

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 2017

**L' EFFICACIA DELLA TERAPIA IPNOTICA
NEL TRATTAMENTO DELLA SINDROME
DELL' INTESTINO IRRITABILE:
REVISIONE DELLA LETTERATURA**

Candidato:
Dott.ssa Emanuela Lichino

Relatore:
Dott. Massimo Somma

INDICE

1. INTRODUZIONE	3
1.1 Generalità sulla Sindrome	3
1.2 Prevalenza ed Incidenza	3
1.3 Diagnosi e Classificazione	4
1.4 Diagnosi differenziale	5
1.5 Terapia	6
1.6 Terapie Psicologiche	9
1.7 Terapie Ipnotiche	10
1.8 Presupposti scientifici dell'uso dell'Ipnosi nel trattamento delle patologie stress correlate	11
2. MATERIALI E METODI	14
2.1 Obiettivi	14
2.2 Strategia di ricerca, criteri di ammissibilità ed inclusione dei lavori	14
2.3 Selezione degli studi, valutazione della qualità ed estrazione dei dati	16
2.4 Scopi	17
3. RISULTATI	18
4. DISCUSSIONE	27
4.1 Descrizione degli studi inclusi	27
BIBLIOGRAFIA	29

1) INTRODUZIONE

1.1 Generalità sulla Sindrome

È uno dei disturbi intestinali più comuni diagnosticati dai gastroenterologi.¹ L'impatto della Sindrome dell'Intestino Irritabile (IBS) sulla qualità della vita (QOL) è forte quanto quello osservato in altri gravi disturbi quali insufficienza cardiaca congestizia o insufficienza renale cronica.^{34,35} La sindrome dell'intestino irritabile (*Irritable Bowel Syndrome*, IBS) si può definire un disordine funzionale dell'apparato gastrointestinale caratterizzato da modificazioni dell'alvo, distensione e dolore addominale in assenza di anomalie strutturali identificabili. Non esistono marcatori certi per la diagnosi di IBS e tutte le definizioni della malattia sono basate sulla presentazione clinica. È l'affezione prevalente all'interno di un gruppo di disordini funzionali gastrointestinali (FGIDs, functional gastrointestinal disorders) che rappresenta una grossa parte dei problemi incontrati nella clinica gastroenterologica quotidiana. L'IBS, tra queste affezioni è una delle più frequenti e dai contorni più incerti nella pratica clinica. Fino a poco tempo fa molti medici non consideravano l'IBS una vera malattia ma ritenevano che fosse più di una semplice somatizzazione dello stress psichico. Con la disponibilità di migliori tecniche di studio della motilità e della sensibilità viscerale del colon e dell'apparato gastrointestinale e con lo sviluppo di nuovi modelli fisiopatologici riguardo al ruolo del cervello nella regolazione della funzionalità viscerale, sono stati compiuti negli anni significativi progressi verso una migliore comprensione della patogenesi dell'IBS. Questo progresso ha permesso un miglioramento nelle strategie di trattamento.

1.2 Prevalenza ed Incidenza

L'IBS si verifica principalmente tra i 15 ed i 65 anni. La prevalenza è maggiore nelle donne, con un rapporto 3-4/1 rispetto agli uomini. Molte delle diagnosi di malattia diverticolare dolorosa effettuate in pazienti anziani possono essere attribuite a IBS non

riconosciute. Si stima presente nel 25/30% dei casi ambulatoriali gastroenterologici. Nel sesso femminile si osserva fino all'80% dei casi di IBS grave. La prevalenza stimata in Europa è del 10-15% che appare sovrapponibile con quella del Nord America ed in aumento nei paesi con economia in via di sviluppo.²

1.3 Diagnosi e classificazione

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. I criteri diagnostici di Roma sono nati grazie alla Fondazione Roma, 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 una attenta anamnesi del paziente e un esame obiettivo addominale. Recentemente, con i criteri di Roma III, sono stati incorporati alcuni cambiamenti ed incluse tipiche manifestazioni pediatriche ai criteri di Roma III.

La commissione di Roma III per la classificazione delle patologie funzionali gastrointestinali ha definito l'IBS sulla base dei sintomi addominali e intestinali.³

Dolore o distensione addominale che ricorrono almeno 3 giorni/mese negli ultimi tre mesi, associato con almeno 2 delle seguenti caratteristiche: miglioramento con la defecazione, insorgenza in associazione con variazioni dell'alvo, comparsa in associazione con variazioni della forma delle feci.

Altri sintomi che cumulativamente supportano la diagnosi di IBS sono: frequenza di evacuazione anormale (dove per anormale si intende 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 di feci (con sforzo, urgenza o con sensazione di evacuazione incompleta).

Ultimamente sono stati elaborati i Criteri di Roma IV che definiscono meglio la Sindrome. La nuova definizione approvata dal Comitato di Roma IV, che riflette le attuali conoscenze scientifiche è la seguente:

I DFGI sono disordini dell'interazione cervello-intestino; si tratta di un gruppo di disordini classificati tramite la presenza di sintomi GI correlati a una combinazione variabile

di disturbi della motilità, ipersensibilità viscerale, alterata funzione immune e mucosale, alterata microbiota intestinale, e alterata elaborazione del SNC (Drossman, 2016).

Questa nuova definizione è più coerente con l'evoluzione delle conoscenze sui multipli processi patofisiologici che in parte o insieme determinano i caratteristici sintomi della classificazione di Roma.

1.4 Diagnosi differenziale

La patogenesi dell'IBS è poco conosciuta, sono stati proposti diversi fattori come una sproporzionata attività viscerale motoria e sensitiva, la presenza di turbe psicologiche, stress e fattori luminali non organici. Attualmente si pensa ad un modello multifattoriale dove fattori fisiologici e psicologici giocano un ruolo nella predisposizione, esordio e mantenimento della condizione. Esiste ormai una convergenza di opinioni nel considerare che i soggetti presentino un'alterata reattività intestinale, oltre che una anomala percezione del dolore il tutto riconducibile ad una "disregolazione" dell'asse cervello-intestino. È ormai dimostrato che una alterata interazione dell'asse intestino-cervello svolga un ruolo fondamentale nella eziopatogenesi di tale disturbo ed è per questo motivo che possiamo senz'altro annoverare quest'ultima tra le "Patologie Stress Correlate".⁴

Alla base della fisiopatologia della IBS dunque individuiamo un alterato equilibrio bio-psico-sociale dove mente e corpo perdono la propria capacità di realizzare un sistema a circuiti integrati (network psico-fisico) e per alterazione dei loro meccanismi di regolazione inducono malattia.⁵

L'associazione tra emozioni e motilità gastrointestinale è ormai riconosciuta, ed è noto che lo *stress* sia dannoso alla salute, aumenta infatti il rischio d'inflammazione che di per sé rappresenta un rischio cardiovascolare e neoplastico. Il termine *stress* è entrato a far parte del lessico quotidiano, ma il significato cui viene associato è spesso generico o addirittura improprio. In maniera semplice ed etimologicamente corretta si può definire " *stress*" qualsiasi situazione ambientale realmente minacciosa o percepita come tale per l'omeòstasi dell'organismo e quindi in grado di modificare la stabilità psichica e mentale, ma anche chimico-fisica, dell'individuo. Lo Stress evoca risposte adattative o allostatiche che servono a difendere la stabilità dell'ambiente interno e a garantire la sopravvivenza dell'organismo. L'attivazione dei sistemi adattativi potrebbe tuttavia essere alterata a causa di uno stress

frequente, cronico o eccessivo e quindi predisporre a condizioni patologiche. Se gli *stressors* si protraggono oltre il limite fisiologico di risposta possono costituire un fattore importante nello sviluppo di quadri morbosi di diversa natura, individuati come patologie *stress-correlate*.

A tal proposito è interessante notare, come già negli anni trenta aveva sottolineato Selye nella sua descrizione di SGA (General Adaptation Syndrome), che pazienti diversi sottoposti a *distress* manifestavano quadri clinici diversi. Per comprenderne il motivo bisogna recuperare, e rivedere, il vecchio concetto di *locus minoris resistentiae* secondo cui: la patologia colpisce l'individuo in quell'apparato o organo che risulta più debole e questo dipende dall'interazione fra patrimonio genetico, interferenze ambientali e vissuto soggettivo del paziente.

Lo stress può allora causare manifestazioni comportamentali e/o psichiatriche come ansia e depressione e può avere un impatto sulla funzionalità di differenti organi viscerali, specialmente sull'apparato gastrointestinale. Nello specifico, a livello del tubo digerente lo stress acuto evoca le seguenti reazioni: rallentamento dello svuotamento gastrico, alterazione della secrezione gastrica, alterazione dell'attività motoria del colon, incremento della permeabilità intestinale, incremento della sensibilità viscerale la cui controparte sul piano soggettivo è rappresentata da pesantezza e mal di stomaco, alterazioni dell'alvo, crampi e gonfiore addominale. Per quanto riguarda lo stress cronico, oltre agli effetti descritti nella forma acuta, possiamo avere una modificazione della composizione della flora batterica intestinale e l'instaurarsi di uno stato di lieve infiammazione della mucosa legato alla produzione di sostanze pro infiammatorie da parte di cellule presenti nella parete intestinale, in particolare mastcellule e macrofagi.

