

I batteri intestinali influenzano il cervello?

Pärty A, Kalliomäki M, Wacklin P, et al.

A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: a randomized trial

Pediatr Res. 2015;77(6):823-8

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Studiare l'associazione tra diagnosi di sindrome da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) e sindrome di Asperger (AS) a 13 anni e supplementazione di probiotici nei primi 6 mesi di vita utilizzando i dati di uno studio randomizzato, doppio cieco, prospettico, condotto su una coorte di neonati reclutati per altro scopo.

Popolazione

159 bambini figli di madri reclutate 4 settimane prima della data presunta del parto con almeno un familiare allergico.

Intervento

Lactobacillus rhamnosus GG (1x10¹⁰ UFC) somministrato alla madre quotidianamente 2-4 settimane prima del parto e per 6 mesi dopo il parto; il preparato veniva somministrato direttamente al bambino se non allattato al seno.

Controllo

Assunzione di placebo con le stesse modalità.

Outcomens/Esiti

Diagnosi di ADHD e AS secondo ICD-10 da parte di uno psichiatra o neurologo non coinvolto nello studio e in cieco. Modelli comportamentali relativi alla qualità di sonno, veglia e pianto registrati dai genitori alla 7a e 12a settimana di vita. Analisi dei campioni fecali raccolti a 3 settimane, 3-6-12-18-24 mesi e a 13 anni per DNA, qPCR e FISH. Determinazione dello stato di secrezione emogruppo AB0 a 13 anni.

Tempo

Le madri sono state arruolate tra febbraio 1997 e gennaio 1998; la visita di follow up a 13 anni è stata effettuata tra giugno e ottobre 2011.

Risultati principali

Il follow up è stato completato da 75 dei 159 soggetti arruolati: 40 del gruppo intervento e 35 placebo. Tutte le caratteristiche cliniche, ad eccezione della durata dell'allattamento al seno, erano simili nei soggetti partecipanti allo studio e nei persi al follow-up. All'età di 13 anni i due disturbi di ADHD e Sindrome di Asperger

sono diagnosticati in 6/35 (17.1%) dei bambini nel gruppo placebo e in nessuno del gruppo probiotici (P=0.008). Tutti i soggetti affetti erano di sesso maschile. La media delle specie di bifido batteri nelle feci dei primi 6 mesi di vita era più bassa nei bambini affetti (8.26 log cell/gr) che nei bambini sani (9.12 log cell/gr), P=0.03.

Conclusioni

La supplementazione di probiotici nelle prime epoche della vita può ridurre il rischio di disordini neuropsichiatrici che si svilupperanno in un secondo tempo, attraverso un meccanismo che non si limita alla composizione del microbiota intestinale ma anche attraverso le afferenze intestinali del nervo vago mediato dal sistema GABAergico.

Altri studi sull'argomento

Un recente studio comparso su *Gastroenterology* mette in evidenza, con immagini neuro diagnostiche cerebrali, come la flora intestinale bifidogena aggiunta alla dieta, possa modificare la risposta del cervello nell'ambito della modulazione delle emozioni. Questo studio ha una scarsa numerosità campionaria ed è stato attuato con la collaborazione della Danone [1]. Uno scenario clinico pubblicato nella rubrica Archimedes di *Archives of Disease in Childhood* non ha rilevato, nella letteratura scientifica disponibile, dati che provino una modificazione del comportamento in bambini affetti da autismo la cui dieta fosse supplementata con probiotici [2]. Uno studio prospettico su 221 bambini di peso molto basso alla nascita, con follow-up fino a 18-22 mesi di età corretta, non ha rilevato modificazioni nello sviluppo e nel comportamento nel gruppo (86 neonati) a cui era stato somministrato un probiotico per la prevenzione della NEC rispetto al gruppo senza tale aggiunta nella dieta (88 neonati) [3]. Un case report ha segnalato un'encefalopatia tossica associata all'uso di un probiotico in una bambina di 5 anni affetta da sindrome dell'intestino corto [4].

