

**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**

**IL DOLORE CRONICO VISCERALE DI ORIGINE FUNZIONALE E IL COLON  
IRRITABILE. Basi neuro-biologiche e applicazione della terapia ipnotica.**

**Candidato: Dr.ssa Nadia Piazza**

**Relatore : Dr.ssa Milena Muro**

## **IL DOLORE CRONICO VISCERALE DI ORIGINE FUNZIONALE E IL COLON IRRITABILE. Basi neuro-biologiche e applicazione della terapia ipnotica.**

Il dolore cronico addominale di origine funzionale o "Chronic Abdominal Pain Syndrome" (CAPS) è una condizione caratterizzata da dolore addominale continuo, sub-continuo o ricorrente spesso di entità severa e non in relazione alle funzioni gastrointestinali ( pasto , evacuazione ecc). E' causa di ridotta funzionalità in diverse sfere della vita di relazione come l'ambito lavorativo, intimo, sociale e del tempo libero, familiare e assistenziale nei propri e altrui confronti. La definizione di cronicità prevede una durata di almeno sei mesi e ,come altri disturbi funzionali gastrointestinali, non può essere spiegato da alterazioni strutturali o metaboliche rilevabili con gli attuali strumenti d'indagine diagnostica. Il dolore addominale in sé può essere attribuito a, o prodotto da, organi al di fuori dell'apparato digerente come l'apparato urinario o ginecologico tanto che per una corretta diagnosi di CAPS ogni anomalia a carico di questi apparati deve essere preventivamente esclusa. I pazienti con CAPS solitamente vanno incontro a talora multipli, e perlopiù inutili, interventi chirurgici nel sospetto di una sindrome aderenziale (1) che può, da parte sua, essere sì causa di sintomi ostruttivi o sub occlusivi, ma di CAPS (2). Nelle situazioni di origine centrale vi è una netta predominanza del dolore su qualunque altra manifestazione gastrointestinale come il colon irritabile (IBS) o la dispepsia funzionale (FD) essendo poco o per nulla correlato con eventi fisiologici come il pasto o la funzione dell'alvo. Può tuttavia rappresentare una manifestazione al limite estremo di severità dello spettro dell' IBS dove dominano i problemi psico-sociali e l'ipersensibilità viscerale. E' distinguibile dal dolore pelvico cronico per la sua diversa localizzazione e dall'emicrania addominale per l'assenza di ciclicità. Il dolore della CAPS può essere di natura colica, così come nell'IBS ma tende a essere più prolungato e diffuso. Un altro carattere distintivo, soprattutto nei confronti di un dolore legato a fatti chirurgici precedenti, è che molto frequentemente è descritto come urente e di difficile trattamento (3). Può essere associato ad altre spiacevoli manifestazioni somatiche come la fibromialgia o la sindrome della fatica cronica. Anche se non fanno parte dei criteri diagnostici, le comorbidità psicologiche sono comuni nei pazienti che hanno sintomi di lunga data, sono ulteriore fonte di comportamenti legati alla cronicità del sintomo e finiscono per rappresentare una dominante nella vita dei pazienti (3).

## **EPIDEMIOLOGIA**

La CAPS è considerata una manifestazione funzionale meno frequente rispetto ad altre come la pirosi funzionale, l' IBS o la FD essendo la prevalenza variabile fra 0.5 % e il 2.1 % (4-5). Sembra essere da 1.5 a 2 volte più frequente nel sesso femminile e raggiunge il picco nella quarta decade di vita per poi decrescere con l'età (6). Circa l'80 % dei pazienti ha consultato un medico e il 50 % lo ha fatto da 1 a 3 volte l'anno specificatamente per il dolore addominale ( 4,7). Questa percentuale è quattro volte maggiore rispetto alla popolazione generale. In uno studio inglese i pazienti con CAPS hanno effettuato mediamente 5.7 visite mediche, 6.4 esami endoscopici o di imaging e 2.7 interventi chirurgici ( soprattutto isterectomia e laparotomie esplorative) in un periodo di 7 anni (8). In uno studio USA i pazienti con CAPS hanno in media perso 11.8 giornate di lavoro nell' anno precedente ( 3 volte di più dei soggetti normali) e palesavano difficoltà a recarsi al lavoro nell' 11.2 % dei casi ( circa 3 volte più della media normale) (4).

## **FISIOPATOLOGIA**

La biologia della CAPS è verosimilmente simile a quella di altre sindromi caratterizzate da dolore viscerale cronico come IBS, FD e cistite interstiziale, ma il dolore non può essere facilmente categorizzato come neuropatico o infiammatorio. Piuttosto esiste un'alterata modulazione e dimensione motivazionale al dolore sia nella genesi che nel perpetuarsi del CAPS.

### **Alterata modulazione centrale del dolore nelle sindromi gastrointestinali funzionali : il modello del colon irritabile e della dispepsia funzionale**

Il cervello riceve input enterocettivi dai visceri che poi si combinano con altre informazioni sensoriali, cognitive ed emozionali per arrivare a un'interpretazione cosciente a livello della parte anteriore dell'insula. Gli studi di neuroimaging nell'IBS sono suggestivi della presenza di anomalie dell'elaborazione centrale del dolore con alterazioni funzionali e strutturali nelle regioni modulatorie della sensibilità ( medio giro del cingolo, insula, corteccia somato-sensitiva e talamo) , dell'eccitamento emozionale ( giro del cingolo anteriore e amigdala) e delle regioni della corteccia prefrontale. L'azione di queste strutture sulle vie discendenti che modulano il dolore nel midollo allungato può portare ad una percezione esaltata sia nei confronti di stimoli nocivi che innocui. Questo modello è ulteriormente rafforzato da dati sperimentali che dimostrano un anomalo pattern di attivazione

cerebrale nella fase anticipatoria rispetto allo stimolo doloroso sperimentalmente somministrato (9). Un elemento che distingue il CPS dall'IBS e dalla FD è che il dolore è relativamente costante e non associato a pasto o defecazione suggerendo che, a differenza di queste sindromi funzionali, l'input viscerale fasico fisiologico gioca un minor ruolo nella genesi della CAPS. Queste considerazioni, unitamente alla buona risposta a basse dosi di triciclici mettono in dubbio che i pazienti con CAPS abbiano un disturbo neuropatico periferico a livello intestinale. Sfortunatamente, né la dimostrata espansione delle aree di percezione centrale del dolore, né la buona risposta ai triciclici (che comunque hanno anche un effetto antidolorifico periferico) possono avallare definitivamente questa ipotesi. Di fatto, anche in conseguenza di uno stimolo periferico, una volta stabilitasi un'ipersensibilità centrale, il sintomo si può mantenere anche in assenza di una persistente anomala stimolazione periferica o peggiorare per stimolo minimi (10). Poiché nella CAPS non è riconosciuto nessun fattore trigger iniziale e i fattori di rischio sembrano prevalentemente di ordine psicosociale, si presume che processi centrali come la modulazione discendente del dolore siano i maggiori responsabili della cronicità della sindrome (11)

### **Alterazioni anatomiche delle strutture cerebrali nel dolore cronico**

Alterazioni di strutture cerebrali sono state descritte in vari disturbi dolorosi viscerali o somatici. Nelle donne con intestino irritabile si osservano un aumento di spessore della corteccia somato-sensitiva e una riduzione di spessore nelle aree deputate all'elaborazione del dolore come insula e giro del cingolo anteriore (12). La gravità clinica dell'IBS è stata negativamente correlata allo spessore della corteccia del giro del cingolo suggerendo un ruolo della minor densità neuronale nella genesi dei sintomi. Usando un altro parametro quantitativo come il volume della sostanza grigia, i pazienti con IBS mostrano volumi ridotti in varie regioni come amigdala, insula, giro del cingolo e midollo allungato e nei confronti di tali alterazioni sembrano giocare un ruolo eventi traumatici nella fase precoce della vita (13). Anche nei pazienti con FD si notano simili modificazioni a carico dell'insula e della corteccia prefrontale (14). Il ruolo delle alterazioni strutturali nel dolore funzionale non è chiaro essendo il dibattito incentrato sul fatto che questi danni siano fattori di rischio pre-esistenti o effetti del dolore cronico stesso. La cronicità dei sintomi può considerarsi un indicatore indiretto di danno strutturale.

## **Fattori di rischio genetici e ambientali nel CAPS**

Sia modelli animali sia studi sull'uomo suggeriscono che la genetica giochi un ruolo importante nella predisposizione al dolore cronico. Si considera verosimile che tale predisposizione origini da una combinazione di fattori genetici, ambientali e comportamentali. Alcuni dati preliminari suggeriscono che siano coinvolti geni che controllano il re-uptake della serotonina, la funzione della barriera mucosa intestinale, la produzione di citochine pro e anti-infiammatorie. Evidenze cliniche e pre-cliniche suggeriscono che vi sia una forte associazione fra eventi traumatici precoci nella vita o fattori stressogeni in ambito psicosociale e l'insorgenza di dolore nei disturbi funzionali dell'apparato digerente (15,16). La combinazione di elementi genetici, comportamentali acquisiti, eventi avversi precoci della vita e situazioni di stress nell'età adulta possano influenzare, in parte, l'efficienza dei sistemi endogeni di controllo del dolore e quindi favorire l'insorgenza del CAPS. Fattori psicologici possono amplificare la percezione del dolore, lasciando spazio all'impiego di interventi di tipo psicosociale nella gestione del CAPS. Un esempio è rappresentato dall'influenza di ansia e depressione sulla percezione del dolore lombare (17) e una storia di eventi traumatici influenza negativamente l'esperienza del dolore, delle capacità di *coping* e la relazione medico – paziente (18). Infine, vi sono robusti dati empirici che mettono in relazione il dolore con la tendenza al "catastrofismo" (19), con i comportamenti di evitamento della paura (20), con la diminuita sensazione di auto efficienza (21), con la riduzione della percezione di efficace controllo (22) e con atteggiamenti di passività nei confronti del dolore (23).

