sonno non ristoratore può provocare o peggiorare i sintomi IBS (benché si possa anche ipotizzare che sia l'aumento della sintomatologia IBS a peggiorare la qualità del sonno), suggerendo inoltre che il sonno poco ristoratore può essere esacerbato dall'esistenza di depressione o ansietà.

In uno studio simile, che esamina le caratteristiche del sonno riportate su questionario autosomministrato e le misure manometriche della motilità del piccolo intestino in 10 soggetti con dispepsia non ulcerosa, di cui 5 affetti da IBS, il 90% riporta disturbi del sonno, più frequentemente risvegli ripetuti (52%), nei confronti del 10% dei controlli sani ²⁴.

Tuttavia da questi studi non risulta chiaro se la pessima qualità del sonno misurata attraverso questionari autosomministrati rifletta una oggettiva alterazione del sonno o una soggettiva predisposizione ad esagerare sensazioni negative, tendenza peraltro riportata nei pazienti affetti da IBS ^{25, 26}.

Oltre ai sintomi somatici, i pazienti affetti da IBS riportano frequentemente un maggior grado di stress e di disturbi psicologici, quali ansietà e depressione ¹². Disturbi del sonno, quali difficoltà ad addormentarsi o a restare addormentato, sono sintomi comunemente lamentati dai pazienti con stress psicologici ^{27, 28, 29} e dall'analisi di questionari autosomministrati si evince che gli stress psicologici sono correlati negativamente alla sensazione di sonno ristoratore ³⁰. Inoltre, la riduzione dello stadio 3 e 4 del sonno non-REM e la minore latenza e durata del sonno-REM sono misure elettroencefalografiche comunemente rilevate nei pazienti con ansietà e depressione ^{27, 29, 31}. Quindi, quando si testa il modello che lega i disturbi del sonno ai sintomi gastrointestinali, si dovrebbe anche considerare la relazione tra disturbi del sonno e stress psicologici.

È possibile, dunque, che il vero meccanismo causale sia uno stress psicologico che porti sia alla destrutturazione del sonno che all'esacerbazione dei disturbi gastrointestinali del giorno dopo¹¹. A conferma di questa ipotesi, altri Autori ^{32, 33, 34} riportano una stretta relazione tra lo stress e i sintomi gastrointestinali del giorno successivo.

Recentemente Jarrett et al ³⁵ hanno valutato l'associazione tra sonno disturbato, misurato attraverso l'uso di questionari autosomministrati, e sintomi gastrointestinali in un gruppo di donne affette da IBS (N=82) rispetto ad un gruppo di controlli sani (N= 35) e hanno esaminato il ruolo dei disturbi psicologici in questa relazione. Gli Autori hanno concluso che la sensazione di cattivo sonno sia legata alla maggiore gravità dei sintomi gastrointestinali nel giorno precedente la compilazione dei questionari e che questa relazione persista anche quando i disturbi psicologici e gli stress siano individualmente ben controllati.

Sempre nel 2000 Fass et al ³⁶ hanno analizzato la qualità del sonno misurata soggettivamente in un campione molto più vasto di donne affette da disturbi gastrointestinali (N= 505), paragonandola con quella di un gruppo di controlli sani di pari età e sesso (N= 247) e hanno

SUMMARY

SLEEP AND IRRITABLE BOWEL SYNDROME

The clinical association between sleep disturbances and IBS is well known since many years.

From the point of view of pathophysiology, it seems that IBS represents the disease which shows the highest derangement of the REM/non REM sleep (the former is on average doubled).

It is however possible that this phenomenon simply masks the high comorbidity with psychological disturbances, such as anxiety and depression, which may induce increase of REM sleep.

We suggest that more studies are needed investigating not only the psychological pattern of IBS patients, but also their sleep architecture and microstructure.

KEY WORDS

*Anxiety. Depression.
Irritable bowel syndrome.
Polysomnography.
Sleep disorders.*

dimostrato che i pazienti affetti da disturbi gastrointestinali riportano più frequentemente la sensazione di aver dormito male.

ANALISI OGGETTIVA DEI DISTURBI DEL SONNO

La misura oggettiva per eccellenza è la polisonnografia con registrazione di elettroencefalogramma (EEG), elettrooculogramma (EOG) ed elettromiografia dei muscoli gravitari ed antigravitari (EMG) ^{18, 20, 21, 37, 38, 39}.

Le altre variabili misurate con l'EEG includono l'efficienza del sonno (tempo di sonno/tempo trascorso nel letto), la quantità e la percentuale di tempo di sonno trascorso negli stadi 1, 2, 3 e 4, di sonno nonREM e di sonno REM ^{19, 21}.

La latenza del sonno, il numero dei risvegli e il tempo totale di sonno possono essere determinati sia attraverso metodi oggettivi che soggettivi e sono le variabili più usate per distinguere i buoni dai cattivi dormitori ^{18, 20, 21, 37}. Le valutazioni soggettive ed oggettive della qualità del sonno possono essere confrontate per verificare se la sensazione soggettiva di cattivo sonno corrisponda ad una reale sua destrutturazione.

Negli affetti da insonnia primaria, ad esempio, si sono verificate discrepanze tra le misure soggettive ed oggettive della qualità del sonno ^{18, 19, 39}. I soggetti che riportano, nel questionario, disturbi del sonno, senza una oggettiva evidenza di riduzione della efficienza del sonno, tendono a sovrastimare la latenza del sonno, che è il tempo necessario ad addormentarsi, e a sottostimare il tempo totale di sonno ^{18, 37}.

Inoltre, questi soggetti valutano con punteggi maggiori il loro grado di depressione e di ipocondria ¹⁸. Non vi sono a tutt'oggi molti studi, riguardanti gruppi di pazienti affetti da IBS, in cui sia stata prevista l'esecuzione di una indagine polisonnografica completa. Il primo di questi studi risale al 1992 ed è opera di Kumar et al ¹⁵ che hanno esaminato la relazione tra il pattern polisonnografico e la motilità intestinale in sei pazienti IBS e in sei volontari sani. Sebbene non vi fossero differenze tra i due gruppi per quanto riguarda la motilità intestinale notturna, i soggetti con IBS avevano significativamente più sonno REM rispetto ai controlli. Questo aumento era correlato al solo prolungamento degli episodi di sonno REM, piuttosto che all'incremento del numero degli episodi, senza che fossero

riscontrate variazioni della latenza del REM. Il significato potenziale di questi dati rimane inspiegato.

Benché l'aumento del tempo di sonno REM sia una variabile del sonno frequentemente riscontrata nei pazienti depressi ²⁹ gli autori hanno trascurato questa associazione perché i pazienti affetti da IBS non presentavano una significativa riduzione della latenza del REM, altra variabile associata alla depressione.

Orr et al ¹⁶ hanno confermato, in dieci pazienti affetti da IBS confrontati con dieci controlli sani, la presenza di un incremento significativo della percentuale totale di sonno REM, ipotizzando la presenza di una alterazione funzionale intrinseca del sistema nervoso autonomo e centrale nei pazienti affetti da IBS.

Una conferma indiretta di quanto riportato da Orr et al potrebbe venire dallo studio di Mertz et al ⁴⁰ che dimostra, in un gruppo di pazienti affetti da dispepsia funzionale, una riduzione della sintomatologia durante l'uso di amitriptilina, un antidepressivo triciclico, che provoca un significativo decremento della fase REM del sonno, rispetto al gruppo di controllo trattato con placebo.

Per quanto gli studi di Kumar e Orr segnalino alcune differenze nella struttura del sonno nei pazienti affetti da IBS, rispetto ai controlli sani, essi non dimostrano anomalie della macrostruttura del sonno tali da giustificare la soggettiva sensazione di sonno non ristoratore presentata dai pazienti. A tutt'oggi la presenza di una associazione tra oggettive destrutturazioni del sonno e IBS non è stata assolutamente chiarita poiché nessun autore è stato in grado di confermarla.

Gorard et al. ⁴¹ hanno riportato quantità simili di tempo trascorso in veglia, in sonno nonREM e in sonno REM in otto pazienti IBS, confrontati con un gruppo di controllo, ma l'interpretazione di questi dati viene limitata dall'uso estensivo di sensori invasivi (cioè, il catetere nasoenterico) per il monitoraggio della motilità intestinale durante il sonno, che interferisce pesantemente sulla qualità del sonno. Nel 1998 Heitkemper et al ⁴² hanno paragonato la qualità del sonno misurata soggettivamente e oggettivamente in sedici donne affette da IBS e in sedici controlli sani di pari età e sesso. Gli autori hanno dimostrato un maggior numero di risvegli ed una più lunga latenza del sonno REM nelle pazienti affette da IBS, oltre ad una significativa correlazione tra la sensazione di sonno non risto-

ratore, misurata soggettivamente, e i dati polisonnografici.

L'anno successivo Elsenbruch et al.⁴³ hanno confrontato la qualità del sonno, misurata sia oggettivamente che soggettivamente, con il *Pittsburgh sleep quality index* (PSQI), in quindici pazienti IBS e in altrettanti controlli sani. Gli Autori hanno dimostrato un significativo incremento dello score del PSQI nei pazienti IBS senza significative differenze nei parametri polisonnografici concludendo che la presenza di una sensazione di cattiva qualità del sonno, in assenza di oggettive anomalie, è indicativa di una alterata percezione del sonno e di una alterata risposta a normali stimoli interni ed esterni. Recentemente Thompson et al.⁴⁴ hanno sottoposto a polisonnografia un gruppo di trentadue pazienti affette da IBS. Gli Autori, confrontando i dati polisonnografici ottenuti nelle pazienti IBS con quelli di un gruppo di soggetti sani di uguale età e sesso, non hanno osservato differenze significative nel pattern polisonnografico. Analogamente, Elsenbruch et al.⁴⁵ hanno confrontato, in un gruppo di soggetti affetti da IBS e in un gruppo di controlli sani, la qualità del sonno oggettiva e soggettiva e hanno concluso che le differenze soggettive della qualità del sonno riferite dal gruppo IBS non erano sostenute da alcuna evidenza oggettiva.

CONCLUSIONI

Dalla analisi dei dati sperimentali disponibili non è ancora chiaro se la sensazione di cattivo sonno misurata soggettivamente sia basata su anomalie della fisiologia del sonno misurabili oggettivamente o se nei pazienti affetti da IBS esista la tendenza a sovrastimare la sintomatologia sonno-correlata e/o ad avere una percezione distorta della qualità del sonno^{41, 42, 43}.

In assenza di chiare cause fisiologiche che possano essere considerate responsabili dei disturbi del sonno nei pazienti affetti da IBS, si suppone che fattori psicologici, quali alti livelli di ansietà, depressione o stress, influenzino la fisiologia del sonno di questi individui, probabilmente attraverso alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrenale^{46, 47}.

È stato riportato che il sonno poco ristoratore è correlato alla severità dei sintomi gastrointestinali riscontrati nel giorno seguente e che i pazienti IBS con concomitanti sintomi dispeptici hanno una maggiore prevalenza di disturbi del sonno^{14, 35, 36}, ma la

relazione tra le alterazioni della qualità del sonno e la sintomatologia gastroenterica nei pazienti IBS rimane ancora da chiarire.

Il modello oggi più accreditato di disturbo funzionale gastrointestinale comprende alterazioni della regolazione del sistema autonomo centrale, della sensibilità viscerale e della risposta neuroendocrina allo stress⁴⁸. Alcuni dei meccanismi coinvolti nella modulazione di queste alterazioni, come l'aumento serotoninergico, colinergico e gli *arousals* dovuti al sistema noradrenergico, giocano un ruolo importante nel mediare la sensazione di sonno non ristoratore.

Gli studi fino ad oggi pubblicati sulla architettura del sonno nei pazienti affetti da IBS hanno il grosso limite di includere piccoli numeri di soggetti e di analizzare solo la macrostruttura del sonno.

Di qui la necessità di ricerche che coinvolgano gruppi più estesi di pazienti e che indaghino anche la microstruttura del sonno, per confermare la presenza di alterazioni della architettura del sonno che possano giustificare il corollario di sintomi sonno-correlati riferiti da questi pazienti.

BIBLIOGRAFIA

- 1 La Mont JT, Isselbacher KJ. *Diseases of the small and large intestine*. In Wilson D, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK (Eds.). *Harrison's principles of internal medicine* (12th ed); p. 1286 New York: McGraw-Hill (1991)
- 2 Talley NJ, Zinsmeister AR, Van Dyke C, et al. *Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome*. *Gastroenterology* 1991;101:927-34.
- 3 Lynn RB, Friedman LS. *Irritable bowel syndrome*. *N Engl J Med* 1993;329:1940-5.
- 4 Thompson WG, Dottevall G, Drossman DA, et al. *Irritable bowel syndrome: guidelines for the diagnosis*. *Gastroenterol Internat* 1989;2:92-95.
- 5 Schuster MM. *Irritable bowel syndrome*. In: *Sleisenger MH, Fordtran JS (Eds). Gastrointestinal disease*. Philadelphia. W.B. Saunders. 1989 p 1402-18.
- 6 Thompson WG. *The irritable bowel*. *Gut* 1984;25:305-20.
- 7 Gorard DA, Farthing MJG. *Intestinal motor function in irritable bowel syndrome*. *Dig Dis Sci* 1994;12:72-84.
- 8 Heitkemper MM, Barr J, Jarret M et al. *Evidence for autonomic nervous system imbalance in women with irritable bowel syndrome*. *Dig Dis Sci* 1998;43:2093-98.
- 9 Kellow JE, Evans PR. *Management of irritable bowel syndrome*. *J. Gastroenterol Hepatol* 1993;8:287-93.
- 10 Camilleri M, Chio MG. *Review article: Irritable Bowel Syndrome*. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:3-15.
- 11 Jarrett M, Heitkemper MM, Cain K et al. *The relationship between psychological distress and gastrointestinal symptoms in women*. *Nurs Res* 1998;47:154-61.
- 12 Drossman DA, McKee DC, Sandler RS et al. *Psychosocial factors in the irritable bowel syndrome*. *Gastroenterology* 1988;95:701-8.
- 13 Corney RH, Stanton R. *Physical symptom severity, psychological and social dysfunction in a series of outpatients with irritable bowel syndrome*. *J. Psychosom Res* 1991;34: 483-91.

