

ISTITUTO FRANCO GRANONE

C.I.I.C.S.

CENTRO ITALIANO DI IPNOSI CLINICO-SPERIMENTALE

Fondatore: Prof. Franco Granone

CORSO BASE DI IPNOSI CLINICA E COMUNICAZIONE IPNOTICA

Anno 2015

**La terapia ipnotica nella sindrome dell'intestino
irritabile: revisione della letteratura**

Candidato: Dott. Sergio Crotta

Relatore: Dott. Gianni Miroglio

La terapia ipnotica nella sindrome dell'intestino irritabile

1. Introduzione

❖ Generalità sulla sindrome

La sindrome dell'intestino irritabile (Irritable Bowel Syndrome, IBS) viene considerata come un disordine funzionale dell'intestino in cui sono presenti dolore o fastidio addominale assieme ad alterazioni della defecazione o alla modifica delle abitudini intestinali.

Gonfiore, distensione addominale ed alvo alternante sono frequentemente associati(1).

L'IBS è l'affezione prevalente all'interno di un gruppo di disordini funzionali gastrointestinali (FGIDs, functional gastrointestinal disorders), un insieme di oltre 20 condizioni mediche croniche che costituiscono una grossa parte dei problemi incontrati nella clinica gastroenterologia, quasi tutte caratterizzate da un vario grado di difficoltà di trattamento(2).

L'IBS è il più comune problema riscontrato nelle visite gastroenterologiche che ed è inserito nelle prime 10 cause di visita dal proprio medico generico negli USA(3).

I criteri diagnostici sono basati sulla sintomatologia, in assenza di cause organiche rilevabili. Il quadro sintomatologico non è specifico, dal momento che i sintomi possono essere sperimentati occasionalmente da quasi tutti gli individui. Per distinguere la sindrome dai sintomi intestinali transitori gli esperti hanno proposto criteri diagnostici basati sulla loro frequenza, sottolineando la natura cronica-ricidivante della IBS(4).

Alcune caratteristiche tipiche sono:

- La condizione di solito è cronica, con riacutizzazioni episodiche. I sintomi variano e possono essere associati/scatenati dai pasti.
- La sintomatologia talora sembra svilupparsi come conseguenza di una grave infezione intestinale o essere precipitata da eventi stressanti di vita.
- Ci può essere una transizione o una sovrapposizione della sindrome con altri disturbi gastrointestinali sintomatici (come detto i FGIDs, ad esempio malattia da reflusso gastroesofageo, dispepsia e stipsi funzionale ecc.).
- I sintomi possono alterare la qualità di vita in alcuni pazienti.
- Non è stato dimostrato nessun substrato fisiopatologico.
- La sindrome è causa di notevoli costi sanitari diretti e indiretti.
- L'IBS non è associata ad un aumentato di rischio di sviluppo di cancro o di malattie infiammatorie intestinali nè ad aumento di mortalità.

❖ Classificazione della IBS

Dal momento che la diagnosi si basa solo sui sintomi sono stati elaborati nel tempo vari criteri di associazione per identificare i pazienti affetti da IBS. I più recenti ed universalmente adottati sono i cosiddetti "criteri di Roma". Questi sono stati stabiliti da una commissione internazionale per definire la diagnosi e guidare il trattamento dei disordini funzionali gastrointestinali(2). I criteri diagnostici di Roma sono nati grazie alla Fondazione Roma, organizzazione non profit, sotto la gestione professionale del *Degnon Associates* con sede a McLean, in Virginia.

I criteri di Roma II sono stati utilizzati per diagnosticare la IBS dopo un'attenta anamnesi del paziente e un esame obiettivo addominale. Più recentemente, con i criteri di Roma III, sono stati incorporati alcuni cambiamenti ed incluse tipiche manifestazioni pediatriche.

Secondo i comitati di Roma II l'IBS può essere diagnosticata sulla base della presenza di sintomi da almeno 12 settimane, non necessariamente consecutive, purché nei 12 mesi precedenti ci sia stato disagio o dolore addominale con almeno due su tre di queste caratteristiche:

- dolore alleviato con la defecazione e/o
- esordio associato ad un cambiamento nella frequenza delle feci, e/o
- esordio associato ad un cambiamento di forma (aspetto) delle feci.

Altri sintomi che cumulativamente supportano la diagnosi di IBS sono:

- Frequenza di evacuazione anormale (per scopi di ricerca, "anormale" può essere definito come più di tre evacuazioni al giorno e meno di tre evacuazioni a settimana);
- Feci di forma anomala (grumose o a pezzi o acquose);
- Passaggio anomalo delle feci (con sforzo, urgenza o con sensazione di evacuazione incompleta)

❖ **Prevalenza ed incidenza globale**

Come detto l'IBS è una delle più comuni affezioni gastrointestinali; si stima sia presente nel 25-50% delle consultazioni dei gastroenterologi(2). Il quadro globale di prevalenza della IBS è ben lungi dall'essere completo, sia per indisponibilità di dati da diverse regioni che per i diversi criteri diagnostici adottati. Inoltre nella valutazione influiscono altri fattori come il tipo di selezione della popolazione, l'inclusione o l'esclusione di malattie concomitanti, il vario accesso alle cure sanitarie e le differenze culturali. L'IBS si verifica principalmente tra i 15 ed i 65 anni. In alcuni casi, i sintomi possono risalire all'infanzia e si nota una diminuzione della periodicità tra gli anziani. La prevalenza è maggiore nelle donne, con un rapporto 3-4/1 rispetto agli uomini(1). La prevalenza in Europa e Nord America è abbastanza elevata ed è stimata essere del 10-15% (4) ed appare in aumento nelle nazioni della regione Asia-Pacifico, in particolare nei paesi con economie in via di sviluppo. Stime della prevalenza di IBS (utilizzando i criteri diagnostici di Roma II) variano ampiamente in tale regione: 5,7% nel sud della Cina, del 6,6% a Hong Kong, 8,6% a Singapore, il 14% in Pakistan, e il 22,1% a Taiwan.

I dati provenienti da altri continenti sono scarsi; in Uruguay, per esempio, vi è un solo studio, che ritrova una prevalenza complessiva del 10,9%; nella popolazione studentesca nigeriana, in base ai criteri Roma II, è stata riscontrata una prevalenza del 26,1% (1). E comunque interessante notare come i dati disponibili suggeriscono una prevalenza è molto simile in diversi paesi, nonostante le differenze sostanziali di stile di vita.

