

ISTITUTO FRANCO GRANONE

C.I.I.C.S.

CENTRO ITALIANO DI IPNOSI CLINICO-SPERIMENTALE

Fondatore: Prof. Franco Granone

CORSO BASE DI IPNOSI CLINICA E COMUNICAZIONE

IPNOTICA

Anno 2015

**L'IPNOSI NELLA GESTIONE DEI
DISORDINI AUTOIMMUNI:
UNA REVISIONE CRITICA DEI DATI DI
LETTERATURA**

RELATORE

Dr. Rocco Iannini

CANDIDATO

Dr. Francesca Berton

Torino, 28 Novembre 2015

INDICE

1. Introduzione	5
2. Il sistema immunitario	8
3. Il ruolo dello stress nel condizionare il Sistema Immunitario	14
4. Il Sistema Immunitario è un sistema chiuso? Come comunicano i sistemi immunitario, nervoso ed ormonale?.....	18
5. Lo stress come concausa nell'origine di malattia.....	24
6. Le malattie autoimmuni come malattie stress-correlate	34
7. L'ipnosi nella terapia delle malattie autoimmuni	40
8. Analisi di alcuni articoli	46
8.1 Ruzyla-Smith P et al. <i>Effect of hypnosis on the immune response: B-Cells, T-Cells, Helper and Suppressor Cells</i>	47
8.2 Miller GE, Cohen S. <i>Psychological interventions and the immune system: a meta-analytic review and critique</i>	50
8.3 Willemsen R, Vanderlinden J. <i>Hypnotic approaches for alopecia areata</i>	56
8.4 Senders A et al. <i>Mind-body medicine for multiple sclerosis: a sistematic review</i>	57
8.5 Jensen MP et al. <i>A comparison of self-hypnosis versus progressive muscle relaxation in patients with multiple sclerosis and chronic pain</i>	61
8.6 Dane JR. <i>Hypnosis for pain and neuromuscular rehabilitation with multiple sclerosis: case summary, literature review and analysis of outcomes</i>	66
8.7 Jensen MP et al. <i>Effects of self-hypnosis training and cognitive restructuring on daily pain intensity and catastrophizing in individuals with multiple sclerosis and chronic pain</i>	69
9. Conclusioni	77
10. Abstract.....	82
11. Bibliografia	83

1. Introduzione

La vita di ogni individuo è un continuo adattamento ad un susseguirsi di variabili.

Posto di fronte a situazioni di stress e tensioni, ciascuno reagisce attivando specifiche modalità e sistemi di regolazione, responsabili di reazioni a cascata, controllate e regolate da circuiti di feedback. Ne derivano, perciò, specifiche risposte a seconda della frequenza, della durata, del momento in cui interviene l'evento stressogeno e dei fattori ambientali incidenti in quel determinato momento.

Ogni cambiamento ambientale causa una reazione, che dipende anche dalle precedenti esperienze di ognuno.

Il meccanismo fisiologico di adattamento al variare delle situazioni, al fine di mantenere l'omeostasi e garantire la sopravvivenza dell'individuo, è stato definito nel 1993 da McEwen e Stellar allostasi (192).

Sistemi come l'asse ipotalamo-ipofisi ed il SNA, si modificano e si adattano, a seconda della domanda e delle necessità, per garantire la stabilità di parametri come la temperatura corporea, il pH sanguigno, la frequenza respiratoria e cardiaca, la vasocostrizione (fig. 1).

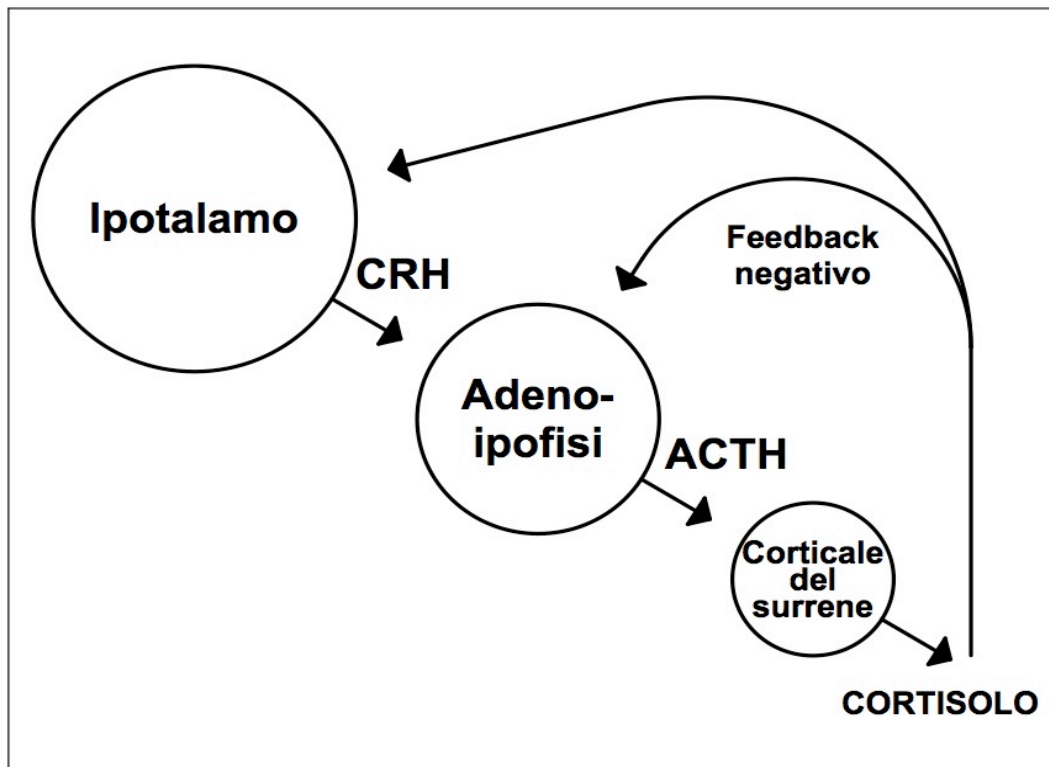


Figura 1

Esempi di omeostasi riguardano però aspetti molto più ampi dei sistemi di sopravvivenza degli individui.

Nel sistema immunitario, ad esempio, il rilascio di catecolamine e glucocorticoidi, secondario all'attivazione dell'asse a seguito di un evento stressogeno, regola l'ingresso in circolo e la migrazione di famiglie di cellule immunitarie verso le parti del corpo dov'è necessario contrastare un'infezione o regolare i diversi tipi di risposta immunitaria (88).

Ciascuno di questi processi di adattamento ha, però, un potenziale costo per l'organismo: se il processo di omeostasi è richiamato in campo troppo spesso, oppure viene gestito in modo inefficiente (191), ci si può trovare

di fronte all'insorgenza di malattia.

Numerosi studi ormai dimostrano quanto il sistema immunitario, il sistema neuroendocrino e lo stress, siano in correlazione ed in concausa nell'indurre lo stato di malattia.

Obiettivo di questa tesi è mettere in luce se e come l'ipnosi, nel quadro di queste relazioni, possa influenzare la risposta immunitaria, e quindi possa essere considerata elemento terapeutico valido per la guarigione, o quantomeno per un miglioramento della qualità di vita dei pazienti (206-262).

2. Il sistema immunitario

Il sistema immunitario ha il compito di identificare e di distruggere gli organismi estranei e potenzialmente patogeni (270), cercando di ristabilire e mantenere intatta l'identità dell'individuo (47).

Il sistema di difesa dell'organismo è caratterizzato da due tipi di risposta immunitaria: la risposta innata aspecifica, messa in atto come intervento di primo soccorso, e la diretta acquisita o specifica, divisa a sua volta in risposta umorale e cellulare (fig. 2).

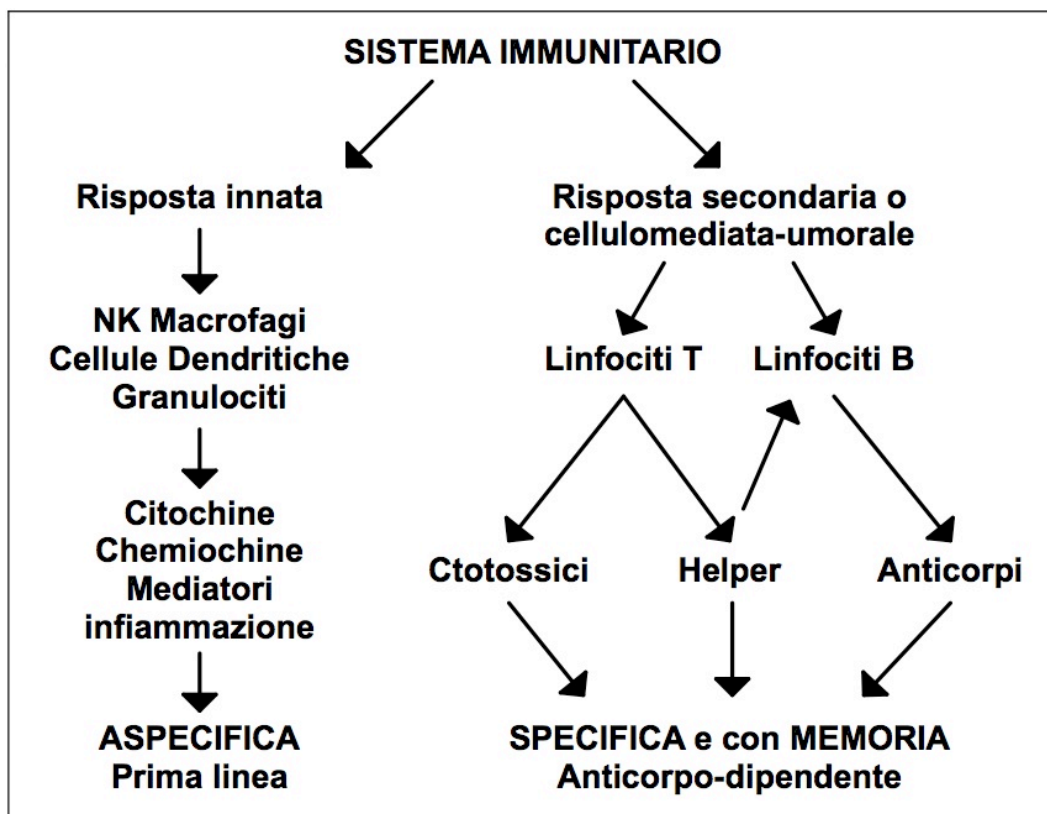


Figura 2

La risposta innata è la prima linea di difesa di un essere vivente (111), è

un intervento di emergenza, un tentativo delle cellule infettate di segnalare il pericolo alle altre cellule e proteggerle dalla diffusione dell'infezione (26).

Questa forma primitiva di risposta immunitaria differisce dalla forma acquisita in quanto cellule immunitarie innate riconoscono patterns molecolari aspecifici, piuttosto che precise sequenze di aminoacidi o antigeni, e manca, soprattutto, di una memoria immunitaria (111).

Con l'inizio della risposta innata viene attivata una cascata di mediatori, tra cui il complemento, ed il reclutamento, l'attivazione e la maturazione di macrofagi, di cellule Natural-Killer, dei precursori delle cellule dendritiche e dei linfociti T. Vengono inoltre prodotte citochine e chemiochine, mediatori indispensabili per il mantenimento delle reazioni successive (45).

Le prime cellule che accorrono al segnale d'allarme e che intervengono sono i macrofagi, i neutrofili e le NK, che non riconoscono gli antigeni virali o batterici come tali, in maniera specifica.

I macrofagi producono citochine ed hanno la funzione cosiddetta di “presentare” l'antigene ai linfociti B e T. I neutrofili e le Natural Killer producono a loro volta citochine (45) che interferiscono direttamente con virus e batteri, limitandone la riproduzione in maniera non selettiva

(111), e chiamano in supporto altri leucociti (macrofagi, NK, e anche linfociti T e B) (26).

Le NK giocano un ruolo importante nelle prime fasi della risposta immunitaria innata aspecifica: oltre ad avviare i “primi combattimenti” danno il via alla risposta immunitaria secondaria antigene-specifica (26).

Tra le cellule che per prime accorrono nel luogo dell'infezione vi sono anche cellule dendritiche, che maturando in seguito alla risposta infiammatoria, migrano nei linfonodi e “presentano” anch'esse l'antigene ai linfociti T-helper, con un complesso meccanismo che coinvolge il Complesso Maggiore d'Istocompatibilità (114-184).

Il fine della risposta aspecifica è di arginare immediatamente l'infezione iniziale ed impedire un'ulteriore propagazione dei microorganismi (45).

Il secondo meccanismo messo in atto dal sistema immunitario, ovvero la risposta immunitaria acquisita, è caratterizzato da una squisita specificità antigenica, cioè dalla competenza delle cellule nel riconoscere proprio quel virus o battere, e dalla memoria immunologica. Esso è diviso in due sistemi d'attacco: umorale e cellulomediato (233). Le cellule effettrici del braccio dell'immunità cellulomediata sono i linfociti T, a loro volta divisi in linfociti T-helper e T-suppressor o citotossici, ed i linfociti B (111).

I sottogruppi dei linfociti T e B, sebbene con funzioni diverse tra loro,

hanno, insieme ad altre cellule (polimorfonucleati, monociti e NK), un'azione citotossica cellulomediata anticorpo-dipendente (45).

La sottopopolazione di linfociti T viene chiamata helper per l'abilità nell'attivare ed aiutare i linfociti B a produrre anticorpi ed a spingere i linfociti T-citotossici a promuovere l'immunità cellulo-mediata: i T-helper sono ulteriormente divisi in Th1 e Th2 a seconda del tipo di citochine prodotte. (202-226).

Le cellule B sono invece responsabili della produzione anticorpale (233).

La risposta immunitaria è guidata dai linfociti T-helper, le prime cellule antigene specifiche attivate, che, come già detto, promuovono la proliferazione e l'attivazione dei linfociti T-citotossici, regolano la dimensione della risposta anticorpale da parte dei linfociti B (45) e li guidano a differenziarsi in plasmacellule e ad attivare l'azione di citotossicità anticorpo dipendente delle NK (26-129-148).

Mentre nella risposta primaria le cellule linfatiche vengono attivate tutte, indistintamente, tra i linfociti T-helper o T-citotossici e B vengono invece selezionate ed attivate esclusivamente alcune sottopopolazioni cellulari, in base alla loro specificità antigenica.

Tutto ciò avviene, in genere, nei linfonodi che drenano la sede infetta dove i linfociti proliferano e maturano in cellule capaci di rispondere agli

organismi invasori.

Il sistema immunitario è provvisto anche di un sistema di “memoria” verso i responsabili delle infezioni pregresse: ciò consente all'organismo di riconoscere, e rispondere in maniera più veloce ed efficace, ai microorganismi responsabili di reinfezioni.

Due principali cellule B contribuiscono alla memoria immunologica: le plasmacellule secernenti anticorpi e le cellule B memoria.

Risiedono nel midollo osseo in una situazione di “attività al minimo” e continuano a produrre una modesta quantità di anticorpi anche in assenza dello stimolo antigenico (26).

Le cellule T, responsabili della memoria immunitaria, sono, invece, in uno stato di quiescenza, ma, in presenza dell'antigene reinfettante, vengono indotte ad attivarsi molto più velocemente rispetto a quanto riescano a fare nella risposta primaria (7-121-187-259).

Le cellule T memoria (T-citotossici memoria) si muovono continuamente tra il sangue ed i tessuti, “scannerizzando” tutte le superfici cellulari per trovare l'antigene che sono programmate a riconoscere (45), producendo, nel momento del riconoscimento, citochine infiammatorie ed eliminando le cellule infettate più rapidamente delle cellule T native (26-280).

Se mal funzionante, può succedere che il SI identifichi erroneamente antigeni di cellule del proprio organismo o “self”, come estranei, come appartenenti a batteri, virus o funghi patogeni, ed attacchi le proprie cellule, nel tentativo di distruggerle, col proposito di proteggere l'integrità dell'organismo di appartenenza.

L'attacco del sistema immunitario contro il proprio organismo costituisce il meccanismo eziopatogenetico alla base dell'insorgenza delle malattie autoimmuni (270) (vedi tab. 1).

Alopecia autoimmune	Dermato-miosite	Lupus eritematoso sistemico	Pemfigo volgare e foliaceo	Porpora di Henoch-Schonlein	Sclerosi multipla	Sdr Sjogren
Anemia emolitica autoimmune	Diabete mellito insulino-dipendente	Malattia di Addison	Poliangite microscopica	Porpora trombocitopenica autoimmune	Sdr anticorpi antifosfolipidi	Spondilite anchilosante
Artrite psoriasica e perniciososa	Febbre reumatica	Malattia di Graves	Poliarterite nodosa	Psoriasi	Sdr di Behcet	Tiroidite di Hashimoto
Artrite reumatoide	Fibromialgia	Miastenia gravis	Polimialgia reumatica	Retto-colite ulcerosa	Sdr di Goodpasture	Vasculite necrotizzante sistemica
Dermatite erpetiforme	Granulomatosi di Wegener	Morbo di Crohn	Polimiosite/Dermatomiosite	Sclerodermia	Sdr Guillain-Barre	Vitiligine

Tabella 1

3. Il ruolo dello stress nel condizionare il Sistema Immunitario

La medicina occidentale ha considerato per molto tempo il sistema immunitario completamente insensibile ad eventi esterni differenti da potenziali agenti infettanti e indipendente dal controllo di altri apparati come, a esempio, il sistema neuroendocrino (270).

Con Solomon negli anni '60 (255-255-257-258) si inizia ad ipotizzare invece che il sistema immunitario sia estremamente sensibile allo stress e responsivo alle emozioni ed ai pensieri.

Vi sono oggi evidenze scientifiche che stress emozionali, fisici e psicosociali, possono compromettere il sistema immunitario (6-166) causandone una disfunzione od ipofunzione, e compromettendo le risposte immunitarie primaria ed anticorpale secondaria. Nell'adulto, la risposta immunitaria può essere alterata da esperienze di stress avvenute addirittura nella primissima infanzia (separazione dalla madre) (176-257-262).

La risposta immunitaria allo stress non è assolutamente casuale. Nel SNC esiste, infatti, un substrato anatomico, che permette l'attuazione di meccanismi omeostatici, cui partecipano il sistema nervoso autonomo, immunitario, endocrino e “psicologico”, che tendono a scompensarsi in condizioni di stress, di malattia, e con l'avanzamento stesso dell'età (255).

L'influenza degli agenti stressogeni sul sistema immunitario non è quindi un fenomeno isolato, ma innesca un vero meccanismo per la comunicazione tra sistemi fisiologici (77).

Sebbene la parola stress abbia in generale una connotazione negativa, è un aspetto familiare della nostra vita.

Può essere definito come una risposta dell'organismo a stimoli (119) e sfide esterne, fisiche o psichiche, che attentano alla nostra omeostasi fisica o psichica (236). È una costellazione di eventi e di stimoli che producono una reazione a livello cerebrale (percezione dello stress), a cui segue l'attivazione nell'organismo dei meccanismi fuga/attacco (risposta allo stress) (87).

La fisiologica risposta cerebrale consiste nel rilascio di neurotrasmettitori ed ormoni che fungono da segnali d'allarme inviati dal SNC al resto del corpo.

La risposta allo stress non è sempre dannosa per l'organismo. Al contrario, è un meccanismo di ripristino dell'omeostasi corporea e fornisce dei sistemi di adattamento agli agenti stressogeni ambientali o intrinseci all'organismo stesso (191).

Tale concetto è presente in letteratura dal 1936 (240), quando ci si chiedeva già come potesse l'organismo rispondere con successo agli

attacchi ambientali. Risale a questo periodo il concetto di eustress o stress buono, come modello per spiegare i benefici della capacità di adattamento della risposta dell'ospite ai cambiamenti ambientali (26-240) (fig. 3).