- 14 Goldsmith G, Levin JS. *Effects of sleep quality in symptoms of irritable bowel syndrome*. *Dig Dis Sci* 1993;38: 1809-14.
- 15 Kumar D, Thompson PD, Wingate DL, Vesselionova-Jenkins CK, Libby C. *Abnormal REM sleep in the irritable bowel syndrome*. *Gastroenterology* 1992;103:12-17.
- 16 Orr WC, Crowell MD, Lin B, Harmish MJ, Chen J. *Sleep and gastric function: Derailing the brain-gut axis*. *Gut* 1997; 41:390-93.
- 17 Whorwell PJ, McCallum M, Creed FH et al. *Non colonic features of irritable bowel syndrome*. *Gut* 1986;27:37-40.
- 18 Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Guileminault C, Zarcone VP, Spiegel R. *Self-reports versus sleep laboratory findings in 122 drug-free subjects with complaints of chronic insomnia*. *Am J Psychiatric* 1976;153:1382-88.
- 19 Spinweber CL, Johnson LC, Chin LA. *Disqualified and qualified poor sleepers: Subjective and objective variables*. *Health Psychology* 1985;4:569-78.
- 20 Knab B, Engel RR. *Perception of waking and sleeping: Possible implications for the evaluation of insomnia*. *Sleep* 1988;11:256-72.
- 21 Johns MW. *Factor analysis of objective and subjective characteristic of a night's sleep*. *Psychological Med* 1975;5: 413-18.
- 22 Nyhlin H, Ford MJ, Eastwood J et al. *Non-alimentary aspects of the irritable bowel syndrome*. *J Psychosom Res* 1993;37:155-162.
- 23 Maxton DG, Morris J, Whorwell PJ. *More accurate diagnosis of irritable bowel syndrome by the use of "non-colonic" symptomatology*. *Gut Function* 1991;32:784-86.
- 24 David D, Mertz H, Fefer L, Sytnik B, Raehn H., Niazi N, Kodner A, Mayer EA. *Sleep and duodenal motor activity in patients with severe non-ulcer dyspepsia*. *Gut* 1994;35:916-25.
- 25 Naliboff BD, Munakata J, Fullerton S et al. *Evidence for two distinct percentual alterations in irritable bowel syndrome*. *Gut* 1997;41:505-12.
- 26 Gomborone J, Dewsnap P, Libby G, et al. *Abnormal illness attitudes in patients with irritable bowel syndrome*. *J Psychosom Res* 1996;38:227-30.
- 27 Coble PA, Kupfer DJ, Spiker DC, Neil JF, McPartland RJ. *EEG sleep in primary depression: A longitudinal placebo study*. *J Affect Disord* 1979;1:131-38.
- 28 Davidson LM, Fleming R, Baum A. *Chronic stress, catecholamines, and sleep disturbance at Three Mile Island*. *J Human Stress* 1987;13:75-83.
- 29 Reynolds CF, Shaw DH, Newton TF, Coble PA, Kupfer DJ. *EEG sleep in outpatients with generalised anxiety: A preliminary comparison with depressed outpatients*. *Psychiatry Research* 1983;8:81-89.
- 30 Paulsen VM, Shaver JL. *Stress, support, psychological states and sleep*. *Social Science and Medicine* 1991;32:1237-43.
- 31 Gann H, Riemann D, Hobagen F, Dressing H, Muller WE, Berger M. *The sleep structure of patients with anxiety disorders in comparison to that of healthy controls and depressive patients under baseline conditions and after cholinergic stimulation*. *J Affect Disord* 1992;26:179-89.
- 32 Levy R, Jarret M, Cain K, Heitkemper MM. *The relationship between daily life stress and gastrointestinal symptoms in women*. *J Behav Med* 1997;20:177-193.
- 33 Whitehead WE, Crowell MD, Robinson JC, Hedler BR, Schuster MM. *Effects of a stressful life event on bowel symptoms: subjects with irritable bowel syndrome compared with subjects without bowel dysfunction*. 1992;33:825-30.
- 34 Dancy CP, Taghavi M, Fox RJ. *The relationship between daily stress and symptoms of irritable bowel syndrome: A time-series approach*. *J Psychosom Res* 1998;44:537-45.
- 35 Jarret M, Heitkemper M, Cain KC, Burr RL, Hertig MA. *Sleep disturbance influences gastrointestinal symptoms in women with irritable bowel syndrome*. *Dig Dis Sci* 2000; 45:952-59.
- 36 Fass R, Fullerton S, Tung S, Mayer EA. *Sleep disturbance in clinic patients with functional bowel disorders*. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1195-200.
- 37 Monroe LJ. *Psychological and physiological differences between good and poor sleepers*. *J Abnormal Psychology* 1967;72:255-64.
- 38 Shaver JLF, Giblin F, Paulsen V. *Sleep quality subtypes in midlife women*. *Sleep* 1991;14:18-23.
- 39 Trinder J. *Subjective insomnia without objective findings: A pseudo-diagnostic classification?* *Psychological Bulletin* 1988;103:87-94.
- 40 Mertz H, Fass R, Kodner A, et al. *Effect of amitriptyline on symptom, sleep and visceral perception in patients with functional dyspepsia*. *Am J Gastroenterol* 1995;93:160-65.
- 41 Gorard DA, Vesselionova-Jenkins CK, Libby GW, et al.: *Migrating motor complex and sleep in health and irritable bowel syndrome*. *Dig Dis Sci* 1995;40:2383-89.
- 42 Heitkemper M., Chaman AB, Shaver J, Lentz M, Jarrett M. *Self-reported and polysomnographic measures of sleep in women with irritable bowel syndrome*. *Nurs Res* 1998;47:270-77.
- 43 Elsenbruch S, Harnish MJ, Orr WC. *Subjective and objective sleep quality in irritable bowel syndrome*. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2447-52.
- 44 Thompson J, Elsenbruch S, Harnish MJ, Orr WC. *Autonomic functioning during REM sleep differentiates IBS symptom subgroups*. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 3147 - 53.
- 45 Elsenbruch S, Thompson J, Harnish MJ, Exton MS, Orr WC. *Behavioral and physiological sleep characteristics in women with irritable bowel syndrome*. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2306-14.
- 46 Bouyer JJ, Vallée M, Deniniere M et al. *Reaction of sleep wakefulness cycle to stress is related to differences in hypothalamo-pituitary axis reactivity in rat*. *Brain Res* 1998; 804:114-24.
- 47 Vgontzas AN, Tsigos C, Bixler EO, et al. *Chronic insomnia and activity of the stress system. A preliminary study*. *J Psychosom Res* 1998;45:21-31.
- 48 Schmulson M, Mayer EA. *Evolving concepts in irritable bowel syndrome*. *Curr Opin Gastroenterol* 1999;15:16-21.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dr. Fabio Pace

Divisione e Cattedra di Gastroenterologia
 Ospedale Polo Universitario "L. Sacco"
 Via G. Grassi, 74
 20157 Milano
 E-mail: cn.fapac@tin.it

IMPIEGO DELLA VIDEOURODINAMICA CON FLUOROANGIOGRAFO DIGITALE NELLO STUDIO MORFO - FUNZIONALE DEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A DERIVAZIONE URINARIA ORTOTOPICA

G. Palleschi, R. Parascani, M. Racioppi*, E. Alcini *, A. Carbone

Dipartimento di Urologia - Università di Roma "La Sapienza"

*Urologia - Università "A. Gemelli" - Roma

RIASSUNTO

Obiettivi della terapia chirurgica nei pazienti affetti da neoplasia vescicale infiltrante sono la radicalità oncologica e la realizzazione di una derivazione urinaria che assicuri adeguate funzioni di serbatoio e continenza, nel rispetto dell' "immagine corporea", e che preservi nel tempo l'adeguata funzionalità dell'apparato urinario alto. Solo un follow-up clinico-strumentale rigoroso, oncologico e morfo-funzionale, consente di verificare che tali obiettivi siano stati raggiunti e vengano mantenuti nel tempo, nonché di intervenire tempestivamente al cospetto di una eventuale complicità.

Lo studio riporta la nostra esperienza nella valutazione a lungo termine, mediante videourodinamica fluoroangiografica digitale, di 70 pazienti sottoposti a cistectomia radicale e derivati con due differenti tecniche chirurgiche, la ileocecoureterostomia secondo Alcini ed il reservoir ileale.

I risultati ottenuti permettono di concludere che la videourodinamica fluoroangiografica digitale consente una accurata e completa valutazione morfo-funzionale "one-stage" di questo tipo di pazienti, soddisfacendo pienamente le esigenze di un follow-up rigoroso del paziente con derivazione urinaria.

PAROLE CHIAVE

Derivazione urinaria ortotopica. Neoplasie vescicali. Video-urodinamica digitale fluoroangiografica.

SUMMARY

DIGITAL FLUOROANGIOGRAPHIC VIDEO-URODYNAMICS FOR MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL EVALUATION OF THE ORTHOTOPIC URINARY DIVERSION.

Surgical treatment of infiltrating bladder cancer aims to obtain a complete tumour removal and to reconstruct a satisfactory urinary diversion. The latter should properly serve as a reservoir that preserves continence as well as the function of the upper urinary tract and the kidneys without loss of the "body image". A well defined follow-up is necessary to ascertain the morphological and functional conditions of the newly constructed bladder and the possible development of the oncological status. The study reports the use of fluoroangiographic video-urodynamics to assess the long-term outcome in 70 patients submitted to radical cystectomy and orthotopic urinary diversions with the surgical techniques of Alcini's ileocecoureterostomy and ileal reservoir.

KEY WORDS

Bladder cancer, orthotopic urinary diversion. Digital fluoroangiographic video-urodynamics.

INTRODUZIONE E SCOPO

Il trattamento chirurgico dei pazienti affetti da neoplasia vescicale infiltrante ha come obiettivi fondamentali la radicalità oncologica, che impone la completa rimozione della neoplasia e della vescica nativa, e la realizzazione, quando possibile, di una derivazione urinaria che sostituisca la vescica stessa, assicurando adeguate funzioni di serbatoio urinario e continenza. È evidente che la derivazione urinaria ideale è quella ortotopica, tale da garantire il rispetto di un'adeguata "immagine corporea" grazie alla ricostruzione di un nuova "unità funzionale neovescico-sfintere-uretrale" che il paziente riconosce come "anatomofisiologicamente sovrapponibile" al complesso vescico-sfintere-uretrale nativo.

Prioritaria appare, inoltre, la necessità di preservare una adeguata funzionalità dell'apparato urinario alto, attraverso il confezionamento di un neoserbatoio urinario, le cui proprietà bio-meccaniche siano tali da impedire, nel tempo, l'idronefrosi ed i reflussi uretero-renali, attraverso il raggiungimento di una buona dinamica neovescicale nella fase di riempimento e di svuotamento.

I pazienti sottoposti a chirurgia derivativa, in relazione alla natura neoplastica della patologia ed alla peculiare tecnica chirurgica cui sono stati sottoposti, necessitano di un rigoroso follow-up clinico, oncologico e morfo-funzionale per verificare che gli obiettivi preposti al trattamento chirurgico siano stati realizzati e vengano mantenuti negli anni successivi all'inter-

vento, in modo da prevenire le possibili complicanze. Lo studio riporta la nostra esperienza nella valutazione a lungo termine (follow-up di 9 anni) di pazienti sottoposti a derivazione urinaria ortotopica, mediante videourodinamica digitale con metodica fluorangiografica (DFVUDM), descrivendo la tecnica utilizzata ed i risultati ottenuti, allo scopo di stabilire l'accuratezza diagnostica della procedura nella valutazione morfo-funzionale a lungo termine di questa categoria di pazienti.

MATERIALI E METODI

Sono stati arruolati nello studio 70 pazienti (età media $64 \pm 3,2$ anni), seguiti dal gennaio 1983 al marzo 2002, tutti sottoposti a cistectomia radicale per neoplasia vescicale infiltrante e derivati con 2 differenti tecniche chirurgiche: 50 pazienti mediante ileocecoureterostomia secondo Alcini (ICUS + T), e 20 pazienti mediante reservoir ileale (IR).

La prima tecnica chirurgica prevede, per il confezionamento della neovescica, l'utilizzo di 5-6 cm di ileo terminale, della giunzione ileo-cecale e di 10 cm di intestino cieco, con l'esecuzione di 5-8 teniotomie per garantire una migliore compliance del reservoir. La seconda tecnica viene realizzata con l'impiego di 35-40 cm di ileo sezionato a 20 cm dalla giunzione ileo-cecale, quindi detubularizzato e confezionato a "S".

Tutti i pazienti sono stati sottoposti postoperatoriamente ad un accurato follow-up clinico, comprensivo di indagini emato-

chimiche routinarie, esame obiettivo, valutazione del QoL (Quality of Life) score e dell'I-PSS score (questionario minzionale) e, sul piano strumentale, ad indagine DFVUDM a distanza di 1, 3, 6, e 9 anni (follow-up medio: 50 ± 39 mesi).

Nella esecuzione della DFVUDM è stato utilizzato un apparecchio SIEM 300 URO-DESK associato, per il monitoraggio radiologico, ad un fluorangiografo digitale General Electric Prestilix DRS.

La fase di riempimento della neovescica è stata realizzata impiegando cateteri doppio lume Porges 6 Fr ed infusione di mezzo di contrasto iodato (Conray 60), a temperatura ambiente, alla velocità di circa 50 ml/min. Per la registrazione della pressione addominale è stato posizionato un apposito catetere nell'ampolla rettale.

