PERSPEKTYWY EKSPLORACJI MOLEKULARNO-GENOMOWYCH PODSTAW HIPNOZY TERAPEUTYCZNEJ PRZY POMOCY MIKROMACIERZY DNA

AUTORZY: ERNEST L. ROSSI

TYTUŁ ORYGINAŁU: PROSPECTS FOR EXPLORING THE MOLECULAR-GENOMIC FOUNDATIONS OF THERAPEUTIC HYPNOSIS WITH DNA MICROARRAYS

ŹRÓDŁO: AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL HYPNOSIS 48:2-3, OCTOBER 2005/JANUARY 2006

TŁUMACZENIE: JAN DYBA

KOREKTA: MARZENA ŻUREK

© COPYRIGHT 2005 ERNEST L. ROSSI
© COPYRIGHT FOR POLISH TRANSLATION AND EDITION BY THE PSYCHO-SOCIAL GENOMIC & CONSCIOUSNESS RESEARCH INSTITUTE OF MALOPOLSKA

KRAKÓW 2021

Małopolski Instytut Genomiki Psychospołecznej i Badań nad Świadomością

Małopolski Instytut Genomiki Psychospołecznej i Badań nad Świadomością został powołany w celu propagowania i rozwijania myśli i podejścia terapeutycznego doktora Ernesta L. Rossiego w Polsce. W 2014 roku został przez niego zatwierdzony.

Więcej informacji na stronie hipnozakliniczna.pl

Ernest L. Rossi

PERSPEKTYWY EKSPLORACJI MOLEKULARNO-GENOMOWYCH PODSTAW HIPNOZY TERAPEUTYCZNEJ PRZY POMOCY MIKROMACIERZY DNA

Nowa perspektywa na to, jak hipnoza terapeutyczna i neuronauka mogą być zintegrowane na molekularno-genomowym poziomie, jest przedstawiona w formie instrukcji prowadzenia podstawowych badań i zastosowań klinicznych. Aktualizacja oryginalnej formuły biologii molekularnej Watsona i Cricka została zaproponowana, aby zilustrować sposób, w jaki doświadczenia psychospołeczne modulują ekspresję genu, syntezę białek oraz plastyczność mózgu w trakcie reaktywacji śladu pamięciowego w celu reorganizacji sieci neuronalnych kodujących strach, stres i objawy traumy. Użyto przykładów literatury naukowej z zakresu mikromacierzy DNA do poszukiwania, w jaki sposób ta nowa technologia mogłaby zintegrować hipnozę terapeutyczną, neuronaukę i psychospołeczną genomikę jako nową podstawę medycyny opartej na relacji ciało–umysł. Badacze i klinicyści w obszarze hipnozy terapeutycznej muszą połączyć siły ze współpracownikami z dziedzin neuronauki i biologii molekularnej, korzystających z technologii mikromacierzy DNA. Zaleca się, aby przyszłe skale podatności hipnotycznej obejmowały dane dotyczące ekspresji genów w celu uwzględnienia koncepcji „urzeczywistnionej imaginacji" oraz „umiejętności ideo-plastycznej" na poziomie molekularno-genomowym, jak również na psychologicznym i behawioralnym poziomie reakcji ideomotorycznych i ideosensorycznych, które są obecnie badane.

SŁOWA KLUCZOWE

Zależna od aktywności ekspresja genu, plastyczność mózgu, mikromacierze DNA, teoria reaktywacji śladu pamięciowego, medycyna oparta na relacji ciało–umysł, molekularno-genomowe, neuronauka, psychofizjologia, psychospołeczna genomika, stres, hipnoza terapeutyczna, trauma.