L'esposizione ad uno stress, pertanto, non porta necessariamente ad una malattia; vi sono, come vedremo, delle finestre di maggiore o minore suscettibilità (111).

I sistemi immunitario e neuroendocrino hanno la capacità di inviarsi reciprocamente dei segnali attraverso mediatori neuro-ormonali e recettori comuni (253), e la risposta individuale allo stress è caratterizzata da cambiamenti psicologici, comportamentali, ormonali, oltre che immunologici (6) (fig. 4).

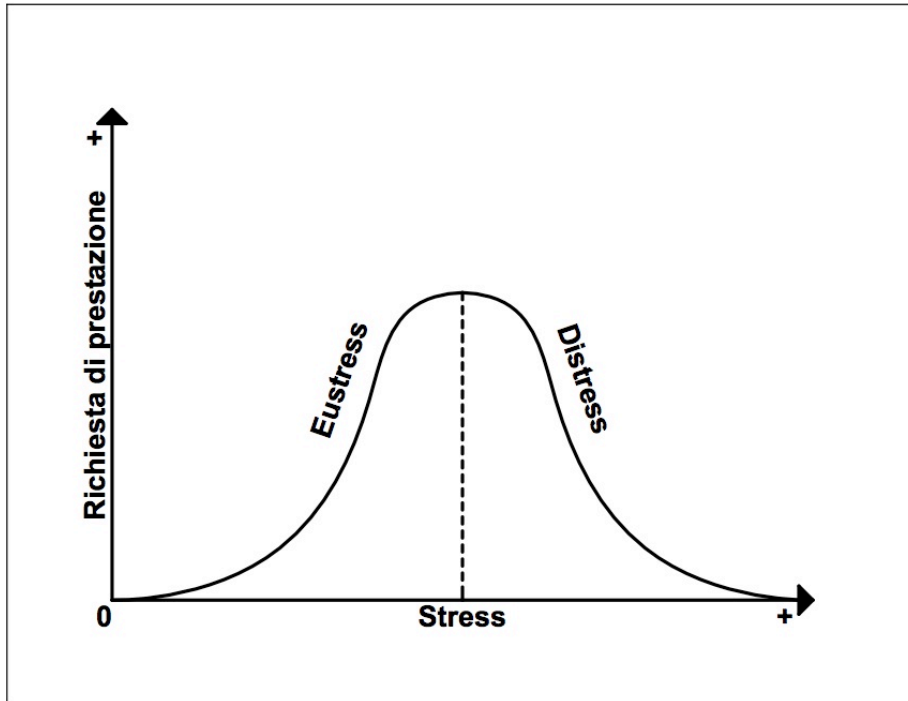


Figura 3

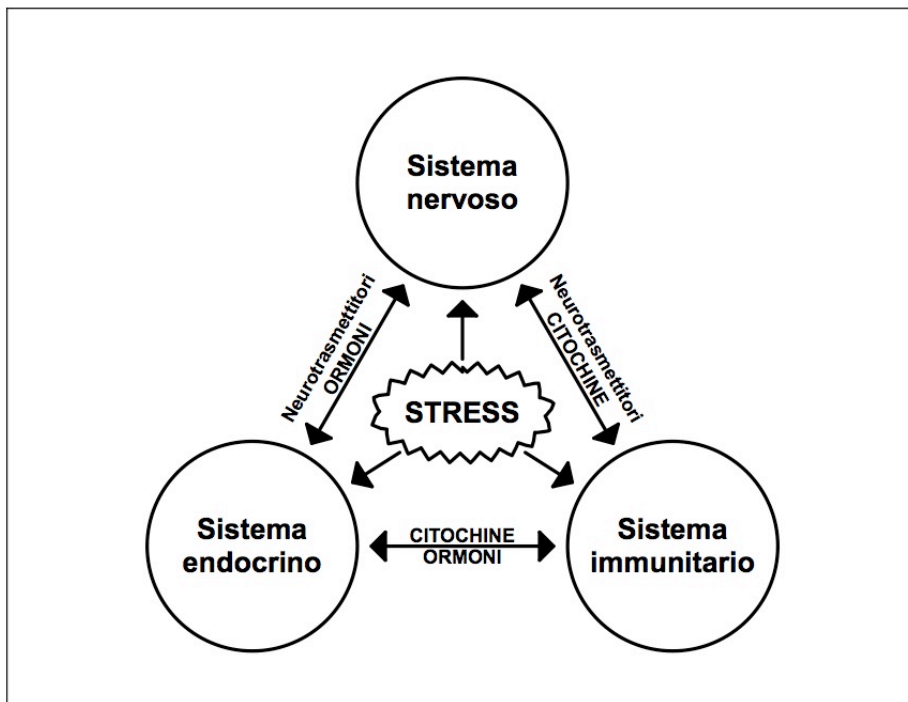


Figura 4

4. Il Sistema Immunitario è un sistema chiuso? Come comunicano i sistemi immunitario, nervoso ed ormonale?

È recente l'ipotesi che SNC, sistema endocrino e immunitario comunichino tra loro (5) e che il sistema nervoso centrale abbia un effetto immunomodulatorio, sia di soppressione dell'immunità acquisita che di stimolazione dell'innata (111).

Il sistema immunitario è stato definito da alcuni come un “sensore” che allerta il SNC del possibile danno derivante dall'invasione dei suoi tessuti da parte di microorganismi patogeni (24). Esso riceve segnali dal cervello e dal sistema neuroendocrino attraverso il SNA e gli ormoni, e a sua volta reinvia informazioni al cervello attraverso le citochine.

Vi è conferma dell'esistenza di una comunicazione bidirezionale (4-36-173) e di meccanismi attraverso i quali il sistema immunitario informa il SNC che sta rispondendo ad un attacco, potenzialmente dannoso, con la messa in atto di una risposta immune (233). Questa connessione fa parte di un ampio sistema di feedback regolatorio, che gioca un importante ruolo nella coordinazione della risposta comportamentale e fisiologica da parte dei diversi apparati dell'organismo (77) (fig. 5).

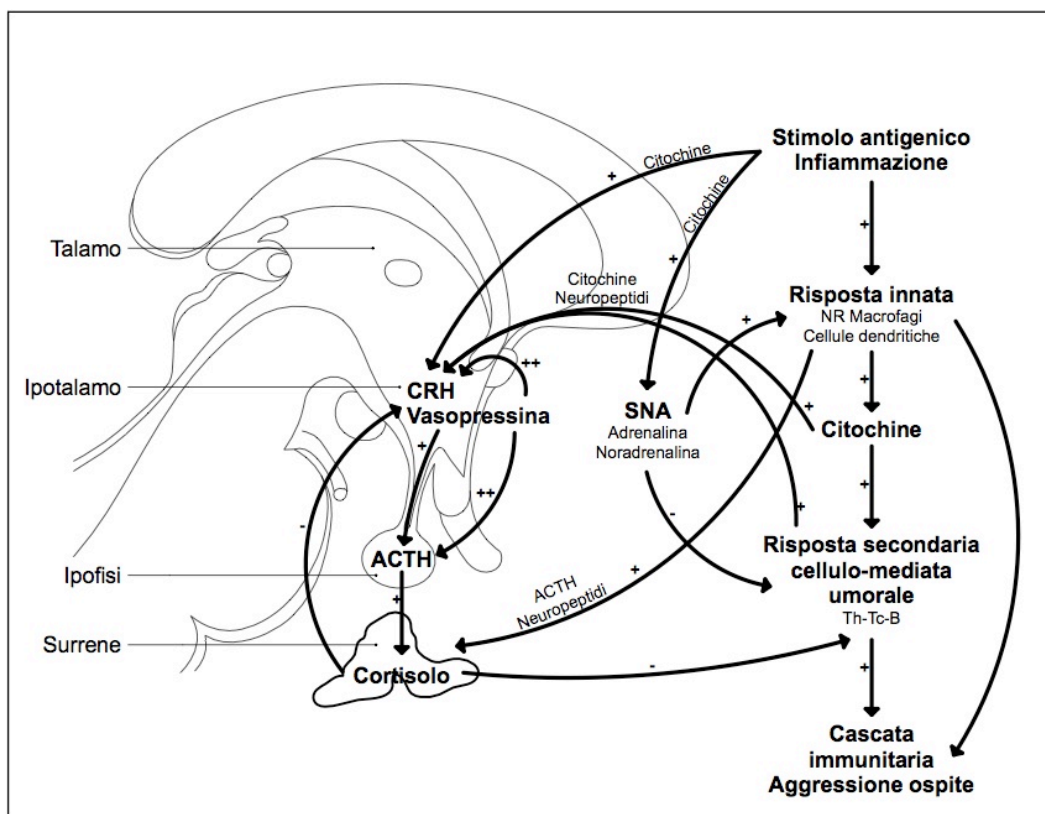


Figura 5

L'equilibrio tra tutti i sistemi è mantenuto e regolato da quella che possiamo definire la “centrale di controllo” dell'omeostasi per eccellenza: l'asse ipotalamo ipofisi (24-25), che, in funzione degli stimoli ricevuti, regola e dirige la secrezione di glucocorticoidi, di ormoni immunomodulatori (277), di oppioidi endogeni (130-144) e di ormoni pituitari come l'ormone della crescita (77). A tal proposito si vedano gli studi sull'effetto inibente della morfina sull'attività delle NK (107-243) e sulla produzione da parte dei linfociti stessi dell'ormone della crescita (279) e della sua azione attivante sui macrofagi (98).

L'aumento della produzione dei neuro-ormoni da parte dell'asse, e quindi il rilascio in circolo di questi mediatori dello stress, ha un'azione diretta sul sistema immunitario.

L'infezione da parte di agenti patogeni causa una classica risposta allo stress con aumento della concentrazione dei glucocorticoidi (37-283) e del turnover delle catecolamine a livello cerebrale ed in periferia (38-96). Tali cambiamenti neuroendocrini fanno parte di un più grande sistema fisiologico di regolazione che modula le attività delle cellule linfoidi e dei macrofagi (4).

Più precisamente, lo stimolo dato dagli agenti patogeni attiva il rilascio da parte dell'ipotalamo di CRH (fattore di rilascio dell'ormone corticotropo) e AVP (arginina-vasopressina). Il CRH a sua volta stimola l'ipofisi anteriore ad immettere in circolo l'ACTH, il quale induce la sintesi di cortisolo nella corticale surrenale ed il suo rilascio in circolo. Allo scopo di mantenere la regolazione dell'asse, i glucocorticoidi esercitano, di ritorno, un effetto inibitorio a livello dell'ipotalamo e quindi dell'ipofisi.

Anche la sola infiammazione può attivare l'asse ipotalamo ipofisi (64), grazie alla stimolazione diretta dell'ipotalamo da parte delle citochine (IL6, IL1 e TFN alfa) a produrre CRH (8-35-271), con l'effetto finale di un aumento del cortisolo plasmatico.

L'effetto del CRH e dell'ACTH è potenziato dall'aumento dell'AVP (199-277).

L'ACTH ed altri neuropeptidi, vengono prodotti anche direttamente dalle cellule linfatiche, ma solo in appropriate condizioni, ed agiscono per stimolazione diretta: il primo stimolando la surrenale a produrre glucocorticoidi (252); i secondi, sia con funzione paracrina e autocrina, stimolando direttamente la funzione dei linfociti e macrofagi (77).

Anche le citochine agirebbero sia con funzione paracrina per potenziare la risposta immune, sia con modalità similendocrina su organi bersaglio distanti, per mediare la risposta infiammatoria acuta all'infezione (39-92).

A risposta immunitaria avviata, i leucociti trasmettono a loro volta segnali, non solo alle altre componenti del SI, ma anche al cervello ed agli organi neuroendocrini, attraverso citochine ed altre proteine sintetizzate e rilasciate direttamente da loro come trasmettitori (77). Tali “immunotrasmettitori” rappresentano la parte afferente del feedback tra l'asse ipotalamo-ipofisi, la branca simpatica del sistema nervoso autonomo ed il sistema immunitario, allo scopo di limitare l'eccesso della risposta infiammatoria e della proliferazione clonale delle cellule linfoidei antigene specifiche (205-282).

Il sistema nervoso simpatico regola normalmente l'attività dei

sistemi/organi (cardiovascolare, respiratorio e metabolico) che non sono volontari e sono tipicamente associati alla risposta attacco/fuga in situazioni di emergenza, attraverso l'immissione in circolo di adrenalina e noradrenalina (233) (fig. 6).

Quattro scoperte chiave indicano la presenza di comunicazione tra il SNA, principalmente simpatico, e la regolazione dell'attività cellulare dei T-helper e dei linfociti B da parte della norepinefrina (233):

- a) gli organi linfatici, primari e secondari, presentano una densa innervazione da parte del sistema nervoso simpatico, e pare che cellule linfatiche, attraverso esso, comunichino direttamente col SNC. Le fibre nervose sono a stretto contatto delle cellule T-helper, T-suppressor e dei macrofagi (109);
- b) la noradrenalina, come neurotrasmettitore ormonale, è rilasciata dalle fibre nervose terminanti nel parenchima degli organi linfatici, dopo la somministrazione sperimentale di antigeni o citochine;
- c) le cellule linfoidi, eccetto i T-helper2, presentano recettori beta-adrenergici per la noradrenalina;
- d) la noradrenalina regola l'attività dei linfociti a livello dell'espressione genica (233) (fig. 7).

La possibilità di modulazione tra i vari sistemi, ha portato ad effettuare

numerosi studi per esaminare le interazioni tra sistema nervoso, endocrino e immunitario, sia a livello cellulare che molecolare (45), con sperimentazioni sia umane che animali, ed a trovare solidi collegamenti tra stress psicologico, sistema immunitario e malattia (44-203-204-245).

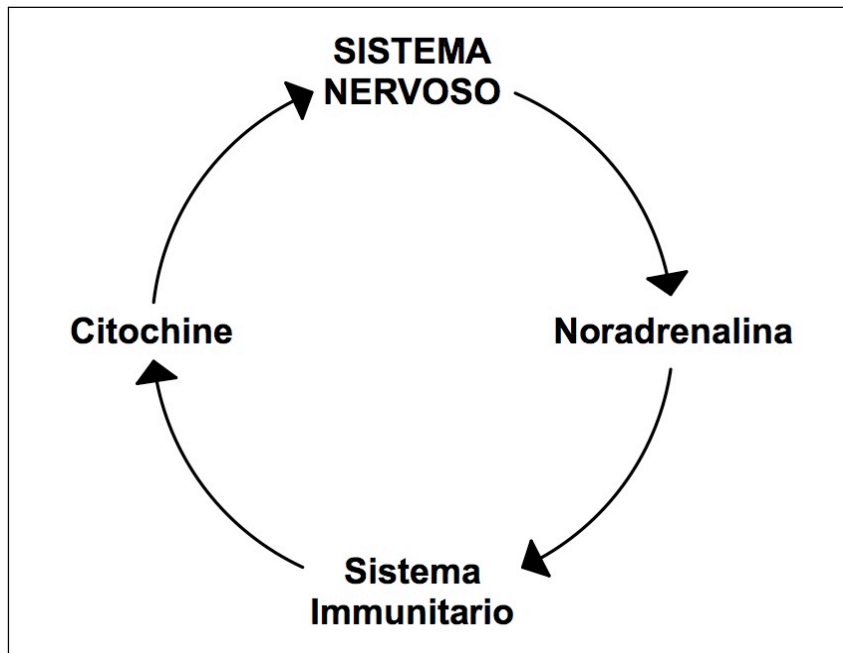


Figura 6

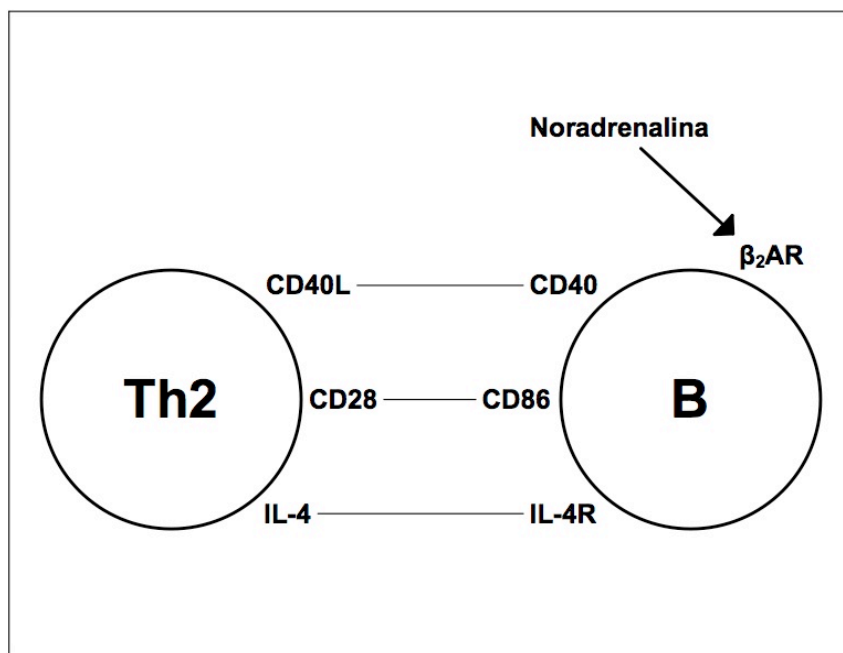


Figura 7

5. Lo stress come concausa nell'origine di malattia

Lo stress può essere definito, in sintesi, come un'alterazione dell'omeostasi, dovuta ad uno stimolo esterno od endogeno. La risposta dell'organismo mira a ripristinare l'omeostasi stessa attraverso una serie di meccanismi di adattamento mediati dai neurotrasmettitori o dagli ormoni (221).

Sebbene sia incompleta la conoscenza di come la percezione dello stress sia processata a livello del SNC, e quindi trasmessa agli organi effettori periferici, è ormai scientificamente riconosciuto che la presenza di eventi percepiti come stressogeni induca l'attivazione dell'asse ipotalamo ipofisi e del SNA, con la conseguente produzione di neuro-ormoni specifici (199).

La conseguente produzione di cortisolo dalle ghiandole surrenali, e di adrenalina e noradrenalina da parte del SNS, oltre a mantenere l'omeostasi corporea, hanno un effetto modulatorio sul sistema immunitario (45).

Le catecolamine, adrenalina e noradrenalina, ed i glucocorticoidi, sono stati identificati come i maggiori neuro-endocrino mediatori dei cambiamenti indotti dallo stress a livello della distribuzione dei leucociti (104).

La maggior parte degli organi linfatici primari o secondari, compresa la milza, posseggono, come già anticipato, una densa innervazione da parte del sistema simpatico (107-108-110-194), ed i linfociti T (172-173-234), i B (159-171-215-216), i monociti, i macrofagi e le cellule dendritiche (265) presentano tutti recettori di superficie beta 2 adrenergici (111).

Il corticosterone, prodotto dalla stimolazione dell'asse, determinerebbe una riduzione delle cellule circolanti agendo sulla distribuzione dei linfociti e dei monociti (82) mentre le catecolamine, a seconda del tipo di recettori presenti a livello di membrana, sarebbero responsabili dell'aumento delle cellule NK, dei neutrofili (recettori alfa 2) e della riduzione dei linfociti T e B (recettori beta) (34-178-238-268).

Data l'ubiquità dei recettori per i glucocorticoidi nelle cellule e nei tessuti coinvolti nella risposta immune, virtualmente, tutte le componenti cellulari possono essere modulate dal cortisolo: dalla migrazione e funzione cellulare, alla produzione di citochine ed altri mediatori dell'infiammazione, con effetto anche inibitorio dei mediatori immunitari sugli organi bersaglio (64-101-156).

