

SCUOLA POST-UNIVERSITARIA DI IPNOSI CLINICA E SPERIMENTALE
CENTRO ITALIANO DI IPNOSI CLINICO-SPERIMENTALE
C.I.I.C.S.
ISTITUTO FRANCO GRANONE

CORSO BASE DI IPNOSI CLINICA E COMUNICAZIONE IPNOTICA
ANNO 2013

**L'IPNOSI COME POSSIBILE
STRUMENTO DI CONTROLLO DEI
DISORDINI ENDOCRINI E
IMMUNITARI CAUSATI DA STATI DI
STRESS CRONICO**

RELATORE

Prof. Edoardo Casiglia

CANDIDATO

Rocco Iannini

Indice

1. Introduzione	4
2. Risposta neuro endocrina allo stress	7
2.1 <i>L'Asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene</i>	8
2.2 <i>Sistema Nervoso Simpatico</i>	12
2.3 <i>La Prolattina</i>	13
2.4 <i>L'ormone della Crescita (GH)</i>	15
3. Effetti dello stress sulle funzioni immunitarie	17
3.1 <i>L'attività delle cellule Natural Killer</i>	18
3.2 <i>I Linfociti T</i>	20
3.3 <i>Linfociti B e Anticorpi</i>	22
3.4 <i>Proliferaazione dei Linfociti</i>	23
3.5 <i>Le Citochine</i>	24
3.6 <i>La Proteina C Reattiva</i>	26
3.7 <i>Riattivazione di virus latenti</i>	27
4. Metodologia	28
4.1 <i>Scopo della ricerca e progettazione dello studio</i>	28
4.2 <i>Modelli di stress e aspetti etici</i>	29
4.3 <i>Selezione dei partecipanti</i>	30
4.4 <i>Intervento ipnotico</i>	33
4.5 <i>Dati clinici e psicologici</i>	35
4.6 <i>Analisi dei parametri ematochimici</i>	36
4.7 <i>Risultati</i>	37
5. Discussione	43
Abstract	45
Bibliografia	46
Allegati	60

*"Poiché questo è il grande errore dei nostri giorni,
che i medici separano l'anima dal corpo"*

(Ippocrate)

1. Introduzione

Da molti anni è noto che lo *stress* è dannoso alla salute.

Il termine “*stress*” è entrato a far parte del linguaggio corrente: viene spesso utilizzato per descrivere una situazione di disagio, di tensione, di forte preoccupazione o di ansia. L’uso che se ne fa è però molto generico, spesso improprio, soprattutto se si pensa che, in realtà, l’origine del termine è legata al settore metallurgico, nel quale era tradizionalmente utilizzato per indicare gli effetti che grandi pressioni determinavano sui materiali.

Proprio di pressioni e di effetti si deve parlare quando si utilizza il termine *stress*.

Il tentativo di collocazione etimologica si deve, infatti, necessariamente ancorare alla definizione proposta da *Hans Selye* [1], il quale proprio dalla metallurgia aveva preso in prestito il termine per indicare una concatenazione di eventi omeostatici, adattamenti, e modificazioni fisiologiche che gli animali da laboratorio mettevano in atto come effetto delle pressioni esercitate da agenti nocivi introdotti nel loro organismo. Ciò che portò *Selye* a formulare la sua definizione scientifica del termine, fu l’ipotesi, corroborata dai suoi studi, che esistesse, nei meccanismi biologici che presiedono alle risposte di adattamento di un organismo a

fronte di un agente nocivo, un insieme di segni e di sintomi tra loro correlati e coerenti, tale da far pensare all'esistenza di una *sindrome generalizzata* di risposte, denominata, successivamente, "*sindrome generale di adattamento*" (SGA) o, facendo riferimento alla metallurgia, "*stress*". La definizione scientifica che ne diede vedeva lo stress (o SGA) come "*una risposta (generale) aspecifica a qualsiasi richiesta (demand) proveniente dall'ambiente*" (Selye, 1955) [1].

Con il termine "*aspecifico*" egli rivoluziona la vecchia visione secondo cui un effetto, una risposta biologica, sia sempre riconducibile a una causa specifica. Enfatizza, invece, il fatto che stimoli diversi possano indurre una risposta simile, chiamata *stress*, determinata non tanto dalla natura della causa quanto dalla sua intensità. Col termine "*qualsiasi*" , infatti, sottolinea proprio come la medesima risposta sia causata anche da stimoli diversi, qualsiasi ne sia la natura: la SGA può essere attivata non solo da eventi straordinari, ma anche da richieste ambientali solite, purché accentuate o percepite come soggettivamente intense [2] [3].

Negli anni successivi, molti studiosi convennero che fosse corretto identificare col termine *stress* la risposta individuale a uno stimolo ambientale, la reazione adattiva di un organismo sottoposto all'influenza di fattori esterni.

Tra questi, *Lazarus e Folkman* (1984) [4], che definirono lo *stress* come “*un particolare tipo di rapporto tra la persona e l'ambiente, che viene valutato dalla persona stessa come gravoso o superiore alle proprie risorse e minaccioso per il proprio benessere*” e, successivamente *Chrousos e Gold* (1992) [5] modificarono la definizione originale spiegando come qualsiasi evento esterno, al di sopra di un determinato livello soglia, può innescare la “*risposta aspecifica*” e quindi scatenare una *Sindrome da Stress*.

Lo *stress* può presentarsi sotto diversi aspetti, fisico o psichico, acuto o cronico. E' possibile e probabile che diversi tipi di stress possano avere diversi effetti sulla increzione degli ormoni “*stress-correlati*” e sulle funzioni immunologiche. E' noto che lo stress può causare il rilascio di diversi ormoni: principalmente glucocorticoidi, attraverso l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), e catecolamine attraverso il Sistema Nervoso Simpatico con conseguenze significative anche sulla funzione immunitaria.

Partendo da una revisione della più recente letteratura sulle conseguenze dello stress a livello endocrino e immunitario, il presente lavoro si propone di individuare e dosare i parametri ematochimici più rappresentativi di eventuale stimolo abnorme a livello endocrino o immunitario in un gruppo di pazienti selezionati sottoposti a *stress*

cronico. Quindi, dopo aver trattato i pazienti con un adeguato ciclo di sedute di ipnosi, con un protocollo specifico e standardizzato, si propone di studiare le variazioni di tali parametri con l'intento di comprendere l'eventuale ruolo terapeutico dell'ipnosi nel controllo dei danni endocrini e immunologici conseguenti allo *stress*.

2. Risposta neuroendocrina allo stress

Le due vie neuroendocrine, attivate in risposta allo *stress* e in grado di controllare il sistema immunitario, sono l'asse ipotalamo-surrene che determina il rilascio di gluco-corticoidi ed il sistema nervoso simpatico che determina il rilascio di catecolamine, adrenalina e noradrenalina.

Tuttavia vi sono altri fattori neuroendocrini che sono rilasciati in conseguenza di eventi di stress e che contribuiscono alla regolazione del sistema immune come ad esempio la Prolattina e l'Ormone della Crescita (GH) (Fig. 1). Tutto questo è stato dimostrato sia in studi su animali che in studi clinici sull'uomo. Tali studi dimostrano che questi ormoni immunomodulanti sono rilasciati in conseguenza a diversi tipi di stress.

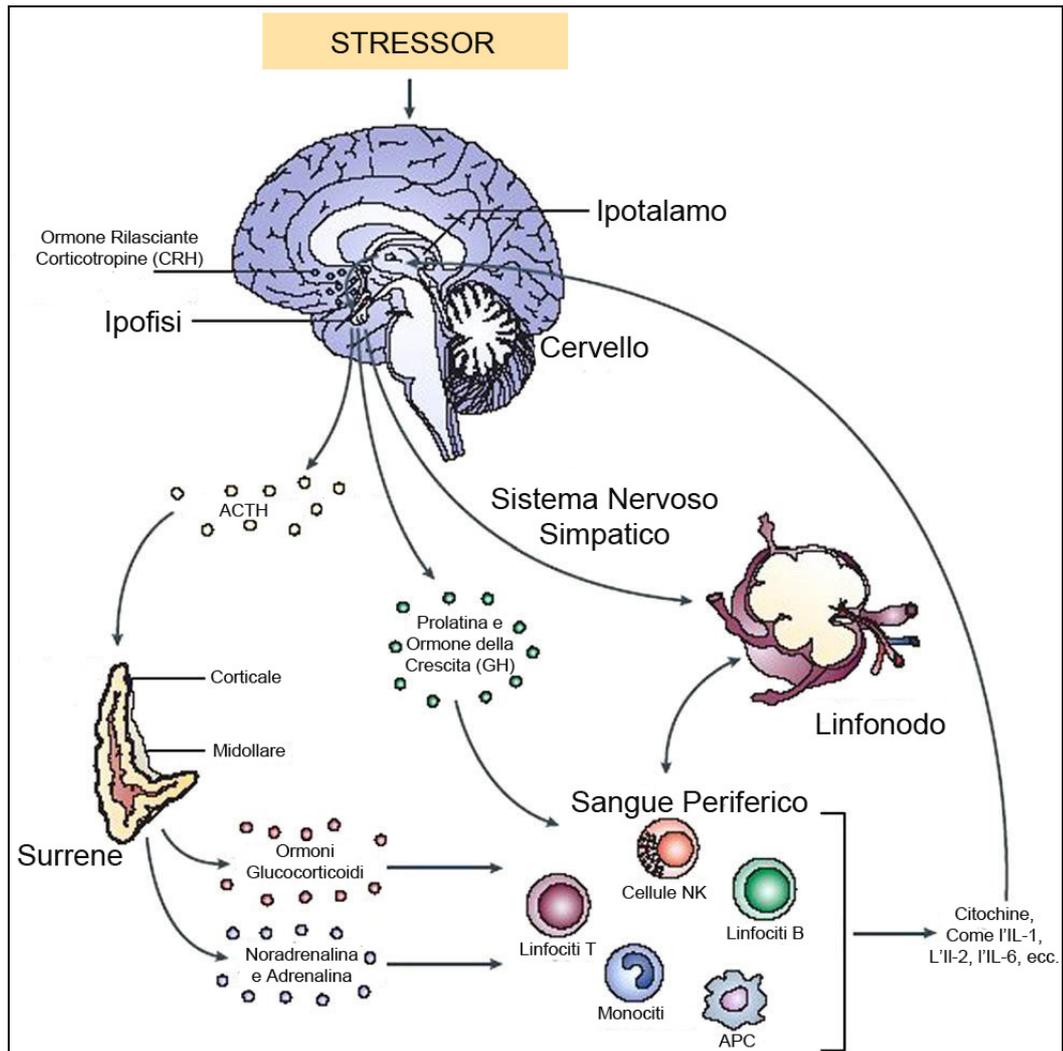


Fig.1. Sotto uno stimolo stressogeno l'asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene e il Sistema Nervoso Simpatico vengono attivati, con conseguente rilascio di glucocorticoidi, Prolattina, GH e catecolamine che sono capaci di modulare diversi aspetti del sistema endocrino e immunitario. Modificato da Glaser e Kiecolt Glaser [77].

2.1 *L'Asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene (HPA)*

Uno dei più comuni meccanismi con cui il cervello esercita un controllo sul sistema immunitario è attraverso l'attivazione dell'asse HPA .

Dopo adeguata stimolazione fisica, farmacologica o psicologica, viene secreto dal nucleo paraventricolare (PVN) dell'ipotalamo l'ormone

rilasciante corticotropine (CRH). Questo ormone stimola l'ipofisi anteriore a rilasciare l'ormone adeno-corticotropo (ACTH) nel sistema circolatorio che a sua volta induce le ghiandole surrenali a sintetizzare e secernere i glucocorticoidi. Il glucocorticoide maggiormente rappresentato nel corpo umano è il Cortisolo (Fig.2). Fisiologici livelli di glucocorticoidi hanno un'azione immunomodulante, mentre i livelli elevati conseguenti allo *stress* sono immunosoppressivi [6].

Studi clinici hanno dimostrato che diverse cause di stress sono in grado di determinare incremento di ACTH e Cortisolo nel plasma. Ad esempio *stress* acuti indotti con stimoli mentali matematici o verbali hanno determinato un aumento di ACTH e Cortisolo in donne di mezza età [7] o, ancora, si è visto come in studenti di medicina vi sia un incremento diurno ma non notturno di ACTH, mentre il Cortisolo rimane invariato rispetto ai livelli basali misurati in periodi di assenza di stress da esame [8]; tuttavia se il gruppo di studenti utilizzato per lo studio era limitato a quelli che maggiormente subivano lo stress da esame si notava anche un incremento di Cortisolo. E' interessante notare che l'incremento diurno di ACTH è stato osservato solo in autunno e non in primavera, suggerendo variazioni stagionali sull'attivazione dell'asse HPA [8].