1.5 Terapia

Attualmente non esiste un unico trattamento, universalmente riconosciuto ed accettato per la sua efficacia nella risoluzione di tutti i sintomi dei pazienti affetti da IBS. Esistono infatti solo delle raccomandazioni terapeutiche che variano a seconda della diversa tipologia e della impronta sintomatologica della sindrome. Come in tutte le patologie ad andamento cronico appare importante il rapporto medico-paziente. Nella convenzionalità della terapia attuale si riconoscono alcuni presupposti:

- **informazione del paziente e modificazione della dieta** La rassicurazione del paziente, un'accurata spiegazione della natura funzionale della sintomatologia e consigli su come evitare i cibi che scatenano i sintomi sono i primi passi fondamentali nell'approccio tradizionale al paziente affetto da IBS. Occasionalmente l'esame di una meticolosa relazione scritta dalla dieta seguita e dei sintomi può consentire di individuare alcune sostanze che possano determinare un aggravamento dei sintomi. Come tentativo terapeutico bisognerebbe incoraggiare il paziente ad eliminare qualsiasi cibo che possa essere causa di sintomi.⁶

- **l'uso di agenti formanti massa** Una dieta ricca di fibre e agenti formanti massa, come la crusca o sostanze colloidali e idrofile, sono spesso utili nel trattamento dell'IBS. Le fibre alimentari hanno diversi effetti sulla fisiologia del colon. Le fibre possono determinare un aumento della massa fecale grazie alla loro azione di idroritenzione e alla capacità di aumentare l'escrezione di batteri con le feci. Inoltre, esse incrementano la velocità del transito intestinale nella maggior parte delle persone mentre nei pazienti con IBS ad impronta prevalentemente diarroica, con transito più veloce della media, le fibre sono in grado di rallentarlo. Inoltre, a causa delle loro proprietà idrofiliche, gli agenti formanti massa trattengono i liquidi, prevenendo così l'eccessiva idratazione o disidratazione delle feci.⁷

Gli effetti benefici della dieta ricca di fibre sulla fisiologia del colon suggeriscono la possibilità che le fibre possano rappresentare un trattamento efficace nei pazienti con IBS, ma i trial controllati condotti sinora hanno fornito risultati discordanti. Questo non è sorprendente dal momento che l'IBS è una patologia eterogenea, in cui alcuni pazienti hanno prevalentemente diarrea e altri prevalentemente stipsi. La maggior parte degli studi riporta un aumento del peso fecale, una riduzione del tempo di transito nel colon e miglioramento della stipsi. Altri hanno rilevato un beneficio nei pazienti con diarrea alternata a stipsi, dolore e gonfiore; comunque, in gran parte degli studi non è stata osservata alcuna risposta nei pazienti con IBS in cui prevalevano diarrea o dolore. Nell'IBS diverse preparazioni di fibre possono avere effetti differenti su sintomi selezionati. Nonostante i dati non univoci riguardo all'efficacia, molti gastroenterologi ritengono che nei pazienti con IBS sia opportuno compiere almeno un tentativo con gli agenti formanti massa.

- **l'uso di antispastici** È stato dimostrato che i farmaci anticolinergici possono ridurre temporaneamente la sintomatologia, in particolare i crampi addominali derivanti dallo spasmo intestinale. Benché studi clinici controllati abbiano fornito risultati non omogenei, l'evidenza clinica avvalorava l'uso degli anticolinergici quali efficaci antidolorifici nell'IBS. Una metanalisi di 26 studi clinici controllati in doppio cieco sugli antispastici nell'IBS ha dimostrato che questi agenti sono efficaci come farmaci sintomatici; sono stati infatti rilevati

un miglioramento generale nel 62% dei casi e la riduzione del dolore addominale nel 64%, con risultati migliori rispetto al placebo (rispettivamente 35% e 45%). Studi di fisiologia dimostrano che gli anticolinergici inibiscono il riflesso gastrocolico; il dolore postprandiale, pertanto, è controllato al meglio dalla somministrazione di anticolinergici 30 minuti prima del pasto, il che consente di ottenere livelli plasmatici adeguati poco prima dell'insorgenza del dolore stesso. La maggior parte degli anticolinergici contiene alcaloidi naturali della Belladonna atropa, che può causare secchezza delle fauci, ritenzione urinaria, offuscamenti visivo e sonnolenza. Alcuni preferiscono, pertanto, usare anticolinergici di sintesi, come per esempio la dicitolmina, che hanno meno effetti sulla secrezione delle mucose e, quindi, danno luogo a minori effetti collaterali.

- **l'uso di antidiarroidi** Gli oppiacei ad azione periferica rappresentano la terapia iniziale di scelta per l'IBS a impronta diarroidica. Studi di fisiologia dimostrano che tali farmaci aumentano le contrazioni segmentarie del colon, rallentano il transito fecale, aumentano la pressione anale e riducono la percezione rettale. Quando è presente diarrea grave, specialmente nelle varianti di IBS con diarrea e senza dolore, possono essere prescritte piccole dosi quotidiane di difenossilato, per esempio 2.5-5 mg 4-6 volte al giorno. Questi farmaci sono particolarmente utili se vengono assunti prima che previsti eventi stressanti inducano la diarrea. Il trattamento con antidiarroidi dovrebbe essere considerato solo come una terapia temporanea; l'obiettivo finale del trattamento è abbandonare gradualmente la terapia farmacologica e introdurre una dieta ad alto contenuto di fibre.

- **l'uso di antidepressivi** Oltre ad agire sul tono dell'umore, i farmaci antidepressivi possiedono diversi effetti fisiologici che possono essere utili nell'IBS. Nei pazienti con IBS a impronta prevalentemente diarroidica l'imipramina, un antidepressivo triciclico, rallenta la propagazione del complesso motorio migrante digiunale e aumenta il tempo di transito oro-ciecale e di tutto l'intestino. I triciclici possono anche alterare la funzione afferente nervosa. Gli antidepressivi triciclici possono essere efficaci in alcuni pazienti con IBS. L'efficacia degli agenti triciclici nel trattamento dell'IBS sembra essere indipendente dalla loro azione antidepressiva. I benefici terapeutici per i sintomi intestinali si manifestano più rapidamente e a una dose più bassa. L'efficacia di altre classi di antidepressivi nel trattamento dell'IBS è stata valutata meno accuratamente.

- **l'uso di terapie antimeteorismo** Il trattamento contro l'eccesso di gas è raramente soddisfacente, tranne che nei casi di ovvia aerofagia o di deficit di disaccaridasi. I pazienti dovrebbero evitare di mangiare velocemente, masticare chewing-gum, bere bevande gassate,

usare dolcificanti artificiali o cibarsi di legumi e verdure della famiglia del cavolo. Sono stati proposti il simeticone, il carbone attivo e gli antiacidi, tutti con risultati insoddisfacenti.

In ultimo possiamo riassumere che la strategia di trattamento dell'IBS dipende dalla gravità della patologia. La maggior parte dei pazienti con sintomi lievi, generalmente, vengono trattati dal medico di base e non hanno difficoltà psicosociali (o ne hanno poche) e non richiedono frequentemente l'intervento sanitario. La terapia si fonda sull'educazione, la rassicurazione e modificazioni della dieta e dello stile di vita. Una percentuale minore di pazienti presenta sintomi di intensità moderata, solitamente intermittenti e correlati a un'alterata fisiologia intestinale (per es., peggioramento con l'assunzione di cibo o lo stress), che si riducono con la defecazione. In tali forme la terapia comprende agenti farmacologici che agiscono sull'intestino, come gli antispastici e gli antidiarroici, l'integrazione con fibre e i nuovi modulatori intestinali della serotonina. Una piccola percentuale di pazienti con IBS ha invece sintomi gravi e refrattari. Tali soggetti sono generalmente trattati in centri specialistici e frequentemente accusano dolore costante e difficoltà psicosociali. Questo gruppo di pazienti viene trattato al meglio con antidepressivi e altre terapie psicologiche.

1.6 Terapie Psicologiche

È generalmente accettato che l'alterata interazione dell'asse intestino-cervello svolga un ruolo importante nella patogenesi della malattia. L'IBS è considerata ormai come un disordine bio-psico-sociale, e trova negli attuali convenzionali protocolli terapeutici risorse poco soddisfacenti in generale.⁵

Molti pazienti affetti da IBS presentano sintomi psicologici come ansia e depressione⁸, questo fornisce una fondamentale spiegazione del perché possa essere utile un trattamento psicologico. Diversi sono gli studi condotti negli ultimi 15 anni per valutare gli effetti del trattamento psicologico nelle patologie stress correlate e quindi nell'IBS.⁹ Quattro diverse forme di trattamento psicologico sono state circoscritte come tra le più efficaci: la terapia psicodinamica (Guthrie, Creed, Dawson, & Tomenson, 1991), la terapia cognitivo comportamentale (Blanchard et al., 1992), la terapia cognitiva semplice (Greene & Blanchard, 1994) e la ipnoterapia (Whorwell, Prior, & Faragher, 1984). Per una analisi più approfondita dei trattamenti psicologici disponibili vedi Blanchard (1993).^{39,40}

Ci si è rivolti dunque verso medicine alternative, a quella convenzionale, che fossero orientate ad riequilibrare l'asse intestino-cervello ritenuto alterato, e fra queste a tutt'oggi le più promettenti sono la terapia cognitivo-comportamentale e la terapia ipnotica.