In tutti i pazienti, simultaneamente all'indagine videourodinamica, è stata eseguita una elettromiografia del piano perineale con elettrodo ad ago concentrico. Il test è stato eseguito in posizione ortostatica: sono state registrate contestualmente la pressione endovescicale, addominale, la pressione detrusoriale di sottrazione ed il tracciato elettromiografico del pavimento pelvico. Le immagini radiologiche sono state registrate durante la cistometria, in particolare a medio riempimento (desiderio normale di svuotamento), a massimo riempimento (desiderio imperioso di svuotamento corrispondente alla massima capacità cistometrica) ed infine in rapida sequenza durante la fase minzionale. Sono stati inoltre registrati alcuni particolari dei test da sforzo

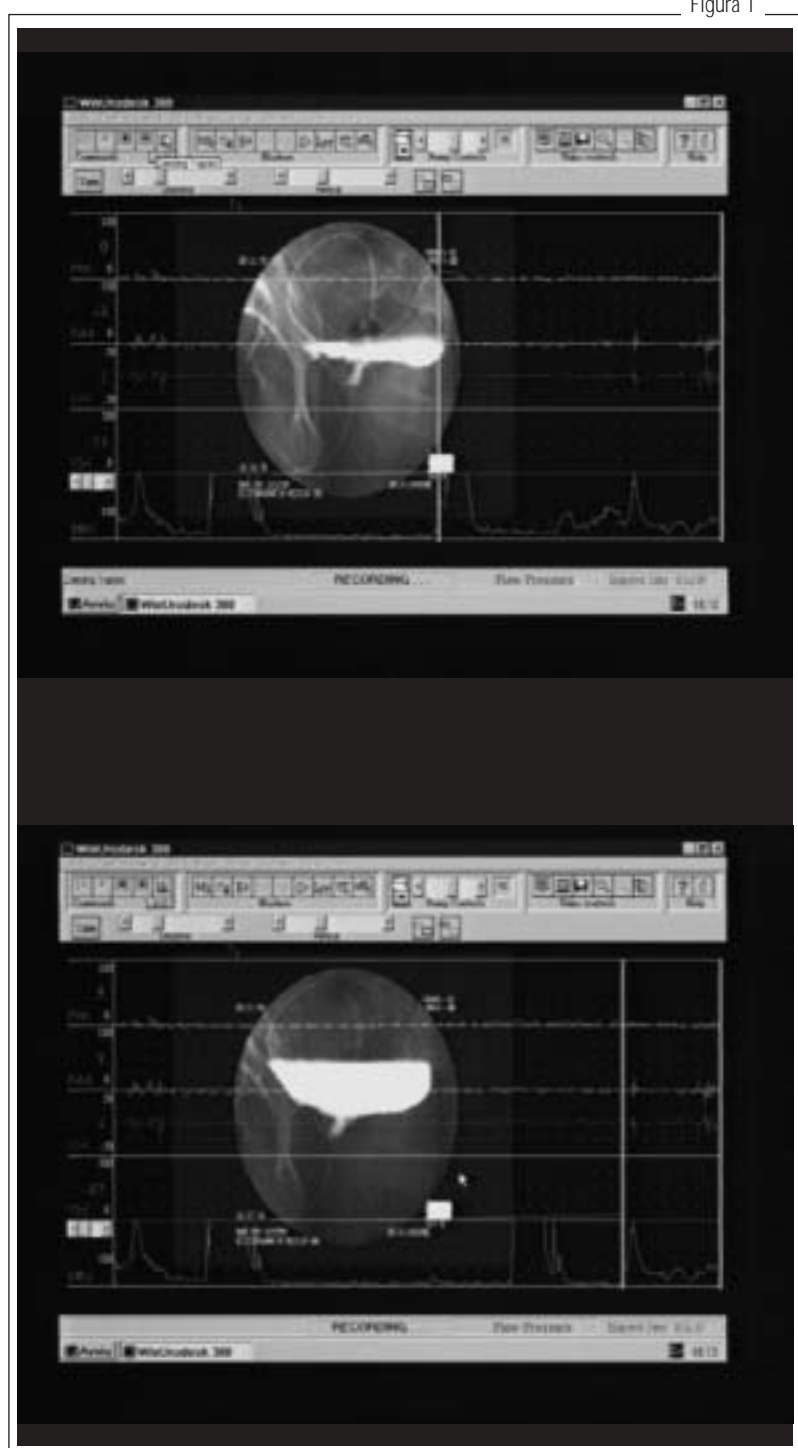
(tosse e valutazione del Valsalva Leak Point Pressure).

RISULTATI

La DFVUDM ha permesso di eseguire una accurata, simultanea, valutazione morfo-funzionale delle derivazioni ortotopiche in tutti i pazienti arruolati nel follow-up (Fig. 1). In particolare, la metodica ha rilevato:

- 1) attività peristaltica residua delle pareti della neovescica, presente in tutti i pazienti sottoposti alla tecnica ICUS + T e nel 79% dei pazienti sottoposti a IR;
- 2) fuga di urina, causata dalla peristalsi residua, nel 10% dei casi;
- 3) reflusso vescico-ureterale, presente nel 10,3% dei pazienti, nel 40% dei casi bilaterale e completo (Fig. 2);
- 4) nessun caso di idronefrosi significativa;
- 5) nessuna evidenza di danno renale secondario ai reflussi neovescico-ureterali documentati;
- 6) l'eccellente svuotamento della neo-vescica ottenuto in tutti i pazienti mediante il rilassamento del piano perineale e/o mediante impiego della muscolatura addominale;
- 7) nessun caso di significativo residuo post-minzionale.

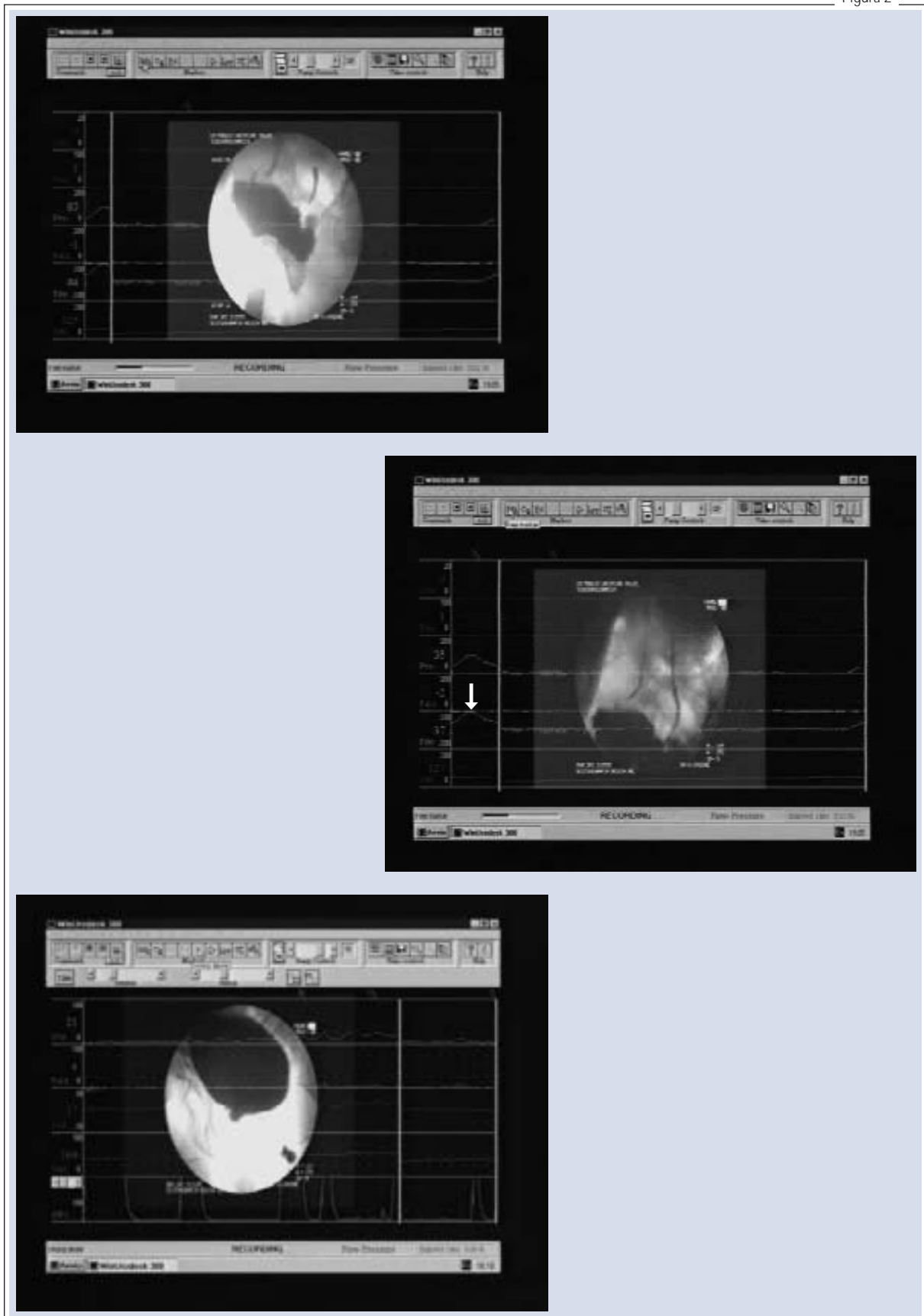
L'effettuazione dell'elettromiografia del piano perineale contestualmente alla valutazione videourodinamica, ha permesso di rilevare, durante la fase di riempimento vescicale, un insufficiente controllo volontario della muscolatura perineale e, nella fase di svuotamento, di documentare un incompleto ri-



Valutazione di neovescica ileale padovana durante la fase di riempimento: l'indagine videourodinamica dimostra come l'eccellente risultato dal punto di vista morfologico si associ alla buona riuscita dell'intervento anche sul piano funzionale, evidenziando una modesta attività peristaltica residua.

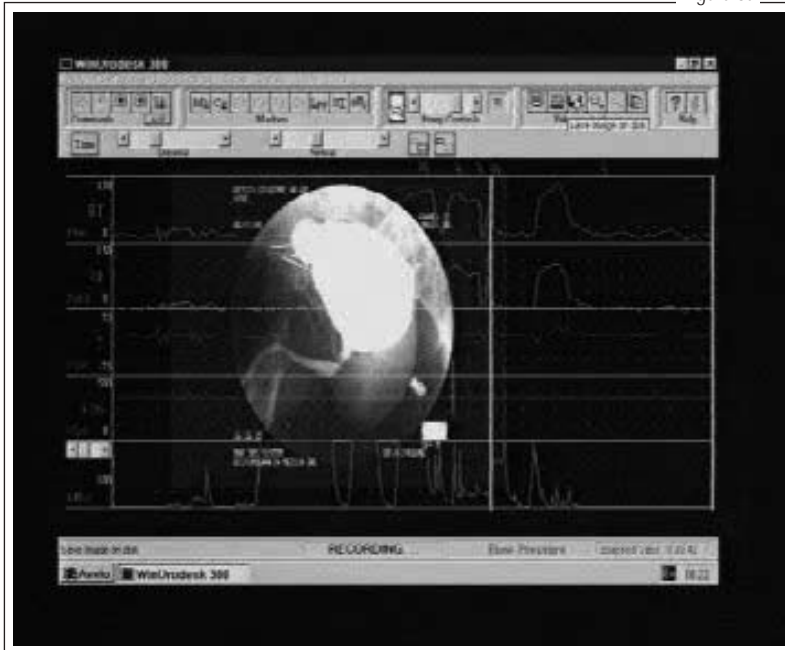
lassamento del pavimento pelvico più frequente (85%) nei pazienti che presentavano fuga urinaria incontrollata (Fig 3a-b).

Figura 2



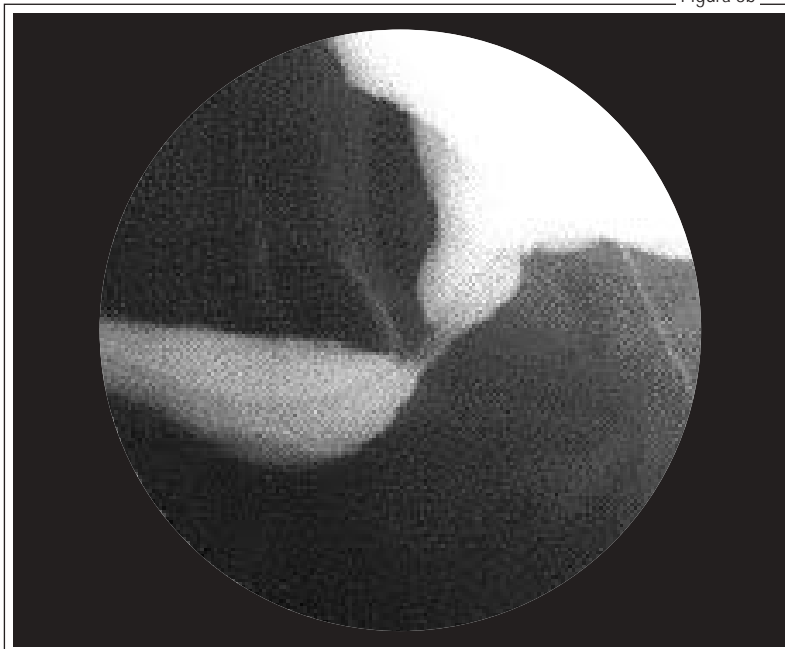
Reflusso vescico ureterale bilaterale completo accentuato dalla presenza di attività peristaltica residua (vedi freccia).

Figura 3a



Incompleto rilasciamento della muscolatura del piano perineale durante la fase minzionale in paziente sottoposto a Ileal Reservoir.

Figura 3b



Particolare della regione sfinterica striata dello stesso caso riportato nella figura 3a.

DISCUSSIONE

Il follow-up dei pazienti sottoposti a derivazione urinaria si avvale solitamente, oltre che

della valutazione clinica, dell'indagine uretrocistografica. Solo in caso di complicanze (ad esempio insorgenza di incontinenza, evidenza di reflusso ve-

scico-ureterale o di un significativo residuo post-minzionale) i pazienti vengono sottoposti ad una valutazione più accurata di tipo urodinamica con l'obiettivo di documentare le eventuali carenze di adeguatezza funzionale della neovescica responsabili di tali complicanze.