## **L'ASSE CEREBRO- INTESTINALE NEL DOLORE ADDOMINALE**

L'interazione bi-direzionale fra cervello e intestino gioca un ruolo importante nella regolazione di molte funzioni vitali sia nel soggetto sano che malato. In condizioni di salute l'interazione fra cervello e intestino ha importanza cruciale nei processi digestivi (incluso il senso di fame e la regolazione dell'apporto di cibo), nella modulazione del sistema immunitario associato all'apparato digerente e nell'equilibrio complessivo dello stato fisico ed emozionale dell'organismo (es. sonno, stress, ansia) con marcate influenze sul tratto gastrointestinale (24). In condizioni patologiche, un'alterata comunicazione fra periferia viscerale e centri nervosi è probabilmente alla base del dolore addominale cronico associato alle disfunzioni gastrointestinali. Le ricerche degli ultimi quindici anni hanno prodotto

significativi avanzamenti nella conoscenza della fisiopatologia del colon irritabile (IBS) (25) e in minor misura, della dispepsia funzionale (FD) (26-27). Tuttavia rimane ancora non del tutto svelato il preciso meccanismo alla base della generazione dei sintomi in queste patologie come in altre meno comuni come il dolore toracico o la pirosi funzionale. C'è un crescente consenso sulla nozione che le varie manifestazioni cliniche del dolore addominale (incluse comorbidità extraintestinali) siano inquadrabili in una complessa interazione fra eventi che accadono nel lume intestinale (es. la composizione del microbiota) e la loro relazione con la permeabilità della barriera intestinale, il funzionamento del sistema nervoso enterico (SNE) e la comunicazione con il sistema nervoso centrale (SNC). La conseguenza è un'alterazione nella sensibilità, della motilità, dello stato dell'umore e affettivo e, in alcune circostanze, nel sistema immunitario (28).

### **L'ASSE CEREBRO INTESTINALE COME SISTEMA GERARCHICO NEI RIFLESSI OMEOSTATICI**

Segnali riguardanti dal lume dell'intestino sono veicolati al SNC attraverso diverse vie nervose viscerali (29). Riflessi omeostatici che generano appropriate risposte intestinali a segnali afferenti sia normali che patologici, avvengono nel SNE, nel midollo spinale, nei nuclei pontini e nelle aree del sistema limbico (30). Attraverso questi riflessi l'input afferente viscerale vagale, esercita un controllo importante su funzioni molto diverse fra loro come l'emozione, il dolore, la sazietà e la risposta immunitaria (31-33). Se è vero che i riflessi a livello del SNE regolano funzioni di base del tratto gastrointestinale come peristalsi, secrezione e flusso sanguigno, la coordinazione della funzione intestinale con il complessivo stato di omeostasi dell'organismo richiede una stretta e continua comunicazione fra SNC e apparato digerente. Gli impulsi cortico – limbici discendenti possono regolare il tipo e l'entità di questi riflessi, imporre diversi pattern di risposta sui circuiti a valle e modulare la trasmissione del dolore viscerale (34). Questa modulazione discendente può subire influenze cognitive ed emozionali o, in risposta a stimoli ambientali, annullare funzioni riflesse locali durante il sonno, nel contesto di stressogeni ambientali o durante forti stati emozionali come la paura o la rabbia.

### **LA PERCEZIONE DELLE ATTIVITA' ALL'INTERNO DELL'ASSE CEREBRO – INTESTINALE**

Per quanto la gran maggioranza degli input omeostatici afferenti dall'intestino al SNC non sia percepita a livello conscio nei soggetti sani, esistono meccanismi

adattativi sia periferici che centrali che esaltano ( o in altri casi deprimono) la percezione degli stimoli viscerali . Ad esempio, l'irritazione acuta di un tessuto, l'infiammazione o un trauma sono tipicamente associati con la sensibilizzazione delle vie afferenti periferiche , dei circuiti spinali e spino – bulbari che possono sfociare in una spesso transitoria, ma talora prolungata, amplificazione delle afferenze sensitive come dimostrato in modelli pre-clinici (29). Allo stesso modo si è dimostrato che diverse tipologie di stress regolano le risposte viscerali al dolore nei modelli animali (35) e condizioni di stress prolungato aumentano la gravità dei sintomi nei disturbi funzionali dell'apparato digerente (36). Vi sono molteplici meccanismi nel contesto dell'asse cerebro intestinale che in modo tonico o fasico aumentano o inibiscono la sensibilità delle vie viscerali afferenti (34) e la risposta dei riflessi omeostatici.

### **LE SINDROMI FUNZIONALI GASTROINTESTINALI E LA LORO RELAZIONE CON ALTRE CONDIZIONI DI DOLORE CRONICO**

L'IBS, la FD e il dolore toracico funzionale (FCP) sono caratterizzati da dolore /discomfort cronicamente ricorrenti. I sintomi sono riferiti all'addome inferiore nel caso dell'IBS, all'epigastrio nel caso della FD e in sede retrosternale nell' FCP. Nell' IBS and FD, il dolore e il discomfort sono associati con sintomi non dolorosi come alterazioni dell'alvo , la nausea e il vomito che possono a loro volta dare origine a modificazioni del transito ,della secrezione e del bilancio elettrolitico. La sindrome del dolore addominale funzionale o altrimenti definito "*centrally mediated* " (CAPS) si differenzia dalle altre sindromi perché il dolore è continuo o sub continuo e, come già detto, non è associato alle funzioni fisiologiche come il pasto o la defecazione ( 37). Al contrario delle malattie organiche, in assenza di marcatori biologici di patologia, la diagnosi di questi disordini si basa puramente su criteri clinici. Tuttavia alcune considerazioni mettono in dubbio l'esistenza di singole categorie così ben distinte fra loro.

1. Vi è una consistente sovrapposizione nell'ambito di tutte le sindromi funzionali caratterizzate da dolore addominale all'atto della diagnosi ed è comune assistere, nel tempo, a transizioni da una forma all'altra (38).
2. Sintomi simili sono riportati in sottogruppi di pazienti con patologie organiche come la gastroparesi, la celiachia o le malattie infiammatorie intestinali.

3. I sintomi delle forme funzionali possono costituire manifestazioni di disagi psicologici o patologie psichiatriche, in particolare la nevrosi d'ansia, il dolore somatomorfo, l'ipocondria e la depressione.

4. Vi è una considerevole associazione fra le sindromi dolorose gastrointestinali e altri tipi di dolore persistente come la sindrome della vescica dolorosa / cistite interstiziale, i disordini dell'articolazione temporo mandibolare e la fibromialgia.

5. Le sottopopolazioni dei pazienti con qualsiasi stato di dolore cronico addominale (così come la maggioranza di altre sindromi da dolore persistente) condividono alcuni caratteri o fattori predisponenti come il sesso femminile, la particolare sensibilità a fatti stressogeni, una storia di eventi avversi precoci della vita e la buona risposta a farmaci ad azione centrale (39). Nonostante una prognosi benigna, almeno *quoad vitam*, nei disturbi funzionali gastrointestinali la qualità di vita è generalmente e talora pesantemente influenzata in senso negativo, spesso in misura maggiore rispetto a molte malattie organiche (40).

### **ALTERAZIONI DOCUMENTATE A LIVELLO PERIFERICO E CENTRALE A CARICO DELL'ASSE CEREBRO – INTESTINALE NELLE SINDROMI FUNZIONALI GASTROINTESTINALI**

La maggioranza degli studi biologici mirati alla comprensione dei meccanismi che sottendono al dolore addominale cronico sono stati condotti su pazienti con IBS e, in misura minore, su pazienti con FD (27). I dati qui riportati riguardano pertanto i pazienti con IBS.

#### **ANOMALIE ORGANO – SPECIFICHE PERIFERICHE**

**Sensibilizzazione delle vie afferenti sensitive**— In base agli studi pre-clinici nelle condizioni flogistiche acute dell'intestino si può ipotizzare che le modificazioni indotte a livello epiteliale dall'infiammazione acuta associata ad infezioni risulti in una sensibilizzazione centrale e periferica che porta all'iperalgia(41). Generalmente la sensibilizzazione periferica è transitoria e le capacità di risposta delle afferenze primarie ritornano nella norma dopo la completa risoluzione dell'infiammazione. Nell'uomo tale meccanismo non è ancora dimostrato. Dati istopatologici su biopsie in pazienti con IBS suggeriscono un rimodellamento neuro plastico a livello mucosale (42). Tali trasformazioni neuroplastiche possono



modificare le capacità di risposta delle afferenze primarie, incluse le terminazioni nervose spinali e vagali sottoepiteliali (43). Queste modificazioni possono influenzare la risposta agli stimoli viscerali e alterare il rilascio di neuro-peptidi dalle terminazioni stesse con una conseguente infiammazione di origine neurogena. Per quanto informazioni simili non siano disponibili nell'uomo, è plausibile che almeno in sottogruppi di pazienti possano realizzarsi sensibilizzazioni periferiche intermittenti dei neuroni primari afferenti responsabili delle fasi acute di dolore addominale o pelvico.