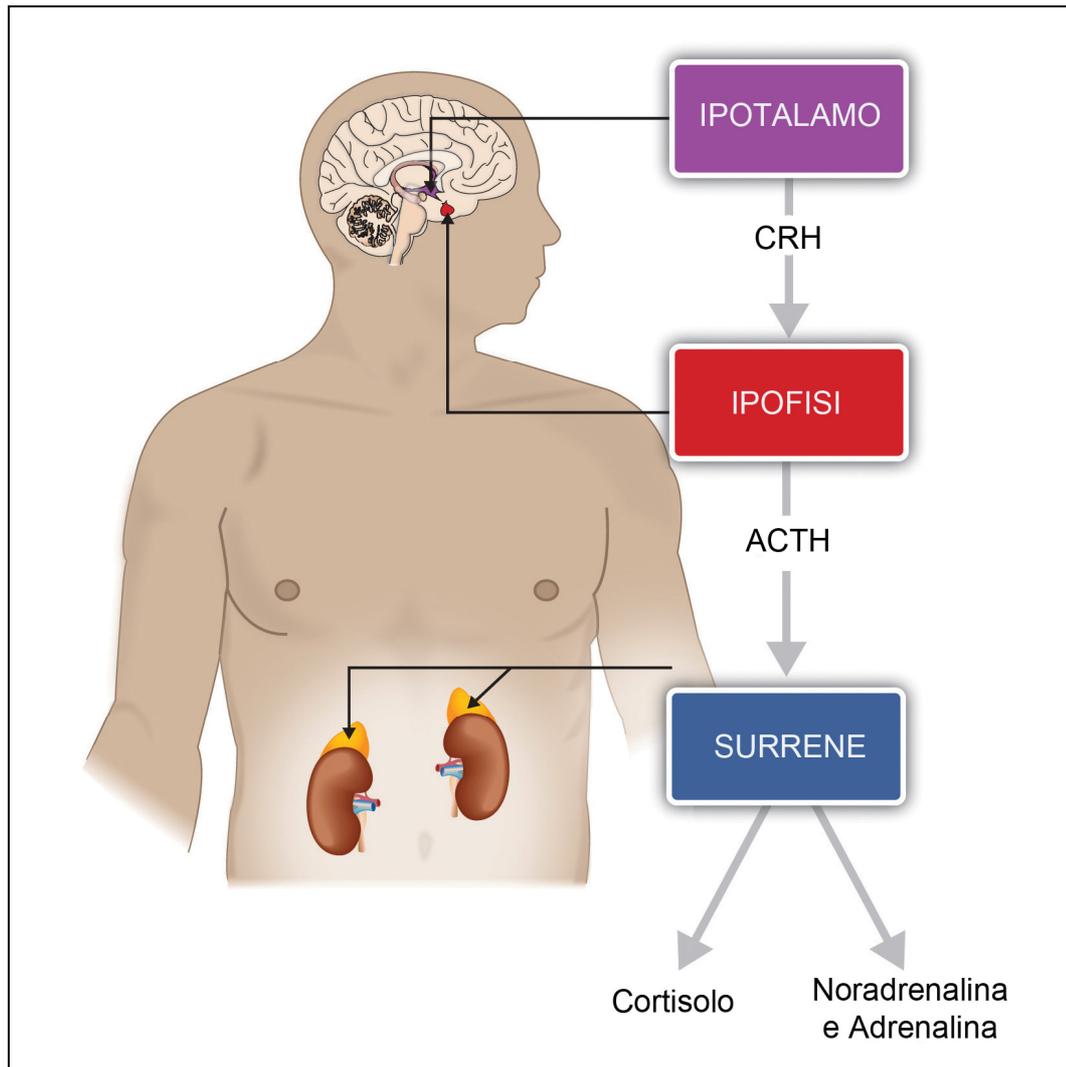


Fig.2. Dopo adeguata stimolazione l'ormone rilasciante corticotropine (CRH) è secreto dal nucleo paraventricolare (PVN) dell'ipotalamo. Questo ormone stimola l'ipofisi anteriore a rilasciare l'ormone adreno-corticotropo (ACTH) nel sistema circolatorio che a sua volta induce le ghiandole surrenali a sintetizzare e secernere i glucocorticoidi e le catecolamine.

Altri studi hanno dimostrato incremento sia di ACTH e Cortisolo in stress fisici estremi o, ancora, aumento di Cortisolo in pazienti psichiatrici che avevano i punteggi più alti sulla scala UCLA della solitudine [9].

Lo *stress* coniugale si è dimostrato essere in grado di aumentare i livelli di ACTH e Cortisolo plasmatico ma appare complicato standardizzare le risposte per le differenze riscontrate tra maschi e femmine e tra coppie di sposi novelli rispetto a coppie consolidate [10] [11] [12].

Infine anche gli *stress* lavorativi si sono dimostrati capaci di aumentare i livelli di questi ormoni, anche in questo caso risulta difficile stabilire una correlazione tra intensità di stress e produzione di ormoni per la difficoltà di standardizzare le varie casistiche [13].

In conclusione, si è evidenziato che differenti fattori di *stress* comportano l'attivazione dell'asse HPA ed il rilascio di glucocorticoidi .

Il cortisolo esercita le sue numerosi azioni attraverso un recettore citosolico, il recettore glucocorticoide (GR) [14].

Tale recettore è in grado di determinare modificazioni delle sequenze di DNA modulando la trascrizione genica [15].

Inoltre può interferire con le vie di trascrizioni di fattori come l'NFkB oppure l'AP-1 e inibire la trascrizione di molte molecole infiammatorie [16].

Si è dimostrato che lo stress in studenti di medicina prossimi agli esami è in grado di diminuire nei leucociti i livelli dei recettori glucocorticoidi rispetto al mese precedente gli esami. Questo è stato dimostrato in

diversi studi e può essere interpretato come un tentativo di controllo e adattamento allo stress.

2.2 *Sistema Nervoso Simpatico*

Il Sistema Nervoso Simpatico viene, di norma, attivato dalla secrezione di Acetilcolina da parte delle Fibre Nervose Pregangliari a livello della midollare del surrene, con conseguente rilascio di Adrenalina nel torrente ematico e di Noradrenalina da parte delle terminazioni nervose in prossimità delle strutture linfatiche. Queste Catecolamine hanno diversi effetti immunomodulanti che sono stati oggetto di diversi studi nel corso degli ultimi anni [17] [18] [19].

Lo stress è in grado di attivare anche il Sistema Nervoso Simpatico con il conseguente rilascio di Catecolamine; ad esempio dopo *stress* verbali e matematici sono stati rilevati incrementi significativi di Adrenalina e Noradrenalina [20]. Lo stesso risultato si è ottenuto negli *stress* maritali con differenze importanti tra maschi e femmine, soprattutto nelle coppie di lunga durata [21] [22]. Questi risultati dimostrano che *stress* di natura diversa sono comunque in grado di attivare il Sistema Nervoso Simpatico con conseguente incremento nella produzione di Adrenalina e Noradrenalina.

Le catecolamine si legano al recettore β -adrenergico della membrana cellulare che, con un meccanismo a cascata, determinano una attivazione delle proteine G cui consegue una attivazione delle adenilcicliasi. L'attivazione delle adenilcicliasi fa aumentare i livelli intracellulari di cAMP e quindi di chinasi di tipo A [23]. Uno studio molto significativo, portato avanti per tre anni, su studenti di medicina sottoposti a stress da esami, ha dimostrato che nel corso del primo anno i livelli di cAMP intracellulare non aumentava significativamente, mentre negli anni successivi l'aumento di tale sostanza era sempre più significativo[24]. Questi dati sembrano suggerire che stress cronici determinano un aumento della capacità di attivazione dei recettori β -adrenergici di membrana da parte delle catecolamine.

2.3 *La Prolattina*

La prolattina è secreta dalle cellule lattotrope dell'ipofisi anteriore e da numerosi siti extraipofisari, comprese le cellule del sistema immunitario [25]. Lavori di Lina Matera, del dipartimento di Medicina Interna dell'Università di Torino, dimostrano che la prolattina, a concentrazioni fisiologiche, in presenza di IL2, promuove l'attivazione delle Natural Killer (NK) e la crescita dei linfociti T. Cooperata, inoltre, con la IL12

nella differenziazione dei Th in Th1. L'attività immunostimolante di questo ormone è dimostrata anche dalla sua capacità di ridurre in maniera significativa l'apoptosi dei leucociti. Si pensa che tale azione possa essere considerata una "naturale" contromisura all'azione dei glucocorticoidi.

Ad alte concentrazioni, però, la prolattina sopprime l'attività delle NK, bloccandone la capacità di produrre IFN- γ , ma non riesce a inibire i linfociti T che continuano a produrre IFN- γ [26].

Da segnalare che diversi studi hanno registrato quadri di iperprolattinemia in molte patologie autoimmuni: dal Lupus all'Artrite Reumatoide, alla tiroidite di Hashimoto, alla sclerosi multipla, alla sindrome di Sjögren, fino al diabete di tipo I e alla celiachia. [27]

Studi su modelli animali hanno documentato livelli elevati di prolattina sierica dopo diversi tipi di *stress* indotti [28] [29].

Interessanti studi su stress affettivi e matrimoniali hanno dimostrato che rapporti coniugali ostili e conflittuali determinano una riduzione della produzione di prolattina, mentre, al contrario, in caso di abbandono coniugale, il partner che subisce l'abbandono mostra un notevole incremento di tale ormone [21].

2.4 *L'ormone della Crescita (GH)*

Come la prolattina, anche l'ormone della crescita (GH) viene secreto dall'ipofisi anteriore, e occasionalmente prodotto dai tessuti del sistema immunitario [30], verosimilmente come tentativo di contrastare l'azione immunosoppressiva dei glucocorticoidi [30] [31]. Infatti sia il GH che l'IGF-1 (fattore di crescita insulino-simile) il peptide che il fegato produce su stimolo del GH, hanno una chiara azione stimolante soprattutto dei granulociti (neutrofili, in particolare) e dei macrofagi [32]. Oltre a numerose prove *in vitro*, c'è l'osservazione che bambini con deficit dell'ormone della crescita presentano anche una ridotta attività fagocitaria [33]. Analogamente, adulti con deficit di GH, da fisiologico invecchiamento, presentano anche un deficit delle NK; il ripristino di livelli adeguati di GH è in grado di ripristinare anche il livelli di attività delle NK.

Molti degli effetti del GH sono mediati da IGF1, frequentemente chiamato in causa come un possibile promotore di tumori, soprattutto alla prostata e alla mammella [34].

Come dimostrato da numerose ricerche, lo *stress* è in grado di influenzare l'increzione di GH. Infatti, sebbene lo *stress* da esami su un gruppo di studenti di medicina non ha modificato in maniera significativa i livelli

plasmatici di GH [32], si è trovato un significativo aumento di tali valori in giovani coppie con atteggiamenti ostili e una riduzione di tali valori nei caregivers di pazienti affetti da Alzheimer da lungo tempo [34].

3. Effetti dello stress sulle funzioni immunitarie

Lo Stress, ha effetti negativi sul sistema immunitario con variazioni qualitative e quantitative nella popolazione leucocitaria, calo della proliferazione linfocitaria con riduzione del rapporto T4/T8, riduzione del numero e della attività delle Natural Killer, risposta anticorpale alterata e riattivazione di infezioni virali latenti (Fig.3).



Fig.3. Lo stress colpisce diversi aspetti del sistema immunitario. Lo stress può ridurre l'attività delle NK, il numero dei leucociti, la produzione di anticorpi, il rapporto CD4/CD8, riattivare virus latenti e modulare la produzione di citochine

3.1 *L'attività delle cellule Natural Killer*

Le Natural Killer (NK) sono particolarmente importanti nel riconoscimento e nella distruzione di cellule infette da virus e tumorali, ma contribuiscono anche a distruggere batteri, parassiti e funghi. Le NK non necessitano di attivazione, avendo un sistema di riconoscimento del target del tutto diverso e indipendente dal "riconoscimento dell'antigene" caratteristico degli altri linfociti (T e B). Le NK infatti esplicano un'importante azione come prima difesa, che le pone a pieno diritto tra le cellule tipiche dell'immunità innata. Sono le prime ad essere prodotte dall'organismo (intorno alla 12^o settimana di sviluppo embrionale) e le meno specializzate del sistema immunitario e distruggono ogni elemento cellulare riconosciuto come "*non-self*"; il riconoscimento avviene grazie a interazioni con il complesso maggiore di istocompatibilità.