Studi clinici e sperimentali hanno dimostrato che agenti stressogeni, riprodotti in laboratorio o naturali, alterano l'attività delle cellule linfatiche con modalità complesse che dipendono non solo dal tipo di

risposta immunitaria ma dalle caratteristiche stesse, fisiche o psicologiche, dello stress, dalla sua natura, durata e frequenza, e dal timing dello stress relativamente alla fase della risposta immunitaria in atto (160-161-186-250).

Recenti studi sull'effetto dello stress da sovraccarico da lavoro, hanno rivelato un pattern bimodale di risposta: all'iniziale aumento della risposta immunologica, al momento del picco di stress, farebbe seguito la diminuzione della responsività cellulare durante il periodo successivo (82-95).

Gli effetti degli agenti stressogeni sulla risposta immunitaria sono molto complessi e dipendenti dalla durata e dall'intensità dell'esposizione allo stress (200), dalla percezione della controllabilità dell'agente stressante (180), dalle condizioni fisiche dell'organismo come l'età, lo stato d'ansia/quiete, di salute/malattia, dall'attività fisica/sedentarietà, (6-43-52-53-93-113-201), e dal tipo o dalla fase della risposta immune al momento dell'evento stressogeno (ore/giorni, immunità aspecifica/specifica) (112-79).

Il ruolo giocato dal SNA potrebbe apparentemente sembrare conflittuale. In realtà, la regolazione dell'immunocompetenza è un sistema molto complicato, che può variare a seconda della quantità di

noradrenalina rilasciata a livello degli organi linfoidei, o del livello di espressione dei recettori beta adrenergici sui linfociti, del rapporto tra le sottopopolazioni di T-helper partecipanti ad un certo tipo di risposta, oppure dallo stato di attivazione dei linfociti T e B, quando stimolati dai recettori beta adrenergici (233). Sebbene queste variazioni non mettano l'individuo a rischio di vita o morte immediato, esse possono comprometterne lo stato di salute a lungo termine o, comunque, peggiorarne la qualità di vita (233).

Lo stress ha un effetto opposto sul sistema immunitario a seconda se è acuto o cronico. Il numero stesso delle sottopopolazioni linfocitarie circolanti varia a seconda della presenza di uno stress di lunga o breve durata.

Lo stress acuto aumenta l'immunità cellulomediata antigene-specifica (85), altera le sottopopolazioni dei linfociti T (267) e modula la mobilitazione delle cellule mononucleate (130). È responsabile di un aumento della risposta immune e facilita la redistribuzione delle cellule dal midollo osseo al sangue, ai linfonodi e alla cute (86).

Al contrario lo stress cronico sopprime la capacità del sistema a rispondere agli agenti patogeni ed aumenta la suscettibilità alle infezioni ed al cancro (281).

Lo stress cronico e la depressione, sono stati riconosciuti essere immunosoppressivi. In gruppi di studenti universitari di medicina, in preparazione di esame, lo stress attiva il virus dell'Herpes simplex; nelle persone che accudiscono da tempo malati di Alzheimer vi è l'attivazione del virus di Epstein-Barr e l'abbassamento del numero dei linfociti T-suppressor; una relazione coniugale scarsamente soddisfacente, la separazione o il divorzio e la conseguente depressione, sono associate a immunosoppressione per diversi meccanismi della risposta immunitaria; la depressione successiva a ricovero per malattia (31-146-247) e la disoccupazione (19), hanno mostrato ridotta responsività mitogenica dei linfociti (253).

Lo stress acuto avrebbe, esso stesso, un andamento bifasico. Durante le primissime fasi lo stress acuto indurrebbe un iniziale aumento, seguito da un'immediata diminuzione, delle cellule bianche in circolo, grazie all'attivazione del SNA e all'aumento dell'adrenalina e della noradrenalina nel sangue. La persistenza dello stress, con l'attivazione dell'asse ipotalamo ipofisi e la secrezione di glucocorticoidi indurrebbe, successivamente, una diminuzione delle cellule circolanti. Lo scopo sarebbe quello, attraverso le catecolamine, di far uscire i leucociti dagli organi dove sono in attesa di essere attivati (milza) e farli entrare in

circolo (aumento di NK e granulociti); successivamente, con l'attivazione dell'asse ipotalamo ipofisi ed il rilascio di glucocorticoidi, i leucociti vengono indotti ad uscire dai vasi per prendere posizione nei potenziali siti di attacco (cute, sistemi escretori) e allestire la difesa immunitaria (85-89).

Tutto questo avrebbe l'obiettivo di fornire immunoprotezione durante le infezioni, ma anche dopo gli interventi chirurgici, durante la guarigione delle ferite, e nella lotta al cancro.

Se mal funzionante, tuttavia, questo meccanismo può anche essere dannoso e causare esacerbazione dell'infiammazione o di malattie autoimmuni (3-9-13-117).

La ricerca è pertanto orientata a comprendere i meccanismi biologici attraverso i quali i mediatori dello stress sviluppino effetti dannosi invece che protettivi per l'organismo (191).

È ormai accettato che la risposta ad uno stress breve abbia effetti protettivi a breve termine (84-85-89) mentre uno stress cronico, che perdura da molto tempo, avrebbe invece effetti dannosi (145-191-235) (fig. 8).

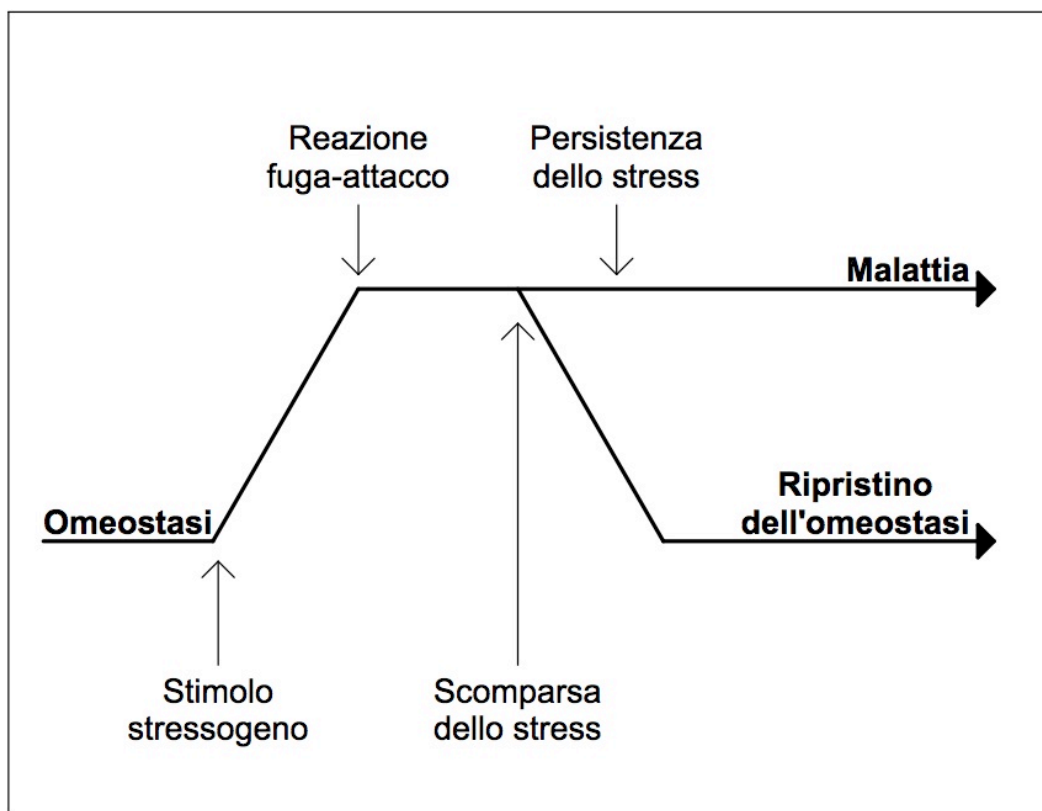


Figura 8

La ripetuta esposizione a questi neuro-ormoni trasmettitori, dovuta al perdurare dello stimolo stressogeno, può portare ad una disregolazione della risposta immune, con alterato pattern di proliferazione e mobilitazione cellulare e secrezione di citochine (196).

È importante riconoscere che ci sono notevoli differenze soggettive su come viene percepito ed elaborato uno stress, e nelle strategie di adattamento ad esso. Ciò influenza molto i picchi di mediatori ormonali dello stress stesso e la durata della loro presenza in circolo. La quantità ed il periodo di presenza di catecolamine e glucocorticoidi in circolo ha

significativi effetti sulla distribuzione e sulla funzione dei leucociti circolanti (89-217-239).

La redistribuzione dei leucociti nel sangue è un meccanismo di adattamento dell'organismo alle infezioni, con lo scopo di concentrare le cellule nella parte del corpo dove servono, e potenziare la risposta immunitaria negli organi come la cute, il tratto genito-urinario o gastroenterico, la milza e i linfonodi (83-88), o nei siti sede di intervento chirurgico (274).

La specificità della risposta allo stress cambia nell'organismo non solo se lo stress è acuto o cronico, ma anche dalla diversità delle situazioni o dalla diversa natura del disturbo psicologico che possono essere fonte di stress.

Negli animali da laboratorio, ad esempio, lo stress da costrizione, physical restraint, è responsabile dell'inibizione della risposta immune, poiché riduce l'attivazione antigene-specifica delle cellule T e B 8 (42-94-244).

Da un lato il corticosterone prodotto diminuisce, nei topi, la capacità di migrazione dei linfociti T-helper, la mobilitazione dei leucociti ed il loro richiamo nei siti infettati (15), e riduce la linfadenopatia (87-88) e l'ipertermia. Dall'altro, attraverso l'aumento delle catecolamine da parte

del SNA, si riduce l'attività dei linfociti T-suppressor. Come ulteriore conseguenza della minore attività dei linfociti T, viene ritardata la produzione di anticorpi, IgM a IgA e IgG, da parte dei linfociti B (26).

Lo stress da costrizione, attraverso l'aumento dei glucocorticoidi plasmatici, riduce anche la capacità di migrazione e l'attività delle NK nei topi (208), ma non ne determina la soppressione dell'attività citotossicità (45). Di questo, ad esempio, pare siano invece responsabili gli oppioidi endogeni (26).

In alcuni tipi di stress fisico adrenalina e noradrenalina riducono l'attività dei macrofagi (170) e delle NK (42) durante la risposta primaria.

Per quanto riguarda l'immunità umorale, più è forte lo shock da stress, maggiore è la probabilità che vi sia una ridotta produzione anticorpale per diminuita attività dei linfociti B, sempre e comunque in relazione al tipo di stress, alla sua intensità ed alla fase della risposta immunitaria in cui interviene lo shock (45).

Se si analizza l'immunità cellulare, lo stress psicologico diminuisce l'attività delle NK e la differenziazione e maturazione dei linfociti T-suppressor, con meccanismo corticosterone dipendente (42) e ostacola la migrazione, la proliferazione e l'attività litica di tutti i linfociti T. Inoltre interferisce sulla capacità delle cellule dendritiche di presentare l'antigene

e riduce, di conseguenza, la loro capacità di attivare i linfociti T (45).

Non sempre, però, lo stress agisce come immunosoppressore: alcuni agenti stressogeni possono aumentare la responsività dell'ospite ad agenti patogeni (41-74-123-124-200).

Diverse sono state le osservazioni, sempre a livello sperimentale sui topi, dell'azione del cosiddetto social-stress: nei topi, esperienze di abbandono ripetuto, disgregazione della gerarchia sociale o disruption stress, con conseguente aggressività tra maschi per la dominanza (20-260), ma anche ipotermia o stress acustico (45), portavano all'aumento dei mediatori neuroendocrini per aumento della stimolazione del SNA e dell'asse ipotalamo ipofisi.

In presenza di stress da disorganizzazione sociale, infatti, pur essendoci un aumento del corticosterone circolante, è stato notato lo sviluppo di una resistenza ai glucocorticoidi, con conseguente esagerata risposta infiammatoria contro il virus dell'influenza in gruppi sperimentali con topi (20-21-260-144).

Pare inoltre che solo l'eccessiva stimolazione del SNA sia causa di immunosoppressione, poiché agirebbe inibendo la immunità acquisita, mentre faciliterebbe la risposta immunitaria innata dell'ospite (111).

6. Le malattie autoimmuni come malattie stress-correlate

Riassumendo, la funzione del sistema immunitario è di identificare e distruggere microorganismi estranei all'organismo ospite.

La comunicazione bidirezionale esistente tra SNC e sistema immunitario rende conto dell'influenza dello stress sull'immunità e, a sua volta, della partecipazione del SI stesso alla risposta dell'organismo allo stress (77).

Il buon funzionamento dell'asse ipotalamo ipofisi e la risultante buona risposta degli ormoni glucocorticoidi sono fondamentali per mantenere l'omeostasi corporea e per proteggere l'organismo dall'insulto di diverse fonti di pericolo e danno (67-277).

I tratti genetici e l'esposizione a stress ambientali possono manifestarsi in una diversa suscettibilità alle infezioni e ad una disregolazione della risposta all'insulto infiammatorio (193).

Se la risposta immunitaria ad agenti esterni diventa disfunzionale si possono presentare tre diverse situazioni. Quando il sistema immunitario è, per qualche ragione, soppresso o ipofunzionante, gli individui sono più suscettibili alle malattie infettive o tumorali, viceversa asma bronchiale o allergie sono presenti in soggetti con sistema immunitario in iperattività. Ancora, in alcune situazioni, il sistema immunitario può essere definito indotto in errore o “confuso” (49) se riconosce gli antigeni delle proprie

cellule come “estranei”, come appartenenti ad esempio a virus o batteri. Attacca le proprie cellule con l'intento di distruggerle e di proteggere l'integrità dell'organismo, che non riconosce più come sé, ed inizia la produzione di “autoanticorpi” (270). Ciò che ne consegue è l'insorgenza di processi infiammatori e di malattie autoimmuni (tab. 1).

Sebbene il significato eziologico della presenza degli autoanticorpi resti ancora sconosciuto, l'incompetenza immunologica può essere assolutamente correlata alla patogenesi di malattie autoimmuni come l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso sistemico, la sclerosi multipla, la miastenia gravis, l'anemia emolitica e perniciosa e la retto-colite ulcerosa (256).

La riduzione della produzione di glucocorticoidi risultante da un'asse ipotalamo ipofisi ipofunzionante è stata associata a numerose malattie infiammatorie e/o autoimmuni (277).

A livello sperimentale/animale, la diminuzione dell'attività dell'asse è stata collegata a malattie come la tiroidite autoimmune del pollo (284), il lupus nel topo (142-182) e numerose malattie autoimmuni nei ratti (263-264-285).

Nell'uomo è invece stata associata all'artrite reumatoide (59-63-71-75-99-127), al lupus eritematoso sistemico (72-127), alla sindrome di Sjogren

(72-157-272), all'asma allergico e alle malattie cutanee atopiche (54-55-56-57-231), alla sindrome da affaticamento cronico (73-80-81-115-207-218-225), alla fibromialgia (58-70-73-80-207) e alla sclerosi multipla (143-195-278).

Ma anche la minore sensibilità dei recettori stessi ai glucocorticoidi, in presenza di un asse ipotalamo ipofisi non disfunzionale, potrebbe avere effetti deleteri sulla salute (277).

Vi è evidenza che l'esposizione a stress cronico ridurrebbe infatti il numero e/o la funzione dei recettori per i glucocorticoidi sulle cellule immunitarie, (261).

Il diminuito numero di recettori per glucocorticoidi è stato associato al morbo di Crohn (140) ed all'artrite reumatoide (238).

Vi sono molti passaggi nella modalità di comunicazione dei glucocorticoidi, ed ognuno di questi può essere ipoteticamente deficitario (277).

La resistenza ai glucocorticoidi è stata dimostrata nella retto-colite ulcerosa ed in altre patologie infiammatorie del colon (103-134), nell'artrite reumatoide (183), nel lupus eritematoso sistemico (90) e nella miastenia gravis (223).

Un'ipotesi sull'eziopatogenesi dello stress cronico sulle malattie

autoimmuni è che l'immunosoppressione, conseguente alla produzione di alti livelli di corticosteroidi, porti ad una ridotta capacità di eliminare gli agenti patogeni da parte dell'organismo ospite (248). La persistente infezione sarebbe a sua volta responsabile della produzione di cellule T e B “confuse”, che cross reagiscono, sia con antigeni virali o batterici, sia con antigeni del proprio organismo. Non riuscendo più a distinguere il self dal non self, e a mantenere la tolleranza nei confronti delle proprie cellule (199), i linfociti attiverebbero una risposta infiammatoria, non specifica e autoaggressiva, scatenata dall'infezione (mimicry o bystander infection) (193-281).

La teoria dell'imitazione ipotizza, nel caso della sclerosi multipla, che le cellule T attivate da un'infezione virale, cross reagiscano con auto antigeni delle proteine di base della mielina, esposti al sistema immunitario proprio dall'infezione, e scambiati dai linfociti T come antigeni virali (137-209).

Inoltre l'aumento dei glucocorticoidi endogeni per esposizione a stress cronico, o il trattamento prolungato con corticosteroidi somministrati per la terapia delle malattie autoimuni stesse, potrebbero portare anche alla riduzione del numero e/o della sensibilità dei recettori per i glucocorticoidi a livello delle cellule immunitarie (261) o ad insensibilità

dei tessuti ad essi.

La disregolazione nel numero o funzione dei recettori per i glucocorticoidi sarebbe quindi responsabile della minore possibilità di controllo e di regolazione dell'infiammazione da parte dell'asse ipotalamo ipofisi (199).

Tale meccanismo potrebbe essere causa dell'esacerbazione di malattia, ipotizzata principalmente nella sclerosi multipla, ma anche nel lupus, nell'artrite reumatoide, nell'asma, nel morbo di Crohn e nella retto-colite ulcerosa (193-266).

In alcuni studi che riguardano l'alopecia aerata si è visto, invece, come il rilascio di neuro-ormoni, neurotrasmettitori e citochine durante lo stress, influenzi grandemente la crescita di capelli e peli (48): in un lavoro sperimentale, l'infiammazione neurogenica attorno ai follicoli indotta nei topi per esposizione ad agenti stressanti è stata collegata al possibile meccanismo di perdita di peli e/o capelli nell'alopecia (214).

È stato ipotizzato inoltre che a livello della corteccia cerebrale vi sia una specificità di lato per il controllo dell'immunoregolazione, con una possibile maggiore influenza delle capacità cognitive rispetto alle affettive sull'immunità (253). Lesioni corticali sinistre portano, sperimentalmente sui topi, ad una diminuzione del numero dei linfociti T, della loro

responsività agli agenti mitogeni e dalla citotossicità mediata dalle NK. Malattie autoimmuni e atopiche sembrano essere più frequenti in persone mancine (253).

7. L'ipnosi nella terapia delle malattie autoimmuni

Ampliare le nostre conoscenze riguardo l'influenza dei fattori psicosociali sulle malattie immunocorrelate ha grande importanza sia per le implicazioni pratico-terapeutiche (poter intervenire sui meccanismi di funzionamento del SI per alleviare l'effetto dello stress sulla salute e sul benessere della persona), sia per quelle concettuali (approfondire l'influenza dei fattori psicologici sulla risposta immune, nel concetto del modello psicosomatico di malattia). Tratti della personalità e caratteristiche psicosociali giocherebbero un ruolo causale nell'eziologia delle malattie immunocorrelate, proprio a causa delle loro interdipendenza con il sistema neuroormonale (77).

Relativamente poco si conosce riguardo il ruolo dello stress sull'insorgenza delle malattie autoimmuni, ma è ormai riconosciuto che, nella loro insorgenza od esacerbazione, giochino un ruolo di prim'ordine eventi stressanti ed un contesto sociale di disagio (139-224).

