



Fondatore: Prof. Franco Granone

**CORSO DI FORMAZIONE IN IPNOSI CLINICA
E COMUNICAZIONE IPNOTICA**

Anno 2025

**L'ipnosi come modulatrice del sistema immunitario.
Revisione della letteratura e proposta trial clinico
controllato**

Candidato: Dr. Alessandro Milia

Relatore: Dr. Rocco Iannini

Indice

Ipnosi e sistema immunitario, generalità e punti di contatto	3
Ipnosi e sistema immunitario, evidenze scientifiche.....	11
Progetto di tesi, proposta studio clinico interventistico.....	18
Protocollo di studio.....	19
Allegato 1	27
Bibliografia	35

Ipnosi e sistema immunitario, generalità e punti di contatto

- Sistema immunitario, generalità e paradigma PNEI

Il sistema immunitario è costituito da una complessa organizzazione di cellule, organi ed enzimi deputata a proteggere l'organismo da agenti sia esterni (infettivi, traumatici) che interni (infettivi, neoplastici). Tradizionalmente viene suddiviso in "innato" ed "acquisito" in base alla derivazione filogenetica e alle caratteristiche della risposta difensiva: il sistema innato è infatti più antico filogeneticamente, presente anche negli invertebrati, in grado di attuare risposte immunitarie stereotipate e aspecifiche, mentre l'immunità acquisita è più moderna, presente solo nei vertebrati, capace di risposte immunitarie più specifiche e, in quanto dotata di memoria, adattabile e in grado di migliorare la sua efficienza dopo un primo contatto con l'antigene.

Il sistema immunitario innato comprende: le barriere anatomiche di cute e mucose, che di per sé rappresentano una prima linea di protezione dell'organismo; cellule come i neutrofilo, macrofagi, basofili, eosinofili e linfociti NK (*Natural Killer*); peptidi antimicrobici; citochine (piccole molecole proteiche che garantiscono la comunicazione cellulare); recettori cellulari (es. *Toll like receptor*) e complessi enzimatici come il sistema del complemento. Il sistema acquisito comprende i linfociti di tipo T e B, con i loro vari sottotipi, garantendo un'immunità di tipo cellulare e anticorpale, rispettivamente. Il sistema acquisito, grazie a un sistema di clonazione genica e splicing alternativo è in grado di produrre recettori antigenici in grado di riconoscere la pressoché infinita variabilità di antigeni esterni all'organismo e di adattarsi in modo da migliorare la risposta immunitaria dopo un primo contatto con l'antigene. Questa suddivisione rappresenta in realtà una semplificazione perché in realtà i due sistemi sono in stretta comunicazione e interazione tra loro.

Il corretto funzionamento del sistema immunitario è dovuto a un delicato equilibrio tra la sua efficacia e potenza da un lato e la capacità di limitare la sua azione senza ledere l'organismo stesso dall'altro. Lo sviluppo di una tolleranza verso le cellule e strutture proprie del sistema biologico di cui fa parte e la capacità di discriminare tra i microrganismi (batteri, virus, funghi, protozoi) quelli appartenenti al normale microbiota umano, e quindi non patogeni, sono altre caratteristiche essenziali per un corretto funzionamento. I meccanismi immunitari acquisiti sono finemente regolati da un processo di selezione e addestramento cellulare molto complesso. Attraverso questo processo vengono infatti favoriti i linfociti che sono in grado di riconoscere antigeni estranei all'organismo e avviare una corretta risposta immunitaria ed eliminati i linfociti che reagiscono ad antigeni propri dell'organismo (antigeni "self"); questa selezione è svolta nel midollo osseo (per i linfociti B) e nel timo (per i linfociti T), che sono denominati organi linfatici primari. All'interno delle stazioni linfonodali, nella milza e in alcune stazioni

specializzate nel MALT (*mucosa-associated-lymphoid-tissue*), denominati organi linfatici secondari, l'azione dei linfociti è poi organizzata, favorendo il contatto con antigeni potenzialmente dannosi, e amplificata.

In caso questi delicati meccanismi ed equilibri vengano meno possono insorgere patologie denominate autoimmunitarie, in cui l'organismo viene attaccato dal proprio sistema immunitario.

Il sistema immunitario possiede quindi delle caratteristiche principali, quali: il riconoscimento di un'ampia varietà di antigeni, una memoria immunitaria in grado di "montare" una risposta immunitaria rapida e una tolleranza immunologica in grado di evitare un danno immunitario ai tessuti dell'organismo. La necessità di un continuo adattamento a nuovi fattori patogeni e alle diverse condizioni dell'organismo, nonché la centralità di questo sistema per il mantenimento dell'omeostasi, comporta il fatto che questo debba essere profondamente integrato e sincronizzato con altri sistemi biologici, come evidenziato nella visione offerta dalla psico-neuro-endocrino-immunologia (PNEI).

Storicamente il sistema immunitario è stato interpretato come un sistema a sé stante, posto in serie con gli altri apparati biologici dell'organismo. Negli ultimi 50 anni invece, a seguito di numerose evidenze scientifiche *in vitro* e *in vivo*, si è compreso come in realtà esista una profonda interrelazione tra il sistema psichico, neurologico, endocrino e appunto immunitario, portando a una visione di questi come apparati che lavorano in parallelo, influenzandosi in maniera reciproca(1).

Da un punto di vista evolutivo, l'integrazione di questi sistemi rappresenta un vantaggio in quanto in questo modo è possibile aumentare l'efficienza del sistema immunitario, con la possibilità di un adattamento delle difese dell'organismo in base alle risorse interne e alle possibili minacce esterne. L'interazione sistema immunitario e neurologico (e quindi anche psichico e endocrino) garantisce una maggiore sincronicità, la possibilità di prevedere minacce preparandosi a una risposta immunitaria e maggiore velocità di risposta (2).

- **Integrazione neuro-immunologica**

L'interazione tra il sistema immunitario e sistema neurologico permette la sincronizzazione tra la risposta immunitaria, il metabolismo e il comportamento. Un classico esempio è la *sickness behaviour syndrome*, ovvero tutte quelle modifiche comportamentali che avvengono in corso di attivazione del sistema immunitario, per esempio durante una patologia di tipo infettivo. Queste comprendono la tendenza all'isolamento sociale, anoressia, anedonia, *fatigue*. In questo caso le citochine prodotte dall'attivazione periferica del sistema immunitario inducono cambiamenti comportamentali che risultano essere funzionali all'organismo per poter superare al meglio la condizione patologica (3). Un altro esempio di sincronizzazione è quella relativa al ritmo circadiano. L'attivazione del sistema immunitario comporta

una spesa energetica importante per cui deve essere attuata nei momenti di maggior probabilità di incontro con l'antigene. Il ritmo circadiano (regolato dai nuclei sovra-chiasmatici dell'ipotalamo) influenza il numero di leucociti circolanti, la risposta immunitaria secondaria all'esposizione con antigeni patogeni (es. lipo-poli-saccaride, LPS)(4) e la risposta alla vaccinazione(5). Riguardo l'influenza del ritmo circadiano è stato addirittura ipotizzato che nel sonno si consolidi la memoria immunologica e venga promossa la redistribuzione spaziale del sistema immunitario all'interno dell'organismo (6) (7) . Un altro vantaggio evolutivo secondario a questa interazione è la capacità predittiva di eventi che richiedano l'attivazione del sistema immunitario (es. lotta, traumi, attività sessuali o sociali). A riprova di queste interrelazioni è stato ad esempio dimostrato come la risposta immunitaria possa venire condizionata in maniera simile al condizionamento *pavloviano*. Attraverso un esperimento pionieristico in questo campo condotto da Ader e Cohen negli anni '70. I due ricercatori dimostrarono come la somministrazione combinata di ciclosporina (un immunosoppressore) e saccarina (zucchero, immunologicamente inerte) nei topi, potesse determinare un condizionamento tale che i due stimoli venissero come "accoppiati" e, in seguito, la sola somministrazione di saccarina innescasse una risposta immunosoppressiva (8). Successivamente il condizionamento immunologico è stato evidenziato anche in modelli clinici animali per il lupus eritematoso sistemico (9) o per l'artrite (10). Sfruttando questi modelli è stato possibile riuscire a ridurre il dosaggio dei farmaci anche negli uomini (11) (12). Per questo condizionamento sembra che siano implicate le regioni neuronali della corteccia insulare, l'amigdala e il nucleo ventromediale ipotalamico. Questo comporta il fatto che il sistema immunitario possa "prepararsi" sulla base delle attività svolte o in procinto di svolgersi. È stato inoltre dimostrato come l'espressione genica delle cellule immunitarie sia influenzata dall'attività sociale (13). Un altro vantaggio è rappresentato dal fatto che i tempi di reazione del sistema nervoso sono minori rispetto a quelli del sistema immunitario e questo consente di anticipare la risposta immunitaria grazie al contatto con potenziali patogeni da parte delle terminazioni nervose periferiche, in grado così di attivare la risposta immunitaria prima di quanto questa non possa fare se agirebbe da sola (14). Il sistema nervoso accede inoltre a informazioni ambientali tramite gli organi di senso che non sono direttamente accessibili dal sistema immunitario e questo comporta la capacità non solo di prevedere eventi stressanti per il sistema immunitario ma anche di terminare la reazione immunitaria in maniera precoce quando la minaccia è cessata.

In che modo viene svolta questa regolazione? Il sistema nervoso sembra poter agire sul sistema immunitario in maniera indiretta, tramite il sistema endocrino, e in maniera diretta, tramite la liberazione di neurotrasmettitori, soprattutto grazie al sistema nervoso autonomo (SNA).

Grazie all'attività dell'asse ipotalamo ipofisario, fondamentale nella risposta allo *stress*, viene regolata la secrezione ormonale dell'organismo e, al di là della secrezione di glucocorticoidi, la cui influenza sul sistema immunitario è più nota e studiata, sembra che le cellule del sistema immunitario possano

rispondere anche ad altri ormoni come la vasopressina, la prolattina, l'*insulin growth factor 1* (IGF1) e l'ossitocina, oltre che agli ormoni sessuali che rendono ragione delle diverse caratteristiche del sistema immunitario e la diversa suscettibilità a infezioni e malattie autoimmuni relativa al sesso (2).

Il sistema nervoso autonomo rappresenta il braccio periferico del sistema nervoso centrale, in grado di attuare una fine e veloce regolazione della periferia sulla base delle condizioni esterne ed interne (anche psicologiche) dell'organismo, tramite la liberazione di neurotrasmettitori (principalmente noradrenalina e acetilcolina) direttamente in periferia. L'innervazione da parte del SNA è presente anche negli organi linfatici ed è stato dimostrato come le singole cellule immunitarie possiedano i recettori di membrana per i neurotrasmettitori e per altri neuropeptidi rilasciati dalle terminazioni nervose periferiche autonome e sensoriali (es. *neuropeptide Y* e *vaso active intestinal peptide*, VIP, sostanza P). I recettori adrenergici sulla superficie cellulare linfocitaria hanno dimostrato di essere in grado, quando attivati, di influenzare l'attività delle cellule immunitarie (1).