Che cosa aggiunge questo studio

Pone l'attenzione su un aspetto della relazione tra intestino e cervello affrettando conclusioni che, pur affascinanti, non sono ad oggi dimostrate.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: lo studio originale è stato disegnato per valutare il ruolo dei probiotici nella prevenzione primaria della malattia atopica, quindi in realtà l'obiettivo dello studio attuale è stato adattato a posteriori. Viene rimandata all'articolo originale la descrizione delle modalità di randomizzazione e della cecità. L'83% dei soggetti ha completato i primi 2 anni di studio, ma la percentuale di persi al follow up è più della metà a 13 anni. La descrizione delle caratteristiche cliniche dei persi è parziale: i dati riportati non sono chiari. Non sono considerati i possibili e numerosi fattori confondenti. L'adesione all'assunzione o somministrazione del probiotico, nel caso del bambino non allattato, era a cura della madre e non è stata verificata in modo oggettivo. Le indagini eseguite per studiare la composizione del microbiota intestinale non sono alla portata di tutti i laboratori ed hanno prodotto risultati discordanti. Ancora una volta si affronta un problema complesso e con molteplici fattori di rischio con un occhio cieco, estrapolando conclusioni a dir poco azzardate: se la pubblicazione di un lavoro di bassa qualità avesse ripercussioni negative sull'impact factor degli autori probabilmente la qualità media degli studi salirebbe.

Esiti: dalla descrizione dei metodi non è chiaro se tutti i tredicenni siano stati sottoposti a valutazione neuropsichiatrica o gli autori si sono limitati a confermare una diagnosi già formulata. Vengono riportati i criteri diagnostici dei disturbi e non i tempi e le modalità della valutazione, ciò in contrasto con la dettagliata

descrizione relativa agli altri esiti considerati, peraltro poi non tutti riportati nei risultati.

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interesse. Lo studio è stato finanziato da fondi statali (Finlandia).

Trasferibilità

Popolazione studiata: i bambini inclusi nello studio avevano un familiare con patologia allergica, pertanto i dati non sono generalizzabili a qualsiasi popolazione.

Tipo di intervento: si tratta di un intervento che non possiamo proporre ai nostri assistiti visto i risultati discutibili dello studio e ricordiamo che il latte materno è il più potente induttore di Bifidobatteri nel microbiota intestinale.

-
1. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1394-401
 2. Srinivasjois R, Rao S, Patole S. Probiotic supplementation in children with autism spectrum disorder. *Arch Dis Child*. 2015;100(5):505-6
 3. Sari FN, Eras Z, Dizdar EA, et al. Do oral probiotics affect growth and neurodevelopmental outcomes in very low-birth-weight preterm infants? *Am J Perinatol*. 2012 Sep;29(8):579-86
 4. Munakata S, Arakawa C, Kohira R, et al. A case of D-lactic acid encephalopathy associated with use of probiotics. *Brain Dev*. 2010;32(8):691-4