Molti studi indicano inoltre che la gestione cognitivo-comportamentale dello stress diminuisce la sintomatologia delle malattie autoimmuni (50-221-219).

La possibilità che il controllo dello stress influenzi il SI è stata suggerita per la prima volta da Sklar ed Anisman con studi sulla responsività e

controllabilità dello stress ed il cancro (249). La capacità dei pazienti di prevedere e controllare un evento stressante è un fattore critico per l'impatto e le conseguenze dello stress sulla risposta comportamentale e fisiologica dell'individuo (198) e quindi sull'insorgenza o l'esacerbazione dei fenomeni infiammatori nelle malattie autoimmuni (275).

Pazienti che presentano maggiori esacerbazioni di malattia sembrano avere una maggiore fragilità emotiva e minor supporto sociale. (275).

Vi sono inoltre considerevoli studi che collegano elementi caratterizzanti della personalità, stress, fallimento o insuccesso della difese psicologiche, alla comparsa ed al corso di malattie come il cancro o malattie autoimmuni (256).

Vi sono meccanismi psicologici, nervosi e biochimici, cellulari ed umorali, attraverso i quali emozioni e stress possono essere correlati a patologie che comportano una disfunzione o ipofunzione del sistema immunitario (256).

Alcuni studi riguardanti l'artrite reumatoide, hanno collegato ad essa alcuni tratti caratteristici della personalità dei soggetti colpiti. Questi tendono ad essere persone che sacrificano se stesse per gli altri, molto consapevoli di sé, che si adeguano facilmente, timide, inibite, perfezioniste e attive sportivamente. Secondo altri studi sarebbero

persone nervose, tese, tendenti a preoccuparsi facilmente, cupe e depresse, che tendono ad inibire la rabbia, ansiose, subordinate all'obbedienza, prudenti, introversive e che cercano sicurezza. Personalità simili erano presenti anche in pazienti con retto-colite ulcerosa e lupus (256).

Altri studi collegano l'alopecia con l'alessitimia, ovvero una limitata capacità di adattamento emozionale e una bassa intelligenza emotiva, collegate all'incapacità di esprimere e comunicare i sentimenti (286).

Oggi, che abbiamo la possibilità di iniziare a capire i meccanismi che stanno alla base della relazione esistente tra stress e disregolazione del SI, è concepibile pensare che un intervento psicologico, o comunque una terapia che comprenda mente e corpo, possano portare risultati positivi sulla salute modificando i processi di funzionamento del SI stesso (77-196).

Per intervento psicologico, o mind-body therapy, si intende qualsiasi intervento che promuova un miglioramento del benessere psicologico e fisico attraverso la modificazione dello stato emotivo, della consapevolezza o del comportamento, soprattutto, nel nostro caso, nella terapia delle malattie autoimmuni (60).

Le malattie autoimmuni hanno un tipico andamento alternante con fasi

di riacutizzazione e di remissione spontanea. L'obiettivo delle terapie attuali non farmacologiche è quello di sfruttare tale andamento, riducendo il periodo di riacutizzazione e l'intensità del processo infiammatorio e dei sintomi, di portare i pazienti in remissione il più presto possibile e, soprattutto, di mantenerli in stato di remissione per il maggior tempo possibile (270).

L'approccio concettuale della Mind-body therapy è fondato sulle scoperte nel campo della PNEI degli ultimi 40 anni, sulla comunicazione tra SNC e SI e sulla loro reciproca influenza (4).

Come anticipato, sono definite tali quelle terapie, come ad esempio la meditazione, lo yoga, il rilassamento, la visualizzazione e l'ipnosi, che integrando cervello, mente, corpo e comportamento, mirano ad aumentare la capacità della mente per modificare il funzionamento dell'organismo, a migliorare il benessere fisico e psichico e a promuovere la salute. Hanno un effetto calmante sul SNA e sono, quindi, utili in quelle situazioni in cui lo stress psicologico è determinante e condizionante (241).

Eventi stressanti che inducono emozioni come angoscia, tristezza e depressione possono tradursi in soppressione del SI e, viceversa, emozioni come esuberanza, gioia ottimismo e riso lo rinforzano (61-

222).

L'ipnosi è stata definita da Franco Granone nel 1987: “... *uno squisito fenomeno psicosomatico, con le sue specifiche modalità di azione, soprattutto quando si tratta di quello autoindotto da monoideismi plastici intensamente vissuti, capaci di mettere in moto meccanismi biochimici, ormonali, peptidici, enzimatici, a loro propri*” (120a).

Tra tutte le mind-body therapy, l'ipnosi è lo strumento terapeutico migliore per agire, nelle malattie autoimmuni, sia direttamente che indirettamente, sul funzionamento del SI (270).

Già nel 1963 si vide che le persone potevano deliberatamente modificare il proprio SI, se dirette a farlo, in stato ipnotico, da un terapeuta (40).

Risalgono ai primi anni '60, infatti, i primi lavori pubblicati sull'uso dell'ipnosi nelle malattie autoimmuni, mirati principalmente a ridurre gli attacchi acuti ed aumentare i periodi di remissione (62): lo scopo della terapia in ipnosi era di migliorare la salute ed il benessere generale, agendo indirettamente sul sistema immunitario (49), migliorare la qualità di vita (52) riducendo il dolore e il discomfort associati alla malattia (168-175-197-251-273).

Negli anni '80 Rossi inizia invece ad utilizzare lo stato ipnotico per promuovere la guarigione dei pazienti, comunicando con la mente

inconscia e, direttamente, con cellule e tessuti, mediante il linguaggio della visualizzazione (imagery), coinvolgendo i cinque sensi (227-228-229-230).

Successivamente Zachariae, nel 1990, trattò con l'ipnosi 10 soggetti sani riuscendo a dimostrare un reale aumento della funzione delle cellule NK, sebbene non sia stato possibile rilevare modificazione di alcun altro tipo di cellule mononucleate (232-290).

Fu nel 1994 che Brigham-Davis descrissero con successo l'uso terapeutico della visualizzazione, in ipnosi, nelle malattie autoimmuni, suggerendo l'immagine del SI come di un organo amichevole, protettivo ed amorevole, con lo scopo di bilanciare il rapporto tra cellule T-helper e T-suppressor e raggiungere l'equilibrio del SI (51).

Laidlaw, Boot and Large del 1996 (177) riuscirono ad ottenere, in 32 pazienti su 38, la riduzione della dimensione dei ponfi cutanei mediante suggestione ipnotica mirata, dopo somministrazione sperimentale di antigene sottocutaneo. In altri studi è stata sperimentata l'ipnosi come modulatore della disregolazione immunitaria cellulare e come strumento per modificare la resistenza o la suscettibilità alla comparsa di malattia (118-163-164-165).

8. Analisi di alcuni articoli

Ho scelto di analizzare più approfonditamente gli articoli riportati in seguito poiché definiscono chiaramente quali sono gli ambiti in cui l'ipnosi può ottenere dei risultati terapeuticamente validi, e quali siano le problematiche più discusse riguardo la tecnica ed i suoi limiti. Proprio per le caratteristiche intrinseche dello stato ipnotico vi è una ridotta possibilità di riprodurre studi sperimentali che siano sovrapponibili, confrontabili e quindi statisticamente significativi.

Seppur con obbiettivi, in questi studi l'ipnosi è messa a confronto con altre metodiche come ad esempio la terapia cognitiva o il rilassamento.

In alcuni lavori vengono studiati parametri come la variabilità numerica od il funzionamento delle cellule del sistema immunitario, in altri vengono considerati prevalentemente il controllo del dolore, il miglioramento della qualità di vita o della funzionalità somatica.

Queste analisi sono orientate a valutare soprattutto variabili come la specificità del risultato, l'influenza della relazione terapeuta-paziente, l'aspettativa, il grado di ipnotizzabilità, il rapporto dose/risultato e la durata del beneficio terapeutico. Variabili che, come vedremo, possono essere allo stesso tempo limite e punto di forza dell'ipnosi nel trattamento delle malattie autoimmuni.

8.1 *Ruzyla-Smith P et al. Effect of hypnosis on the immune response: B-Cells, T-Cells, Helper and Suppressor Cells*

Interessante è il confronto dell'ipnosi con le altre tecniche della mind-body therapy, dal quale la terapia ipnotica risulta essere maggiormente efficace per il raggiungimento delle modificazioni del SI.

L'uso della tecnica ipnotica nella modulazione del SI, ha fatto emergere un primo problema riguardo la specificità di risultato, nel condizionamento sia della funzionalità cellulare che della produzione anticorpale. È difficile stabilire se a precise suggestioni ipnotiche si possano far corrispondere specifici cambiamenti della risposta immunitaria.

Hildgard nel 1997 (131) e Barabasz and Barabasz (28-232) hanno cercato di verificare quanto i risultati ottenuti dipendano effettivamente dalle suggestioni ipnotiche messe a confronto con la sola tecnica di rilassamento.

La variabile “effetto rilassamento” e la reale efficacia dell'ipnosi, sono state analizzate dividendo i soggetti in gruppi altamente e scarsamente ipnotizzabili e focalizzando l'attenzione sulla possibile variazione nella conta cellulare dei linfociti B, T, T-helper e T-suppressor.

Sono stati analizzati 65 studenti volontari universitari, selezionati con un pre-screening, che teneva conto del grado di ipnotizzabilità secondo la Scala di Suscettibilità ipnotica di Stanford a 12 punti (279a), divisi poi casualmente in tre gruppi sottoposti a ipnosi, rilassamento, o inseriti solamente in una lista d'attesa di controllo.

Al gruppo sottoposto a trattamento ipnotico è stato suggerito di immaginare le proprie cellule bianche del sangue mentre attaccano e distruggono i germi presenti nel proprio corpo (128). In una seduta di circa 20 minuti, è stato insegnato loro come entrare in autoipnosi (27-29-69) e sono stati istruiti a praticarla autonomamente per due volte al giorno.

Un prelievo ematico prima della seduta ipnotica ed uno un'ora dopo, hanno permesso di esaminare le funzioni cellulari dei linfociti T e B. A distanza di una settimana sono stati sottoposti ad una seconda seduta ipnotica di 25 minuti e ad un terzo prelievo ematico, un'ora dopo la seduta (232).

Il confronto è stato fatto con il gruppo a cui sono state insegnate tecniche di rilassamento REST (restricted environmental stimulation Therapy) con galleggiamento in soluzione di sali di magnesio al 20% a 34° C, in ambiente con luci e suoni attenuati, che permettono il

raggiungimento di un rilassamento più profondo. I campioni ematici sono stati prelevati come per le sedute ipnotiche, prima e dopo il rilassamento, e dopo una settimana, successivamente ad una seconda seduta di rilassamento.

Le due ore di rilassamento superavano l'ora totale delle sedute ipnotiche.

I risultati hanno mostrato una grande capacità di immunomodulare la conta cellulare sia dei linfociti B che dei linfociti T, nei soggetti sottoposti ad ipnosi. I soggetti altamente ipnotizzabili hanno mostrato un aumento della conta cellulare dei linfociti T superiore al gruppo sottoposto al solo rilassamento.

Gli Autori, in conclusione, ritengono che i risultati ottenuti con l'ipnosi nella modificazione del SI siano realmente associati alla tecnica, mentre il trattamento REST non sembrerebbe portare ad un significativo aumento della responsività del SI. Quindi l'ipnosi può agire sulla variazione del numero e/o sull'attività dei componenti del SI a diversi livelli (232).

Essi sostengono, tuttavia, che poco si possa dire sulla specificità dell'ipnosi sulle fasi dell'immunomodulazione, rispetto alla tecnica di rilassamento, a meno che le capacità ipnotiche proprie del soggetto non siano differenziate chiaramente e sia controllato l'effetto del solo rilassamento, all'interno della seduta ipnotica stessa.

8.2 *Miller GE, Cohen S. Psychological interventions and the immune system: a meta-analytic review and critique*

Un'altra variabile, oggetto di approfondimento in numerosi altri articoli, è se, oltre alla specificità, vi sia un rapporto dose/dipendenza per l'ottenimento del risultato e se il grado di ipnotizzabilità dei soggetti possa influenzare la terapia (196).

Tali variabili sono state analizzate mettendo a confronto l'ipnosi, con suggestioni specifiche riguardo il SI, con tecniche di stress management, rilassamento, scoperta/rivelazione di vissuti rimossi e condizionamento, in pazienti malati di cancro, infezioni da HIV e malattie autoimmuni: patologie croniche, per le quali la malattia stessa rappresenta una fonte profonda di stress (196).

Sono stati analizzati lavori per un totale di 2135 soggetti, tutti con diagnosi di malattia cronica, eccetto per un piccolo gruppo di studenti volontari in preparazione di un esame. Il 7 % dei soggetti sottoposti a trattamento con ipnosi erano altamente ipnotizzabili.

Lo studio mirava a confermare l'ipotesi (e a quantificarne i risultati) che il controllo dello stress possa influire sulla disregolazione del SI conseguente ad un'esperienza stressante, modificandone i processi

psicobiologici (181-196).

Sono state messe a confronto le metodiche sopra citate di gestione dello stress e l'ipnosi con suggestioni specifiche di intervento sul SI.

Si è riscontrato che stati emotivi negativi e la continuativa esposizione ad un eccesso di neuro-ormono trasmettitori dello stress, da parte del SNA e dell'asse ipotalamo ipofisi eccessivamente stimolati, possono portare ad un alterato pattern di mobilitazione e proliferazione cellulare e ad una conseguente alterata secrezione di citochine da parte delle cellule stesse (196).

Le modalità con cui un intervento di terapia mirata alla gestione dello stress può interrompere tale processo sono diverse: si può correggere il modo in cui le circostanze stressanti vengono vissute con interventi di riorganizzazione cognitiva, di rilassamento e allenamento al controllo delle emozioni, insegnando strategie di adattamento allo stress e migliorando le relazioni sociali. Oppure si può cercare di modulare la risposta immunitaria quando, secondo gli autori, vengono soddisfatti almeno tre criteri:

- a) la causa alla base della modificazione dell'assetto immunitario dev'essere un evento stressante;
- b) l'intervento del terapeuta deve lavorare alla riduzione dello stress;

c) il trattamento deve essere mirato alla modulazione del processo immune, alterato dall'evento stressante (196).

Una delle ipotesi più accreditate è che l'ipnosi moduli indirettamente il sistema immunitario attraverso il raggiungimento di un maggiore rilassamento, la riduzione delle emozioni negative e l'attenuazione dell'attività del sistema neuro-ormonale.

Ma è anche concepibile che lo stato ipnotico permetta di modificare proprio il processo biologico della risposta immune, attraverso la suggestione stessa di alterazione del SI, dato che l'uomo possiede l'”hardware” biologico necessario (le connessioni tra sistema frontale, limbico, SNA, circolatorio e viscerale) per poter gestire e tradurre in cambiamento una suggestione ipnotica immunocorrelata (196).

Le variabili prese in considerazione, oltre alla specificità dell'intervento dell'ipnosi sui meccanismi immunitari, sono state la variabilità nel grado di ipnotizzabilità individuale e la correlazione tra dose/risposta (196).

Sebbene gli studi esaminati non avessero, per i parametri presi in considerazione, un grado di sovrapposizione tale da permettere una corretta metanalisi, tutti i lavori hanno segnalato, con terapia ipnotica, un aumento della risposta immunitaria nella direzione aspettata: aumento dell'attività citolitica delle NK (106), aumento della proliferazione dei

linfociti T (16) e della conta linfocitaria dei T-helper (16-120).

Non ha trovato supporto l'ipotesi che in alcune malattie come l'AIDS, in cui vi è un maggiore stress emotivo per le sue implicazioni psico-sociali, vi fosse un maggior successo delle tecniche di controllo dello stress: non sono state riscontrate infatti differenze sostanziali tra pazienti malati di cancro, con infezione da HIV e artrite reumatoide (196).

Nemmeno è stata trovata evidenza di una relazione tra dose-risposta, cioè tra tempo impiegato e risposta immunitaria (185), sebbene alcuni studi abbiano segnalato una modificazione della risposta immunitaria maggiore in pazienti che praticavano il rilassamento più frequentemente (16-162).

Al gruppo trattato con ipnosi, sono state date suggestioni ipnotiche precise, indirizzate a modificare la risposta immune in una specifica direzione. È stato visto che i soggetti altamente ipnotizzabili dimostrano una maggiore possibilità di cambiamento del proprio SI (122-232-290-291) e, quindi, che i risultati dipendevano dal personale grado di ipnotizzabilità. Andrews e Hall inoltre, nel 1990, sostenevano che tali risultati si potessero ottenere solamente in soggetti altamente ipnotizzabili (14-232).

Sono stati descritti criteri di valutazione della risposta immunitaria con

modalità sia quantitative che funzionali(196).

Le valutazioni quantitative, comprendono il conteggio della diverse componenti cellulari del sistema (granulociti, monociti, NK, linfociti T, TH, TS, B) e la misura della produzione anticorpale nel sangue e nella saliva.

Le misure funzionali, invece, considerano quanto, e se, un preciso processo della risposta immune viene portato a termine, valutando, ad esempio, la capacità delle NK di distruggere cellule tumorali, la capacità dei linfociti sottoposti a stimoli mitogenici di dividersi, o la risposta dei soggetti esposti ad antigeni allergizzanti, con produzione di eritema e ponfi (196).

Le valutazioni numeriche o funzionali danno indicazione del funzionamento di un preciso passaggio della risposta immunitaria: ma quanto possono essere generalizzati ad un processo in vivo? L'obiezione è che i trattamenti psicologici/terapie in ipnosi non inducono cambiamenti misurabili in maniera tale da poter essere collegati a specifiche fasi dell'attività del sistema immunitario (196).

Testando la risposta di ipersensibilità immediata i soggetti altamente ipnotizzabili, a differenza di quelli scarsamente ipnotizzabili, hanno dimostrato la capacità di influenzare la dimensione dell'edema ed il grado

di eritema, con suggestioni che avevano come obbiettivo la soppressione e non l'aumento della risposta immunitaria.

Non c'è stata invece modulazione della risposta ritardata né per gli altamente né per gli scarsamente ipnotizzabili (196): ciò è motivato dal fatto che le due risposte, immediata e ritardata, sono mediate da due differenti meccanismi. La prima è mediata da linfociti B e dalla produzione di anticorpi, mentre la seconda da cellule T-helper e T-suppressor.

Gli studi differivano molto per il tempo dedicato alla pratica dell'induzione ed alla suggestione ipnotica, e nessuno ha dato indicazioni di correlazione diretta tra dose terapeutica somministrata e risultati.

Per quanto riguarda gli altri gruppi, è emerso che l'intervento di stress management modula l'immunità solo quando somministrato a pazienti che abbiano sperimentato stress psicologici di lunga durata; con la tecnica di rilassamento è stato segnalato un modesto aumento della concentrazione delle IgA totali; con l'intervento di scoperta/rivelazione, in contrasto con i risultati che ci si sarebbe aspettati, un rilevabile declino delle cellule T-helper; infine, con gli interventi di condizionamento, un aumento delle NK.

8.3 *Willemsen R, Vanderlinden J. Hypnotic approaches for alopecia areata*

Il curioso studio di Willemsen del 2008 ha riportato l'uso dell'ipnosi, con suggestioni sintomo-orientate e suggestioni miranti ad aumentare l'autostima, nel trattamento di 28 pazienti con alopecia areata, una malattia autoimmune altamente imprevedibile, mediata dai linfociti T contro i follicoli piliferi (286).