All'interno del sistema nervoso centrale, le aree che si sono dimostrate in grado di poter influenzare l'attività del sistema immunitario sono quelle associate alla regolazione del sistema nervoso autonomo (es. *locus coeruleus*, nucleo rostrale del rafe), alla regolazione endocrina (ipotalamo), all'integrazione e sincronizzazione (insula, ipotalamo) e predizione e memoria (amigdala) (2).

- Il rapporto tra psiche e sistema immunitario

All'interno dell'organismo umano l'integrazione neuro-immunitaria non può non considerare l'influenza della psiche. Al di là delle evidenze scientifiche è esperienza comune l'influenza dello stato psichico sul sistema immunitario. L'interazione immuno-psichica assume una direzione biunivoca: non solo il sistema immunitario influenza lo stato psichico (ad esempio nella *sickness behaviour syndrome*) ma anche cambiamenti psichici influenzano il sistema immunitario. In questo campo uno dei fattori maggiormente studiati e conosciuti nell'esperienza comune è l'influenza dello *stress* (15). L'esperienza comune evidenzia infatti come situazioni stressanti dal punto di vista fisico e psichico influenzino l'attività del sistema immunitario, comportando ad esempio la riattivazione di patologie infettive latenti come quelle mediate da *Herpes Simplex Virus* (HSV) (16) o *Herpes Zooster Virus* (HZV) (17), solo per citarne alcuni, o la tendenza all'insorgenza delle patologie infettive in periodi di particolare *stress* (18), relazioni confermate dal punto di vista scientifico, oltre che dall'esperienza comune. Nell'uomo è stato inoltre dimostrato come la terapia cognitivo comportamentale (19), la pratica del Tai Chi (20) e della meditazione (21) (22) possano influenzare l'attività infiammatoria (mediata anch'essa dal sistema immunitario) e la risposta immunitaria.

Uno stimolo stressogeno è definito come in grado di attivare l'asse ipotalamo-ipofisario e adrenergico, al fine di consentire all'organismo di adattarsi alla condizione stressogena e di superarla al meglio. Affinché

un determinato stimolo o condizione possa mettere in moto la risposta allo stress è necessario che questo stimolo sia percepito dal sistema nervoso come potenzialmente dannoso per il mantenimento dell'omeostasi in maniera "oggettiva" (per esempio un agente infettivo o un trauma), ma anche che la *percezione* dello stimolo stesso sia considerata dal soggetto come superiore alle proprie capacità adattative (per es. compiti lavorativi o scolastici o impegni sociali), passando quindi per una interpretazione e integrazione psicologica. Lo stesso stimolo può dunque in diversi soggetti comportare un grado di attivazione, o di *stress*, diverso, a seconda delle caratteristiche organiche e psichiche, ovvero del vissuto, del soggetto stesso. La risposta allo *stress* è inoltre determinata anche dalla durata dello stimolo; se in una fase acuta l'attivazione dell'asse ipotalamo- ipofisario è di tipo adattativo, in cronico, sia per un mancato superamento e risoluzione de problema iniziale (*stressor*) sia per un coinvolgimento psichico maggiore, può diventare disfunzionale (23).

A questo proposito è interessante notare l'associazione riscontrata tra patologie psichiche come la depressione maggiore (24) e lo stato d'ansia generalizzato (25) con alterazioni del sistema immunitario (26), o la maggiore prevalenza di queste condizioni nella popolazione affetta da patologie autoimmuni (27), nonché la maggiore suscettibilità verso patologie autoimmuni in pazienti affetti da disturbi mentali (28).

- Il ruolo delle emozioni

Per comprendere in che modo la psiche possa influenzare l'interazione tra gli stimoli esterni e il sistema immunitario è necessario analizzare il ruolo svolto dalle emozioni. Le emozioni sono state definite come "una parte essenziale del processo di interazione di un organismo con uno stimolo esterno"(29). Il parallelismo tra emozioni e sistema immunitario comincia a tracciarsi da un punto di vista meramente filosofico, infatti le emozioni aiutano a discernere e comprendere quali sono gli stimoli che ci piacciono o meno, che possono essere dannosi o benefici, allo stesso modo del sistema immunitario.

Da un punto di vista più scientifico alcuni tratti di personalità sono stati associati a diversi livelli di infiammazione e di espressione genica, inoltre le patologie autoimmuni e quelle emozionali condividono sia la fascia di età nelle quali si manifestano, solitamente in un range variabile tra i 25 e i 50 anni, sia la fascia di età nelle quali sono sottoposte a maggiori stimoli, modificazioni e maturazione: l'infanzia e l'adolescenza (25).

Al di là dell'influenza delle emozioni "negative", come l'ansia e la depressione è interessante notare come sia stata evidenziata anche un'influenza sul sistema immunitario da parte delle emozioni "positive", con l'aumento dell'efficienza di alcuni sottotipi di linfociti (cellule NK) negli uomini sottoposti a queste (30). Queste evidenze sono state riscontrate anche in modelli murini(31).

E' stata inoltre postulata l'associazione tra farmaci immunosoppressori e problemi emozionali in pazienti sottoposti a trapianto d'organo solido(32).

Ma cosa sono precisamente le emozioni e in che modo possono influenzare l'asse neuro-immunitario? Per comprenderlo è utile analizzare la definizione che ne dà il neuroscienziato portoghese Antonio Damasio nel suo splendido libro "Il Sé viene alla mente" pubblicato nel 2012 (33). Damasio definisce le emozioni come "programmi di *azione* complessi e in larga misura automatici, messi a punto dall'evoluzione. Le azioni sono accompagnate da un programma cognitivo comprendente particolari idee e modalità di cognizione; il mondo delle emozioni, tuttavia, è in buona parte un mondo di azioni che vengono eseguite nel corpo e spaziano dalle espressioni facciali e dalle diverse posture, alle modificazioni che interessano i visceri e il *milieu* interno." Damasio inoltre definisce i sentimenti come " *..percezioni* composite di quello che accade nel nostro corpo e nella nostra mente quando ha luogo un'emozione... più che azioni vere e proprie i sentimenti sono immagini di azioni; il mondo dei sentimenti è un mondo di percezioni eseguite nelle mappe cerebrali." Ancora Damasio illustra come "Le emozioni hanno luogo quando le immagini elaborate nel cervello attivano un certo numero di regioni – per esempio l'amigdala o particolari regioni della corteccia del lobo frontale – in grado di innescarle. Quando una qualsiasi di queste regioni innescanti viene attivata, si hanno particolari conseguenze: alcune molecole (nel caso della paura, per esempio, il cortisolo) vengono secrete dalle ghiandole endocrine e dai nuclei subcorticali e sono liberate sia nel cervello, sia nel resto del corpo...". Adottando questa visione si può comprendere, sulla base dei concetti esposti nei paragrafi precedenti, in che modo le emozioni possano influenzare l'attività neuronale e quella del sistema immunitario.

Le aree cerebrali coinvolte nei processi emotivi, illustra Damasio, sono "l'amigdala, nelle situazioni di paura; o quello della corteccia frontale ventromediale nelle situazioni che inducono compassione. ... I segnali sono messi a disposizione di tutti questi siti; probabilmente, però, certe configurazioni di segnali – purché questi ultimi siano sufficientemente intensi e il contesto sia appropriato – attivano solo un sito particolare e non tutti gli altri dove sono pure disponibili. È quasi come se certi stimoli avessero la chiave giusta per una certa serratura... Questo è il caso degli stimoli che inducono paura, i quali spesso attivano l'amigdala e riescono, appunto, a innescare la cascata corrispondente a questa emozione. Il medesimo insieme di stimoli non ha la stessa probabilità di attivare altri siti. A volte, tuttavia, se gli stimoli sono sufficientemente ambigui da attivare più di un sito, viene prodotto uno stato emozionale composito. Ne consegue un'esperienza dolceamarata, un sentimento «misto» che scaturisce da un'emozione pure mista. Per molti aspetti questa è la stessa strategia adottata dal sistema immunitario per rispondere agli agenti invasori provenienti dall'esterno. ... Ho dunque proposto il termine «stimolo emozionalmente competente» per rifarmi al sistema immunitario e attirare l'attenzione sulla somiglianza formale fra il

dispositivo delle emozioni e un altro fondamentale apparato coinvolto nella regolazione dei processi vitali.”

Un concetto di particolare interesse che può rappresentare il *trait d'union* tra asse psico-neuro-endocrino-immunitario e ipnosi è il modo in cui le emozioni vengono innescate, ovvero, sempre secondo Damasio “...tramite immagini di oggetti o eventi che stanno realmente accadendo in tempo reale o che, essendo accaduti in passato, vengono rievocati. ... Le immagini possono essere «dal vivo», ricostruite grazie alla memoria, o ancora create dal nulla nell’immaginazione, in ogni caso dando inizio a una catena di eventi.” “Le regioni del cervello che inaugurano la normale cascata emozionale possono anche ordinare alle regioni responsabili della mappatura del corpo, come l’insula, di adottare la configurazione che avrebbero assunto nel caso il corpo avesse segnalato lo stato emozionale. ... L’altro modo di costruire gli stati del sentire consiste nell’alterare la trasmissione dei segnali inviati dal corpo al cervello. In seguito all’assunzione di analgesici naturali o alla somministrazione di farmaci che interferiscono con i segnali provenienti dal corpo, il cervello riceve una visione distorta di quello che è il suo stato reale in quel momento preciso. ... In senso stretto abbiamo a che fare con un’allucinazione, perché ciò che è registrato nel cervello nelle sue mappe e ciò che è sentito dalla mente cosciente non corrispondono alla realtà del corpo che potrebbe essere percepita.”

- Ipnosi Granoniana e psiche, verso il sistema immunitario

Secondo la scuola Granoniana e la definizione messa appunto dal gruppo di didatti del Centro Italiano di Ipnosi Clinica e Sperimentale (CIICS) nel Dicembre 2023 (34), si definisce ipnosi: “..una coscienza particolare, durante la quale sono possibili notevoli modifiche comportamentali e somato-viscerali, per l’instaurarsi di un monoideismo plastico auto od eteroindotto e un rapporto privilegiato operatore-soggetto... ”.

Il cardine della visione dell’interpretazione dell’ipnosi secondo il Prof. Franco Granone è infatti il *monoideismo plastico*, ovvero un’idea che grazie al suo riverbero psichico e all’accettazione e visualizzazione da parte del soggetto in ipnosi, si ripercuote nella realtà del soma producendo dei cambiamenti organici e, in alcuni casi, misurabili (es. temperatura corporea, soglia del dolore).