❖ **Eziopatogenesi**

Le cause del IBS sono poco conosciute. Attualmente si pensa ad un modello multifattoriale dove fattori fisiologici e psico-sociali giocano un ruolo nella predisposizione, esordio e mantenimento della condizione (5). C'è una convergenza di opinioni di vari specialisti nel considerare che i soggetti affetti presentino un'alterata reattività intestinale, una anomala percezione del dolore oltre che una disregolazione dell'asse cervello-intestino. Sono noti altri fattori che possono contribuire a modulare l'esperienza del paziente, fra cui pregresse infiammazioni intestinali, storie di abusi sessuali, tipi di reattività infantili in risposta ai malattia, nevrosi ed elevata densità di eventi stressanti (6).

Lo stress psicologico, gli eventi della vita e stile di coping negativo possono svolgere un ruolo importante nella genesi della sindrome dell'intestino irritabile ed influenzare il comportamento dell'individuo rispetto alla sua malattia. Inoltre la natura cronico-recidivante della sindrome appare esasperante per il paziente che spesso finisce per sviluppare tratti nevrotici e modificare il suo stile di vita, in una sorta di circolo vizioso (6).

❖ La diagnosi di IBS

Molti pazienti con sintomi di IBS, soprattutto se di lieve entità, non consultano un medico e non sono formalmente diagnosticati per cui manca il riconoscimento della condizione oppure avviene con ritardo.

Nel valutare il paziente con IBS è importante non solo tener conto dei sintomi presentati ma anche identificare fattori precipitanti ed altri sintomi gastrointestinali ed extra-intestinali associati. Una corretta anamnesi è basilare per individuare sintomi tipici o per riconoscere sintomi che suggeriscono diagnosi alternative. Il requisito cardine per la diagnosi è il dolore addominale ed il paziente dovrebbe essere interrogato sulle varie caratteristiche del dolore, dell'alvo, dei rapporti dolore-defecazione ecc. ecc. L'esame fisico si rivela indispensabile in quanto, oltre ad aiutare a individuare eventuali cause organiche, rassicura il paziente in caso di negatività di reperti.

Di fondamentale importanza per la diagnosi appare l'esclusione di eventuali sintomi di allarme (dolore che risveglia il paziente, sangue nelle feci, perdita di peso o febbre ecc.) che possono essere spia di patologie organiche. In anamnesi andrebbero sempre messe in luce eventuali relazioni dei sintomi con il consumo di alcuni alimenti (soprattutto latte e fibre), le abitudini alvine e la terapia farmacologica in atto. Si deve indagare inoltre un eventuale recente ritorno da viaggi in paesi tropicali o caratterizzati da condizioni igieniche precarie.

L'accuratezza diagnostica per l'IBS è di oltre il 95% quando sono soddisfatti i criteri di Roma II-III, con una anamnesi ed un esame fisico che non suggeriscano alcun'altra causa e con esami bio-umorali negativi(4). Come già detto, pur non essendo l'IBS un disturbo psichiatrico o psicologico, vanno indagati diversi fattori psicologici (ansia, depressione, ipocondria e fobie) che possono giocare un ruolo nell'insorgenza, persistenza e gravità dei sintomi, contribuendo alla compromissione della qualità di vita e ad un uso eccessivo di servizi sanitari (1,2,4).

❖ Diagnosi differenziale

Importante è escludere patologie organiche che possono talora presentarsi con sintomi simili a quelli della IBS. Va ricercata una eventuale intolleranza al lattosio e al glutine (malattia celiaca) che può manifestarsi con una sintomatologia analoga a quella dell'IBS. Inoltre con una buona anamnesi e talora con esami appropriati si devono escludere le malattie infiammatorie croniche intestinali (colite ulcerosa e malattia di Crohn) e le neoplasie.

La forma di IBS a diarrea prevalente va indagata per infezioni/infestazioni intestinali. Nelle donne, in casi selezionati, possono essere utili indagini ginecologiche.

❖ Terapia

Il trattamento dei disordini funzionali gastrointestinali, di cui la sindrome dell'intestino irritabile è il paradigma, appare problematico. In particolare la terapia della IBS può risultare altamente frustrante sia per il paziente che per il medico, dal momento che non esiste un singolo trattamento universalmente valido in grado di risolvere definitivamente la sindrome. Il fatto non stupisce in quanto la sua eziopatogenesi è tuttora dibattuta e non ne è nota una causa specifica.

In una survey di 1658 pazienti, svoltasi nel 2004 nell'area di Seattle, Whitehead ha riscontrato una proporzione di pazienti con IBS migliorati dopo 6 mesi di cure tradizionali del 46 %, mentre le percentuali salivano al 63% per la diarrea ed al 56% per la stipsi funzionale (7).

Le raccomandazioni terapeutiche in questo settore sono complesse a causa dell'andamento cronico-recidivante della sindrome, della diversa tipologia dei pazienti, delle differenti abitudini alimentari tra i diversi paesi, oltre che per l'importante influenza dei fattori psicologici

Come in altri casi di patologie croniche appare di fondamentale importanza il rapporto medico-paziente. E compito del curante valorizzare l'impatto dei sintomi e la sofferenza del paziente e si devono considerare eventuali fattori stressanti. Il paziente va tranquillizzato e istruito a ridurre i

comportamenti di rinuncia auto-gestiti (non faccio quello, non mangio quell'altro ecc), spesso errati e con influenza negativa sulla prognosi.

Vanno ricercate eventuali intolleranze alimentari, anche se i benefici delle diete ad eliminazione devono ancora essere confermati (salvo che per la celiachia e l'intolleranza al lattosio).

Le cure tradizionali si basano su antispastici, procinetici, agenti formanti massa e anti-diarroici. Dati sulle alterazioni della flora batterica intestinale in IBS hanno stimolato interesse per nuovi approcci basati su probiotici, prebiotici e antibiotici. Recenti meta-analisi confermerebbero un ruolo dei probiotici, pur evidenziando come gli effetti siano variabili e altamente specifici per ogni tipo di ceppo batterico (8). Sono stati effettuati anche diversi studi con antibiotici non assorbibili che modificano la composizione della flora batterica intestinale: al momento i dati sono discordanti e poco generalizzabili.

Ansiolitici ed antidepressivi (triciclici o inibitori della ricaptazione della serotonina) hanno una certa evidenza clinica di efficacia ma il loro uso è limitato dal rischio di effetti collaterali.