Per questo motivo sono causa di rigetto nei trapianti di organi riconosciuti come non self.

Una alterazione nella capacità di riconoscere tali recettori rende le Natural Killer anche le principali responsabili di malattie autoimmuni..

Le cellule NK riconoscono come *non-self* le cellule con bassa espressione di MHC-I come le cellule tumorali o le cellule alterate da virus, inducendone la lisi: infatti le NK non trovando i giusti recettori self

liberano intorno alla cellula estranea o modificata le perforine e i granzimi; le prime formano dei pori nella membrana plasmatica e i secondi, entrando attraverso questi pori, inducono la cascata caspatica e quindi la morte della cellula per apoptosi.

La attività delle NK è strettamente controllata e queste cellule possono essere attivate da IFN- γ e IL2.

Una riduzione sia in termini numerici che di attività delle NK si verifica in seguito a diversi tipi di *stress*. Sui topi è stato, per esempio, dimostrato che lo *stress* determina una riduzione della attività delle NK dopo infezione con *Herpes Simplex Virus* di tipo 1 (HSV-1)[35].

Studi sull'uomo hanno dimostrato che i livelli di attività di NK diminuivano, rispetto ai valori del mese precedente, in studenti di medicina sottoposti a stress da esami [36] [37].

Analogamente livelli ridotti di attività NK sono stati ritrovati in individui con punteggi elevati sulla scala *UCLA* della solitudine, in *caregivers* di pazienti con *Alzheimer* e in soggetti che avevano subito un lutto grave. In queste ultime categorie, però, a differenza di quanto avveniva negli studenti di medicina, i livelli di attività delle NK risalivano molto più lentamente dopo stimolazione con rIFN- γ e IL2 [36]. A riprova che

esistono delle variazioni in base al tipo di stress (acuto o cronico) e all'età del soggetto.

Ritengo opportuno segnalare uno studio ormai datato (1985), ma che ho trovato particolarmente interessante in quanto dimostra che con l'uso di tecniche di rilassamento negli anziani ospiti di una casa di riposo si può ottenere un incremento di attività delle NK. Lo stesso risultato non si ottiene migliorando le relazioni sociali dei soggetti studiati [38].

Questi dati, insieme a quelli riportati in altri studi [39] [40], dimostrano che lo *stress* riduce l'attività delle cellule NK, diminuendone, di conseguenza, i loro effetti protettivi e portando ad un aumento di infezioni virali e persino delle malattie neoplastiche.

3.2 I Linfociti T

I linfociti T giocano un ruolo fondamentale nella immunità cellulo-mediata. Sono distinti dagli altri linfociti, quali i linfociti B e le cellule NK per la presenza di uno specifico recettore presente sulla loro superficie chiamato recettore delle cellule T (*T cell receptor*, TCR).

I linfociti T possono essere divisi in sottopopolazioni distinte: i linfociti T Citotossici (CD8+) che distruggono direttamente le cellule riconosciute come estranee o non self; i linfociti *T Helper* (CD4+) che

secernono citochine in grado di indurre i linfociti B a sintetizzare anticorpi; i linfociti T di Memoria, che sono antigene-specifiche, e che possono essere sia CD4+ che CD8+; i linfociti *T suppressor* che agiscono sui *T helper* per sopprimere la risposta anticorpale.

Numerosi sono gli studi che hanno valutato gli effetti dello *stress* sulle popolazioni linfocitarie T. E' stato dimostrato che in studenti di medicina sottoposti a *stress* da esami i livelli totali di linfociti T diminuivano se paragonati ai livelli di sei settimane prima [41]; inoltre, sempre in questi soggetti, si notava una riduzione del rapporto T4/T8, analogamente a quanto avveniva in soggetti sottoposti a *stress* maritali[42].

Al contrario, tecniche di rilassamento o *stress* mentali aritmetici erano in grado di aumentare i livelli di T8 nel gruppo di studenti esaminati.

In un altro studio si è osservato come la capacità di Linfociti T Memoria diretti contro il virus di *Epstein-Barr* (EBV) di trasformarsi in linfociti B immunocompetenti in seguito a stimolo con polipeptidi EBV purificati, andava via via diminuendo nel corso dell'anno scolastico [43]. E ancora uno studio ha mostrato la riduzione della proliferazione di linfociti T Memoria diretti contro l'HSV-1 nei *caregivers* di pazienti psichiatrici se confrontati con una popolazione di controllo [44]. Estremamente interessante l'osservazione che sia i linfociti CD4 che i linfociti CD8 di

caregivers di parenti con *Alzheimer* aumentano la produzione di IL-10, ma non quella di IFN- γ e IL2 [45]. Questo indica che lo *stress* aumenta il numero dei linfociti TH2, quelli in grado di produrre IL-10, verosimilmente attraverso l'azione dei glucocorticoidi che, sappiamo, essere in grado di indurre lo *shift* dalla produzione di citochine dei Th1 alla produzione di citochine dei Th2 [45] [46].

3.3 *Linfociti B e Anticorpi*

I linfociti B sono coinvolti nella risposta immune umorale.

Quando una cellula B viene in contatto con un antigene estraneo, fagocita e digerisce l'antigene ed esprime i frammenti antigenici sulle molecole del MHC. Queste molecole attraggono, a loro volta, le cellule T che riconoscono la specificità del nuovo complesso MHC-Peptide. Le citochine secrete dalle T attivano le cellule B ed innescano la loro proliferazione e differenziazione in plasmacellule. La plasmacellula produce anticorpi antigene-specifici.

Studi diversi concordano nel dimostrare variazioni significative dei livelli sierici delle varie sottoclassi di immunoglobuline in conseguenza di situazioni di *stress* cronico [47].

3.4 Proliferazione dei Linfociti

Durante i processi infettivi i linfociti proliferano. La proliferazione dei linfociti dopo stimolazione con un mitogeno come la fitoemagglutinina (PHA) e la concanavalina A (Con A), (blastogenesi) può essere utilizzata come una misura *in vitro* della capacità di risposta del corpo a contrastare un agente infettivo. Lo *stress* si è dimostrato in grado di ridurre la proliferazione conseguente a infezioni in modelli animali e la proliferazione stimolata dai mitogeni in studi umani.

In studi animali lo *stress* si è dimostrato capace di ridurre la produzione dei linfociti T citotossici nella milza e nei linfonodi in topi infettati con HSV-1 e, contemporaneamente, di ridurre la linfadenopatia da infezione da HSV [48]. La surrenectomia non ha modificato i risultati suggerendo che tutto questo si verifichi attraverso un meccanismo surrene-indipendente. Tuttavia nei ratti surrenectomizzati non si ha avuto la ripresa della proliferazione dei Linfociti T Citotossici al termine del periodo *stress* indotto, come invece avveniva nei topi non surrenectomizzati, a riprova dell'importanza dei glucocorticoidi nei meccanismi della risposta immune [49]. Ulteriori lavori hanno recentemente dimostrato nel ratto che sia i glucocorticoidi che le

catecolamine sono coinvolte nella soppressione della proliferazione dei linfociti T Citotossici indotta dallo *stress* [50].

Studi sull'uomo hanno parimenti dimostrato ridotta risposta della proliferazione di linfociti T stimolati con PHA o Con-A in pazienti con score elevato sulla scala *UCLA* della solitudine, in pazienti sottoposti a chirurgia per carcinoma mammario[51], in studenti di medicina sottoposti a stress da esami [52], in donne con situazioni coniugali conflittuali [53] [54].

3.5 *Le Citochine*

Col termine citochine (dal greco *keutos*, cellula e *kinesis*, movimento) ci si riferisce ad un numeroso gruppo di peptidi che mettono in comunicazione i diversi reparti del sistema immunitario tra loro e con gli altri tessuti e sistemi del nostro organismo[55]. Secondo la definizione di *Francis Smith* del 1984, le citochine appartengono alla famiglia delle sostanze informazionali, ovvero “tutte le molecole atte a portare messaggi e [...] i loro recettori che svolgono il compito di collegare fra loro cervello, corpo e comportamento”, “ossia tutti i leganti che attivano i recettori dando inizio a una cascata di processi e cambiamenti a livello cellulare.”[56]. Esse sono molecole infiammatorie rilasciate da molti tipi

di cellule e sono importanti sia nella risposta immune naturale che in quella acquisita. Queste molecole possono essere suddivise in citochine Th1 e Th2 a seconda che vengano prodotte dai linfociti T helper 1 o T helper 2. Le Th1 comprendono IL-1, IL-2, IL-6, IFN- γ e Tumor Necrosis Factor α (TNF- α), mentre le Th2 comprendono IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13. Le citochine IL-1 e IL-6 sono citochine proinfiammatorie in grado di determinare una amplificazione della proliferazione dei linfociti T e B. L'IL-2 gioca un ruolo fondamentale nella difesa contro le infezioni batteriche. Il TNF- α è coinvolto nei quadri infiammatori cronici [57].

Rispetto alle funzioni delle citochine nella risposta allo *stress*, quelle maggiormente indagate riguardano il processo di infiammazione e immunomodulazione, proprio per il fatto che inizialmente si pensò che fossero prodotte esclusivamente dai linfociti [58]. In realtà è stato riscontrato anche un coinvolgimento diretto di questi polipeptidi nell'asse ipotalamico-ipofisario-surrenale e in altri processi (es. riparazione e ricostruzione tissutale [59] attivazione di cellule endoteliali per indurre modificazioni vascolari, eritropoiesi,[60] inibizione della replicazione dei virus, ecc.)

Diversi studi hanno dimostrato significative variazioni dei livelli plasmatici di citochine in soggetti sottoposti a *stress* diversi. Ad esempio

si è dimostrato come i *caregivers* di pazienti con *Alzheimer*, presentano livelli di IL-6 fino a 4 volte superiori ai controlli [61] [62]. O ancora si è notato un decremento di IL-6 in coppie con *stress* maritali di lunga durata, ma un rapido incremento al mattino successivo a un violento conflitto di coppia [63]. Altri studi hanno dimostrato che pazienti con sintomi depressivi importanti mostrano livelli elevati di IL-6 [64], ulteriormente incrementati dalla vaccinazione antinfluenzale [65].

In definitiva pare poter affermare che lo *stress* determini un incremento della produzione delle citochine pro infiammatorie e pare ormai assodato che i glucocorticoidi sono in grado di determinare uno *shift* da Th1 a Th2 con un decremento nella produzione di citochine come l' IFN- γ e TNF- α e un incremento di citochine Th2 come l'IL-10 [66].

3.6 La Proteina C Reattiva

La proteina C Reattiva è una proteina plasmatica prodotta dal fegato e facente parte delle cosiddette proteine di fase acuta. Viene sintetizzata durante uno stato infiammatorio e può essere utilizzata come *marker* dell'infiammazione. Uno studio molto interessante ha rilevato un costante aumento della Proteina C reattiva nel plasma di *caregivers* di

pazienti con demenza, ma altri studi non hanno notato variazioni di rilievo di questa proteina nei soggetti sottoposti a *stress* [67].

3.7 Riattivazione di virus latenti

E' ormai riconosciuto e accettato che lo stress può indurre una riattivazione di infezione latente da *Herpes Virus 1* (HSV-1) e da *Herpes Virus 2* (HSV-2). Studi più recenti hanno mostrato, in diverse situazioni di stress, un aumento del titolo di anticorpi diretti contro il Virus di *Epstein-Barr* (EBV) e il *Cytomegalovirus* (CMV).

Un recente studio [68] ha ulteriormente dimostrato come in gravide affette da depressione *peripartum* vi fosse una significativa incidenza di riattivazione da CMV se confrontate con una popolazione di donne sane. Studi *in vitro* su colture cellulari hanno confermato che gli ormoni dell'asse ipotalamico-ipofisario-surrenale, i glucocorticoidi, l'ACTH, e il CRH possono riattivare EBV latenti, suggerendo il meccanismo con cui lo stress è in grado di riattivare infezioni da virus latenti [69] [70].

4. Metodologia

4.1 Scopo della ricerca e progettazione dello studio

Lo scopo del presente lavoro è quello di valutare l'efficacia dell'ipnosi nel controllare gli effetti negativi che lo *stress* cronico è in grado di esercitare sulle funzioni endocrine e immunitarie.

Ci si propone di reclutare un numero sufficiente di pazienti sottoposti a stress cronici ambientali e che manifestino un qualsiasi quadro clinico che soggettivamente correlano allo *stress*.

