

MENTE-INTESTINO: UN DIALOGO POSSIBILE?

Franco Ferrarini, Gastroenterologo MANTOVA

Giuseppe Milazzo, Gastroenterologo MARSALA



Eugene Delacroix 1834

INTRODUZIONE

LA MENTE PARLA ALL'INTESTINO

L'INTESTINO PARLA ALLA MENTE?

- Il Microbiota intestinale
- Microbiota e tono dell'umore
- Microbiota e controllo del metabolismo

IL DIALOGO MENTE-INTESTINO IN CONDIZIONI PATOLOGICHE

E' POSSIBILE MODIFICARE IL DIALOGO MENTE-INTESTINO?

CONCLUSIONI

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

INTRODUZIONE

Il rapporto fra Mente e Corpo, quest'ultimo inteso nel nostro caso come Intestino, è dibattuto fino dai tempi di Platone. Le teorie principali sono storicamente quella Monista e quella Dualista, a seconda che si intendano queste entità un tutt'uno o separate. D'altro canto Cartesio, uno dei principali esponenti del Dualismo, prevedeva comunque una integrazione fra Mente e Corpo, concedendo quindi la possibilità di un dialogo fra i due. In effetti, con il progresso delle conoscenze in ambito neuroscientifico, le funzioni della Mente tendono a venire ricondotte a reazioni neurochimiche che si verificano all'interno del cervello.

Inoltre, grazie al fenomeno ormai ben noto della neuroplasticità, le funzioni mentali si possono continuamente "aggiornare", proprio come si aggiorna un programma di computer, spiegando così la capacità della Mente di modificare in continuazione i propri elaborati a seconda dell'esperienza acquisita e dell'apprendimento.

Infine, la fisica quantistica, attraverso una virtuale "disintegrazione" del concetto di materia intesa come qualcosa di visibile e palpabile, che è alla base del Corpo contrapposto alla Mente, fornisce un utile supporto al superamento dei concetti monista/dualista a favore di una visione unitaria e universale nella quale tutto ciò che esiste è frutto di oscillazioni e vibrazioni sostanzialmente immateriali.

LA MENTE PARLA ALL'INTESTINO

Il fatto che la Mente possa influenzare l'attività dell'Intestino è, per esperienza comune, a tutti noto: chi non ha accusato qualche disturbo intestinale in un momento di tensione emotiva oppure, ancora più semplicemente, chi non ha provato i cosiddetti "morsi della fame", che non sono altro che contrazioni dello stomaco comandate dalla Mente quando questa riscontra la necessità di assumere cibo?

Sul piano della verifica scientifica di questo fenomeno, le prime evidenze pubblicate risalgono al 1833, grazie all'opera di William Beaumont, un chirurgo americano che ebbe l'opportunità di studiare i processi digestivi dello stomaco attraverso lo studio di un soggetto portatore di fistola gastrica, in pratica di un buco nella parete addominale che metteva in comunicazione diretta il viscere con l'esterno, esito di una ferita da arma da fuoco. Attraverso questa fistola Beaumont era in grado di vedere ad esempio l'effetto della rabbia sulla funzione dello stomaco del giovane Alexis St. Martin (questo era il nome della "cavia" umana), evento piuttosto frequente dato il pessimo carattere del soggetto.

In seguito si accumularono ulteriori evidenze, ottenute dapprima con metodi che suonano oggi folkloristici, come ad esempio nell'esperimento pubblicato da Almy nel 1951 in cui si descriveva l'aumento della motilità del sigma in soggetti (studenti di medicina) cui, durante una colonscopia, veniva comunicato il riscontro di un carcinoma, in realtà non presente; quando poi veniva detto che non vi era alcun carcinoma, la motilità del sigma tornava normale. Con il progredire delle conoscenze le evidenze scientifiche in questo come in tanti altri campi si sono fatte più rigorose ed affidabili e hanno confermato quanto era già stato intuito e cioè che la Mente è in grado di influenzare l'attività dell'Intestino.