Microbiota e cervello, alla ricerca di un legame

È riconosciuta l'esistenza di un asse bidirezionale intestino-cervello che, utilizzando vie di comunicazione neurologiche, endocrine e immunologiche, è capace di condizionare funzioni fisiologiche come digestione e sazietà; le alterazioni di questo sistema sono state associate a dolore addominale cronico, disturbi dell'alimentazione, e sembrano anche in grado di influenzare la risposta allo stress ed il comportamento. L'elevata comorbidità tra sintomi psichiatrici stress-correlati, come l'ansia, e alcuni disturbi gastrointestinali, come la sindrome dell'intestino irritabile, rafforza ulteriormente il ruolo dell'asse intestino-cervello nella patogenesi di alcune malattie e configura nuovi obiettivi di studio, alla ricerca di nuove terapie per un ampio spettro di patologie, dall'obesità all'ansia sino ai problemi comportamentali. All'interno di questo sistema si sta assistendo a un crescente interesse rispetto a un possibile ruolo del microbiota. La maggior parte dei dati deriva da studi sperimentali su animali. In particolare, il modello "germ-free" consente di vedere gli effetti sullo sviluppo del sistema nervoso centrale della mancanza del microbiota intestinale. Sebbene la trasferibilità agli umani sia limitata, è stata documentata un'interazione tra microbiota intestinale e cervello, probabilmente con meccanismi multipli non del tutto compresi; ad esempio è stato evidenziato come lo stress, inducendo l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, provochi alterazioni transitorie nella composizione del microbiota e determini alterazioni della parete intestinale, reversibili con l'esposizione a probiotici. Inoltre, la presenza di stress ripetuti si ripercuote sulla popolazione batterica intestinale, con modalità correlate all'alterazione di citochine proinfiammatorie. Lo stress cronico interrompe la barriera intestinale consentendo il passaggio in circolo di componenti della parete batterica, effetto reversibile attraverso la somministrazione di probiotici. Un riscontro interessante è la possibilità di normalizzare le caratteristiche comportamentali ricostituendo precocemente nella vita il normale microbiota intestinale, effetto non raggiungibile in età adulta; ciò fa pensare all'esistenza di una finestra temporale entro la quale i batteri possano influenzare lo sviluppo di funzioni cerebrali. Ad oggi i dati sull'uomo riguardano soggetti con depressione cronica in cui si riscontra aumentata risposta IgA e IgM verso i lipopolisaccaridi di alcuni batteri intestinali: ciò dipenderebbe dalla traslocazione dei batteri attraverso l'alterata barriera intestinale in presenza di stato infiammatorio. Partendo dalla considerazione che alcuni soggetti con disturbi dello spettro autistico presentano con maggior frequenza disordini gastrointestinali (in realtà ci sono dati contrastanti con una variabilità dal 9 al 91% tra i diversi studi) si è ipotizzato un ruolo patogenetico dei batteri intestinali. Utilizzando nei topi il modello maternal immune activation, in grado di determinare autismo nella prole, è stata verificata la presenza di anomalie gastrointestinali con alterazioni del microbiota simili a quelle rilevate nell'uomo; in questi casi il trattamento con *Bacteroides fragilis* correggeva la permeabilità intestinale, modificava la popolazione microbica e migliorava alcuni difetti comportamentali. Tuttavia, non c'è un tipico assetto microbico nei bambini affetti da malattia autistica. Un altro filone di ricerca riguarda la possibilità di sfruttare il rapporto microbiota intestinale - cervello per agire, attraverso componenti nutritivi, sullo sviluppo cerebrale. Si è ipotizzato che nel pretermine i probiotici possano promuovere lo sviluppo cerebrale proteggendo la sostanza bianca da processi di infiammazione o infezione. Nonostante le premesse, l'utilizzo di probiotici con questo obiettivo non è supportato da prove sufficienti. In realtà, siamo ancora molto lontani dalla comprensione dei meccanismi che sostengono la comunicazione microbiota intestinale e cervello, e quindi del ruolo dei nostri batteri commensali nella fisiologia/patologia dell'attività cerebrale. Il fascino di una possibile semplice soluzione per condizioni gravi, come ad esempio i disturbi dello spettro autistico, rischia di compromettere gli sviluppi della ricerca scientifica; è essenziale, vista la complessità dell'argomento e la non immediata trasferibilità all'uomo degli studi su modelli animali, procedere con rigore e trasparenza, evitando di diffondere conclusioni affrettate o alimentare pratiche discutibili; possiamo citare come esempio emblematico la pratica di mettere a contatto i fluidi vaginali materni sulla cute e bocca dei neonati cesarizzati per mezzo di un tampone (il cosiddetto vaginal seeding), senza che ne sia stata provata l'utilità e, soprattutto, la sicurezza. Abbiamo ancora tante cose da imparare, soprattutto in questo campo così complesso, prima di poter utilizzare le nostre piccole conoscenze per qualcosa di efficace.

1. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*. 2013;155(7):1451-63
2. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012 Oct;13(10):701-12
3. Cunnington AJ, Sim K, Deierl A, et al. "Vaginal seeding" of infants born by caesarean section. *BMJ*. 2016 Feb 23;352:i227