Questi pazienti, dopo aver accettato di partecipare allo studio, vengono sottoposti a un prelievo ematico per la determinazione dei parametri che, secondo la letteratura più accreditata, sono maggiormente influenzati dallo *stress*. I parametri individuati sono i seguenti:

- Emocromo (per la conta leucocitaria);
- Proteina C Reattiva;
- GH;
- Prolattinemia;
- Cortisolemia;
- TSH;
- ACTH;
- Sottopopolazioni Linfocitarie.

Successivamente i pazienti vengono divisi in due gruppi sulla base della individuale suscettibilità ipnotica, valutata usando una versione semplificata della *Harvard Group Scale of Hypnotic Susceptibility* [71] [72].

I pazienti con più scarsa suscettibilità ipnotica vengono trattati con placebo per *os* per circa tre mesi. Gli altri pazienti sottoposti a 5 sedute di ipnosi con cadenza settimanale, nel corso delle quali viene loro fornito un autoancoraggio che gli permetterà di autoindursi in ipnosi. Da questo momento viene loro chiesto di indursi in ipnosi tre sere a settimana per ulteriori due mesi, e di tenere un dettagliato diario delle sedute di autoipnosi.

Al termine dei tre mesi tutti i pazienti vengono sottoposti a nuovo prelievo ematico per la rideterminazione dei parametri ematochimici e a una valutazione soggettiva dei sintomi clinici.

I parametri ematochimici vengono confrontati con i valori di partenza per valutare eventuali variazioni statisticamente significative.

4.2 Modelli di stress e aspetti etici

Molti degli studi presenti in letteratura sugli effetti dello stress hanno utilizzato modelli di stress indotto sia negli animali (stress rotazionali,

stress elettrici, stress acustici, ecc.) [73] [74], sia su volontari (stress vocali, stress aritmetici, stress fisici, ecc.) [75] .

I soggetti selezionati per questo studio, invece, sono miei pazienti privati e si sono rivolti a me proprio per trattare conseguenze fisiche e/o psicologiche derivanti da stati di stress cronico, conseguenza di svariate condizioni ambientali come rapporti coniugali ostili, abbandoni affettivi, *caregivers* di pazienti con demenze o malattie fortemente invalidanti, lutti non correttamente elaborati, elevato impegno scolastico, sportivo o lavorativo, patologie croniche progressive.

All'atto della prima visita ai pazienti è stato proposto, proprio in considerazione del motivo per cui si erano rivolti alla mia attenzione, di essere reclutati per questo studio.

A coloro che hanno accettato è stato spiegato in cosa consiste l'ipnosi e sono state illustrate le varie fasi dello studio e le sue finalità ed è stato fatto compilare un consenso informato appositamente realizzato (All.1).

4.3 Selezione dei partecipanti

Nel corso di due mesi sono stati selezionati 24 pazienti, 17 femmine e 7 maschi, di età compresa tra i 19 e i 69 anni., che non assumevano alcun farmaco e che si sono presentati presso il mio studio per problematiche cliniche che loro stessi correlavano ad uno stato di stress cronico.

Una volta firmato il consenso informato, i pazienti hanno effettuato il prelievo ematologico per la determinazione dei parametri ematochimici.

Al successivo incontro, è stata valutata la suscettibilità ipnotica di ogni singolo paziente utilizzando una versione semplificata della Scala di Suscettibilità del Gruppo di Harvard, Form A.

Ho deciso di utilizzare una versione semplificata sia per la mia ridotta esperienza in ambito ipnotico, sia per ridurre i tempi della prima seduta.

La versione semplificata prevede solo i seguenti items:

- Caduta della testa
- Catalessi delle palpebre
- Pesantezza della mano sinistra
- Immobilizzazione dell'arto destro
- Chiusura delle dita della mano sinistra
- Allucinazione di una mosca

Lo score è stato calcolato in collaborazione con gli stessi pazienti fornendo per ogni item un punteggio da 1 a 3, a seconda che la suggestione non si sia realizzata, si sia realizzata poco oppure completamente [76]. E' stata poi fatta la somma matematica dei punteggi ottenuti e, infine, selezionati i 12 pazienti che hanno realizzato il punteggio più alto per essere sottoposti alle sedute ipnotiche. Agli altri

pazienti, invece, è stato fornito un placebo, da assumere per os (20 gocce di un liquore alla ciliegia da diluire in una bottiglietta da 500 ml di acqua e da bere nel corso della mattinata per tre mesi). (Tab.1)

PAZIENTI PARTECIPANTI ALLO STUDIO								
	Iniziali cognome e nome	sex	età	Professione	causa di stress	Motivo della visita	score	arruolato
1	As Rossana	♀	21	studentessa a Londra	lontananza da casa, difficoltà nello studio	amenorrea secondaria, iperprolattinemia e forte dimagrimento	15	si
2	Ba Carla	♀	49	Fisioterapista	segue la mamma con alzheimer da oltre 8 aa	dolori osteomuscolari (diagnosi di fibromialgia)	17	si
3	Ba Fabrizio Giovanni	♂	39	impiegato in ferrovia	la moglie lo tradisce con la copertura della suocera	disturbi di attacco di panico	14	si
4	Bi Maria Grazia	♀	64	insegnante in pensione	comportamento coniugale ostile	psoriasi	10	no
5	Bo Mara	♀	26	Studente/lavoratore	Stress scolastico intenso (forte aspettativa dei genitori)	Menorragie importanti e anemia sideropenica	11	no
6	Co Ornella	♀	69	psicologa	abbandonata dal marito dopo 38 aa.	depressione	15	si
7	Fa Angela	♀	42	selezionatore di personale	mobbing sul lavoro	bulimia e aumentata suscettibilità alle infezioni ricorrenti	14	si
8	Ga Claudio	♂	40	commerciante	Moglie morta in incidente (guidava lui)	depressione	9	no
9	Ga Paolo	♂	29	rappresentante di commercio	stress lavorativo	disturbi di attacco di panico	14	si
10	Lo Paolo	♂	20	studente	stress da insuccesso scolastico	cefalea	16	si
11	Ma Mariarosa	♀	52	Insegnante	comportamento coniugale ostile	depressione e insonnia	11	no
12	Mo Marisa	♀	54	medico radiologo	comportamento coniugale ostile	Cefalea a grappolo	15	si
13	Mo Silvia	♀	34	infermiera	scopre tradimento da parte del marito	Diagnosi recente di morbo di Crohn	16	si
14	Oc Alessia	♀	33	vendita all'ingrosso di bevande	Stress affettivo e lavorativo	Alopecia areata	13	no
15	Pa Manuela	♀	39	dirigente di industria	forte stress lavorativo	Morbo di Basedow	12	no
16	Pa Nicolò	♂	19	ciclista professionista	stress sportivo	scarso rendimento sportivo e acne di grado severo	9	no
17	Pe Michele	♂	31	cameriere	comportamento coniugale ostile	acufeni e vertigini	15	si
18	Qu Maria	♀	47	impiegata alle poste	forte stress lavorativo (conflitti con il capufficio)	obesità e diabete tipo II	13	no
19	Re Katia	♀	44	bar tabacchi	affetta da sclerosi multipla	vedi causa di stress	12	no
20	Ro Carla	♀	59	impiegata asl	forte stress lavorativo	diarrea cronica	17	si
21	Se Mariachiara	♀	39	impiegata comunale	Marito su sedia a rotelle	bulimia	12	no
22	Se Ramona	♀	31	estetista	abbandonata dal marito senza alcuna causa apparente	amenorrea secondaria con iperprolattinemia	18	si
23	So Lucio	♂	54	Imprenditore (ditta di trasporto)	forte stress lavorativo (fallimento)	tachicardia e tremori diffusi	13	no
24	St Barbara	♀	26	Assistente sociale	stalking violento da parte dell'ex	insonnia e fobie	13	no

Tab 1 - Elenco dei pazienti partecipanti allo studio

4.4 Intervento ipnotico

Particolare attenzione ho posto alla standardizzazione del processo ipnotico sia per quanto riguarda la frequenza ed il numero delle sedute sia, soprattutto, per quel che concerne la realizzazione del monoideismo plastico. I pazienti sono stati sottoposti a cinque sedute con cadenza settimanale nel corso delle quali ho provveduto a fornirgli un autoancoraggio che permettesse loro di proseguire con sedute di autoipnosi nei mesi successivi. Durante l'ultima seduta in studio tutti i pazienti sono stati in grado di autoindursi senza alcun mio intervento.

Per quanto riguarda la realizzazione del monoideismo plastico ai pazienti è stato illustrato, in maniera semplice e facilmente comprensibile e con l'ausilio di alcune immagini esplicative, il meccanismo dell'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene in seguito ad uno stimolo stressogeno. Successivamente ho “metaforicamente” descritto la scatola cranica come una camera buia rischiarata da una lampada posta al centro della stanza, che emette una luce rossastra: questa lampada è l'ipofisi. A questo punto ho chiesto ai pazienti di immaginare che l'ipotalamo in risposta ad uno stress ambientale è in grado di “accendere” l'ipofisi e che quanto più è intenso e duraturo lo stimolazione ambientale, tanto più è violenta la luce emanata dall'ipofisi. Ho poi chiesto loro di immaginare che proprio

dietro l'osso frontale, in un punto equidistante dagli occhi, a 2 cm. circa dalla radice del naso, è posto un "interruttore" che, se premuto con una forza adeguata, è in grado di "spegnere" l'ipofisi e bloccare la risposta allo stress.

Il paziente viene quindi invitato a sdraiarsi sul lettino, trovare una posizione comoda, chiudere con forza le palpebre fino a sentirle incollate ai bulbi oculari e con l'impossibilità di sollevarle. Dopo aver ottenuto la ratifica sull'impossibilità di aprire gli occhi chiedo al paziente di spingere lo sguardo posteriormente e in alto, dietro l'osso frontale, verso il punto in cui abbiamo "localizzato" l'interruttore dell'ipofisi. Chiedo poi di concentrarsi fino a visualizzare la luce rossastra emanata dall'ipofisi e, una volta ottenuta la visualizzazione, stringere con forza, a pugno, la mano sinistra lasciando libero il dito indice. Con delicatezza posiziono il polpastrello dell'indice sul punto individuato come "l'interruttore" chiedendo al paziente di esercitare una pressione via via crescente fino a "spegnere" completamente l'ipofisi. In seguito gli spiego che se l'ipofisi è completamente spenta il surrene non è più in grado di esercitare alcuna capacità contrattile sulla muscolatura corporea e che quindi il braccio destro è assolutamente rilassato e leggero ed è attratto verso l'alto da una forza magnetica posta sul soffitto della stanza.

Ottenuta la levitazione del braccio destro permetto al paziente di rimanere in rilassamento ipnotico per alcuni minuti. Al termine della seduta viene detto al paziente di ridurre gradualmente la pressione esercitata col polpastrello, in modo da permettere all'ipofisi di ricominciare a funzionare con gradualità e, via via che questo accade il braccio ricomincia ad essere sempre più pesante e ricade dolcemente sul lettino.

Le varie fasi di ogni seduta ipnotica sono state scrupolosamente registrate su un record informatico appositamente realizzato (All.2).

4.5 Dati clinici e psicologici

Al termine del periodo di studio ho rivisto ogni paziente ed ho chiesto loro di evidenziare eventuali cambiamenti clinici e/o psicologici intervenuti nel corso delle sedute di ipnosi. Tutti hanno riferito di aver tratto beneficio fisico e psicologico dalle sedute ipnotiche, di sentirsi più rilassati e molti hanno manifestato la volontà di voler continuare ad utilizzare l'ipnosi anche in futuro. Le due pazienti con iperprolattinemia e amenorrea (una paziente in amenorrea da oltre un anno e mezzo e l'altra da circa 8 mesi) hanno riavuto il ciclo tra la quarta e la quinta seduta ipnotica. Da notare che al controllo ematochimico effettuato a

fine studio, i valori di prolattina erano drammaticamente scesi seppure ancora fuori range.

La paziente affetta da cefalea a grappolo ha riferito di aver avuto una sola crisi cefalalgica nel corso dei mesi in cui si è sottoposta ad ipnosi. La paziente con diarrea cronica ha sostenuto di riuscire a controllare lo stimolo alla defecazione inducendosi l'ipnosi. Infine il paziente con vertigini ha visto completamente sparire i sintomi.

Anche nel gruppo dei pazienti trattati con placebo vi sono stati dei cambiamenti clinici positivi: una paziente che lamentava insonnia ed un paziente che era affetto da tachicardia e tremori hanno trovato giovamento durante la cura.