❖ **La terapia psicologica nella sindrome dell'intestino irritabile**

In questo contesto poco soddisfacente si rileva un bisogno di altri tipi di interventi, volti a ridurre la morbilità e migliorare la qualità di vita dei pazienti. Sebbene la fisiopatologia della IBS non sia ben compresa, è generalmente accettato che l'alterata interazione dell'asse intestino-cervello svolga un ruolo importante, stante anche la ricchezza di tessuto nervoso presente nel tratto gastro-intestinale (1-2-4-6). L'IBS viene oramai comunemente considerata un disordine bio-psico-sociale, dove la mente ed il corpo sono parti di un sistema in cui alterazioni della regolazione inducono malessere e malattia. Uno dei modelli proposti è il seguente: ci sono individui che nella vita infantile, oltre che per il loro bagaglio genetico, sono esposti ad influenze negative per il loro sviluppo psico-sociale. Questi fattori ambientali includono le reazioni familiari alle espressioni di malattia, di abusi, di perdite affettive ecc. Lo sviluppo psico-sociale del soggetto può pertanto essere alterato in termini di maggiore suscettibilità agli stress esistenziali e di minori competenze adattative; si possono evidenziare in molti pazienti maggiore sensibilità alle disfunzioni gastro-intestinali e riduzione delle difese immunitarie locali (6).

Vari tipi di terapie alternative alla medicina ufficiale sono state sperimentate, con l'intento di riequilibrare l'asse intestino-cervello ritenuto alterato, fra cui ipnosi, agopuntura, erbe, yoga, meditazione, terapia cognitivo-comportamentale, training autogeno, terapia psico-dinamica e biofeedback ed altro ancora. Le terapie più strettamente psicologiche sono quelle che hanno mostrato le migliori promesse in questo campo, tanto da divenire sempre più accettate e raccomandate come opzione terapeutiche, come appare nella esaustiva ed importante meta-analisi di Ford del 2009 (9). Il razionale degli interventi psicologici nei disordini funzionali gastrointestinali, soprattutto nelle IBS, è giustificato dai seguenti fattori, in parte già illustrati in precedenza:

- Gli eventi stressanti della vita esacerbano i sintomi in molti pazienti ed eventi traumatici, quali abusi fisici o sessuali sono associati con una aumentata prevalenza di IBS (10)
- Nei pazienti con FGID vi è un'elevata prevalenza di comorbidità psichiatriche, come disturbi di ansia generalizzata o depressione maggiore (fattori identificati nel 50-94% in pazienti con IBS) (5,11)
- Il cervello ha una grossa influenza sulla percezione del dolore, sulla motilità e sulla secrezione dell'apparato gastro-enterico. Nei pazienti con IBS lo stress abbassa la soglia del dolore viscerale e stimola la motilità (12-13).
- La terapia psicologica funziona. Un importante numero di trial controllati e randomizzati dimostra che un breve corso di alcune terapie psicologiche può migliorare notevolmente i sintomi di varie FGIDs ed innalzare il senso di benessere, la qualità della vita e ridurre il ricorso ad altre terapie.

Cinque terapie psicologiche sono state testate con trial randomizzati controllati (RCT): la terapia cognitivo-comportamentale, la terapia psicodinamica interpersonale, il training rilassante, il bio-feed-back e l'ipnosi (9). Alcune di queste hanno ottenuto una valutazione di "fortemente raccomandate" per il miglioramento globale dell'IBS nel position statement dell'American College of Gastroenterology (14). Allo stesso modo l'AGA (American Gastroenterological Association) le raccomanda per pazienti con forme di IBS moderate e severe, per quelli con risposta insufficiente alle terapie standard e per coloro i quali presentano esacerbazioni sintomatologiche legate verosimilmente a fattori psico-sociali (6).

Gli obiettivi di queste terapie comprendono la riduzione dei comportamenti di disadattamento (ad esempio isolamento, pensieri intrusivi ecc) e della eccessiva reattività ai vari fattori di stress (15)

Questi approcci terapeutici sono adottati prevalentemente in pazienti con sintomi moderati- gravi o refrattari alla terapia medica e/o con sintomi concomitanti di disturbo d'ansia generalizzato, di stato depressivo o altri disturbi psichiatrici (6).

Dati gli assunti di questa tesi il nostro lavoro prenderà in considerazione il valore della sola terapia ipnotica nella sindrome dell'intestino irritabile.

❖ La terapia ipnotica

L'ipnosi è stato uno dei primi interventi terapeutici in ambito medico, originariamente utilizzata per ridurre il dolore durante gli interventi chirurgici. Negli ultimi venti anni si è assistito ad una rinnovata attenzione verso la metodica, dopo decenni di obsolescenza, grazie al fatto che numerose ricerche ne hanno messo in evidenza un ampio ventaglio di applicazioni in campi spesso mal coperti dalle terapie ufficiali.

La sintesi del vasto materiale presente in letteratura mostra come la terapia ipnotica medica :

- riduca il dolore, il disagio e altri effetti collaterali che insorgono nel corso di procedure mediche e chirurgiche
- aiuti a controllare i dolori del cancro e gli effetti collaterali della sua terapia (nausea, vomito, fatica ecc)
- sia valida nel controllo dei sintomi che originano da alterazioni dell'equilibrio dell'asse mente-corpo, quali le malattie psico-somatiche e l'IBS in particolare.

In corso di una seduta il paziente è guidato dall'ipnotista a rispondere a suggestioni, volte a favorire cambiamenti positivi nell'esperienza soggettiva di sensazioni, percezioni, emozioni ed in ultima analisi del suo contesto esistenziale. In breve con l'utilizzo della tecnica ipnotica si lavora per modificare gli atteggiamenti che agiscono negativamente sul paziente. Questo approccio presenta aspetti molto interessanti nei riguardi della sindrome dell'intestino irritabile, nella quale, come già detto, è comunemente accettato che esista una disregolazione percettiva.

La terapia mediante ipnosi cerca di portare avanti una sorta di cambiamento interno, puntando soprattutto sul recupero dell'equilibrio psichico e sul ritorno della fiducia in se stesso del paziente. Essa incoraggia una posizione attiva nel rapporto, permettendo un migliore controllo delle emozioni e una aumentata capacità di autonomia. Le sessioni terapeutiche, in genere condotte individualmente, iniziano con una induzione dello stato ipnotico. L'induzione può essere effettuata con diverse metodiche, che tendenzialmente generano rilassamento, focalizzazione e restrizione dell'attenzione (ad es. attraverso la fissazione dello sguardo in un punto) e conducono il paziente ad un graduale diminuzione del controllo della propria attività mentale. Le immagini e le suggestioni tipiche per l'IBS sono generalmente volte a regolare l'attività della muscolatura liscia, a ridurre l'impatto dello stress sull'apparato digerente, a modulare la percezione del dolore e l'attenzione ai sintomi: l'obiettivo è quello di incrementare il senso di controllo del paziente nei confronti dei propri sintomi. Inoltre si possono insegnare delle tecniche volte a produrre il fenomeno dell'auto-ipnosi, che consiste nella somministrazione della procedura ipnotica da se stesso.