L'indagine videourodinamica permette, invece, la contestuale valutazione accurata del risultato chirurgico ottenuto ed una precisa identificazione dei meccanismi fisiopatologici alla base delle complicanze descritte e riportate anche nei risultati della nostra casistica. Molto spesso, infatti, i risultati insoddisfacenti di tali tecniche chirurgiche derivate sono la conseguenza di una non adeguata distensibilità (compliance) delle pareti della neovescica, di un inadeguato meccanismo anti-reflusso ottenuto con il reimpianto ureterale o, ancora, secondarie ad una incompetenza sfinterica o ad un'alterata dinamica del pavimento pelvico. La DFVUDM permette, con notevole precisione, di identificare alterazioni funzionali post-chirurgiche della neovescica e dello sfintere, discriminando le diverse possibili cause, grazie anche al vantaggio della contestuale valutazione funzionale urodinamica e morfo-contrastografica. A quest'ultima, eseguita con tecnica radiologica fluoroangiografica digitale, permette di ottenere immagini di elevata qualità e di definizione superiore all'immagini radiologiche tradizionali. Non trascurabili, inoltre, sono gli altri vantaggi della acquisizione digitale delle immagini: infatti, la possibile archiviazione su supporto informatico di queste con memorizzazione dei parametri stru-

mentali e la possibile post-elaborazione digitale (zoom, sovrapposizione, inversione delle scale cromatiche) è particolarmente utile nei pazienti che necessitano di un controllo seriato nel tempo e nei quali, quindi, la comparazione tra le indagini effettuate in tempi diversi è essenziale per valutare la progressione o la stabilità di una disfunzione. Non va trascurato, infine, che la fluorangiografia espone il paziente ad un minore dosaggio di radiazioni rispetto agli equipaggiamenti radiologici tradizionali, ed anche questo assume un significato rilevante considerata la necessità di operare controlli ripetuti nel corso degli anni.

CONCLUSIONI

I pazienti che vengono sottoposti a derivazione urinaria ortotopica necessitano di un follow-up clinico, morfologico e funzionale a lungo termine. Tale atteggiamento è irrinunciabile al fine di verificare che gli obiettivi del trattamento chirurgico siano ottenuti e mantenuti nel corso degli anni, o che le possibili

complicanze vengano precocemente individuate e, quindi, trattate. Gli obiettivi della valutazione morfo-funzionale sono, a nostro giudizio, pienamente soddisfatti dalla DFVUDM, metodica che in una valutazione a singolo stadio permette lo studio morfo-radiologico ad elevata definizione associato all'esame strumentale per eccellenza della dinamica minzionale con il vantaggio, inoltre, di un basso tasso di esposizione alle radiazioni ionizzanti.

Per tali motivi, la DFVUDM potrebbe essere proposta come "gold standard" nello studio morfo-funzionale dei pazienti sottoposti a derivazione urinaria ortotopica.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Studer UE, Ackermann D, Kazanova GA. *Three years of experience with an ileal low pressure bladder substitute*. *Brit J Urol* 1989;63:43.
- 2 Alcini E, Racioppi M, D'Addessi A, et al. *The ileocaecourethrostomy with multiple transverse teniomyotomies for bladder replacement: an alternative to detubularized newbladders. Morphological, functional and metabolic results after 9 years of experience*. *Br J Urol* 1997;79:333.

- 3 El Bahnasawi MS, Osman Y, Gomha MA, Shaaban AA, Ashmallah A, Ghoneim MA. *Nocturnal enuresis in men with an orthotopic ileal reservoir: urodynamics evaluation*. *J Urol* 2000; 164:10-13.

- 4 Goldwasser B, Mansson W, Davidsson T, Hedlund H, Brooks M, Ramon J. *Cystourethrometric findings in patients with detubularized right colonic segment for bladder replacement*. *J Urol* 1991;145:538-541.

- 5 Colding-Jorgensen M, Poulsen AL, Steve K. *Mechanical characteristics of tubular and detubularised bowel for bladder substitution: theory, urodynamics and clinical results*. *Br J Urol* 1993;72:586-593.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dr. Giovanni Palleschi
 U.O.C. UROLOGIA
 Ospedale S. Andrea
 Università degli Studi "La Sapienza"
 Via di Grottarossa, 1035
 00189 Roma
 Tel +39 0680345293
 E-mail: giovannipalleschi@libero.it

REGOLAZIONE DELLA SENSIBILITÀ VISCERALE DEL TRATTO DIGESTIVO SUPERIORE E INFERIORE MEDIATA DAL SISTEMA SEROTONINERGICO

G. Sarnelli, F. De Giorgi, R. Cuomo

Epatogastroenterologia. Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università degli Studi di Napoli "Federico II"

RIASSUNTO

I farmaci che agiscono sulla trasmissione serotoninergica hanno il potenziale terapeutico per il trattamento dei disordini funzionali dell'apparato gastrointestinale. Il potenziale effetto terapeutico di questi farmaci sulla ipersensibilità viscerale consiste nella capacità di agire direttamente sulla percezione viscerale e, indirettamente, attraverso la modulazione del tono e della motilità viscerale.

Diversi sottotipi recettoriali della serotonina (5-HT) sono stati identificati nel sistema nervoso enterico; la stimolazione selettiva dei singoli recettori è in grado di modulare le funzioni viscerali agendo in maniera differenziata sulla sensibilità e la motilità gastrointestinale.

Negli ultimi anni numerosi ligandi selettivi dei recettori serotoninergici sono stati usati o sono attualmente in fase di sperimentazione per il trattamento di diversi disordini funzionali gastrointestinali. Scopo di questa breve rassegna è quindi quello di esporre in maniera sintetica le basi fisiopatologiche della modulazione serotoninergica della sensibilità viscerale dell'apparato gastrointestinale e, con il supporto delle più recenti evidenze sperimentali, di delineare un quadro relativo alle possibili implicazioni terapeutiche dei ligandi dei recettori serotoninergici nei disordini funzionali del tratto digestivo superiore e inferiore.

PAROLE CHIAVE

Disordini funzionali gastrointestinali. 5-HT recettori. Sensibilità viscerale. Sistema nervoso enterico.

SUMMARY

SEROTONINERGIC REGULATION OF VISCERAL SENSITIVITY OF THE UPPER AND LOWER GASTROINTESTINAL TRACT.

Pharmacological agents that modify serotonergic function have a therapeutic potential for the treatment of gastrointestinal functional disorders. Their potential therapeutic effect on visceral hypersensitivity is due to a direct action on the visceral perception and, indirectly, to a modulation of visceral tone and motility. Several serotonin (5-HT) receptor subtypes have been identified in the enteric nervous system (ENS); selective stimulation of each receptor can modulate visceral functions by acting differently on both gastrointestinal sensitivity and motility.

In the last few years, many 5-HT receptors selective ligands have been used or are presently being studied for the treatment of gastrointestinal functional disorders.

Aim of this review is to explain synthetically the pathophysiological principles underlying serotonergic modulation of visceral sensitivity of the gastrointestinal tract and, with the support of the most recent experimental findings, to make an overview of the therapeutic implications of 5-HT receptors ligands in the functional disorders of the upper and lower gastrointestinal tract.

KEY WORDS

Enteric nervous system. Functional gastrointestinal disorders. 5-HT receptors. Visceral perception.

INTRODUZIONE

La serotonina (5-HT) è un neurotrasmettitore del sistema nervoso centrale (SNC), ma è stato dimostrato che circa il 95% della quota totale presente nel nostro organismo si trova nel tratto gastrointestinale. A tale livello si calcola che la quantità presente sia di circa 10 mg e, mentre la maggior parte (circa il 90%) si trova nelle cellule enterocromaffini, solo il 10% può essere identificato nei neuroni del sistema nervoso enterico (SNE) ¹⁻³.

Nel tratto gastrointestinale sono state dimostrate diverse funzioni motorie e sensoriali mediate da neuroni sottomucosali e mioenterici che rispondono alla 5-HT attraverso una varietà di recettori ⁴⁻⁶. La 5-HT è responsabile dell'induzione dei Potenziali Postsinaptici Eccitatori lenti registrati nei neuroni enterici, mentre gioca un ruolo di minore importanza nell'induzione di quelli rapidi ⁷. Essa è in grado di attivare i motoneuroni enterici sia eccitatori che inibitori, stimolando il rilascio, rispettivamente, di acetilcolina e ossido nitrico ⁷.

Inoltre, è stato dimostrato che la 5-HT è coinvolta nella trasmissione del segnale delle afferenze viscerosensoriali intestinali ¹⁹. Quando aumenta la pressione intraluminale, le cellule enterocromaffini rilasciano 5-HT che stimola sia le fibre afferenti vagali che intrinseche: queste ultime sono responsabili del riflesso peristaltico ²⁰⁻²⁴. Evidenze crescenti supportano pertanto l'ipotesi che la serotonina funga da vero e proprio neurotrasmettitore del SNE ⁴⁻⁵, anche se per la presenza di numerosi sottotipi di recettori e per l'indisponibilità di ligandi selettivi utilizzabili *in vi-*

vo il suo ruolo fisiologico nel tratto gastrointestinale non è ancora pienamente chiarito ^{4,5,8}.

Le sensazioni viscerali sono modulate a diversi livelli lungo l'asse cervello-intestino e le vie nervose coinvolte in questi meccanismi sono state ampiamente descritte ^{6,9,11}. Il tratto gastrointestinale è in grado di rispondere a stimoli differenti ed è pertanto possibile distinguere diversi tipi di sensibilità, tra cui quella chimica, termica e meccanica; tra questi solo i meccanismi di stimolo meccanico della sensibilità viscerale sono stati studiati a fondo.

In circostanze normali molti degli stimoli viscerali afferenti dal tratto gastrointestinale al SNC non sono percepiti in maniera cosciente; si ritiene invece che i pazienti con sindromi funzionali percepiscano in maniera anormale tali stimoli ¹¹. Per spiegare questo fenomeno sono state proposte diverse ipotesi fra cui l'alterata sensibilità dei meccanocettori, l'alterata modulazione nella conduzione degli input sensoriali o una bassa soglia di percezione viscerale a livello del SNC ^{6,9,11}.

Si ritiene attualmente che il sistema serotoninergico discendente, presente a livello delle vie nervose sovraspinali e spinali (grigio periacqueduttale, rafe dorsale, nuclei magnocellulari, corna dorsali della sostanza grigia spinale), sia coinvolto nella modulazione dell'antinocicezione, e che i diversi ligandi dei recettori per la serotonina abbiano un ruolo nell'alterazione della percezione viscerale ^{12,14}. Analogamente, tale neurotrasmettitore viene considerato il principale candidato coinvolto nella modulazione della funzione motoria e sensoriale a

livello viscerale ^{4,9,10}.

La polarizzazione dell'attenzione sul ruolo della serotonina nelle diverse funzioni gastrointestinali e sui diversi recettori serotoninergici è la premessa allo studio di ligandi agonisti o antagonisti recettoriali per il trattamento di diversi disordini funzionali gastrointestinali.

RECETTORI PER LA SEROTONINA E LIGANDI SELETTIVI DEI RECETTORI SEROTONINERGICI

Numerosi sottotipi recettoriali della serotonina sono stati identificati nel tratto gastrointestinale sulle cellule muscolari o nervose e classi distinte sono state definite in base alle differenti azioni (Fig. 1). Nella tabella 1 sono indicati i diversi tipi recettoriali con la loro localizzazione nel sistema nervoso centrale e nel sistema gastrointestinale, nonché l'azione ipotizzata sul SNE. Nella stessa tabella sono riportati gli agonisti ed antagonisti selettivi e non-selettivi oggi conosciuti.

I neuroni enterici si comportano in maniera analoga ai neuroni serotoninergici del SNC per quanto riguarda la loro risposta agli inibitori del re-uptake della serotonina ^{15,16}. Gli inibitori selettivi del re-uptake della serotonina (SSRI) prolungano la disponibilità della serotonina rilasciata fisiologicamente e pertanto aumentano gli effetti della serotonina rilasciata a livello sinaptico sia dai neuroni localizzati nel SNC che da quelli localizzati nel SNE (Fig. 2) ^{15,16}.

Gli inibitori non selettivi del reuptake della serotonina (non-SSRI), come ad esempio gli antidepressivi triciclici, sono stati