4.6 Analisi dei parametri ematochimici

Dopo aver effettuato il prelievo a fine studio i risultati ottenuti sono stati confrontati con i risultati di partenza. E' stata calcolato il valore medio e la deviazione standard per ognuno degli analiti in studio.

I valori medi del primo prelievo sono stati confrontati con i valori del secondo, sono state fatte le comparazioni tra i due gruppi ed è stato calcolato il p-value per valutarne la significatività statistica.

4.7 Risultati

La comparazione di base dei due gruppi (soggetti trattati con ipnosi e soggetti trattati con placebo) non presentava differenze sostanziali rispetto all'età. Nessuno dei partecipanti assumeva farmaci (se si eccettuano due pazienti del gruppo trattato con placebo che assumevano estroprogestinici e il paziente affetto da Basedow in trattamento con Metimazolo) né praticava tecniche di rilassamento o si era sottoposto in passato a ipnosi.

Nel gruppo dei soggetti sottoposti a ipnosi, vi sono state variazioni significative tra il prelievo basale e quello a fine trattamento. Ancora maggiore la significatività dei risultati ottenuti se confrontati con i valori del gruppo di controllo trattato con placebo (Tab.2).

	Controllo Basale		Controllo a fine studio	
	Ipnosi	Placebo	Ipnosi	Placebo
Conta Leucocitaria (**)	5595	5814,2	6498,3	6048,3
Proteina C Reattiva (*)	1,01	0,84	0,93	0,68
GH (***)	5,24	2,81	3,18	3,14
Prolattina (***)	92,63	17,81	25,34	15,23
Cortisolo (Ore 8.00) (**)	15,07	12,38	11,23	13,08
TSH (*)	2,32	2,14	2,18	1,99
ACTH (**)	42,19	34,67	31,43	36,61
% NK (***)	9,58	12,25	15,58	12,33

* $p < 0,5$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,0001$

Tab. 2 – Valore Medi dei risultati ottenuti

La conta dei leucociti in toto (Fig. 4), e delle cellule NK (Fig. 5) in particolare, nel gruppo trattato con ipnosi ha avuto un incremento elevata significatività statistica

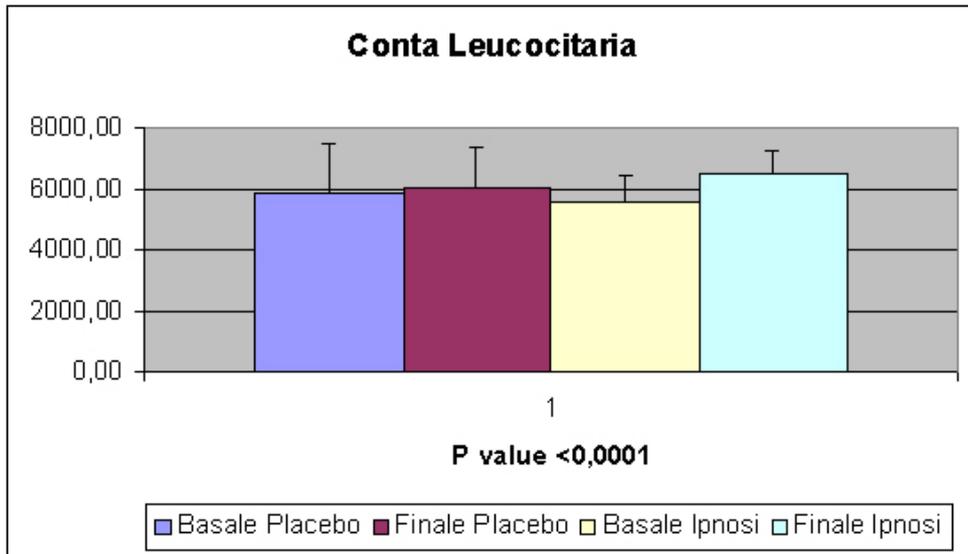


Fig. 4 – Conta leucocitaria

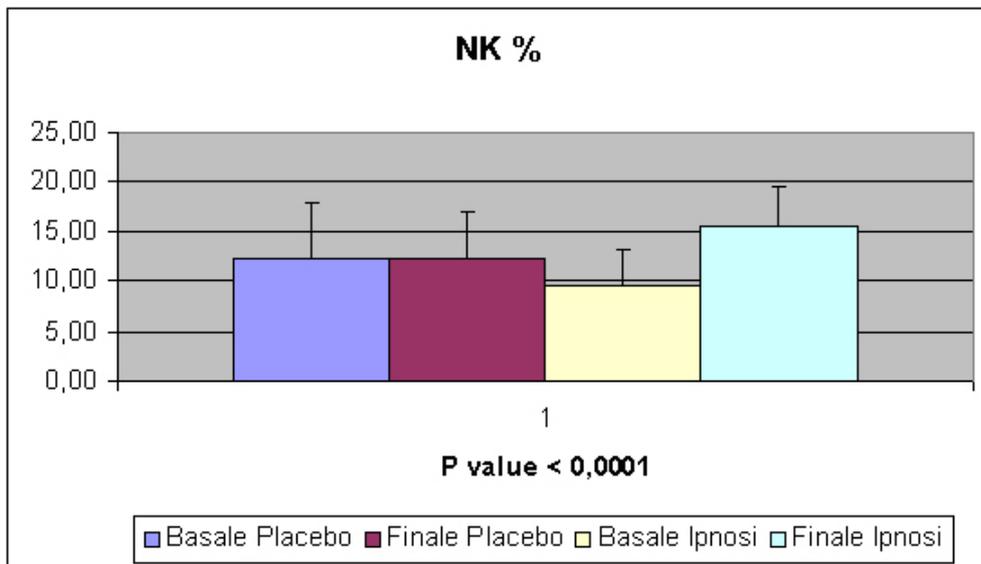


Fig. 5 – Percentuale di Cellule NK determinata in citometria di flusso

GH (Fig. 6) e Prolattina (Fig. 7) si sono significativamente ridotti, bisogna però tener conto che nel gruppo di soggetti trattati con ipnosi erano incluse due pazienti con amenorrea secondaria e iperprolattinemia di grado severo e che presentavano anche un aumento di GH.

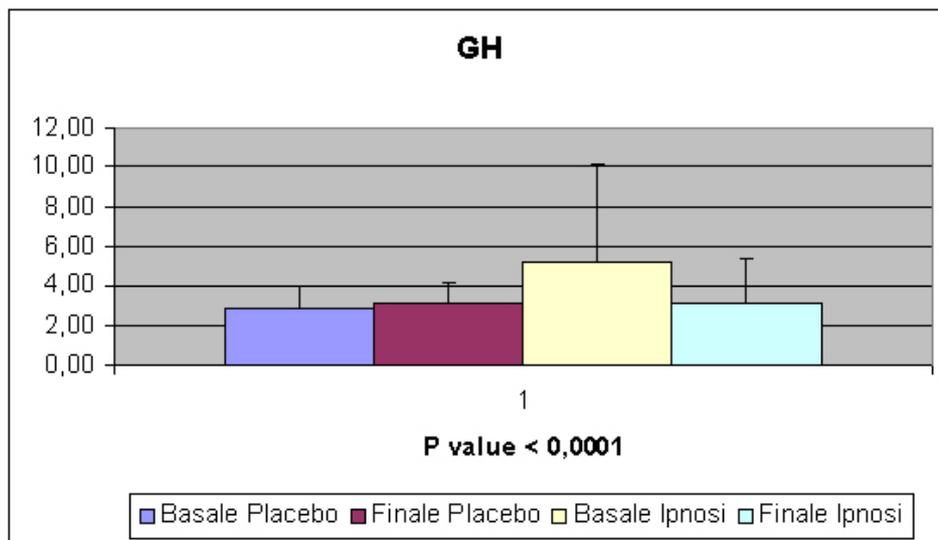


Fig. 6 – GH

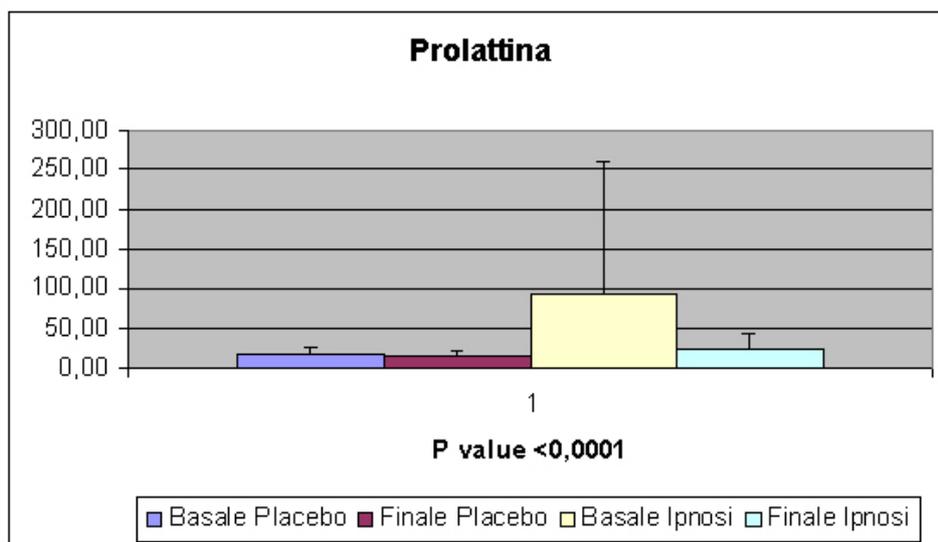


Fig.7 – Prolattina. Nel prelievo basale dei pazienti trattati con ipnosi la Dev. St. è elevata per la presenza, nel gruppo, di due pazienti con iperprolattinemia

Queste due pazienti sono state sottoposte a RMN che ha escluso la presenza di adenoma ipofisario e, proprio in queste due pazienti si è avuta una ricomparsa del ciclo durante il trattamento ipnotico e a fine trattamento i valori di Prolattina erano notevolmente diminuiti, pur rimanendo ancora fuori range. (Tab.3)

PAZIENTI PARTECIPANTI ALLO STUDIO								
	Iniziali cognome e nome	sesso	età	Motivo della visita	Prelievo Basale		Prelievo finale	
					GH 1 - 5 ng/ml	Prolattina 0 e 20 ng/ml	GH 1 - 5 ng/ml	Prolattina 0 e 20 ng/ml
1	As Rossana	♀	21	amenorrea secondaria, iperprolattinemia e forte dimagrimento	18,4	315	8,7	81,5
2	Ba Carla	♀	49	dolori osteomuscolari (diagnosi di fibromialgia)	6,2	21,4	4,5	22,4
3	Ba Fabrizio Giovanni	♂	39	disturbi di attacco di panico	5	14,8	4,1	11,5
6	Co Ornella	♀	69	depressione	1,2	19,7	1,2	18,4
7	Fa Angela	♀	42	bulimia e aumentata suscettibilità alle infezioni ricorrenti	7,8	35	4	18,7
9	Ga Paolo	♂	29	disturbi di attacco di panico	1	29,5	1,1	19,9
10	Lo Paolo	♂	20	cefalea	2,5	21,8	2,1	17,5
12	Mo Marisa	♀	54	Cefalea a grappolo	6,6	26,6	5	25,4
13	Mo Silvia	♀	34	Diagnosi recente di morbo di Crohn	1,2	21,4	1,3	17,9
17	Pe Michele	♂	31	acufeni e vertigini	2,9	21,5	1,7	18,4
20	Ro Carla	♀	59	diarrea cronica	2,2	30,8	1,8	18,7
22	Se Ramona	♀	31	amenorrea secondaria con iperprolattinemia	7,9	554	2,6	33,8

Tab.3 – Due pazienti con Amenorrea e iperprolattinemia con importanti variazioni dopo il trattamento.

Di rilievo, seppure con minore significatività statistica, anche le modificazioni ottenute a carico dei livelli di ACTH (Fig. 8) e Cortisolo ematico (Fig. 9).

Nei due gruppi in esame, e nei prelievi a inizio e a fine studio non si è avuta, invece, nessuna variazione statisticamente significativa a carico della Proteina C Reattiva (Fig.10) e del TSH (Fig.11).