**Infezioni e microbiota** — Particolarmente di attualità, anche se da tempo ipotizzata, è un'eziologia microbica delle sindromi dolorose croniche addominali, inclusi la relazione *Helicobacter Pylori* - FD e l'IBS post-infettivo. Il microbiota umano è un organismo vivente complesso composto da organismi unicellulari rappresentati soprattutto da batteri, ma anche da archee, virus (batteriofagi), protozoi e cellule eucariote come i lieviti. Si stima che il numero di cellule del microbiota sia 10 volte superiore al numero di cellule che compongono il nostro organismo (44) e il numero di geni (il microbioma) sia superiore a 3 milioni (45) cioè 100 volte maggiore rispetto a quello del nostro genoma (46). 17 famiglie, 50 generi e più di mille specie di batteri sono stati identificati nell'intestino umano con variazioni inter-individuali e modificazioni nel corso della vita indotte da fattori dietetici, ambientali, farmaci e stress. Nel soggetto sano il microbiota interagisce in modo mutualistico con il proprio ospite modulando diverse funzioni fisiologiche come lo sviluppo dell'intestino stesso (47), i processi digestivi e di assorbimento (48-49), lo sviluppo del sistema immunitario intestinale (50-52), la resistenza a germi patogeni (53-54), il controllo metabolico energetico e lipidico (48-49), lo sviluppo e la funzionalità cerebrale. Una condizione di disbiosi può causare una rottura di questo equilibrio ed essere un cofattore nella genesi di molte condizioni morbose intestinali ed extraintestinali. Una quota significativa dei cataboliti circolanti deriva dal microbiota (55-59) e la sua composizione influenza il profilo metabolico di organi distanti come il cervello (60). Ancora, vi è il rilascio di fattori che hanno come bersaglio sistemi neuronali specifici dell'asse cerebro - intestinale generando neurotrasmettitori e neuromodulatori come dopamina, noradrenalina, acetilcolina e acido gamma-aminobutirrico (GABA) (61-65). Il contatto diretto di certi probiotici come il *Lactobacillus acidophilus* con le cellule epiteliali induce l'espressione a livello intestinale di recettori degli oppioidi e dei cannabinoidi contribuendo alla modulazione e controllo del dolore viscerale (66). Infine, il microbiota umano produce una significativa quota di gas come anidride carbonica, idrogeno, metano

e acido solfidrico . Poiché quest'ultimo è stato recentemente riconosciuto come neuromodulatore/ neurotrasmettitore in grado di regolare infiammazione e sensibilità viscerale (67-71), è ipotizzabile che il microbiota intestinale abbia un ruolo significativo nella modulazione del dolore viscerale anche attraverso la produzione di tali mediatori gassosi. Per quanto nella maggior parte dei casi non sia possibile dimostrare nell'individuo malato questa relazione causale, è stimolante speculare sul fatto che l'interazione fra microbiota e organismo umano in soggetti particolarmente vulnerabili possa portare ad una risposta immune permanentemente alterata e quindi ad una cronicizzazione dei sintomi in assenza di una persistente infezione. Diversi studi hanno descritto l'insorgenza di sintomi simil- IBS dopo una documentata infezione batterica o virale del tratto gastroenterico (72). Un IBS post-infettivo si sviluppa nel 10 % circa dei soggetti con gastroenterite infettiva con maggior rischio per le donne, per le infezioni di lunga durata e la pre-esistenza di condizioni psicopatologiche (ansia, depressione, ipocondria) o difetti dello sviluppo relazionale in ambito psico – sociale. Inoltre bisogna tener presente che i sintomi simil-IBS tipicamente non insorgono in individui precedentemente asintomatici, ma piuttosto in soggetti con storia di altri sintomi somatici funzionali. In questo senso l'insorgenza di sintomi simil- IBS può in parte rappresentare una deviazione dell'attenzione da altre sintomatologie o riflettere uno stato di amplificazione centrale generalizzata (ipervigilanza) responsabile dell'aumentata percezione.

Data la complessa interazione fra il microbiota intestinale e la mucosa è ragionevole pensare, quindi, che vi sia un ruolo del microbiota nell'alterazione della funzione dell'apparato digerente e perfino nella percezione del dolore nei pazienti con IBS (73-75). L'argomento rimane comunque controverso.

**Attivazione dell'immunità mucosale** —Un altro possibile meccanismo implicato nella fisiopatologia del colon irritabile è il disturbo dell'interazione mucosale immune/neuro immune. Le alterazioni del sistema immunitario riscontrate nell'IBS non sono categorizzabili come infiammatorie in senso stretto dal momento che non si osservano né infiltrati leucocitari né uno stabile incremento locale di citochine pro – infiammatorie. Nella sensibilizzazione delle vie nervose afferenti primarie sembrano implicati l'aumentato rilascio di neuro peptidi ( sostanza P e Calcitonine Gene Related Peptide) da parte delle terminazioni nervose sensitive, come pure un aumentato rilascio di mediatori da parte dei mastociti ( istamina, serotonina e proteasi). Questi meccanismi causerebbero anche un

incremento della liberazione di Nerve Growth Factor a sua volta responsabile di modificazioni neuroplastiche e morfologiche nell'innervazione motoria e sensitiva del colon(70). Tali modificazioni giocherebbero un ruolo importante nella cronicizzazione dei sintomi a seguito della transitoria noxa iniziale. Alcuni studi sul colon irritabile hanno descritto un lieve aumento delle cellule immunitarie mucosali con persistente attivazione dell'immunità innata (72,76) più chiaramente evidenziabile nel colon irritabile post-infettivo rispetto ad altri sottotipi (76). Tuttavia, i dati riguardanti la relazione fra incremento delle cellule immunitarie e aumento delle citochine infiammatorie plasmatiche o mucosali e sulla loro relazione con i sintomi sono discordanti. Un problema è rappresentato dalla scarsa specificità della classificazione puramente su base sintomatica dell'IBS rispetto ad altre patologie dell'apparato digerente come la colite microscopica e la celiachia (77). Un'altra possibilità è che vi siano sottocategorie di pazienti con sintomatologia comune ma diversa prevalenza di attivazione immunitaria o espressione di citochine (25). L'evidenza più convincente contro un ruolo di meccanismi flogistici o immunitari è l'esito negativo dei trial terapeutici basati sull'uso del più potente anti-infiammatorio disponibile e cioè del cortisone. Infatti, per quanto gli steroidi siano stati in grado di normalizzare l'attività immunitaria mucosale, non si è osservato un contestuale miglioramento clinico (78). In ogni caso è ragionevole ipotizzare un'aberrante attivazione immunitaria alla base della generazione dei sintomi almeno in un sottogruppo di pazienti.

**Mastociti** — Gli studi sull'IBS hanno dimostrato un incremento del numero e densità dei mastociti nella sottomucosa, modificazioni dell'interazione fra questi e le terminazioni nervose oltre ad un aumento del rilascio di mediatori infiammatori (79-82). Tuttavia, modificazioni del numero e della funzione dei mastociti non sono esclusive dell'IBS e possono essere presenti in una varietà di disordini stress-relati che coinvolgono risposte neuro-immuni, come la cistite interstiziale, la sclerosi multipla, l'emicrania, l'artrite reumatoide e la dermatite atopica (83-85).I mastociti possono essere attivati a secernere mediatori chimici anche senza degranulazione, così come a rilasciare molte molecole segnale quali istamina, serotonina, corticotropin releasing factor (CRF) e proteasi. Un'alterazione di questi sistemi di segnalazione è stata ipotizzata nella fisiopatologia dell'IBS e antagonisti dei rispettivi recettori sono stati valutati in chiave terapeutica (86), peraltro con scarsi risultati. Un aspetto particolarmente interessante è la stretta vicinanza di queste cellule con le terminazioni nervose noradrenergiche, colinergiche e peptidergiche.

Un'alterazione persistente dei rapporti spaziali e funzionali fra mastociti e terminazioni nervose rappresenta una credibile base biologica del dolore addominale ricorrente. Studi pre- clinici e clinici hanno evidenziato fenomeni di degranulazione e aumento rilascio di mediatori da parte dei mastociti indotte dallo stress (87-89). Nonostante l'evidenza sperimentale convergente sul probabile ruolo dei mastociti come trasduttori fra l'organo bersaglio e il SNC nell' IBS così come in altre condizioni stress-relate ( inclusa la cistite interstiziale), tale relazione non è stata pienamente dimostrata sul piano clinico e non vi sono dati di buona qualità che la supportino in modo inequivocabile..Una possibile spiegazione può essere il fatto che i mastociti attivati, una volta avvenuta la degranulazione, perdono la possibilità di essere facilmente identificati dalle tecniche istologiche standard e che ,quindi, possa venire sottostimato il loro numero (90). Un'altra ipotesi è che non sia il numero o la densità delle cellule, quanto piuttosto la loro reattività a stimoli intestinali o nervosi centrali a rappresentare l'anomalia primaria.

**Permeabilità mucosale**— Vi sono significative evidenze di un'aumentata permeabilità della mucosa in alcuni pazienti con IBS e CAPS, per quanto il ruolo in termini patogenetici di tale anomalia in sé non sia stato dimostrato in modo chiaro come invece è avvenuto per la celiachia (91-93). Studi pre- clinici e clinici hanno permesso di distinguere diversi tipi di alterata permeabilità con variabili meccanismi molecolari e differenti fattori scatenanti fra i quali stimoli stressogeni e flogistici intestinali di varia natura (94-96) . Prodotti dei mastociti come il CRF e le proteasi sono stati ipotizzati essere in grado di modificare la permeabilità mucosale (97) e la sensibilizzazione nervosa periferica(98). Dal momento che aumenti della permeabilità intestinale sono stati rilevati anche in soggetti asintomatici, è verosimile che tale anomalia, come molte altre riscontrate a livello periferico, possa essere rilevante dal punto di vista fisiopatologico solo in un sottogruppo di pazienti e debba richiedere la presenza di altri fattori per generare una sindrome clinicamente evidente.

**Dismotilità**— Da molto tempo si ritiene che un'eccessiva e sregolata attività contrattile del tubo digerente possa essere causa di dolore addominale cronico, anche se questa impostazione non ha trovato sicure conferme. Tuttavia, per quanto riguarda la motilità del sigma,vi sono evidenze cliniche aneddotiche sia radiologiche che manometriche di un ruolo dell'attività contrattile tonica nell'origine del dolore cronico. E'ragionevole pensare che contrazioni toniche del sigma possano sensibilizzare le vie nervose afferenti causando iperalgesia , ampliamento delle aree

centrali di riferimento e risposte riflesse anormali. Il fatto che il *firing* del sistema parasimpatico sacrale nel colon distale sia un tipo di risposta ben caratterizzata a seguito di stimoli emozionali fa ritenere che siano implicati meccanismi centrali come causa probabile di queste risposte anomale (99).