Tabella 1

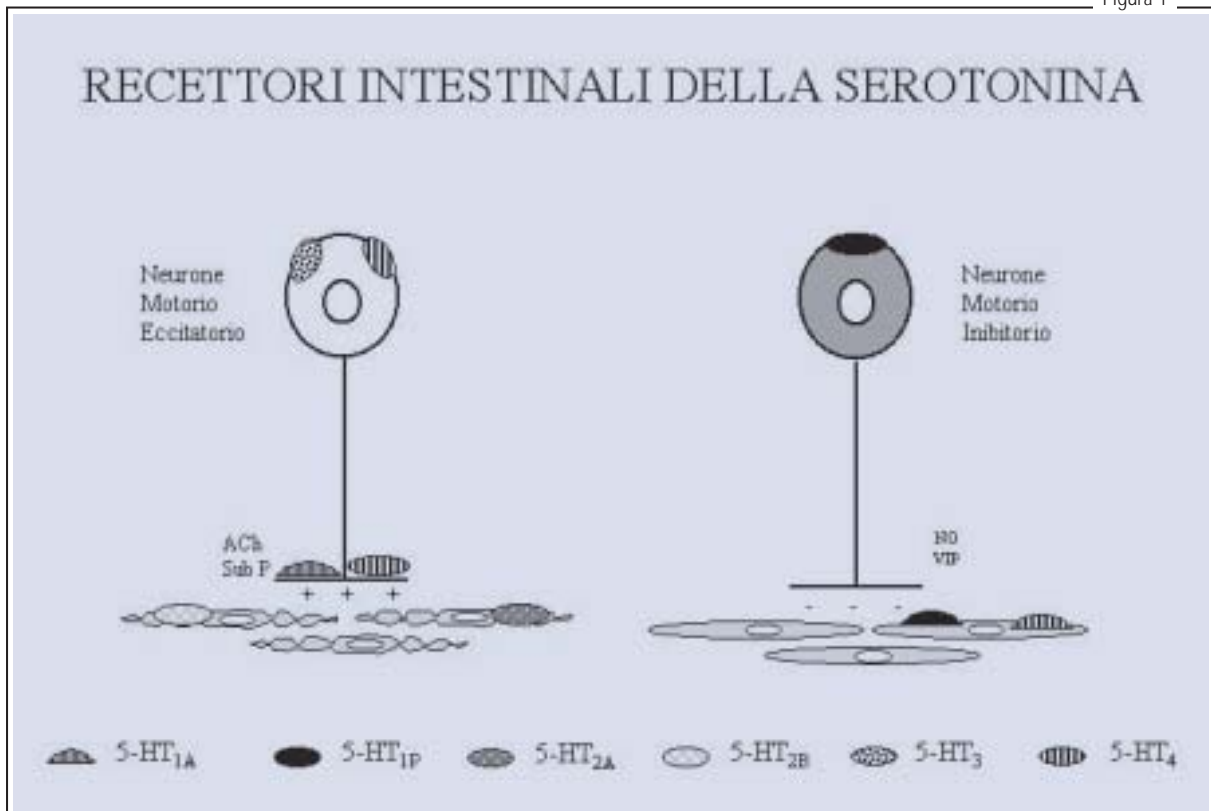
| QUADRO SINOTTICO DEI DIVERSI RECETTORI SEROTONINERGICI E DEI LORO LIGANDI IN CORSIVO QUELLI UTILIZZABILI NELL'UOMO | | | | | | | |
|---|--|--|---|---|--|---------------------------------------|------------------------------|
| Sottotipo | Localizzazione | | Effetti sul tratto GI | Agonisti selettivi | Antagonisti selettivi | Agonisti non-selettivi | Antagonisti non-selettivi |
| | Tratto GI | SNC | | | | | |
| 5-HT _{1A} | Neuroni enterici | Ippocampo | Inibizione neuronale | 8-OH-DPAT | WAY 100365 | <i>Buspirone</i> | |
| 5-HT _{1B} | Fibre simpatiche | Sost. nera Gangli basali | Inibizione neuronale | <i>Sumatriptan</i> | GR 55562 | | |
| 5-HT _{1D} | | Sost. nera Gangli basali | Inibizione neuronale | <i>Sumatriptan</i> | BRL 15572 | | |
| 5-HT _{1F} | | Rafe dorsale Ippocampo Corteccia | ? | LY 334370 | | | |
| 5-HT _{1P} | Neuroni enterici | | Depolarizzazione neuronale | <i>Sumatriptan</i> | 5-HTP-DP | | |
| 5-HT _{2A} | Ileo di porcellino d'India | Corteccia Nucleo caudato | Depolarizzazione neuronale Contrazione muscolare | <i>_Me-5-HT</i> | <i>Ketanserina</i> MDL 100907 | | <i>Mianserina</i> |
| 5-HT _{2B} | Fondo gastrico di ratto | Cervelletto | | <i>_Me-5-HT</i> BV 723C86 | SB 200646 SB 204741 | | Ciproptadina |
| 5-HT _{2C} | | Plessi corioidei | | <i>_Me-5-HT</i> | Mesulergina SB 242084 RS 102221 | | Ciproptadina |
| 5-HT ₃ | Fibre vagali, simpatiche intrinseche | Area postrema | Depolarizzazione neuronale | SR 57227 Clorofenil- biguanide | <i>Ondansetron</i> <i>Granisetron</i> <i>Alosetron</i> <i>Tropisetron</i> <i>Cilansetron</i> | | |
| 5-HT ₄ | Plesso mienterico | Ippocampo | Contrazione muscolare Facilitazione trasmissione colinergica | BIM U8 RS 67506 ML 10302 <i>Tegaserod</i> <i>Prucalopride</i> | GR 113808 SB 204070 RS 100235 | <i>Cisapride</i> <i>Renzapride</i> | |
| 5-HT ₅ | | Cervelletto di cavia | | 5-CT Ergotamina <i>Sumatriptan</i> | | | |
| 5-HT ₆ | | Nucleo caudato | | | Ro-04-6790 Ro-63-0563 | | |
| 5-HT ₇ | | Talamo Ipotalamo Ippocampo | | 8-OH-DPAT | Ritanserina | | |

più ampiamente studiati, mentre gli effetti dei SSRI sulle funzioni

del tratto gastrointestinale ed il loro ruolo nei disturbi funzionali

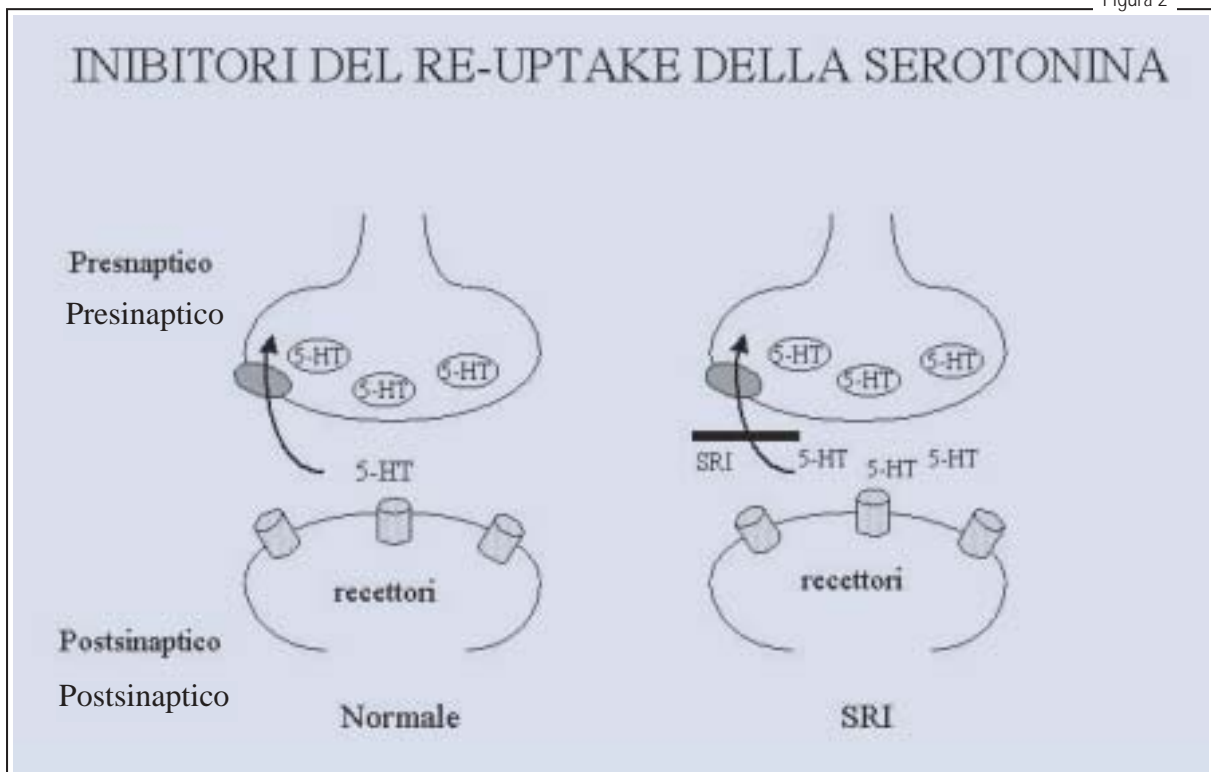
intestinali rimangono ancora poco esplorati.

Figura 1



Diversi tipi di recettori serotoninergici espressi su neuroni mioenterici dello stomaco di cavia.

Figura 2



Meccanismo d'azione degli inibitori del re-uptake della serotonina (SSRI). Sul lato sinistro viene mostrato il rilascio fisiologico di 5-HT; sul lato destro, l'effetto degli SSRI, che inibiscono il re-uptake presinaptico della serotonina potenziandone gli effetti.

MODULAZIONE SEROTONINERGICA DELLA SENSIBILITÀ ESOFAGEA

Risultati contrastanti sono stati ottenuti sugli effetti della serotonina nella regolazione della sensibilità esofagea. Uno studio ha dimostrato che la somministrazione di *amitriptilina*, un non-SSRI, non è in grado di alterare le soglie della percezione, del discomfort e del dolore indotte dalla distensione esofagea con pallone ¹⁷. In un altro studio, un altro antidepressivo triciclico, l'*imipramina*, ha determinato una riduzione lieve ma significativa della soglia del dolore, ma non della soglia di percezione in volontari sani ¹⁸.

Recentemente è stato dimostrato che la somministrazione di un SSRI, il *citalopram*, riduce significativamente la sensibilità meccanica e chimica in soggetti sani ¹⁹. L'azione del *citalopram* si esplica in assenza di alterazioni della motilità basale esofagea. Pur suggerendo un coinvolgimento della serotonina nella modulazione della sensibilità esofagea, questi dati non chiariscono se il meccanismo di azione è di origine centrale o periferico.

In pazienti con dolore toracico non cardiaco (DTNC) sono state riscontrate: anomalie della motilità, ipersensibilità all'infusione di acido, ipersensibilità agli agonisti colinergici ed alla distensione intraluminale ^{20, 21}.

Uno studio condotto su un ristretto numero di soggetti ha mostrato che l'*imipramina* migliora i sintomi di pazienti con DTNC, senza però studiare la sensibilità meccanica e chimica dell'esofago ²². Gli autori suggeriscono che il miglioramento

potrebbe essere associato ad un effetto analgesico viscerale mediato dalla serotonina. Anche un altro SSRI, la *sertralina*, ha mostrato un impatto clinico positivo in pazienti con DTNC, riducendo significativamente la sintomatologia rispetto al placebo ²³. Dati preliminari indicano infine che l'*ondansetron* aumenta la soglia esofagea della distensione in pazienti con DTNC suggerendo che il recettore della serotonina potrebbe giocare un ruolo importante in tale tipo di risposta ²⁴. Ulteriori studi sono comunque necessari per la conferma di tali dati.

MODULAZIONE SEROTONINERGICA DELLA SENSIBILITÀ GASTRICA

Notevoli progressi sono stati fatti nella comprensione della fisiologia e della fisiopatologia della sensibilità viscerale gastrica con l'utilizzo del barostato. Questa tecnica di stimolazione viscerale ha permesso di valutare gli effetti di molti farmaci sulla accomodazione gastrica al pasto e sulla percezione della distensione gastrica.

Influenza sulla percezione della distensione gastrica

Gli SSRI non sembrano agire sulla sensibilità alla distensione gastrica ²⁵. In un piccolo gruppo di pazienti l'*amitriptilina*, un non-SSRI, ha determinato un beneficio sui sintomi in assenza di modificazioni della sensibilità gastrica alla distensione ²⁶. In un altro studio su un gruppo di soggetti sani è stato dimostrato che la *sertralina*, un SSRI, non ha alcun effetto sulla sensibilità gastrica alla distensione isobari-

ca ²⁷, ma ulteriori studi si rendono necessari per valutarne gli effetti sulla abnorme sensibilità viscerale caratteristica dei pazienti con dispepsia funzionale. Studi condotti in modelli animali suggeriscono che i recettori 5-HT₃ agiscono come eccitatori nelle vie nervose della sensibilità viscerale e che pertanto sostanze antagoniste di tali recettori possono ridurre il livello di percezione alla distensione viscerale ²⁸. Nell'uomo questi effetti sono stati osservati solo nella parte inferiore dell'apparato gastrointestinale ²⁹.

Antagonisti selettivi dei 5-HT₃, quali l'*aloseptron* e l'*ondansetron*, non sembrano esercitare alcun effetto significativo sulla sensibilità alla distensione gastrica ^{30, 31}, suggerendo che la sensibilità meccanica dello stomaco nell'uomo non è mediata dal rilascio di serotonina: ciò non esclude tuttavia una possibile azione di ligandi del recettore per la serotonina sulla sensibilità alla distensione gastrica.

Influenza sul tono gastrico a digiuno e postprandiale

Il principale determinante della sensibilità meccanica a livello gastrico è il tono gastrico. È stato dimostrato che un sottogruppo di pazienti con dispepsia funzionale presenta una ridotta accomodazione gastrica al pasto ^{32, 33}. È pertanto possibile che ligandi serotoninergici, che influenzano il tono gastrico a digiuno e nel periodo postprandiale, possano anche influenzare la sensibilità alla distensione gastrica ¹¹.

Brevi trattamenti con *paroxetina*, un SSRI, hanno mostrato un aumento dell'accomodazione gastrica al pasto in volontari sani senza modificazioni del tono

gastrico e della compliance gastrica a digiuno e senza effetti sulla sensibilità gastrica alla distensione³⁴. Queste osservazioni suggeriscono che il rilascio di serotonina è coinvolto nel controllo del riflesso di accomodazione e quindi nella modulazione della sensibilità viscerale durante la fase postprandiale, ma non in condizioni di digiuno.

In volontari sani il pretrattamento con antagonisti dei recettori 5-HT₃ non modifica in alcun modo il tono gastrico a digiuno e postprandiale^{30,31}. Tuttavia, l'attivazione dei recettori 5-HT₄, che si ritiene siano localizzati a livello postsinaptico sulle terminazioni nervose degli interneuroni e dei motoneuroni enterici colinergici (Fig. 1), aumenta il rilascio di acetilcolina dalle terminazioni nervose colinergiche con conseguente aumento della contrattilità^{36,37}.

Procinetici benzamidi, come la *cisapride*, agiscono come agonisti dei recettori 5-HT₄. Si ritiene che le loro proprietà gastrocinetiche derivino dalla capacità di stimolare tali recettori presenti sulle terminazioni nervose colinergiche^{37,38}. Nell'uomo il pretrattamento con *cisapride* sposta la curva volume-pressione verso pressioni più alte per gli stessi volumi di distensione. Questo effetto si associa ad un abbassamento della soglia del discomfort durante la distensione gastrica. Sorprendentemente la *cisapride* è anche in grado di aumentare l'accomodazione gastrica al pasto³⁹.

È noto che la serotonina evoca, in un sottogruppo di neuroni mienterici, una risposta di lenta depolarizzazione. Tale effetto è mediato dai cosiddetti recettori di tipo 5-HT_{1P}, che sono princi-

palmente localizzati sui motoneuroni inibitori del plesso mienterico gastrico (Fig. 1)^{35,40}. Studi recenti hanno stabilito che il *sumatriptan*, un'agonista del recettore 5-HT_{1P}, è in grado di interagire con i neuroni mienterici nitrergici nello stomaco di cavia e induce un rilasciamento gastrico sia nel cane che nell'uomo⁴¹. La somministrazione di *sumatriptan* per via sottocutanea aumenta il volume intragastrico necessario ad indurre percezione e discomfort in volontari sani a digiuno, mentre normalizza il rilasciamento indotto dal pasto e migliora i sintomi collegati alla sazietà precoce in dispeptici con alterata accomodazione gastrica⁴².

Un sottogruppo di pazienti con dispepsia funzionale ha una ipersensibilità alla distensione gastrica accompagnata da una maggiore prevalenza di sintomi come il dolore epigastrico, l'eruttazione e la perdita di peso^{43,44}. In questo tipo di pazienti, il *sumatriptan* è in grado di ridurre la sensibilità alla distensione e di migliorare i sintomi collegati all'assunzione di un pasto standardizzato, probabilmente diminuendo il livello di attivazione dei meccano-recettori di tensione della parete gastrica⁴².