Esempi delle suggestioni usate nel trattamento mediante ipnosi dell'IBS sono, oltre a quelle generali di rilassamento, alcune immagini mentali di benessere rivolte alla parete intestinale, che si rievoca come ricoperta da una difesa che la rende immune all'infiammazione e al dolore oppure immagini di un fiume che scorre veloce o lento, a seconda se si deve combattere la stipsi o la diarrea. In genere un trattamento ipnotico per l'IBS dovrebbe durare dalle 6 alle 12 sedute; il paziente viene invitato a praticare giornalmente l'auto-ipnosi a casa, con l'ausilio di registrazioni audio.

2. Scopi

Gli scopi di questa tesi sono quelle di effettuare una revisione della letteratura scientifica recente, selezionando i lavori più significativi, ai fini di valutare l'impatto del trattamento ipnotico nella sindrome dell'intestino irritabile.

3. Materiali e metodi

Mediante ricerca su banche dati di PubMed, Embase e The Cochrane Central Register of Controlled trials abbiamo svolto una selezione bibliografica dei lavori scientifici che presentavano come parole chiave i termini di "hypnosis" nelle sue varie coniugazioni, "irritable bowel syndrome" e "functional gastrointestinal disease", a partire dall'anno 2000 a tutt'oggi. È stato incluso anche qualche lavoro "storico" pubblicato prima del 2000 mentre sono stati esclusi diversi studi che combinavano multipli trattamenti psicologici, in quanto questo approccio non permetteva di valutare il peso di ogni singolo intervento.

Esistono in letteratura diversi lavori che studiano gli effetti dell'ipnosi e delle altre terapie psicologiche nell'ambito delle sindromi funzionali gastro-intestinali (soprattutto nell'IBS) ma spesso presentano importanti carenze metodologiche che ne inficiano il valore.

La nostra attenzione si è rivolta principalmente ai trial controllati e randomizzati che, come è noto, sono i più aderenti alla corretta valutazione scientifica. Gli RCT sono lo standard di evidenza per calcolare il peso degli interventi nel campo medico in generale e particolarmente nelle situazioni che mal si prestano a valutazioni quantitative, quali sono quelle dei disturbi funzionali in genere e dell'apparato digerente in particolare.

Molti i vantaggi degli RCT fra i quali:

- senza randomizzazione il bias di selezione risulta essere un importante fattore confondente
- i tassi di effetto placebo sono spesso elevati nel caso di interventi psicologici e pertanto è necessario un gruppo di controllo con placebo o con un credibile intervento comparativo
- i trattamenti psicologici accompagnano generalmente le cure standard: pertanto gli eventuali ulteriori effetti terapeutici positivi non possono essere ascritti alla terapia da valutare senza un gruppo di controllo

In situazioni cliniche o di ricerca è inoltre importante utilizzare scale standardizzate per valutare gli effetti delle terapie, soprattutto nei casi in cui questi mal si prestano ad essere misurati, come è il caso dell'ipnosi.

4. Risultati

Il primo lavoro importante apparso in letteratura è lo studio di Worwell del 1984 su Lancet (16). È stata valutata l'ipnositerapia contro placebo in 30 pazienti con IBS severa e refrattaria alle terapie standard. Il gruppo ipnosi ha ricevuto 7 sessioni di terapia ipnotica in 3 mesi mentre il gruppo controllo riceveva una blanda psicoterapia più un placebo. Il gruppo ipnosi ha manifestato

un notevole beneficio sintomatologico mentre quello placebo presentava solo lievi miglioramenti. Inoltre i benefici erano ancora evidenti a 18 mesi.

Nel 2004 è stato pubblicato un interessante studio di Simrem e coll., seppure su campione ridotto, volto a valutare gli effetti dell'ipnosi sulla motilità dell'apparato digerente (17). È noto che i pazienti con IBS presentano spesso un alterato riflesso gastro-colico (fisiologico aumento della motilità intestinale in seguito all'ingestione di cibo), che può generare algie addominali ed alterazioni alvine al momento del pasto. Lo studio includeva 28 pazienti divisi in 2 gruppi di 14, uno trattato con ipnosi (1 ora alla settimana per 3 mesi) ed il gruppo di controllo trattato con terapia di sostegno. Prima della randomizzazione ed alla fine del trattamento tutti i 28 pazienti erano sottoposti ad un test di manometria intestinale, volto a identificare i tracciati della distensione colica prima e dopo una infusione lipidica duodenale. Sono state valutate la soglia algica e l'attività motoria tonica e fasica del colon. Le conclusioni hanno messo in rilievo come la terapia ipnotica riducesse la componente sensoriale e motoria del riflesso gastro-colico nei pazienti con IBS; tali effetti possono essere chiamati in causa per spiegare l'efficacia clinica dell'ipnositerapia nella sindrome dell'intestino irritabile.

Gli effetti ottenibili in ipnosi sulla muscolatura liscia addominale, che come è noto è regolata dal sistema nervoso autonomo e non influenzabile dalla nostra volontà, erano già noti ad un ristretto gruppo di sperimentatori. In Italia erano stati studiati pionieristicamente da Gianni Miroglio nel 1992, mediante dimostrazioni dal vivo in corso di esame gastroscopico di contrazioni circolari sincrone iso-peristaltiche della muscolatura liscia dello stomaco, indotte su pazienti in trance (18-19).

Un lavoro fondamentale risulta essere la review della Cochrane Collaboration "Hypnotherapy for treatment of irritable bowel syndrome" pubblicata nella The Cochrane Library del 2007 (20). La Cochrane Library è riconosciuta a livello internazionale come una delle più autorevoli fonti di valutazione di lavori scientifici, grazie alla rigosità dei criteri di selezione e giudizio, oltre che per l'indipendenza da logiche commerciali. Nella review sono stati identificati e sottoposti a selezione tutti i trial clinici randomizzati e quasi-randomizzati, pubblicati e apparsi nella letteratura mondiale dagli anni 80 fino al 2006. Come è consuetudine della Cochrane sono stati attivamente ricercati anche i trial non pubblicati. I criteri di selezione erano basati su studi clinici che paragonassero la terapia ipnotica della IBS con il non trattamento o con altro trattamento. La qualità dei dati è stata valutata da 4 autori in modo indipendente.