Oltre alle sedute ipnotiche con il terapeuta, i pazienti hanno regolarmente praticato l'autoipnosi a casa. Le suggestioni sono state: di rilassamento, di vasodilatazione (i follicoli ricevono innervazione diretta dal SNA!) e riduzione dell'infiammazione, di accudimento di un giardino con cura della crescita dell'erba, aumento dell'autostima e suggestioni di ricordo, per pazienti alessitimici, di sensazioni di gioia o felicità ma anche rabbia, ansia, tristezza, dando contemporaneamente indicazione di collegare le sensazioni emotive a sensazione corporee (286).

Sebbene sia inusuale il pieno recupero, è stata riscontrata la ricrescita dei capelli in dodici pazienti con forme gravi e resistenti al trattamento farmacologico, ed anche un significativo miglioramento del benessere psicologico, con riduzione di ansia e depressione.

I limiti dell'ipnosi in questo caso sono stati l'età adolescenziale, la poca possibilità di prevenire riprese di malattia, follow-up troppo brevi (286).

In questo secondo gruppo di lavori l'ipnosi è stata applicata con l'obiettivo di raggiungere un miglioramento qualitativo e funzionale della propria attività attraverso la riduzione ed il controllo del dolore. Sono stati analizzati gli effetti dell'aspettativa del risultato, la relazione terapeutica e la durata dei benefici a lungo termine. La malattia autoimmune più studiata in quest'ambito è la Sclerosi Multipla (241).

8.4 Senders A et al. Mind-body medicine for multiple sclerosis: a systematic review

Un primo rigoroso articolo, che analizza la bibliografia presente in letteratura, riguarda il confronto tra l'ipnosi, la visualizzazione guidata e lo yoga, nel miglioramento della qualità di vita dei pazienti con sclerosi multipla.

Gli Autori hanno raccolto studi per un totale di 466 pazienti, valutandone il profilo psicologico (l'umore, l'ansia, il senso del controllo sulla salute e la tendenza a catastrofizzare il dolore), lo stato fisico (disabilità, intensità del dolore, fatica, incontinenza), gli aspetti cognitivi (attenzione, memoria, capacità di esecuzione di compiti), e misure della qualità di vita dei pazienti.

In otto studi sono stati istruiti i pazienti ad eseguire l'autoipnosi anche a

casa (46-102-125-189-210).

Emerge da questi studi che le mind-body therapy sono state considerate utili nel miglioramento dell'affaticamento, tipico della malattia, e quindi della qualità di vita e della depressione, segnalati come i peggiori sintomi dal 69% dei pazienti con sclerosi multipla. Lo yoga e la mindfulness si ritiene diano un buon miglioramento della sensazione di fatica (241).

Un solo studio ha specificamente valutato la sicurezza del trattamento con l'ipnosi in termini di effetti collaterali (210).

In particolare, l'ipnosi è considerata molto utile soprattutto per riportare alla coscienza contenuti psicologici repressi e angosciosi, e proprio per tale motivo è sconsigliata in presenza di patologie psichiatriche (30); la visualizzazione guidata richiede la capacità di immaginare se stessi compiere uno sforzo ed è sconsigliata per pazienti con deficit cognitivi (141); lo yoga è sconsigliato per pazienti con problemi muscolari, per evitare strappi e blocchi muscolari (126).

Sebbene le mind-body therapy abbiano un rapporto rischio/beneficio molto favorevole, in futuro dovrebbe essere calcolato il rischio in maniera più appropriata. Sarebbe necessario maggiore rigore nella ricerca, ed utile poter lavorare su campioni più ampi, per avere risultati statisticamente più validi (241).

Spesso tali studi sono considerati scientificamente poco significativi, per l'esiguo numero dei pazienti reclutati o per la mancanza di doppio cieco. Negli studi infatti, dov'è impossibile fare in modo che i partecipanti non conoscano nulla riguardo le modalità di intervento, è fondamentale che chi poi esegue le valutazioni non conosca il gruppo cui appartengono i soggetti (241).

L'effetto placebo dovuto all'aspettativa è importante quando i soggetti non sono all'oscuro delle metodologie applicate. Se i pazienti sanno a quale gruppo di ricerca appartengono, è possibile che l'anticipazione del potenziale miglioramento ne condizioni l'esito. È perciò determinante distinguere gli effetti dell'aspettativa da quelli direttamente legati all'intervento (153).

Per contro, durante il setting clinico, favorire l'aumento dell'aspettativa, dell'autostima, della motivazione al miglioramento, della relazione terapeuta-paziente e dell'atteggiamento verso la malattia stessa e la guarigione, nei pazienti sottoposti a trattamento del dolore cronico con training di autoipnosi, può aumentare l'efficacia della terapia in quanto risultante di tutti i sopracitati effetti non specifici, ma biologicamente attivi (153-241).

Anche in quest'articolo, sono segnalati come limiti alla ricerca in questo

campo, la difficoltà nella selezione dei pazienti, per la mancanza di parametri specifici che stabiliscano il livello di dolore e di disabilità (169), e la mancanza di gruppi di controllo, per lo studio di fattori non specifici come gli effetti sociali sul gruppo di lavoro e la relazione paziente terapeuta (91-241),

La conclusione degli autori è che comunque, nonostante i limiti e le difficoltà nell'interpretazione dei risultati, a volte inficiati da pregiudizi ed errori, è certo che le mind-body teray, e fra queste soprattutto l'ipnosi, portino ad un miglioramento dei sintomi che influenzano negativamente la qualità di vita, soprattutto agendo sulla riduzione dell'affaticamento, dell'ansia, dell'incontinenza e, conseguentemente, della depressione nella sclerosi multipla (241) (tab. 2).

	Pre- trattamento	Post- trattamento	A 3 mesi
Intensità del dolore			
Ipnosi	4.55 (1.35)	3.17 (1.75)	3.48 (2.04)
Rilassamento	4.08 (1.38)	4.13 (1.69)	3.35 (1.92)
Interferenza dolore			
Ipnosi	4.66 (1.87)	3.16 (2.41)	3.78 (2.13)
Rilassamento	4.46 (3.25)	4.67 (2.98)	4.35 (3.17)

Tabella 2

8.5 *Jensen MP et al. A comparison of self-hypnosis versus progressive muscle relaxation in patients with multiple sclerosis and chronic pain*

Ipnosi ed autoipnosi sono state messe a confronto anche con tecniche di rilassamento muscolare per valutarne l'efficacia e gli effetti specifici sul dolore cronico e per considerare l'incidenza di altre variabili, come l'aspettativa, il tempo o l'attenzione dedicati dal terapeuta al paziente, ovvero la relazione terapeutica (153).

Sono stati esaminati 21 pazienti con diagnosi di sclerosi multipla e dolore cronico, con una valutazione di almeno 4/10 nella scala 0/10 (Numerical Rating Scale of Intensity). I criteri di esclusione dal gruppo di studio sono stati la presenza di psicopatologia grave e gravi deficit cognitivi, poiché possono interferire con l'attenzione richiesta per poter eseguire l'autoipnosi.

17 pazienti furono sottoposti a trattamento ipnotico e 8 a MPR (Rilassamento muscolare progressivo).

Il programma di lavoro fu presentato allo stesso modo ad entrambi i gruppi di lavoro, per minimizzare le possibili differenze date dall'aspettativa. Venne spiegato che sarebbero state insegnate loro alcune abilità, per modificare il modo in cui il cervello processa le informazioni sul dolore e che avrebbero potuto riutilizzarle in assoluta autonomia,

ogniquale volta avessero voluto ottenere sollievo.

Durante l'induzione fu dato un segno di ancoraggio e la possibilità di verificarne subito il funzionamento. Nelle successive induzioni furono date suggestioni di luogo confortevole e sicuro, di pesantezza o levitazione per rinforzare la sensazione di successo nella risposta all'induzione ipnotica, suggestioni di analgesia, diminuzione della sgradevolezza del dolore, rilassamento profondo, modificazione del sensorio, e diminuzione della sensazione di dolore (153).

Tutte le sessioni terminavano con la suggestione postipnotica di persistenza dell'analgesia dopo la seduta stessa, e di capacità, da parte del cervello, di mantenere per lungo tempo il modo "diverso" di funzionare. Inoltre più i partecipanti avessero ascoltato le registrazioni delle sedute, più efficace sarebbe stata la suggestione e che, col tempo e con l'esercizio, sarebbero riusciti ad entrare in ipnosi sempre più facilmente.

La riduzione dell'intensità del dolore fu registrata dopo ogni sessione e dopo la fine del trattamento completo: la diminuzione del dolore durò per tre mesi dopo la sospensione delle sedute.

L'interferenza funzionale del dolore fu valutata secondo la scala Pain Interference Scale from Brief Pain Inventory (66-78) che analizza l'attività generale, l'umore, la capacità lavorativa, la capacità di muoversi e

camminare, la relazione con altre persone, il sonno, la gioia di vivere, la cura di se stessi, le attività relazionali e sociali.

Per quanto riguarda l'ipnotizzabilità fu usata la Stanford Hypnotic Clinical Scale Hilgard (133) e per l'aspettativa fu usata la Atreatment aspectancy Scale che valuta, in una scala da 0 a 10, la percezione logica del trattamento, la fiducia nel trattamento per la riduzione del dolore, la fiducia che lo stesso trattamento possa funzionare con altri (138).

Tra le difficoltà messe in luce in questi studi vi sono: poter quantificare, in maniera oggettiva e confrontabile, l'intensità del dolore (147-150-151) e l'impatto del dolore sulla limitazione funzionale; il ruolo dell'aspettativa, apparentemente determinante nella risposta all'ipnosi; il grado di ipnotizzabilità, che sembra associato con l'esito del trattamento.

La consapevolezza di quanto queste variabili giochino nella risposta all'ipnosi è molto utile, secondo gli autori, per la scelta dei pazienti per i quali tale terapia può dare buoni frutti, o per adeguare il trattamento a seconda del grado di ipnotizzabilità.

La selezione di un significativo gruppo di controllo è stata segnalata come limite della ricerca. È stato usato un gruppo di controllo “attivo”, di rilassamento muscolare progressivo o PMR, che comporta, come per l'ipnosi, l'attenzione del terapeuta, il tempo e l'aspettativa. Tre fattori

chiave non specifici che potrebbero chiarire, essendo presenti in entrambe le tecniche, l'effettiva efficacia del trattamento con autoipnosi.

Il grado di ipnotizzabilità è comunque difficile da valutare nei diversi studi, per le differenze nei protocolli, nei campioni selezionati, nel tipo di valutazione del dolore usato. La risposta ipnotica è composta da diverse abilità, non necessariamente un singolo tratto unificato, alcune delle quali possono essere associate alla risposta all'analgesia ed altre no (213).

Inoltre le abilità necessarie verificate nei test di ipnotizzabilità, come la levitazione, l'amnesia, capacità allucinatorie, non sono sempre così strettamente associabili alle abilità individuali utilizzate nelle suggestioni ipnotiche per il management del dolore. I risultati di un test di ipnotizzabilità sono probabili e, basarsi solo su questo, potrebbe escludere alcuni pazienti dal beneficiare di un trattamento loro utile (153).

In entrambi i gruppi è stato riscontrato un aumento dell'aspettativa anche dopo la prime sessioni di trattamento.

La riduzione del dolore era invece maggiore nel gruppo trattato con ipnosi, rispetto al gruppo trattato con il rilassamento muscolare. Il 47% dei pazienti del gruppo ipnosi, contro il 14% dei pazienti del gruppo rilassamento, avevano una riduzione del dolore pre/post trattamento

superiore al 30%: a tre mesi dall'ultima seduta ipnotica la riduzione del dolore veniva mantenuta per il 47% del gruppo ipnosi, ma si riduceva al 2% per il gruppo PMR. Inoltre la riduzione dell'interferenza del dolore è statisticamente significativa sempre per il gruppo ipnosi, ma non per quello PMR.

L'aspettativa, secondo gli autori, gioca un ruolo importante nella risposta all'analgesia ipnotica sia immediata che a lungo termine (167). Ci sono ampie evidenze che presentare il trattamento, in modo tale che vengano descritti realisticamente i suoi possibili effetti, faciliti l'attesa di un esito positivo nei pazienti. Ciò può e deve essere utilizzato dai terapeuti per rendere più efficace la terapia ipnotica (153).

I punti critici sono: l'esiguità numerica del gruppo campione analizzato, che limita le possibilità di far emergere delle risposte che potrebbero esistere in una popolazione ampia; la mancanza di un vero gruppo di controllo con trattamento non ipnotico.

In questo caso il gruppo PMR non è ritenuto valido come gruppo di controllo perché è considerato gruppo attivo, scelto proprio per ridurre le interferenze come l'aspettativa ed il placebo con il gruppo ipnosi, dato che attenzione del terapeuta, tempo e aspettativa nei due gruppi erano simili (153). Tale ricerca richiederebbe un gruppo lista di attesa/controllo

passivo, per rendere statisticamente significativa la ricerca.

Per molti autori non si riescono a stabilire parametri ideali per creare gruppi di controllo da mettere a confronto con l'ipnosi (155).

Nonostante ciò, vi sono elementi sufficienti per stabilire che i pazienti con SM e dolore cronico, trattati con l'ipnosi, hanno benefici maggiori rispetto ai pazienti trattati solo con rilassamento muscolare, nonostante l'aspettativa sia simile per entrambi (258).

8.6 Dane JR. Hypnosis for pain and neuromuscular rehabilitation with multiple sclerosis: case summary, literature review and analysis of outcomes

In uno studio di Dane viene esaminata la possibilità di utilizzare l'ipnosi per migliorare la prestazione muscolare nei pazienti con sclerosi multipla. Ne viene fatta un'analisi quantitativa sul grado in cui gli effetti dell'ipnosi possono essere responsabili dei risultati osservati ed alcune considerazioni riguardo i possibili meccanismi di tali effetti (76).

Sono stati esaminati lavori che si focalizzano sia sull'utilizzo dell'ipnosi come sostegno psicoterapeutico, per migliorare gli stati d'umore o gli adattamenti sociali e psicologici nella sclerosi multipla, (11-12-135), sia sull'uso della suggestione ipnotica per influenzare sintomi specifici, come il senso di energia, il flusso sanguigno, la diminuzione degli spasmi (190)

e la disfunzione intestinale o vescicale (23).

Non vi sono dati scientificamente concreti che sostengano tali teorie, ed il miglior documento su quest'argomento, sebbene sia un case report, segnala un caso di marcata riduzione della spasticità, del miglioramento nel camminare e dell'esame neurologico in un uomo di 33 anni, trattato con 10 sessioni di suggestione ipnotica mirate a migliorare la coordinazione muscolare ed il controllo del movimento corporeo (242).

Gli autori sostengono che non vi fosse miglioramento delle lesioni organiche associate alla sclerosi multipla, ma una modificazione di come il paziente percepiva la sua disabilità organica e, di conseguenza, un miglioramento del suo rapporto con essa.

È molto difficile dare un valore quantificabile ai miglioramenti comportamentali riportati (il camminare ad esempio) od attribuirli ad una specifica modalità del trattamento con l'ipnosi (76). Tuttavia la suggestione diretta per il miglioramento delle condizioni funzionali, il richiamo ipnotico di condizioni premorbose, e la regressione d'età a periodi precedenti all'evento che ha provocato la malattia, hanno tutti giocato un grande ruolo nell'ottenere risultati positivi. Tali strategie risultano ancora più determinanti soprattutto lavorando con disfunzioni vescicali ed intestinali (76).

È difficile inoltre separare gli effetti dell'ipnosi, dai più generali effetti dell'attenzione, dell'alleanza terapeutica e dell'intervento psicoterapico, sebbene ci sia l'evidenza che i miglioramenti della funzionalità neuromuscolare avvengano oltre le aspettative di un semplice shift attitudinale e dell'influenza interpersonale.

Nel controllo del dolore, fenomeno estremamente complesso, la relazione terapeutica e le variabili motivazionali sono state da tempo riconosciute avere un ruolo preponderante e, sebbene gli ingravescenti deficit cognitivi presenti nella progressione della sclerosi multipla possano interferire con la capacità del soggetto ad usare l'autoipnosi (76), strategie comportamentali e cognitive usate in associazione all'ipnosi tendono a dare risultati molto maggiori che da sole (168).

Nella malattia avanzata, proprio per i deficit cognitivi, la difficoltà nella concentrazione e nel seguire le indicazioni del terapeuta, abilità fondamentali per continuare a praticare l'autoipnosi, è molto difficoltoso valutare la durata dei benefici del trattamento a lungo termine (76).

La difficoltà nel determinare l'efficacia a lungo termine delle terapie, è anche data dalla presenza di follow up troppo brevi, mentre ne sono chiaramente dimostrati i benefici a breve termine.

In conclusione, per il controllo del dolore sembra che l'ipnoanalgesia

abbia un effetto diretto sui meccanismi spinali della percezione del dolore stesso, e che le strategie ipnotiche possano migliorare l'accesso a funzionalità neurologiche residue, aumentando il reclutamento di unità motorie funzionali marginali (76).

Sono necessari tuttavia maggiori dettagli e studi maggiormente fondati su ricerche fisiologiche dei fenomeni coinvolti.

La maggiore obiezione per questo tipo di ricerche è la difficoltà di collegare le suggestioni ipnotiche agli esiti del trattamento e la difficoltà nel determinare adeguatamente l'influenza delle variabili contestuali e relazionali sui risultati ottenuti (76).

8.7 *Jensen MP et al. Effects of self-hypnosis training and cognitive restructuring on daily pain intensity and catastrophizing in individuals with multiple sclerosis and chronic pain*

L'ipnosi può essere usata per il controllo del dolore, per una maggiore accettazione delle proprie condizioni a lungo termine e per una migliore riabilitazione muscolare.

L'ipnosi, per il controllo del dolore, è uno strumento realizzabile e replicabile (132), tuttavia pochi studi riportano l'uso di gruppi di controllo o l'assegnazione casuale ai gruppi di trattamento, oltre ad essere

spesso modesta o assente la correlabilità tra esito del trattamento e livello di suscettibilità all'ipnosi.

Molti autori hanno sostenuto l'utilità dell'ipnosi nel setting della riabilitazione neuromuscolare (18-32-100-174-188-246-287).

L'ipnosi per il controllo del dolore generalmente si focalizza nel migliorarne l'esperienza soggettiva mediante suggestioni ipnotiche che inducano alla riduzione dell'intensità, alla dissociazione e alla distrazione del paziente dalla sensazione dolorosa (1-2- 152-153-158). Jensen, nello studio precedentemente riportato, aveva sostenuto la superiorità dell'ipnosi a confronto con il rilassamento muscolare nella riduzione dell'intensità ed interferenza del dolore (152).

Questo ulteriore lavoro, affronta la problematica della riduzione dell'intensità e dell'interferenza del dolore cronico, confrontando tra loro ipnosi e terapia cognitiva, considerando un ulteriore elemento di influenza: la catastrofizzazione, ovvero la tendenza a dare una connotazione negativa e peggiorativa agli eventi in generale e, nel caso del dolore, la tendenza a focalizzarsi su di esso ed a valutare i suoi effetti in termini non realistici ed eccessivamente negativi (212).

La tecnica maggiormente usata per il controllo del dolore nei soggetti inclini alla catastrofizzazione è la terapia cognitiva, ovvero

l'insegnamento al paziente a valutare meglio il suo atteggiamento mentale riguardo il dolore, a contenere pensieri allarmanti e non utili e a sviluppare e rinforzare pensieri maggiormente positivi (97).

Lo studio è stato effettuato su 15 pazienti con diagnosi di sclerosi multipla, maggiori di 18 anni, con buona comprensione della lingua inglese e dolore cronico da più di 6 mesi con intensità maggiore di 4 nella scala di valutazione da 0/10. Sono stati esclusi pazienti psichiatrici, che fanno uso di antipsicotici, che abbiano già fatto terapia ipnotica o comportamentale, che facciano psicoterapia più di una volta a settimana, con ideazione suicida o evidenza di sintomi psicotici e deficit cognitivi.