In un’ottica PNEI il Prof. Franco Granone, nel suo “Trattato di Ipnosi” (35) evidenzia come: “ da quanto abbiamo esposto nel presente capitolo (nei precedenti paragrafi di questa tesi, NdA), assodate nel campo psicologico e patologico le vicendevoli correlazioni esistenti tra mente e corpo, e accennato alle principali di esse a livello neurofisiologico e biochimico, si delinea in tutta la sua importanza, un’ipnosi terapia rivolta alla cura dell’organico e del viscerale e non solo alle malattie del comportamento o puramente psichiche. ... L’ipnosi, che entra nella cura delle malattie organiche, usufruisce degli stessi canali percorsi

dallo stress, potendosi giovare delle seguenti condizioni proprie del *setting* ipnotico: 1) *Potenza delle immagini mentali suscitate durante la trance*, nell'instaurare monoideismi plastici pregnanti di emozioni. Questi monoideismi seguono le leggi dell'ideo dinamismo... per cui ogni idea racchiude in sé l'energia sviluppata da un'eccitazione psichica anteriore e dei relativi circuiti condizionanti. ... La trance terapeutica viene così considerata come un processo mentale focalizzato per creare una nuova sintesi sul piano psicobiologico. 2) *I condizionamenti* congiunti a un'idea si stabiliscono in ipnosi molto più rapidamente che nella veglia. ... Ricordiamo come oltre al condizionamento classico *pavloviano* involontario, viscerale, mediato dal sistema nervoso vegetativo, esista quello operante *skinneriano*, attivo, per apprendimento volontario, mediato dal sistema nervoso centrale. ... (il soggetto) impara un condizionamento attivo operante (proprio del sistema nervoso cerebro spinale) a rispondere con sintomi viscerali, dovuti al sistema nervoso autonomo. 3) *La molteplicità dei visceri* che sono raggiungibili con idee suggestive adeguate; in rapporto anche alla particolare influenzabilità di apparato propria del soggetto, più che alla profondità dell'ipnosi; potendo la correlazione terapeutica avvenire anche in «ipnosi vigile»..”. Sempre Granone scrive “ E tra gli apparati raggiungibili vi è anche il sistema immunitario, tanto che tra il 1975 e il 1980 è sorta la *psicoimmunologia* disciplina che, con fondate ricerche cliniche e sperimentali, ha rilevato come il cervello e quindi particolari suggestioni mentali auto o eteroindotte, siano in grado di comunicare col sistema immunitario, modulandone la reattività attraverso l'intervento di precisi mediatori biologici.”

A questo punto è impossibile non notare l'incredibile modernità del testo di Granone, la cui ultima edizione risale al 1989.

Volendo tracciare un parallelismo tra il pensiero Granoniano e l'interpretazione delle emozioni di Damasio è affascinante notare come, in effetti, ogni emozione “rievocata”, ovvero “simulata” secondo il circuito definito da Damasio del “come se”, sia in effetti a pieno titolo un monoideismo plastico, in quanto nasce come idea (nella rievocazione delle emozioni infatti non è presente lo stimolo che normalmente le induce) che si riverbera poi nel soma attraverso la configurazione corporea che questa induce. Sempre in un'ottica integrata il sentimento dell'emozione stessa, ovvero la *percezione* del soggetto dell'instaurarsi delle modifiche corporee indotte dall'emozione consente la ratifica dello stato ipnotico, con la possibilità di approfondire ulteriormente la trance, ridurre la critica del soggetto, aumentarne la fiducia verso l'operatore e favorirne la disponibilità e l'accettazione delle suggestioni potendo innescare il cambiamento terapeutico.

L'ipnosi, dunque, attraverso la creazione di monoideismi plastici emozionali (e non solo), può andare a interagire con il sistema immunitario e la sua funzione e regolazione, attraverso i meccanismi organici e molecolari dell'asse psico-neuro-endocrino-immunologico.

Una volta introdotto questo collegamento vediamo in che modo l'ipnosi si è dimostrata, dal punto di vista scientifico, in grado di influenzare l'attività del sistema immunitario.

Ipnosi e sistema immunitario, evidenze scientifiche

Al fine di analizzare e riassumere le attuali evidenze scientifiche riguardanti l'effetto dell'ipnosi sulla modulazione del sistema immunitario è stata svolta una ricerca della letteratura su "Pubmed".

La ricerca ha utilizzato le seguenti parole chiave: "Hypnosis AND immune"; "Hypnosis AND autoimmune" "Hypnosis AND immunity". Queste ricerche hanno portato a selezionare 6 review (36) (37) (38) (39) (40) (41) e 10 studi clinici interventistici (riassunti in Tabella 1) e alcuni case report.

I lavori riguardanti l'argomento sono per lo più datati e molto eterogeni tra loro; differiscono infatti per il tipo di soggetti coinvolti (sani, affetti da cancro al seno, affetti da infezioni recidivanti, con malattie autoimmuni), per la presenza o meno di un gruppo di controllo, per la durata e il tipo di trattamento (ipnosi aspecifica con rilassamento, visualizzazione di immagini mirate al sistema immunitario, autoipnosi con training audio) e infine per gli obiettivi e i parametri analizzati (livelli di leucociti o sottopopolazioni, livelli sottopopolazioni linfociti, espressione genica dei linfociti o parametri clinici).

Tabella 1

Autori (Anno pubblicazione)	Popolazione in studio (Numero soggetti)	Presenza di controllo	Tipo di intervento	Risultati
Gruzelier et al. (2001)	Studenti medicina (31)	Si (9 controllo; 11 rilassamento; 11 ipnosi immuno-specifica)	3 sessioni/sett. con ipnologo di 1 ora. Audiocassette per pratica autonoma	Gruppo ipnosi immuno-specifica era meno soggetto a sintomi parainfluenzali durante lo studio (18% vs 67% controllo vs 50% rilass.); correlato minor calo CD4+. Lo stress portava a declino sottopopolazione linfocitarie, tamponato dall'ipnosi di per se per i CD8+ (più accentuato in sogg. con alta suscettibilità ipnotica), mentre per le altre sottopopolazioni era tamponato solo dall'ipnosi immuno-spec., tranne per NK. Non differenze in livelli cortisolo
Kiecolt-glazer et al. (2001)	Studenti medicina e odontoiatria (33) con alta suscettibilità	Si (17 ipnosi vs 16 controllo)	Introduzione all'ipnosi e induz. di piccoli gruppi (dalle 4 alle 8 sessioni, dai 5 ai 30 minuti)	Soggetti sottoposti a ipnosi erano protetti dal calo indotto dallo stress dei CD3+ e CD4+ e avevano livelli più bassi di IL1. Sessioni più frequenti erano associate a un maggior numero di CD3+ e CD4+.
Ruzylasmith et al. (1995)	Studenti medicina (55)	Si (20 ipnosi vs 19 rilassamento vs 16 controllo)	Audio con suggestioni immuno-specifiche di 20 min. Istruzioni per autoipnosi da	Ipnosi aumentava il numero dei linfociti B indipendentemente dalla suscettibilità ipnotica mentre i livelli dei linfociti T aumentavano nei soggetti sottoposti a ipnosi con aumentata suscettibilità ipnotica rispetto ai soggetti sottoposti a rilassamento con aumentata suscettibilità.

			praticare due vv/die (5-10 min)	
Witheouse et al. (1996)	Studenti medicina (35)	Si (21 ipnosi vs 14 controllo)	90 min addestrament o all'autoipnosi (14 sessioni, 1/sett.) istruzioni per pratica quotidiana di 15 min.	Nessuna differenza nei parametri immunologici. Correlazione tra il livello di rilassamento raggiunto e il numero di NK e la rispettiva citotossicità.
Wood et al. (2003)	Volontari sani (7) con alta suscettibilità	No	2 sessioni settimanali ipnosi da 1 ora (suggerzioni dirette sist. Immunitario)	Diminuzione INF- γ e IL2.
Kovacs et al. (2008)	Volontari sani (7)	No	Rilassamento ipnotico per 7 gg consecutivi	Ridotta espressione genica linfociti T per INF- γ e IL2 IL4. Aumento espressione TNF , TNFSF9 and COX-2
Gruzelier et al. (2002)	Pz con HSV genitale cronico, severo e ricorrente (21)	No, comparazione con baseline	6 sett. Auto ipnosi dopo sessione ipnosi di gruppo. Fornite audio cassette con istruzioni per pratica 3vv/sett. (media 17 sessioni range 3-33) istruzioni rilassamento e immunitario specifiche	Ricorrenze ridotte del 40% (65% dei pz con riduzione delle ricorrenze, denominati responders). I responders incrementavano le cellule NK vs diminuzione non responders; aumentavano citotox NK versus HSV sia aspecifica che dopo stimolazione con IL2. Nel gruppo in toto aumentavano CD3 e CD8. La frequenza della pratica correlava con l'upregolazione dei CD 8+, NK e citotox NK. Tutti i pazienti diminuivano gli score di depressione e mostravano un trend di diminuzione dell'ansia, indipendentemente dalla risposta clinica sebbene vi fosse una correlazione tra la diminuzione dell'ansia e la risposta clinica. Una maggiore ipnotizzabilità correlava con l'upregolazione del sistema immunitario
Tellez et al. (2020)	Donne con etp seno durante chemioterapia (40)	Si (20 ipnosi vs 20 controllo)	24 sessioni di gruppo da 1 ora con suggestioni immunospecifiche per 7 mesi (il primo mese 3/sett. Poi 1 ogni 15 gg per 6 mesi)	Ipnosi diminuiva G-CSF e TNF α
Bakke et al. (2002)	Donne con etp seno stadio I Oii (25)	No	8 sessioni da 1 ora con suggestioni immuno specifiche.	Aumento numero linfociti NK

Donaldson et al. (2000)	Pazienti medici con leucopenia (20)	No	Audio di 30 min rilassamento e visualizz. immuno-specifiche	Iniziale (dopo 5 giorni) calo dei globuli bianchi e successivo aumento a 30, 60 e 90 giorni
-------------------------	-------------------------------------	----	---	---

Un altro punto di divergenza negli studi sono gli *outcomes* analizzati. Questo rappresenta un problema anche perché, come evidenziato nella revisione di Wahbeh e collaboratori (31), la maggior parte dei lavori con ipnosi in questo ambito utilizzano *outcomes* giudicati, a posteriori da immunologi esperti, come inappropriati. In base alla condizione clinica analizzata è necessario, infatti, andare a misurare parametri immunologici che abbiano dei comprovati risvolti dal punto di vista fisiopatologico per la condizione stessa.

In generale, come si può notare dalla Tabella 1, l'ipnosi, eseguita in soggetti sani sottoposti a periodi di stress è in grado di tamponare il calo dei linfociti generalmente associato a stress, mentre nei pazienti con infezione da HSV ricorrente sembra poter incrementare il numero delle cellule NK, così come nelle pazienti con cancro al seno mammario.

Nonostante non sia possibile comparare direttamente tra loro gli studi e arrivare a conclusioni definitive è possibile fare alcune riflessioni generali sulla base dei loro risultati.

- **Suscettibilità ipnotica**

Una prima interessante riflessione è quella dell'importanza o meno del grado di suscettibilità ipnotica dei soggetti in studio. Su questo dato esistono evidenze contrastanti in quanto alcuni lavori hanno riscontrato un maggior effetto dell'ipnosi come modulatrice del sistema immunitario nei soggetti con una più alta suscettibilità ipnotica (42) (43). Gruzelier e collaboratori hanno evidenziato un maggior effetto dell'ipnosi nel limitare il calo dei linfociti CD8+ indotto da stress, rispetto a un gruppo di controllo, nei soggetti con maggiore suscettibilità ipnotica (44) e, in un altro lavoro sempre coordinato da Gruzelier, un maggior aumento delle cellule NK, CD8+ e delle linfocine killer specifiche per HSV in pazienti affetti da HSV genitale ricorrente (45). Lo stesso Gruzelier però, in un altro lavoro con popolazione simile alle precedenti non ha riscontrato differenze in base alla suscettibilità ipnotica, riguardo l'effetto tampone sul calo dei linfociti CD8+ e NK indotto da ipnosi durante stress (46). In alcuni casi invece, anche se la suscettibilità ipnotica della popolazione è stata valutata dagli autori, non ne sono riportate le correlazioni con gli *outcomes* studiati (47) (48). Altri lavori invece selezionano i pazienti in base al grado di suscettibilità ipnotica (49) (50), includendo solo i soggetti con alta suscettibilità, rendendo poi difficile un'analisi su eventuali correlazioni con gli *outcomes*. A riprova di quanto questo sia un punto irrisolto, Ruzyla-Smith e

collaboratori (51), sempre in una popolazione di studenti sani durante un periodo di stress, hanno evidenziato come la suscettibilità ipnotica influiva sulle variazioni dei livelli di linfociti T (che incrementavano maggiormente nei soggetti con più alta suscettibilità, rispetto ai controlli con alta suscettibilità ipnotica) ma non influiva sui livelli di linfociti B, che beneficiavano dell'ipnosi indipendentemente dalla suscettibilità dei soggetti.