L'obiettivo primario era la misurazione della variazione, mediante scale adeguate, di uno score che combinasse il dolore addominale, la diarrea, la stipsi e il gonfiore. L'obiettivo secondario comprendeva anche la qualità di vita, la sensazione di benessere del paziente ed altri fattori psicologici mediante la somministrazione di questionari validati e la ricerca di eventuali effetti collaterali. L'adozione di rigidi criteri di inclusione ha permesso di individuare 4 lavori partendo da un pool di 25 pubblicazioni, per un totale di 147 pazienti. Molti degli studi scartati non erano randomizzati mentre altri erano solo osservazionali. Solo uno dei 4 lavori identificati paragonava l'ipnositerapia ad una terapia alternativa (psicoterapia e placebo) (16), mentre due studi la comparavano con i controlli in lista di attesa e l'ultimo studio al trattamento medico ordinario. Gli effetti terapeutici dell'ipnosi si sono rivelati migliori, rispetto ai controlli in lista di attesa ed alla terapia medica usuale, per il dolore addominale e per un pool composito di sintomi di IBS, nel breve termine ed in pazienti che non avevano avuto successo con la terapia medica standard. Non sono stati riportati effetti collaterali pericolosi in nessun trial.

Lo studio di Roberts (21) incluso fra quelli esaminati dalla Cochrane, appare metodologicamente il più corretto, anche se presenta comunque alcuni elementi di debolezza tra cui l'incertezza della diagnosi di IBS da parte dei medici di famiglia. Lo studio ha paragonato un gruppo di intervento (ipnositerapia associata a terapia usuale) con 34 pazienti versus un gruppo di controllo di 33 pazienti (terapia usuale con valutazione clinica iniziale e follow-up). Il braccio ipnosi riceveva settimanalmente, per tre mesi, una terapia di gruppo della durata di 30'. Al III mese il gruppo ipnosi aveva un deciso miglioramento in tutti gli score sintomatologici rispetto ai controlli ma di peso più

limitato per il dolore addominale. Al controllo dei 12 mesi la differenza tra i 2 campioni era scomparsa, riducendo al breve-medio termine i benefici della terapia ipnotica nella sindrome dell'intestino irritabile.

Gli autori della Cochrane Collaboration concludono che la qualità dei lavori apparsi in letteratura fino al 2006 sul tema ipnosi-IBS è risultata spesso inadeguata, per carenze metodologiche e scarsa numerosità dei campioni. Affermano che in base alla loro meta-analisi appare problematico giungere a conclusioni definitive sull'efficacia della terapia ipnotica e che pertanto sono necessari ulteriori trial di buona qualità per dare un giudizio conclusivo.

Nel 2012 Linfors (22) ha pubblicato i risultati di 2 trial randomizzati e controllati, eseguiti in parallelo per valutare gli effetti della terapia ipnotica nel IBS. Nel primo 90 pazienti, affetti da IBS refrattaria alla terapia standard, erano randomizzati a ricevere una ipnositerapia diretta all'intestino (12 sessioni di 1 ora/settimana), eseguita in uno studio psicologico privato, versus una terapia supportiva; i 48 pazienti nel secondo studio ricevevano o l'ipnositerapia, eseguita in un piccolo ospedale di contea, o nessuna terapia (mentre erano in lista di attesa). La severità dei sintomi gastro-intestinali e la qualità di vita venivano valutati all'ingresso nello studio, al 3° mese e dopo 12 mesi. Al controllo del III mese in tutti e due gli studi il gruppo ipnosi presentava miglioramenti statisticamente significativi dei sintomi correlati all'IBS ($p < 0,05$) con un tasso di miglioramento rispetto ai controlli del 11-27%. I risultati positivi persistevano anche al 12° mese. La terapia ipnotica non ha presentato effetti collaterali. La conclusione degli autori è che la terapia ipnotica diretta al tratto gastro-intestinale è un efficace trattamento dei pazienti con IBS refrattaria, ma che questa efficacia è più bassa quando la terapia venga effettuata al di fuori di centri specializzati.

Moser nel 2013 (23) ha valutato in un RCT gli effetti della terapia ipnotica su un gruppo di 100 pazienti affetti da IBS refrattaria alla usuale terapia, divisi in 2 gruppi di 50. Il primo gruppo riceveva un trattamento medico standard, con colloqui di supporto, mentre il secondo gruppo affiancava alla terapia standard una terapia ipnotica diretta al tratto intestinale. Il protocollo per l'ipnosi era quello di Manchester e consisteva in una sessione settimanale di 45' a gruppi di 6 pazienti, per un periodo di 12 mesi (10 sessioni in totale). L'end point primario era un miglioramento clinicamente evidente di diverse dimensioni della vita quotidiana, valutato con una scala apposita al III mese e dopo un follow-up di 12 mesi. Quello secondario era un miglioramento della qualità generale di vita (testata col SSF 36), dello stato psicologico (con scala per depressione e ansietà) e la riduzione di un singolo sintomo di IBS. Dopo il trattamento, alla fine del III mese, era migliorato in modo importante il 61% del gruppo ipnosi contro il 41% dei controlli ($p < 0,046$); dopo 15 mesi il 54% del gruppo ipnosi contro il 25% dei controlli conservava i benefici ($p < 0,004$). L'analisi per-protocollo al follow-up di 12 mesi ha mostrato un miglioramento di 25 su 29 (86%) pazienti con ipnosi paragonati a 11 su 34 (32%) pazienti di controllo ($p < 0,001$). Non sono state riscontrate differenze sui risultati a lungo termine legate a genere, età, durata di malattia e tipo di IBS. Le conclusioni degli Autori sono che l'ipnosi diretta al tratto gastro-intestinale migliora, rispetto al trattamento standard, in modo importante i sintomi e la qualità di vita dei pazienti affetti da sindrome dell'intestino irritabile refrattaria e che tali risultati permangono nel tempo.

È stata recentemente pubblicata, dal gruppo anglo-americano di Ford, una II revisione sistematica della letteratura con meta-analisi degli effetti delle terapie antidepressive e di quelle psicologiche, comprendenti l'ipnosi, nella sindrome dell'intestino irritabile (24). Gli Autori, fra i maggiori esperti mondiali nel campo gastroenterologico, hanno scannerizzato 3778 citazioni trovando 48 RCT adeguati per l'inclusione, con circa 1000 pazienti trattati con antidepressivi e 2100 pazienti trattati con terapie psicologiche. Il rischio relativo (RR) di non miglioramento dei sintomi IBS era di 0,67 con gli antidepressivi e di 0,68 con le terapie psicologiche, con un numero di soggetti da trattare per avere un chiaro effetto positivo di 4 per ambedue i trattamenti. Sia l'ipnosi che la terapia cognitivo-comportamentale, la terapia psicologica multi-componente e la psicoterapia dinamica erano egualmente efficaci. La conclusione è stata che sia gli antidepressivi che alcune terapie psicologiche, tra cui l'ipnosi, sono risultate efficaci nel trattamento dell'IBS, ma che queste

ultime non hanno avuto nessuno degli effetti collaterali che si possono invece riscontrare con gli psicofarmaci.