Ai gruppi, sia di ipnosi che di terapia cognitiva e di controllo, furono descritte le medesime condizioni di trattamento, in modo tale che avessero simili aspettative di risultato. Fu loro detto che sarebbe stato un trattamento utile per il dolore cronico e che il focus dell'intervento era di dare loro informazioni sul dolore, di insegnare loro delle abilità che modificassero il modo in cui il loro cervello processa le informazioni riguardo il dolore, perché potessero avere favorevole sollievo da esso e maggiore comfort (154).

Al gruppo di controllo fu solo data qualche informazione maggiore sulla neurofisiologia del dolore.

Al gruppo trattato con terapia cognitiva furono date informazioni sulle potenzialità di controllo sul dolore che si possono avere sfruttando le proprie abilità cognitive e fu incoraggiato a mantenere l'abilità di controllare i pensieri negativi.

Il gruppo di ipnosi fu sottoposto a quattro sessioni ipnotiche ed i soggetti furono istruiti a praticare a casa l'autoipnosi con l'ancoraggio, ed ascoltando le registrazioni delle sedute fatte con l'ipnologo. L'obiettivo era di ottenere cambiamenti a lungo termine nei meccanismi del processo della nocicezione, in modo che i partecipanti sentissero meno dolore e meno stress dolore correlato, e di insegnare loro specifiche abilità da usare nei momenti in cui avessero voluto ottenere autonomamente una immediata riduzione del dolore.

Le sedute duravano circa 20-35 minuti di ipnosi tradizionale, con l'insegnamento del segnale di ancoraggio, suggestioni di luoghi sicuri e confortevoli, sensazione di analgesia e benessere, accettazione del dolore, diminuzione della sensazione di discomfort e aumento della consapevolezza della sensazione di confort, immagini di anestesia, rilassamento, convincimento che il comfort e l'anestesia sarebbero rimasti anche dopo la fine della seduta. È stato spiegato ai pazienti che, più avessero fatto uso dell'ipnosi, più efficaci e persistenti sarebbero state

le suggestioni, e che sarebbe stato progressivamente sempre più facile ottenere tutto ciò con la pratica. La suggestione post ipnotica mirava ad aumentare la fiducia dei pazienti nell'uso delle loro abilità e ad instillare un senso di controllo del dolore e del suo impatto funzionale (154).

Un gruppo ricevette sia terapia cognitiva che ipnosi, con un intervento ipnotico che mirava a ridurre la tendenza alla catastrofizzazione.

Gli obiettivi di trattamento dell'ipnosi e della terapia cognitivo-comportamentale, sono diversi: agire sull'intensità del dolore per la prima, lavorare sulla tendenza alla catastrofizzazione per la seconda.

Ci si attendeva una maggiore efficacia dell'analgesia ipnotica sulla qualità sensoriale della percezione dell'intensità del dolore, ed una maggiore azione della terapia cognitiva sull'atteggiamento negativo nei confronti del dolore. Si supposeva, quindi, che i pazienti con alti livelli di dolore cronico beneficiassero maggiormente dell'ipnosi, mentre i pazienti con dolore cronico ed alti livelli e tendenza a catastrofizzare beneficiassero maggiormente della terapia cognitiva.

Con entrambe ci si riproponeva di ottenere la diminuzione dell'intensità del dolore e dei pensieri controproducenti, con l'aspettativa che la riduzione di queste variabili si traducesse nel miglioramento dell'umore e dell'interferenza da dolore (154).

L'ipnosi stessa può essere indirizzata ad ottenere modificazioni comportamentali, attraverso suggestioni che mirino in maniera specifica a cambiamenti comportamentali e cognitivi come la tolleranza dell'ambiguità (288), il senso di speranza e di aspettative positive dal futuro (269-288), il richiamo di esperienze positive dal passato (179), la sostituzione di pensieri dannosi con altri maggiormente plasmabili (10). È indicato l'uso contemporaneo di entrambe le terapie in pazienti che manifestino entrambe le tendenze.

I risultati hanno portato a ritenere l'ipnosi, con suggestioni specifiche ed indirizzate, maggiormente efficace per il controllo del dolore rispetto alla terapia cognitivo comportamentale, focalizzata più a modificare gli atteggiamenti catastrofizzanti, sebbene, scientificamente, i risultati non potessero essere considerati statisticamente validi.

Come non statisticamente significativo era il rilievo della minore riduzione della tendenza alla catastrofizzazione con la terapia comportamentale rispetto all'ipnosi.

Il suggerimento potrebbe pertanto essere che l'ipnosi può avere effetto anche sul senso di catastrofizzazione, facendo probabilmente leva sul senso di speranza o sul controllo stesso del dolore.

C'è anche la possibilità per alcuni individui, che la terapia cognitivo

comportamentale, da sola, possa agire sulla riduzione dell'intensità del dolore (97), probabilmente per un suo effetto sulla corteccia prefrontale, dove presumibilmente viene processato il significato del dolore (149).

L'ipnosi sembra avere un effetto più diretto sulla componente sensoriale del dolore, poiché è dimostrato abbia una forte influenza sulle strutture del SNC, che rilevano l'intensità del dolore e quelle che sottostanno all'elaborazione dell'esperienza del dolore (136-220).

L'ipnosi ha dunque un effetto più diretto e specifico sull'intensità del dolore rispetto alla terapia comportamentale (154).

È comunque affascinante considerare la possibilità che un intervento ipnotico, che abbia come obiettivo la traduzione di pensieri controproducenti in positivi, possa essere maggiormente efficace rispetto alla sola terapia cognitiva, o all'ipnosi che non lavora sull'aspetto cognitivo (154).

Nonostante il basso numero dei soggetti considerati, la mancanza di dati completi su tutti i pazienti per l'abbandono dello studio da parte di alcuni e la mancanza di gruppi di controllo affidabili, vi sono notevoli dati a supporto dell'opportunità di unire le due tecniche per ottenere maggiori risultati rispetto all'uso dell'ipnosi e della terapia comportamentale singolarmente (154) (tab. 3-4).

Medie e DS intensità del dolore	Pre-trattamento	Post-trattamento
Controllo	3.84 (1.51)	3.68 (1.64)
Ipnosi	3.33 (1.86)	1.77 (1.79)
Terapia cognitiva	3.49 (1.89)	3.29 (1.92)
Terapia cognitiva e ipnosi	3.04 (2.16)	1.60 (1.70)

Tabella 3

Medie e DS per ciascun modulo	Pretrattamento	Post educational control	Post terapia cognitiva	Post ipnosi	Post ipnosi e terapia cognitiva
Intensità del dolore	4.87 (1.63)	4.81 (1.67)	4.49 (2.11)	3.96 (1.84)	3.29 (1.82)
Catastrofizzazione	1.11 (0.92)	0.92 (0.82)	0.70 (0.84)	0.84 (0.86)	0.55 (0.83)
Peggioramento dell'intensità del dolore	6.46 (1.71)	6.20 (1.51)	5.63 (2.21)	5.43 (2.15)	4.44 (1.90)
Interferenza da dolore	4.08 (2.36)	4.34 (2.47)	3.82 (2.36)	3.71 (2.46)	2.99 (2.19)

Tabella 4

(13 Item Pain Catastrophizing Scale (264a); Pain Inteference Scale of the Brief Pain Inventory BPI (78))

9. Conclusioni

“L’ipnosi è l’evento più eclatante di un profondo rapporto psicosomatico, alla cui base vi sono molteplici correlazioni; tali correlazioni si effettuano mediante i centri corticali viscerali, il sistema limbico-ipotalamico, il diencefalo, la sostanza reticolare e tutto il sistema nervoso vegetativo, simpatico e parasimpatico; il sistema endocrino-ipotalamico-ipofisi-surrene, le gonadi, la tiroide, etc.; i neurormoni e neurotrasmettitori che mediano l’entrata e l’uscita degli stimoli; i neuro peptidi che si integrano con l’attività dei neurotrasmettitori o agiscono come veri e propri ormoni al di fuori del sistema nervoso” (Franco Granone, 1911-2000) (258a).

I disordini somatopsichici vanno visti pertanto non come un'antitesi degli psicosomatici, ma come una necessità di intendere l'organismo umano come un'unità indissociabile psiche-soma (33).

La finalità terapeutica dell'ipnosi sui disordini somatici consiste nel potenziare la motivazione a guarire con appropriati stimoli verbali, per ottenere il maggior rilassamento psicosomatico, ma anche il raggiungimento di uno specifico effetto sulle funzioni organiche, attraverso una diretta produzione di suggestioni che si traducono, nell'organismo, in realtà concrete (33).

La “malattia” può risentire di notevoli miglioramenti con semplici suggerimenti di benessere, o con tecniche più complesse come la

dissociazione, la regressione, l'amnesia, facendo ben attenzione a non produrre una involontaria rimozione del sintomo, limitata a casi ben selezionati, per evitare ulteriori espressioni della malattia stessa in altre vie sintomatiche, che peggiorerebbero la sofferenza di base (33).

L'ipnosi, attraverso il rapporto interpersonale, attua una modifica dello schema corporeo con un aumento dello stato di benessere e rafforzamento della motivazione a guarire, ed è una valida metodica medica che può contribuire inoltre all'indagine anamnestica e alla diagnosi (33).

Nel nostro particolare caso, è certamente riconosciuto che l'ipnosi è di grande utilità per il trattamento delle malattie autoimmuni, per il suo diretto effetto modulatore sul SI, e per la sua azione di miglioramento della qualità di vita (196).

I limiti che molti autori hanno sottolineato riguardano la scarsa possibilità nella conduzione di ricerche scientificamente e statisticamente significative.

I risultati ottenibili con la terapia ipnotica potrebbero essere inquinati infatti: dalla disomogeneità della popolazione arruolata per le ricerche; dalla possibilità che la selezione di persone solo altamente ipnotizzabili possa massimizzare il risultato; dal rischio che i cambiamenti della

risposta immunitaria dovuti all'ipnosi siano mascherati da forze biologiche interferenti più potenti, come l'esacerbazione della malattia, o il trattamento farmacologico; dal rischio che non tutti i pazienti vivano la malattia cronica come un significativo agente stressante.

L'aspettativa, l'effetto placebo, la relazione terapeutica, sono tutti elementi soggettivi che, al momento, non permettono di considerare scientificamente valide le ricerche sull'utilità dell'ipnosi nel trattamento delle malattie autoimmuni.

È difficile stabilire dei parametri in modo che studi diversi siano facilmente sovrapponibili, ed ulteriore elemento critico è la scelta di appropriati criteri di valutazione dei valori immunitari studiati che dovrebbero, inoltre, tener conto del tipo di popolazione studiata e della progressione della malattia.

Le misure funzionali sembrano avere maggiore validità rispetto alle quantitative, per la migliore possibilità di comprenderne il significato scientifico. La risposta anticorpale, la biopsia tissutale per la risposta all'ipersensibilità o nella guarigione delle ferite, sono considerati parametri più affidabili nella valutazione della risposta immunitaria all'ipnosi.

Molti autori segnalano la necessità di elaborare studi metodologicamente

più rigorosi, che promuovano esperimenti completamente randomizzati, con valutazioni a lunga distanza del mantenimento dei risultati, e ottenimento di risultati statisticamente validi con numeri più elevati di pazienti esaminati per studio.

Per le ricerche future sarà necessario usare gruppi di controllo, e l'inclusione di gruppi trattati con placebo per determinare se effettivamente tali risultati possono essere applicati ad un'ampia popolazione, e per quanto tempo tali risultati possano essere mantenuti.

Purtuttavia, i limiti dell'ipnosi possono essere visti allo stesso tempo come i suoi punti di forza.

Infatti, l'aspettativa, la relazione terapeutica e il diverso grado di ipnotizzabilità dei soggetti, variabili che rappresentano una difficoltà nella realizzazione di protocolli di validità scientifica riconosciuta, permettono allo stesso tempo di potenziarne l'effetto terapeutico.

E' quindi auspicabile sfruttare questi punti di forza per massimizzare i benefici ottenibili, senza escludere a priori pazienti scarsamente ipnotizzabili, negando loro una potenziale opportunità.

Risultati già importanti, come la modulazione del sistema immunitario, il controllo del dolore ed il miglioramento della qualità di vita, sono ancor più valorizzati dall'uso di una tecnica terapeutica che presenta

controindicazioni trascurabili, e i cui benefici oltrepassano di molto ogni
potenziale svantaggio (270).

10. Abstract

This thesis is the result of a retrospective analysis and a critical review about the possibility of hypnosis to manage autoimmune disorders. The etiology of this kind of disorders can be related to a dysregulation of the immune system, linked to the persistence of stressful events.

Hypnosis, as a therapeutic element, has influence on different levels: in modulating the immune system at cellular and biochemical level, in controlling pain and improving patients' life quality.

In accordance with several authors, the major limitation is the difficulty in establishing standardized and superimposable yardsticks, to make scientifically and statistically valid the encouraging results obtained in the research.

11. Bibliografia

- 1) Abramsen R et al. Hypnosis in the management of persistent idiopathic orofacial pain-Clinical and psychosocial findings. Pain 2008; 136(1-2): 44-52
- 2) Abramsen R et al. Effects of hypnosis on oral function and psychological factors in temporomandibular disorders patients. J Oral Rehab 2009; 36:556-570
- 3) Ackerman KD et al. Stressful life events precede exacerbations of multiple sclerosis. Psychosom Med 2002; 64: 916-920.
- 4) Ader R. On the development of psychoneuroimmunology. Eur J Pharmacol 2000; 405: 167-176
- 5) Ader R, Cohen N. Behaviorally conditioned immunosuppression. Psychosom Med 1975; 37: 333-340
- 6) Ader R et al. Psychoneuroimmunology, New York: Academic Press 1991
- 7) Ahmed R. Viral persistence and immune memory. Semin Virol 1994; 5: 319-324
- 8) Akira S et al. Biology of multifunctional cytokines: IL 6 and related molecules (IL 1 and TNF). FASEB J. 1990; 4(11): 2860–2867.

- 9) Al'Abadie MS et al. The relationship between stress and the onset and exacerbation of psoriasis and other skin conditions. *Br J Dermatol* 1994; 130: 199-203
- 10) Alladin A. Cognitive hypnotherapy: an integrated approach to the treatment of emotional disorders. Chichester UK: John Wiley & Sons 2008
- 11) Ambrose G. Multiple sclerosis and treatment by hypnotherapy: follow up and further cases. *J Clin Exp Hypn* 1955; 3: 203-209
- 12) Ambrose G, Newbold G. A handbook of medical hypnosis. London: Bailliere 1980
- 13) Amkraut AA et al. Stress, early experience and adjuvant-induced arthritis in the rat. *Psychosom Med* 1971; 33: 203-214
- 14) Andrews VH, Hall HR. The effects of relaxation imagery training. *Psych Med* 1990; 52: 526-535
- 15) Anglen CS et al. The dual role of CD8+ T lymphocytes in the development of stress-induced herpes simplexvirus encephalitis. *J Neuroimmunol* 2003; 140: 13-27
- 16) Antoni MH et al. Cognitive-behavioral stress management intervention buffer distress response and immunologic changes following notification of HIV-1

sieropositivity. *J Cons Clin Psychol* 1991; 59: 906-915

17) Antoni MH et al. Stress and immunity in individuals at risk for AIDS. *Stress Med* 1991; 7: 35-44

18) Appel PR. Clinical applications of hypnosis in the physical medicine and rehabilitation setting: three case reports. *Am J Clin Hypn* 1990; 3: 85-93

19) Arnetz BB et al. Immune function in unemployed woman. *Psychosom Med* 1987; 49: 3-11

20) Avitsur R et al. Social stress induces glucocorticoid resistance in subordinate animals. *Hormones Behav* 2001; 39: 247-257.

21) Avitsur R et al. Expression of glucocorticoid resistance following social stress requires a second signal. *J Leukoc Biol* 2003; 74: 507-513.

22) Avitsur R et al. Social experience alters the response to social stress in mice. *Brain Behav Immun* 2003; 17: 426-437.

23) Baer RF. Hypnosis applied to bowel and bladder control in multiple sclerosis, syringomyelia and traumatic transverse myelitis. *Am J Clin Hypn* 1961; 4: 22

24) Bailey MT et al. The hypothalamic- pituitary-adrenal axis and viral infection.

Viral Immun 2003; 16: 141-157

25) Bailey MT et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and viral infection. *Viral Immunol* 2003; 68: 5284-5286

26) Bailey MT et al. Influenza viral infection: Stress-induced modulation of innate resistance and adaptive immunity. In *Neural and neuroendocrine mechanism in host defense and autoimmunità*. Ed Springer 2006; 8: 150-175

27) Barabasz A: Enhancement of military pilot reliability by hypnosis and psychophysiological monitoring: inflight and simulator data. *Aviat Space Envir Med*, 1985; 248-250

28) Barabasz A, Barabasz M. Research designs and considerations. In E. Fromm & M Nash. *Contemporary hypnosis research*. New York, NY: Gilford, 1992; 173-200

29) Barabasz et al. A three year follow-up of hypnosis and restricted environmental stimulation therapy for smoking. *Int J Clin Exp Hypn* 1986; 24: 269-181

30) Barrows K. *Complementary & Alternative Medicine. Current Medical Diagnosis & Treatment*. McGraw-Hill 2012.