L'agonista non selettivo dei recettori 5-HT_{1A}, il *bupirone*, riduce il tono gastrico ed aumenta la soglia di sensibilità volumetrica indotta dalla distensione, mimando in questo modo l'effetto del *sumatriptan*⁴⁵. In uno studio randomizzato, controllato con placebo, il *bupirone* è risultato superiore al placebo nel migliorare l'accomodazione gastrica in pazienti con dispepsia funzionale⁴⁶.

Sulla base di queste osservazio-

ni, gli SSRI, gli antagonisti del recettore 5-HT₄, gli agonisti dei recettori 5-HT_{1P} e 5-HT_{1A} hanno dimostrato tutti un effetto benefico sui pazienti con dispepsia funzionale ed alterata accomodazione gastrica.

MODULAZIONE SEROTONINERGICA DELLA SENSIBILITÀ DUODENALE

I riflessi visceroviscerali del tratto digestivo superiore sono mediati da afferenze vagali e sono indotti fisiologicamente da stimoli meccanici intestinali e dalla presenza di nutrienti intestinali^{47,48}.

Diverse osservazioni suggeriscono un coinvolgimento della serotonina nel controllo dei riflessi duodeno-gastrici. Negli animali la stimolazione di bassa intensità (non dolorosa) del duodeno inibisce la motilità gastrica. Questa risposta è abolita da basse dosi di *granisetron* somministrato perifericamente, mentre la somministrazione del farmaco nel SNC non altera le risposte, suggerendo un sito d'azione periferico per gli antagonisti 5-HT₃⁴⁹. Nell'uomo l'*ondansetron* riduce la sensazione di nausea provocata dalla contemporanea infusione intraduodenale di lipidi e dalla distensione gastrica⁵⁰. Poiché questo farmaco non altera il tono o la sensibilità gastrica, probabilmente la sua azione è dovuta alla modulazione delle afferenze vagali duodenali^{30,31}. Infine, un recente studio ha dimostrato che l'*alosteron*, un antagonista dei recettori 5-HT₃, è in grado di ridurre la severità dei sintomi in pazienti dispeptici⁵¹.

MODULAZIONE SEROTONINERGICA DELLA SENSIBILITÀ DEL TRATTO GI INFERIORE

Il ruolo della serotonina nella modulazione della funzione sensitivo-motoria del tratto digestivo inferiore è al centro di un ampio dibattito. Numerose evidenze sperimentali sostengono l'ipotesi che gli SSRI, gli antagonisti 5-HT₃ e gli agonisti 5-HT₄ possano essere utilizzati per il trattamento dei disturbi funzionali dell'apparato gastrointestinale inferiore.

La sindrome dell'intestino irritabile (SII) è definita dalla presenza, per almeno 3 mesi all'anno, di dolore o discomfort addominale continuo o ricorrente che recede con la defecazione, associato ad alterazione dell'alvo in senso stitico o diarroico o a gonfiore addominale⁵²⁻⁵⁵. La sua eziopatogenesi è da ricondursi a molteplici fattori, tra cui spiccano per importanza anomalie della motilità intestinale e alterazioni della sensibilità viscerale. È stato dimostrato che in un piccolo numero di pazienti con SII a variante diarroica, i livelli circolanti di 5-HT nel periodo postprandiale sono significativamente più alti rispetto a controlli sani^{56,57}. Ciò lascia sospettare che la 5-HT sia coinvolta nella patogenesi della SII ed è probabile che tale patologia si avvarrà in misura maggiore delle potenzialità terapeutiche offerte dai nuovi farmaci agenti sulla trasmissione serotoninergica.

Studi sugli effetti della *paroxetine*, sul tratto gastrointestinale hanno dimostrato che essa è in grado di stimolare il piccolo intestino incrementando la velocità di propagazione delle con-

trazioni di fase III e riducendo il tempo di transito oro-cecale⁵⁸⁻⁶⁰. Controverso rimane il ruolo degli antidepressivi triciclici, attualmente usati in pazienti con SII e sintomatologia severa associata a depressione: sembrano avere maggiore effetto in pazienti con dolore addominale e diarrea, ma questo reperto non è stato confermato da altri studi^{61,62}.

Grande attenzione sta tuttavia suscitando un nuovo gruppo di agenti serotoninergici, gli antagonisti 5-HT₃ e gli agonisti 5-HT₄, che sembrano avere un notevole impatto sui sintomi della SII in virtù delle loro proprietà analgesiche viscerali e dei loro effetti sulle funzioni motorie.

L'antagonismo dei recettori 5-HT₃, localizzati sui neuroni enterici post-sinaptici e sulle fibre sensitive afferenti, determina una riduzione del dolore viscerale, un ritardo del transito colico e un aumento della funzione assorbente del piccolo intestino^{63,64}.

Da una metanalisi di studi clinici randomizzati si ricava che l'alosetron, è efficace nel ridurre il dolore, normalizzare la frequenza dell'alvo e ridurre l'urgenza defecatoria in pazienti di sesso femminile con SII a variante diarroica⁶⁵. Per i suoi effetti avversi (stipsi severa, colite ischemica) è stato tuttavia proscritto dalla Food and Drug Administration, per poi essere recentemente reintrodotta con severe limitazioni di prescrizione⁶⁶.

Altro farmaco promettente è il *tegaserod*, agonista parziale 5-HT₄, che in modelli animali *in vitro* si è rivelato in grado di potenziare la peristalsi stimolando i neuroni afferenti intrinseci e innescando il riflesso peristalti-

co⁶⁷. Studi sull'uomo hanno dimostrato che in soggetti sani il *tegaserod* accelera lo svuotamento gastrico e il transito intestinale⁶⁸. Il farmaco si è dimostrato altresì efficace nel migliorare la sintomatologia dolorosa addominale, normalizzare la consistenza delle feci e la frequenza dell'alvo in pazienti di sesso femminile con SII a variante stitica, mentre, al pari dell'*alosetron*, si è dimostrato scarsamente efficace in pazienti di sesso maschile⁶⁹. Il *tegaserod* è generalmente ben tollerato e l'effetto collaterale più comune è la diarrea; trattamenti della durata superiore a 12 mesi, al dosaggio di 6 mg bid, si sono rivelati sicuri⁷⁰.

Degna di menzione è infine la *prucalopride*, un agonista totale 5-HT₄, in grado di accelerare il transito colico in soggetti sani e in pazienti con stipsi funzionale^{71,72}.

CONCLUSIONI

La serotonina ha un ruolo fondamentale nella regolazione della sensibilità viscerale dell'apparato gastrointestinale. L'esistenza di diversi tipi di recettori della serotonina con funzioni eccitatorie o inibitorie propone modelli di modulazione della sensibilità viscerale molto complessi.

I farmaci che interagiscono con questi recettori, in ragione della loro attività agonista o antagonista, possono avere applicazioni terapeutiche diverse tali da coprire tutti i disturbi funzionali dell'apparato gastroenterico. In ultima analisi si può affermare che con lo studio della modulazione serotoninergica della sen-

sibilità viscerale si sta aprendo un nuovo grande capitolo della farmacoterapia gastroenterologica.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Erspamer V. Occurrence of indolealkylamines in nature. In: Erspamer, V. (ed.), Handbook of experimental pharmacology. Vol. 19: 5-Hydroxytryptamine and related indolealkylamines. 1966, New York, Springer Erlag, pp. 132-181.
- 2 Mawe GM, Schemann M, Wood JD, Gershon MD. Immunocytochemical analysis of potential neurotransmitters present in the myenteric plexus and muscular layers of the corpus of the guinea-pig stomach. *The Anatomical Record* 1989;224:431-442.
- 3 Vanden Berghe P, Coulie B, Tack J, Mawe GM, Janssens J. Neurochemical coding of myenteric neurons in the guinea pig antrum. *Cell and tissue research* 1999;297:81-90.
- 4 Gershon MD. Roles played by 5-hydroxytryptamine in the physiology of the bowel. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (Suppl 2):15-30.
- 5 Gershon MD. The enteric nervous system. *Ann Rev Neurosci* 1981;4: 227-272.
- 6 Mayer EA, Gebhart FG. Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. *Gastroenterology* 1994;107:271-93.
- 7 Doe-Young Kim, Camilleri M. Serotonin: a mediator of the brain-gut connection. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:2698-2709.
- 8 Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, et al. International union of pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacol Rev* 1994;46:157-203.
- 9 Sanger GJ. 5-Hydroxytryptamine and functional bowel disorders. *Neurogastroenterol Motil* 1996;8:319-31.
- 10 Cervero F. Visceral hyperalgesia revisited. *Lancet* 2000;356:1127-8.
- 11 Camilleri M, Coulie B, Tack J. Visceral hypersensitivity: Facts, speculations and challenges. *Gut* 2001;48: 125-131.
- 12 Sawynok J, Reid A. Interactions of descending serotonergic systems with other neurotransmitters in the modulation of nociception. *Behav Brain Res* 1996;73:63-8.
- 13 Bueno L, Fioramonti J, Delvaux M, Frexinos J. Mediators and pharmacology of visceral sensitivity: from basic to clinical investigations. *Gastroenterology* 1997;112:1714-43.
- 14 Yaksh TL, Wilson PR. Spinal serotonin terminal system mediates antinociception. *J Pharmacol Exp Ther* 1979;208:446-53.
- 15 Gershon MD, Jonakait GM. Uptake and release of 5-hydroxytryptamine by enteric 5-hydroxytryptaminergic neurones: effects of fluoxetine (Lilly 110140) and chlorimipramine. *Br J Pharmacol* 1979;66:7-9.
- 16 Wade PR, Chen J, Jaffe B, Kassem IS, Blakely RD, Gershon MD. Localization and function of a 5-HT transporter in crypt epithelia of the gastrointestinal tract. *J Neurosci* 1996; 16:2352-64.
- 17 Gorelick AB, Koshy SS, Hooper FG, Bennett TC, Chey WD, Hasler WL. Differential effects of amitriptyline on perception of somatic and visceral stimulation in healthy humans. *Am J Physiol* 1998;275:G 460-6.
- 18 Peghini PL, Katz PO, Castell DO. Imipramine decreases oesophageal pain perception in human male volunteers. *Gut* 1998;42:807-13.
- 19 Broekaert, D, Vos, R, Sifrim D, Janssens J, Fischler B, Tack J. Influence of citalopram, a selective 5-hydroxytryptamine reuptake inhibitor, on esophageal sensitivity and motility in man. *Gastroenterology* 2001;120: A 629.
- 20 Demedts I, Tack J. Chest pain of esophageal origin. *Curr Opin Gastroenterology* 1998; 14: 340-344.
- 21 Tack J, Janssens J. The esophagus and noncardiac chest pain. In: The Esophagus. Edited by Castell DO, and Richter J. Lippincott-Raven 1998, 581-594.
- 22 Cannon RO, Quyyumi AA, Mince-moyer R, et al. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1994; 330:1411-7.
- 23 Varia I, Logue E, O'Connor G, et al. Randomized trial of sertraline in patients with unexplained chest pain of noncardiac origin. *Am Heart J* 2000; 140:367-72.
- 24 Stark M Jr, Maher K, Gupta P. Visceral afferent blockade with ondansetron increases nociceptive thresholds in patients with non cardiac chest pain. *Am J Gastroenterol* 1991;18: A129.
- 25 Tack J, Shnackers D, Coulie B, et al. 5-HT is involved in the gastric accommodation reflex in man [abstract]. *Neurogastroenterology and motility* 1998;10:475.
- 26 Mertz H, Fass R, Kodner A, et al. Effect of amitriptyline on symptoms, sleep, and visceral perception in patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1998;93:160-5.
- 27 Ladabaum U, Glidden D. Effect of the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline on gastric sensitivity and compliance in healthy humans. *Neurogastroenterology and motility* 2002; 14: 395-401.
- 28 Moss HE, Sanger GJ. The effects of granisetron, ICS 205-930 and ondansetron on the visceral pain reflex induced by duodenal distension. *Br J Pharmacol* 1990;100:497-501.
- 29 Delvaux M, Louvel D, Mamet JP, Campos-Oriola R, Frexinos J. Effect of alosetron on responses to colonic distension in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:849-55.
- 30 Zerbib F, Bruley des Varannes S, Oriola RC, McDonald J, Isal JP, Galmiche JP. Alosetron does not affect the visceral perception of gastric distension in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:403-407.
- 31 Tack J, Wilmer A, Coulie B, Janssens J. Influence of ondansetron on gastric tone and on the perception of gastric distention. *Gut* 2000;46:468-73.
- 32 Notivol R, Coffin B, Azpiroz F, Mearin F, Serra J, Malagelada J. Gastric tone determines the sensitivity of the stomach to distension. *Gastroenterology* 1995;108:330-336.
- 33 Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Caenepeel P, Janssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1998;115:1346-52.
- 34 Tack J, Broekaert D, Coulie B, Fischler B, Janssens J. Influence of the selective serotonin reuptake inhibitor, paroxetine, on gastric sensorimotor function in humans. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:603-608.
- 35 Tack JF, Janssens J, Vantrappen G, Wood JD. Actions of 5-hydroxytryptamine on myenteric neurones in the gastric antrum of the guinea-pig. *Am J Physiol* 1992;263:G838-G846.
- 36 Pan H, Galligan JJ. 5-HT_{1A} and 5-HT₄ receptors mediate inhibition and facilitation of fast synaptic transmission in enteric neurons. *Am J Physiol* 1994; 266: G230-238.
- 37 Tonini M, Galligan JJ, North RA. Effects of cisapride on cholinergic neurotransmission and propulsive motility in the guinea-pig ileum. *Gastroenterology* 1989;96:1257-1264.
- 38 Buchheit KH, Buhl T. Prokinetic benzamides stimulate peristaltic activity in the isolated guinea-pig ileum by activation of 5-HT₄ receptors. *Eur J Pharmacol* 1991;205:203-208.
- 39 Tack J, Broekaert D, Coulie B, Janssens J. The influence of cisapride on gastric tone and the perception of gastric distension. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:761-6.
- 40 Michel K, Sann H, Schaaf C, Schemann M. Subpopulations of gastric myenteric neurons are differentially activated via distinct serotonin receptors: projection, neurochemical coding, and functional implications. *J Neurosci* 1997;17:8009-17.
- 41 Coulie B, Tack J, Sifrim D, Andrioli A, Janssens J. Role of nitric oxide in fasting gastric fundus tone and in 5-hydroxytryptamine-1 receptor-mediated relaxation of the gastric fundus. *Am J Physiol* 1999;276:G373-7.
- 42 Tack J, Coulie B, Wilmer A, Andrioli A, Janssens J. Influence of suma-

triptan on gastric fundus tone and on the perception of gastric distension in man. *Gut* 2000;46:468-73.