WPROWADZENIE: MOLEKULARNO-GENOMOWE PERSPEKTYWY NA INTERAKCJĘ POMIĘDZY UMYSŁEM A CIAŁEM W HIPNOZIE TERAPEUTYCZNEJ

Ostatnie refleksje Teodora Sarbina (2005) na temat nierozstrzygniętych kwestii w hipnozie sugerują „poszerzenie zakresu" poszukiwań eksperymentalnych, aby zbadać, jak ludzie wykorzystują *urzeczywistnioną imaginację „jakby"* do modulowania swoich psychofizjologicznych i psychosomatycznych reakcji. Niniejszy artykuł wychodzi z założenia, że do pełnego zrozumienia koncepcji urzeczywistnionej imaginacji Sarbina potrzeba nowej molekularno-genomowej perspektywy interakcji na linii ciało–umysł w hipnozie terapeutycznej i neuronauce (Raz i Shapiro, 2002; Rossi, 1986/1993, 2002, 2004a, 2005a). Podejdziemy do tej nowej perspektywy, aktualizując oryginalną formułę biologii molekularnej Watsona i Cricka (1953a i b) o współczesne badania nad nową technologią mikromacierzy DNA, umożliwiającą badaczom ocenę stanów i zmian w ekspresji genu w komórkach i tkankach mózgu oraz ciała w zdrowiu, a także w chorobie. Mimo iż wiele z tych badań przeprowadzono na modelach zwierzęcych, niniejszy artykuł dokonuje przeglądu modeli badawczych tego, w jaki sposób ta nowa technologia mogłaby być zastosowana do fundamentalnych badań nad klinicznymi zastosowaniami hipnozy terapeutycznej.

NEURONAUKOWA AKTUALIZACJA ORYGINALNEJ FORMUŁY BIOLOGII MOLEKULARNEJ AUTORSTWA WATSONA I CRICKA

Oryginalna formuła biologii molekularnej Watsona i Cricka (1953a i b), za którą otrzymali Nagrodę Nobla, została przedstawiona na rycinie 1. Rycina 1a ukazuje, jak (1) linearna *sekwencja* nukleotydów w genach funkcjonuje jako kod informacji biologicznej, który (2) generuje trójwymiarową *strukturę* białek, która (3) następnie *funkcjonuje* w ramach fizjologicznych procesów mózgu i ciała.

W pierwotnym sformułowaniu Watsona i Cricka nie było miejsca na doświadczenia psychospołeczne. Od tamtego czasu jednak neuronauka opisała, w jaki sposób psychospołeczne doświadczenia nowości (Eriksson i in., 1998), wzbogacania psychospołecznego (Kempermann, Kuhn i Gage, 1997), mentalnych i fizycznych ćwiczeń (Van Praag i in., 2002) mogą wzbudzać ekspresję genów (genomikę), syntezę białek (proteomikę) oraz plastyczność mózgu, tak aby modulować psychofizjologiczne funkcje mózgu i ciała. Są to wszystko przykłady psychospołecznej genomiki: modulacji ekspresji genu przez istotne doświadczenia psychospołeczne, oraz aktywności behawioralne, które mogą być oszacowane przy pomocy mikromacierzy DNA.

Badania takie są empiryczną podstawą do dodania psychospołecznej genomiki umysłu i poznania (subiektywnych doświadczeń świadomości, takich jak odczucia, percepcje, emocje, stres itd.) do oryginalnej *linearnej* formuły biologii molekularnej Watsona i Cricka, przedstawionej na rycinie 1a. Rycina 1b aktualizuje linearną formułę molekularnej biologii przy pomocy *cyrkularnej*, opartej na relacji ciało–umysł pętli zwrotnej psychospołecznej genomiki (Rossi, 2002, 2003a, 2004a, 2005a). Odgórne podejścia aktualnej neuronauki dokumentują, jak behawioralne i psychospołeczne stany podwyższonego pobudzenia i spoczynku w momentach traumy, stresu, snu REM, pamięci, uczenia się, pracy twórczej itd. mogą modulować ekspresję genu, plastyczność mózgu i leczenie oparte na relacji ciało–umysł w hipnozie terapeutycznej, co teraz zgłębimy bardziej szczegółowo.

Rycina 1a. Linearny dogmat biologii molekularnej Watsona i Cricka z 1953 roku, bez widocznej roli świadomości i doświadczenia psychologicznego.

Rycina 1b. Psychospołeczno-genomowa cyrkularna pętla komunikacji na linii ciało–umysł Rossiego.

(1) Doświadczenia psychologiczne umysłu, poznania, stresu itd. mogą modulować (2) alternatywny podział sekwencji ekspresji genu (genomika), (3) syntezy i struktury białek oraz (4) funkcje fizjologiczne mózgu i ciała. „Odgórne" doświadczenie psychospołecznej genomiki, jak przedstawiono po prawej stronie tego opartego na relacji ciało–umysł kręgu transdukcji informacji, jest równoważone przez bardziej zwyczajne podejście „oddolne" biologii molekularnej, genetyki behawioralnej, psychologii ewolucyjnej oraz socjobiologii, przedstawione po lewej stronie.