Il più grosso studio sugli effetti della ipnositerapia nel IBS è quello di Miller del 2015, pubblicato su *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* (25), che ha inserito ben 1000 soggetti (80% femmine) con i criteri di Roma II, visti consecutivamente dal 2007 al 2011. La terapia consisteva in una sessione di ipnosi settimanale, per la durata di 3 mesi, secondo il protocollo di Manchester. L'obiettivo primario era la riduzione di 50 punti di uno score di severità dei sintomi di IBS mentre quello secondario era la diminuzione di una scala di gravità dei sintomi extracolici, di qualità della vita e dell'ansia e/o depressione. Il 70% dei pazienti ha raggiunto il primo obiettivo (80% femmine e 62% maschi). La riduzione statisticamente significativa è stata ottenuta nello score della severità dei sintomi addominali ($p < 0,001$), dei sintomi extracolici ($p < 0,001$) e della qualità della vita ($p < 0,001$). Il 67% dei soggetti trattati ha riportato una riduzione di almeno il 30% del dolore addominale, con caduta dei giorni mensili con algie da 18 a 9.

Infine va sottolineato il valore dell'ipnosi in campo pediatrico (26), dove l'IBS è tra i più comuni problemi medici riscontrati. Vlieger ha comparato in un RCT 28 bambini con dolore funzionale addominale o IBS trattati con ipnoterapia ed un gruppo di controllo, con stessi sintomi, trattato con terapia tradizionale. La terapia ipnotica consisteva in 6 sessioni di 50' in un periodo di 3 mesi, con focalizzazioni sul rilassamento, controllo del dolore addominale e delle funzioni intestinali. In ambedue i gruppi i sintomi algici risultavano ridotti al controllo annuale ma il gruppo ipnosi presentava una importante riduzione nell'intensità e nella frequenza del dolore rispetto ai controlli ($p < 0,002$ e $p < 0,001$ rispettivamente) (27). Rutten nel 2013 (28) ha eseguito una review sistematica della letteratura pediatrica sull'argomento, evidenziando tre RCT che paragonavano la terapia ipnotica con gruppo di controllo con terapia tradizionale. Tutti i trial hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo dei sintomi nel gruppo ipnosi, uno fino a distanza di un anno, anche se perdurano difficoltà nel quantizzare esattamente i benefici. Uno degli RCT ha riportato un significativo miglioramento della qualità di vita e la riduzione dell'assenteismo scolastico

5. Discussione

L'analisi della letteratura scientifica dal 2000 a tutt'oggi, riguardanti la terapia della sindrome dell'intestino irritabile, ha mostrato quasi sempre una superiorità del trattamento mediante ipnosi nei confronti della terapia standard e del placebo, in assenza di effetti collaterali. Spesso sono state oggetto di studio le forme di IBS refrattarie o mal rispondenti alla terapia convenzionale. I tassi di successo globale spaziano dal 50% al 90% in molti studi (29-30) e riguardano tutta la composita sintomatologia della sindrome (dolore addominale, diarrea o stipsi e gonfiore).

I benefici dell'intervento ipnotico hanno interessato anche il senso di benessere e la qualità di vita, mostrando come questa terapia agisca a più livelli nella complessa relazione intestino-cervello. Diversi lavori (ma non tutti) segnalano come il miglioramento tenda a persistere nel tempo, probabilmente per una sorta di nuova modulazione della percezione degli stimoli algici nei soggetti trattati (23).

I limiti di questo tipo di letteratura sono peraltro molti. Innanzitutto, come in altri campi della scienza, esiste il fenomeno del publication bias, per cui gli editori di riviste tendono a pubblicare solo i lavori con risultati positivi, che confermano l'assunto di base, ed a trascurare quelli che lo smentiscono. I ricercatori stessi, quando i risultati negano un fenomeno, tendono a lasciare lo studio nel cassetto della scrivania. In questo modo le osservazioni positive sono sovra-dimensionate, valorizzando in eccesso l'ipotesi di partenza. Inoltre diversi studi mostrano carenze metodologiche importanti quali la scarsa numerosità del campione, che produce limitatezza della valutazioni statistiche, la cattiva definizione dei criteri di inclusione, l'assenza di gruppi di controllo, la mancata o scorretta randomizzazione ecc. ecc. Infine vi esiste una oggettiva difficoltà

nella valutazione comparata dei risultati sia per l'eterogeneità dell'intervento ipnotico, che ricordiamo è sempre operatore dipendente, che per la difficoltà nel misurare fenomeni mal quantizzabili, quali i sintomi fisici ed ancor più i sintomi psicologici.

Si giustifica in tal modo la disomogeneità dei lavori scientifici, che peraltro appare di grado minore nella letteratura riguardante l'ipnosi rispetto ad altre metodiche.

Nella scelta del trattamento psicologico più indicato nelle FGDIs sono da tenere presenti le preferenze del paziente e la disponibilità e l'esperienza nel campo di terapeuti locali. La letteratura recente suggerisce che, qualora l'obiettivo sia il miglioramento dei sintomi gastrointestinali, la terapia cognitivo-comportamentale e l'ipnosi offrono eccellenti chance di miglioramento nella IBS e nel dolore addominale infantile (31). Non ci sono forti evidenze di letteratura per le altre sindromi funzionali gastro-intestinali, anche se un lavoro pubblicato su importante rivista segnala il successo dell'ipnosi nella dispepsia funzionale (32). Qualora invece l'obiettivo primario fosse la riduzione delle comorbidità psicologiche (ansia e depressione) la terapia cognitivo-comportamentale appare come la più indicata mentre se la somatizzazione fosse il problema predominante allora sarebbe nuovamente da preferire l'ipnosi, in quanto è stato rilevato come contribuisca a ridurre maggiormente i sintomi gastrointestinali nelle forme funzionali (29,30,33).