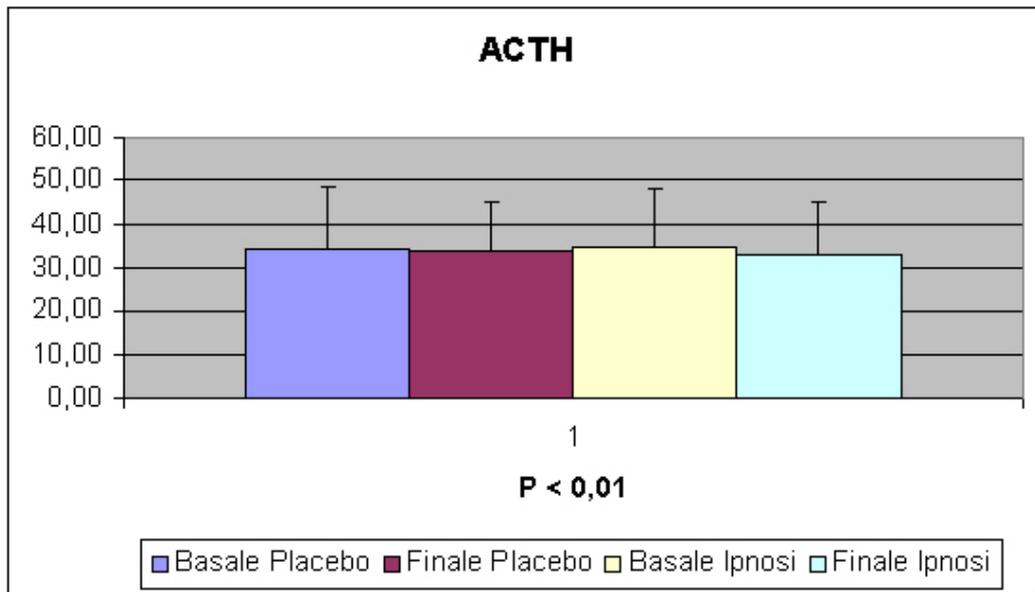


Fig. 8 – Le variazioni di dosaggio dell'ACTH

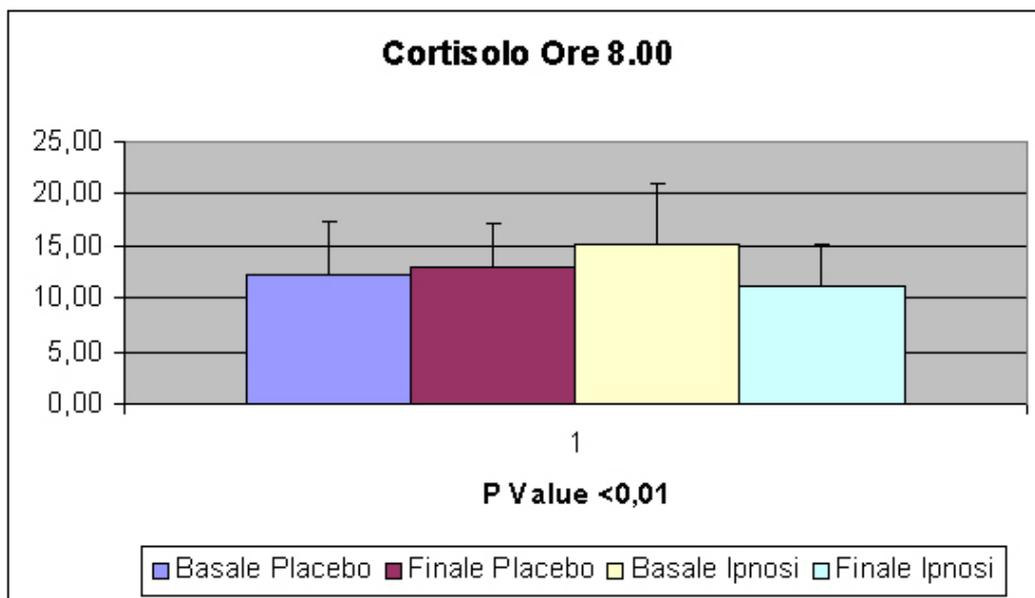


Fig. 9 – I livelli ematici del Cortisolo Ore 8.00

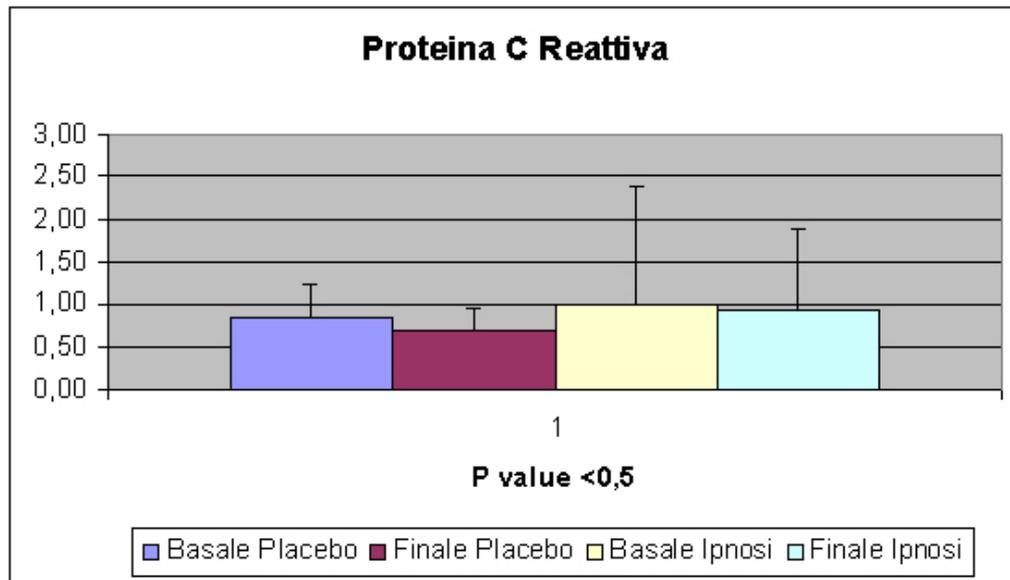


Fig. 10 – La Proteina C Reattiva

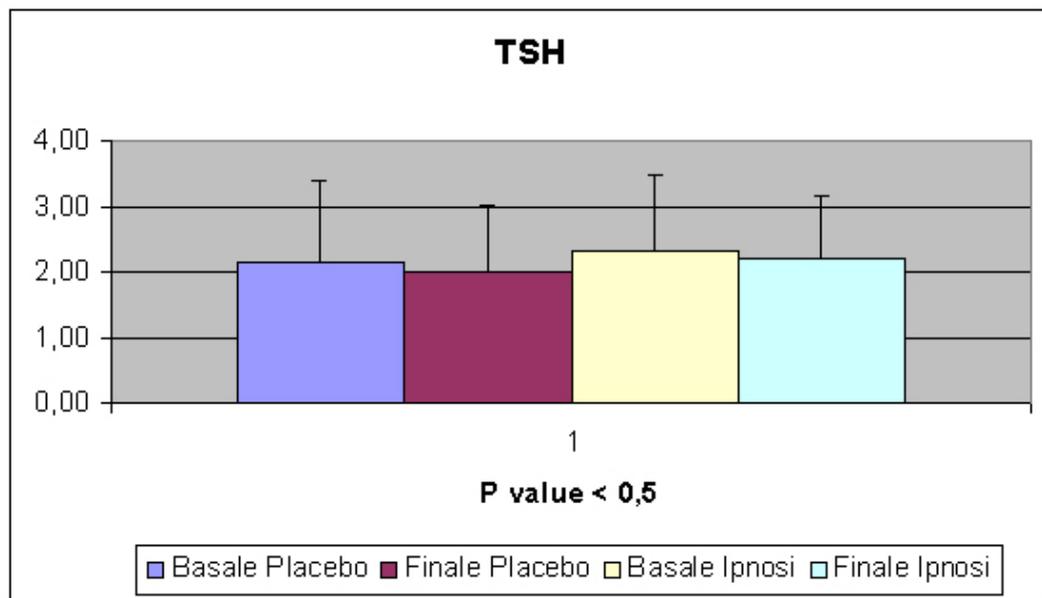


Fig. 11 – Il TSH

5. Discussione

I dati presenti in letteratura hanno evidenziato come lo *stress* sia in grado di modificare in maniera significativa le risposte endocrine ed immunologiche con variazioni qualitative e quantitative di numerosi parametri ematochimici. E' stato ampiamente dimostrato che tali variazioni possono comportare anche serie implicazione per la salute (inadeguata risposta ai vaccini[78], cancro[79] [80], riattivazione di infezioni virali latenti, ritardata guarigione delle ferite, ecc.) [81].

Questo studio ha dimostrato come, nei soggetti trattati con ipnosi, alcuni di questi parametri si sono positivamente modificati con una tendenza alla normalizzazione, con variazioni statistiche più o meno significative. Particolarmente rilevante appare l'incremento del numero delle cellule NK e la riduzione dei livelli ematici di Prolattina GH e nel gruppo dei soggetti trattati con ipnosi rispetto al gruppo di controllo. Tali dati sono comunque suffragati anche dalla generale soddisfazione e dai risultati clinici ottenuti nei soggetti che si sono sottoposti alle sedute di ipnosi.

I significativi e positivi risultati ottenuti sugli ormoni prodotti dall'ipofisi possono far ipotizzare che la particolare consapevolezza acquisita dai pazienti sul funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e la realizzazione di una precisa immagine metaforica (ipofisi=lampadina)

abbia permesso loro un controllo specifico sul funzionamento di questa ghiandola.

In conclusione, nonostante il limitato numero dei pazienti e dei parametri valutati nello studio, mi pare di poter considerare l'ipnosi come un potente strumento in grado di contribuire a contrastare gli effetti dannosi derivanti da stati di stress cronico.

I risultati positivi ottenuti andrebbero, comunque, confermati da studi più ampi e condotti su una coorte di pazienti più omogenei. A tal fine sto progettando di ripetere uno studio simile su un ampio gruppo di pazienti che dovranno essere sottoposti a prostatectomia radicale da valutare prima dell'intervento, subito dopo e a distanza di qualche mese.

Infine potrebbe essere utile indagare, con l'ausilio di tecniche di imaging cerebrale funzionale, come ad esempio la fRMN, le eventuali variazioni di attività cerebrale nella regione ipofisaria in soggetti volontari da sottoporre allo specifico schema ipnotico utilizzato in questo lavoro.

Abstract

Over the past 30 years has been demonstrated both in animal models and in human studies that stress increases neuroendocrine hormones, particularly glucocorticoids and catecholamines but also prolactin, and growth hormone. Stress, through the action of these stress hormones, has detrimental effects on immune function, including reduced NK cell activity, lymphocyte populations, lymphocyte proliferation, antibody production and reactivation of latent viral infections. To assess the influence of a hypnotic intervention on endocrine and immune systems in patients undergoing chronic stress, I have selected 24 subjects, divided into two groups on the basis of hypnotic susceptibility. One group was subjected to specific hypnotic treatment, while the other was treated with placebo to evaluate changes of leukocyte, NK, prolactin, GH, ACTH, cortisol, CRP, TSH. Initial blood samples were obtained at beginning of the period, and a second sample was taken at the end of the study. The hypnotic treatment was associated with the most significant changes. These data provide encouraging evidence that a hypnotic intervention may reduce the immune and hormonal dysregulation associated to chronic stress.

Bibliografia

- [1] H Selye, La sindrome di adattamento. Istituto sieroterapico milanese S. Belfanti, Milano 1955
- [2] H.Selye, A syndrome produced by diverse nocuous agents. Nature, London 138, 30-32 1936
- [3] H. Selye, Stress Without Distress, McClelland and Steward Ltd., Toronto, 1974.
- [4] R. S. Lazarus, S. Folkman,.. Stress, appraisal, and coping. New York: Springer Publishing. 1984
- [5] G.P. Chrousos, P.W. Gold, The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis, JAMA 267 (1992) 1244–1252.
- [6] J.I. Webster, L. Tonelli, E.M. Sternberg, Neuroendocrine regulation of immunity, Annu. Rev. Immunol. 20 (2002) 125–163.
- [7] W.B. Malarkey, J.C. Hall, R.R. Rice Jr., M.L. O’Toole, P.S. Douglas, L.M. Demers, R. Glaser, The influence of age on endocrine responses to ultraendurance stress, J. Gerontol. 48 (1993) M134– M139.
- [8] W.B. Malarkey, D.K. Pearl, L.M. Demers, J.K. Kiecolt-Glaser, R. Glaser, Influence of academic stress and season on 24-hour mean

concentrations of ACTH, cortisol, and beta-endorphin, *Psychoneuroendocrinology* 20 (1995) 499–508.

[9] J.K. Kiecolt-Glaser, D. Ricker, J. George, G. Messick, C.E. Speicher, W. Garner, R. Glaser, Urinary cortisol levels, cellular immunocompetency, and loneliness in psychiatric inpatients, *Psychosom. Med.* 46 (1984) 15–23.

