

## Psychological Stress in Chronic Intestinal Diseases

Young Jae Byun, Chang Soo Eun

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Hanyang University Guri Hospital, Guri, Korea

Psychological stress induces alterations in the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis via corticotrophin releasing factor and alterations in the enteric nervous system via actions of the autonomic nervous system. Mucosal mast cells and adrenal glands release several inflammatory cytokines and cortisol, causing increased intestinal permeability. Increased intestinal permeability as well as increased inflammatory cytokines and hormones cause changes in bacterial-mucosal interactions, leading to the aggravation of disease activity and gastrointestinal symptoms in inflammatory bowel syndrome (IBD) and irritable bowel syndrome (IBS). Several studies have demonstrated that stress has an important roles in the pathogenesis of IBD and IBS. Personal traits, health beliefs and personal stress-coping mechanisms can also have adverse effects on the disease course of IBD and IBS. Stress reduction therapies have been adapted for treatment of IBD and IBS. Antidepressants and psychological therapies such as cognitive-behavior therapy, hypnotherapy, and multi-component psychological therapy have been used for control of disease activity and symptoms in IBD and IBS patients. The efficacy of such treatments is controversial, because there has not been an adequate standardization in treatment protocol, and studies suffer from the difficulties involved in selection of appropriate control groups, questions related to a high placebo effect, as well as differences in interpretation. Well-designed prospective controlled studies evaluating the role of stress in the pathogenesis of IBD and IBS and the role of stress reduction therapies are warranted for improvement of clinical treatments and outcomes.

**Key Words:** Stress, Psychological; Brain-gut Axis; Inflammatory Bowel Disease; Irritable Bowel Syndrome

Correspondence to: Chang Soo Eun  
우 471-701, 경기도 구리시 경춘로 153,  
한양대학교구리병원 소화기내과  
Division of Gastroenterology, Department  
of Internal Medicine, Hanyang University  
Guri Hospital, 153 Gyeongchun-ro,  
Guri 471-701, Korea  
Tel: +82-31-560-2228  
Fax: +82-31-555-2998  
E-mail: cseun@hanyang.ac.kr

Received 17 February 2014

Revised 8 April 2014

Accepted 12 April 2014

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

### 서론

스트레스는 모든 사람에게 영향을 미치는 흔한 상태로 우리 몸의 항상성을 무너뜨릴 수 있는 물리적, 심리적인 상황을 말하며, 이는 외부 요인뿐 아니라 내부 요인에 의해 발생하기도 한다[1]. 이런 스트레스는 소화효소의 분비나 장관 운동, 위장관 혈류뿐 아니라 점막의 투과성 등에 관여하여 각종 위장관 질환의 발현이나 질병 경과

에 영향을 미치게 되는데[2], 과거에는 스트레스로 인해 질병 경과가 악화되는 염증성장질환이나 과민성 장 증후군을 정신신체질환으로 생각하기도 하였다. 그 후 이런 질환에 대한 기질적인 원인들이 하나씩 밝혀짐에 따라 정신사회적인 영향이 저평가되기도 하였는데, 최근에는 여러 연구들을 통해 일상생활에서 겪게 되는 정신 사회적 스트레스가 염증성장질환이나 과민성 장 증후군에서 질병 발생의 원인이거나 최소한 질병 경과에 영향을 주어 예후를 악화시

킬 수 있다는 주장이 늘어나고 있다[3,4]. 이에 본 고에서는 대표적인 만성 장 질환인 염증성장질환과 과민성 장 증후군에서 스트레스의 영향과 이에 대한 치료적 활용방안에 대해 살펴보고자 한다.

## 본 론

### 1. 스트레스와 염증성장질환

#### 1) 염증성장질환에서 스트레스의 역할

##### (1) 스트레스와 면역 반응

스트레스는 시상하부-뇌하수체-부신 축과 자율신경계를 통해 위장관에 영향을 미친다. 시상하부-뇌하수체-부신 축을 살펴보면 시상하부에서 부신피질자극호르몬 방출인자(corticotrophin releasing factor)의 분비를 자극하고, 분비된 부신피질자극호르몬 방출인자는 뇌하수체 전엽에서 부신피질자극호르몬(ACTH)을 증가시켜 부신 피질에서 코르티솔의 증가를 유도한다. 또한 시상하부에서 연수교뇌 이행부를 자극시켜 아드레날린이나 자율신경계의 반응을 유발한다. 자율신경계에 속한 교감신경과 부교감신경들이 소화관에 분포하는 장 신경계와 자극을 주고받게 되고[5] 이를 장-뇌 축이라고 하며 시상하부-뇌하수체-부신 축과 장-뇌 축을 통해 면역계와 염증 반응에 영향을 미치게 된다[6].