Il fattore di maggiore importanza nello scatenare questa influenza è lo stress, inteso nella classica definizione di Hans Selye come qualsiasi minaccia (reale o percepita) allo stato di equilibrio (omeostasi) dell'organismo. In presenza di una condizione di stress indotta da un qualsiasi tipo di stressore, sia esso fisico o psichico, l'organismo attiva una serie di risposte neuro-ormonali stereotipate, la più importante delle quali è rappresentata dalla attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, con conseguente liberazione di adrenalina, noradrenalina e cortisolo, il cui esito finale è l'induzione di uno stato di allerta definito dal fisiologo Walter Cannon "fight or flight": combattimento o fuga. Nello specifico, a livello del tubo digerente lo stress evoca le seguenti reazioni:

- Rallentamento dello svuotamento gastrico
- Riduzione della secrezione gastrica
- Incremento 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, diarrea, crampi e gonfiore addominale. Questo tipo di sintomi può però esercitare effetti controproducenti se si deve affrontare una situazione di stress: se per esempio devo far atterrare un aereo con un motore in fiamme è meglio che non mi venga la diarrea. In effetti esiste un meccanismo di difesa che la Mente pone in atto ritardando la comparsa degli effetti viscerali dello stress e che si attiva in modo variabile a seconda dei soggetti e del tipo di stress. Un esempio molto semplice di questo meccanismo è la cosiddetta "sindrome della trincea", osservata ai tempi della Prima Guerra Mondiale: i soldati andavano all'attacco delle linee nemiche affrontando un rischio di morte elevatissimo e combattevano in modo efficiente; al ritorno nella trincea si scatenavano i sintomi viscerali, tipicamente con attacchi di diarrea.

Questo per quanto riguarda lo stress acuto; nella vita di tutti i giorni però lo stress si presenta più spesso in forma cronica. Per quanto riguarda il tubo digerente, questa condizione di stress cronico, oltre agli effetti descritti nella forma acuta, determina:

- 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 il cui ruolo esamineremo più avanti.

L'INTESTINO PARLA ALLA MENTE?

Negli ultimi anni la possibilità che l'Intestino possa in qualche modo modificare le funzioni della Mente ha attratto l'interesse di ricercatori di diverse specialità. In questo ambito si vanno accumulando evidenze molto chiare sul ruolo che la flora batterica intestinale (meglio definita d'ora in poi con il termine Microbiota) giuoca in questo dialogo "inverso" dell'Intestino alla Mente.

Il Microbiota intestinale

Prima della nascita la quantità di batteri nel tratto gastrointestinale umano è trascurabile; è nel momento del parto che si verifica la comparsa di germi in questa sede. Il tipo di germi dipende dal tipo di parto: germi prevalentemente vaginali nel parto naturale, germi di derivazione prevalentemente cutanea nel caso del parto cesareo. In ogni modo, entro i tre anni di vita il Microbiota raggiunge il suo completo sviluppo. Ciò non significa che esso non possa andare incontro a modificazioni: accanto ad una quota invariabile, tipica di ogni individuo al pari delle impronte digitali, esiste una quota che può variare,

fondamentalmente in risposta al tipo di alimentazione, all'avanzare dell'età, allo stato di salute, allo stress e all'impiego di antibiotici. Inoltre, questa quota variabile è discretamente omogenea fra componenti dello stesso nucleo familiare, riflettendo le influenze esercitate sul Microbiota dall'ambiente condiviso.

L'aspetto quantitativo del Microbiota intestinale è impressionante: si calcola che nel tratto gastrointestinale di un individuo adulto alberghino 100 trilioni di microorganismi, una cifra quasi impossibile da immaginare (basti pensare che un trilione è uguale a 1.000 miliardi), vale a dire 10 volte più del numero di cellule che compongono il nostro organismo; inoltre il genoma del Microbiota intestinale (Microbioma) contiene geni in numero 150 volte superiore a quello di tutte le cellule che compongono il nostro organismo. Se è vero che sappiamo molto della composizione di questa popolazione batterica, è anche vero che vi sono ancora punti da chiarire, in particolare riguardo al ruolo svolto nell'intestino da altri microorganismi quali archei, funghi, virus e prioni, sui quali si sa ancora molto poco.