L'importanza o meno nel valutare la suscettibilità ipnotica nei soggetti arruolati per studi clinici rimane un problema aperto. Sarebbe importante verificare se effettivamente i soggetti con alta suscettibilità ipnotica possano rispondere meglio dal punto di vista immunitario alla procedura di ipnosi e, in caso affermativo, se un addestramento dei soggetti con bassa suscettibilità possa migliorare l'efficacia del trattamento.

- Effetti sui sottotipi cellulari

Un altro punto di interesse è il diverso effetto dell'intervento ipnotico nei vari sottotipi cellulari del sistema immunitario. Come già visto nel lavoro di Ruzyla-Smith et al. (44), dove si otteneva un effetto diverso in base alla suscettibilità ipnotica sui linfociti T e B, anche Gruzelier (39) riporta effetti differenziati nei vari sottotipi cellulari, questa volta in base al tipo di suggestione utilizzato. In questo lavoro l'intervento ipnotico di *per se* (ovvero indipendentemente dalla suggestione utilizzata) diminuiva il calo dei CD8+ associato allo stress, mentre l'effetto si estendeva anche ad altre sottopopolazioni linfocitarie quando si utilizzava una suggestione specifica per il sistema immunitario. Sempre nello stesso lavoro il benessere clinico associato all'intervento ipnotico, valutato sulla base dell'insorgenza di sintomi para-influenzali durante lo studio, sembrava essere legato a un minor calo dei CD4+ (*Helper*) durante il periodo di stress. Sempre in una popolazione di studenti sani sottoposti a un periodo di stress non venivano evidenziati cambiamenti significativi nei CD8+, mentre si osservava un ridotto calo dei CD4+ e CD3+ (45). Withehouse e collaboratori invece, sempre in studenti di medicina sani addestrati all'autoipnosi rispetto a un gruppo di controllo non addestrato, evidenziavano come l'ipnosi era in grado di diminuire i livelli percepiti di stress senza significative differenze per quanto riguardava la funzionalità del sistema immunitario, sebbene il grado di "rilassamento" raggiunto riportato correlava con i livelli delle cellule NK (52). In un altro lavoro veniva riportato un aumento degli NK e CD8+ in pazienti con HSV ricorrente, associato a minor insorgenza di recidive (40).

Nel lavoro di Bakke et al. (43) eseguito su pazienti con cancro al seno in trattamento (stadio 1 o 2) l'intervento ipnotico portava ad un aumento transitorio delle cellule NK, che non si manteneva a tre mesi. Donaldson invece, in una popolazione di pazienti eterogenei accumulati dalla presenza di leucopenia,

osserva che dopo un training di visualizzazione da eseguire poi autonomamente da parte dei pazienti si osservava in acuto un lieve calo dei globuli bianchi, seguito da un incremento a 30, 60 e 90 giorni (53).

A seconda degli studi analizzati l'effetto sulle cellule del sistema immunitario è dunque variabile. Questo dipende sicuramente in parte dalle diverse popolazioni analizzate. La risposta del sistema immunitario in soggetti sani, infatti, non può automaticamente essere tralata a soggetti con malattia, in quanto potremmo avere delle reazioni diverse allo stesso stimolo, come già accade per stimoli non ipnotici. Un'altra spiegazione al fenomeno potrebbe essere legata alla scelta degli *outcomes*, probabilmente non sempre appropriati o pertinenti alla condizione scelta come esposto in precedenza (31). Un'altra possibile e intrigante spiegazione è quella del tipo di suggestione e intervento ipnotico scelto. Gli effetti dell'intervento ipnotico sembrano infatti essere legati alle suggestioni utilizzate.

- **Importanza della suggestione ipnotica**

Per quanto riguarda l'importanza del tipo di suggestione utilizzata, Rider and Achterberg (54) evidenziano come suggestioni e immagini indirizzate selettivamente sui neutrofilo o linfociti andavano effettivamente a modificare i livelli di queste cellule in maniera selettiva e non intercambiabile. L'importanza delle caratteristiche della suggestione ipnotica è stata evidenziata anche da Gruzelier (39), riportando la superiorità delle immagini suggerite se queste erano specifiche per il sistema immunitario rispetto a quelle generiche di rilassamento, nel ridurre il calo delle diverse sottopopolazioni linfocitarie (mentre i CD8+ beneficiavano anche dell'intervento ipnotico di *per se*, come detto prima); gli autori nella discussione attribuiscono questo effetto a una maggiore attivazione cognitiva dei soggetti sottoposti a suggestioni immuno-specifiche. L'utilità di immagini specifiche sembra inoltre manifestarsi indipendentemente dalla profondità dell'ipnosi, anche solo come suggestione durante il rilassamento (55).

- **Effetto dell'ipnosi in categorie cliniche specifiche**

Tra le condizioni cliniche più studiate in questo campo ritroviamo le patologie cutanee e quelle intestinali.

Gli interventi ipnotici in pazienti con patologie cutanee legata ad alterazioni immunitarie mostrano risultati contrastanti (56) (57) (58) (59) (60), anche se interessanti e meritevoli di futuri approfondimenti. Nei soggetti con malattie infiammatorie intestinali sembrano migliorare la clinica prolungando il tempo di remissione (61) (62) (63) (64).

Esistono alcune evidenze del possibile ruolo dell'ipnosi nella riduzione del dolore in pazienti con sclerosi multipla (65).

Sebbene questi studi possano fornire prove indirette dell'interazione con il sistema immunitario il meccanismo fisiopatologico deve essere ulteriormente chiarito e non è possibile trarre conclusioni in merito all'effetto sull'immunità in questi pazienti.

Per quanto riguarda altre patologie autoimmuni non sono stati trovati studi clinici interventistici specifici ma solo case reports (66). In questi casi vengono riportate dagli autori remissioni cliniche di lunga durata a seguito di ipnosi con suggestioni legate direttamente al sistema immunitario e alla patologia in studio.

- **Tipo di intervento ipnotico e considerazioni finali**

Una considerazione importante riguarda il tipo di intervento ipnotico. Per poter valutare l'effetto dell'ipnosi andrebbe infatti per primo chiarito cosa si intende per ipnosi e che tipo di intervento venga eseguito e, non meno importante, la durata dell'intervento, la frequenza e l'applicazione o meno di autoipnosi da parte dei soggetti e la loro compliance. Come viene giustamente evidenziato nella review di Wahbeh e collaborator (31) la mancanza di studi preclinici per evidenziare una "dose" efficace e ottimale rende problematico passare a studi di terzo livello per valutare l'efficacia clinica, potendo questi essere sottopotenziati per un sample size troppo piccolo. Negli studi con ipnosi presenti in letteratura l'intervento ipnotico varia da un addestramento all'autoipnosi molto breve, con il compito poi affidato ai soggetti per le successive sedute (a volte non valutandone la compliance), per passare da sedute ipnotiche con l'ipnologo di circa un'ora, fino a rilassamenti progressivi e visualizzazioni guidate. Comparare i diversi interventi tra loro è complesso e metodologicamente non corretto, rimane inoltre difficile valutare la riuscita dell'ipnosi e la verifica dell'effettivo stato di ipnosi da parte degli sperimentatori (non indicato nella maggior parte degli studi).

Il tipo di suggestione utilizzato dall'ipnologo sembra inoltre poter influire sull'efficacia del trattamento. A riprova di ciò è interessante notare come nella maggior parte degli studi i soggetti venivano prima istruiti tramite colloqui o materiale audio-visivo riguardo il sistema immunitario e le sue funzioni; per migliorare la capacità immaginativa in un determinato campo è infatti necessario dapprima familiarizzare con esso, al fine di poter accogliere meglio e le suggestioni e poter visualizzare migliori immagini.

Al di là delle limitazioni metodologiche e dell'eterogeneità dei singoli studi emerge come l'ipnosi potrebbe avere un'influenza tendenzialmente favorevole sull'attività e funzionalità del sistema immunitario. Sicuramente servono ulteriori studi per poter trarre delle conclusioni definitive e soprattutto servirebbe definire meglio gli *outcomes* da analizzare in relazione alle patologie studiate.

Al fine della stesura di un protocollo per uno studio interventistico, che rimane l'obiettivo di questa tesi, penso siano da cogliere i seguenti importanti suggerimenti:

- La valutazione della suscettibilità ipnotica dei soggetti è utile al fine di definirne meglio l'influenza sugli outcomes e offre inoltre due opportunità: familiarizzare con le tecniche ipnotiche per il soggetto (soprattutto per quelli con bassa suscettibilità) e migliorare e instaurare il *rapport* ipnologo-paziente.
- I soggetti dovrebbero essere informati e istruiti riguardo la propria condizione e riguardo le caratteristiche del sistema immunitario sia in ambito fisiologico e patologico, per migliorare la capacità immaginativa dei soggetti al momento di dell'accoglimento delle suggestioni.
- Le suggestioni utilizzate durante la seduta dovrebbero essere specificatamente indirizzate al sistema immunitario. Questo se si utilizzano tecniche suggestive dirette o metafore di tipo diretto.
- Valutare in maniera standardizzata la profondità dell'ipnosi (segni clinici dell'ipnosi, realizzazione di monoideismi plastici, ratifiche e sfide)
- Definire *outcomes* con relazioni cliniche definite, piuttosto che valutazione di attività del sistema immunitario senza correlati con la patologia in esame.

Progetto di tesi, proposta studio clinico interventistico

Sulla base dei precedenti paragrafi questa tesi si pone come obiettivo quello di creare un protocollo di studio mirato a dimostrare l'effetto modulatore dell'intervento ipnotico sul sistema immunitario in pazienti affetti da sindrome di Behcet, da sottoporre al comitato etico dell'AOU Careggi, Firenze, al fine di condurre un trial clinico di tipo interventistico.

- Perché la sindrome Behcet

La sindrome di Behcet è una vasculite con coinvolgimento sistemico, a carattere recidivante, caratterizzata principalmente dalla presenza di ulcere cutanee e mucosali, coinvolgimento oculare e cutaneo e accompagnata da possibile interessamento articolare, vascolare, gastroenterico e neurologico. Tra le malattie con disfunzione immunitaria la sindrome di Behcet costituisce un'entità particolare in quanto non è associata a precisi marker immunologici (es. presenza di auto-anticorpi specifici) e la sua patogenesi non è del tutto chiarita; sebbene siano stati individuati determinanti genetici che favoriscono l'insorgenza della sindrome (come la presenza del HLA B51, questo rende ragione solo di un aumento del 20% del rischio (67).