## MECCANISMI CENTRALI

**Aumentata risposta allo stress**— Come noto, lo stress acuto per eventi imprevedibili è tipicamente associato a uno stato di analgesia mentre altre condizioni in cui i fattori stressogeni sono di natura più incerta e meno violenta possono condurre a stati d'iperalgia (100). Esiste una solida evidenza epidemiologica che mette in relazione l'insorgenza dei primi sintomi o l'esacerbazione di sintomi pre-esistenti di IBS con certi tipi di stressogeni psico-ambientali, e stimoli stressogeni acuti riprodotti in setting di laboratorio hanno prodotto un aumento della sensibilità viscerale (101). Di conseguenza è stata ipotizzata un'iperattività dei circuiti centrali dello stress-eccitazione (28). Numerosi dati pre-clinici e in parte clinici supportano un ruolo centrale e, in misura minore periferico, del sistema recettoriale per il CRF e CRF1 del determinismo di alcune forme d'iperalgia acuta e cronica del colon indotte dallo stress. Il sistema recettoriale CRF-CRF1 è all'origine dell'iperattività simpatica osservata nei pazienti con IBS (102) e può avere importanza anche nella regolazione dell'attività dei mastociti.

**Attivazione neuroimmune a livello spinale**— Dati da modelli pre-clinici d'iperalgia viscerale hanno messo in luce fenomeni di attivazione della neuroglia (microglia, astrociti) come un possibile meccanismo favorente la cronicità del dolore a seguito di stressogeni psicologici e infiammatori a livello periferico (103). L'attivazione gliale può condurre alla produzione di citochine come il TNF-alfa e alla ridotta espressione del trasportatore di glutammato negli astrociti che a sua volta può portare a un'aumentata concentrazione dello stesso a livello sinaptico. Entrambi i fenomeni conducono a un'aumentata espressione del recettore per il glutammato/N-metil-D-aspartato contribuendo allo sviluppo dell'ipersensibilità centrale anche in risposta a stimoli non dolorosi. Il disturbo dell'interazione spinale – neuro immune ha un ruolo ancora incerto nei pazienti con dolore persistente addomino-pelvico e non è chiaro se tale disturbo abbia un ruolo nelle fasi di riacutizzazione del dolore addominale funzionale in corso di stress o infiammazione.

**Aumentata risposta cerebrale alla distensione viscerale nell'IBS**— Nel colon irritabile sono stati dimostrati sia un coinvolgimento dei meccanismi facilitatori della sensibilità dolorifica, sia una mancanza dei meccanismi endogeni di controllo del dolore ( 104). Una metanalisi del 2010 sull'applicazione della RM funzionale ha evidenziato differenze di risposta cerebrale alla distensione pneumatica controllata del retto fra pazienti con IBS e soggetti normali (105). Per quanto sia nei normali sia nei pazienti IBS si verificasse un aumento di attività delle aree associate al processing delle informazioni sensitive, all'eccitamento emozionale e all'attenzione, nei soggetti IBS vi era una maggior attivazione dei circuiti di stress-eccitazione e solo nei pazienti si evidenziava un'attivazione delle regioni coinvolte nella modulazione del dolore. Uno studio ha mostrato come nel sesso femminile sia presente un maggior reclutamento dei circuiti emozionali nell'anticipazione di stimoli dolori viscerali noti rispetto al sesso maschile (106). Una modificazione del contesto emozionale porta ad un maggior percezione del dolore associata ad un'amplificata risposta cerebrale agli stimoli viscerali (107). Questi dati fanno ipotizzare che modificazioni nel sistema di modulazione del dolore a livello centrale giochino un ruolo primario nella fisiopatologia del dolore viscerale cronico e che la maggior prevalenza di tali disordini nelle donne sia in parte da attribuire a differenze di genere nel reclutamento dei circuiti di stress-eccitazione e modulazione endogena del dolore. Il funzionamento del circuito stress-eccitazione nell'uomo, esaminato con RM funzionale, mostra una sostanziale analogia con i circuiti dello stress correlati alla stimolazione dei recettori CRF-CRF1 nei roditori .

**Aumentata risposta cerebrale anticipatoria del dolore viscerale nell'IBS** — L'ansia e la preoccupazione nell'attesa del dolore addominale (ansia anticipatoria) giocano un ruolo importante nella severità dei sintomi (108) come pure lo gioca lo stato d'ipervigilanza in grado di sovrastimare la possibilità d'insorgenza di un sintomo considerato molto severo (catastrofismo) (40). E' stato suggerito che l'alterazione della modulazione pre-frontale dei circuiti stress-eccitazione possa coinvolgere i substrati neurobiologici che sottendono la soglia dell'ansia e il catastrofismo (109.)

**Alterazioni cerebrali strutturali nell'IBS**— Per quanto la definizione di dolore addominale funzionale escluda la presenza di alterazioni anatomiche identificabili con le tecniche disponibili, come già accennato precedentemente, vi è una crescente evidenza che tali anomalie (ad es. a carico della sostanza grigia) siano

presenti nei pazienti con diverse condizioni di dolore cronico (110) incluso l'IBS (111). Quest'ultimo è stato associato a una riduzione di densità della sostanza grigia in ampie aree cerebrali come le regioni prefrontali mediale e laterale, sedi dell'inibizione cortico-limbica. Rispetto ai controlli, nei pazienti con IBS si nota invece un aumento della sostanza grigia nelle regioni cerebrali coinvolte nel circuito stress-eccitazione. Alterazioni simili sono state descritte in altre condizioni di dolore cronico fra le quali la vulvodinia (112). L'origine di tali modificazioni è ignota, ma sono implicati fenomeni di citotossicità in relazione ad aumento dell'acido glutammico e all'apoptosi da aumentata liberazione di citochine. Queste anomalie possono essere il risultato di un'aberrante attivazione delle cellule gliali. Resta da stabilire se anche i pazienti con dolore cronico non correlato a eventi fisiologici siano affetti da deficit strutturali rilevanti nel SNC o periferico.

### **MODELLO UNITARIO DELL'ASSE CEREBRO – INTESTINALE NEL DOLORE ADDOMINALE CRONICO**

Nonostante significativi progressi compiuti negli ultimi 25 anni nella caratterizzazione dei meccanismi putativi sia periferici che centrali coinvolti nella fisiopatologia degli stati di dolore cronico, è apparso anche chiaro che non vi sia un singolo meccanismo comune a tutti i pazienti. E' verosimile che in diversi sottogruppi di pazienti si incontrino differenti pattern di alterata regolazione fra SNC e i vari organi addominali (esofago, stomaco, intestino). La suscettibilità a sviluppare il dolore addominale cronico funzionale è probabilmente dettata da interazioni genetica – ambientali in grado di alterare elementi specifici a livello neuro-viscerale (113). Se al primo esordio dei sintomi (tipicamente nell'infanzia) l'alterata regolazione è puramente funzionale e prodotta da un'anomala attività del sistema nervoso autonomo, la cronicizzazione può essere secondaria a modificazioni strutturali neuro plastiche a livello del cervello (111), del midollo spinale e dell'intestino (99). Questa impostazione di sviluppo è in linea con le osservazioni cliniche che un aumento dell'ansia o una disfunzione intestinale non dolorosa (stipsi, diarrea) in età precoce precedono spesso le manifestazioni della sindrome del dolore funzionale nell'adulto. Il cervello riceve input enterocettivi dai visceri addominali e a questi input risponde in maniera riflessa subendo l'interferenza di fattori contestuali di tipo stressogeno psicologico o fisico. Nell'individuo sano, la maggior parte di tali stimoli enterocettivi non è percepita. Tuttavia, la modulazione dell' input enterocettivo e / o della sua percezione possono essere alterate da interferenze del circuito stress – eccitazione o da input

emozioni o cognitivi che a loro volta possono modificare la percezione e il feedback sugli organi bersaglio attraverso varie vie dell' Emotional Motor System ( EMS) (114).L'EMS è un insieme di vie nervose somatiche, autonome e neuroendocrine che governano la risposta dell'organismo allo stress emozionale. Una di queste vie, il sistema nervoso autonomo, ha specificità di organo e tessuto cosicché l'alterata regolazione autonoma può colpire una parte del tratto gastrointestinale (es. lo stomaco o il sigma) e differenti tipi di cellule nel viscere (es. i mastociti o le cellule muscolari lisce) (115). Questo tipo di connessione nell'ambito dell'asse cerebro – intestinale è maggiormente indicativo di un ruolo prevalente del sistema nervoso autonomo dei meccanismi periferici già prima illustrati. Se è ipotizzabile che modificazioni acute e transitorie dell'output neurovegetativo possano causare alterazioni repentine della funzione d'organo (motilità, secrezione, flusso sanguigno, attività immunitaria), le alterazioni persistenti possono indurre cambiamenti neuro plastici sia nell'organo bersaglio sia nelle aree di ricezione a livello centrale. Le anomalie periferiche registrate nei pazienti IBS, come si è detto, possono rappresentare modificazioni EMS-indotte della popolazione cellulare immunitaria ( risposta dei mastociti) e neurale ( sensibilizzazione afferente primaria). A loro volta, queste possono alterare il feedback enterocettivo a livello cerebrale e nel tempo si può sviluppare una “ memoria enterocettiva” di condizioni sintomatiche viscerali tale da suscitare nel SNC il ricordo di esperienze di sofferenza e dolore perfino in presenza di un normale input enterocettivo. Tale memoria facilitata può essere alimentata da condizioni di stress psicosociale, dall'ansia e da modificazioni dello stato dell'umore. In sostanza, anche se ciò non è dimostrato in modo scientificamente certo, si può ipotizzare che vi siano diverse vie attraverso le quali si sviluppa il dolore addominale cronico a partire da una disregolazione dell'asse cerebro-intestinale. L'alterazione persistente dei riflessi omeostatici (sia periferici che centrali) può gradualmente condurre a modificazioni neuroplastiche e quindi alla cronicizzazione del dolore. Inoltre l'instaurarsi di una memoria enterocettiva distorta può indurre un meccanismo centrale attraverso il quale il dolore o il discomfort sono vissuti in modo patologico nel contesto di stress emozionali senza che vi siano anomalie nella percezione periferica.