자율신경계와 장신경계의 신경들은 아드레날린이나 노르아드레날린의 분비를 통해 IL-6와 IL-8, IL-10 등을 증가시켜[7-9] 세포독성 T-세포와 NK-세포의 증가와 종양괴사인자의 합성을 감소시키며 림프절이나 골수, 흉선, 점막연관림프조직과 연결되어 신경전달 물질의 분비를 통해 림프구와 호중구와 같은 염증세포에 영향을 미친다[10]. 또한, 시상하부-뇌하수체-부신 축을 통해 분비된 코르티솔은 고농도에서는 염증성 시토카인(inflammatory cytokine)의 전사를 감소시키고 T-세포와 호산구와 같은 염증세포의 세포사멸을 유도하며 저농도에서는 IL-6과 종양괴사인자와 같은 염증성 시토카인의 전사를 유도하여 염증반응을 유도한다[11].

##### (2) 스트레스와 장점막의 면역 반응

정신적인 스트레스가 교감신경과 염증 반응에 미치는 영향은 스트레스의 기간과 정도에 따라 다르다. 사별이나 이혼과 같은 만성적인 스트레스 상황에서는 코르티솔이 오랫동안 증가하여 CD8 양성 림프구와 NK 세포나 대식세포의 수적 감소를 가져와 면역억제 효과를 보이게 된다[12]. 그러나 급성 스트레스는 교감신경계를 자극하여 아드레날린과 노르아드레날린의 분비증가를 야기하여 면역 반응을 강화하고[13], 급성 스트레스는 관해에 이른 궤양성 대장염 환자에서 백혈구 증가를 유발하고 염증성 매개체를 통한 혈소판 활성화를 유도하여 염증성장질환의 악화와 재발에 영향을 미친다[14].

염증성장질환 환자에서는 코르티솔과 IL-6 수치와의 연관성이

떨어져 있으며 neuropeptide Y와 코르티솔의 연관성이 감소되어 있는데 이는 활동성 염증성장질환에서 만성적인 염증 시토카인의 증가로 인해 급성 스트레스에 대한 시상하부-뇌하수체-부신 축 반응이 떨어지고 과도한 자율신경계의 반응이 나타난다[15].

##### (3) 스트레스와 장점막 투과성

급성 스트레스는 위장관 운동과 수분과 전해질의 흡수 및 분비에도 영향을 미친다. 외부에서 자극을 주었을 때 장신경계의 비만 세포를 통해 대장의 운동성이 증가하고 공장에서는 수분과 전해질 분비가 증가하여 염증반응의 악화 없이 장관 증상이 나타날 수 있다[16,17].

또한 스트레스는 콜린성 신경계와 비만세포에 영향을 미쳐 장점막의 투과성을 증가시킨다. Soderholm과 Perdue의 연구에서는 다양한 정신사회적 스트레스가 장점막의 투과성을 증가시키고 전해질, 수분, 점액뿐 아니라 면역글로불린 A (Ig A)의 분비를 증가시켜 장점막의 1차 방어벽의 기능 저하를 초래함으로써 염증성장질환을 유발하거나 질병을 악화시키며[18], 자극된 장점막 내 비만세포는 eicosanoid, serotonin, IL-6과 같은 매개물질을 분비하고 염증성 시토카인과 코르티솔의 분비를 증가시켜 염증성장질환의 발현 및 질병 경과에 영향을 미쳤다[19].