31) Bartop RW et al. Depressed lymphocyte function after bereavement. *Lancet* 1997; 1: 834-836

- 32) Becker F. Medical hypnosis in physical medicine and rehabilitation. *J Med Ass Georgia* 1960; 49: 233-235
- 33) Benatti G. Ipnosi e disordini somatici. *Min Med* 1974; 65: 2624-2629
- 34) Benschop RJ et al. Catecholamine-induced leukocytosis: Early observations, current research, and future directions. *Brain Behav Immun* 1996; 10: 77–91
- 35) Bernardini R et al. Interactions between tumor necrosis factor-alpha, hypothalamic corticotropin-releasing hormone, and adrenocorticotropin secretion in the rat. *Endocrinology* 1990; 126: 2876–2881.
- 36) Besedovsky HO, Del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996; 17: 64-102
- 37) Besedovsky HO et al. Changes in blood hormone levels during the immune response. *Proc Soc Exp Biol Med* 1975; 150: 466-470
- 38) Besedovsky HO et al. Immunoregulation mediated by the sympathetic nervous system. *Cell Immunol* 1979; 48: 346-355
- 39) Beutler B, Cerami A. Cachectin, cachexia, and shock. *Annu Rev Med* 1988; 39: 75-83

- 40) Black S. Inhibition of immediate-type hypersensitivity response by direct suggestion under hypnosis. *British Med J* 1963; 6: 925-929
- 41) Blecha F et al. Stress induced alterations in delayed-type hypersensitivity to SRBC and contact sensitivity to DNFB. *Soc Exp Biol Med* 1982; 169: 239-246
- 42) Bonneau RH et al. Stress-induced suppression of herpes simplex virus (HSV)-specific cytotoxic T lymphocyte and natural killer cell activity and enhancement of acute pathogenesis following local HSV infection. *Brain Behav Immun* 1991; 5: 170-192
- 43) Bonneau RH et al. The impact of psychological stress on the efficacy of anti-viral adoptive immunotherapy in an immunocompromised host. *J Neuroimmunol* 1997; 78: 19-33.
- 44) Bonneau RH et al. Psychoneuroimmune interactions in infectious disease: Studies in animals. In Ader R, Felten DL, Cohen N. *Psychoneuroimmunology* 3rd ed, San Diego: Academic Press, 2001: 483-497.
- 45) Bonneau RH, Hunziker J. The impact of psychological stress on the immune response to and pathogenesis of Herpes Simplex virus infection. In *Neural and neuroendocrine mechanism in host defense and autoimmunity*. Ed Springer 2006; Cap. 7: 125-149

- 46) Bonnet M et al. Mental simulation of an action modulates the excitability of spinal reflex pathways in man. *Cogn Brain Res* 1997; 5: 221-228
- 47) Booth RJ, Ashbridge KR. A fresh look at the relationship between the psyche and the immune system. *Teleological Coherhence and Harmony of Purpose. Advances* 1993; 9.4/23
- 48) Botchkarev VA. Stress and the hair follicle: Exploring the connections. *Am J Pathol* 2003; 162: 709-712
- 49) Bowers K, Kelly P. Stress, diseases, psychotherapy and hypnosis. *J Abnormal Psychol* 1979; 88: 490-505
- 50) Bradley LA et al, 1987). Effects of psychological therapy on pain behavior of rheumatoid arthritis patients: Treatment outcome and six-month follow-up. *Arthritis Rheum.* 30: 1105-1114
- 51) Brigham-Davis D. *Imagery for getting well: Clinical applications of behavioral medicine.* 1994; 343-354 New York: WW Norton & C
- 52) Brown JD, Fromm E. *Hypnosis & behavioral medicine.* 1987 Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Ass Publisher

- 53) Brown JD, Siegal JM. Exercise as a buffer of life stress: A prospective study of adolescent health. *Health Psychol* 1988; 7: 341-353.
- 54) Buske-Kirschbaum A et al. Attenuated free cortisol response to psychosocial stress in children with atopic dermatitis. *Psychosom. Med* 1997; 59: 419-426
- 55) Buske-Kirschbaum A et al. Altered reactivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in patients with atopic dermatitis: Pathologic factor or symptom? *Ann NY Acad Sci* 1998; 840: 747-754
- 56) Buske-Kirschbaum A et al. Blunted cortisol responses to psychosocial stress in asthmatic children: A general feature of atopic disease? *Psychosom Med* 2003; 65: 806-810
- 57) Buske-Kirschbaum A, Hellhammer DH. Endocrine and immune responses to stress in chronic inflammatory skin disorders. *Ann NY Acad Sci* 2003; 992: 231-240
- 58) Calis M et al. Investigation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis (HPA) by 1 microg ACTH test and metyrapone test in patients with primary fibromyalgia syndrome. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 42-46.
- 59) Cash JM et al. Pituitary-adrenal axis responsiveness to ovine corticotropin-releasing hormone in patients with rheumatoid arthritis treated with low dose prednisone. *J Rheumatol* 1992; 19: 1692-1696

- 60) Cawley RH. The principles of treatment and therapeutic evaluation. In Shepherd M, Zangwill OM, Handbook of psychiatry I: General psychopathology. Pp 221-243 Cambridge, UK: Cambridge Univ Press
- 61) Charnetski CJ, Brennan FX. Feeling good is good for you. How pleasure can boost your immune system and lengthen your life. 2001 New York: Rodale Inc
- 62) Cheek DB, LeCron LM. Clinical hypnotherapy. 1968 New York: Grune & Stratton
- 63) Chikanza IC. Mechanisms of corticosteroid resistance in rheumatoid arthritis: a putative role for the corticosteroid receptor beta isoform. Ann NY Acad Sci 2002; 966: 39-48.
- 64) Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immunomediated inflammation. N Engl J Med 1995; 332: 1351-1362
- 65) Cioppa FJ, Thal AD. Hypnotherapy in a case of juvenile rheumatoid arthritis - Int J Clin Exp Hypn 1975; 18(2): 105-110
- 66) Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. Ann Academy Med 1994; 23: 129-138

- 67) Cole TJ et al. Targeted disruption of the glucocorticoid receptor gene blocks adrenergic chromaffin cell development and severely retards lung maturation. *Genes Dev* 1995; 9: 1608-1621
- 68) Crasilneck TL, Hall JA. Clinical hypnosis: Principles and applications. 1975; New York Grune and Stratton
- 69) Crawford H, Barabasz A. Phobias and intense fears: rationale for the use of hypnosis in their treatment. 1993 In Rhue et al. Handbook of clinical hypnosis. Washington DC: Am Psychol Ass. 245-298
- 70) Crofford LJ et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1994 37: 1583-1592
- 71) Crofford LJ et al. Circadian relationships between interleukin (IL)-6 and hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones: Failure of IL-6 to cause sustained hypercortisolism in patients with early untreated rheumatoid arthritis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1279-1283
- 72) Crofford LJ. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 1-13
- 73) Crofford LJ et al. Basal circadian and pulsatile ACTH and cortisol secretion in patients with fibromyalgia and/or chronic fatigue syndrome. *Brain Behav Immun*

2004; 18: 314–325

74) Croiset G. et al. Modulation of the immune response by emotional stress. *Life Sci* 1987; 40: 775-782

75) Cutolo M. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis function in premenopausal women with rheumatoid arthritis not treated with glucocorticoids. *J Rheumatol* 1999; 26: 282-288.

76) Dane JR. Hypnosis for pain and neuromuscular rehabilitation with multiple sclerosis: case summary, literature review and analysis of outcomes. *Int J Clin and Exp Hypn* 1996; 44(3): 208-231

77) Danzer R, Kelley KW. Stress and immunity: an integrated view of relationships between the brain and the immune system. *Life Sciences* 1989; 44: 1995-2008

78) Daut RL et al. Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. *Pain* 1983; 17: 197-210

79) Deak T et al. Acute stress may facilitate recovery from a subcutaneous bacterial challenge. *Neuroimmunomodulation* 1999; 6: 344-354

80) Demitrack MA, Crofford LJ. Evidence for and pathophysiologic implications of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in fibromyalgia and chronic fatigue

syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1998; 840: 684-697

81) Demitrack MA et al. Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol. Metab* 1991; 73: 1224-1234

82) Dhabhar FS. Stress-induced changes in immune cell distribution and trafficking: implications for immunoprotection versus immunopathology. In *Neural and neuroendocrine mechanism in host defense and autoimmunity*. Ed Springer 2006; Cap. 2: 7-25

83) Dhabhar FS et al. Diurnal and stress-induced changes in distribution of peripheral blood leukocyte subpopulations. *Brain Behav. Immun* 1994; 8: 66-79

84) Dhabhar FS et al. Effects of stress on immune cell distribution-dynamics and hormonal mechanisms. *J Immunol* 1995; 154: 5511-5527

85) Dhabhar FS, McEwen BS. Stress-induced enhancement of antigen specific cell-mediated immunity. *J Immunol* 1996; 156: 2608-2615

86) Dhabhar FS, McEwen BS. Enhancing versus suppressive effects of stress hormones on skin immune function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 96: 1059-1064

87) Dhabhar FS, McEwen BS. Acute stress enhances while chronic stress suppresses

immune function in vivo: A potential role for leucocyte trafficking. *Brain Behav Immun* 1997; 4: 286-306

88) Dhabhar FS, McEwen BS. Enhancing versus suppressive effects of stress hormones on skin immune function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 1059-1064.

89) Dhabhar FS, Mc Ewen BS. Bidirectional effects of stress & glucocorticoid hormones on immune function: Possible explanations for paradoxical observations. In Ader R, Felten DL, Cohen N. *Psychoneuroimmunology* 3rd ed, San Diego: Academic Press, 2001: 301-338

90) Diaz-Borjon A et al. Multidrug resistance-1 (MDR-1) in rheumatic autoimmune disorders. Part II: Increased P-glycoprotein activity in lymphocytes from systemic lupus erythematosus patients might affect steroid requirements for disease control. *Joint Bone Spine* 2000; 67:4 0-48.

91) DiBlasi Z et al. Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *Lancet*. 2001; 357(9258): 757-762

92) Dinarello CA. Interleukin-1. *FASEB J* 1988; 2: 108-115

93) Dishman RK et al. Activity-wheel running attenuates suppression of natural killer cell activity after footshock. *J Appl Physiol* 1995; 78: 1547-1554.

- 94) Dobbs CM et al. Neuroendocrine regulation of cytokine production during experimental influenza viral infection: Effects of restraint stress-induced elevation in endogenous corticosterone.
J. Immunol 1996; 157: 1870-1877
- 95) Dorian BJ et al. Occupational stress and immunity Psychosom Med 1985; 47: 77
- 96) Dunn AJ et al. Effects of Newcastle disease virus administration to mice on the metabolism of cerebral biogenic amines, plasma corticosterone, and lymphocyte proliferation. Brain Behav Immunol 1987; 1: 216-230
- 97) Edhe DM, Jensen MP. Feasibility of a cognitive restructuring intervention for treatment of chronic pain in persons with disabilities. Rehab Psychol 2004; 49: 254-258
- 98) Edwards III CK et al. A newly defined property of somatotropin: priming of macrophages for production of superoxide anion. Science 1988; 239: 769-771
- 99) Eijsbouts AM, Murphy EP. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rheumatoid arthritis. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol 1999; 13: 599-613
- 100) Eiseberg MG, Jansen MA. Rehabilitation psychology: state of the art. Ann Rev Rehab 1983; 3: 1-31

- 101) Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann NY Acad Sci* 2002; 966: 290-303
- 102) Fadiga L et al. Corticospinal excitability is specifically modulated by motor imagery: a magnetic stimulation study. *Neuropsychologia* 1998; 37: 147-158.
- 103) Farrell RJ et al. High multidrug resistance (P-glycoprotein 170) expression in inflammatory bowel disease patients who fail medical therapy. *Gastroenterology* 2000; 118: 279–288
- 104) Fauci AS, Dale DC. The effect of in vivo hydrocortisone on subpopulations of human lymphocytes. *J Clin Invest* 1974; 53: 240–246.
- 105) Fawzy FI et al. A structured psychiatric intervention for cancer patients: changes over time in methods of coping and affective disturbance. *Arch Gen Psych* 1990; 47: 720-725
- 106) Fawzy FI et al. A structured psychiatric intervention for cancer patients: changes over time in immunological measures. *Arch Gen Psych* 1990; 47: 720-725
- 107) Felten DL et al. Noradrenergic sympathetic neural interactions with the immune system: Structure and function. *Immunol Rev* 1987; 100: 225-260.

- 108) Felten DL et al. Noradrenergic sympathetic innervation of the spleen I. Nerve fibers associate with lymphocytes and macrophages in specific compartments of the splenic white pulp. *J Neurosci Res* 1987; 18: 28-36.
- 109) Felten SY et al. The role of the sympathetic nervous system in the modulation of immune responses. *Adv Pharmacol* 1998; 42: 583-587.
- 110) Felten SY, and Olschowka J. Noradrenergic sympathetic innervation of the spleen II. Tyrosine hydroxylase (TH)- positive nerve terminals form synapticlike contacts on lymphocytes in splenic white pulp. *J Neurosci Res* 1987; 18: 37-42
- 111) Fleshner M. Stress-induced Sympathetic nervous system activation contributes to both suppressed acquired immunity and potentiated innate immunity: The role of splenic NE depletion and extracellular Hsp72. In *Neural and neuroendocrine mechanism in host defense and autoimmunity*. Ed Springer 2006; Cap. 3: 26-56
- 112) Fleshner M et al. Acute stressor exposure both suppresses acquired immunity and potentiates innate immunity. *Am J Physiol* 1998; 275: 870-878
- 113) Fleshner M et al. Acute stressor exposure facilitates innate immunity more in physically active than in sedentary rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 282: 1680-1686
- 114) Fontaneau et al. Activation of influenza virus-specific CD4+ and CD8+ T cells:

A new role of plasmacytoid dendritic cells in adaptive immunity. *Blood* 2003; 101: 3520-3526

115) Gaab J et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity in chronic fatigue syndrome and health under psychological, physiological, and pharmacological stimulation. *Psychosom Med* 2002; 64: 951-962

116) Gaab J et al. Associations between neuroendocrine responses to the insulin tolerance test and patient characteristics in chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 2004; 56: 419-424.

117) Garg A et al. Psychological stress perturbs epidermal permeability barrier homeostasis: Implications for the pathogenesis of stress-associated skin disorders. *Arch Dermatol* 2001; 137: 53-59.

118) Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunctions implication for health. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 243-251

119) Goldstein DS, Mc Ewen B. Allostasi, omeostats, and the nature of stress. *Stress* 2002; 62: 55-58

120) Goodkin K et al. A bereavement support group intervention is longitudinally associated with salutary effects on the CD δ cells count and number of physician visity. *Clin Diagn Lab Immun* 1998; 5: 382-390

- 120a) Granone F. Coscienza e conoscenza negli stati ipnotici. *Rass Psicoter Ipnosi* 1987; 14: 97-100
- 121) Gray D. Immunological memory. *Ann Rev Immunol* 1993; 11: 49-77
- 122) Gregson MB et al. Absorption and imagery locate immune responses in the body. *Biofeed Self Reg* 1996; 21: 149-165
- 123) Gross WB. Effect of social stress on the occurrence of Marek's disease in chickens. *Am J Vet Res* 1972; 33: 2275-2279
- 124) Gross WB, Colmano G. The effect of social isolation on resistance to some infectious diseases. *Poultry Sci* 1969; 48: 514-520
- 125) Grossman P et al. MS quality of life, depression, and fatigue improve after mindfulness training: a randomized trial. *Neurology* 2010; 75: 1141-1149
- 126) Guthrie TC, Nelson DA. Influence of temperature changes on multiple sclerosis: critical review of mechanisms and research potential. *J Neurol Sc* 1995; 129(1): 1-8.
- 127) Gutierrez MA et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with active rheumatoid arthritis: A controlled study using insulin hypoglycemia stress

test and prolactin stimulation. *J Rheumatol* 1999; 26: 277-281.

128) Hall HR. Hypnosis and the immune system: A review with implications for cancer and the psychology of healing. *Am J Clin Hypn* 1983; 25: 92-103

129) Hashimoto G et al. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity against influenza virus-infected cells. *J Infect Dis* 1983; 148: 785-794

130) Hermann et al. Stress-induced glucocorticoid response modulates mononuclear cell trafficking during an experimental influenza viral infection. *J Neuroimmunol* 1995; 56: 179-186

131) Hilgard ER. Divided consciousness. 1977 New York, NY: Wiley

132) Hilgard ER, Hilgard JR. Hypnosis in the relief of pain. 1983 Los Altos, CA: William Kaufmann

133) Hilgard ER, Hilgard JR. Hypnosis in the relief of pain. 1994 New York: Brunner/Mazel

134) Hirano T et al. MDR1 mRNA expressions in peripheral blood mononuclear cells of patients with ulcerative colitis in relation to glucocorticoid administration. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 481-486

- 135) Hirt NB. Expectancy: a factor in hypnotherapy as illustrated by a case of multiple sclerosis. *Am J Clin Hypn* 1964; 6: 308
- 136) Hofbauer RK et al. Cortical representation of the sensory dimension of pain. *J Neurophysiology* 2001; 86: 402-411
- 137) Hohlfeld R et al. The role of autoimmune T lymphocytes in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Neurology* 1995; 45(6 Suppl 6): S33–38
- 138) Holt CS, Heimberg RG. The reaction to treatment questionnaire: measuring treatment credibility and outcome expectancies. *Behav Ther* 1990; 113: 213-214
- 139) Homo-Delarche F et al. Sex steroids, glucocorticoids, stress, and autoimmunity. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 40: 619-637
- 140) Hori T et al. Expression of mRNA for glucocorticoid receptors in peripheral blood mononuclear cells of patients with Crohn's disease. *J Gastroentero. Hepatol* 2002; 17: 1070-1077
- 141) Hovington CL, Brouwer B. Guided motor imagery in healthy adults and stroke: does strategy matter? *Neurorehabilitation and Neural Repair* 2010; 24(9): 851-857
- 142) Hu Y et al. Disturbed immuno-endocrine communication via the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in autoimmune disease. *Int Arch Allergy Immunol* 1993; 102:

143) Huitinga I et al. The hypothalamo-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 2003; 992: 118-128

144) Hunzeker et al. Modulation of natural killer cell activity by restraint stress during an influenza A/PR8 infection in mice. *Brain Behav Immun* 2004; 18: 525-535

145) Irwin M et al. Impaired natural killer cell activity during bereavement. *Brain Behav Immun* 1987; 1: 98-104

146) Irwin M et al. Reduction of immune function in life stress and depression. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 22-30

147) James FR et al. Self-hypnosis in chronic pain: a multiple baseline study of five highly hypnotizable subjects. *Clin J Pain* 1989; 5: 161-168

148) Jegherlehner A et al. Influenza A vaccine based on extracellular domain of M2: weak protection mediated via antibody-dependent NK cell activity. *J Immunol* 2004; 172: 5598-5605

149) Jensen MP. A neuropsychological model of pain: research and clinical implications. *J Pain* 2010, 11(1): 2-12

- 150) Jensen MP et al. Hypnotic analgesia for chronic pain in persons with disabilities: a case series. *Int J Clin Exp Hypn* 2005; 53: 128-228
- 151) Jensen MP et al. Long-term outcome of hypnotic analgesia treatment for chronic pain in persons with disabilities. *Int J Clin Exp Hypn* 2008; 56: 157-170
- 152) Jensen MP et al. Effects of self-hypnosis training and EMG biofeedback relaxation training on chronic pain in persons with spinal cord injury. *Int J Clin Exp Hypn* 2009; 57: 239-268
- 153) Jensen MP et al. A comparison of self-hypnosis versus progressive muscle relaxation in patients with multiple sclerosis and chronic pain. *Int J Clin Exp Hypn*. 2009;57(2): 198-221
- 154) Jensen MP et al. Effects of self-hypnosis training and cognitive restructuring on daily pain intensity and catastrophizing in individuals with multiple sclerosis and chronic pain. *Int J Clin Exp Hypn* 2011; 59(1): 45-63
- 155) Jensen MP, Patterson DR. Control conditions in hypnotic analgesia clinical trials: challenges and recommendations. *Int J Clin Exp Hypn* 2005; 53: 170-197
- 156) Jessop D.S et al. CRH in chronic inflammatory stress. *Peptides* 2001; 22: 803-807.