Questa sindrome è caratterizzata inoltre, in proporzione maggiore rispetto ad altre sindromi autoimmuni, da alterazioni della sfera psichiatrica, non necessariamente legate alla presenza di infiammazione a carico del sistema nervoso centrale (68). Sembrano essere prevalenti la presenza di ansia, somatizzazioni e fobia (69), con manifestazioni più severe ma non più frequenti nei pazienti con coinvolgimento del sistema nervoso centrale (detto anche neuro-behcet), nonché la presenza di disturbi di tipo bipolare (70) e depressione (71). La presenza di fenomeni psicotici, che renderebbero l'intervento ipnotico più rischioso e in alcuni casi controindicato, resta un evento raro e riportato in casi isolati in letteratura (72).

In maniera interessante la maggior parte dei pazienti riporta fattori stressogeni come antecedenti allo sviluppo della sindrome o in occasione di recidive (73). I pazienti affetti hanno inoltre riportato, rispetto a controlli sani, punteggi maggiori nelle scale di alexitimia, un disturbo caratterizzato dalla difficoltà a identificare, elaborare e comunicare le proprie emozioni e riferivano la presenza di stress psicosociale (74) come antecedente all'insorgenza della sindrome.

L'associazione delle alterazioni del sistema immunitario con il disequilibrio psichico ha portato a individuare questa sindrome come candidata interessante per lo studio della modulazione del sistema immunitario tramite l'ipnosi.

Protocollo di studio

Popolazione in studio

Pazienti affetti da Sindrome di Behcet (SB) in trattamento farmacologico (terapia steroidea, colchicina, Disease Modifying Antirheumatic Drugs o DMARDs, e anti-TNF α) con sintomi non ben controllati, definiti con un punteggio secondo la scala Behcet disease clinical activity form (BDCAF) maggiore o uguale a 6, afferenti all'ambulatorio di malattie rare immuno-allergologiche e cardiovascolari dell'azienda ospedaliera universitaria Careggi, a Firenze.

I pazienti verranno reclutati, dopo revisione della diagnosi da parte del clinico che ha in carico il paziente, su base volontaria. A ciascuno verrà consegnata un'informativa dello studio e gli verrà chiesto di firmare il consenso informato al trattamento.

I pazienti interessati saranno sottoposti a valutazione della suscettibilità ipnotica secondo il test di suscettibilità ipnotica: Harvard Group Scale of Hypnotic Susceptibility (HGSHS:A), individuando i pazienti con alta suscettibilità (punteggio ≥ 9)

Per valutare l'effetto dell'ipnosi rispetto a un gruppo di controllo, i pazienti con bassa o moderata suscettibilità ipnotica (punteggio di induzione standard < 9) rappresenteranno il gruppo di controllo. I clinici e i biologi che dovranno valutare gli outcomes non saranno a conoscenza dell'allocatione dei pazienti nel gruppo di studio o in quello di controllo.

Disegno dello studio

Lo studio sarà di tipo interventistico controllato in cross over. Dopo una reclutazione su base volontaria i pazienti verranno divisi in due gruppi sulla base della suscettibilità ipnotica: pazienti ad alta suscettibilità e pazienti a bassa suscettibilità.

Tutti i pazienti prima dell'intervento verranno sottoposti a prelievo ematico per determinazione dei ROS su sangue periferico e valutazione da parte dei clinici del BDCAF score.

Tutti i pazienti verranno sottoposti a un incontro formativo riguardante i meccanismi fisiopatogenetici immunologici alla base della SB.

Il gruppo dei pazienti con alta suscettibilità ipnotica verrà quindi sottoposto a un'induzione ipnotica individuale, in cui verranno anche istruiti sulle modalità di applicazione dell'autoipnosi in maniera autonoma. A distanza di una settimana verrà valutata la compliance all'autoipnosi ed eseguita nuova induzione ipnotica, sempre seguita con istruzioni per eseguire autoipnosi in maniera autonoma.

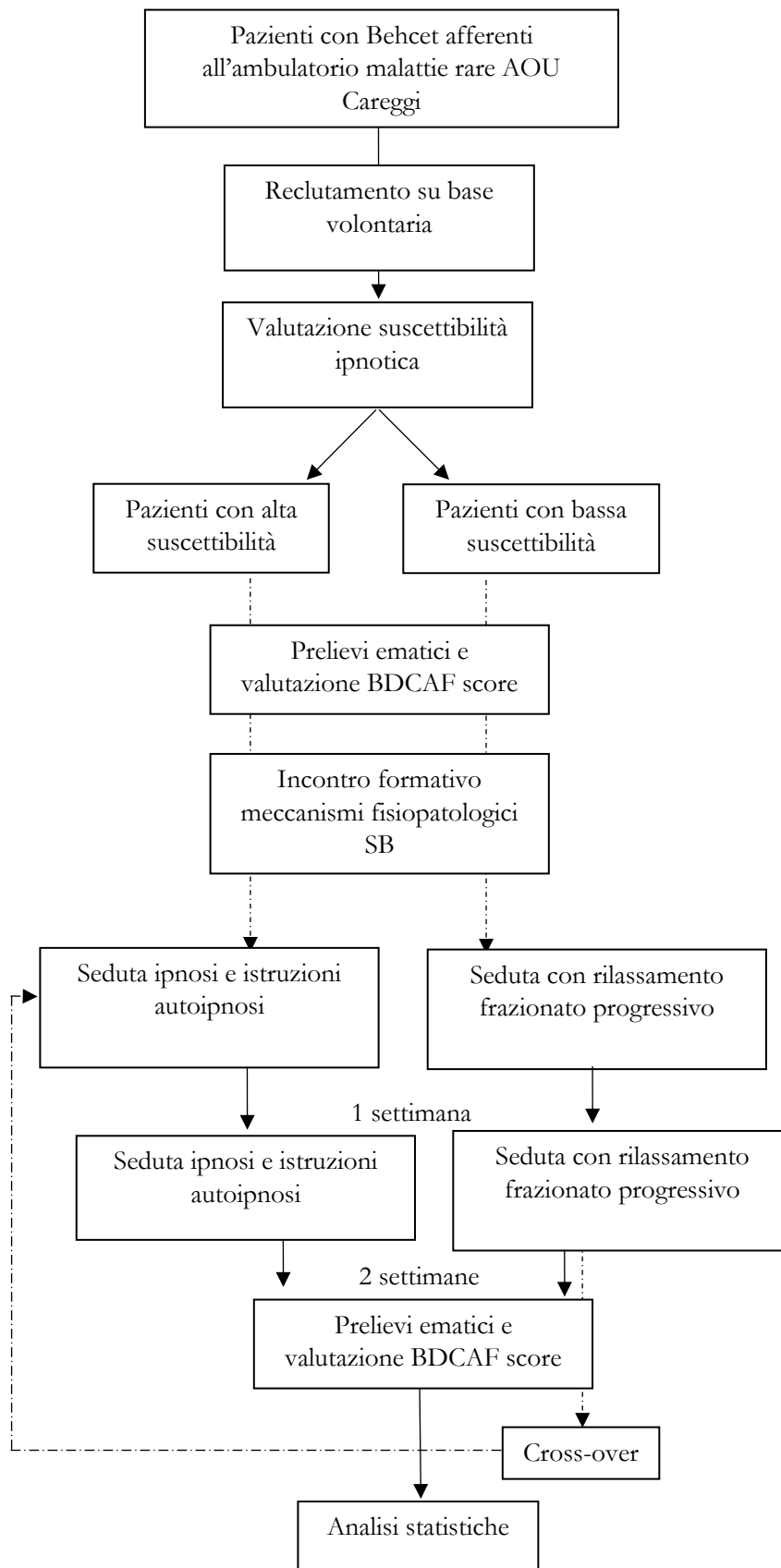
Il gruppo di controllo verrà sottoposto a un incontro con suggestioni di rilassamento frazionato e progressivo, senza suggestioni ipnotiche o istruzioni sull'autoipnosi.

Dopo due settimane dall'inizio dell'intervento verranno rivalutate, in ceco, il BDCAF score e la produzione di ROS.

Al termine di questa fase i pazienti allocati al gruppo di controllo verranno sottoposti alla procedura di trattamento. Considerando che i pazienti con alta suscettibilità ipnotica, al termine della prima fase di studio, avranno già beneficiato o meno dell'ipnosi, saranno istruiti riguardo le tecniche di autoipnosi e conosceranno lo stato di trance ipnotica, si ritiene inutile sottoporli successivamente al protocollo di rilassamento frazionato considerandoli come gruppo di controllo rispetto ai pazienti con bassa suscettibilità ipnotica o rispetto a loro stessi sottoposti a ipnosi. Questo in quanto i pazienti potrebbero sia proseguire le tecniche di autoipnosi dopo la prima fase dello studio, sia continuare a beneficiare dei vantaggi dell'ipnosi, sia andare incontro a effetto *nocebo* all'attuazione della tecnica di rilassamento frazionato, non riconoscendola come ipnotismo inducente ipnosi.

Rappresentazione grafica (vedi pagina seguente)

Rappresentazione grafica del disegno dello studio



Dettagli dell'intervento

Tutti i pazienti saranno istruiti tramite un incontro preliminare individuale a una breve spiegazione sui principali meccanismi fisiopatologici immunitari della SB. Al termine della spiegazione, che verrà svolta in forma orale con l'ausilio di slides, potranno essere fatte delle domande da parte dei pazienti e il medico verificherà la corretta assimilazione dei concetti principali appena esposti. A seguire si svolgerà un colloquio in cui verrà approfondita l'anamnesi del paziente, eseguito l'esame obiettivo e raccolte le considerazioni personali del paziente riguardo la sua condizione patologica e il suo stato percepito di benessere

- Gruppo di trattamento

Tutti i pazienti saranno istruiti tramite un incontro preliminare individuale a una breve spiegazione sui principali meccanismi fisiopatologici immunitari della SB. Al termine della spiegazione, che verrà svolta in forma orale con l'ausilio di slides, potranno essere fatte delle domande da parte dei pazienti e il medico verificherà la corretta assimilazione dei concetti principali appena esposti. A seguire si svolgerà un colloquio in cui verrà approfondita l'anamnesi del paziente, eseguito l'esame obiettivo e raccolte le considerazioni personali del paziente riguardo la sua condizione patologica e il suo stato percepito di benessere.

Per i pazienti allocati, secondo la suscettibilità ipnotica, al gruppo di trattamento, verrà eseguita una prima seduta ipnotica, articolate nelle seguenti fasi: induzione, realizzazione dello stato di trance ipnotica, corpo della terapia ipnotica, fase grigia con istruzioni autoipnosi e ancoraggio, esduzione, verifica dell'ancoraggio.

- Induzione

La fase induttiva verrà eseguita secondo la tecnica di induzione elaborata da Dave Elman, modificata secondo il Dottor Rocco Iannini.

- Trance ipnotica

La realizzazione della trance ipnotica sarà valutata mediante: la realizzazione di monoideismi plastici (secondo il pensiero Granoniano, mediante l'acronimo LE.CA.MO.I.A.S.CO.), la comparsa dei fenomeni ipnotici (es. flutter palpebrale, fissità dello sguardo, nistagmo, rilassamento muscoli facciali, deglutizione, cambiamento della frequenza respiratorie e della profondità del respiro, rilassamento muscolare).