##### (4) 성격 및 정신질환과 염증성장질환

이 외에도 논란의 여지는 있으나 개인의 성격이 질병의 발생에 영향을 미칠 수 있다. 염증성장질환 환자들의 성격 특성을 분석한 결과 신경증(neuroticism)이 가장 많았고 신경증 점수(neuroticism score)가 높을수록 정서적인 안정감과 질병에 대한 적응 및 삶의 질 저하를 초래하였다[20]. 또한 완벽주의(perfectionism)도 스트레스에 과도한 반응을 유도하고 남에게 보여지는 자신의 모습에 대한 집착을 일으키고 이를 위한 정신적, 육체적 행위를 유도하여 염증성장질환의 악화를 조장할 수 있으며 감정 부정상태 역시 환자들의 감정 및 통증에 대한 표현의 저하를 유도하여 불량한 예후를 보인다[21]. 성격 특징들 중 어떤 형태의 성격 특성이 염증성장질환과 연관되어 있는지는 정확히 알려져 있지 않지만 호르몬이나 면역계의 장애를 유발할 수 있는 성격군들이 주로 염증성장질환과 관련이 있다[22,23].

우울장애나 불안장애와 같은 정신과 질병도 염증성장질환과 연관이 있다. 염증성장질환을 진단받은 환자들은 만성적이고 완치가 불가능한 병이라는 생각과 합병증으로 인한 수술의 두려움, 질병 경과에 대한 불확실성 등으로 불안감을 느끼게 되고, 이런 불안감은 자제력과 자기 옹호에 영향을 주어 무력감을 느끼게 하며 우울증에 대한 소인을 키울 수 있다[24]. 우울장애나 불안장애가 염증성장질환과 연관이 없다는 주장도 있으나[25], 일부 보고에 의하면 질병의 관해 시 우울장애나 불안 장애의 유병률은 약 30%이지만

[26] 재발 시 정신질환의 유병률이 60-80%였다[27]. 이런 정신적인 문제가 염증성장질환의 선행 요인인지 염증성장질환 발병 후에 오는지는 논란이 있다. 하지만 이런 정서장애는 염증성 시토카인의 생성을 늘려 질병 경과에 악영향을 미칠 수 있기 때문에[28] 염증성장질환 환자에서 정서장애의 동반 여부에 주의를 기울이고 이에 대한 적극적인 치료가 필요하다.

## 2) 스트레스와 염증성장질환의 치료

### (1) 염증성장질환 치료에서 정신과 치료 기법의 역할

정신적인 스트레스가 장-뇌 축과 장 신경계를 통해 면역력 저하와 점막의 방어 기능을 저하시키기 때문에 스트레스를 줄이는 치료들이 염증성장질환의 예방과 질병 활성도를 낮추는 데 도움이 된다는 생각이 대두되었고, 이에 인지-행동 치료나 이완 요법 등의 정신과 치료를 염증성장질환 환자들에게 적용하기 시작하였다. 일부 연구에서는 정신과 치료가 염증성장질환 환자에서 복통 등 임상 증상과 삶의 질에 호전을 가져온 반면에[29], 다른 연구에서는 이런 치료가 염증성장질환에 동반된 우울장애나 불안장애 등 정신과 질환의 경과에만 영향을 준다는 결과를 보였고, 일부에서는 염증성장질환의 질병 경과뿐 아니라 정신과 질병의 조절에도 효과가 없었다[30].

### (2) 염증성장질환 치료에서 항우울제의 역할

대부분의 경우 임상자들은 염증성장질환에 동반된 우울장애나 불안장애의 조절을 위해 amitriptylin이나 imipramin 등의 삼환계 항우울제를 사용하고 있고, 삼환계 항우울제의 사용에 따라 정신적인 고통의 경감과 복통, 장 과민성, 급변 등의 임상증상의 호전을 보인다는 연구 결과가 발표되었다[31].

## 2. 과민성 장 증후군과 스트레스

### 1) 스트레스와 내장 과민성

스트레스는 과민성 장 증후군의 병인이자 임상경과를 악화시키는 요인으로 알려져 있다. 장이 확장될 때 느끼는 불편감, 통증에 대한 역치 감소, 자극 소실 이후에도 통증을 느끼는 경우, 혹은 내장 체부 연관통 부위의 변화 등을 내장 과민성으로 정의할 때 내장 과민성이 과민성 장 증후군에서 나타나는 경우가 약 95%에 이르며 직장뿐만 아니라 식도, 위, 십이지장에서도 내장 과민성을 보이는 경우가 많고, 주로 여성에서 대장 통과시간의 증가와 통증에 대한 역치를 낮춰 치료 반응에 대한 차이를 보이게 된다[32].