L'ipnoterapia ha guadagnato popolarità dopo il primo studio randomizzato controllato (RCT) nel 1984 dove venivano dimostrati i notevoli benefici ottenuti con l'ipnoterapia. Alcuni studi aggiuntivi hanno anche riportato e confermato i benefici dell'ipnoterapia nel trattamento dei sintomi gastrointestinali e della QOL dei pazienti affetti da IBS.^{10,11}

Il razionale degli interventi psicologici nei disordini funzionali è stato dunque ampiamente dimostrato. La terapia psicologica funziona ed i numerosi trials controllati e randomizzati condotti finora possono dimostrare che un breve corso di specifiche terapie psicologiche può migliorare notevolmente i sintomi di varie FGID (Functional Gastrointestinal Disorder) ed innalzare il senso di benessere, la qualità della vita e ridurre il ricorso a terapie farmacologiche. Gli obiettivi di queste terapie comprendono la riduzione dei comportamenti di disadattamento e della eccessiva reattività ai vari fattori di stress.

Questi approcci terapeutici sono adottati e sono raccomandabili prevalentemente in pazienti con forme di IBS moderate-severe o refrattari alla terapia medica e per coloro i quali presentano esacerbazioni sintomatologiche legate a concomitanti disturbi d'ansia, stati depressivi o altri disturbi psichiatrici.⁴¹

Interesse di tale lavoro è pesare il valore della sola terapia ipnotica nella sindrome dell'intestino irritabile.

1.7 Terapie Ipnotiche

L'ipnosi è innanzitutto una modalità comunicativa e relazionale che permette di realizzare una riabilitazione cognitiva somatica e comportamentale funzionale, attraverso uno stato modificato di coscienza, e quindi permette di raggiungere una condizione di equilibrio e benessere.³²

L'ipnosi è appunto uno stato di coscienza modificato, fisiologico, dinamico, che si ottiene attraverso un rapporto medico-paziente. Grazie a tale rapporto sono possibili modificazioni psichiche, somatiche, viscerali, per mezzo di monoideismi plastici. Il Monoideismo plastico, rappresenta la possibilità creativa che ha un'idea rappresentata mentalmente, di estendersi e di realizzarsi nell'organismo con modificazioni percettive, emozionali, muscolari, nervose, viscerali, endocrine e immunitarie.

I pensieri, le emozioni, gli stati d'animo e le immagini mentali che ne derivano, non rimangono confinati al cervello ma diventano biologia, diventano "funzione". L'ipnosi clinica è in grado di creare potenti immagini mentali, è in grado di generare emozioni, nuove associazioni di pensiero, ecco perché l'ipnosi rappresenta uno strumento privilegiato che permette di "inserirsi" nella comunicazione tra psiche e sistemi biologici.

Con l'ipnosi clinica è possibile modificare lo stato mentale della persona con l'obiettivo di modulare quello corporeo, permettendo una "riabilitazione cognitiva-somatica" verso uno stato di equilibrio e benessere. L'ipnosi quindi è un modello di cambiamento, che si attua attraverso la creazione di potenti immagini mentali.

Il paziente vive una "realtà virtuale" all'interno della quale è possibile anticipare o sperimentare comportamenti alternativi a quelli usuali, in grado di arricchire il bagaglio esperienziale e comportamentale, utilizzando sistemi auto correttivi e autoregolatori in senso omeostatico sia biologico che comportamentale.^{47,48} Le modificazioni cognitivo-comportamentali e biologiche che si verificano nello stato di trance ipnotica possono permettere di affrontare sintomi, come l'ansia e il dolore, migliorando e ottimizzando lo stato di salute e l'omeostasi. Con gli studi di Neuroimaging, Risonanza Magnetica Funzionale, Tomografia ad emissione di protoni, potenziali evocati e studi di Elettroencefalografia, si è potuto dimostrare che i correlati neurofisiologici della trance ipnotica rappresentano un vero e proprio processo neurobiologico e sono da ricercarsi in primo luogo nelle strutture cognitive (Strutture prefrontali corticali, Strutture striatali-talamiche, Nuclei del tronco encefalico, Sistema limbico) coinvolte nella regolazione degli stati di coscienza e degli stati attentivi. Gli effetti di tali attivazioni di reti neurali, sono verosimilmente alla base della complessa fenomenologia dell'ipnosi, la quale, nei soggetti più dotati, permette di raggiungere anche un'analgia completa, utile nella sintomatologia dolorosa delle IBS.³³

1.8 Presupposti scientifici dell'uso dell'Ipnosi nel trattamento delle patologie stress correlate

Innumerevoli studi dimostrano l'utilità clinica dell'ipnosi in patologie correlate ad elevati livelli di *stress*. Una storica *review* fra le più complete pubblicate sull'efficacia dell'ipnosi nel trattamento dei disturbi psicosomatici è quella di Flammer e Alladin già nel 2007.¹² Questi autori in uno studio metanalitico realizzato con rigore critico dei dati presenti

in letteratura avevano concluso che l'ipnosi è efficace nel trattamento di numerosi disturbi psicosomatici (sindrome dell'intestino irritabile, ulcere peptiche e duodenali, psoriasi, dermatite atopica, allergia e asma, acufeni, cefalea, enuresi, insonnia ecc). A questi risultati si aggiungono quelli di altri studi ottenuti da Whitehead e da Shenefelt che negli stessi anni confermano l'efficacia dell'ipnosi anche nel trattamento di altri disturbi psicosomatici gastrointestinali (colite ulcerosa, colite spastica, sindrome del colon irritabile, morbo di Crohn) e dermatologici (iperidrosi, psoriasi, rosacea, herpes, orticaria, eczema, dermatite atopica).^{13,14,34}

Come già descritto lo stato di coscienza tipico dell'ipnosi può favorire la modificazione della comunicazione mente - corpo (*mind - body healing*) sia attraverso l'uso di monoideismi plastici in grado di interferire con i meccanismi patogenetici di sviluppo della malattia, sia attraverso la somministrazione di immagini metaforiche mirate e collegate allo stato morboso del paziente. In questo modo durante lo stato di *trance* ipnotica si può determinare una profonda trasformazione della psiche e dei suoi rapporti con il corpo, riprogrammando l'assetto del *network* psiconeuroendocrinoimmunologico presente fino a quel momento e che può aver causato la malattia.^{15,35}

L'utilizzo del monoideismo plastico o meglio la tecnica di realizzazione del monoidesimo plastico può essere fatta coincidere con l'interruzione o la modificazione di uno dei meccanismi patogenetici che determinano l'instaurarsi della malattia.³⁶ La riduzione della percezione di un sintomo si può invece ottenere nello stato di *trance* dove si intensifica il rapporto mente-corpo, con la possibilità di indurre a percepire sintomi in modo differente. Mediante questa tecnica si chiede al paziente di valorizzare il sintomo su una scala d'intensità numerica e di ridurre gradualmente la percezione del sintomo stesso.^{42,43} La trasformazione del sintomo si può ottenere con la tecnica che cerca di modificare, sotto ipnosi, il punto di vista che il paziente ha dei suoi sintomi, ovvero che siano un fastidio o qualcosa che lo fa stare male. Invece, come scrive Rossi: - «I tuoi disturbi sono di fatto tuoi amici. Sono segnali che ti dicono che è il momento di mettere in atto un mutamento creativo nella tua vita» -.

Durante lo stato di *trance* si può ancora ottenere la proiezione dello stato di guarigione, si crea cioè un'immagine o una fantasia in cui la persona vede se stessa già guarita e si analizzano le fasi che portano alla guarigione del sintomo. Si stimola in questo modo la mente a realizzare immagini positive e a trovare soluzioni creative al problema. In ultimo si può ottenere una visualizzazione immaginativa del sintomo.⁴⁴ Con tale tecnica si suggerisce al paziente di focalizzare fantasie ed immagini collegate al sintomo. Tutte queste immagini sono metafore ovvero rappresentazioni mentali del sintomo stesso. Poiché, come

sostengono Jung, Erickson e Rossi, il nostro inconscio si esprime attraverso le immagini, trasformare un sintomo in una metafora equivale a tradurlo in un linguaggio che l'inconscio può comprendere. Si creano in questo modo le basi più adeguate per la costruzione delle suggestioni che verranno fornite al paziente durante il percorso di ipnosi-terapia.^{45,46}

Un particolare metodo di ipnosi terapia guidata sull'intestino GDH (Gut Directed Hypnotherapy) è stato sviluppato dal gruppo di Manchester, del Prof. Peter Whorwell e descritto nel 1984. In ipnosi i pazienti visualizzano mentalmente il proprio intestino e immaginano di controllare l'attività funzionale nell'area dove hanno appoggiato la propria mano.