[10] W.B. Malarkey, J.K. Kiecolt-Glaser, D. Pearl, R. Glaser, Hostile behavior during marital conflict alters pituitary and adrenal hormones, *Psychosom. Med.* 56 (1994) 41–51.

[11] J.K. Kiecolt-Glaser, C. Bane, R. Glaser, W.B. Malarkey, Love, marriage, and divorce: newlyweds' stress hormones foreshadow relationship changes, *J. Consult. Clin. Psychol.* 71 (2003) 176–188.

[12] J.K. Kiecolt-Glaser, R. Glaser, J.T. Cacioppo, R.C. MacCallum, M. Snydersmith, C. Kim, W.B. Malarkey, Marital conflict in older adults: endocrinological and immunological correlates, *Psychosom. Med.* 59 (1997) 339–349.

[13] D.B. Miller, J.P. O'Callaghan, Neuroendocrine aspects of the response to stress, *Metabolism* 51 (2002) 5–10.

- [14] J.M. Turner-Cobb, Psychological and stress hormone correlates in early life: a key to HPA-axis dysregulation and normalisation, *Stress* 8 (2005) 47–57.
- [15] R. Hayashi, H. Wada, K. Ito, I.M. Adcock, Effects of glucocorticoids on gene transcription, *Eur. J. Pharmacol.* 500 (2004) 51–62.
- [16] O.J. Schoneveld, I.C. Gaemers, W.H. Lamers, Mechanisms of glucocorticoid signalling, *Biochim. Biophys. Acta* 1680 (2004) 114–128.
- [17] R. Oberbeck, Catecholamines: physiological immunomodulators during health and illness, *Curr. Med. Chem.* 13 (2006) 1979–1989.
- [18] N.W. Kin, V.M. Sanders, It takes nerve to tell T and B cells what to do, *J. Leukoc. Biol.* 79 (2006) 1093–1104.
- [19] E.M. Sternberg, Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens, *Nat. Rev. Immunol.* 6 (2006) 318–328.
- [20] S.A. Sgoutas-Emch, J.T. Cacioppo, B.N. Uchino, W. Malarkey, D. Pearl, J.K. Kiecolt-Glaser, R. Glaser, The effects of an acute psychological stressor on cardiovascular, endocrine, and cellular immune response: a prospective study of individuals high and low in heart rate reactivity, *Psychophysiology* 31 (1994) 264–271.

- [21] W.B. Malarkey, J.K. Kiecolt-Glaser, D. Pearl, R. Glaser, Hostile behavior during marital conflict alters pituitary and adrenal hormones, *Psychosom. Med.* 56 (1994) 41–51.
- [22] J.K. Kiecolt-Glaser, T. Newton, J.T. Cacioppo, R.C. MacCallum, R. Glaser, W.B. Malarkey, Marital conflict and endocrine function: are men really more physiologically affected than women? *J. Consult. Clin. Psychol.* 64 (1996) 324–332.
- [23] M. Johnson, Molecular mechanisms of beta (2)-adrenergic receptor function, response, and regulation, *J. Allergy Clin. Immunol* 117 (2006) 18–24.
- [24] R. Glaser, J. Rice, J. Sheridan, R. Fertel, J. Stout, C. Speicher, D. Pinsky, M. Kotur, A. Post, M. Beck, J. Kiecolt-Glaser, Stressrelated immune suppression: health implications, *Brain Behav. Immun.* 1 (1987) 7–20.
- [25] M.E. Freeman, B. Kanyicska, A. Lerant, G. Nagy, Prolactin, in: Structure, function, and regulation of secretion, *Physiol. Rev.* 80 (2000) 1523–1631.
- [26] L. Matera, M. Mori, Cooperation of pituitary hormone prolactin with IL-2 and IL-12 on production of IFN- γ by NK e T cells, *A Conti Neuroimmunomodulation* (200) 505-513

- [27] H. Orbach, Y. Shoenfeld, Hyperprolactinemia and autoimmune diseases, *Autoimmun Rev* (2007) 6: 537-542
- [28] A. De Bellis, A. Bizzarro, R. Pivonello, G. Lombardi, A. Bellastella, Prolactin and autoimmunity, *Pituitary* 8 (2005) 25–30.
- [29] K. Dorshkind, N.D. Horseman, Horseman, anterior pituitary hormones, stress, and immune system homeostasis, *Bioessays* 23 (2001) 288–294.
- [30] K. Dorshkind, N.D. Horseman, The roles of prolactin, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and thyroid hormones in lymphocyte development and function: insights from genetic models of hormone and hormone receptor deficiency, *Endocr. Rev.* 21 (2000) 292–312.
- [31] S. Jeay, G.E. Sonenshein, M.C. Postel-Vinay, P.A. Kelly, E. Baixeras, Growth hormone can act as a cytokine controlling survival and proliferation of immune cells: new insights into signaling pathways, *Mol. Cell. Endocrinol.* 188 (2002) 1–7.
- [32] G. Mastorakos, M. Pavlatou, E. Diamanti-Kandarakis, G.P. Chrousos, Exercise and the stress system, *Hormones* 4 (2005) 73– 89.
- [33] W.B. Malarkey, H. Wu, J.T. Cacioppo, K.L. Malarkey, K. Poehlmann, R. Glaser, J.K. Kiecolt-Glaser, Chronic stress down-

regulates growth hormone gene expression in peripheral blood mononuclear cells of older adults, *Endocrine* 5 (1996) 33– 39.

[34] H. Wu, J. Wang, J.T. Cacioppo, R. Glaser, J.K. Kiecolt-Glaser, W.B. Malarkey, Chronic stress associated with spousal caregiving of patients with Alzheimer's dementia is associated with downregulation of B-lymphocyte GH mRNA, *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 54 (1999) M212–M215.

[35] R.H. Bonneau, J.F. Sheridan, N.G. Feng, R. Glaser, 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.* 5 (1991) 170–192.

[36] J.K. Kiecolt-Glaser, W. Garner, C. Speicher, G.M. Penn, J. Holliday, R. Glaser, Psychosocial modifiers of immunocompetence in medical students, *Psychosom. Med.* 46 (1984) 7–14.

[37] J.K. Kiecolt-Glaser, R. Glaser, E.C. Strain, J.C. Stout, K.L. Tarr, J.E. Holliday, C.E. Speicher, Modulation of cellular immunity in medical students, *J. Behav. Med.* 9 (1986) 5–21.

[38] J.K. Kiecolt-Glaser, R. Glaser, D. Williger, J. Stout, G. Messick, S. Sheppard, D. Ricker, S.C. Romisher, W. Briner, G. Bonnell, R.

Donnerberg, Psychosocial enhancement of immunocompetence in a geriatric population, *Health Psychol.* 4 (1985) 25–41.

[39] M. Irwin, M. Brown, T. Patterson, R. Hauger, A. Mascovich, I. Grant, Neuropeptide Y and natural killer cell activity: findings in depression and Alzheimer caregiver stress, *FASEB J.*5 (1991) 3100–3107.

[40] M. Irwin, U. Lacher, C. Caldwell, Depression and reduced natural killer cytotoxicity: a longitudinal study of depressed patients and control subjects, *Psychol. Med.* 22 (1992) 1045–1050.

[41] R. Glaser, J.K. Kiecolt-Glaser, J.C. Stout, K.L. Tarr, C.E. Speicher, J.E. Holliday, Stress-related impairments in cellular immunity, *Psychiatry Res.* 16 (1985) 233–239.

[42] J.K. Kiecolt-Glaser, S. Kennedy, S. Malkoff, L. Fisher, C.E. Speicher, R. Glaser, Marital discord and immunity in males, *Psychosom. Med.* 50 (1988) 213–229.

[43] R. Glaser, G.R. Pearson, R.H. Bonneau, B.A. Esterling, C. Atkinson, J.K. Kiecolt-Glaser, Stress and the memory T-cell response to the Epstein-Barr virus in healthy medical students, *Health Psychol.* 12 (1993) 435–442.

- [44] R. Glaser, J.K. Kiecolt-Glaser, Chronic stress modulates the virusspecific immune response to latent herpes simplex virus type 1, *Ann. Behav. Med.* 19 (1997) 78–82.
- [45] R. Glaser, R.C. MacCallum, B.F. Laskowski, W.B. Malarkey, J.F. Sheridan, J.K. Kiecolt-Glaser, Evidence for a shift in the Th-1 to Th2 cytokine response associated with chronic stress and aging, *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 56 (2001) M477–M482.
- [46] E. Calcagni, I. Elenkov, Stress system activity innate and T helper cytokines, and susceptibility to immune-related diseases, *Ann. NY Acad. Sci.* 1069 (2006) 62–76.
- [47] R. Glaser, V.S. Mehl, G. Penn, C.E. Speicher, J.K. Kiecolt-Glaser, Stress-associated changes in plasma immunoglobulin levels, *Int. J. Psychosom.* 33 (1986) 41–42.
- [48] A.V. Kusnecov, L.J. Grotta, S.G. Schmidt, R.H. Bonneau, J.F. Sheridan, R. Glaser, J.A. Moynihan, Decreased herpes simplex viral immunity and enhanced pathogenesis following stressor administration in mice, *J. Neuroimmunol.* 38 (1992) 129–137.
- [49] R.H. Bonneau, J.F. Sheridan, N. Feng, R. Glaser, Stress-induced modulation of the primary cellular immune response to herpes simplex

virus infection is mediated by both adrenal-dependent and independent mechanisms, *J. neuroimmunol.* 42 (1993) 167–176.

[50] R.H. Bonneau, J.F. Sheridan, N.G. Feng, R. Glaser, 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.* 5

[51] B.L. Andersen, W.B. Farrar, D. Golden-Kreutz, L.A. Kutz, R. MacCallum, M.E. Courtney, R. Glaser, Stress and immune responses after surgical treatment for regional breast cancer, *J. Nat. Cancer Inst.* 90 (1998) 30–36.

[52] B.L. Andersen, W.B. Farrar, D.M. Golden-Kreutz, R. Glaser, C.F. Emery, T.R. Crespin, C.L. Shapiro, W.E. Carson 3rd, Psychological, behavioral, and immune changes after a psychological intervention: a clinical trial, *J. Clin. Oncol.* 22 (2004) 3570–3580.

[53] J.K. Kiecolt-Glaser, J.R. Dura, C.E. Speicher, O.J. Trask, R. Glaser, Spousal caregivers of dementia victims: longitudinal changes in immunity and health, *Psychosom. Med.* 53 (1991) 345–362.

[54] J.K. Kiecolt-Glaser, L.D. Fisher, P. Ogrocki, J.C. Stout, C.E. Speicher, R. Glaser, Marital quality, marital disruption, and immune function, *Psychosom. Med.* 49 (1987) 13–34.

[55] F. Bottaccioli, “Il sistema immunitario e la bilancia della vita”, 2002, Tecniche Nuove, Milano, cap. 4

[56] Candace B. Pert, “Molecole di emozioni”, Tea Edizioni, pag. 220

[57] Fondamenti di medicina Osteopatica. A cura di Robert C. Ward, Ed. italiana a cura di Lucia Chierici e Mauro Fornari. –Milano; CEA, 2003.

Cap. 9 pag. 118

[58] Candace B. Pert, “Molecole di emozioni”, Tea Edizioni, pag. 400

(op. cit.)

[59] Fondamenti di medicina Osteopatica. A cura di Robert C. Ward, Ed. italiana a cura di Lucia Chierici e Mauro Fornari. –Milano; CEA, 2003.

Cap. 9 pag. 124 (op. cit.)

[60] B. Alberts, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, J. D. Watson, “Biologia molecolare della cellula”, IV ed. Zanichelli. p. 944

[61] J.K. Kiecolt-Glaser, K.J. Preacher, R.C. MacCallum, C. Atkinson, W.B. Malarkey, R. Glaser, Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100 (2003) 9090–9095.

[62] J.E. Graham, T.F. Robles, J.K. Kiecolt-Glaser, W.B. Malarkey, M.G. Bissell, R. Glaser, Hostility and pain are related to inflammation in older adults, *Brain Behav. Immun.* 20 (2006) 389–400.