WYŁANIAJĄCE SIĘ MOLEKULARNO-GENOMOWE FUNDAMENTY NEURONAUKI HIPNOZY TERAPEUTYCZNEJ Z WYKORZYSTANIEM MIKROMACIERZY DNA

Eisen, Spellman, Brown i Botstein (1998) są pionierami w rozwoju nowej nauki i technologii mikromacierzy DNA, pozwalającej biologom molekularnym na ocenę ekspresji genu w dowolnym czasie w różnych warunkach fizjologicznych oraz stanach organizmu. Opisują oni, jak te molekularno-genomowe wzory mogą definiować stany organizmu w następujący sposób:

> Opisano system analizy skupień dla danych ogólnogenomowej ekspresji z hybrydyzacji mikromacierzy DNA, który wykorzystuje standardowe algorytmy statystyczne do porządkowania genów według podobieństwa we wzorach ekspresji genu. Rezultat jest przedstawiony graficznie i oddaje jednocześnie klasteryzację i będące jej podstawą dane dotyczące ekspresji w formie, która dla biologów jest intuicyjna (...) klasteryzacja danych dotyczących ekspresji genów efektywnie grupuje geny o podobnych poznanych funkcjach i podobne tendencje odnajdujemy w ludzkich danych. Dzięki temu wzory dostrzegane w eksperymentach dotyczących całościowej ekspresji genomu mogą być interpretowane jako wskazania statusu procesów komórkowych. Również koekspresja genów o zdefiniowanych funkcjach razem ze wstępnie scharakteryzowanymi lub nowymi genami może dostarczyć prostych sposobów na uzyskanie śladów prowadzących do funkcji wielu genów, o których informacje nie są aktualnie dostępne (s. 14863) (...) *funkcjonalna zgodność genów ulegających koekspresji dodaje biologicznego znaczenia szerokim wzorom widzianych w obrazach* [z danych mikromacierzy DNA] (...) *jest to pełna reprezentacja całej komórki (...) informację o stanie wielu procesów komórkowych można szybko wywnioskować poprzez połączenie i porównanie nowych eksperymentów z danymi tutaj zaprezentowanymi* (s. 14868, kursywa dodana).

Eisen z zespołem (1998) opisuje *„zgodność funkcjonalną genów ulegających koekspresji”* jako nową drogę definiowania oraz identyfikowania stanów i transformacji komórek, a także tkanek na poziomie molekularno-genomowym w trakcie rozwoju biologicznego, efektywności oraz aktywności w chorobie i zdrowiu. „Funkcjonalna zgodność ulegających koekspresji genów” oznacza, że istnieją rozpoznawalne wzory ekspresji genu, koordynujące funkcje fizjologiczne takie jak rytm bicia serca, trawienie, hormony, układ odpornościowy, plastyczność mózgu, aktywność behawioralną itd. Obecnie potrzeba fundamentalnych badań, aby określić czy możemy rozszerzyć rewolucję mikromacierzy DNA na dokumentowanie, w jaki sposób istotne stany psychospołeczne mogą modulować ekspresję genu, syntezę białek oraz plastyczność mózgu, co stanowi nowy, naukowy fundament hipnozy terapeutycznej (Erickson, 2006). Znaczenie badań z wykorzystaniem mikromacierzy DNA w hipnozie

terapeutycznej polega na tym, że mogą one umożliwić ocenę jakiegokolwiek wyjątkowego stanu psychologicznego jako „funkcjonalną zgodność ulegających współekspresji genów" wchodzących w kontakt z wyzwaniami naszego fizycznego i psychospołecznego środowiska (Erickson i Rossi, 2006a).