157) Johnson EO et al. Hypofunction of the stress axis in Sjogren's syndrome. J Rheumatol 1998; 25: 1508-1514

158) Jones H et al. Treatment of noncardiac chest pain: a controlled trial of hypnotherapy. Gut 2006; 55: 1403-1408

159) Kasprowicz DJ et al. Stimulation of the B cell receptor, CD86 (B7-2), and the beta 2-adrenergic receptor intrinsically modulates the level of IgG1 and IgE produced per B cell. J Immunol 2000; 165: 680-690

160) Kelley KW. Stress and immune function: a bibliographic review. Ann Rech Vet 1980; 11: 445-478

161) Kelley KW. Cross-talk between the immune and endocrine systems. J Anim Sci 1988; 66: 2095-2106

162) Kiecolt-Glaser JK et al. Modulation of cellular immunity in medical students. J Behav Med 1986; 9: 5-21

163) Kiecolt-Glaser JK et al. Hypnosis as a modulator of cellular immune dysregulation during acute stress. J Clin Psychol 2001; 69: 674-682

164) Kiecolt-Glaser JK et al. Psychoneuroimmunology and psychosomatic medicine: back to the future. Psychosom Med 2002a; 64: 15-28

- 165) Kiecolt-Glaser JK et al. Psychoneuroimmunology: psychological influences on immune function and health. *J Consul Clin Psychol* 2002b; 70: 537-547
- 166) Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Psychoneuroimmunology and health consequences: Data and shared mechanism. *Psychosom Med* 1995; 57: 269-274
- 167) Kirsh I. Response expectancy as a determinant of hypnotic behaviour. *Am Psychologist* 1985; 40: 1189-1202
- 168) Kirsh I et al. Hypnosis as an adjunct to cognitive behavioral psychotherapy: a metanalysis. *J Cons Clin Psychol* 1995; 63: 214-220
- 169) Klarskov P. Biofeedback treatment of bladder dysfunction in multiple sclerosis. A randomized trial. *Scand J Urol Nephrol* 1994; (157): 61-65
- 170) Koff WC, Dunegan MA. Neuroendocrine hormones suppress macrophage-mediated lysis of herpes simplex virus-infected cells. *J Immun* 1986; 136: 705-709
- 171) Kohm AP et al. B cell receptor- and beta 2-adrenergic receptor-induced regulation of B7-2 (CD86) expression in B cells. *J Immunol* 2002; 168: 6314-6322
- 172) Kohm AP, Sanders VM. Norepinephrine: a messenger from the brain to the immune system. *Immunol Today* 2000; 21: 539-542

- 173) Kohm AP, Sanders VM. Norepinephrine and beta-2-adrenergic receptor stimulation regulate CD4+T and B lymphocyte function in vitro and in vivo. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 487-525
- 174) Kroger WS. Hypnotherapy in Physical rehabilitation of neuromuscular disorders. 1977 In Kroger WS *Clinical hypnosis: principles and applications*. Philadelphia: Lippincott JB 2nd ed 259-268
- 175) Kroger WS, Fezler WD. Hypnosis and behavior modifications: imagery conditioning. 1976 Philadelphia: Lippincott JB
- 176) Ladd CO et al. Long-term behavioral and neuroendocrine adaptations to adverse early experience. *Prog Brain Res* 2000; 122: 81-103
- 177) Laidlaw TM et al. Reduction in skin reactions to histamine after a hypnotic procedure. *Psychosom Med* 1996; 58: 242-248
- 178) Landmann R. Beta-adrenergic receptors in human leukocyte subpopulations. *Eur J Clin Invest* 1992; 22: 30-36
- 179) Lankton SR. Four brief hypnotic interventions in the treatment of depression. 2006 In MD Yapko *Hypnosis and treating depression: applications in clinical practice*. New York, NT: Routledge 25-47

- 180) Laudenslager ML et al. Coping and immunosuppression: Inescapable but not escapable shock suppresses lymphocyte proliferation. *Science* 1983; 221: 568-570
- 181) Lazarus RS, Folkman S. Stress appraisal and coping. 1984 New York: Spring
- 182) Lechner et al. Disturbed immunoendocrine communication via the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in murine lupus. *Brain Behav Immun* 1996; 10: 337-35
- 183) Llorente L et al. Multidrug resistance-1 (MDR-1) in rheumatic autoimmune disorders. Part I: Increased P-glycoprotein activity in lymphocytes from rheumatoid arthritis patients might influence disease outcome. *Joint Bone Spine* 2000; 67: 30-39
- 184) Lund JM et al. Recognition of single-stranded RNA viruses by Toll-like receptor 7. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 5598-6503
- 185) Lutgendorf SK et al. Cognitive-behavioral stress management decreases dysphoric mood and herpes simplex virus-type 2 antibody titres in symptomatic HIV- seropositive gay man. *J Consul Clin Psychol* 1997; 65: 31-43
- 186) Lysle DT et al. Shock-induced modulation of lymphocyte reactivity: suppression, habituation, and recovery. *Life Sci* 1987; 41: 1805-1814

- 187) Mackay CR. Immunological memory. *Adv Immunol* 1993; 53: 217-265
- 188) Martin J. Hypnosis also useful in rehabilitation therapy. *J Am Med Ass* 1983; 249: 1536
- 189) McClurg D et al. Comparison of pelvic floor muscle training, electromyography biofeedback, and neuromuscular electrical stimulation for bladder dysfunction in people with multiple sclerosis: a randomized pilot study. *Neurourology and Urodynamics* 2006; 25: 337-348
- 190) McCord H. Hypnotically hallucinated Physical therapy with a multiple sclerosis patients. *Am J Clin Hypn* 1966; 8: 313-314
- 191) McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators: Allostasis and allostatic load. *N Engl J Med* 1998; 338: 171-179
- 192) McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Arch Int Med* 1993; 153: 2093-2101
- 193) Meagher MW. Social stress alters the severity of an animal model of multiple sclerosis. In *Neural and neuroendocrine mechanism in host defense and autoimmunity*. Ed Springer 2006; Cap. 11: 216-240
- 194) Meltzer, JC et al. Enhanced immunohistochemical detection of autonomic

nerve fibers, cytokines and inducible nitric oxide synthase by light and fluorescent microscopy in rat spleen. *Histochem Cytochem* 1997; 45: 599-610

195) Michelson D et al. Multiple sclerosis is associated with alterations in hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 848-853

196) Miller GE, Cohen S. Psychological interventions and the immune system: a meta-analytic review and critique. *Health Psychology* 2001; 20: 47-63

197 Millikin LA. Arthritis and Raynaud's syndrome – As psychosomatic problems successfully treated with hypnotherapy. *Br J Med Hypn* 1964; 15: 37-44

198) Mineka S, Henderson RW. Controllability and predictability in acquired motivation. *Ann Rev Psychol* 1985; 36: 495-529

199) Mohr DC. The relationship between stressful life events and inflammation among patients with multiple sclerosis. In *Neural and neuroendocrine mechanism in host defense and autoimmunity*. Ed Springer 2006; Cap. 13: 255-274

200) Monjan A, Collector J. Stress-induced modulation of the immune response. *Science* 1976; 196: 307-308.

201) Moraska A, and Fleshner M. Voluntary physical activity prevents stress-induced

behavioral depression and anti-KLH antibody suppression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281: 484-489.

202) Mosman TR et al. Two types of murine helper T cell clones. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986; 136: 2348-2340

203) Moynihan JA, Ader R. Psychoneuroimmunology: Animal models of disease. *Psychosom Med* 1996; 58:546–558.

204) Moynihan JA, Stevens SY. Mechanisms of stress-induced modulation in animals. In Ader R, Felten DL, Cohen N. *Psychoneuroimmunology* 3rd ed, San Diego: Academic Press, 2001; 227-250.

205) Munch A et al. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological action. *Endocr Rev* 1984; 5: 25-44

206) Nash MR. Salient findings in the hypnosis literature. *Int J Clin Exp Hypn* 2002; 50(2): 202-207

207) Neeck G, Crofford LJ. Neuroendocrine perturbations in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Rheum. Dis Clin North Am* 2000; 26: 989-1002

208) Noisakran S, et al. Role of the hypothalamic pituitary adrenal axis and IL-6 in

stress-induced reactivation of latent herpes simplex virus type 1. *J Immunol* 1998; 160: 5441–5444

209) Noseworthy J.H et al. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343(13): 938-952

210) Oken BS et al. Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 2058-2064

211) O’Leary A et al. A cognitive behavioral treatment for rheumatoid arthritis. *Health Psychol* 1988; 7: 527-544

212) Osborne TL et al. Psychosocial factors associated with pain intensity, pain-related interference, and psychosocial functioning in persons with multiple sclerosis and pain. *Pain* 2007; 127(1-2): 52-62

213) Pekala RJ, Kumar VK. An empirical phenomenological approach to quantifying consciousness and states of consciousness: with particular reference to understanding the nature of hypnosis. 2007 In Jamison GA. *Hypnosis and conscious states: the cognitive neuroscience perspective*. 167-194. Oxford, UK: Oxford University Press

214) Peters EM et al. Hair growth inhibition by psychemotional stress: a mouse model for neural mechanisms in hair-growth control. *Exp Dermatol* 2006; 15: 1-13

- 215) Podojil JR et al. CD86 and beta2-adrenergic receptor signaling pathways, respectively, increase Oct-2 and OCA-B expression and binding to the 3'-IgH enhancer in B cells. *J Biol Chem* 2004; 279: 23394–23404
- 216) Podojil JR, Sanders VM. Selective regulation of mature IgG1 transcription by CD86 and beta 2-adrenergic receptor stimulation. *J Immunol* 2003; 170: 5143-5151
- 217) Pruett SB. Quantitative aspects of stress-induced immunomodulation. *Int Immunopharmacol* 2001; 1: 507-520
- 218) Racciatti D et al. Chronic fatigue syndrome: circadian rhythm and hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis impairment. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2001; 14: 11-15
- 219) Radojevic V et al. Behavioral intervention with and without family support for rheumatoid arthritis. *Behav Ther* 1992; 23: 13-30.
- 220) Rainville P et al. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 1997; 227: 968-971
- 221) Ramsey JM. *Basic Pathophysiology: Modern Stress and the Disease Process*. Menlo Park CA; Addison-Wesley 1982; 30-73
- 222) Ravicz S. *Thriving with your autoimmune disorder. A woman's mind-body*

guide. "000 Oakland, CA New Harbinger Publications, Inc

223) Richaud-Patin, Y et al. Multidrug resistance-1 (MDR-1) in autoimmune disorders IV. P-glycoprotein overfunction in lymphocytes from myasthenia gravis patients. *Biomed Pharmacother* 2004; 58: 320-324

224) Rimón R, Laakso RL. Life stress and rheumatoid arthritis: A 15-year follow-up study. *Psychother Psychosom* 1985; 43: 38-43

225) Roberts AD et al. Salivary cortisol response to awakening in chronic fatigue syndrome. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 136-141

226) Romagnani S. Human TH1 and TH2 subset: doubt no more. *Immunol Today* 1991; 12: 156-257

227) Rossi EL. *The psychobiology of mind-body healing*. 1986; New York: WW Norton & C, Inc

228) Rossi EL. From mind to molecule: more than a metaphor. In Zeig JK, Gilligan S. *Brief therapy: Myths, methods, and metaphors*. 1993 New York: Brunner and Mazel

229) Rossi EL. *The psychobiology of mind-body healing*. Revised edition 1993; New York: WW Norton & C, Inc

230) Rossi EL, Cheek DB. Mind-body therapy. 1998; New York: WW Norton & C, Inc

231) Rupprecht M et al. Cortisol, corticotropin, and beta-endorphin responses to corticotropin-releasing hormone in patients with atopic eczema. Psychoneuroendocrinology 1995; 20: 543-551

232) Ruzyla-Smith P et al. Effect of hypnosis on the immune response: B-Cells, T-Cells, Helper and suppressor Cells. Am J Clin Hypn 1995; 38: 71-78

233) Sanders VM. Adrenergic regulation of adaptive immunity. In Neural and neuroendocrine mechanism in host defense and autoimmunity. Ed Springer 2006; Cap. 5: 81-100

234) Sanders VM et al. Differential expression of the beta2-adrenergic receptor by Th1 and Th2 clones. J Immunol 1997; 158: 4200-4210

235) Sapolsky RM. Why zebras don't get ulcers. New York:W.H. Freeman and Company, 2004 p. 560

236) Sapolsky RM. The influence of social hierarchy on primate health. Science 2005; 308: 648-652

- 237) Schedlowski M et al. Catecholamines induce alterations of distribution and activity of human natural killer (NK) cells. *J Clin Immunol* 1993; 13: 344-351
- 238) Schlaghecke R et al. Glucocorticoid receptors in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 740-744
- 239) Schwab C.L et al. Modeling and predicting stress-induced immunosuppression in mice using blood parameters. *Toxicol Sci* 2005; 83: 101-113
- 240) Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature* 1936; 138: 32
- 241) Senders A et al. Mind-body medicine for multiple sclerosis: a systematic review. *Autoimmune diseases* 2012; 2012: 567324
- 242) Shapiro A. Kline MV. The use of hypnosis in evaluating the physiological and psychological components in the functional impairments in a patient with multiple sclerosis. *J Clin Exp Hypn* 1956; 4: 69
- 243) Shavit Y et al. Opioid peptides mediate the suppressive effect of stress on natural killer cell cytotoxicity. *Science* 1984; 223: 188: 190
- 244) Sheridan JF et al. Restraint stress differentially affects anti-viral cellular and humoral immune responses in mice. *J Neuroimmunol* 1991; 31: 245-255.

- 245) Sheridan JF et al. Stress-induced neuroendocrine modulation of viral pathogenesis and immunity. *Ann NY Acad Sci* 1998; 840: 803-808.
- 246) Shires EB et al. Hypnosis in neuromuscular rehabilitation. *US Armed Forces Med J* 1954; 5: 1519-1523
- 247) Shleifer SJ et al. Suppression of lymphocyte stimulation following bereavement. *J Am Med Assoc* 1983; 250: 374-377
- 248) Sieve, A.N et al. Chronic restraint stress during early Theiler's virus infection exacerbates the subsequent demyelinating disease in SJL mice. *J Neuroimmunol* 2004; 155: 103-118
- 249) Sklar L, Anisman H. Stress and coping factors influencing tumor growth. *Science* 1979; 205: 513-515
- 250) Sklar L et al. Adaptation to the tumor enhancing effects of stress. *Psychosom Med* 1981; 43: 331-342
- 251) Smith SJ, Balaban AB. A multidimensional approach to pain relief: case report of a patient with systemic lupus erithematosus. *Int J Clin Exp Hypn* 1983; 31: 72-81
- 252) Smith EM et al. Virus-induced corticosterone in hypophysectomized mice: A possible lymphoid adrenal axis. *Science* 1982; 218: 1311-1313

- 253) Solomon GF. Update in psychoneuroimmunology. Epitomes-Psychiatry The Western Journal of Medicine 1972; 147: 72
- 254) Solomon GF. Emotional and personality factors in the onset and course of autoimmune disease. In R. Ader (Ed.) Psychoneuroimmunology, New York: Academic Press 1981
- 255) Solomon GF et al. Early experience and immunity. Nature 1968; 220: 821-822
- 256) Solomon GF et al. Immunity, emotions and stress. Mechanisms in symptom formation. 2Nd Congr Int College Psychosom Med, Amsterdam 1973 Psychoter Psychosom 1974; 23: 209-217
- 257) Solomon GF et al. Immunity, emotions and stress. Proc Ann Clin Research 1974; 6: 313-322
- 258) Solomon GF, Moos RH. Emotions, immunity and disease: A speculative theoretical integration. Arch Gen Psychiatry 1964; 11: 657-674
- 258a) Spinetti G. New Age: una nuova qualità della Vita per il Terzo Millennio? C.E.I. Editore, Imperia, 1997
- 259) Sprent J. T and B memory cells. Cell 1994; 76: 315-322

260) Stark JL et al. Social stress induces glucocorticoid resistance in macrophages. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280(6): R1799-1805

261) Stefferl A et al. Disease progression in chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis is associated with reduced inflammation-driven production of corticosterone. *Endocrinology* 2001; 142: 3616-3624

262) Stephan M et al. Early postnatal nongenetic factors modulate disease susceptibility in adulthood: Examples from disease model of Multiple Sclerosis, Periodontitis and Asthma. In *Neural and neuroendocrine mechanism in host defense and autoimmunity*. Ed Springer 2006; Cap. 12: 241-253

263) Sternberg EM et al. Inflammatory mediator-induced hypothalamic pituitary-adrenal axis activation is defective in streptococcal cell wall arthritis susceptible Lewis rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989a; 86: 2374–2378

264) Sternberg EM et al. A central nervous system defect in biosynthesis of corticotropin-releasing hormone is associated with susceptibility to streptococcal cell wall-induced arthritis in Lewis rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989b; 86: 4771–4775

264a) Sullivan M. The pain catastrophizing scale: development and validation. *Psych Assess* 1995; 7: 524-532

- 265) Takahashi HK et al. Beta 2-adrenergic receptor agonist induces IL-18 production without IL-12 production. *J Neuroimmunol* 2004; 151: 137-147
- 266) Tanaka H et al. Glucocorticoid receptor in patients with lupus nephritis: relationship between receptor levels in mononuclear leukocytes and effect of glucocorticoid therapy. *J Rheumatol* 1992; 19: 878-883
- 267) Teshima H et al. Changes in populations of T-cell subsets due to stress. *Ann NY Acad Sci* 1987; 496: 459-466
- 268) Tonnesen E et al. Natural killer cell activity during cortisol and adrenaline infusion in healthy volunteers. *Eur J Clin Invest* 1987; 17: 497-503
- 269) Torem MS. Treating depression: a remedy from the future. 2006 In MD Yapko *Hypnosis and treating depression: applications in clinical practice*. New York, NT: Routledge 97-119
- 270) Torem MS. Mind-body hypnotic imagery in the treatment of autoimmune disorders. *Am J Clin Exp Hypn* 2007; 50: 157-170
- 271) Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res* 2002; 53(4): 865.
- 272) Valtysdottir ST et al. Low serum dehydroepiandrosterone sulfate in women with

primary Sjogren's syndrome as an isolated sign of impaired HPA axis function. J Rheumatol 2001; 28: 1259-1265

273) Van Pelt SJ. Hypnotism, "rheumatism" and fibrositis. British J Med Hypn 1961; 12: 19-21

274) Viswanathan, K, Dhabhar FS. Stress-induced enhancement of leukocyte trafficking into sites of surgery or immune activation. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 5808-5813

275) Warren S et al. Emotional stress and coping in multiple sclerosis (MS) exacerbations J Psychosom Res 1991; 35: 37-47

276) Webster JI et al. Neuroendocrine regulation of immunity. Annu Rev Immunol 2002; 20: 125-163

277) Webster JI et al. Anthrax lethal factor represses glucocorticoid and progesterone receptor activity. In Neural and neuroendocrine mechanism in host defense and autoimmunity. Ed Springer 2006; Cap. 4: 57-80

278) Wei T, Lightman SL. The neuroendocrine axis in patients with multiple sclerosis. Brain 1997; 120: 1067-1076

279) Weigent DA et al. Production of immunoreactive growth hormone by

mononuclear leukocytes. FASEB J 1988; 2: 2812-2818

279a) Weitzenhoffer AM, Hillgard ER. Stanford Hypnotic Susceptibility Scale: Form C. 1962; Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press

280) Welsh CJ et al. The effect of restraint stress on the neuropathogenesis of Theiler's virus infection II: NK cell function and cytokine levels in acute diseases. Brain Behav Immun 2004; 18: 166-174

281) Welsh CJ et al. The effects of restraint stress on the neuropathogenesis of Theiler's virus-induced demyelination: A murine model for multiple sclerosis. In Neural and neuroendocrine mechanism in host defense and autoimmunity. Ed Springer 2006; Cap. 10: 190-215

282) Westly HJ, Kelley KW. Proc Soc Exp Biol Med 1987; 185: 211-215

283) Wexler BC et al. Effects of a bacterial polysaccharide (piromen) on the pituitary-adrenal axis: further aspects of hypophyseal-mediated control of response. Endocrinology 1957; 61: 488-499

284) Wick G et al. Neuroendocrine-immune disturbances in animal models with spontaneous autoimmune diseases. Ann NY Acad Sci 1998; 840: 591-598

285) Wilder RL et al. Strain and sex variation in the susceptibility to streptococcal cell

wall-induced polyarthritis in the rat. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1064-1072

286) Willemsen R, Vanderlinden J. Hypnotic approaches for alopecia areata. *Int J Clin Exp Hypn* 2008; 56: 319-333

287) Wright ME. Hypnosis and rehabilitation. *Rehab Lit* 1960; 21: 2-12

288) Yapko M. Hypnosis in treating symptoms and risk factors of major depression. 2006 In MD Yapko *Hypnosis and treating depression: applications in clinical practice*. New York, NT: Routledge 3-24

289) Zacharie R et al. Effect of psychological intervention in the form of relaxation and guided imagery on cellular immune function in normal healthy subjects. *Psychoter Psychosom* 1990; 54: 32-39

290) Zacharie R et al. Changes in cellular immune function after immune specific guided imagery and relaxation in high and low hypnotizable healthy subjects. *Psychoter and Psychosom* 1994; 61: 74-92

291) Zacharie R et al. Effects of relaxation on the delayed-type hypersensitivity (DTH) reaction to diphenylcyclopropene (DCP). *Allergy* 1997; 52: 760: 764