Si rileva da numerose pubblicazioni come il raggio d'azione della terapia ipnotica nell'IBS sia piuttosto ampio e comprenda, oltre agli effetti sui sintomi fisici, un miglioramento del senso di benessere, della qualità di vita con possibili risultati nel lungo termine rispetto alla riduzione della disabilità e dei costi sanitari. (20,22,23,24,30,31). Nei commenti dei vari Autori traspare come non siano del tutto chiari i meccanismi mediante i quali la terapia ipnotica funziona nell'IBS. Verosimilmente entrano in gioco diversi fattori: è stato dimostrato che l'ipnosi riduce la componente sensitiva e motoria del riflesso gastro-colico (17-19), ha un effetto normalizzante sui disturbi di processazione centrale dei segnali viscerali nei pazienti con IBS e allevia l'alterata percezione degli stimoli associati al tratto gastro-intestinale (34).

Altro punto che emerge dalla letteratura è il riscontro di effetti positivi a lungo termine dell'ipnosi nella IBS, ritrovati in vari studi già nel passato (16) e confermati recentemente (23), anche se non in tutti (21). Alcuni Autori hanno rilevato benefici fino a 36 mesi dalla terapia (16) ed anche fino a 5 anni (35). In quest'ultimo studio si è visto che alcuni pazienti miglioravano ulteriormente il proprio stato di salute anche dopo i 3 mesi canonici di terapia ipnotica (grazie all'autoipnosi?). È inutile sottolineare come la permanenza del beneficio terapeutico nel tempo sia di notevole importanza, in quanto ottenuto su pazienti sofferenti da lungo periodo e nei confronti dei quali né le terapie standard né altri tipi di trattamenti psicologici avevano indotto miglioramenti duraturi. Gran parte degli Autori ha tipicamente effettuato da 7 a 13 sedute, spaziate nell'arco di 3 mesi, utilizzando quasi sempre i due principali protocolli che si sono rivelati utili e validati, quello di Manchester e quello della North Carolina (36-37). Il primo enfatizza il senso di controllo dei sintomi da parte del paziente, mediante suggestioni di rinforzo dell'io, e sfrutta anche molte suggestioni mirate all'intestino. Il secondo si orienta ad un cambio di attenzione nei confronti dei sintomi, delle percezioni negative e delle reazioni intestinali allo stress in modo da diminuirne il peso.

L'induzione di uno stato ipnotico in sé non pare avere importante efficacia nel trattamento dell'IBS: per ottenere miglioramenti sensibili la terapia ipnotica dovrebbe essere inserita all'interno di un programma strutturato, con l'utilizzo di suggestioni specifiche (30,31) mentre al momento è ancora poco chiaro se i soggetti con caratteristiche di scarsa ipnotizzabilità (10-20% della popolazione) siano meno rispondenti a questo tipo di terapia, come la logica farebbe pensare. Rimangono comunque aperti diversi quesiti fra i quali: il ruolo del terapeuta, il tipo di protocollo, la durata e la frequenza ottimale delle sedute e del trattamento in toto, il valore dell'auto-ipnosi e/o la necessità di rinforzi esterni nel tempo. La terapia individuale pare avere migliori risultati su quella di gruppo, in quanto meglio si adatta al particolare paziente da trattare, sia per modalità di induzione che per tipologia di suggestioni proposte (30) ma la terapia di gruppo è, per ovvie ragioni, quella più utilizzata nella ricerca scientifica.

Alla luce degli importanti risultati dei vari studi presenti in letteratura ci si potrebbe chiedere come mai l'ipnosi non abbia una maggiore diffusione nel trattamento dei disordini funzionali dell'intestino, IBS compresa, ma rivesta al momento solo un ruolo di nicchia. Molti fattori possono essere chiamati in causa. Intanto moltissimi pazienti, soprattutto se con sintomi lievi, procedono all'automedicazione oppure beneficiano delle terapie dei medici di famiglia; solo i casi più complessi ricorrono alle cure degli specialisti gastroenterologi ed ancor meno ad altre modalità di trattamento. Esistono diverse situazioni che limitano l'accesso agli interventi psicologici e ipnotici da parte di alcune fasce di popolazione. Oltre a pregiudizi nei confronti dell'ipnosi ci sono problemi di scarsa conoscenza delle sue possibilità terapeutiche e di reperibilità di esperti locali con formazione specifica. Inoltre la lunga durata dei programmi di cura con ripetizioni seriate ravvicinate e valutazioni di ordine economico richiedono un importante impegno non da tutti sostenibile.

Dalla letteratura analizzata emergono due indicazioni principali all'utilizzo della terapia ipnotica nella sindrome dell'intestino irritabile:

- pazienti che continuano a presentare sintomi moderati o severi dopo alcuni mesi di corretto trattamento medico standard (20,22,23)
- soggetti dalla cui visita emerge che lo stress o le emozioni esacerbano i sintomi gastrointestinali o che presentino indizi di scarsa tolleranza dei loro disturbi (24)

Non tutti i pazienti inclusi in queste due categorie appaiono però essere candidati ideali all'ipnosi. Fra questi:

- i soggetti che non riconoscono o non vogliono riconoscere lo stress o i sintomi psicologici come causa di aggravamento dei loro sintomi (e che difficilmente si convinceranno a seguire un programma terapeutico articolato)
- soggetti con concomitanti sintomi psichiatrici, che costituiscono una controindicazione formale alla terapia ipnotica in generale
- coloro i quali appaiono poco motivati ad assumere un ruolo attivo nella gestione della propria salute

Sempre collegato alle indicazioni dell'ipnosi ed ai punti sopra citati va segnalato come il medico curante abbia il delicato problema di come indirizzare correttamente ad un trattamento psicologico il paziente affetto dalla sindrome funzionale intestinale. Questi consulta il proprio curante o lo specialista gastroenterologo con l'aspettativa di essere studiato e trattato per una patologia organica, ed è scarsamente cosciente della influenza del cervello sulle sue funzioni gastrointestinali. Per tali motivi il paziente può considerare una terapia psicologica come poco pertinente al suo stato ed addirittura essere portato a ridurre la fiducia nel medico che la propone (31). L'argomento è delicato e richiede tatto, tempismo e buona metodologia di comunicazione, con sottolineatura dell'alleanza terapeutica, precoce evidenziazione di possibili influenze psicologiche sulla sindrome, ferme assicurazioni al paziente che sia stata fatta una corretta diagnosi, spiegazione del rationale di eventuale intervento psicologico e identificazione di validi terapeuti locali, oltre che mantenimento della continuità assistenziale durante ed alla fine della terapia.