Badacze już wykorzystują mikromacierze DNA w celu scharakteryzowania wielu stanów psychologicznych oraz warunków, takich jak depresja (Evans i in., 2004), stres pourazowy (Segman i in., 2005), depresja, agresja i zabawne sytuacje społeczne (Panksepp, Moskal, Panksepp i Kroes, 2002). Wynika z tego, że funkcjonalna zgodność genów ulegających współekspresji, identyfikowana przy pomocy mikromacierzy DNA, może stać się nowym sposobem oceny zróżnicowanych stanów świadomości, zachowania, emocji, nastroju oraz ich zmian w hipnozie terapeutycznej, a może i w psychoterapii w ogóle. Kiedy badacze zaczną uwzględniać dane pozyskane przy pomocy mikromacierzy DNA w swoich analizach czynnikowych skal podatności hipnotycznej, być może będziemy w stanie przyporządkować profile ekspresji genu do profili podatności hipnotycznej. Podobnie kiedy badacze zaczną uwzględniać dane pozyskane przy pomocy mikromacierzy DNA przy standaryzacji testów osobowości i wywiadów klinicznych typu papier-ołówek, może będziemy mogli przypisać profile ekspresji genu do profili osobowości w ramach nowej nauki psychospołecznej genomiki stanów subiektywnych i psychoterapii w przyszłości.

Możliwość prowadzenia takich badań została zilustrowana na przykład przez Whitney z zespołem (2003), która pokazała, w jaki sposób indywidualność i zróżnicowanie we wzorach ekspresji genu w ludzkiej krwi może być rzetelnie zbadane przy pomocy technologii mikromacierzy DNA. Stopień, w którym natura i źródła zróżnicowania w ekspresji genu pomiędzy zdrowymi osobami stanowią fundamentalny, ale w dużej mierze niezbadany aspekt biologii człowieka i psychologii. Autorzy stwierdzają:

> *Przyszłe badania programów ekspresji genów u człowieka powiązanych z chorobą oraz ich potencjalne zastosowanie do wykrywania i diagnozy będzie zależeć od zrozumienia normalnego zróżnicowania wewnątrz i pomiędzy jednostkami w czasie, z wiekiem, ze względu na płeć oraz inne aspekty ludzkiego funkcjonowania* (s. 1896, kursywa dodana).

Oznacza to, że mikromacierze DNA mogą stać się bardziej wrażliwym, wszechstronnym i rzetelnym sposobem definiowania i pomiaru psychologicznych stanów świadomości, emocji, zachowania oraz plastyczności mózgu, jak również domniemanych wyjątkowych stanów w hipnozie terapeutycznej. Aktualne badania Lichtenberga, Bachner-Melman, Gritsenko i Ebsteina (2000), jak również Lichtenberga, Bachner-Melman, Ebsteina i Crawford (2004) udokumentowały przykładowo, że pewne wariacje genu COMT (katecholo-O-metylotransferazy) są

związane z hipnozą. Aby określić, czy gen COMT może być uchwycony w studiach ekspresji genu w ludzkiej krwi przy pomocy mikromacierzy DNA, niedawno sprawdziłem dane pozyskane przez Whitney z zespołem (2003) w GeneSpring (specjalistyczne oprogramowanie służącego do oceny ekspresji genu z danych pozyskanych z mikromacierzy DNA) i tutaj stwierdzam po raz pierwszy, że gen COMT uległ faktycznie ekspresji w ich próbkach. Ukazuje to, w jaki sposób dane uzyskane za pomocą mikromacierzy DNA mogą stać się znaczącym źródłem hipotez służących do oceny molekularno-genomowych fundamentów stanów psychofizjologicznych w ogóle oraz hipnozy terapeutycznej w szczególności.

PODWYŻSZONA EKSPRESJA GENU I AKTYWNOŚĆ NEURONALNA W LUDZKIM MÓZGU: IDEODYNAMICZNA HIPOTEZA HIPNOZY

Mikromacierze DNA oferują od niedawna gruntowny wgląd w molekularną genomikę ewolucji ludzkiego mózgu, poznania i zachowania, co Preuss, Cáceres, Oldham i Geschwind (2004) podsumowują w następujący sposób:

> Kilka ostatnich badań z wykorzystaniem mikromacierzy DNA porównuje wzory ekspresji genu u ludzi, szympansów i innych naczelnych w celu zidentyfikowania zmian ewolucyjnych odpowiadających za *szczególne charakterystyki poznawcze i behawioralne u ludzi. Studia te potwierdzają zaskakującą konkluzję, według której ewolucja ludzkiego mózgu obejmowała regulację w górę ekspresji genów w porównaniu z innymi naczelnymi, co może mieć znaczenie w rozumieniu fizjologii i funkcji korowej u ludzi.* Wyniki te wskazują, w jaki sposób metody genetyczne i genomowe mogą rzucić światło na podstawy ludzkiej neuronalnej i poznawczej specjalizacji oraz że posiadają ważne implikacje dla neuronauki, antropologii i medycyny (s. 850, kursywa dodana).