중추 신경계로 분비된 부신피질자극호르몬 방출인자는 수용체와 결합하여 대장 운동을 자극하고 대장과 직장의 팽창에 대해 과민성을 증가시키며 대장 점막투과성의 변화를 유발하여 장관 기능의 변화를 유도한다[33]. 말초에서는 스트레스를 받는 동안 위장관 기능의 부분적인 조절에 관여한다. 부신피질자극호르몬 방출인자

는 수용체의 아형 중 corticotrophin releasing factor receptor 1 (CRFR1)을 활성화시켜서 대장 운동과 배변, 점막 투과성뿐 아니라 내장통에 대한 민감도를 증가시키고 CRFR2의 경우 위 배출을 지연시키고 대장운동의 증가를 억제하는 등의 역할을 한다[34].

### 2) 과민성 장 증후군에서 동반되는 정신질환 및 성격

정신질환이 과민성 장 증후군의 발병이나 임상경과에 영향을 미칠 수 있다. 우울증이나 감정부전장애와 같은 정서장애가 가장 흔하게 동반되며 그 외 불안장애나 신체화장애 등이 동반될 수 있다[35]. 불안장애는 설사형의 과민성 장 증후군에 선행하는 경향을 보여 정신질환이 과민성 장 증후군의 병인일 수 있음을 시사하며 신체화장애는 과민성 장 증후군 발생에 있어 독립적인 위험인자이고 신체화장애가 동반된 환자의 경우 치료에 대한 반응도 떨어지는 양상을 보인다[36]. 이 외에도 신경쇠약증과 같은 정신질환이 동반될 수 있고 심한 과민성 장 증후군 환자의 약 35%에서 나타나며[37], 과민성 장 증후군 환자 40-90%에서 정신질환이 합병된다[38,39]. 환자의 성격도 과민성 장질환과 연관이 있다. 과민성 장 증후군 환자들은 신경질적인 경향이 많고 이런 성격은 질병에 대처하는 방식에 영향을 주어 병원을 옮겨다니며 여러 곳에서 종합진단을 받는 등 문제를 회피하고 모든 것을 자신의 탓으로 돌리려는 부정적인 특징을 보인다[40]. 이 외에 감정 표현이 둔화된 경우가 많아 감정적인 자극을 신체화 질환의 증상으로 잘못 판단하여 신체화 장애로 나타날 수 있다[41].

이 외에도 과민성 장 증후군 환자들의 경우 정상인과 다른 건강 행태를 보이는 경우가 많다. 정상인들의 경우 스트레스에 대해 정보를 얻고 문제를 해결하고 스트레스를 줄이기 위한 대처 방식을 보이지만, 많은 과민성 장 증후군 환자들은 문제를 회피하려 하고 스트레스와 이에 따른 증상들에 대해 다른 방식의 건강 행태를 보이게 된다. 건강염려증이나 파국화 반응(catastrophic reaction)을 보이는데[42,43], 건강염려증이 가장 흔하다. 한 연구에서 설문을 통해 과민성 장 증후군 환자들의 건강염려증에 대한 정도를 평가하였는데, 환자군에서는 신체에 대한 집착이나 질병에 대한 공포가 심하였고, 이런 경향이 높은 환자는 자신이 겪고 있는 증상이 압과 같은 심각한 질병에 의한 것이라는 잘못된 믿음으로 많은 병원을 전전하면서 수많은 정밀 검사를 받았다[42]. 한편, 파국화 반응의 경우 우울장애와 연관되어 나타나고, 비효율적인 대처 방식을 유도하여 더 심한 통증을 느끼고 표현하게 된다[43].

### 3) 스트레스와 과민성 장 증후군의 치료

스트레스가 과민성 장 증후군의 발생과 경과에 영향을 준다는 인식이 확대되면서 스트레스를 줄이는 다양한 치료법들이 과민성 장 증후군 치료에 시도되고 있다.

(1) 항우울제

대부분의 연구에서 삼환계 항우울제나 선택적 세로토닌재흡수 억제제를 사용하였고, 약물치료 후 과민성 장 증후군 증상의 상대 위험도를 0.66으로 낮추었다[44].