In conclusione l'analisi della letteratura recente evidenzia il valore della terapia ipnotica nella sindrome dell'intestino irritabile, in assenza di effetti collaterali. I benefici maggiori si ottengono nei casi con sintomi più gravi e resistenti alle terapie mediche tradizionali e si estendono non solo ai sintomi addominali ma anche al senso di benessere ed alla qualità della vita. Lo stato ipnotico in sé non appare curativo: il paziente affetto da IBS andrebbe inserito all'interno di un programma di cura individuale strutturato nell'arco di 2-3 mesi, con induzione di suggestioni specifiche per l'apparato digerente. Molti autori, ma non tutti, evidenziano una persistenza dei miglioramenti nel tempo, fino ad anni di distanza dal trattamento, con benefici dovuti forse ad una rimodulazione degli stimoli algici lungo l'asse intestino-cervello.

Pregiudizi nei confronti dell'ipnosi, scarsa conoscenza delle sue possibilità terapeutiche, problemi di disponibilità in loco di terapeuti formati e di costi del ciclo di cura ne riducono l'accesso ad una fascia ristretta di popolazione, anche se la metodica appare in sicura crescita e gode dell'avallo delle maggiori società scientifiche gastroenterologiche.

Bibliografia

1. Quigley E M, Abdel-Hamid H, Barbara G et al. Global Perspective on Irritable Bowel Syndrome: A Consensus Statement of the World Gastroenterology Organisation Summit Task Force on Irritable Bowel Syndrome *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2012;46:356–366
2. NICE clinical guideline. Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care February 2015 guidance.nice.org.uk/cg61
3. Levy RL, Von Korff M, Whitehead WE, et al. Costs of care for Irritable Bowel Syndrome patients in a health maintenance organization. *Am J Gastroenterol* 2002; 96: 3122–3129.
4. Spiller R, Aziz Q, Creed F et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut* 2007; 56: 1770–1798.
5. Drossman DA, Presidential address: Gastrointestinal illness and the biopsychosocial model. *Psychosomatic Medicine* 1998; 60: 258–267.
6. Drossman DA, Camilleri M, Mayer D. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123: 2108–2131.
7. Whitehead WE, Levy RL, Von Korff M et al. The usual medical care for irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20:1305-15.
8. Sanders ME, Guarner F, Guerrant R, et al. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. *Gut* 2013 62:787-96
9. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, et al. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2009;58:367-78.
10. Chitkara DK, van Tilburg MA, Blois-Martin N, et al. Early life risk factors that contribute to irritable bowel syndrome in adults: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2008;103:765-74
11. Levy RL, Olden KW, Naliboff BD, et al. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1447-58
12. Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications?. *Gastroenterology* 2002; 122:1140-56
13. Posserud I, Agerforz P, Ekman R, et al. Altered visceral perceptual and neuroendocrine response in patients with irritable bowel syndrome during mental stress. *Gut* 2004; 53:1102-8.
14. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome *Am J Gastroenterol* 2009;104 Suppl 1:S1-35.
15. Grover M, Drossman DA. Centrally acting therapies for irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am*. 2011; 40:183-206.
16. Whorwell PJ, Prior A, Faragher EB. Controlled trial of hypnotherapy in the treatment of severe refractory irritable bowel syndrome. *The Lancet* 1984;2:1232-4.
17. Simren M, Ringstrom G, Bjornsson ES et al. Treatment with hypnotherapy reduces the sensory and motor component of the gastrocolonic response in irritable bowel syndrome. *Psychosom Med* 2004; 66:233 – 8.
18. Miroglio G, Zentilin P, Vismara V, Savarino V, Pace F, Maconi G. Effetti dell'ipnosi sulla motilità gastro-duodenale. *Atti Simposio Nazionale SIED Saint Vincent* 1998; 66-67.
19. Casiglia E. Trattato d'ipnosi e altre modificazioni di coscienza, Cleup, Padova 2015 (in press)
20. The Cochrane Collaboration Hypnotherapy for treatment of irritable bowel syndrome (Review) 1 Copyright © 2008. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.

21. Roberts L, Wilson S, Singh S, et al. Gut-directed hypnotherapy for irritable bowel syndrome: piloting a primary care-based randomised controlled trial. *Br J Gen Pract.* 2006;56:115-21
22. Lindfors P, Unge P, Arvidsson P, et al. Effects of gut-directed hypnotherapy on IBS in different clinical settings-results from two randomized, controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2012;107:276-85.
23. Moser G , Tragner S , Elwira Gajowniczek E et al. Long-term success of gut-directed group hypnosis for patients with refractory irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:602 – 9.
24. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE et al. Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1350-65.
25. Miller V, Carruthers HR, Morris J et al. Hypnotherapy for irritable bowel syndrome: an audit of one thousand adult patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41:844–855
26. Chiou E, Nurko S. Management of functional abdominal pain and irritable bowel syndrome in children and adolescents. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;4:293–304.
27. Vlieger A, Menko-Frankenhuis C, Wolfkamp S, et al. Hypnotherapy for children with functional abdominal pain or irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007;133:1430–1436.
28. Rutten J, Johannes B R, Vlieger A, et al. Gut-directed hypnotherapy for functional abdominal pain or irritable bowel syndrome in children: a systematic review. *Arch Dis Child* 2013;98:252–257.
29. Gonsalkorale WM, Houghton LA, Whorwell PJ. Hypnotherapy in irritable bowel syndrome: a large-scale audit of a clinical service with examination of factors influencing responsiveness. *Am J Gastroenterol* 2002;97:954–961
30. Palsson OS, Turner MJ, Johnson DA, et al. Hypnosis treatment for severe irritable bowel syndrome: investigation of mechanism and effects on symptoms. *Dig Dis Sci* 2002;47:2605–2614
31. Palsson OS, Whitehead WE. Psychological treatments in functional gastrointestinal disorders: a primer for the gastroenterologist. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:208-16
32. Calvert EL, Houghton LA, Cooper P, et al. Long-term improvement in functional dyspepsia using hypnotherapy. *Gastroenterology* 2002; 123:1778-85.
33. Houghton LA, Heyman DJ, Whorwell PJ. Symptomatology, quality of life and economic features of irritable bowel syndrome: the effect of hypnotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:91–95.
34. Lowén MB, Mayer EA, Sjöberg M, et al. Effect of hypnotherapy and educational intervention on brain response to visceral stimulus in the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:1184-97
35. Gonsalkorale WM, Miller V, Afzal A. et al. Long term benefits of hypnotherapy for irritable bowel syndrome. *Gut.* 2003;52:1623-9.
36. Gonsalkorale WM. Gut-directed hypnotherapy: the Manchester approach for treatment of irritable bowel syndrome. *Int J Clin Exp Hypn* 2006;54:27–50.
37. Palsson OS. Standardized hypnosis treatment for irritable bowel syndrome: the North Carolina protocol. *Int J Clin Exp Hypn.* 2006 Jan;54(1):51-64.