43 Tack J, Caenepeel P, Fischler B, Piessevaux H, Janssens J. Hypersensitivity to gastric distention is associated with symptoms in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2001;121:526-35.

44 Tack J, Vos R, Caenepeel P, et al. Fundic tension receptors mediate perception in functional dyspepsia patients with hypersensitivity to gastric distention [abstract]. *Gastroenterology* 2001;120:A239.

45 Coulie B, Tack J, Janssens J. Influence of buspirone-induced fundus relaxation on the perception of gastric distention in man. *Gastroenterology* 1997;110: A767.

46 Tack J, Piessevaux H, Caenepeel P, Coulie B, Fischler B, Janssens J. A placebo-controlled trial of buspirone, a fundus-relaxing drug, in functional dyspepsia: Effect on symptoms and gastric sensory and motor function [abstract]. *Gastroenterology* 1999;116:A325.

47 Azpiroz F, Malagelada JR. Perception and reflex relaxation of the stomach in response to gut distention. *Gastroenterology* 1990; 98:1193-8.

48 Coffin B, Azpiroz F, Guarner F, Malagelada JR. Selective gastric hypersensitivity and reflex hyporeactivity in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1994;107:1345-51.

49 Brikas P, Kania BF, Fioramonti J, Bueno L. Central and peripheral serotonergic influences on viscerovisceral inhibitory reflex during duodenal distension in sheep. *Dig Dis Sci* 1993;38: 1079-86.

50 Feinle C, Read NW. Ondansetron reduces nausea induced by gastroduodenal stimulation without changing gastric motility. *Am J Physiol* 1996; 271: G591-7.

51 Talley NJ, Van Zanten SV, Saez LR, et al. A dose-ranging, placebo-controlled, randomized trial of alosetron in patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:525-37.

52 Drossman DA, Sandler RS, McKee DC, Lovitz AJ. Bowel patterns among subjects not seeking health care. Use of a questionnaire to identify a population with bowel dysfunction. *Gastroenterology* 1982;83:529-34.

53 Talley NJ, Zinsmeister AR, Van Dyke C, Melton LJ III. Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1991; 101:927-34.

54 Jones R, Lydeard S. Irritable bowel syndrome in the general population. *Br Med J* 1992;304:87-90.

55 Camilleri M. Management of the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2001;120:652-668.

56 Bearcroft CP, Perret D, Farthing MJG. Postprandial plasma 5-hydroxytryptamine in diarrhoea predominant irritable bowel syndrome: a pilot study. *Gut* 1998;42:42-46.

57 Houghton LA, Atkinson W, Whitaker RP, Whorwell P J, Rimmer M J. Increased platelet depleted plasma 5-hydroxytryptamine concentration following meal ingestion in symptomatic female subjects with diarrhoea predominant irritable bowel syndrome. *Gut* 2003;52:663-670.

58 Sanchez C, Hyttel J. Comparison of the effects of antidepressants and their metabolites on reuptake of biogenic amines and on receptor binding. *Cell Mol Neurobiol* 1999;19:467-89.

59 Gorard DA, Libby GW, Farthing MJ. 5-HT and human small intestinal motility: effect of inhibiting 5-HT reuptake. *Gut* 1994;35:496-500.

60 Gorard DA, Libby GW, Farthing MJ. Influence of antidepressant on whole gut and oro-caecal transit times in health and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:159-66.

61 Myren J, Lovland B, Larssen S-E, et al. A double-blind study of the effect of trimipramine in patients with the irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1984;19:835-43.

62 Greenbaum DS, Mayle JE, Vanegeren LE, et al. Effects of desipramine on SCI compared with atropine and placebo. *Dig Dis Sci* 1987;32:257-66.

63 Houghton LA, Foster JM, Whorwell PJ. Alosetron, a 5-HT₃ receptor antagonist, delays colonic transit in patients with irritable bowel syndrome and healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:775-82.

64 Delvaux M, Louvel D, Mamet JP, et al. Effect of alosetron on responses to colonic distension in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:849-55.

65 Cremonini F, Delgado-Aros S, Camilleri M. Efficacy of alosetron in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurogastroenterol Motil* 2003;15:79-86.

66 Chey WD. Tegaserod and other serotonergic agents: what is the evidence? Reviews in Gastroenterological disorders 2003;3 (suppl 2):S35-S40.

67 Grider JR, Foxx-Orenstein AE, Jin JG. 5-HT₄ receptor agonists initiate the peristaltic reflex in human, rat, and guinea pig intestine. *Gastroenterology* 1998;115:370-380.

68 Degen L, Matzinger D, Merz M, et al. Tegaserod (HTF 919), a 5-HT₄ receptor partial agonist, accelerates gastrointestinal transit. *Gastroenterology* 2000;118:A845.

69 Baker DE. Tegaserod for the treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome. Reviews in Gastroenterological disorders 2001;1:187-198.

70 Tougas G, Snape jr WJ, Otten MH et al. Long-term safety of tegaserod in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1701-1708.

71 Bouras EP, Camilleri M, Burton

DD, et al. Selective stimulation of colonic transit by the benzofuran 5-HT₄ agonist, prucalopride, in healthy humans. *Gut* 1999;44:682-6.

72 Bouras EP, Camilleri M, Burton DD, et al. Prucalopride accelerates gastrointestinal and colonic transit in patients with constipation without a rectal evacuation disorder. *Gastroenterology* 2001;120:354-60.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dr. Rosario Cuomo
Epatogastroenterologia
Dipartimento di Medicina Clinica
e Sperimentale
Azienda Universitaria Policlinico
"Federico II"
Via S. Pansini, 5
80131 Napoli
Tel. 0817463892
E-mail: rcuomo@unina.it

ERNIA IATALE ED ANELLO DI SCHATZKI

BREVI CONSIDERAZIONI SULLA PRATICA RADIOLOGICA QUOTIDIANA

R. Ricci

Reparto di Diagnostica per Immagini
Casa di Cura Nuova Itor, ASL RM B, Roma

La diagnosi radiologica di ernia iatale non sempre è agevole, almeno per quanto riguarda le piccole erniazioni dello stomaco. Il “momento funzionale” ha un ruolo importante nello stabilire se la giunzione esofago-gastrica si trova in sede sopra- o sotto-diaframmatica.

È noto infatti che nelle inspirazioni profonde e durante la deglutizione la porzione addominale dell'esofago, ove ha sede lo sfintere esofageo inferiore (SEI), tende a scomparire e a risalire in sede sopra-diaframmatica.

Nelle due immagini riportate, ottenute nello stesso paziente, l'esofago viene “fotografato” in due momenti funzionali diversi. Nella prima (Fig. 1) la giunzione esofago-gastrica è a livello dello iato esofageo, come dimostrato dall'incrocio con la linea diaframmatica, e la porzione terminale dell'esofago è in sede sopra-diaframmatica e risulta contratta. Nella seconda immagine (Fig. 2) la giunzione appare risalire e compare una dilatazione dell'esofago terminale che assume una forma ampollare (per questo definito in vari modi: esofago ampollare o ampolla epifrenica). A tale livello si osserva una incisura lungo il profilo esofageo che corrisponde ad un anello.

In particolari condizioni è possibile riscontrare a livello dell'esofago terminale due anelli: il primo, definito *anello muscolare*, non corrisponde al SEI ma ha sede più alta, localizzato al confine tra esofago tubulare ed esofago ampollare, caratterizzato da un ispessimento di fibre muscolari e che contribuisce a contrastare il reflusso gastroesofageo. Il secondo, denominato *anello mucoso*, corrisponde al punto dove termina l'epitelio esofageo e inizia l'epitelio cilindrico gastrico ed è localizzato più in basso nell'esofago ampollare.

Questi anelli, sempre presenti, sono visibili radiologicamente solo quando l'esofago terminale, risalito in sede sovra-diaframmatica, si dilata per la pressione negativa endotoracica.

Nel 1953 Schatzki descrisse un anello a livello dell'esofago terminale, che era talvolta associato a disfagia¹. In un successivo lavoro del 1963² egli correlò il calibro dell'anello con la presenza di disfagia, rilevando che l'anello risultava asintomatico quando il calibro era superiore a 20 mm e sintomatico nella maggior parte dei casi in cui il diametro era inferiore a 13 mm. Questi dati sono stati recentemente riesaminati in un interessante lavoro, con una accurata valutazione statistica, che ha dimostrato la validità delle affermazioni di Schatzki³.

In passato, l'anello mucoso è stato talora confuso con l'*anello di Schatzki*, probabilmente perché l'analisi istologica di alcuni casi di anello di Schatzki ha dimostrato che l'epitelio della mucosa al

di sopra dell'anello era di tipo squamocellulare ed al di sotto di tipo cilindrico, come quello gastrico⁴. In realtà, il vero anello di Schatzki è sempre segno di stenosi peptica secondaria a reflusso mentre l'anello mucoso corrisponde alla linea Z degli endoscopisti e ci indica semplicemente che la giunzione esofago-gastrica è risalita anche momentaneamente al disopra del diaframma. L'anello di Schatzki si forma abitualmente in vicinanza dell'anello mucoso ma non è la stessa cosa.

Il rilievo di un anello a livello dell'esofago terminale ampollare è segno di ernia iatale? È un reperto patologico o fisiologico? Indica un anello di Schatzki e quindi una stenosi peptica da reflusso?

Ovviamente, la presenza di un'er-

Figura 1



La giunzione esofago-gastrica è a livello dello iato esofageo, come dimostrato dall'incrocio con la linea diaframmatica, e l'esofago terminale è in sede sopra-diaframmatica e risulta contratto.

Figura 2



La giunzione esofago-gastrica appare risalire di circa 1 cm e compare una dilatazione dell'esofago terminale che assume forma ampollare e mostra una incisura lungo il suo profilo che corrisponde ad un anello (freccia). L'angolo di His è più ampio.

nia iatale non è assolutamente sinonimo di malattia da reflusso gastro-esofageo. La presenza di ernia iatale è infatti molto spesso un reperto asintomatico, così come, nel corso di un esame radiologico, non è infrequente osservare reflussi di mezzo di contrasto dallo stomaco nell'esofago in assenza di ernia.

È noto che i fattori antireflusso sono molteplici e contribuiscono nel loro insieme ad impedire il passaggio di materiale dallo stomaco all'esofago (SEI, membrana freno-esofagea, muscolo a cravatta che determina l'angolo di His, anello muscolare localizzato tra esofago tubulare ed esofago terminale ampollare).

La confusione tra anello mucoso (fisiologico) ed anello di Schatzki deriva dal fatto che quest'ultimo, come espressione di una stenosi peptica da reflusso, si forma nella stessa sede o nelle vicinanze dell'anello mucoso, ma ha un maggiore spessore ed è irregolare⁵.

Nel caso riportato siamo di fronte ad un reperto fisiologico o patologico? L'anello che vediamo è l'anello muscolare, mucoso o l'anello di Schatzki?

Il confronto tra le due immagini fa deporre per l'anello muscolare che si trova tra esofago tubulare ed esofago ampollare. Nell'immagine della figura 1 l'esofago terminale è in stato di contrazione e non è possibile vedere nessun anello. Nella immagine della figura 2 l'esofago terminale assume la forma ampollare, si dilata e fa vedere l'anello muscolare che segna il limite tra esofago tubolare ed esofago ampollare. L'anello mucoso non è visibile perché, confrontando le due immagini, dovrebbe avere una sede più bassa. La giunzione esofago-gastrica è modicamente risalita (circa 1

cm). Secondo chi scrive, tale quadro depone per assenza di una vera ernia iatale. Da segnalare che l'angolo di His si è modicamente aperto. Una dizione forse corretta potrebbe essere "erniazione verso l'alto della giunzione esofago-gastrica nei limiti fisiologici".

Come si vede l'analisi radiologica del tratto terminale dell'esofago è complessa e in molti casi non è facile decidere se siamo di fronte ad una vera ernia iatale o ad una semplice erniazione transitoria della giunzione esofago-gastrica.

Un ultimo criterio radiologico importante nella diagnosi di ernia è lo spessore delle pliche mucose che si osservano al di sopra del diaframma, essendo più spesse quelle gastriche di quelle esofagee. Osservare pliche mucose spesse al di sopra dal diaframma è uno dei criteri più importanti per la diagnosi di ernia iatale da scivolamento.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Schatzki R, Gary JE. *Dysphagia due to a diaphragm-like narrowing in the lower esophagus ("lower esophageal ring")*. Am J Roentgenol 1953; 70:911-922.
- 2 Schatzki R. *The lower esophageal ring: long term follow-up of symptomatic and asymptomatic rings*. Am J Roentgenol 1963;90:805-810.
- 3 Pezzullo JC, Lewicki AM. *Schatzki ring, statistically reexamined*. Radiology 2003;228:609-613.
- 4 Postlethwait RW, Musser AW. *Pathology of lower esophageal web*. Surg Gynecol Obstet 1965;120:571-5.
- 5 Schatzki R, Gary JE. *The lower esophageal ring*. Am J Roentgenol 1956;75:246.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dr. Riccardo Ricci

Reparto di Diagnostica per Immagini
Casa di Cura Nuova ITOR
Via di Pietralata 162
00158 Roma
E-mail: ricciri@tiscali.it

A ME GLI OCCHI, PLEASE EFFICACIA DELLA IPNOSI NELLA DISPEPSIA FUNZIONALE

La dispepsia funzionale appartiene alla categoria dei disturbi funzionali del tratto gastrointestinale ed è una condizione patologica estremamente diffusa nella popolazione generale^{1,2} con un impatto economico-sociale particolarmente gravoso. La scarsa comprensione di alcune aspetti patogenetici e la relativa mancanza di terapie realmente efficaci hanno finora rappresentato un serio ostacolo al trattamento di questo disturbo, che non di rado si rivela particolarmente frustrante sia per i medici che per i pazienti.