2) MATERIALI E METODI

2.1 Obiettivi

Diverse revisioni sistematiche presenti in letteratura hanno documentato dal '84 fino ai nostri giorni che esistono vantaggi statisticamente significativi della efficacia clinica della ipnoterapia.^{16,17} Queste revisioni, con la selezione sistematica di studi clinici controllati randomizzati, hanno potuto dimostrare gli effetti benefici dell'ipnoterapia, ma non esistono, in ultima analisi, prove sufficienti per raccomandare un " uso diffuso" della terapia stessa a causa delle limitazioni nelle dimensioni dei campioni e nei difetti metodologici. Nel 2008 l'Istituto Nazionale per la Salute e le Linee di Eccellenza Clinica aveva già rilevato che l'ipnoterapia era un intervento promettente per l'IBS, ma le prove restavano limitate.¹⁸ Queste conclusioni giustificano a tutt'oggi una revisione sistematica ed eventualmente una meta-analisi per determinare se l'ipnoterapia ha reali significativi effetti benefici nel trattamento della IBS nel breve e nel lungo termine per tutti i sintomi complessivi e per la QOL dei pazienti.

2.2 Strategia di ricerca, criteri di ammissibilità ed inclusione dei lavori.

A tale scopo la ricerca della letteratura è stata eseguita usando MEDLINE (PubMed), Embase, PsycINFO e il Registro centrale delle prove controllate di Cochrane (database CENTRAL) dall'anno 2000 a tutt'oggi. Sono stati inclusi solo studi randomizzati controllati che hanno confrontato l'ipnoterapia con qualsiasi altro trattamento convenzionale o nessun trattamento in pazienti con IBS. La ricerca è stata eseguita usando termini chiave come " sindrome dell'intestino irritabile " e " ipnosi ". I termini di ricerca sono stati adattati in base a ciascun data base particolare. La strategia è stata ulteriormente affinata da un bibliotecario sanitario locale per garantire un buon equilibrio di sensibilità e specificità. Le ricerche elettroniche sono state integrate manualmente nella ricerca delle bibliografie di studi clinici ammissibili e di precedenti revisioni sistematiche. I criteri di inclusione in questo studio sono stati specificati in anticipo e hanno seguito il progetto di studio della popolazione, dell'intervento, del confronto e del risultato (s) (PICO): i pazienti che erano stati diagnosticati

con IBS come popolazione di interesse, dato ipnoterapia come intervento o dato qualsiasi altro trattamento convenzionale o nessun trattamento per il confronto. I risultati sono stati complessi sintomi gastrointestinali, singoli sintomi gastrointestinali (dolore addominale, stitichezza e diarrea) e QOL, che sono stati misurati come punteggi. Tutti gli studi che hanno riportato almeno uno di questi risultati sono stati inclusi. Di tutti i lavori selezionati solo le RCT sono state incluse secondo i gradi di evidenza della Evidence Based Therapy.

Vedi **Figura 1**

Il livello di evidenza 1 è quello che dà maggiore certezza che i risultati raggiunti siano affidabili ed ottenuti con metodologia adeguata e comprendono principalmente due tipologie di studi clinici: le Meta-Analisi senza eterogeneità di studi clinici randomizzati e controllati (RCTs in cui tutti i risultati sono nella "stessa direzione" rispetto all'outcome, e studi clinici randomizzati e controllati di grandi dimensioni (cosiddetti Mega - Trials).

Il livello di evidenza 2 è dato da RCTs di più piccole dimensioni e/o con risultati non univoci. E così via fino ai livelli di evidenza 5, dati dalla opinione degli esperti o da studi clinici non controllati o da serie di casi descrittivi del decorso ma senza alcun intervento per ridurre i bias degli studi clinici. Riguardo ai gradi di raccomandazione terapeutica, questi indicano "la sicurezza" della raccomandazione terapeutica. Se un risultato deriva da una metanalisi di RCTs e non ha eterogeneità, si può essere molto più confidenti che quella strategia terapeutica in studio dia veramente i risultati ottenuti. Al contrario raccomandazioni terapeutiche derivanti da casi clinici, o pareri dell'esperto o da altre tipologie di report prevalentemente descrittivi, non danno alcuna certezza che i risultati ottenuti siano reali o non siano invece il frutto di una serie di distorsioni (bias) dovuti a fattori esterni alla terapia in sperimentazione. Nel valutare le categorie terapeutiche osservate negli articoli selezionati ci siamo rifatti a questi criteri.

Gli RCTs dunque sono stati 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. 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.

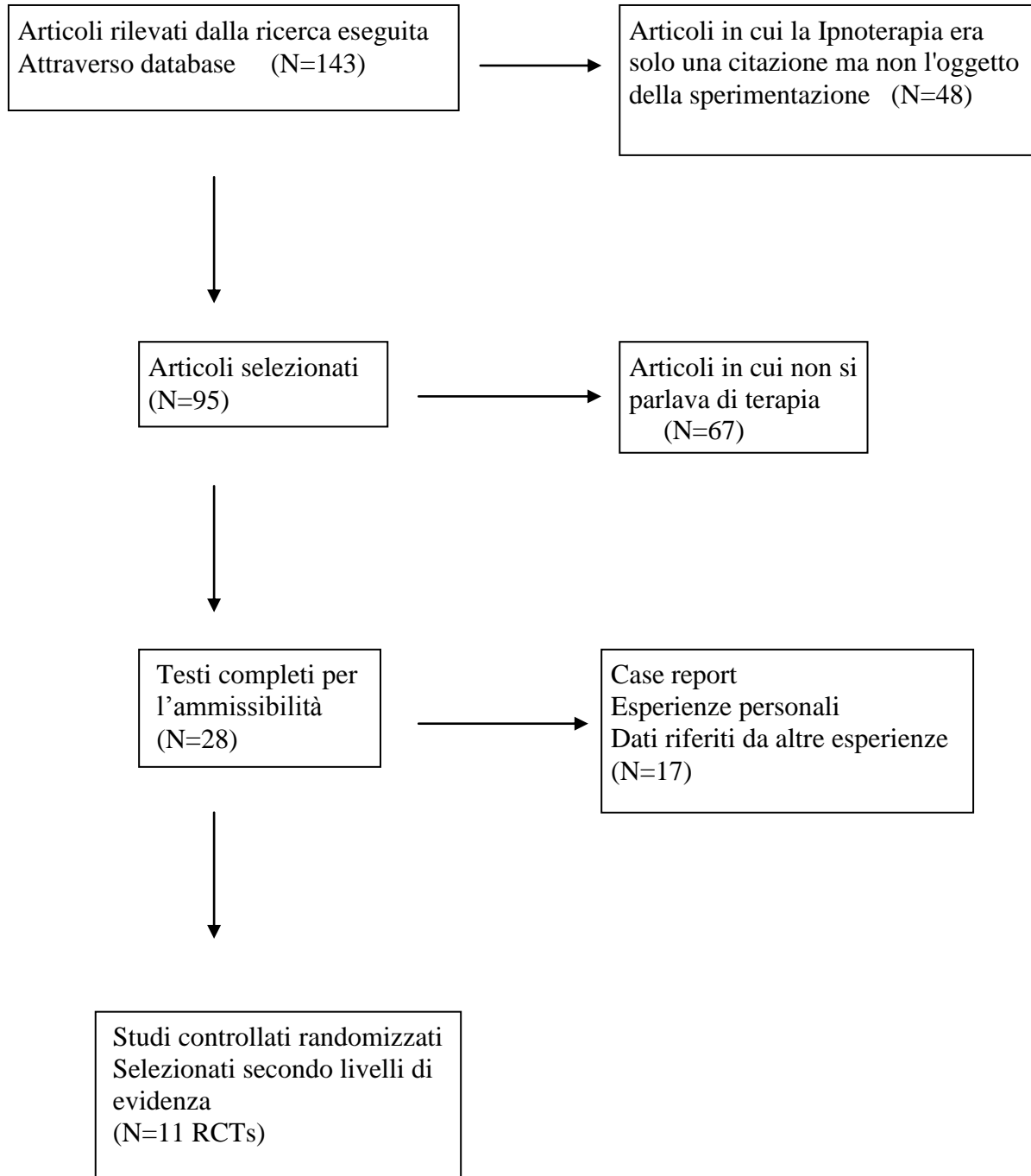
Figura 1 Illustra sinteticamente i gradi di evidenza e i relativi livelli di raccomandazione, così come universalmente accettati dalla comunità scientifica e dagli editori delle maggiori riviste scientifiche

Grado di Raccomandazione	LIVELLI DI EVIDENZA	
	Livello di evidenza	Tipo di studio
A	1a	meta-analisi di RCTs
	1b	RCT singolo
	1c	“all-or-none”
B	2a	meta-analisi di studi di coorte
	2b	studio di coorte o RCT di bassa qualità
	2c	ricerca di outcome
	3a	meta-analisi di studi caso-controllo
	3b	studio caso-controllo
C	4	serie di casi
D	5	Opinione di esperti, studi di Fisiologia, di laboratorio

2.3. Selezione degli studi, valutazione della qualità ed estrazione dei dati

Le ricerche di 4 dei database bibliografici elettronici hanno inizialmente identificato 143 citazioni potenzialmente rilevanti. La nostra strategia di ricerca ha individuato 95 citazioni dopo la rimozione di 48 articoli in cui l'ipnoterapia era solo una citazione ma non l'oggetto della sperimentazione. Altri 67 articoli sono stati esclusi perché in questi non si parlava di terapia. Dai 28 selezionati sono stati eliminati 17 articoli poiché riportanti dati riferiti come esperienze personali, case report e dati riferiti da altre esperienze. In ultimo, gli articoli selezionati rimanenti e rispondenti ai livelli di evidenza 1a e 1b erano 11 RTCs. Questi 11 RTCs in ultima analisi hanno soddisfatto i nostri criteri di inclusione.^{10,19,20} L'elenco di questi lavori con le relative voci bibliografiche è presente nella bibliografia

Figura 2 Diagramma di flusso di studi individuati nella revisione sistematica.