## **CONCLUSIONI**

---

Negli ultimi due decenni sono stati compiuti notevoli passi avanti nella comprensione delle componenti periferiche e centrali dell'asse cerebro-intestinale. Il tradizionale concetto di un'incompatibilità fra i due modelli di eziopatogenesi (centrale o periferica) ha lasciato spazio all'idea più comprensiva che esistano multiple alterazioni funzionali e strutturali in senso bi-direzionale. Le sindromi caratterizzate da dolore addominale cronico trovano certamente origine in eventi che comunemente si manifestano già in epoca infantile o persino neonatale, la cui espressione può variare nel corso della vita. La sintomatologia iniziale è spesso differente rispetto a quella manifestata successivamente tanto che, per esempio, l'IBS e il CAPS dell'adulto possono essere preceduti da condizioni di stress fisico o psicologico nell'età infantile così come l'IBS del bambino può virare nell'adulto in dispepsia funzionale o dolore funzionale addominale. Il fatto che nello stesso paziente si possano manifestare sintomi a carico diverse regioni del tratto digerente in diversi momenti della vita è un argomento contrario all'ipotesi di un ruolo primario delle modificazioni organo – specifiche. Infine è utile ricordare ancora che queste sindromi non sono distinte sulla base di marcatori biologici ma classificate unicamente su base clinica, il che implica un'eterogeneità di sottopopolazioni con meccanismi fisiopatologici diversi e, in ipotesi, trattamenti differenziati. Vi sono talora difficoltà nel proporre in questi pazienti terapie con farmaci psicotropi, per il livello di efficacia non sempre significativo emerso nei trial clinici controllati, per l'evenienza comune di effetti indesiderati, per la relativamente lunga latenza dell'effetto terapeutico e, non ultimo, per questioni normative (farmaci non registrati per queste indicazioni). Tutto ciò rende attraenti gli approcci non farmacologici che offrono un maggior range terapeutico per la loro natura olistica, non presentano, salvo specifiche controindicazioni, effetti indesiderati e vantano un'efficacia ampiamente dimostrata dall'evidenza scientifica. L'ipnosi risponde perfettamente a questo profilo. E' una tecnica probabilmente antichissima le cui origini e applicazioni si perdono in epoche remote. Portata all'attenzione scientifica nella prima metà dell' 800 grazie soprattutto all'opera di Mesmer, Charcot, Bernheim e, successivamente Erickson, ha conosciuto vari impieghi ai quali hanno contribuito medici di diversa estrazione. Lo stato ipnotico è una condizione che il Centro Italiano di Ipnosi Clinica e Sperimentale definisce come "manifestazione plastica dell'immaginazione creativa adeguatamente orientata in una precisa rappresentazione mentale, sia autonomamente (autoipnosi), sia con l'aiuto di un operatore con il quale si è in relazione". Si tratta di una proprietà

naturale della mente umana oramai ben caratterizzata sia sul piano neurofisiologico sia del neuroimaging grazie al quale si è stati in grado di identificare le aree cerebrali ( esempio ippocampo e amigdala) coinvolte sia nell'attivazione dello stato di trance ipnotica che nell'abbandono di tale stato. Recentemente il Consiglio Generale Medico del Regno Unito ha riconosciuto questa disciplina come scienza e in campo medico ( Ipnosi Medica) le applicazioni sono tante quante sostanzialmente sono le branche della medicina clinica: dal controllo del dolore alla terapia dell'ansia, dall'aiuto al parto alla terapia dei disturbi alimentari psicogeni e molte altre. Si deve la sua diffusione in gastroenterologia inizialmente e principalmente ad opera di Peter Whorwell che la applicò con successo nel trattamento del colon irritabile e del dolore viscerale (1984). Da allora sono stati pubblicati in merito a questa frequente patologia funzionale quasi un centinaio di lavori scientifici fra i quali alcuni trial clinici randomizzati e controllati che hanno proiettato l'ipnosi nel mondo della medicina basata sull'evidenza.

## CASO CLINICO

Giulia è una ragazza di 20 anni, studentessa universitaria di lingue, affetta da rarissima forma di xantastrocitoma cerebrale disseminato diagnosticato nel 2010. La malattia si manifesta per la prima volta all'età di 14 anni con instabilità progressiva della marcia e cervicalgie notturne. La prima RM evidenzia già multiple lesioni a carico dell'encefalo, cervelletto, ipofisi e midollo spinale. Un primo intervento neurochirurgico nel 2010 esita in paralisi del VII e AVI nervo cranico di destra. Un secondo intervento di poco successivo indirizzato alle lesioni midollari determina disturbi minzionali con necessità di auto cateterismo. Sempre nel 2010 viene sottoposta ad un terzo intervento per voluminosa lesione midollare a livello di D4. Nuovo intervento nel 2012 per lesione espansiva dell'angolo ponto cerebellare sinistro. Dal punto di vista clinico, oltre ai deficit neurologici, la ragazza accusa importanti dolori agli arti inferiori difficilmente controllabili con i comuni analgesici e viene scartato un ulteriore approccio chirurgico o un trattamento radioterapico. Dal 2013 Giulia è in terapia sperimentale con vemurafenib presso l'Istitut Gustave Roussy di Parigi. Vemurafenib, farmaco antiproliferativo cellulare, presenta numerosi effetti indesiderati come maggior suscettibilità alle patologie infettive, vascolari oculari, pancreatite acuta, epatiti anche severe, fotosensibilità, dolori muscolo scheletrici come artralgie, mialgie, dolori alle estremità, danno renale acuto, epitelomi cutanei, varie reazioni da ipersensibilità. Nel 2016 sono ancora presenti, seppur stabilizzate, diverse localizzazioni della patologia neoplastica e, dal punto di vista clinico, segni di paralisi del VII e VI nervo cranico a destra, dolori al rachide, ipo – apallestesia alle gambe e piedi, emianopsia laterale destra, stipsi severa. Per quest'ultimo problema viene a visita gastroenterologica con successiva esecuzione di manometria anorettale (ipotono sfinterico, deficit di contrazione volontaria, disestesia rettale con ipersensibilità alle prime soglie, ma massimo volume tollerato piuttosto elevato con compliance aumentata) e studio dei tempi di transito intestinale (rallentamento al colon discendente e sigma). In seguito, compare diarrea attribuita a effetto indesiderato del farmaco chemioterapico e trattata con Imodium. È presente cronica anemia da deficit di ferro. Per recidiva di stipsi è rivista dal gastroenterologo che indica terapia con macrogol risultato efficace sulla stipsi, ma con induzione di diarrea. A questo punto vengono consigliati dallo specialista trattamenti preferibilmente non farmacologici di tipo riflessoterapico e/o ipnotico vista la difficoltà di modulare una funzione intestinale

con alvo alternante. In gennaio 2017 Giulia si presenta nel mio ambulatorio accompagnata dalla madre che mi espone la storia clinica. La ragazza appare completamente chiusa in se stessa con la testa reclinata, lo sguardo assente, braccia conserte sull'addome e gambe accavallate, apparentemente estranea a quanto viene raccontato dalla madre. Terminato il resoconto anamnestico, la mamma è fatta accomodare in sala d'attesa. Porto tutta l'attenzione su Giulia chiedendole se si sente confortata dall'abbraccio di quell'addome che le duole, di quell'intestino che la disturba ogni giorno e se questa è una sua postura abituale. L'attenzione di Giulia si rivolge alle braccia e con un sorriso ammette di non averci fatto caso. È fatta distendere prona sul lettino in posizione confortevole. Applico un massaggio superficiale su tutto il corpo che è molto contratto per le algie diffuse a livello muscolare e del rachide. La ragazza riferisce di essere ormai abituata al dolore esprimendo piena coscienza della gravità ed evolutività della malattia che la affligge. Proseguo con il massaggio superficiale in senso cranio-caudale iniziando dalla colonna cervicale e chiedo alla paziente di concentrare l'attenzione sui punti toccati, di seguirne la sequenza e di segnalare i punti più sensibili. Porto poi il massaggio lungo il corpo fino ai piedi. Il tono muscolare si riduce le braccia si aprono e la paziente riferisce una sensazione piacevole di rilassamento e calore sui punti toccati. Le estremità sono però fredde e sudate, situazione che dice essere presente dall'inizio della chemioterapia. Le chiedo di assumere la posizione supina e inizio la terapia riflessologica plantare sulle aree di proiezione della corteccia prefrontale chiedendo a Giulia di verbalizzare i suoi pensieri o, se preferisce, di continuare a portare l'attenzione alla piacevolezza del tocco. Gli occhi di Giulia si bagnano di lacrime a lungo trattenute in passato e la ragazza si scusa dicendo di provare vergogna e di percepire il proprio corpo malato come una pesante zavorra da trascinare, una condanna, in contrasto con il ricordo di un corpo leggero che scivola sulla neve e, saltando, quasi si libra in volo. Io la invito a lasciarsi andare al pianto suggerendo l'immagine dello scorrere di un fiume, uno scorrere naturale che può essere solo osservato e non giudicato. Chiede di poter chiudere gli occhi, cosa che a destra le riesce con difficoltà a causa della paresi facciale. Lo fa lentamente ed io percepisco in quel momento di poterla aiutare con l'ipnosi. Mentre continuo la terapia fisica, le chiedo di focalizzare l'attenzione sulle aree residue di tensione muscolare e viscerale e di immaginare che lo scorrere delle lacrime calde le scioglano. Recupero l'immagine della leggerezza del suo corpo prima della malattia e le suggerisco che può sentire nuovamente quella leggerezza, che i muscoli del corpo sono rilassati e caldi, che nella pancia tutto funziona a meraviglia. Le