Ten molekularno-genomowy model ludzkiego poznania i zachowania odpowiada na podstawowe pytanie, w jaki sposób wyjaśnić różnicę między świadomością i zachowaniem u ludzi i naczelnych, kiedy oba podgatunki mają mniej więcej tę samą liczbę genów (~24,000), z których ponad 99,6% jest jednakowych. Cáceres z zespołem (2003) podsumowuje swoje badania w tym obszarze w następujący sposób:

> Niewiele wiadomo na temat tego, czym ludzki mózg różni się od mózgu naszych najbliższych krewnych. Aby zbadać podstawy genetyczne ludzkiej specjalizacji w organizacji mózgu i poznaniu, porównaliśmy profile ekspresji genu dla kory mózgowej człowieka, szympansa oraz makaka królewskiego przy użyciu kilku niezależnych technik. Zidentyfikowaliśmy 169 genów, które ujawniły różnice w ekspresji pomiędzy korą ludzi i szympansów; 91 z nich

Tabela 1: Zwięzła próbka genów kandydatów do oceny możliwej roli hipnozy terapeutycznej oraz powiązanych procesów psychoterapeutycznych w modulowaniu ekspresji genu, plastyczności mózgu i leczenia opartego na relacji ciało–umysł, przy pomocy technologii mikromacierzy DNA.

Hipnoza, absorpcja, osobowość i ekspresja genu		
COMT		Lichtenberg i in., 2000, 2004
THRA		Rossi, 2004a i c
Per 1		
Plastyczność mózgu w świadomości, pamięci, uczeniu się i zmianie zachowania		
c-fos, c-Jun, krox, NGFI-A i B		Bentivoglio i Grassi-Zucconi, 1999
CREB		Kandel, 2001
BNDF		Russo-Neustadt, 2001
CYP-17		Ridley, 1999
~100 genów wczesnej odpowiedzi		Rossi, 2002
Podwyższona ekspresja genu w korze u człowieka		
SYN47	DCTN1	Cáceres i in., 2003
MAP1B	CAMK2A	Preuss i in., 2004
IMPA1	RAB3GAP	
CDS2	ATP2B1	
KIF3A	USP14	
ASPM		Mekel-Bobrov, 2005
MCPH1		Evans, 2005
Odtwarzanie w rekonstrukcji strachu, stresu i wspomnień traumatycznych		
Zif-268		Ribeiro i in., 2002, 2004 Nader i in., 2000a i b
Ostry i przewlekły stres psychospołeczny		
Czynnik wzrostu neuronów (NGF)		Alfonso i in., 2004
Glikoproteina błonowa 6a (M6a)		
Pochodna CDC kinaza 1 (CLK-1)		
Białko G alfa q (GNAQ)		
Gen receptora zależnego CRE		Alejel i in., 2002
Acetylocholinoesteraza (AChE-S i AChE-R)		Soreq i Seidman, 2001
Psychoimmunologia		
Interleukina 1, 2, 1ß, Cox-2		Kiecolt-Glaser i in., 2001
p53		Chipuk i in., 2005; Vousden, 2005
p16, pRB		Campisi, 2005
Geny zegarowe oraz zależne od zachowania i stanu		
~100 genów powiązanych ze snem		Cirelli i in., 2004
CLOCK, Per1, BMAL		Rossi, 2004
Per2		Roshash i Takakashi, 2003
Relacje, zachowanie macierzyńskie i dotyk terapeutyczny		
Gen ODC		Schanberg, 1995
CYP-17		Ridley, 1999
Empatia, zaufanie i zbliżenie seksualne		
Gen oksytocyny		Witt, 1995; Kosfeld i in., 2005
Gen V1aR		Pennisi, 2005; Hammock i Young, 2005

> przypisano lineażowi człowieka, wykorzystując makaki jako grupę porównawczą. Co ciekawe, większość różnic pomiędzy mózgami ludzi i innych naczelnych polegała na regulacji w górę, gdzie około 90% genów ulegało mocniejszej ekspresji u ludzi. Z drugiej strony, porównując serca i wątroby ludzi oraz szympansów, liczba podwyższonych i obniżonych regulacji genów była prawie identyczna. *Nasze wyniki wskazują, że ludzki mózg cechuje wyraźny wzór ekspresji genu w porównaniu do innych naczelnych, z wyższym poziomem ekspresji dla wielu genów przynależących do szerokiej gamy klas funkcjonalnych. Podwyższona ekspresja tych genów może stanowić podstawę do rozległych modyfikacji fizjologii i funkcji mózgu u ludzi, jak również sugeruje, że ludzki mózg cechują podwyższone poziomy aktywności neuronalnej* (s. 13030, kursywa dodana).