2.4. SCOPI

Obiettivo di questo studio è quindi aggiornare le precedenti recensioni, effettuando una revisione sistematica, per stimare l'efficacia dell'ipnoterapia nel trattamento del IBS.

3) RISULTATI

Il primo studio importante che ha dimostrato che la ipnoterapia è un trattamento efficace per la IBS è stato quello condotto nel Regno Unito, eseguito e pubblicato da Whorwell et al. nel 1984 su Lancet.¹⁰ Gli autori avevano confrontato l'ipnoterapia intestinale con una ipnoterapia di sostegno e/o placebo attraverso studi controllati in due diversi centri. Il gruppo ipnosi aveva ricevuto 7 sessioni di terapia ipnotica in 3 mesi mentre il gruppo di controllo riceveva una blanda psicoterapia più un placebo. Al termine del controllo il gruppo ipnosi manifestò un notevole beneficio sintomatologico mentre quello placebo solo lievi miglioramenti. L'ipnoterapia era stata concentrata sul rilassamento ed il controllo della motilità intestinale. I pazienti erano stati anche provvisti di nastri per poter eseguire l'autoipnosi giornalmente. I benefici del gruppo ipnoterapia consistevano, nello specifico, nella significativa riduzione del dolore e della distensione addominale e nel miglioramento della qualità della vita (QOL) ($p < 0,0001$). Alla valutazione di un follow-up ai 18 mesi, i risultati mostravano una buona tenuta cioè non differivano significativamente dai livelli post-trattamento (Whorwell, Prior, &). Questo studio era riuscito a dimostrare nel Regno Unito che l'ipnoterapia poteva rappresentare una valida opzione per il trattamento della IBS grazie ai vantaggi terapeutici soprattutto per gli effetti sintomatici prettamente gastrointestinali.

Nel 1998 Galovski et Al pubblicavano uno studio che voleva dimostrare l'efficacia dell'ipnoterapia nel trattamento dell'intestino irritabile.²¹ Lo studio voleva essere una replica sistematica del precedente effettuato nel Regno Unito ad opera di Dr. P. J. Whorwell. Sei coppie di pazienti affetti da IBS erano stati assegnate in modo casuale ad una ipnoterapia intestinale ($n = 6$) oppure a monitoraggio dei sintomi, condizione di controllo delle liste di attesa ($n = 6$) in uno studio basale multiplo. Quelle assegnate alla condizione di controllo sono state successivamente incrociate alla condizione di trattamento. I soggetti erano stati inquadrati con diagnosi psichiatrica e studiati per grado di suscettibilità all'ipnosi attraverso l'uso del Stanford Hypnotic Susceptibility Scale (SHSS), Modulo UN (Weitzenhoffer & Hilgard, 1959) e varie caratteristiche demografiche. Obiettivo primario del presente studio era indagare la applicabilità e la accettabilità del trattamento di Whorwell alla popolazione statunitense. Tale studio inoltre voleva capire se il grado di suscettibilità dei singoli pazienti all'ipnosi aveva potuto influire sui risultati dei trattamenti e anche se la psicopatologia psichiatrica concorrente avesse potuto influenzare i risultati del trattamento. Tredici uomini e

donne, che avevano una età compresa tra 23 e 58 anni, ai quali era stata diagnosticata una (IBS) in modo indipendente dal loro medico o gastroenterologo. Era stato così dimostrato che i soggetti sottoposti ad ipnoterapia avevano presentato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al gruppo con il monitoraggio del sintomo wait-elenco controllo. L'80% della popolazione dei soggetti trattata con ipnoterapia era andata incontro al miglioramento clinico ed il gruppo di controllo aveva mostrato miglioramenti solo dopo essere stata trattata con la stessa ipnoterapia per una prevalenza del 67% . Contrariamente alle aspettative, non era stata trovata relazione fra le persone di iniziale predisposizione ad essere ipnotizzate e l'efficacia della ipnoterapia stessa.

Dato importante segnalato però era che il programma della ipnoterapia era stato benevolmente accettato da tutti i soggetti. Anche se gli individui differivano inizialmente per il loro livello di suscettibilità come misurato dal SHSS (gamma 2 a 12), i risultati dei benefici della terapia ipnotica non variavano in base a questo parametro. Su una misura composita dei sintomi primari di IBS, il trattamento era superiore ($p = 0.016$) al gruppo monitoraggio sintomi. I risultati di tutto il campione trattato indicavano che i singoli sintomi del dolore addominale, della costipazione e della flatulenza miglioravano notevolmente. Anche i punteggi relativi al monitoraggio dello stato d' ansia ed i sintomi specifici del tratto gastroenterico risultavano notevolmente diminuiti. I risultati del periodo di follow-up di 2 mesi indicavano una buona manutenzione dei benefici ottenuti dal trattamento. In ultima analisi nessuna correlazione significativa dunque è stata trovata tra la suscettibilità iniziale all'ipnosi e il guadagno del trattamento mentre esisteva una correlazione positiva tra l'incidenza della diagnosi psichiatrica e il livello complessivo di miglioramento. I risultati dello studio di Galovski non collimavano perfettamente con quelli degli studi di Whorwell et al. che nel Regno Unito avevano registrato un miglioramento del 100% per tutti i soggetti sottoposti a terapia ipnotica. Più simili al presente studio di Galovski, era stato quello di Harvey et al. (1989) che avevano segnalato un miglioramento del 61% dei pazienti trattati.²² Entrambi gli studi precedenti avevano arruolato pazienti con diagnosi di IBS refrattaria a terapie. Lo studio di Galovski aveva compreso sia pazienti refrattari a terapie che pazienti non trattati precedentemente; nella interpretazione dei diversi risultati era stato valutato il ruolo che avesse anche potuto giocare la diversa forma di trattamento in base alla esperienza della terapeuta. A questo proposito era stato osservato che un campione più grande della popolazione studiata avrebbe potuto produrre risultati di maggiore potenza statistica con rilevamenti di dati di maggior importanza e significatività dal punto di vista statistico.

Nel 2002 Palsson e Turner dimostravano che l' ipnosi migliorava la clinica della sindrome dell'intestino irritabile (IBS), ma non era dato conoscere i meccanismi con i quali si raggiungevano gli effetti terapeutici. Il lavoro era composto di due studi dove si era tentato di studiare i possibili meccanismi fisiologici e psicologici. I pazienti erano tutti affetti da forme gravi di sindrome da intestino irritabile, ed erano stati sottoposti a sette sessioni di ipnosi a cadenza bi-settimanale e poi avevano anche ricevuto le video cassette da utilizzare a casa. Nello Studio I le soglie del dolore rettale e il tono muscolare liscio erano state misurate con un barostato prima e dopo il trattamento in 18 pazienti mentre nello Studio II erano stati valutati i pazienti per variazioni di frequenza cardiaca, pressione sanguigna, conducibilità cutanea, temperatura e attività frontale elettromiografica. Sono stati misurati anche la somatizzazione, l'ansia e la depressione. Tutti i sintomi di IBS centrale risultavano migliorati sostanzialmente grazie al trattamento in entrambi gli studi. Le soglie del dolore rettale, il tono muscolare liscio rettale e il funzionamento autonomo (ad eccezione della reattività della ghiandola) non erano stati influenzati dal trattamento dell'ipnosi. Tuttavia, somatizzazione ed ansia psicologica avevano mostrato grandi miglioramenti. In conclusione, il lavoro mostrava che l'ipnosi era utile a migliorar i sintomi della IBS attraverso la riduzione della sofferenza psicologica e della somatizzazione. I miglioramenti non erano correlati ai cambiamenti dei parametri fisiologici misurati.²³

Nel 2004 venne pubblicato un interessante studio di Simrem e coll., seppure su campione ridotto, volto a valutare gli effetti dell'ipnosi sulla motilità dell'apparato digerente. È noto che i pazienti con IBS presentano spesso un alterato riflesso gastro-colico 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 l'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 stati sottoposti ad un test di manometria intestinale, volto a identificare i tracciati della distensione colica prima e dopo una infusione lipidica duodenale. Vennero valutate la soglia algica e l'attività motoria tonica e fasica del colon. Le conclusioni misero in rilievo come la terapia ipnotica riducesse la componente sensoriale e motoria del riflesso gastro-colico nei pazienti con IBS. Si trattò di un risultato molto interessante che poteva essere chiamato in causa per spiegare l'efficacia clinica della ipnositerapia nella sindrome dell'intestino irritabile. Si trattava degli effetti ottenibili in ipnosi sulla muscolatura liscia addominale, che come è noto è regolata dal sistema è regolata dal sistema nervoso autonomo e non influenzabile dalla nostra volontà.²⁴