braccia della ragazza si sollevano lentamente. Le dico che è bravissima a immaginarsi così leggera e sotto le mie dita avverto che la pianta del piede è ora calda. Giulia è in ipnosi. Ancora per qualche minuto la accompagno con suggestioni di benessere e poi le dico che le mie mani le toccheranno le braccia fino alle estremità. Le faccio avvicinare pollice e indice della mano sinistra dicendole che ripetendo questo gesto potrà replicare l'esperienza di quello stato così piacevole tutte le volte che lo vorrà. Ora procedo con le mani lungo il corpo. "Quando arriverò ai piedi"- le dico -"aprirai gli occhi, uscirai da questo stato, i tuoi muscoli saranno tonici, il tuo corpo leggero e tutto funzionerà bene oggi e nei giorni a venire". Giulia apre gli occhi lentamente, lo sguardo è perso. Attendo qualche secondo, Giulia mi guarda, io ripeto il gesto simbolico con le dita, le tocco la spalla e la vedo richiudere gli occhi. Le dico ancora che è bravissima e fra qualche secondo potrà riaprire gli occhi e tutto sarà chiaro, sentirà il lettino caldo sotto la schiena e sarà di nuovo presente in questo studio. Giulia riapre gli occhi ed io controllo che sia riemersa dall'ipnosi. Le chiedo se va tutto bene e la ragazza mi dice di aver provato una sensazione strana ma piacevole come se fosse scivolata fuori dal suo corpo e lo guardasse dall'alto mentre io la toccavo. Il suo corpo disteso, morbido, percorso da un fluido caldo come le lacrime che scorrono sulla pancia e sulla schiena. "Cosa mi è successo?" - chiede. "Sei andata in ipnosi, sei stata brava" . Rivedo la ragazza dopo quindici giorni nei quali ha applicato l'auto-ipnosi con successo. La funzione dell'alvo si è regolarizzata, il dolore/discomfort addominale si è risolto. Nelle sedute successive Giulia è trattata ancora con riflessoterapia plantare associata a ipnosi con scomparsa del dolore cronico al rachide e scomparsa della sensazione di debolezza e pesantezza. Nell'ambito della vita di relazione e scolastica che la vedeva prima incapace di esprimersi pubblicamente ha fatto molti progressi recuperando rapporti sociali e di amicizia. Parole di Giulia: " non so per quanto resterò su questa terra , ma grazie dottoressa perché ora so starci e assaporare la vita momento dopo momento".

Il caso di Giulia è l'esempio di un soggetto in gravi difficoltà psico – fisiche, ma con grandi capacità ipnotiche nel quale l'associazione di due tecniche , una riflessologica e l'altra ipnotica, hanno permesso di ottenere un miglioramento netto della qualità di vita sia per l'aspetto fisico riguardante i disturbi viscerali e somatici , sia , conseguentemente, per l'aspetto psico-sociale. Le condizioni per l'ipnosi si sono create spontaneamente durante gli atti preliminari della terapia riflessologica senza che l'ipnosi stessa fosse stata pianificata. Dalle conoscenze fisiopatologiche risulta evidente che sul piano terapeutico non si può non considerare il SNC come un

potenziale target terapeutico nel dolore addominale cronico funzionale e nelle sindromi funzionali gastrointestinali in generale. Molto è stato pubblicato sull'uso di farmaci psicotropi capaci di agire sui meccanismi centrali e periferici del dolore e degli altri sintomi disfunzionali, ma l'efficacia di tali trattamenti non può prescindere da una buona relazione medico – paziente ( 116) e dall'analisi del contesto biopsicosociale (117). I triciclici hanno mostrato un'efficacia sul controllo del dolore a dosaggi molto inferiori a quelli usati in terapia antidepressiva. Gli SSRI e SNRI si sono rivelati efficaci nel miglioramento globale dello stato di salute e dell'ansia con guadagni rispetto al placebo che non vanno però oltre il 15-20%, un *number need to treat* (NNT) fra 4 a 5 e numerosi potenziali effetti indesiderati ( secchezza orale, stipsi o diarrea , aritmie, ipotensione , aumento e decremento ponderale, insonnia, agitazione, nausea , spossatezza, vertigini soggettive). L'efficacia di altri farmaci come gli antipsicotici atipici e gli anticonvulsivanti è meno chiara (118). Gli approcci psicologici trovano ampio spazio sia come potenziamento della terapia psicofarmacologica (119) sia come singola modalità di trattamento. La possibilità di intervenire sulle percezioni viscerali a livello centrale per mezzo di trattamenti fisici è plausibile ed è stata recentemente oggetto di attenzione scientifica. L'agopuntura, per quanto si sia dimostrata efficace nel dolore somatico, non è risultata superiore al placebo nel trattamento dell' IBS in diversi trial clinici randomizzati (120). La riflessoterapia plantare, per quanto in uso da circa 3500 anni in pressoché tutte le aree geografiche del mondo e si trovino su PUBMED circa 270 lavori recensiti, non è stata sottoposta al vaglio di studi clinici controllati di sufficiente qualità. Si tratta, inoltre, di una tecnica assai operatore – dipendente. Tuttavia, alcune recenti evidenze ottenute con l'uso della RM funzionale hanno dimostrato la relazione fra le zone riflessogene plantari e le corrispondenti aree della corteccia somatosensitiva (121-122) e un effetto di stimolazione su alcune aree del sistema limbico (123).L' ipnosi ha ricevuto molta attenzione nell'ambito delle possibilità terapeutiche dell'IBS tanto da essere introdotta nel ristretto numero d'interventi non farmacologici approvati dai criteri di Roma IV assieme alla mindfulness, alla terapia cognitivo comportamentale e alle terapie psicodinamiche interpersonali (124). Numerosi studi e metanalisi sono disponibili in letteratura. Nel 1984 Whorwell ha pubblicato il primo studio randomizzato controllato vs psicoterapia nell'IBS (7 sedute di 30' in dodici settimane)dimostrando una chiara superiorità dell'ipnosi “ *gut-centered*” nel dolore addominale,distensione e alterazione dell'alvo con una differenza statisticamente molto

significativa rispetto al gruppo si controllo (  $P < 0.0001$ ) (125).Limitandosi ai trial clinici controllati randomizzati, ne sono stati pubblicati altri 7 , basati su metodi di valutazione dei risultati eterogenei, ma tutti favorevoli all'ipnosi con differenze statisticamente significative e mantenimento dei benefici nel follow up in percentuali di pazienti fino al 70 % ( Tab 1 E Tab 2).

Tab 1 Caratteristiche della popolazione studiata, metodologia ipnotica e gruppi di controllo nei trial clinici randomizzati di ipnosi <i>gut-centered</i> in pazienti con colon irritabile (IBS)						
Popolazione studiata		Interventi				
		<i>ipnosi gut – centered</i>				
Studio	N	n. sessioni	durata sessioni	durata terapia	mezzi audio	controlli
Galowski	30	12	30-60 min	12 sett	si	lista attesa
Palsson	24	7	45 min	12 sett	si	lista attesa
Simren	28	12	60 min	12 sett	no	supp. psic.
Roberts	81	5	30 min	5 sett	si	Tx . convenz.
Lindfors	90	12	60 min	12 sett	no	supp. psic.
Lindfors	48	12	60 min	12 sett	si	lista attesa
Moser	90	10	45 min	12 sett	si	supp. psic & Tx medica

Table 2 Risultati sui sintomi intestinali nei trial clinici randomizzati con ipnosi <i>gut-centered</i> in pazienti con s. del colon irritabile (IBS)				
Risultati				
studio	metodo valutativo	analisi statistica	NNT	follow up
Galowski	score composito (GPRS)	$P < 0.01$ (globale)	-	44 % a 2 mesi
Palsson	diario sintomi	$P < 0.002$ (globale)	-	68 % a 10 mesi
Simren	barostato	$P < 0.01$	3	-
Roberts	criteri Roma II	$P < 0.008$ (globale)	-	mantenuto a 1 a
Lindsfor	score composito	$P < 0.03$ (globale)	4	42 % a 1 anno
Lindsfor	score composito (GPRS)	$P < 0.05$ (globale)	9	28 % a 1 anno
Moser	IBS-IS	$P < 0.04$ (globale)	5	54 % a 1 anno

Gli studi non controllati sono numerosi e fra questi spicca una review recente su ben 1000 pazienti con IBS refrattario alle terapie convenzionali i quali sono stati sottoposti a 12 sedute di

ipnosi *gut-centered* ottenendo un risultato positivo nell'outcome primario (riduzione del 50 % dell' IBS Symptom Severity Score) nel 76 % dei pazienti ( 80 % fra le donne) . Anche gli outcome secondari sono stati soddisfatti con un 65 % di risposta per il Noncolonic Symptom Score , un 66 % per Quality of Life Score , oltre il 30 % per il dolore addominale con una riduzione da 18 a 9 dei giorni mensili sintomatici (  $P < 0.001$  per tutti gli outcome). I pazienti con ansia e depressione sono diminuiti rispettivamente dal 63% al 34 % e dal 25 % al 12 % (126). A partire dal 2000 è stato messo a punto da Palsson e coll. un protocollo specifico per l' IBS (127) denominato poi North Carolina Protocol (128) tanto che negli USA sono presenti quasi 300 centri che lo applicano , consultabili sul sito web IBShypnosis.com.