- Corpo

Durante il corpo ipnotico verranno utilizzate, nella prima seduta suggestioni dirette al sistema immunitario, mirate a ridurre il livello di attivazione linfocitaria Th1 e neutrofila, ridurre il livello di infiammazione sistemico e vascolare, focalizzazione sul riconoscimento del *self* e *non-self*. Induzione di sensazioni positive come: pace, calma, gioia. Sulla base delle informazioni raccolte sul paziente, durante l'incontro preliminare, potranno essere utilizzate suggestioni *ad hoc*, elaborate per la specifica condizione del paziente in studio.

Durante il secondo incontro ipnotico verrà utilizzata, una tecnica ipnotica di tipo metaforico, raccontando al paziente un racconto, creato dall'ipnologo per rappresentare la condizioni patologica del paziente e narrare un percorso di guarigione. Sulla base delle informazioni raccolte sul paziente, durante l'incontro preliminare, potranno essere utilizzate suggestioni *ad hoc*, elaborate per la specifica condizione del paziente in studio. Le chiavi metaforiche no verranno spiegate al paziente, permettendo che sia lui a interpretarle.

- Fase grigia

Dopo il corpo ipnotico verrà dato al paziente un ancoraggio e le istruzioni per poter eseguire l'autoipnosi autonomamente, con frequenza almeno giornaliera.

- Esduzione

Durante questa fase il paziente sarà gradualmente riportato allo stato ordinario di coscienza.

- Verifica dell'ancoraggio

Al termine del processo verrà chiesto al paziente di utilizzare l'ancoraggio per ritornare nello stato di trance.

Le sedute potranno avere durata variabile, che verrà annotata dall'ipnologo.

- **Gruppo di controllo**

I pazienti allocati - secondo la suscettibilità ipnotica- al gruppo di controllo verranno sottoposti a una seduta in cui verranno guidati ad eseguire un rilassamento muscolare frazionato progressivo. Questo verrà

effettuato con suggestioni di rilassamento ai muscoli, con andamento dalla testa ai piedi. La Procedura verrà ripetuta dopo una settimana.

- **Cross over**

I pazienti del gruppo di controllo al termine dei prelievi, verranno sottoposti al protocollo di trattamento.

Outcomes

- **Outcome primario**

L'outcome primario sarà valutare la variazione del BDCAF score a seguito dell'intervento ipnotico, rispetto al gruppo di controllo.

- **Outcome secondario**

L'outcome secondario sarà quello di valutare la variabilità della produzione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS), rispetto al gruppo di controllo.

- **Outcomes terziari**

L'outcome terziario sarà quello di valutare l'influenza della suscettibilità ipnotica sull'effetto dell'intervento mediante la procedura di cross over. Verrà infatti valutata la differenza nella variazione del BDCAF score tra il gruppo di trattamento e il gruppo di controllo sottoposto a procedura ipnotica, così come la differenza nella produzione di radicali liberi.

Altro obiettivo sarà quello di valutare la durata dell'eventuale effetto dell'ipnosi sul BDCAF score e la produzione di ROS a distanza, ovvero a uno e tre mesi.

Analisi statistica

L'effetto dell'ipnosi sul BDCAF score verrà valutato mediante T-student test per campioni indipendenti, valutando le differenze delle medie della variabilità dello score tra il gruppo di trattamento e il gruppo di controllo pre- e post-trattamento, dopo la prima fase di studio. Un'ulteriore valutazione potrà essere

effettuata mediante T-student test per campioni appaiati valutando la differenza delle medie di variazione del BDCAF score tra i pazienti appartenenti al gruppo di controllo (con bassa suscettibilità ipnotica) sottoposti a ipnosi rispetto al rilassamento frazionato.

L'effetto dell'ipnosi sulla produzione dei ROS verrà valutato mediante T-student test per campioni indipendenti, valutando le differenze delle medie della variabilità dello score tra il gruppo di trattamento e il gruppo di controllo, dopo la prima fase di studio. Un'ulteriore valutazione potrà essere effettuata mediante T-student test per campioni appaiati valutando la differenza delle medie di produzione tra i pazienti appartenenti al gruppo di controllo (con bassa suscettibilità ipnotica) sottoposti a ipnosi rispetto al rilassamento frazionato.

L'influenza della suscettibilità ipnotica sull'effetto dell'ipnosi verrà valutato comparando, mediante T-student test per campioni indipendenti, la differenza tra la variazione del BDCAF score e la produzione di ROS tra i pazienti ad alta suscettibilità ipnotica e quelli a bassa suscettibilità, sottoposti a ipnosi.

Conclusioni

Sulla base della revisione della letteratura medica l'ipnosi potrebbe avere un ruolo nel modulare la risposta immunitaria. Sebbene i meccanismi biologici attraverso i quali questa modulazione avverrebbe non sono chiari, il paradigma della PNEI può aiutarci a comprendere la relazione ipnosi-sistema immunitario. Nel corso degli ultimi anni la ricerca ha evidenziato il rapporto tra sistema immunitario e sistema nervoso e psichico, in questo quadro l'ipnosi può inserirsi come mediatore del dialogo tra i tre apparati biologici. Sulla base di queste postulazioni teoriche ed evidenze sperimentali il lavoro di questa tesi ha voluto, in primo luogo, eseguire una revisione delle evidenze fino ad ora disponibili in letteratura riguardanti l'effetto dell'intervento ipnotico sul sistema immunitario, per poi ideare e proporre un trial interventistico volto a analizzare l'effetto dell'intervento ipnotico sul sistema immunitario di pazienti affetti da sindrome di Behcet, per confermare o meno l'efficacia dell'ipnosi come modulatrice del sistema immunitario. Il protocollo verrà sottoposto al comitato etico dell'AOU Careggi (Firenze).

Allegato 1 – Esempio metafora da utilizzare durante trance ipnotica

L'Origami della Rinascita

C'era una volta, nell'antico Giappone
in un tempo sospeso tra leggenda e realtà,
un regno retto da un imperatore saggio e riservato.
La pace del regno era mantenuta grazie all'equilibrio
tra due forze:
il coraggio ardente dei Samurai e la quiete profonda dei monaci
La spinta e il radicamento
Il fuoco e l'acqua
Con questo bilanciamento degli opposti il regno prosperava.
La ricca terra era nutrita da placidi fiumi,
Solcata da strade, sterrate e spianate con cura,
che unendo ogni angolo del regno, fino alle zone più remote.
Permettevano lo scambio di beni e idee
Dal cielo chiaro che la baciava,
candide nuvole si abbassavano fino a sfiorare le chiome dei ciliegi in fiore,
che donavano in primavera l'esplosione dei petali bianchi e rosa
e un profumo dolce e rilassante,
che donava un senso di pace inebriante.

Ma nulla è eterno.

Vi fu una lunga e logorante guerra,
seguita da una serie di calamità naturali
che gettò il regno nella disperazione.

I campi si fecero aridi
le mani dei contadini restavano vuote
le strade divennero impraticabili,

popolate da briganti.

Nel cuore stesso del regno si insinuò il veleno:

il malcontento contagiò i guerrieri

Si formò un consiglio di 8 capi,

capitanati dal terribile Samurai Linfatsu

sempre più si ribellarono

Spinti dalla fame e dall'orgoglio ferito

cominciarono a disobbedire agli ordini imperiali

Trattenevano per sé le provviste

predavano i villaggi

abusavano del proprio potere

le strade del regno erano ferite e brulle

gli abitanti prostrati.

I Samurai, agitati e confusi,

attaccavano ciò che avevano giurato di proteggere.

Le sagge parole dei monaci,

un tempo portatrici di calma e saggezza

si infrangevano contro muri di rabbia e sfiducia.

L'imperatore, sempre più isolato nel palazzo,

vedeva scivolare dalle mani l'autorità,

come sabbia tra le dita.

Nel regno regnava il caos.

Dopo il fallimento di molte trattative,

giunse alle orecchie dell'imperatore la voce di un monaco eremita,

tale Troquan,

la cui saggezza era conosciuta fin nei villaggi più remoti.

Viveva tra le nebbie di una montagna antica

Nelle calme insenature della roccia,

che modellavano il vento fino a trasformarlo in canto

Preso dalla disperazione,
l'imperatore inviò un messaggero al monaco.
Gli fu consegnata **una pergamena di carta di riso finissima**
scritta di pugno dall'imperatore
La proposta di un compromesso umiliante,
che avrebbe intaccato l'onore del sovrano,
ma salvato il regno, almeno in parte,
dalla forza distruttrice di Linfatsu e dei Samurai.

I terribili 8, come erano stati denominati,
volevano tutto,
non avrebbero accettato,
il compito di Troquan era convincerli.
Era l'ultima carta.

il monaco ricevette la pergamena come si riceve un seme:
con cura e rispetto.
Rifiutò di montare a cavallo per risparmiare tempo
“Meglio arrivare a casa tardi,
ma con la brocca piena d'acqua”
Partì a piedi, portava una ciotola con del riso,
la pergamena imperiale avvolta nella manica.
Sarebbero stati 4 giorni di viaggio
Durante il giorno camminava lentamente,
lasciando che i piedi sprofondassero nel terreno come soffici radici,
le sue dita si allargavano a ogni passo,
per stabilizzarsi sul cammino,
le foglie, spostate
liberavano nell'aria i profumi del bosco,
il cinguettio degli uccelli, lo accompagnava dolcemente.

Nella prima notte,
seduto tra le rocce ancora tiepide,
scivolò in una quiete profonda,
guidato dal suo respiro.

Vide un uccello di carta,
era un origami ma non capiva che uccello rappresentasse,
aveva il volto dell'imperatore, stanco, ma sereno.

Nessuna parola
Solo sensazioni di pace, rinascita, unione.

Nella notte successiva,
la visione fu più vivida
Il regno era in fiamme.
Nell'aria l'odore del fuoco,
il calore sulla pelle e sugli occhi
Al fuoco seguirono le ceneri
E la desolazione
Ma da queste spuntarono due occhi,
e una fenice, maestosa,
spicco il volo,
lasciando dietro sé una scia di origami luminosi.
Piccole farfalle candide,
che pian piano
ripulirono le ceneri,
il regno splendeva...

La terza notte portò la visione più misteriosa.
vide un broccale di vetro e oro,
al bordo di un fiume in secca.
Conteneva un liquido denso,
con un turbinio dorato e splendente al suo interno,

formato da minuscoli caratteri giapponesi

Tese la mano

Ma appena toccò il broccale, ne fu scottato.

Lo lasciò cadere, si ruppe

Il liquido si sparse nel letto del fiume,

questo riprese vita, cominciò a scorrere sempre più deciso, ma placido

Durante il quarto e ultimo giorno di cammino

Mentre ancora si interrogava sulle visioni

Quasi preso da un istinto nascosto

Afferrò la sottile pergamena

Lasciò che le sue mani si muovessero liberamente,

non poteva dire con certezza

che le stesse controllando consciamente.