Nel 2006 Robert L. Wilson pubblicava una prova clinica randomizzata che aveva lo scopo di valutare l'efficacia della ipnoterapia intestinale come terapia complementare nella gestione della IBS. Lo sfondo era dato da popolazioni occidentali affette da sindrome dell'intestino irritabile (IBS) (incidenza del 10% e il 30% della popolazione con un significativo effetto sulla qualità della vita). Tale incidenza rappresentava un notevole carico di lavoro sia nell'assistenza primaria che secondaria e presentava implicazioni significative sui costi di gestione. L'ipnoterapia intestinale si dimostrò utile per alleviare i sintomi e migliorare la qualità della vita, ma non venne valutata al di fuori dei centri di riferimento secondari e terziari. L'ambientazione era di cure primarie in soggetti di età compresa tra i 18 e 65 anni, con una diagnosi di IBS superiore a 6 settimane e aventi fallimento nella gestione convenzionale, situati nel South Staffordshire e nel nord di Birmingham, nel Regno Unito. I pazienti arruolati nello studio ricevettero cinque sessioni di ipnoterapia oltre alla loro consueta gestione. I pazienti di controllo ricevettero la solita gestione autonoma. I dati relativi ai sintomi e alla qualità della vita erano stati raccolti al tempo 0 e poi al 3, 6 e 12esimo mese dopo la randomizzazione. I risultati furono che entrambi i gruppi hanno dimostrato un significativo miglioramento in tutte le dimensioni dei sintomi e la qualità della vita anche ai 12 mesi. A 3 mesi il gruppo di intervento ebbe significativi miglioramenti nel dolore, nella diarrea e nel punteggio complessivo dei sintomi ($P < 0,05$). Non vennero identificate differenze significative della qualità della vita tra i gruppi studiati. Nessuna differenza però venne mantenuta nel tempo ai 12 mesi. Al controllo dei 12 mesi la differenza tra i 2 campioni era scomparsa, questo riduceva al breve-medio termine i benefici della terapia ipnotica nella sindrome dell'intestino irritabile. I pazienti che erano stati trattati, tuttavia, avevano dimostrato significativamente meno probabilità di richiedere farmaci e la maggioranza aveva un miglioramento della loro condizione. Tale studio concluse che i pazienti beneficiavano dall'ipnoterapia attraverso la riduzione dei sintomi e l'uso ridotto dei medicinali, anche se la mancanza di differenze significative tra i gruppi oltre i 3 mesi ne vietava la sua introduzione per un largo consumo senza ulteriori prove. Era quindi urgentemente raccomandato un ampio processo che includesse una più robusta analisi.²⁵

Nel 2007 venne pubblicata la review della Cochrane Collaboration "Hypnotherapy for treatment of irritable bowel syndrome". La Cochrane Library è una delle più autorevoli fonti di valutazione di lavori scientifici, grazie alla rigosità dei criteri di selezione e giudizio adottata. Nella review erano 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 sempre 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 misurare mediante scale adeguate, la variazione di uno score che combinasse dolore addominale, diarrea, stipsi e gonfiore. L'obiettivo secondario comprendeva anche la valutazione della 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 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), 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 sono risultati migliori, rispetto a quello dei controlli in lista di attesa ed alla terapia medica usuale, per il dolore addominale e per sintomi complessivi 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. Gli autori della Cochrane Collaboration concludevano che la qualità dei lavori apparsi in letteratura fino al 2006 sul tema ipnosi-IBS era risultata spesso inadeguata, per carenze metodologiche e scarsa numerosità dei campioni. Affermavano che in base alla loro meta-analisi appariva problematico giungere a conclusioni definitive sull'efficacia della terapia ipnotica e che pertanto erano necessari ulteriori trial di buona qualità per dare un giudizio conclusivo.²⁶

Nel 2012 Linfors pubblicava il suo lavoro con il quale dimostrava che l'ipnoterapia diretta all'intestino risultava efficace nella sindrome dell'intestino irritabile (IBS). Si trattava di due studi randomizzati e controllati eseguiti in parallelo fuori però da centri di ricerca altamente specializzati. L'obiettivo di questo studio era quello di studiare l'effetto dell'ipnoterapia intestinale in IBS in diverse situazioni cliniche al di fuori delle unità di ricerca tradizionali. La popolazione dello studio comprendeva pazienti IBS refrattari alla gestione standard. Nello studio 1 i pazienti erano stati randomizzati a ricevere l'ipnoterapia intestinale (12 sessioni, 1 h / settimana) in uno studio psicologico privato, versus una terapia di supporto; i 48 pazienti nel secondo studio ricevevano l'ipnositerapia, eseguita in un piccolo ospedale di contea, o nessuna terapia (mentre erano in lista d'attesa). La severità dei sintomi gastrointestinali e la qualità della vita venivano valutati al tempo 0 (ingresso nello studio, al 3° mese e dopo 12 mesi). In entrambi gli studi, i sintomi correlati all'IBS sono stati migliorati

a 3 mesi nei gruppi ipnoterapici intestinali ($P < 0,05$), ma non nei gruppi di controllo (ns). Nello studio 1, una riduzione della gravità del sintomo IBS poteva essere rilevato nel gruppo di ipnoterapia intestinale rispetto al gruppo di controllo ($P < 0,05$) e una tendenza nella stessa direzione veniva osservata nello studio 2 ($P = 0,17$). I risultati osservati a 3 mesi erano stati mantenuti fino a 1 anno. Conclusioni: l'ipnoterapia intestinale è un' efficace alternativa di trattamento per i pazienti con IBS refrattario, ma l'efficacia è più bassa quando la terapia viene data fuori dai centri di ricerca altamente specializzati.¹⁹

Moser nel 2013 pubblicava 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 valutazione mediante scala per depressione e ansietà) e la riduzione di un singolo sintomo di IBS. Dopo il trattamento, alla fine del III mese, il 61% del gruppo Ipnosi era migliorato in modo importante versus il 41% dei controlli; al termine di 15 mesi il gruppo ipnosi conservava i benefici per un 54% versus il 25% dei controlli.

Al follow-up di 12 mesi lo studio mostrava un miglioramento di 25 su 29 (86%) nei pazienti con ipnosi paragonati a 11 su 34 (32%) pazienti di controllo. Non sono state riscontrate differenze sui risultati a lungo termine legate a genere, età, durata di malattia e tipo di IBS. Le conclusioni sono state che l'ipnosi diretta al tratto gastro-intestinale è efficace nel migliorare, in modo importante, rispetto al trattamento standard sintomi e qualità di vita dei pazienti affetti da sindrome dell'intestino irritabile refrattaria e tali risultati permangono nel tempo.²⁰

Miller pubblica nel 2015, su *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, un lavoro che aveva inserito ben 1000 soggetti (80% femmine) nel rispetto dei criteri di Roma II. La terapia consisteva in una sessione di ipnosi settimanale, per la durata di 3 mesi, secondo il protocollo di Manchester. End point 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 aveva ottenuto 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. I giorni del dolore sono scesi da 18 a 9 al mese. I pazienti con ansia e depressione sono diminuiti dal 63% al 34% e al 25% al 12% rispettivamente ($P < 0,001$). Il risultato non è stato influenzato dal sottotipo dell'abete intestinale. Questi risultati forniscono ulteriori prove che l'ipnoterapia focalizzata sull'intestino è un intervento efficace per IBS refrattario.²⁷

Nel 2015 viene pubblicata la revisione sistematica con metanalisi dei dati di Han Hee Lee,¹ Yoon Young Choi et al. Questo studio rappresenta il più importante tra i recenti studi per Livello di raccomandazione A 1 e fornisce una prova ancora più chiara che l'ipnoterapia ha benefici a breve termine nel miglioramento dei sintomi gastrointestinali dei pazienti con una IBS. Gli obiettivi di questo studio sono stati di effettuare una revisione sistematica e meta-analisi per stimare l'efficacia dell'ipnoterapia per il trattamento del IBS. Sono stati inclusi solo RCT che avevano confrontato l'ipnoterapia con qualsiasi altro trattamento convenzionale o nessun trattamento in pazienti con IBS. Per questo studio sono stati selezionati studi per i quali i pazienti arruolati erano stati inquadrati con punteggio a misura dei sintomi e della qualità di vita. La variazione media del punteggio di risultati è stata utilizzata per la meta-analisi. I dati sono stati sintetizzati utilizzando la differenza media standardizzata per i dati continui. Sono stati originariamente esaminati 7 RCT con un totale di 374 pazienti che hanno confrontato l'ipnoterapia con vari trattamenti di controllo per esaminare se ipnoterapia come trattamento per IBS potesse avere effetti significativi benefici sui sintomi gastrointestinali e QOL. Questa recensione è il primo studio che ha condotto una meta-analisi sulla efficacia dell'ipnoterapia nei pazienti affetti da IBS. Questa meta-analisi ha rivelato che l'ipnoterapia ha significativamente migliorato il dolore addominale, almeno a breve termine del follow-up; e dimostrato che l'ipnoterapia fornisce buoni vantaggi per i sintomi gastrointestinali complessivi. Tuttavia, mancano prove di efficacia a lungo termine dell'ipnoterapia a causa di un numero insufficiente di studi.⁴⁹ La loro strategia di ricerca è stata completa grazie all'utilizzo di 4 database, criteri di inclusione distinti e il rischio Cochrane di strumento di bias per ogni processo. Le precedenti recensioni comprendevano insufficienti evidenze a causa del numero ridotto di RCT e dei difetti metodologici.^{16,17} Questo studio, rispetto alle recensioni precedenti, fornisce prove più affidabili includendo tre recenti RCT ben progettati. La randomizzazione è particolarmente importante nei processi di malattie fluttuanti come IBS, dal momento che l'assunzione di pazienti in uno studio avviene di solito durante un periodo di aumento della sintomatologia; inoltre tale studio ha incluso solo RCT il cui scopo era quello di stabilire l'efficacia dell'ipnoterapia. Le scale Likert di

diversi gradi sono state utilizzate per ottenere punteggi per i dolori addominali e i sintomi di disfunzione defecatoria nei singoli studi. In questa meta-analisi hanno utilizzato SMD come una statistica di riepilogo per gli studi che hanno valutato lo stesso risultato ma misurato con metodi diversi. In questa meta-analisi, i potenziali benefici dell'ipnoterapia nel trattamento della stitichezza e della diarrea non sono stati verificati a causa della scarsa potenza e della validità interna. Inoltre, le valutazioni riportate dal paziente sui cambiamenti nelle abitudini intestinali non sono state in grado di delineare in modo adeguato se i vantaggi sono stati raggiunti in tutti i principali subconcetti (es. urgenza, coerenza delle feci e frequenza delle feci). Ulteriori prove dovrebbero includere una definizione e un grado predefiniti per le abitudini intestinali, come la scala inglese delle feci, per valutare in modo preciso i benefici.²⁸