Oznacza to, że mikromacierze DNA mogą być bardziej wrażliwymi, wszechstronnymi i rzetelnymi miarami stanów psychologicznych ludzkiej świadomości, emocji, zachowania, plastyczności mózgu oraz interakcji na linii ciało–umysł. Cáceres z zespołem (2003) nie rozpatruje konsekwencji swoich badań dla hipnozy terapeutycznej, ale ich molekularno-genomowy zarys podwyższonej aktywności neuronalnej w ludzkiej świadomości sugeruje taką możliwość. Tabela 1 wymienia geny wyszczególnione przez Cáceresa z zespołem (2003) oraz inne, jako kandydatów, które, jak przewiduję, będą zmieniać w pewnym stopniu same siebie, jak i wzory ekspresji genu w badaniach z wykorzystaniem mikromacierzy DNA nad molekularno-genomowymi fundamentami hipnozy terapeutycznej. Studia z wykorzystaniem mikromacierzy DNA nad zastosowaniami hipnozy terapeutycznej w pracy z problemami psychosomatycznymi mogłyby rozwikłać stulecia kontrowersji narosłych wokół teorii i praktyki hipnozy, przekonująco podsumowanych przez Weitzenhoffera (2001) w taki sposób:

> Moje dzisiejsze stanowisko (Weitzenhoffer, 2000) jest takie, że jakiekolwiek teoretyzowanie odnośnie hipnozy było oraz wciąż jest przedwczesne. Wciąż trzeba wykonać sporo pracy u podstaw, zanim będzie można osiągnąć coś owocnego. Dzisiaj mam niewiele teorii – jedynie kilka hipotez niewystarczająco nawiązujących do dostatecznie dobrze ugruntowanych faktów (s. 157).

Weitzenhoffer (2000) opisuje *hipotezę ideodynamicznego działania* jako najbardziej zbliżoną do miana teorii „efektów hipnotycznych" w następujący sposób:

> Istnieje niewiele formuł odnoszących się do tego, czym jest proces sugestii, które można by nazwać teorią. Najbardziej akceptowana i wpływowa tak zwana teoria, wciąż pozostająca głównie hipotezą, znana jest pod nazwą *teorii ideodynamicznego działania* i często jest mylnie określana „teorią ideomotoryczną" oraz teorią hipnozy. Mówiąc wprost, odnosi się ona bezpośrednio jedynie do zasugerowanego zachowania. Nie ma ona nic

> wspólnego z hipnozą, choć oczywiście – niebezpośrednio ma. Ze wszystkich hipotez zaproponowanych odnośnie wywoływania efektów hipnotycznych (rozumianych jako efekty zasugerowane) jest tą, która najbardziej zbliża się do bycia teorią i zdecydowanie więcej badaczy na tym polu przypisuje się do niej niż do jakiejkolwiek innej hipotezy (s. 123).

Jaka jest natura działania w hipotezie ideodynamicznego działania sugestii opisanej tutaj przez Weitzenhoffera? Badania z wykorzystaniem mikromacierzy DNA prowadzone przez Preussa z zespołem (2004), Cáceresa z zespołem, jak i innych (Mikkelson i in., 2005) są spójne z historią hipnozy jako sposobu aktywowania i uwypuklania efektywności ludzkiego poznania, zachowania oraz leczenia z wykorzystaniem relacji ciało–umysł. Sugeruje to, że ocena efektywności hipnozy terapeutycznej z wykorzystaniem mikromacierzy DNA mogłaby być sposobem dopracowania hipotezy ideodynamicznego działania odnośnie hipnozy, poprzez badania nad zależną od aktywności ekspresją genu, plastycznością mózgu oraz psychofizjologią u ludzi. Dokładniej, mikromacierze DNA mogą umożliwić nam identyfikację zakresu, parametrów i ograniczeń efektywności hipnozy terapeutycznej w leczeniu opartym na relacji ciało–umysł z modulacją ekspresji genu i plastyczności mózgu w różnorakich odnogach psychofizjologii takich jak psychoendokrynologia i psychoimmunologia.