Queste cominciarono a spiegazzare la pergamena,

Ogni piega sembrava nascere da un respiro

ogni respiro prendeva la forma di una nuova possibilità

non era un atto di distruzione,

ma di creazione

Passò la notte a piegare la pergamena in uno stato di trance

Ogni angolo di carta come se ogni parte di un'anima trovasse il suo posto

E al crepuscolo,

Uno splendido origami

Raffigurante una fenice

Dormiva tra le sue mani,

Lo decorò con germogli e petali

Lo custodì con cura

Tra la sua veste

Giunse dai terribili 8,

Linfatsu e Troquan s'incontrarono finalmente

Il monaco, con rispetto, estrasse lo splendido origami

Risa di scherno lo investirono

Con rabbia Linfastu, spiazzato e infastidito

Lo strappo dalle sue mani,

a volerlo accartocciare con sdegno.

Ma ecco che,

come quando da tratto distratto,

la pennellata riesce geniale all'artista,

tutte le visioni acquistarono un senso

qualcosa tremò dentro il guerriero,

Le dita, che avevano impugnato mille spade,

esitavano.

Quel piccolo oggetto

così fragile, così inutile per un guerriero

lo trafisse più di una lama.

All'improvviso, fu bambino di nuovo.

Era primavera.

Nella sua casa

Al tavolo basso la sorella lo correggeva ridendo,

il profumo della zuppa sul fuoco riempiva le sue narici,

una carezza sulla sua guancia si posò, da sua madre,

E lui, il piccolo guerriero in erba,

piegava un foglio stropicciato nella forma di una gru,

tra le risate della madre che gli baciava la testa

mentre il padre tornava stanco ma felice dai campi,

attraversando la luce che filtrava dalla porta di casa

Quella fenice non era solo carta.

Era memoria viva.

Era ciò che aveva dimenticato di essere.

più immediata di mille parole imperiali

Guardò il monaco.

la gente intorno che aveva ridotto alla fame,

i suoi uomini rabbiosi

E capì

Di aver tradito sé stesso,

di aver soggiogato i poveri abitanti,

poveri come lo erano i suoi genitori.

Tremando sguainò la katana con mani ferme

Fece ondeggiare la lama sopra il capo del monaco.

Ma la spada lo sfiorò soltanto

E si diresse al petto di Linfatsu,

Compì harakiri,

per restituire l'onore che aveva smarrito.

I generali lo seguirono. Uno a uno.

In silenzio

Solo i samurai semplici rimasero.

Persi, spaventati, si raccolsero attorno al monaco,
chiedendo perdono.

Quando l'imperatore giunse, pronto a punirli

Troquan lo fermò.

“Il regno è un corpo solo” disse “Ogni parte è necessaria. Anche chi ha errato può essere guida, se conosce la via del ritorno.”

I samurai trascorsero allora un periodo di ritiro nelle grotte della regione di Troquan,

Impararono a meditare

A distinguere la verità

Tra la moltitudine

E impararono l'arte dell'origami.

Fu così che spontaneamente accadde che

I samurai cominciarono a lasciare gli origami a forma di fenice nei luoghi che attraversavano

Ai margini delle strade,

nei boschi,

nei villaggi,

nelle case

Il regno si riempì di fenici di carta,

che diventarono

lo stemma imperiale,

il simbolo del regno

Gli origami

Ricordano a tutti che anche dal dolore può nascere bellezza.

Che forza e calma possono e devono convivere

Non sono solo decorazioni:

sono il marchio invisibile dell'unità del regno

il regno dalla ritrovata armonia tra le sue parti

Ogni piega, ogni colore, ogni figura è parte di un codice silenzioso, che dice:

“Apparteniamo a qualcosa di più grande.”

E fu così che il regno tornò a fiorire.

.

Bibliografia

- 1 Franceso e Anna Giulia Bottaccioli, *Psiconeuroendocrinoimmunologia e scienza integrata, il manuale*. Edra, Milano. 2017
- 2 Schiller M, Ben-Shaanan TL, Rolls A. Neuronal regulation of immunity: why, how and where? *Nat Rev Immunol*. 2021 Jan;21(1):20-36. doi: 10.1038/s41577-020-0387-1. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32811994.
- 3 Dantzer R. Evolutionary Aspects of Infections: Inflammation and Sickness Behaviors. *Curr Top Behav Neurosci*. 2023;61:1-14. doi: 10.1007/7854_2022_363. PMID: 35505054; PMCID: PMC10071523.
- 4 Halberg, F., Johnson, E. A., Brown, B. W. & Bittner, J. J. Susceptibility Rhythm to *E. coli* endotoxin and bioassay. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 103, 142–144 (1960).
- 5 Long, J. E. et al. Morning vaccination enhances antibody response over afternoon vaccination: a cluster-randomised trial. *Vaccine* 34, 2679–2685 (2016).
- 6 Besedovsky, L., Lange, T. & Born, J. Sleep and immune function. *Pflugers Arch.* 463, 121–137 (2012)
- 7 Bryant, P. A., Trinder, J. & Curtis, N. Sick and tired: does sleep have a vital role in the immune system? *Nat. Rev. Immunol.* 4, 457–467 (2004).
- 8 Ader, R. & Cohen, N. Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosom. Med.* 37, 333–340 (1975)
- 9 Ader, R. & Cohen, N. Behaviorally conditioned immunosuppression and murine systemic lupus erythematosus. *Science* 215, 1534–1536 (1982)
- 10 Lysle, D. T., Luecken, L. J. & Maslonek, K. A. Suppression of the development of adjuvant arthritis by a conditioned aversive stimulus. *Brain Behav. Immun.* 6, 64–73 (1992)
- 11 Giang, D. W. et al. Conditioning of cyclophosphamide-induced leukopenia in humans. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 8, 194–201 (1996).
- 12 Longo, D. L. et al. Conditioned immune response to interferon- γ in humans. *Clin. Immunol.* 90, 173–181 (1999).
- 13 Schaller M, Murray DR, Bangerter A. Implications of the behavioural immune system for social behaviour and human health in the modern world. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015 May 26;370(1669):20140105. doi: 10.1098/rstb.2014.0105. PMID: 25870392; PMCID: PMC4410372.
- 14 Chiu, I. M. et al. Bacteria activate sensory neurons that modulate pain and inflammation. *Nature* 501, 52–57 (2013).

- 15 O'Connor DB, Thayer JF, Vedhara K. Stress and Health: A Review of Psychobiological Processes. *Annu Rev Psychol*. 2021 Jan 4;72:663-688. doi: 10.1146/annurev-psych-062520-122331. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32886587.
- 16 Jones C. Intimate Relationship Between Stress and Human Alpha-Herpes Virus 1 (HSV-1) Reactivation from Latency. *Curr Clin Microbiol Rep*. 2023 Dec;10(4):236-245. doi: 10.1007/s40588-023-00202-9. Epub 2023 Jul 27. PMID: 38173564; PMCID: PMC10764003.
- 17 Lens A, Smith B, Landi J, Sibaja K, Pearl K, Snytte C, Prashar S, Sobczak A, McConnell B, Muralidhar R, Demory M, Kesselman M. Exploring the Potential Stimuli and Deterrents of Varicella-Zoster Viral Reactivation: A Scoping Review. *Cureus*. 2025 Mar 31;17(3):e81491. doi: 10.7759/cureus.81491. PMID: 40308434; PMCID: PMC12042718.
- 18 Alotiby A. Immunology of Stress: A Review Article. *J Clin Med*. 2024 Oct 25;13(21):6394. doi: 10.3390/jcm13216394. PMID: 39518533; PMCID: PMC11546738.
- 19 Antoni, M. H. et al. Cognitive-behavioral stress management reverses anxiety-related leukocyte transcriptional dynamics. *Biol. Psychiatry* 71, 366–372 (2012).
- 20 Irwin MR, Olmstead R. Mitigating cellular inflammation in older adults: a randomized controlled trial of Tai Chi Chih. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012 Sep;20(9):764-72. doi: 10.1097/JGP.0b013e3182330fd3. PMID: 21934474; PMCID: PMC3247625.
- 21 Black, D. S. et al. Yogic meditation reverses NF- κ B and IRF-related transcriptome dynamics in leukocytes of family dementia caregivers in a randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology* 38, 348–355 (2013).
- 22 Pace TW, et al. Effect of compassion meditation on neuroendocrine, innate immune and behavioral responses to psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34:87–98. doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.08.011.
- 23 Musazzi L, Tornese P, Sala N, Popoli M. Acute or Chronic? A Stressful Question. *Trends Neurosci*. 2017 Sep;40(9):525-535. doi: 10.1016/j.tins.2017.07.002. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28778394.
- 24 Pryce CR, Fontana A. Depression in Autoimmune Diseases. *Curr Top Behav Neurosci*. 2017;31:139-154. doi: 10.1007/7854_2016_7. PMID: 27221625.
- 25 Siegmann EM, Müller HHO, Luecke C, Philipsen A, Kornhuber J, Grömer TW. Association of Depression and Anxiety Disorders With Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2018 Jun 1;75(6):577-584. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.0190. Erratum in: *JAMA Psychiatry*. 2019 Aug 1;76(8):872. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.1643. PMID: 29800939; PMCID: PMC6137529.
- 26 Faresjö M. The Link between Psychological Stress and Autoimmune Response in Children. *Crit Rev Immunol*. 2015;35(2):117-34. doi: 10.1615/critrevimmunol.2015013255. PMID: 26351146.

- 27 Porcelli B, Pozza A, Bizzaro N, Fagiolini A, Costantini MC, Terzuoli L, Ferretti F. Association between stressful life events and autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis of retrospective case-control studies. *Autoimmun Rev.* 2016 Apr;15(4):325-34. doi: 10.1016/j.autrev.2015.12.005. Epub 2015 Dec 18. PMID: 26708168.
- 28 Ravan JR, Chatterjee S, Singh P, Maikap D, Padhan P. Autoimmune Rheumatic Diseases Masquerading as Psychiatric Disorders: A Case Series. *Mediterr J Rheumatol.* 2021 Jun 30;32(2):164-167. doi: 10.31138/mjr.32.2.164. PMID: 34447914; PMCID: PMC8369283.
- 29 D'Acquisto F. Affective immunology: where emotions and the immune response converge. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017 Mar;19(1):9-19. doi: 10.31887/DCNS.2017.19.1/fdacquisto. PMID: 28566943; PMCID: PMC5442367.
- 30 Berk LS., Felten DL., Tan SA., Bittman BB., Westengard J. Modulation of neuroimmune parameters during the eustress of humor-associated mirthful laughter. *Altern Ther Health Med.* 2001;7(2):62-72-74-66.
- 31 Bennett MP., Zeller JM., Rosenberg L., McCann J. The effect of mirthful laughter on stress and natural killer cell activity. *Altern Ther Health Med.* 2003;9(2):38-45.
- 32 Corbett C., Armstrong MJ., Parker R., Webb K., Neuberger JM. Mental health disorders and solid-organ transplant recipients. *Transplantation.* 2013;96(7):593-600. doi: 10.1097/TP.0b013e31829584e0.
- 33 Antonio Damasio. *Il se viene alla mente. La costruzione del cervello cosciente.* Adelphi Edizioni. Milano . 2012
- 34 Atti del gruppo di lavoro dei didatti dell'istituto Franco Granone CIICS del 2-3 dicembre 2023. E.Casiglia, D.Croce, E.Facco, E. Foppiani, P.Granone, R.Iannini, A.Lapenta, G.Miroglio, M.Muo, M.Scaglione, M.Somma.
- 35 Franco Granone. *Trattato di Ipnosi.* UTET. Torino. 1989
- 36 Wahbeh H, Haywood A, Kaufman K, Zwickey H. Mind-Body Medicine and Immune System Outcomes: A Systematic Review. *Open Complement Med J.* 2009;1:25-34. doi: 10.2174/1876391X00901010025. PMID: 23227136; PMCID: PMC3516431.
- 37 Trakhtenberg EC. The effects of guided imagery on the immune system: a critical review. *Int J Neurosci.* 2008 Jun;118(6):839-55. doi: 10.1080/00207450701792705. PMID: 18465428.
- 38 Gruzelier JH. A review of the impact of hypnosis, relaxation, guided imagery and individual differences on aspects of immunity and health. *Stress.* 2002 Jun;5(2):147-63. doi: 10.1080/10253890290027877. PMID: 12186693.
- 39 Gruzelier JH. Hypnosis from a neurobiological perspective: A review of evidence and applications to improve immune function. *Anales de psicología* 1999, vol . 15, n° 1, 111-132