- [63] J.K. Kiecolt-Glaser, T.J. Loving, J.R. Stowell, W.B. Malarkey, S. Lemeshow, S.L. Dickinson, R. Glaser, Hostile marital interactions, proinflammatory cytokine production, and wound healing, *Arch. Gen. Psychiatry* 62 (2005) 1377–1384.
- [64] R. Glaser, T.F. Robles, J. Sheridan, W.B. Malarkey, J.K. Kiecolt-Glaser, Mild depressive symptoms are associated with amplified and prolonged inflammatory responses after influenza virus vaccination in older adults, *Arch. Gen. Psychiatry* 60 (2003) 1009–1014.
- [65] J.K. Kiecolt-Glaser, R. Glaser, S. Gravenstein, W.B. Malarkey, J. Sheridan, Chronic stress alters the immune response to influenza virus vaccine in older adults, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93 (1996) 3043–3047.
- [66] E. Calcagni, I. Elenkov, Stress system activity innate and T helper cytokines, and susceptibility to immune-related diseases, *Ann. NY Acad. Sci.* 1069 (2006) 62–76.
- [67] J.E. Graham, T.F. Robles, J.K. Kiecolt-Glaser, W.B. Malarkey, M.G. Bissell, R. Glaser, Hostility and pain are related to inflammation in older adults, *Brain Behav. Immun.* 20 (2006) 389–400.
- [68] Haeri S., Baker A. M. & Boggess K. A. Prevalence of Epstein-Barr virus reactivation in pregnancy. *Am J Perinatol.* 27, 715–719 (2011).

- [69] J.T. Cacioppo, J.K. Kiecolt-Glaser, W.B. Malarkey, B.F. Laskowski, L.A. Rozlog, K.M. Poehlmann, M.H. Burleson, R. Glaser, Autonomic and glucocorticoid associations with the steady-state expression of latent Epstein-Barr virus, *Horm. Behav.* 42 (2002) 32–41.
- [70] R. Glaser, L.A. Kutz, R.C. MacCallum, W.B. Malarkey, Hormonal modulation of Epstein-Barr virus replication, *Neuroendocrinology* 62 (1995) 356–361.
- [71] Norms on the Harvard Group Scale of Hypnotic Susceptibility, Form A, *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, Volume 11, Issue 1, 1963
- [72] Further norms on the Harvard Group Scale of Hypnotic Susceptibility, Form A, *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, Volume 12, Issue 3, 1964
- [73] J. Hu, Z. Chen, C.P. Gorkzynski, L.Y. Gorkzynski, Y. Kai, L. Lee, J. Manuel, R.M. Gorkzynski, Sleep-deprived mice show altered cytokine production manifest by perturbations in serum IL-1ra, TNFa, and IL-6 levels, *Brain Behav. Immun.* 17 (2003) 498–504.
- [74] R. McCarty, G. Eisen, C.L. Bartholow, Plasma catecholamine responses to acute motion stress in laboratory rats, *Physiol. Behav.* 49 (1991) 653–656.

- [75] M.H. Burleson, K.M. Poehlmann, L.C. Hawkley, J.M. Ernst, G.G. Berntson, W.B. Malarkey, J.K. Kiecolt-Glaser, R. Glaser, J.T. Cacioppo, Neuroendocrine and cardiovascular reactivity to stress in mid-aged and older women: long-term temporal consistency of individual differences, *Psychophysiology* 40 (2003) 358–369.
- [76] I. Kirsch, J.R. Council, C. Wickless, Subjective scoring for the Harvard Group Scale of Hypnotic Susceptibility, Form A, *Int J Clin Exp Hypn.* 1990 Apr;38(2):112-24.
- [77] R. Glaser, J.K. Kiecolt-Glaser, Stress-induced immune dysfunction: implications for health, *Nat. Rev. Immunol.* 5 (2005) 243–251.
- [78] R. Glaser, J.K. Kiecolt-Glaser, R.H. Bonneau, W. Malarkey, S. Kennedy, J. Hughes, Stress-induced modulation of the immune response to recombinant hepatitis B vaccine, *Psychosom. Med.* 54 (1992) 22–29.
- [79] E.V. Yang, A.K. Sood, M. Chen, Y. Li, T.D. Eubank, C.B. Marsh, S. Jewell, N.A. Flavahan, C. Morrison, P.E. Yeh, S. Lemeshow, R. Glaser, Norepinephrine up-regulates the expression of vascular endothelial growth factor matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in nasopharyngeal carcinoma tumor cells, *Cancer Res.* 66 (2006) 10357–10364.
- [80] A.K. Sood, R. Bhatti, A.A. Kamat, C.N. Landen, L. Han, P.H.

Thaker, Y. Li, D.M. Gershenson, S. Lutgendorf, S.W. Cole, Stress hormone-mediated invasion of ovarian cancer cells, *Clin. Cancer Res.* 12 (2006) 369–375.

[81] J.K. Kiecolt-Glaser, P.T. Marucha, W.B. Malarkey, A.M. Mercado, R. Glaser, Slowing of wound healing by psychological stress, *Lancet* 346 (1995) 1194–1196.

Allegati:

1. Consenso informato (4 pagine)
2. Record informatico per la registrazione delle sedute ipnotiche



Dr. Rocco Iannini

MEDICO CHIRURGO
SPECIALISTA IN EMATOLOGIA GENERALE
(CLINICA E LABORATORIO)

Tel. 330429392 Fax. 0270033710 e-mail riannini@aslcn2.it

Partecipazione allo studio dal titolo:

“L’ipnosi come possibile strumento di controllo degli effetti endocrini e immunitari causati da stati di stress cronico”

Informativa

Gentile paziente,

Sto lavorando ad una Ricerca medico-scientifica, che si propone di valutare la possibilità di controllare attraverso l’ipnosi l’azione negativa che i mediatori dello stress esercitano sulle funzioni endocrine e immunitarie.

Per svolgere tale Ricerca ho bisogno della collaborazione e della disponibilità di persone che, come Lei, sono sottoposte a intensi stress ambientali e che quindi possono beneficiare dei trattamenti ipnotici cui verranno sottoposti, ed è per questo che Le propongo di partecipare alla presente Ricerca.

Prima però che Lei prenda la decisione di accettare o rifiutare di partecipare, La prego di leggere con attenzione queste pagine e di chiedermi chiarimenti, qualora non avesse ben compreso o avesse bisogno di ulteriori precisazioni.

Da circa 30 aa. è stato dimostrato, sia in modelli animali che in studi umani, come lo stress sia in grado di aumentare l’increzione di ormoni neuroendocrini come glucocorticoidi (attraverso l’attivazione dell’asse ipotalamo-ipofisario) e catecolamine (attraverso il sistema nervoso simpatico), e, in maniera variabile, tutti gli ormoni prodotti dall’ipofisi (prolattina, GH, TSH, ecc.).

Nel corso di 4 o 5 sedute di ipnosi Lei dovrebbe essere in grado di autoindursi uno stato ipnotico e, a quel punto, le verrà chiesto di continuare al proprio domicilio le induzioni con cadenza trisettimanale.

Il test durerà circa tre mesi.



Dr. Rocco Iannini

MEDICO CHIRURGO
SPECIALISTA IN EMATOLOGIA GENERALE
(CLINICA E LABORATORIO)

Tel. 330429392 Fax. 0270033710 e-mail riannini@aslcn2.it

Se accetta di partecipare al presente lavoro le fisseremo una prima visita per verificare che le Sue condizioni soddisfino i criteri richiesti.

In particolare durante questa prima visita, le verrà spiegato in cosa consistono le sedute di ipnosi e, sommariamente, in quale modo lo stress attiva l'asse ipotalamo-ipofisario e interviene nella iniezione di glucocorticoidi e catecolamine.

Inoltre, verrà sottoposta a seduta di ipnosi preliminare poiché, come è noto, il 20% degli individui non è in grado di raggiungere adeguato rilassamento durante le sedute di ipnosi terapia e se non sarà in grado di raggiungere un adeguato stato ipnotico non potrà, purtroppo, essere inclusa nello studio.

Se sarà inclusa le verrà richiesto di sottoporsi a prelievo di sangue per effettuare i seguenti esami ematochimici

- **Emocromo (per la conta leucocitaria);**
- **Proteina C Reattiva;**
- **GH;**
- **Prolattinemia;**
- **Cortisolemia;**
- **TSH;**
- **ACTH;**
- **Sottopopolazioni Linfocitarie.**

Durante gli incontri presso il mio studio potrà essere prodotto materiale audiovisivo (fotografie, filmati, registrazioni audio, ecc.) che documenta le varie fasi delle sedute di ipnosi

Dopo le sedute preliminari e dopo il periodo di autoinduzione ripeterà i dosaggi degli ematochimici e, insieme, valuteremo le eventuali variazioni sopraggiunte.

Inoltre i suoi esami saranno valutati, in maniera completamente anonima, insieme a quelli degli altri partecipanti a questo Studio, per una valutazione più ampia del possibile effetto positivo dell'ipnosi nel controllo dei danni da stress cronico

La partecipazione a questa Ricerca NON comporterà nessun rischio per la sua salute.

La Sua adesione a questa Ricerca è completamente volontaria e Lei potrà ritirare il Consenso alla partecipazione in qualsiasi momento.

Ai sensi del Decreto Legge N°196/03 (Art.7 e 13) relativo alla tutela della persone per il trattamento dei dati personali, La informo che i Suoi dati personali verranno raccolti ed archiviati in modo adeguato e saranno utilizzati esclusivamente per scopi di ricerca scientifica.

Lei ha diritto, se lo vuole, di sapere quali informazioni saranno archiviate ed in quale modo.

**Dr. Rocco Iannini**

MEDICO CHIRURGO
SPECIALISTA IN EMATOLOGIA GENERALE
(CLINICA E LABORATORIO)

Tel. 330429392 Fax. 0270033710 e-mail riannini@aslcn2.it

Accesso ai dati che permettono una sua eventuale identificazione.

Firmando il modulo di Consenso Informato Lei autorizza l'accesso a tali dati che potranno essere utilizzati e accorpati a dati provenienti da altri centri/Istituti. I risultati della Ricerca a cui Lei parteciperà potranno essere oggetto di pubblicazione, ma la Sua identità rimarrà segreta.

Se lo richiederà alla fine della Ricerca potranno esserle comunicati i risultati dello studio in generale ed anche in particolare quelli specifici che La riguardano.

Nota:

Il Protocollo di Studio che Le viene proposto è stato redatto in conformità con le Norme di Buona Pratica Clinica dell'Unione Europea, in accordo con la dichiarazione di Helsinki .



Dr. Rocco Iannini

MEDICO CHIRURGO
SPECIALISTA IN EMATOLOGIA GENERALE
(CLINICA E LABORATORIO)

Tel. 330429392 Fax. 0270033710 e-mail riannini@aslcn2.it

Partecipazione allo studio dal titolo:

“L’ipnosi come possibile strumento di controllo degli effetti endocrini e immunitari causati da stati di stress cronico”

Consenso informato

DICHIARAZIONE DI CONSENSO

Io sottoscritto

dichiaro di avere ricevuto dal Dottor Rocco Iannini esaurienti spiegazioni in merito alla richiesta della Mia partecipazione allo Studio Sperimentale sopra descritto. Copia della presente scheda informativa mi è stata data. Dichiaro di aver potuto discutere tali spiegazioni, di aver potuto porre domande e di avere ricevuto risposte in merito soddisfacenti.

Dichiaro inoltre di avere, se lo desidero, la possibilità di informarmi in merito ai particolari dello Studio anche con altre persone di mia fiducia.

Accetto quindi liberamente di partecipare alla Ricerca, avendo perfettamente compreso tutte le informazioni sopra riportate.

Sono consapevole che la Mia partecipazione alla Ricerca sia volontaria e che ho la facoltà di ritirarmi in qualsiasi momento.

Sono stato informato del Mio diritto di avere libero accesso alla documentazione relativa alla Ricerca.

Sono inoltre consapevole che secondo il rispetto della normativa vigente i Miei dati personali saranno utilizzati esclusivamente per scopi di ricerca scientifica .

Data.....

Firma del
Paziente.....

Data.....

Firma del Dr. Rocco Iannini

DIARIO DELLE SEDUTE DI IPNOSI

COGNOME E NOME _____

DATA DELLE SEDUTE

Info	INFO						
Attesa	TIME						
Riduzione Sensoriale	DEPR						
Ordini Semplici	ORD						
Descrizione	DES						
Ricalco	RIC						
Focalizzazione Att. Out	FAO						
Focalizzazione Att Corpo	FAB						
Focalizzazione Att Mente	FAM						
Compiti	TASK						
Confusione	CONF						
Toccare (passi)	PAS						
Ondeggiare	OND						
Destro/Sinistro	DX/SN						
Imitazione	IMI						
Shock	SHO						
Creare Immagini	IMA						
Emozione	EMO						
Non Logici	NLO						
Ricordo	RIC						
Ricerca Segni	FIND						
Richiedi Fenomeni	ASK						
Ratifica	RAT						
Sfida	SFI						
Ancoraggio	ANC						
AutoAncoraggio	AUTO						