Un organo (così possiamo a ragione definirlo) imponente come il Microbiota è deputato a funzioni molto importanti:

- Protettive, sia nei confronti di germi patogeni attraverso la sintesi di sostanze antibatteriche, il mantenimento dell'integrità della barriera intestinale e lo sviluppo del sistema immunitario locale che nei confronti dei carcinogeni presenti negli alimenti.
- Nutritive, attraverso la sintesi di vitamine (p. es. vitamine del gruppo B, B12, acido folico) e fattori di crescita dell'epitelio intestinale (p.es. acidi grassi a catena corta: butirrico, propionico, acetico).
- Di controllo della motilità e secrezione intestinale e della percezione del dolore attraverso la sintesi di neurotrasmettitori ed ormoni (p.es. melatonina, GABA, istamina, acetilcolina, dopamina, serotonina, norepinefrina).
- Di regolazione dell'umore e del metabolismo (in particolare del comportamento alimentare, ma anche della produzione e dell'assorbimento di energia).

Queste ultime due funzioni meritano di essere sviluppate nel contesto del nostro tema.



Gustav Klimt 1893-1907

Microbiota e tono dell'umore.

Lo studio che ha innescato l'interesse in questo campo fu pubblicato nel 2004 da Sudo et al, che riscontrarono una esaltata reazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene allo stress in topi allevati in

condizioni di sterilità (“germ free”), e quindi privi di Microbiota intestinale, paragonati a topi con normale Microbiota. Questa iperreattività allo stress era ulteriormente accentuata dalla somministrazione di germi patogeni (E.Coli enteropatogena), mentre si normalizzava con la somministrazione di germi “fisiologici” (Bifidobacterium infantis). Infine, se ai topi germ-free venivano somministrati estratti di Microbiota di topi “normali”, ma solo entro un certo periodo di tempo dopo la nascita, si assisteva alla normalizzazione della risposta allo stress. In sintesi, gli elementi rilevanti di questo studio sono che:

- La presenza di un Microbiota intestinale è necessaria per una normale risposta dell’asse ipotalamoipofisurrene allo stress.
- Batteri patogeni possono esaltare questa alterata risposta, mentre batteri “fisiologici” la riportano alla norma.
- Vi è una “finestra” temporale dopo la nascita oltre la quale la manipolazione del Microbiota non ha più alcun effetto sulla reazione allo stress.

Dopo questo studio sono state pubblicate numerose esperienze su questo argomento, prevalentemente sull’animale da esperimento, ma ultimamente anche sull’essere umano. Le prime hanno permesso di confermare il ruolo del Microbiota nel determinare la presenza di ansia/depressione, l’effetto ansiogeno della somministrazione di batteri patogeni e l’effetto ansiolitico della somministrazione di batteri “fisiologici”. Sono inoltre stati precisati i meccanismi attraverso cui questa funzione si realizza: i batteri intestinali possono agire sia sulle cellule endocrine (che producono ormoni) e immunitarie della parete intestinale, che sui terminali dei nervi che costituiscono il sistema nervoso enterico. E’ questo costituito da una ricca trama di neuroni (cellule che costituiscono il sistema nervoso) definita “secondo cervello”, connessa con le strutture nervose del midollo spinale, che permettono ai segnali derivanti dall’intestino di giungere alla Mente e viceversa a questa di influenzare motilità e secrezione del tubo digerente. Un ruolo chiave in questa connessione fra sistema nervoso enterico e Mente è giuocato dal nervo vago e dai nervi splancnici e sacrali.

Cosa possiamo dire in merito a ciò che avviene nell’uomo?

I pochi risultati di cui disponiamo, ottenuti con la somministrazione controllata di probiotici (secondo la definizione della FAO un probiotico è “un organismo vivente che, quando ingerito in quantità adeguate, apporta un beneficio alla salute dell’ospite”) per ottenere una modificazione del Microbiota, indicano che la somministrazione di probiotici è seguita da una riduzione dei livelli di ansia-depressione (Benton D et al, 2007; Messaoudi M et al, 2011), da una riduzione dei sintomi di ansia in soggetti con sindrome da affaticamento cronico (Rao AV et al, 2009) e da una modificazione della attivazione delle regioni cerebrali che controllano le emozioni (Tillisch K et al, 2013).

Pur nella loro scarsità, questi dati confermano anche nell’uomo l’ipotesi della capacità del Microbiota intestinale di influenzare la sfera dell’umore.