(2) 인지-행동치료

인지-행동치료는 과민성 장 증후군 환자들이 복부 불편감을 압과 같은 심각한 질환의 증상으로 인식하고 우울감에 빠져 많은 정밀검사를 받는 것을 줄여준다. 인지-행동치료는 과민성 장 증후군 환자들의 증상에 대한 잘못된 인식을 재정립시켜 과도한 각성과 같은 반응을 줄인다[45]. 일부 연구에서는 인지-행동치료의 효과가 하제와 식이요법 등 일반적인 내과 치료만 시행한 군과 비교하였을 때 장 증상과 관련된 지표나 삶의 질에 차이가 없었으나[46], 다른 연구들에선 인지-행동치료를 시행하였을 때 증상의 호전을 21% 증가시켰다[44]. 그러나 인지-행동치료를 위해선 잘 훈련된 심리치료가 필요하고 여러 차례 치료가 필요하기 때문에 일반 의료환경에서 널리 사용되기에는 제한이 있다[47].

(3) 병합적 정신과 치료

스트레스를 경감시킬 수 있는 이완요법이나 바이오피드백 등을 시행하는 병합적 정신과 치료는 이완치료와 환자교육, 정신과 심층 치료 등을 병합하는데, 환자들의 증상뿐 아니라 삶의 질에 관한 지표에서도 의미 있는 호전을 보였으나[48], 병합적 정신과 치료가 통상적인 지지 치료(supportive therapy)에 비해 우월하지 않다는 보고도 있다[49]. 그러나 병합적 정신과 치료에 대한 메타 분석에서는 치료 후 증상을 31% 낮추어 병합적 정신과 치료가 장관 증상 및 삶의 질 향상에 효과가 있음을 보고하였다[44].

(4) 최면요법

최면요법의 작용 기전은 명확히 밝혀져 있지 않으나 소장과 대장의 운동에 영향을 미쳐 장관 증상의 호전을 가져온다고 알려져 있으며, 장관 증상의 호전뿐 아니라 불안감이나 우울감 및 삶의 질 지표를 개선시키고, 과도한 보건의료 비용을 줄이는 효과도 있다[50]. 메타 분석에서는 기존의 내과치료와 비교하여 장관 증상을 52% 낮추었다[45].

결론

정신사회적 스트레스는 시상하부-뇌하수체-부신 축과 자율신경계 및 장 신경계에 영향을 미치고 장-뇌 축을 통해 위장관의 면역력과 운동 및 통증의 지각을 조절하여 염증성장질환 및 과민성 장 증후군에 많은 영향을 준다. 또한 동반된 우울증이나 불안장애와 같은 정신질환과 환자의 성격은 스트레스에 대한 감수성을 증가시

켜 염증성장질환 및 과민성 장 증후군의 발생 위험을 증가시키고 질병 경과를 악화시킨다. 이런 정신사회적 요인, 정신질환이나 성격은 염증성장질환에서는 질병의 관해와 악화에 영향을 미치고, 과민성 장 증후군에서는 질병 경과와 예후에 영향을 미칠 뿐 아니라 병인에 있어 중요한 역할을 한다.

현재 장-뇌 축에 작용하는 많은 시토키린이나 수용체에 작용하는 약물이나 항우울제들이 만성 위장관질환 치료제로 사용되고 있고, 스트레스에 대한 대응 방식을 변화시키거나 스트레스를 줄이는 최면요법이나 인지-행동치료 등의 정신과 치료법들이 염증성장질환이나 과민성 장 증후군의 증상 조절을 위해 시도되고 있다. 그러나 항우울제나 정신과 치료에 대해선 상대적으로 높은 위약효과와 대조군 선별의 어려움, 결과 해석에 대한 차이 등의 많은 혼란 변수로 인해 잘 계획된 연구들이 부족한 실정이고, 일부 정신과 치료의 경우 잘 훈련된 심리치료사의 부족이나 치료에 소요되는 많은 시간과 노력으로 인해 많은 제약이 있다. 향후 표준화된 평가 도구의 도입이 필요하며, 스트레스와 위장관질환의 인과관계 및 정신과 치료와 약물치료의 효용성에 대한 많은 전향 연구들이 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. 1936. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998;10:230-1.
2. Nakade Y, Fukuda H, Iwa M, Tsukamoto K, Yanagi H, Yamamura T, et al. Restraint stress stimulates colonic motility via central corticotropin-releasing factor and peripheral 5-HT3 receptors in conscious rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;292:G1037-44.
3. Keefer L, Keshavarzian A, Mutlu E. Reconsidering the methodology of "stress" research in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2008; 2:193-201.
4. Drossman DA. Presidential address: gastrointestinal illness and the biopsychosocial model. *Psychosom Med* 1998;60:258-67.
5. Goyal RK, Hirano I. The enteric nervous system. *N Engl J Med* 1996; 334:1106-15.
6. Mayer EA. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut* 2000;47:861-9.
7. Sondergaard SR, Ostrowski K, Ullum H, Pedersen BK. Changes in plasma concentrations of interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonists in response to adrenaline infusion in humans. *Eur J Appl Physiol* 2000;83:95-8.
8. Van der Poll T, Lowry SF. Lipopolysaccharide-induced interleukin 8 production by human whole blood is enhanced by epinephrine and inhibited by hydrocortisone. *Infect Immun* 1997;65:2378-81.
9. Siegmund B, Eigler A, Hartmann G, Hacker U, Endres S. Adrenaline enhances LPS-induced IL-10 synthesis: evidence for protein kinase A-mediated pathway. *Int J Immunopharmacol* 1998;20:57-69.
10. Van der Poll T, Lowry SF. Epinephrine inhibits endotoxin-induced IL-1 beta production: roles of tumor necrosis factor-alpha and IL-10. *Am J Physiol* 1997;273:R1885-90.
11. Amsterdam A, Tajima K, Sasson R. Cell-specific regulation of apoptosis by glucocorticoids: implication to their anti-inflammatory action. *Bio-*