- 40 Halley FM. Self-regulation of the immune system through biobehavioral strategies. *Biofeedback Self Regul.* 1991 Mar;16(1):55-74. doi: 10.1007/BF01000446. PMID: 2012827.
- 41 Hudacek KD. A review of the effects of hypnosis on the immune system in breast cancer patients: a brief communication. *Int J Clin Exp Hypn.* 2007 Oct;55(4):411-25. doi: 10.1080/00207140701506706. PMID: 17786658.
- 42 Zacharie, R., Hansen, J.B., Andersen, M., Jinqun, T., Petersen, K.S., Simonsen, C., Zachariae, C. and Thestrup-Pedersen, K. (1994) "Changes in cellular immune function after immune specific guided imagery and relaxation in high and low hypnotizable healthy subjects", *Psychother. Psychosom.* 61, 74–92.
- 43 Tausk F, Whitmore SE, et al. A pilot study of hypnosis in the treatment of patients with psoriasis. *Psychother Psychosom.* 1999;68(4):221–225. doi: 10.1159/000012336
- 44 Gruzelier, J.H., Levy, J., Williams, J.D. and Henderson, D. (2001b) "Selfhypnosis and exam stress: comparing immune and relaxation-related imagery for influences on immunity, health and mood", *Contem. Hyp.*18(2), 97–110.
- 45 Gruzelier, J.H., Rollin, M., Champion A.J., McCormack, S.M.G., Catalan, P., Henderson, D., Fox, P.A. and Barton, S.E. "Psychological predictors of efficacy of self-hypnosis imaging training on immune function and health with HSV-2", submitted.
- 46 Gruzelier, J.H., Smith, F., Nagy, A. and Henderson, D. (2001a) "Cellular and humoral immunity, mood and exam stress: the influences of selfhypnosis and personality predictors", *Int. J. Psychophysiol.* 41(3), 55–71.
- 47 Kovács ZA, Puskás LG, Juhász A, Rimanóczy A, Hackler L Jr, Kátay L, Gali Z, Vetró A, Janka Z, Kálmán J. Hypnosis upregulates the expression of immune-related genes in lymphocytes. *Psychother Psychosom.* 2008;77(4):257-9. doi: 10.1159/000128165. Epub 2008 Apr 25. PMID: 18443392.
- 48 Bakke AC, Purtzer MZ, Newton P. The effect of hypnotic-guided imagery on psychological well-being and immune function in patients with prior breast cancer. *J Psychosom Res.* 2002 Dec;53(6):1131-7. doi: 10.1016/s0022-3999(02)00409-9. PMID: 12479996.
- 49 Wood et al., Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, Atkinson C, Glaser R. Hypnosis as a modulator of cellular immune dysregulation during acute stress. *J Consult Clin Psychol.* 2001 Aug;69(4):674-82. doi: 10.1037//0022-006x.69.4.674. PMID: 11550733.
- 50 Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, Atkinson C, Glaser R. Hypnosis as a modulator of cellular immune dysregulation during acute stress. *J Consult Clin Psychol.* 2001 Aug;69(4):674-82. doi: 10.1037//0022-006x.69.4.674. PMID: 11550733.
- 51 Patricia Ruzyla-Smith Ph.D., A.B.P.P. , Arreed Barabasz , Marianne Barabasz & Dennis Warner (1995) Effects of Hypnosis on the Immune Response: B Cells, T-Cells, Helper and Suppressor Cells, *American Journal of Clinical Hypnosis*, 38:2, 71-79, DOI: 10.1080/00029157.1995.10403185

- 52 Whitehouse WG, Dinges DF, Orne EC, Keller SE, Bates BL, Bauer NK, Morahan P, Haupt BA, Carlin MM, Bloom PB, Zaugg L, Orne MT. Psychosocial and immune effects of self-hypnosis training for stress management throughout the first semester of medical school. *Psychosom Med*. 1996 May-Jun;58(3):249-63. doi: 10.1097/00006842-199605000-00009. PMID: 8771625.
- 53 Donaldson VW. A clinical study of visualization on depressed white blood cell count in medical patients. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2000 Jun;25(2):117-28. doi: 10.1023/a:1009518925859. PMID: 10932336.
- 54 Rider MS, Achterberg J. Effect of music-assisted imagery on neutrophils and lymphocytes. *Biofeedback Self Regul*. 1989 Sep;14(3):247-57. doi: 10.1007/BF01000097. PMID: 2597714.
- 55 Rider MS, Achterberg J, Lawlis GF, Goven A, Toledo R, Butler JR. Effect of immune system imagery on secretory IgA. *Biofeedback Self Regul*. 1990 Dec;15(4):317-33. doi: 10.1007/BF01000026. PMID: 2125839.
- 56 Tušak M, Lapoša A. Treatment of plantar warts using medical hypnosis: a case report. *Am J Clin Hypn*. 2025 Jun;67(2):152-163. doi: 10.1080/00029157.2024.2423294. Epub 2024 Nov 27. PMID: 39602219.
- 57 Willemsen R, Vanderlinden J. Hypnotic approaches for alopecia areata. *Int J Clin Exp Hypn*. 2008 Jul;56(3):318-33. doi: 10.1080/00207140802041942. PMID: 18569142.
- 58 Locke SE, Ransil BJ, Covino NA, Toczydlowski J, Lohse CM, Dvorak HF, Arndt KA, Frankel FH. Failure of hypnotic suggestion to alter immune response to delayed-type hypersensitivity antigens. *Ann N Y Acad Sci*. 1987;496:745-9. doi: 10.1111/j.1749-6632.1987.tb35841.x. PMID: 3475000
- 59 Stewart AC, Thomas SE, et al. Hypnotherapy as a treatment for atopic dermatitis in adults and children. *Br J Dermatol*. 1995;132(5):778-783. doi: 10.1111/j.1365-2133.1995.tb00726.x
- 60 Tausk F, Whitmore SE, et al. A pilot study of hypnosis in the treatment of patients with psoriasis. *Psychother Psychosom*. 1999;68(4):221-225. doi: 10.1159/000012336
- 61 Abela MB. Hypnotherapy for crohn's disease. A promising complementary/alternative therapy. *Integr Med*. 2000 Mar 21;2(2):127-131. doi: 10.1016/s1096-2190(00)00005-6. PMID: 10882886.
- 62 Moser G. The role of hypnotherapy for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Aug;8(6):601-6. doi: 10.1586/17474124.2014.917955. Epub 2014 May 12. PMID: 24819701
- 63 Keefer L, Taft TH, Kiebles JL, Martinovich Z, Barrett TA, Palsson OS. Gut-directed hypnotherapy significantly augments clinical remission in quiescent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Oct;38(7):761-71. doi: 10.1111/apt.12449. Epub 2013 Aug 19. PMID: 23957526; PMCID: PMC4271841
- 64 Szigethy E. Hypnotherapy for Inflammatory Bowel Disease Across the Lifespan. *Am J Clin Hypn*. 2015 Jul;58(1):81-99. doi: 10.1080/00029157.2015.1040112. PMID: 26046718)

- 65 Senders A, Wahbeh H, Spain R, Shinto L. Mind-body medicine for multiple sclerosis: a systematic review. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:567324. doi: 10.1155/2012/567324. Epub 2012 Nov 22. PMID: 23227313; PMCID: PMC3512214
- 66 Moshe S. Torem (2007) Mind-Body Hypnotic Imagery in the Treatment of Auto-Immune Disorders, *American Journal of Clinical Hypnosis*, 50:2, 157-170, DOI: 10.1080/00029157.2007.10401612
- 67 Gül A, Hajeer AH, Worthington J, Barrett JH, Ollier WE, Silman AJ. Evidence for linkage of the HLA-B locus in Behçet's disease, obtained using the transmission disequilibrium test. *Arthritis Rheum.* 2001 Jan;44(1):239-40. doi: 10.1002/1529-0131(200101)44:1<239::AID-ANR31>3.0.CO;2-X. PMID: 11212166.
- 68 Talarico, R., Palagini, L., d'Ascanio, A. et al. Epidemiology and Management of Neuropsychiatric Disorders in Behçet's Syndrome. *CNS Drugs* 29, 189–196 (2015). <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0228-0>
- 69 Urbain F, Hardy-Léger I, Adebs-Nasser G, de Menthon M, Pivert C, Mausoléo A, Laparra A, Lerolle N, Domnariu PA, Lambotte O, Denier C, Goujard C, Castro-Gordon A, Noel N. Psychiatric Symptoms and Cognitive Disorders in Behçet's Disease: A Single-Center, Cross-Sectional Study. *J Clin Med.* 2023 Apr 27;12(9):3149. doi: 10.3390/jcm12093149. PMID: 37176589; PMCID: PMC10179639
- 70 Talarico Talarico R, Palagini L, Elefante E, Ferro F, Tani C, Gemignani A, Bombardieri S, Mosca M. Behçet's syndrome and psychiatric involvement: is it a primary or secondary feature of the disease? *Clin Exp Rheumatol.* 2018 Nov-Dec;36(6 Suppl 115):125-128. Epub 2018 Dec 13. PMID: 30582513.
- 71 Teixeira, C. E. G., Reis, F., dos Santos, M. P. S., Simões, M. F., Del Rio, A. P. T., Coimbra, I. B., ... Sachetto, Z. (2024). The burden of mental health issues in Behçet's disease: implications for patient quality of life. *Expert Review of Clinical Immunology*, 21(1), 103–111. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2024.2412771>
- 72 Psychotic Disorders in Behçet's Disease: Unraveling the Intricacies of Neuropsychiatric Manifestations: A Case Report. (2024). *European Journal of Medical and Health Sciences*, 6(3), 8-9. <https://doi.org/10.24018/ejmed.2024.6.3.2110>
- 73 Karlidag R, Unal S, Evereklioglu C, Sipahi B, Er H, Yologlu S. Stressful life events, anxiety, depression and coping mechanisms in patients with Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17(6):670–5.
- 74 Koptagel-Ilal G, Tuncer O, Enbiyaoglu I, Bayramoglu Z. A psychosomatic investigation of Behçet's disease. *Psychother Psychosom.* 1983;40:263–71