Microbiota e controllo del metabolismo

Il mantenimento del peso corporeo dipende da un sistema complesso che regola i rapporti fra ingestione di cibo e “spesa” energetica. Nel cervello l’ipotalamo (in particolare il nucleo arcuato e il nucleo paraventricolare) ed il tronco cerebrale giuocano il ruolo più importante in questo ambito attraverso la produzione di sostanze chimiche dette neuropeptidi ad attività favorente (oressigenici) o contrastante (anoressigenici) l’assunzione di cibo. Oltre a questi meccanismi, il nucleo arcuato e paramediano dell’ipotalamo modulano la loro attività attraverso connessioni con centri del sistema limbico e della corteccia cerebrale per accordare l’ingestione di cibo in base ai meccanismi edonistici di ricompensa e ai gusti personali.

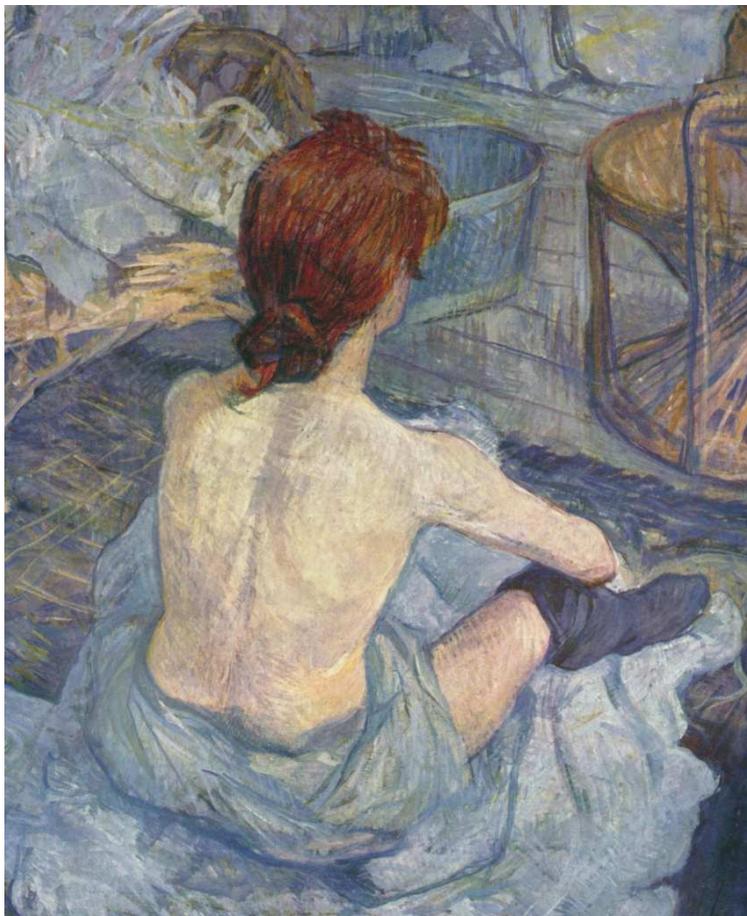
L’asse Mente-Intestino influenza l’attività di questi nuclei cerebrali attraverso la produzione lungo tutto il tratto gastrointestinale di ormoni (ad esempio GLP-1, oxintomodulina, PYY) che agiscono sia direttamente che attraverso il nervo vago. La composizione del Microbiota giuoca un ruolo fondamentale in questo meccanismo: esistono evidenze nell’animale da esperimento che attestano sia la diversità del Microbiota di animali obesi in paragone a quello di animali normopeso che la possibilità di indurre una riduzione del peso corporeo negli animali obesi dopo “trapianto” di Microbiota proveniente da animali

normopeso. E anche nell'uomo è stata dimostrata una diversa composizione del Microbiota in soggetti obesi e con diabete mellito tipo 2 in paragone a soggetti normopeso non diabetici.

Il ruolo del Microbiota nella regolazione del metabolismo non si ferma però al controllo del comportamento alimentare. Si ritiene infatti che attraverso la modulazione della produzione e dell'assorbimento dell'energia esso giuochi un ruolo importante nel causare la sindrome metabolica, caratterizzata da obesità, iperglicemia, ipertensione, insulino-resistenza ed attualmente considerata una condizione ad alto rischio di sviluppo di malattie cardio-vascolari. Il Microbiota, attraverso il metabolismo delle fibre indigeribili con produzione di acidi grassi a catena corta, è infatti in grado di aumentare la quantità di energia disponibile per essere assorbita; inoltre, i suoi effetti non si limitano al lume ed alla mucosa intestinale: esso è infatti in grado di influenzare i processi metabolici a distanza, ad esempio agendo sulla sintesi di lipidi (trigliceridi) da parte del fegato.