### **Bibliografia**

1. Longstreth GF, Yao JF. Irritable bowel syndrome and surgery: a multivariable analysis. *Gastroenterology* 2004; 126:1665–1673. 2
2. Reimerink JJ, van der Laan MJ, Koelemay MJ, et al. Systematic review and meta-analysis of population-based mortality from ruptured abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2013;100:1405–1413.
3. Clouse RE, Mayer EA, Aziz Q, et al. Functional abdominal pain syndrome. *Gastroenterology* 2006;130:1492–1497.
4. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, et al. US householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci* 1993;38:1569–1580.
5. Thompson WG, Irvine EJ, Pare P, et al. Functional gastrointestinal disorders in Canada: first populationbased survey using Rome II criteria with suggestions for improving the questionnaire. *Dig Dis Sci* 2002;47:225–235.
6. Bharucha AE, Camilleri M. Functional abdominal pain in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30:517–529.
7. Koloski NA, Talley NJ, Boyce PM. Epidemiology and health care seeking in the functional GI disorders: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2290–2299.
8. Maxton DG, Whorwell PJ. Use of medical resource and attitudes to health care of patients with chronic abdominal pain. *Br J Med Econ* 1992;2:75–79.



9. Van Oudenhove L, Vandenberghe J, Dupont P, et al. Abnormal regional brain activity during rest and (anticipated) gastric distension in functional dyspepsia and the role of anxiety: a H(2)(15)O-PET study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:913–924.
10. Devor M. Neuropathic pain: what do we do with all these theories? *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:1121–1127.
11. Sperber AD, Morris CB, Greemberg L, et al. Development of abdominal pain and IBS following gynecological surgery: a prospective, controlled study. *Gastroenterology* 2008;134:75–84.
12. Jiang Z, Dinov ID, Labus J, et al. Sex-related differences of cortical thickness in patients with chronic abdominal pain. *PLoS One* 2013;8:e73932.
13. Labus JS, Dinov ID, Jiang Z, et al. Irritable bowel syndrome in female patients is associated with alterations in structural brain networks. *Pain* 2014;155:137–149.
14. Zeng F, Qin W, Yang Y, et al. Regional brain structural abnormality in meal-related functional dyspepsia patients: a voxel-based morphometry study. *PLoS One* 2013;8:e68383.
15. Mayer EA, Collins SM. Evolving pathophysiologic models of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2002;122:2032–2048.
16. Van Oudenhove L, Vandenberghe J, Dupont P, et al. Regional brain activity in functional dyspepsia: a H(2)(15) O-PET study on the role of gastric sensitivity and abuse history. *Gastroenterology* 2010;139:36–47.
17. Wegener ST, Castillo RC, Haythornthwaite J, et al. Psychological distress mediates the effect of pain on function. *Pain* 2011;152:1349–1357.
18. Drossman DA. Abuse, trauma, and GI illness: is there a link? *Am J Gastroenterol* 2011;106:14–25.
19. Leung L. Pain catastrophizing: an updated review. *Indian J Psychol Med* 2012;34:204–217.
20. Esteve R, Ramirez-Maestre C. Pain fear avoidance and pain acceptance: a cross-sectional study comparing their influence on adjustment to chronic pain across three samples of patients. *Ann Behav Med* 2013;46:169–180.
21. Saunders D. Coping with chronic pain: what can we learn from pain self-efficacy beliefs? *J Rheumatol* 2004; 31:1032–1034.
22. Muller L, Korsgaard H, Ethelberg S. Burden of acute gastrointestinal illness in Denmark 2009: a population-based telephone survey. *Epidemiol Infect* 2012;140:290–298.
23. McCracken LM, Eccleston C. Coping or acceptance: what to do about chronic pain? *Pain* 2003;105:197–204.

24. Mayer EA, Saper CB, editors. *The Biological Basis for Mind Body Interactions*. Amsterdam: Elsevier; 2000.
25. Chang L, Drossman DA. Irritable bowel syndrome and related functional disorders. In: Mayer EA, Bushnell C, editors. *Functional Pain Syndromes: Presentation and Pathophysiology*. Seattle, WA: Intl. Assoc. Stud. Pain Press; 2009. pp. 87–120.
26. Mimidis K, Tack J. Pathogenesis of dyspepsia. *Dig Dis* 2008;26:194–202.
27. Parkman HP, Camilleri M, Farrugia G, et al. Gastroparesis and functional dyspepsia: excerpts from the AGA/ANMS meeting. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:113–33.
28. Mayer EA. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease *Gut*. 2000; 47:861–69.
29. Bielefeldt K, Christianson JA, Davis BM. Basic and clinical aspects of visceral sensation: transmission in the CNS. *Neurogastroenterol Motil* 2005;17:488–99.
30. Mayer EA, Naliboff BD, Craig AD. Neuroimaging of the brain-gut axis: from basic understanding to treatment of functional GI disorders. *Gastroenterology* 2006;131:1925–42.
31. Berntson GG, Sarter M, Cacioppo JT. Ascending visceral regulation of cortical affective information processing. *Eur J Neurosci* 2003;18:2103–9.
32. Grundy D, Scratcherd T, Schultz SG, et al. *Handbook of Physiology The Gastrointestinal System*. I. Bethesda, MD: Am Physiol Soc; 1989. Sensory afferents from the gastrointestinal tract; pp. 593–620.
33. Jänig W, Udem BJ, Weinreich D. *Advances in Vagal Afferent Neurobiology*. Boca Raton, FL: CRC Taylor and Francis Group; 2005 Vagal afferents and visceral pain; pp. 465–94.
34. Porreca F, Ossipov MH, Gebhart GF. Chronic pain and medullary descending facilitation. *Trends Neurosci* 2002;25:319–25.
35. Mayer EA, Collins SM. Evolving pathophysiologic models of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2002;122:2032–48.
36. Mayer EA, Naliboff BD, Chang L, et al. Stress and the gastrointestinal tract: V. Stress and irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;280:G519–G24.
37. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480–91.
38. Halder SL, Locke GR, 3rd, Schleck CD, et al. Natural history of functional gastrointestinal disorders: a 12-year longitudinal population-based study. *Gastroenterology* 2007;133:799–807.

39. Mayer EA, Bushnell MC. Functional pain disorders: time for a paradigm shift? In: Mayer EA, Bushnell MC, editors. *Functional Pain Syndromes: Presentation and Pathophysiology*. Seattle: IASP Press; 2009. pp. 531–65.
40. Spiegel B, Bolus R, Harris LA, et al. Measuring irritable bowel syndrome patient-reported outcomes with an abdominal pain numeric rating scale. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:1159–70.
41. Christianson JA, Bielefeldt K, Altier C, et al. Development, plasticity and modulation of visceral afferents. *Brain Res Rev* 2009;60:171–86.
42. Vergnolle N. Postinflammatory visceral sensitivity and pain mechanisms. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20 (Suppl 1) : 73–80.
43. Moore BA, Stewart TM, Hill C, et al. TNBS ileitis evokes hyperexcitability and changes in ionic membrane properties of nociceptive DRG neurons. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;282:G1045–51.
44. Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol* 1977;31:107–133.
45. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464:59–65.
46. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004;431:931–945.
47. Murgas Torrazza R, Neu J. The developing intestinal microbiome and its relationship to health and disease in the neonate. *J Perinatol* 2011;31 Suppl 1:S29–S34.
48. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006;444:1022–1023.
49. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444:1027–1031.
50. Round JL, Lee SM, Li J, Tran G, Jabri B, Chatila TA, Mazmanian SK. The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science* 2011;332:974–977.
51. Ivanov II, Atarashi K, Manel N, Brodie EL, Shima T, Karaoz U, Wei D, Goldfarb KC, Santee CA, Lynch SV, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell* 2009;139:485–498.
52. Ivanov II, Frutos Rde L, Manel N, Yoshinaga K, Rifkin DB, Sartor RB, Finlay BB, Littman DR. Specific microbiota direct the differentiation of IL-17-producing T-helper cells in the mucosa of the small intestine. *Cell Host Microbe* 2008;4:337–349.

53. Candela M, Perna F, Carnevali P, Vitali B, Ciati R, Gionchetti P, Rizzello F, Campieri M, Brigidi P. Interaction of probiotic *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains with human intestinal epithelial cells: adhesion properties competition against enteropathogens and modulation of IL-8 production. *Int J Food Microbiol* 2008;125:286–292.
54. Fukuda S, Toh H, Hase K, Oshima K, Nakanishi Y, Yoshimura K, Tobe T, Clarke JM, Topping DL, Suzuki T, et al. *Bifidobacteria* can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature* 2011;469:543–547.
55. Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC, Siuzdak G. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:3698–3703.
56. Antunes LC, Han J, Ferreira RB, Lolić P, Borchers CH, Finlay BB. Effect of antibiotic treatment on the intestinal metabolome. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:1494–1503.
57. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012;489:242–249.
58. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, Pettersson S. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science* 2012;336:1262–1267.
59. Marcobal A, Kashyap PC, Nelson TA, Aronov PA, Donia MS, Spormann A, Fischbach MA, Sonnenburg JL. A metabolomic view of how the human gut microbiota impacts the host metabolome using humanized and gnotobiotic mice. *ISME J* 2013;7:1933–1943
60. Matsumoto M, Kibe R, Ooga T, Aiba Y, Sawaki E, Koga Y, Benno Y. Cerebral low-molecular metabolites influenced by intestinal microbiota: a pilot study. *Front Syst Neurosci* 2013;7:9.
61. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:701–712.
62. Lyte M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *Bioessays* 2011;33:574–581.
63. Forsythe P, Kunze WA. Voices from within: gut microbes and the CNS *Cell Mol Life Sci.* 2013;70:55–69.
64. Asano Y, Hiramoto T, Nishino R, Aiba Y, Kimura T, Yoshihara K, Koga Y, Sudo N. Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;303:G1288–G1295.

65. Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C.  $\gamma$ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol* 2012;113:411–417.
66. Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, Barnich N, Neut C, Dubuquoy L, Dubuquoy C, Merour E, Geboes K, Chamaillard M, et al. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med* 2007;13:35–37
67. Medani M, Collins D, Docherty NG, Baird AW, O'Connell PR, Winter DC. Emerging role of hydrogen sulfide in colonic physiology and pathophysiology. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1620–1625.
68. Schemann M, Grundy D. Role of hydrogen sulfide in visceral nociception. *Gut* 2009; 58:744–747.
69. Distrutti E. Hydrogen sulphide and pain. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2011;10:123–132.
70. Distrutti E, Cipriani S, Renga B, Mencarelli A, Migliorati M, Cianetti S, Fiorucci S. Hydrogen sulphide induces micro opioid receptor-dependent analgesia in a rodent model of visceral pain. *Mol Pain* 2010;6:36.
71. Distrutti E, Sediari L, Mencarelli A, Renga B, Orlandi S, Antonelli E, Roviezzo F, Morelli A, Cirino G, Wallace JL, et al. Evidence that hydrogen sulfide exerts antinociceptive effects in the gastrointestinal tract by activating KATP channels. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;316:325–335.
72. Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2009; 136:1979–88.
73. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:306–14.
74. Collins SM, Bercik P. The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease. *Gastroenterology* 2009 ; 136:2003–14.
75. Collins SM, Denou E, Verdu EF, et al. The putative role of the intestinal microbiota in the irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis* 2009;41:850–53.
76. Ohman L, Simren M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:163–73.
77. Chadwick VS, Chen W, Shu D, et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;122:1778–83.
78. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of prednisolone in postinfectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:77–84.

79. Hanno PM, Wein AJ, Kavoussi LR, et al. *Campbell-Walsh Urology*. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2007. Painful bladder syndrome/interstitial cystitis and related disorders.
80. Santos J, Guilarte M, Alonso C, et al. Pathogenesis of irritable bowel syndrome: the mast cell connection. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:129–40.
81. Buhner S, Li Q, Vignali S, et al. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2009;137:1425–34.
82. Barbara G, Wang B, Stanghellini V, et al. Mast cell–dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007;132:26–37.
83. Cenac N, Andrews CN, Holzhausen M, et al. Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. *J Clin Invest* 2007;117:636–47.
84. Theoharides TC. Panic disorder, interstitial cystitis, and mast cells. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:361–64.
85. Theoharides TC, Cochrane DE. Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. *J Neuroimmunol* 2004;146:1–12.
86. Bradesi S, Tillisch K, Mayer E. Emerging drugs for irritable bowel syndrome. *Expert Opin Emerg Drugs* 2006;11:293–313.
87. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004;126:693–702.
88. Bienenstock J, MacQueen G, Sestini P, et al. Mast cell/nerve interactions in vitro and in vivo. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:S55–58.
89. Bauer O, Razin E. Mast cell–nerve interactions. *News Physiol Sci* 2000;15:213–18.
90. Sant GR, Theoharides TC. The role of the mast cell in interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 1994;21:41–53.
91. Dunlop SP, Hebden J, Campbell E, et al. Abnormal intestinal permeability in subgroups of diarrhea-predominant irritable bowel syndromes. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1288–94.
92. Marshall JK, Thabane M, Garg AX, et al. Intestinal permeability in patients with irritable bowel syndrome after a waterborne outbreak of acute gastroenteritis in Walkerton, Ontario. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1317–22.
93. Piche T, Barbara G, Aubert P, et al. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut* 2009;58:196–201

94. Soderholm JD, Yang PC, Ceponis P, et al. Chronic stress induces mast cell-dependent bacterial adherence and initiates mucosal inflammation in rat intestine. *Gastroenterology* 2002;123:1099–108.
95. Soderholm JD, Yates DA, Gareau MG, et al. Neonatal maternal separation predisposes adult rats to colonic barrier dysfunction in response to mild stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;283:G1257–G63.
96. Meddings JB. Review article: intestinal permeability in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11(Suppl. 3):47–53.
97. Soderholm JD, Perdue MH. Stress and gastrointestinal tract II Stress and intestinal barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;280:G7–G13.
98. Vergnolle N, Bunnet NW, Sharkey KA, et al. Proteinase-activated receptor-2 and hyperalgesia: a novel pain pathway. *Nat Med* 2001;7:821–26.
99. Mayer EA, Gebhart GF. Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. *Gastroenterology* 1994; 107 :271– 93
100. Bradesi S, Schwetz I, Ennes HS, et al. Repeated exposure to water avoidance stress in rats: a new model for sustained visceral hyperalgesia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;289:G42–G53.
101. Mayer EA, Bradesi S, Chang L, et al. Functional GI disorders: from animal models to drug development. *Gut* 2008;57:384–404
102. Martinez V, Taché Y. CRF1 receptors as a therapeutic target for irritable bowel syndrome. *Curr Pharm Res* 2006;12:4071–88.
103. Bradesi S. Role of spinal cord glia in the central processing of peripheral pain perception. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:499–511
104. Wilder-Smith CH, Schindler D, Lovblad K, et al. Brain functional magnetic resonance imaging of rectal pain and activation of endogenous inhibitory mechanisms in irritable bowel syndrome patient subgroups and healthy controls. *Gut* 2004;53: 1595–601.
105. Tillisch K, Labus JS, Mayer EA. Quantitative meta-analysis identifies brain regions activated during rectal distension in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011 Jan;140(1):91-100.
106. Labus JS, Naliboff BN, Fallon J, et al. Sex differences in brain activity during aversive visceral stimulation and its expectation in patients with chronic abdominal pain: a network analysis. *Neuroimage* 2008;41:1032–43.
107. Phillips ML, Gregory LJ, Cullen S, et al. The effect of negative emotional context on neural and behavioural responses to oesophageal stimulation. *Brain* 2003;126:669–84.

108. Labus J, Bolus R, Chang L, et al. The visceral sensitivity index: development and validation of a gastrointestinal symptom-specific anxiety scale. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:89–97.
109. Mayer EA, Berman S, Suyenobu B, et al. Differences in brain responses to visceral pain between patients with irritable bowel syndrome and ulcerative colitis. *Pain* 2005;115:398–409.
110. Schweinhardt P, Sauro KM, Bushnell MC. Fibromyalgia: a disorder of the brain? *Neuroscientist* 2008;14:415–21.
111. Seminowicz DA, Labus JS, Bueller JA, et al. Regional gray matter density changes in brains of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2010;139:48–57.
112. Schweinhardt P, Kuchinad A, Pukall CF, et al. Increased gray matter density in young women with chronic vulvar pain. *Pain* 2008;140:411–19.
113. Saito YA, Zimmerman JM, Harmsen WS, et al. Irritable bowel syndrome aggregates strongly in families: a family-based case-control study. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:790–97.
114. Holstege G, Bandler R, Saper CB, et al. The emotional motor system. In: Holstege G, Bandler R, Saper CB, editors. *The Emotional Motor System*. Amsterdam: Elsevier; 1996. pp. 3–6.
115. Jaenig W, Habler HJ, Mayer EA, et al. Specificity in the organization of the autonomic nervous system: a basis for precise neural regulation of homeostatic and protective body functions. *Progr Brain Res* 2000:351–67.
116. Drossman DA. 2012 David Sun Lecture: helping your patient by helping yourself: How to improve the patient/physician relationship by optimizing communication skills. *Am J Gastroenterol* 2013:521–528.
117. Drossman DA. Presidential address: gastrointestinal illness and biopsychosocial model. *Psychosom Med* 1998;60:258–267.
118. Ruedert L, Quartero AO, de Wit NJ, et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD003460.
119. Keller MB, McCullough JP, Klein DN, et al. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med* 2000; 342:1462–1470.
120. Manheimer E, Cheng K, Wieland LS, Min LS, Shen X, Berman BM, Lao L. Acupuncture for Irritable Bowel Syndrome . *Cochrane review* 2012.



121. Nakamaru T<sup>1</sup>, Miura N, Fukushima A, Kawashima R. Somatotopical relationships between cortical activity and reflex areas in reflexology: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett*. 2008 Dec 19;448(1):6-9.
  122. Miura N, Akitsuki Y, Sekiguchi A and Kawashima R . Activity in the primary somatosensory cortex induced by reflexological stimulation is unaffected by pseudo-information: a functional magnetic resonance imaging study. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2013, 13:114.
  123. Sliz D, Smith A, Wiebking C, Northoff G, Hayley S. Neural correlates of a single-session massage treatment *Brain Imaging and Behavior* 2012; 6: 77–87 .
  124. Keefer L, Drossman DA, Guthrie E, Simrén M, Tillisch K, Olden K, and Whorwell PJ. Centrally Mediated Disorders of Gastrointestinal Pain. *Gastroenterology* 2016;150:1408–1419
  125. Whorwell P, Prior A, Faragher E. Controlled trial of hypnotherapy in the treatment of severe refractory irritable bowel syndrome. *Lancet* 1984; 324: 1232–4.
  126. Miller V, Carruthers HR, Morris J, Hasan SS, Archbold S & Whorwell PJ. Hypnotherapy for irritable bowel syndrome: an audit of one thousand adult patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 844–855
  127. Palsson OS & Whitehead WE. The growing case for hypnotherapy as adjunctive therapy for functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2002; 123(6):2132-2147
  128. Olafur S. Palsson OS , Marsha J. Turner M & Whitehead WE. Standardized Hypnosis Treatment for Irritable Bowel Syndrome: *The North Carolina Protocol*. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis* Volume 54, 2006 – 2007 ( 1)51-64.
-