- chem Pharmacol 2002;64:843-50.
12. Frank MG, Wieseler Frank JL, Hendricks SE, Burke WJ, Johnson DR. Age at onset of major depressive disorder predicts reductions in NK cell number and activity. *J Affect Disord* 2002;71:159-67.
  13. Straub RH, Dhabhar FS, Bijlsma JW, Cutolo M. How psychological stress via hormones and nerve fibers may exacerbate rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:16-26.
  14. Mawdsley JE, Macey MG, Feakins RM, Langmead L, Rampton DS. The effect of acute psychologic stress on systemic and rectal mucosal measures of inflammation in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006;131:410-9.
  15. Straub RH, Herfarth H, Falk W, Andus T, Scholmerich J. Uncoupling of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in inflammatory bowel disease? *J Neuroimmunol* 2002;126:116-25.
  16. Santos J, Saperas E, Nogueiras C, Mourelle M, Antolin M, Cadahia A, et al. Release of mast cell mediators into the jejunum by cold pain stress in humans. *Gastroenterology* 1998;114:640-8.
  17. Barclay GR, Turnberg LA. Effect of psychological stress on salt and water transport in the human jejunum. *Gastroenterology* 1987;93:91-7.
  18. Soderholm JD, Perdue MH. Stress and the gastrointestinal tract II. Stress and intestinal barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;280:G7-13.
  19. Theoharides TC, Cochrane DE. Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. *J Neuroimmunol* 2004;146:1-12.
  20. Moreno-Jimenez B, Lopez Blanco B, Rodriguez-Munoz A, Garrosa Hernandez E. The influence of personality factors on health-related quality of life of patients with inflammatory bowel disease. *J Psychosom Res* 2007;62:39-46.
  21. Flett GL, Baricza C, Gupta A, Hewitt PL, Endler NS. Perfectionism, psychosocial impact and coping with irritable bowel disease: a study of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Health Psychol* 2011;16:561-71.
  22. Mols F, Denollet J. Type D personality in the general population: a systematic review of health status, mechanisms of disease, and work-related problems. *Health Qual Life Outcomes* 2010;8:9.
  23. Temoshok LR, Waldstein SR, Wald RL, Garzino-Demo A, Synowski SJ, Sun L, et al. Type C coping, alexithymia, and heart rate reactivity are associated independently and differentially with specific immune mechanisms linked to HIV progression. *Brain Behav Immun* 2008;22:781-92.
  24. Kiebles JL, Doerfler B, Keefer L. Preliminary evidence supporting a framework of psychological adjustment to inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1685-95.
  25. Helzer JE, Chammas S, Norland CC, Stillings WA, Alpers DH. A study of the association between Crohn's disease and psychiatric illness. *Gastroenterology* 1984;86:324-30.
  26. Mittermaier C, Dejaco C, Waldhoer T, Oefflerbauer-Ernst A, Miehsler W, Beier M, et al. Impact of depressive mood on relapse in patients with inflammatory bowel disease: a prospective 18-month follow-up study. *Psychosom Med* 2004;66:79-84.
  27. Addolorato G, Capristo E, Stefanini GF, Gasbarrini G. Inflammatory bowel disease: a study of the association between anxiety and depression, physical morbidity, and nutritional status. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:1013-21.
  28. Tache Y, Bernstein CN. Evidence for the role of the brain-gut axis in inflammatory bowel disease: depression as cause and effect? *Gastroenterology* 2009;136:2058-61.
  29. Mawdsley JE, Rampton DS. Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut* 2005;54:1481-91.
  30. Schwarz SP, Blanchard EB. Evaluation of a psychological treatment for inflammatory bowel disease. *Behav Res Ther* 1991;29:167-77.