Il GHT coinvolge l'induzione ipnotica utilizzando una varietà di tecniche, tra cui il rilassamento progressivo, seguito dalla creazione di immagini relative al controllo dei sintomi e alla normalizzazione della funzione intestinale. Il meccanismo attraverso il quale l'ipnoterapia migliora il dolore addominale nei pazienti affetti da IBS non è ben compreso. La riduzione ipnotica del dolore somatico è pensata per modulare l'attivazione di alcune aree del cervello, che sembra essere esagerata (l'attivazione) nella IBS. Si suppone inoltre che l'ipnoterapia possa normalizzare la sensazione viscerale, diminuire le contrazioni fasciche del colon e invertire i pensieri negativi dei pazienti IBS sulla loro condizione.^{10,29}

Sebbene in questa meta-analisi siano stati anche aggiunti altri 3 RCT dopo l'ultima revisione sistematica, il numero di studi inclusi era troppo piccolo per trarre conclusioni chiare. I gruppi di controllo hanno variato un po' tra gli studi, da nessun trattamento alla terapia di supporto; tuttavia, i confronti separati dei differenti trattamenti di controllo non sono stati condotti a causa del numero limitato di studi inclusi. In conclusione, l'ipnoterapia può essere un'opzione terapeutica utile e sicura per IBS refrattario a breve termine. Ulteriori RCT di alta qualità sono necessari per valutare l'efficacia a lungo termine dell'ipnoterapia. Tutti gli studi inclusi hanno riguardato IBS refrattaria; quindi, gli effetti benefici dell'ipnoterapia non possono essere generalizzati a tutti i pazienti affetti da IBS che non siano affetti appunto da IBS refrattarie.³⁰

Interessante è la proposta di utilizzo integrato dell'ipnosi con l'ecografia che si sta sperimentando presso l'ospedale Brotzu di Cagliari.

Secondo il Dott. Danilo Sirigu, ideatore della metodica, è possibile trasformare il “contatto tattile della mano sull'addome” proposta dal GHT, con il contatto visivo delle anse intestinali evocabile con l'ecografia nel momento in cui le immagini dell'ecografia vengono proiettate su uno schermo davanti al paziente.

L'incontro dell'immagine simbolica indotta dalla suggestione ipnotica con l'immagine reale del proprio corpo permette di far riverberare sugli organi visualizzati ecograficamente e sull'intero organismo, tutta la cascata emozionale e psiconeuroendocrinoimmunologica che sostiene la complessa fenomenologia dell'ipnosi medica terapeutica.

Inoltre, guardare i propri organi addominali, in particolare le anse intestinali attraverso l'ecografia, in uno stato mentale modificato come nella trance ipnotica, permette di costruire una nuova e stabile Rappresentazione Corporea.

Questo percorso terapeutico è stato definito G.U.S.I.H.T. (Gut Ultra Sound Imaging Hypno Therapy) e rappresenta un'evoluzione del GHT proposto da Whorwell.

Il lavoro del Dott. Sirigu e dei suoi collaboratori è stato oggetto di una presentazione al 20° Congresso Mondiale di Ipnosi svolto a Parigi dal 26 al 29 Agosto 2015.

Lo scopo dello studio era di valutare l'efficacia terapeutica dell'ipnosi clinica associata all'ecografia per il trattamento della sindrome dell'intestino irritabile (IBS). Lo studio non randomizzato ha incluso 10 pazienti (9 donne e 1 maschio, di età compresa tra 22 e 56 anni) affetti da IBS, che sono stati sottoposti all'ipnosi clinica combinata con la visualizzazione ecografica (1 sessione di 2 ore alla settimana per 4 mesi). La valutazione dell'efficacia del trattamento è stata valutata attraverso la valutazione dei sintomi (dolore, gonfiore, transito intestinale e la loro interferenza con la qualità della vita prima e dopo il trattamento. L'efficacia del trattamento è stata confrontata con due gruppi di controllo storici: un gruppo di pazienti trattati solo con ipnosi senza la combinazione con l'ecografia e un altro gruppo di pazienti trattati con terapia farmacologica convenzionale. Nonostante il piccolo campione, i risultati hanno mostrato un miglioramento nei pazienti trattati da ipnosi - ultrasuoni rispetto ai controlli, in particolare rispetto al trattamento farmacologico. Il trattamento ipnosi-ecografia si è rivelato utile nel controllo e nella risoluzione dei sintomi di IBS, in particolare sul sintomo dolore e sul miglioramento della qualità della vita dei pazienti affetti da IBS.³¹

4) DISCUSSIONE

4.1 DESCRIZIONE DEGLI STUDI INCLUSI

L'analisi della letteratura scientifica dal 2000 a tutt'oggi, ha significato il poter verificare certe ipotesi terapeutiche derivanti da studi precedenti sulla superiorità del trattamento mediante ipnosi della sindrome dell'intestino irritabile versus terapia standard e/o placebo, in assenza di effetti collaterali. Per lo più sono state oggetto di studio le forme gravi di IBS o refrattarie o mal rispondenti alla terapia convenzionale. I tassi di successo globale spaziano dal 50% al 90% in molti studi 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 della vita, mostrando come questa terapia agisca a più livelli nella complessa relazione intestino-cervello.³⁷ Numerosi lavori segnalano come il miglioramento tenda a persistere nel tempo, quelli meno numerosi ma di maggior peso scientifico dimostrano che l'ipnoterapia nel miglioramento dei sintomi gastrointestinali dei pazienti con IBS ha beneficio a breve termine.

Lo scopo del nostro approccio è stato quello di evitare che studi rilevanti ma pubblicati su riviste difficili da ottenere non venissero trascurati ed i loro risultati non considerati ma i limiti del tipo di letteratura a disposizione sono comunque molti. Innanzitutto, come in altri campi della scienza, esiste il fenomeno del publication bias, per cui gli editori, i ricercatori stessi, quando i risultati negano un fenomeno, tendono a non pubblicare lo studio. In questo modo le osservazioni positive sono sovrastimate. Inoltre alcuni studi possono avere carenze metodologiche come " scarsa numerosità del campione", che rappresenta un limite per le valutazioni statistiche, la "non ordinata pianificazione dei criteri di inclusione", "l'assenza di gruppi di controllo", "la scorretta o assente randomizzazione" etc. 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 sintomi fisici ed ancor più i sintomi psicologici.³⁸ Inoltre per scegliere un trattamento psicologico che sia il più indicato nelle FGDIs non si può non tenere conto della reperibilità e della competenza nella disciplina dei terapeuti locali.

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.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Agrawal A, Whorwell PJ. Sindrome dell'intestino irritabile: diagnosi e gestione. *BMJ*. 2006; 332 : 280-283. [Articolo libero di PMC] [PubMed]
- 2) Bueno L. et al: Mediators and pharmacology of visceral sensitivity: from basic to clinical investigations. *Gastroenterology* 112:1714, 1997
- 3) Hasler W.L. Owyang C: Irritable bowel syndrome, in *Textbook of Gastroenterology*, 4th ed, T Yamada (ed). Philadelphia, Lippincott Williams &Wilkins, 2003, pp 1817-1842
- 4) Jackson J.L. et al: Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: A meta-analysis. *Am J Med* 1082:65, 2000
- 5) Spiller R.C. et al: Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome, *Gut* 47:804, 2000
- 6) Merzt H.: Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 349:2136, 2003
- 7) American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 112:2118. 1997
- Talley NJ: Evaluation of drug treatment for irritable bowel syndrome. *Br J Clin Pharmacol* 56:362, 2003
- 8) Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. La revisione tecnica di AGA sulla sindrome dell'intestino irritabile. *Gastroenterologia*. 2002; 123 : 2108-2131. [PubMed]
- 9) Lackner JM, Mesmer C, Morley S, Dowzer C, Hamilton S. Trattamenti psicologici per la sindrome dell'intestino irritabile: una revisione sistematica e meta-analisi. *J Consult Clin Psychol*. 2004; 72 : 1100-1113. [PubMed]
- 10) Whorwell P.J., Prior A, Faragher EB. Controlled trial of hypnotherapy in the treatment of severe refractory irritable bowel syndrome. *The Lancet* 1984;2:1232-4
- 11) Gonsalkorale WM, Miller V, Afzal A, Whorwell PJ. Benefici a lungo termine dell'ipnoterapia per la sindrome dell'intestino irritabile. *Intestino*. 2003; 52 : 1623-1629. [Articolo libero di PMC] [PubMed]
- 12) Flammer E., Aladdin A, The efficacy of hypnotherapy in the treatment of psychosomatic disorder: meta-analytical evidence. *Int J Clin Exp Hypn* 2007; 55:251-274
- 13) Shenefelt P.D. Hypnosis in dermatology, *Arch Dermatol* 2000; 136: 393-399
- 14) Erickson M. Opere. Astrolabio -Ubal dini Editore, Roma 1983