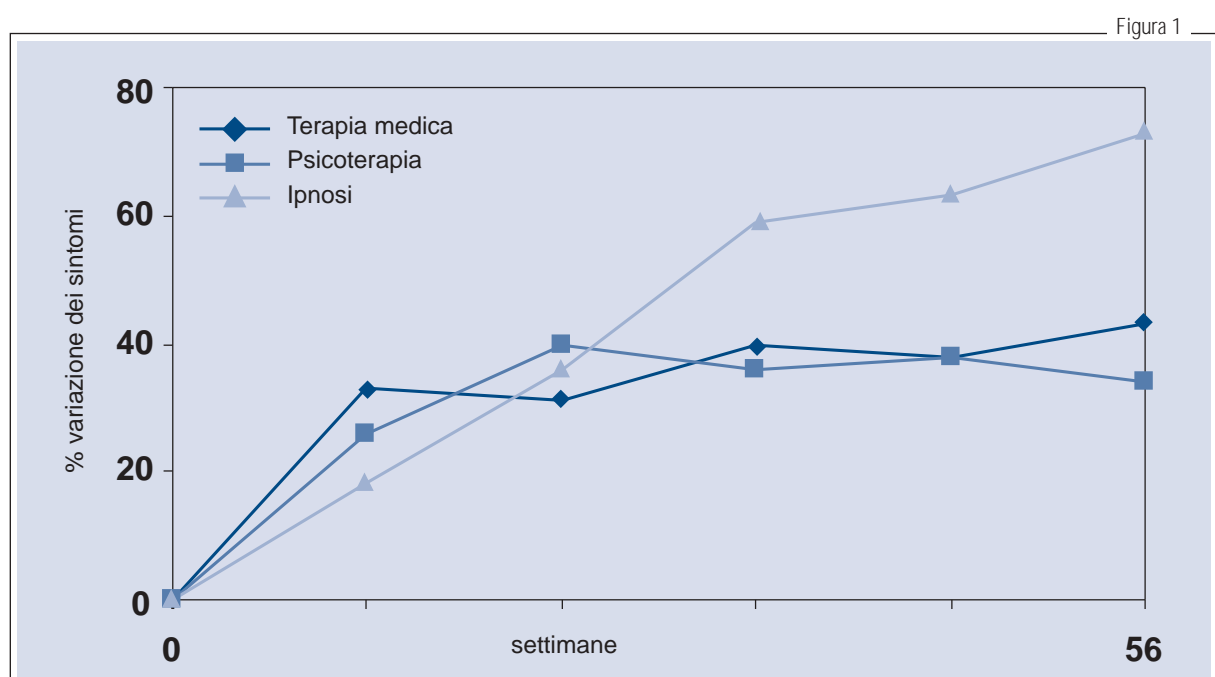
Il riscontro in questi pazienti, come nella sindrome dell'intestino irritabile (SII), di caratteristiche psicopatologiche ben determinate ha suggerito svariate modalità di intervento psicoterapeutico che vanno dalla terapia cognitivo-comportamentale, alla psicoterapia psicodinamica-interpersonale, a programmi di trattamento basati sul rilassa-

mento e l'autocontrollo (biofeedback, risposta rilassante, training autogeno). In linea generale, i dati ricavati da oltre 10 studi controllati e randomizzati confermano il valore di tali trattamenti nel ridurre l'ansia ed altri sintomi psicologici ed anche, nella maggioranza dei casi, nel ridurre la severità dei sintomi gastroenterologici, anche se è stato ipotizzato che i miglioramenti fossero da attribuire più che a modificazioni della fisiologia intestinale, ad un miglioramento della percezione dei propri sintomi da parte dei pazienti, come anche del cosiddetto "comportamento di malattia".

A questo proposito, circa vent'anni orsono Whorwell et al hanno dimostrato, mediante un ineccepibile trial controllato con placebo, l'efficacia dell'ipnosi sui sintomi della SII e la sua superiorità rispetto ad un trattamento psicoterapeutico di controllo, evidenziando oltretutto che il mi-

glioramento dei sintomi restava sostanzialmente immutato a distanza di 2 anni^{3,4}. Lo stesso gruppo, forte della sua eccezionale e probabilmente ineguagliata esperienza in questo campo, pubblica ora un trial dal disegno assai simile⁵, nel quale sono stati trattati 126 pazienti affetti da dispepsia funzionale, randomizzati per ricevere un ciclo di ipnoterapia (IT) della durata di 16 settimane oppure, in alternativa, una psicoterapia di supporto associata ad un placebo o una terapia antisecretoria con ranitidina bid, seguiti da un fase di semplice osservazione clinica della durata di 40 settimane senza l'ausilio di ulteriori trattamenti.

Mediante opportuni punteggi standardizzati sono stati misurati i sintomi, la qualità della vita, i livelli di ansia e depressione, nonché le possibili ricadute economiche dei trattamenti. A breve termine i punteggi dei sintomi



Variation (%) dei sintomi nel corso dello studio.

miglioravano del 59% nel gruppo IT rispetto al 41% ($p=0,01$) e 33% ($p=0,057$) degli altri due gruppi, ma anche nel follow-up le differenze fra i tre gruppi rimanevano statisticamente significative fino a 56 settimane (figura 1). Di pari passo, nei pazienti trattati con ipnosi migliorava significativamente la qualità della vita e si riduceva a zero (!) il consumo di farmaci, determinando in ultima analisi una diminuzione significativa del numero di visite mediche e quindi un vantaggio economico indiscutibile rispetto alle altre due opzioni di trattamento.

Evidenze così schiacciante lasciano tuttavia aperte alcune questioni di importanza non marginale, fra cui l'incertezza dei meccanismi mediante i quali l'ipnosi può influenzare parametri fisiopatologici cruciali come la soglia del dolore, il tono muscolare o la funzione autonoma intestinale. Mancano poi studi comparativi di rilievo con altre forme già citate di tratta-

mento psicoterapeutico, né sono noti i possibili effetti di una associazione fra IT e farmaci attivi sul sistema nervoso, che potrebbe teoricamente migliorare in modo sensibile il risultato terapeutico, come già dimostrato nel caso della cefalea e della depressione ^{6,7}.

Le maggiori perplessità riguardano tuttavia la possibilità di implementare nella pratica medica questa modalità di trattamento, considerando che a tutt'oggi solo una esigua quota di pazienti affetti da disordini digestivi funzionali beneficia a livello di medicina generale o specialistica di una qualche forma di psicoterapia e che manca ancora in larga misura un personale esperto e sufficientemente addestrato per somministrare questo tipo di cure. Esempio eloquente di come l'evidenza scientifica, per quanto robusta, non possa tradursi in cure efficaci per i pazienti senza scelte lungimiranti di carattere economico-politico.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Bommelaer G, Rouch M, Dapigny M, et al. *Epidemiology of intestinal function disorders in apparently healthy people*. *Gastroenterol Clin Biol* 1986; 10:7-12.
- 2 Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC et al. *Functional gastroduodenal disorders*. In: Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, Grant Thompson W, Whitehead WE eds. *Rome II: The functional gastrointestinal disorders*, 2nd ed, McLean, VA: Degnon Associates, 2000.
- 3 Whorwell PJ, Prior A, Faragher EB. *Controlled trial of hypnotherapy in the treatment of severe refractory irritable bowel syndrome*. *Lancet* 1984;2:1232-1234.
- 4 Pace F. *L'ipnosi nella terapia della sindrome dell'intestino irritabile*. *NeuroGastroenterologia* 1999;5:102-107.
- 5 Calvert EL, Houghton LA, Cooper P, Morris J, Whorwell JP. *Long-term improvement in functional dyspepsia using hypnotherapy*. *Gastroenterology* 2002; 123:1778-1785.
- 6 Holroyd KA, O'Donnell FJ, Stensland M, et al. *Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressants medication, stress management therapy, and their combination: a randomized controlled trial*. *JAMA* 2001; 285:2208-2215.
- 7 Keller MB, McCullough JP, Klein DN et al. *A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression*. *N Engl J Med* 2000; 342:1462-1470.

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

INDIRIZZO PER I TESTI

Due copie del testo e delle illustrazioni debbono essere inviate su dischetto più supporto cartaceo al Direttore Scientifico Prof. Enrico Corazziari - Dipartimento di Scienze Cliniche - Università "La Sapienza" - Policlinico Umberto I - Viale del Policlinico - 00161 Roma

DATILOSCRITTI E DISCHETTI PER COMPUTER

Il testo dell'articolo e la bibliografia devono essere forniti su supporto cartaceo e su dischetto rigido 3,5" scritti con programmi computer IBM compatibili, es. Word per Windows.

ARTICOLI

1. I dattiloscritti devono avere spaziatura doppia e ampi margini laterali e le pagine numerate consecutivamente. 2. Sulla prima pagina vanno indicati: il titolo dell'articolo; i nomi degli Autori; le istituzioni di appartenenza; il titolo corrente (max 40 battute); il nome, indirizzo e numero telefonico dell'Autore responsabile dei rapporti con la rivista, al quale inviare le bozze e gli eventuali estratti richiesti. 3. Un breve riassunto di 200 parole corredato di parole chiave, entrambi in italiano e in inglese, deve precedere l'articolo. 4. Gli articoli originali prevedono uno schema costituito da: a) Riassunto; b) Introduzione; c) Materiali e Metodi; d) Risultati; e) Discussione; f) Eventuali ringraziamenti; g) Bibliografia. 5. Articoli e materiali illustrativi non pubblicati non saranno restituiti.

BIBLIOGRAFIA

Le voci bibliografiche sono numerate consecutivamente nell'ordine di citazione riportato nel testo. I titoli delle riviste vanno abbreviati secondo l'Index Medicus. Esempi...

1. Phillips SF, Pemberton JH. *Mega-colon: congenital and acquired*. In *Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management*, ed. MH Sleisenger and JS Fordtran; WB Saunders Company, 1993; pag. 888.
2. Staiano A, Del Giudice E. *Colonic transit and anorectal manometry in children with severe brain damage*. *Pediatrics* 1994; 94: 169-173.

TABELLE E ILLUSTRAZIONI

Le tabelle vanno numerate consecutivamente con numeri arabi. Le figure e le illustrazioni debbono essere presentate sotto forma di stampe professionali in bianco e nero, nitide, riportando a parte le relative didascalie.

BOZZE DI STAMPA

Le bozze devono essere corrette e rispedito entro 7 giorni dalla data di ricevimento all'Editore, *MESSAGGI srl* - Via Sismondi, 44 - 20133 Milano - Tel. 02 76110205 - Fax 02 7381635. Le bozze non restituite entro il termine stabilito saranno considerate approvate dall'Autore per la pubblicazione. Ogni primo Autore riceverà 10 copie gratuite del numero della rivista su cui è apparso il Suo articolo. Altre copie della rivista a pagamento potranno essere richieste alla Casa Editrice al momento della correzione delle bozze.

RESPONSABILITÀ DEGLI AUTORI

Il contenuto di ciascun articolo viene pubblicato sotto l'integrale responsabilità degli Autori.

COPYRIGHT

I testi originali ed il materiale illustrativo rimangono di proprietà del giornale. All'atto dell'invio dei manoscritti deve essere allegata la dichiarazione firmata da tutti gli Autori di "trasferimento del copyright".

Esempio: "I sottoscritti Autori cedono il copyright del manoscritto dal titolo (indicare il titolo dell'articolo) allo Editore *MESSAGGI srl* - Milano. Si dichiara inoltre che l'articolo non è stato precedentemente pubblicato né fino ad ora sottomesso ad altre riviste per la pubblicazione".

Eventuali disegni, tabelle, figure, illustrazioni, ecc. pubblicati precedentemente su altre riviste/libri devono essere, a cura dell'Autore, corredate dalla "citazione della fonte" e dall'autorizzazione scritta alla riproduzione rilasciata dall'Editore/Autore originario.

LEGGE PRIVACY (comunicazione al Lettore)

I Suoi dati, raccolti e trattati nel rispetto degli Articoli 10 e 13 della Legge 675/1996 per la Tutela dei Dati Personali, vengono utilizzati per l'invio della rivista "NeUroGastroenterologia, Notiziario ANEMGI", di materiale informativo e/o promozionale. In qualsiasi momento, ai sensi dell'Articolo 13 della Legge 675/1996, Lei potrà gratuitamente consultare, modificare, cancellare i Suoi dati od opporsi al loro utilizzo scrivendo al titolare responsabile del trattamento:

MESSAGGI srl - Via Sismondi, 44 - 20133 Milano



ATTIVITÀ DELL'ANEMGI ONLUS

RICERCA

Premio ANEMGI 2003 per giovani ricercatori

Allo scopo di promuovere la ricerca scientifica interdisciplinare nell'area della NeUroGastroenterologia, l'ANEMGI ha il piacere di mettere a disposizione per il 2003 un premio di € 1.033,00 al lordo delle ritenute di legge per un ricercatore di età inferiore ai 35 anni (al 31 Dicembre 2003) che abbia pubblicato ricerche riguardanti le relazioni tra sistema nervoso ed apparato urogenitale e/o gastroenterico e che abbia in corso progetti di ricerca nello stesso ambito. Per concorrere al premio il candidato dovrà inviare la domanda entro il 1 Dicembre 2003 ad:

ANEMGI ONLUS

V.le M. Pilsudski, 118 - 00197 Roma
Tel. - Fax 068078303

allegando curriculum vitae, copie delle pubblicazioni pertinenti all'argomento NeUroGastroenterologico e programma di ricerca. Si dovrà anche indicare la sede dove si intende svolgere il programma di ricerca.

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano i volontari e i soci che con il loro lavoro contribuiscono all'attività dell'ANEMGI.

L'attività dell'ANEMGI è resa possibile anche grazie alla sottoscrizione di soci sostenitori: la quota annuale associativa socio sostenitore ANEMGI è di € 52,00 da versarsi sul c/c postale n. 44134005 intestato ad ANEMGI, Viale M. Pilsudski, 118 - 00197 Roma, specificando nome e indirizzo.

ANEMGI IN INTERNET

e-mail: anemgi@anemgi.org

È attivato su INTERNET il sito ANEMGI:

www.anemgi.org

e.g. {Home} {Nug shell} {Coordinating activities} {Journal} {Educational activities} {Subscription} {Forum}