Uno stato di infiammazione sistemica di basso grado si associa invariabilmente alla sindrome metabolica, a causa della produzione di sostanze pro-infiammatorie ad opera del tessuto adiposo (in particolare viscerale). Orbene, il Microbiota è in grado di accentuare questo stato, modulando ad esempio la permeabilità intestinale: in presenza di un incremento di questa aumenta la quantità di xeno biotici (sostanze biologiche estranee) che dal lume intestinale accedono alla circolazione sistemica con conseguente attivazione dei meccanismi infiammatori immunomediati. Per finire, il Microbiota può agire sul metabolismo di sostanze di origine alimentare quali colina, fosfatidilcolina e carnitina, prevalenti nelle carni, da cui originano prodotti quali l'ossido di trimetilamina (TMAO), capaci di facilitare l'insorgenza di patologie cardiovascolari.

D'altro canto l'alimentazione può rappresentare un punto cruciale nello sviluppo di tutto quanto abbiamo detto: sappiamo ad esempio che un eccesso di grassi e proteine è in grado di aumentare la quota di germi quali firmicuti e proteobatteri, favorendo un assetto pro-infiammatorio del Microbiota.ù



Henri de Toulouse-Lautrec 1896

IL DIALOGO MENTE-INTESTINO IN CONDIZIONI PATOLOGICHE

La nozione di un influsso esercitato dalla Mente sulle alcune malattie del tubo digerente, dette appunto psico-somatiche, è un dato acquisito da parecchio tempo. D'altro canto, fino a non molto tempo fa le evidenze a supporto erano esclusivamente aneddotiche. Una accelerazione importante agli studi in questo campo è stata impressa dal cambiamento del paradigma di malattia dal modello biologico di origine settecentesca a quello bio-psico-sociale (Engel, 1977) che fa dipendere lo stato di salute da un adeguato equilibrio di tre componenti: biologica (corpo), psicologica (mente) e sociale (relazione con l'ambiente e con gli altri). Questo modello olistico ha acceso l'interesse dei ricercatori in merito alla componente psicosociale, fino ad allora trascurata a favore di quella puramente biologica.

Le malattie gastrointestinali che maggiormente sono influenzate da fattori psicologici rientrano nell'ambito della patologia funzionale, in cui cioè mancano chiare alterazioni visibili a carico della mucosa del tubo digerente; paradigma di queste malattie è la sindrome del colon irritabile (SCI).

Definita da due sintomi principali (dolore/fastidio addominale ed alterazioni nel modo di scaricare l'intestino) e da alcuni sintomi accessori, fra i quali gonfiore addominale e senso di evacuazione incompleta sono i più frequenti, questa sindrome interessa il 15-20% della popolazione, con una netta prevalenza nel sesso femminile e con una frequente associazione con altre sindromi funzionali come la fibromialgia e la lombalgia. La associazione con ansia/depressione in una quota di soggetti che può arrivare al 60-80% fa già supporre l'importanza di fattori psicologici.

La SCI è una patologia tipicamente multifattoriale. A noi interessa però il ruolo in essa giuocato dalla Mente, ruolo che, come abbiamo visto, recenti studi su animali da esperimento hanno contribuito a chiarire attraverso la valutazione degli effetti dello stress indotto in età neonatale:

- Iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene
- Ansia
- Ipersensibilità intestinale agli stimoli dolorosi
- Aumento della permeabilità e della motilità dell'intestino
- Modificazione qualitativa del Microbiota.