  31. Mikocka-Walus AA, Gordon AL, Stewart BJ, Andrews JM. A magic pill? A qualitative analysis of patients' views on the role of antidepressant therapy in inflammatory bowel disease (IBD). *BMC Gastroenterol* 2012;12:93.
  32. Lee OY, Mayer EA, Schmulson M, Chang L, Naliboff B. Gender-related differences in IBS symptoms. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2184-93.
  33. Tache Y, Martinez V, Wang L, Million M. CRF1 receptor signaling pathways are involved in stress-related alterations of colonic function and viscerosensitivity: implications for irritable bowel syndrome. *Br J Pharmacol* 2004;141:1321-30.
  34. Sagami Y, Shimada Y, Tayama J, Nomura T, Satake M, Endo Y, et al. Effect of a corticotropin releasing hormone receptor antagonist on colonic sensory and motor function in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2004;53:958-64.
  35. Whitehead WE, Palsson OS, Levy RR, Feld AD, Turner M, Von Korff M. Comorbid psychiatric disorders in irritable bowel and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2767-76.
  36. Miller AR, North CS, Clouse RE, Wetzel RD, Spitznagel EL, Alpers DH. The association of irritable bowel syndrome and somatization disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2001;13:25-30.
  37. Creed F, Ratcliffe J, Fernandes L, Palmer S, Rigby C, Tomenson B, et al. Outcome in severe irritable bowel syndrome with and without accompanying depressive, panic and neurasthenic disorders. *Br J Psychiatry* 2005;186:507-15.
  38. Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? *Gastroenterology* 2002;122:1140-56.
  39. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;123:2108-31.
  40. Tkalcic M, Hauser G, Stimac D. Differences in the health-related quality of life, affective status, and personality between irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:862-7.
  41. Mattila AK, Kronholm E, Jula A, Salminen JK, Koivisto AM, Mielonen RL, et al. Alexithymia and somatization in general population. *Psychosom Med* 2008;70:716-22.
  42. Gomborone J, Dewsnap P, Libby G, Farthing M. Abnormal illness attitudes in patients with irritable bowel syndrome. *J Psychosom Res* 1995;39:227-30.
  43. Lackner JM, Quigley BM, Blanchard EB. Depression and abdominal pain in IBS patients: the mediating role of catastrophizing. *Psychosom Med* 2004;66:435-41.
  44. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, Quigley EM, Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2009;58:367-78.
  45. Hutton J. Cognitive behaviour therapy for irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:11-4.
  46. Boyce PM, Talley NJ, Balaam B, Koloski NA, Truman G. A randomized controlled trial of cognitive behavior therapy, relaxation training, and routine clinical care for the irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2209-18.
  47. Kearney DJ, Brown-Chang J. Complementary and alternative medicine for IBS in adults: mind-body interventions. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008;5:624-36.
  48. Heymann-Monnikes I, Arnold R, Florin I, Herda C, Melfsen S, Monnikes H. The combination of medical treatment plus multicomponent behavioral therapy is superior to medical treatment alone in the therapy of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:981-94.

49. Blanchard EB, Schwarz SP, Suls JM, Gerardi MA, Scharff L, Greene B, et al. Two controlled evaluations of multicomponent psychological treatment of irritable bowel syndrome. *Behav Res Ther* 1992;30:175-89.
50. Palsson OS, Turner MJ, Whitehead WE. Hypnosis home treatment for irritable bowel syndrome: a pilot study. *Int J Clin Exp Hypn* 2006;54:85-99.