- 15)** Iannini R., Trattato di Ipnosi, E.Casiglia pag 533
- 16)** Wilson S, Maddison T, Roberts L, Greenfield S, Singh S, Birmingham IBS Group di ricerca Revisione sistematica: l'efficacia dell'ipnoterapia nella gestione della sindrome dell'intestino irritabile. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24 : 769-780. [PubMed]
- 17)** Webb AN, Kukuruzovic RH, Catto-Smith AG, Sawyer SM. Ipnoterapia per il trattamento della sindrome dell'intestino irritabile. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (4): CD005110. [PubMed]
- 18)** Centro Nazionale Collaborativo per l'Infermieristica e la Sostegno Assistenza (UK) Sindrome dell'intestino irritabile negli adulti: diagnosi e gestione della sindrome dell'intestino irritabile nell'assistenza primaria. Londra: Royal College of Nursing (Regno Unito); 2008. [PubMed]
- 19)** Lindfors P, Unge P, Arvidsson P, et al. Gli effetti dell'ipnoterapia intestinale su IBS in diverse situazioni cliniche sono risultati da due studi randomizzati e controllati. *Am J Gastroenterolo.* 2012; 107 : 276-285. [PubMed]
- 20)** Moser G, Trägner S, Gajowniczek EE, et al. Il successo a lungo termine dell'ipnosi di gruppo diretta da GUT per i pazienti con sindrome da intestino irritabile refrattario: un trial controllato randomizzato. *Am J Gastroenterolo.* 2013; 108 : 602-609. [PubMed]
- 21)** Galovski T.E., Blanchard EB. The treatment of irritable bowel syndrome with hypnotherapy. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 1998;23:219-232
- 22)** Harvey,R. P,Hinton,R. A.,Gunary,R. M., &Barry,R. E.(1989).Individualandgroup hypnotherapyintreatmentofrefractory irritable bowel syndrome.*TheLancet*,424-425.
- 23)** Palsson O.S., Turner M.J., Johnson D.A., Burnett C.K., Whitehead W.E. Hypnosis treatment for severe irritable bowel syndrome:investigation of mechanism and effects on symptoms. *Dig Dis Sci* 2002;47:2605-2614.
- 24)** Simren M., Ringstrom G,Björnsson E.S. et al. Treatment with hypnotherapy reduces the sensory and motor component of gatrocolonic response in irritable bowel syndrome *Psychosom Med* 2004; 66:233
- 25)** Roberts L, Wilson S, Singh S, Rolfe A, Greenfield S, Gut-directed hypnotherapy for irritable bowel syndrome: piloting a primary carebased randomized controlled trial. *Br J Gen Pract* 2006; 56:115-121
- 26)** The Cochrane Collaboration Hypnotherapy for treatment of irritable bowel syndrome (Review) 1 copyright 2008. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
- 27)** Miller V., Caruthers H.R., Morris J. et al. Hypnotherapy for irritable bowel syndrome: an audit of one thousand adult patients, *Aliment Pharmacol There* 2015;41:844-855

- 28)** Lewis SJ, Heaton KW. Scala a forma di sgabello come guida utile per il tempo di transito intestinale. *Scand J Gastroenterol*. 1997; 32 : 920-924. [PubMed]
- 29)** Gonsalkorale WM, Toner BB, Whorwell PJ. Cambiamento cognitivo nei pazienti sottoposti a ipnoterapia per sindrome irritabile dell'intestino. *J Psychosom Res*. 2004; 56 : 271-278. [PubMed]
- 30)** Han Hee Lee,¹ Yoon Young Choi,² and Myung-Gyu Choi¹. The Efficacy of Hypnotherapy in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis
- 31)** Danilo Sirigu, L'ipnosi clinica come mezzo di accesso al network psiconeuroendocrinoimmunitario: applicazioni in ambito ospedaliero. 2016; *pneireview*, Rivista della Società Italiana di Psiconeuroendocrinoimmunologia.
- 32)** Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Muller-Lissner SA. Disturbi dell'intestino funzionale e dolore addominale funzionale. *Intestino*. 1999; 45 (suppl 2): II43-II47. [Articolo libero di PMC] [PubMed]
- 33)** Karabulut GS, Beşer OF, Erginöz E, Kutlu T, Cokuğraş FÇ, Erkan T. L'incidenza della sindrome dell'intestino irritabile nei bambini che utilizzano i criteri di Roma III e l'effetto del trattamento trimebutico. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013; 19 : 90-93. [Articolo libero di PMC] [PubMed]
- 34)** Whitehead WE, Burnett CK, Cook EW, 3 °, E. Taub E. Impatto della sindrome dell'intestino irritabile sulla qualità della vita. *Dig Dis Sci*. 1996; 41 : 2248-2253. [PubMed]
- 35)** Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, Naliboff B, Mayer EA. L'impatto della sindrome dell'intestino irritabile sulla qualità della vita relativa alla salute. *Gastroenterologia*. 2000; 119 : 654-660. [PubMed]
- 36)** Quartero AO, Meineche-Schmidt V, Muris J, Rubin G, de Wit N. Agenti bulking, farmaci antispasmodici e antidepressivi per il trattamento della sindrome dell'intestino irritabile. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (2): CD003460. [PubMed]
- 37)** Francis CY, Whorwell PJ. Bran e sindrome dell'intestino irritabile: tempo di riesame. *Lancetta*. 1994; 344 : 39-40. [PubMed]
- 38)** Poynard T, Naveau S, Mory B, Chaput JC. Meta-analisi dei rilassanti muscolari lisci nel trattamento della sindrome dell'intestino irritabile. *Aliment Pharmacol Ther*. 1994; 8 : 499-510. [PubMed]
- 39)** Harvey RF, Hinton RA, Gunary RM, Barry RE. Individuale e gruppo ipnoterapia nel trattamento della sindrome da intestino irritabile refrattario. *Lancetta*. 1989; 1 : 424-425. [PubMed]

- 40)** Houghton LA, Heyman DJ, Whorwell PJ. Sintomatologia, qualità della vita e caratteristiche economiche della sindrome dell'intestino irritabile - l'effetto dell'ipnoterapia. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996; 10 : 91-95. [PubMed]
- 41).** Gonsalkorale WM, Houghton LA, Whorwell PJ. Ipnoterapia nella sindrome dell'intestino irritabile: una revisione su larga scala di un servizio clinico con l'esame di fattori che influenzano la capacità di risposta. *Am J Gastroenterolo.* 2002; 97 : 954-961. [PubMed]
- 42)** Higgins JPT, Green S. Cochrane per una revisione sistematica degli interventi: versione 5.1.0. 2011 Disponibile da URL: <http://www.cochrane-handbook.org> (accessibile il 26 gennaio, 2014).
- 43)** Cohen J. *Analisi statistica del potere delle scienze comportamentali.* Secondo ed. Hillsdale (NJ): Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
- 44)** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, DG Altman. Elementi di segnalazione preferiti per revisioni sistematiche e meta-analisi: l'istruzione PRISMA. *Ann Intern Med.* 2009; 151 : 264-269. [PubMed]
- 45)** Vlieger AM, Menko-Frankenhuis C, Wolfkamp SC, Tromp E, Benninga MA. Ipnoterapia per bambini con dolore addominale funzionale o sindrome da intestino irritabile: un trial controllato randomizzato. *Gastroenterologia.* 2007; 133 : 1430-1436. [PubMed]
- 46)** Hahn BA, Kirchdoerfer LJ, Fullerton S, Mayer E. Valutazione di un nuovo questionario sulla qualità della vita per i pazienti con sindrome dell'intestino irritabile. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997; 11 : 547-552. [PubMed]
- 47)** Longstreth GF, Bolus R, Naliboff B, et al. Impatto della sindrome dell'intestino irritabile sulla vita dei pazienti: sviluppo e documentazione psicometrica di una misura specifica della malattia da utilizzare negli studi clinici. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 17 : 411-420. [PubMed]
- 48)** Rainville P, Duncan GH, Prezzo DD, Carrier B, Bushnell MC. Il dolore influenza codificato nel cingolo umano anteriore, ma non corteccia somatosensoriale. *Scienza.* 1997; 277 : 968-971. [PubMed]
- 49)** Lea R, Houghton LA, Calvert EL, et al. L'ipnoterapia focalizzata sul gut normalizza la sensibilità rettale disordinata nei pazienti con sindrome dell'intestino irritabile. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17 : 635-642. [PubMed]