Se consideriamo che queste stesse alterazioni si ritrovano nella SCI, che i sintomi della SCI ne rappresentano la traduzione soggettiva e che il trattamento con probiotici tende a correggerle, appare evidente il ruolo centrale che la Mente, attraverso il Microbiota, svolge nella comunicazione con l'Intestino anche in condizioni patologiche. Una ipotesi in proposito è che lo stress condizioni un cambiamento delle condizioni dell'habitat intestinale in grado di selezionare un tipo di Microbiota diverso dal normale il quale a sua volta può causare sia i sintomi somatici che quelli psichici della SCI. Un altro dato che si adatta a questa ipotesi, ricavato dagli esperimenti sull'animale di cui abbiamo parlato in precedenza, riguarda la fase della vita in cui si verifica l'evento stressante: in età precoce la neuroplasticità e cioè la capacità dei neuroni di modificarsi, è massima; si tratta quindi di una fase delicata poiché le modificazioni neuronali, nel nostro caso indotte da stress, che si verificano in questo periodo possono divenire irreversibili e condizionare tutta la successiva esistenza. Orbene, è piuttosto frequente nella storia di soggetti con SCI ritrovare episodi di abuso psichico, fisico e/o sessuale avvenuti nell'infanzia o nella gioventù. Questo potrebbe essere il meccanismo attraverso il quale i traumi dell'infanzia possono segnare a vita chi li subisce.

Oltre alle malattie funzionali si vanno accumulando evidenze in merito alla possibilità che la Mente possa giuocare un ruolo importante nella comparsa e nel decorso di alcune malattie organiche, cioè caratterizzate da alterazioni visibili, del tubo digerente: la composizione del Microbiota è ad esempio diversa in soggetti con malattie infiammatorie intestinali come la Retto-colite ulcerosa e la Malattia di Crohn rispetto a quello di soggetti sani. Inoltre, la capacità del Microbiota di modulare la sensibilità dei visceri al dolore rende ragione del fatto che lo stress possa anche amplificare i sintomi di condizioni pre-esistenti quali ad esempio la malattia da reflusso gastro-esofageo.

Per quanto riguarda le possibili ripercussioni dell'Intestino sulla patologia della Mente, i dati disponibili oltre a quanto già riportato in merito alle variazioni del tono dell'umore, sono ancora veramente pochi e suggeriscono la possibile presenza di una disbiosi (alterazione della composizione del Microbiota) in

soggetti con disordini dello spettro autistico, con schizofrenia e con ADHD (sindrome da deficit di attenzione e iperattività).

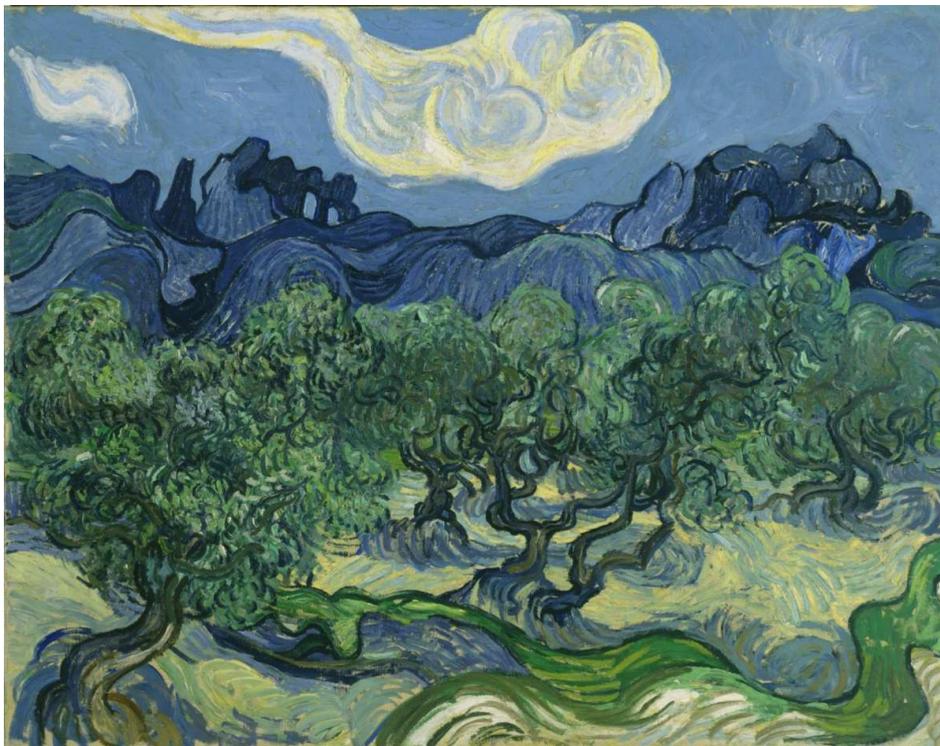
È POSSIBILE MODIFICARE I DIALOGHI MENTE-INTESTINO?

Il trattamento tradizionale delle patologie funzionali gastrointestinali si basa sostanzialmente su:

- Interventi farmacologici ed alimentari miranti a modificare la motilità dell'intestino e la sua sensibilità al dolore.
- Ansiolitici ed antidepressivi indirizzati alla co-morbidità psicologica.
- Anti-infiammatori specifici per l'intestino, in grado di ridurre lo stato di infiammazione di basso grado che si associa alla SCI.
- Antibiotici e/o probiotici.

In particolare l'ultimo tipo di trattamento, volto a modificare la popolazione batterica dell'Intestino, ha una rilevanza concettuale alla luce di quanto fin qui riportato perché il Microbiota agisce sui meccanismi che causano sia i sintomi somatici che quelli psichici. In realtà, i successi ottenuti con questo approccio terapeutico tendono ad essere incostanti e non sempre riproducibili al di fuori dei contesti sperimentali. Un motivo valido potrebbe essere rappresentato dall'enorme numero di specie batteriche che compongono il Microbiota (>1000) per cui identificare la specie o le specie in grado di produrre un determinato effetto terapeutico non è senz'altro facile. Un altro fattore che rende difficile la valutazione di questo trattamento è la coesistenza nell'ambito della SCI di sintomi diversi fra di loro quali stipsi e diarrea, talora anche alternanti nello stesso individuo.

A partire dagli anni 80 del secolo scorso si è andato affermando un approccio psicologico al trattamento della SCI. Le metodiche utilizzate sono sostanzialmente due: la Terapia Cognitivo-Comportamentale e, più recentemente, l'Ipnosi.



Vincent Van Gogh 1889

CONCLUSIONI

Vi sono evidenze convincenti della esistenza di dialoghi bidirezionali fra Mente ed Intestino, che si svolgono attraverso vari meccanismi fra i quali il Microbiota svolge un ruolo centrale.

Questi dialoghi giuocano un ruolo di primo piano sia nell'ambito del normale funzionamento dell'organismo (regolazione del tono dell'umore, controllo dell'apporto alimentare, risposta allo stress) che in condizioni patologiche quali le malattie del tubo digerente, in particolare il colon irritabile, e probabilmente in alcune patologie organiche, mentre l'influenza sulla patologia psichiatrica non è ancora supportata da elementi del tutto convincenti.

E' possibile agire su questi dialoghi, oltre che con terapie convenzionali, anche con antibiotici/probiotici per modificare il Microbiota e con psicotecniche come ad esempio l'ipnosi per modificarne gli aspetti psicologici, ricavando benefici sia sul versante somatico che su quello mentale.

Infine, anche se ancora il rapporto fra Mente e Corpo (Intestino) non è ben definito, è evidente che una perfetta coordinazione fra i due è essenziale per ottenere e mantenere un adeguato stato di benessere psico-fisico.



Michelangelo Merisi detto Il Caravaggio 1610

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Konturek PC et al, *Stress And The Gut: Pathophysiology, Clinical Consequences, Diagnostic Approach And Treatment Options*, J Physiol Pharmacol 2011;62:591-9.

Hollister EB et al, *Compositional and Functional Features of the Gastrointestinal Microbiome and Their Effects on Human Health*, Gastroenterology 2014;146:1449-58.

Mayer EA et al, *Brain-Gut Microbiome Interactions and Functional Bowel Disorders*, Gastroenterology 2014;146:1500-12.

Kostic AD et al, *The Microbiome in Inflammatory Bowel Disease: Current Status and the Future Ahead*,

Gastroenterology 2014;146:1489-99.

Messaoudi M et al, *Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in healthy human volunteers*, Gut Microbes 2011;2:256-61.

Lee HH et al, *The Efficacy of Hypnotherapy in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis*, J Neurogastroenterol Motil 2014;20:152-62.

Tillisch K et al, *Consumption of Fermented Milk Product With Probiotic Modulates Brain Activity*, Gastroenterology 2013;144:1394-401.

Cegla J et al, *Gut-brain cross-talk in appetite regulation*, Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care 2010, 13:588-93.

Guinane MC & Cotter PD, *Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ*, Ther Adv Gastroenterol 2013;6:295-308.

Neufeld K-A & Foster JA, *Effects of gut microbiota on the brain: implications for psychiatry*, J Psychiatry Neurosci 2009;34:230-1.