TRAUMA, STRES I WYZWANIA ŚRODOWISKOWE WYWOŁUJĄ ALTERNATYWNE ŁĄCZENIE GENÓW: REDUKCJA STRESU PRZY POMOCY HIPNOZY TERAPEUTYCZNEJ

Powszechne zastosowania hipnozy terapeutycznej w leczeniu traumy, stresu, stresu pourazowego (PTSD), wyzwań stawianych przez środowisko oraz psychospołecznych (np. problemy zawodowe, kłopoty w związku, fobie, stres egzaminacyjny, wyniki w sporcie itd.) wskazują, że istnieją głębokie psychobiologiczne powiązania pomiędzy stresem i jego redukcją przy pomocy hipnozy terapeutycznej na poziomie molekularno-genomowym. Jedno z najpowszechniejszych podejść do eksperymentalnego badania stresu u różnych organizmów modelowych, od drożdży po naczelnych, zostało opisane jako *indukowane stresem alternatywne łączenie genów*.

Philip Sharp, który w 1993 roku zdobył Nagrodę Nobla w dziedzinie fizjologii lub medycyny (Watson, 2005) za swój wkład w odkrycie łączenia genów, niedawno ogłosił, że 10% genów jest przedmiotem alternatywnego łączenia *sekwencji* kodu, dającej początek alternatywnym wzorom *struktur* białkowych oraz alternatywnym szlakom *funkcji* fizjologicznych (zilustrowane na rycinach 1a i 1b). Inne oszacowania sugerują, że ta liczba może dochodzić nawet do 40% (Rossi, 2005a). Obecnie wiemy, że geny nie funkcjonują w pojedynczej *sekwencji* DNA

na chromosomie, który koduje jedno białko. Raczej każdy gen istnieje w nieciągłym wzorcu wewnątrz chromosomu jako mieszanka „egzonów" kodujących części białka oraz „intronów", które nie kodują białek. Introny, pierwotnie nazywane „śmieciowym DNA" (zanim badania wykazały, że mają one funkcje adaptacyjne), najpierw muszą być wycięte i odseparowane od egzonów kodujących białka. Te egzony są następnie „składane" w celu transkrypcji genu w *sekwencję* kwasu rybonukleinowego transportera, który ulegnie translacji w białka regulujące funkcje fizjologiczne.

Badania z udziałem ludzi dostarczają najlepszych dowodów na to, jak stres psychospołeczny moduluje alternatywne składanie genu w celu uruchomienia procesów psychoimmunologii (Kiecolt-Glaser, Marucha, Atkinson i Glaser, 2001) oraz medycyny somatycznej w ogóle (Kaufer, Friedman, Seidman i Soreq, 1998; Soreq i Seidman, 2001). Ostry i przewlekły stres środowiskowy i/lub psychospołeczny może na przykład indukować serię zmian w splicingu genu acetylocholinoesterazy (AChE), wywołując zaburzenie stresu pourazowego (PTSD) oraz związanych z nim dysfunkcji w układzie ciało–umysł (Rossi, 2002, 2004a). Oznacza to, że stres psychospołeczny zmienia właściwie sposób, w który gen jest składany w celu zmiany jego *sekwencji*, tak aby wytworzyć *strukturę* alternatywnych białek i ich *funkcji fizjologicznych* (Stamm i in., 2005), jak pokazuje rycina 1b. Jest to funkcjonalna, ale tymczasowa zmiana w sposobie ekspresji kodu DNA genu AChE w celu modyfikacji struktury białka i funkcji fizjologicznych pod wpływem stresu. Nie jest to trwała zmiana w kodzie DNA (taka jak mutacja genu), która byłaby przekazywana genetycznie następnemu pokoleniu. Sternfeld z zespołem (2000) opisuje, jak wiele form alternatywnego splicingu genów wywołanego stresem, generuje zmiany w hipokampie w mózgu, co moduluje pamięć i uczenie się:

> Niedawno informowaliśmy o ogromnej indukcji unikatowej odmiany mRNA kodujących rzadki „odczytany" wariant acetylocholinoesterazy (AChE-R) w mózgach u myszy wystawionych na stres związany z wymuszonym pływaniem. AChE-R różni się od dominującego wariantu „synaptycznego", AChE-S składem C terminalnej sekwencji (...). W wycinkach mózgu z rejonu hipokampa, zaindukowane AChE-R zdawało się odgrywać rolę w ograniczaniu stanu podwyższonego pobudzenia neuronalnego, obserwowanego po ostrej stymulacji cholinergicznej. Niniejsza obserwacja sugeruje, że AChE-R zachowuje się jak modulator stresu w mózgach u ssaków (s. 8647).

Główne pętle zwrotne pomiędzy AChE-S (synaptycznym AChE) oraz AChE-R (odczytanym AChE) zostały nazwane „błędnym kołem stresu i reakcji acetylocholinoesterazy" (Kaufer, Friedman i Soreq, 1999). To tylko jeden ważny przykład tego, jak stres psychospołeczny może modulować cykliczną pętlę

transdukcji informacji pomiędzy doświadczeniami psychologicznymi, sekwencjami ekspresji genu, strukturami białek oraz ich funkcjami fizjologicznymi, jak przedstawiono na rycinie 1b.

AChE-S, główna normalna forma acetylocholinoesterazy, znajduje się w synapsie, gdzie reguluje klasyczną funkcję pobudzeniową neurotransmisji acetylocholiny pomiędzy neuronami w mózgu, pośrednicząc w doświadczeniach wizualnych, ruchowych i emocjonalnych w normalnych i wysoce wzbudzonych stanach świadomości, jak również w stanie snu REM oraz w połączeniach nerwowo-mięśniowych w ciele. AChE-R (R oznacza odczytany – ang. *read-through* – z uwagi na alternatywny sposób składania) gromadzi się w mózgu i we krwi w odpowiedzi na ostry stres psychologiczny oraz traumę, a także toksyny pochodzące ze środowiska. Te alternatywne formy składania genów w warunkach normalnych (AChE-S) i stresowych (AChE-R) przedstawiają wstępny cel dla eksploracji efektywności hipnozy terapeutycznej w redukcji stresu w PTSD oraz powiązanych dysfunkcjach na molekularno-genomowym poziomie przy pomocy mikromacierzy DNA.

ŚNIENIE I NEURONALNE ODTWARZANIE W REORGANIZACJI STRACHU, STRESU I TRAUMATYCZNYCH WSPOMNIEŃ: REAKTYWACJA ŚLADU PAMIĘCIOWEGO I TEORIA REKONSTRUKCJI W HIPNOZIE TERAPEUTYCZNEJ

Aktualne badania z dziedziny neuronauki dowodzą, że kiedy zwierzęta laboratoryjne doświadczają znaczącej *nowości, wzbogacenia środowiska oraz ćwiczeń* podczas stanu czuwania, *gen zif-268* ulega ekspresji w czasie fazy snu REM (Ribeiro i in., 2002; Ribeiro i in., 2004). *Zif-268* jest genem wczesnej odpowiedzi oraz genem zależnym od zachowania i stanu, powiązanym z wytwarzaniem białek i czynników wzrostu, które wzmacniają plastyczność mózgu, jak opisał Ribeiro z zespołem (2004):

> Odkrycie zależnej od doświadczenia reaktywacji mózgu zarówno podczas snu wolnofalowego, jak i snu REM doprowadziło do poglądu, że konsolidacja niedawno nabytych śladów pamięciowych wymaga neuronalnego odtwarzania w trakcie snu. W oparciu o nasze aktualne i poprzednie wyniki przypuszczamy, że dwa główne okresy snu odgrywają różne i dopełniające się role w konsolidacji pamięci: przypominanie pretranskrypcyjne podczas snu wolnofalowego i przechowywanie transkrypcyjne podczas snu REM (...). Podsumowując, *długotrwała rewerberacja podczas snu wolnofalowego, po której od razu następuje powiązana z plastycznością ekspresja genu w trakcie snu [śnienia] REM, może być wystarczająca do wyjaśnienia dobroczynnej roli snu* w konsolidacji nowych wspomnień (s. 126-135, kursywa dodana).

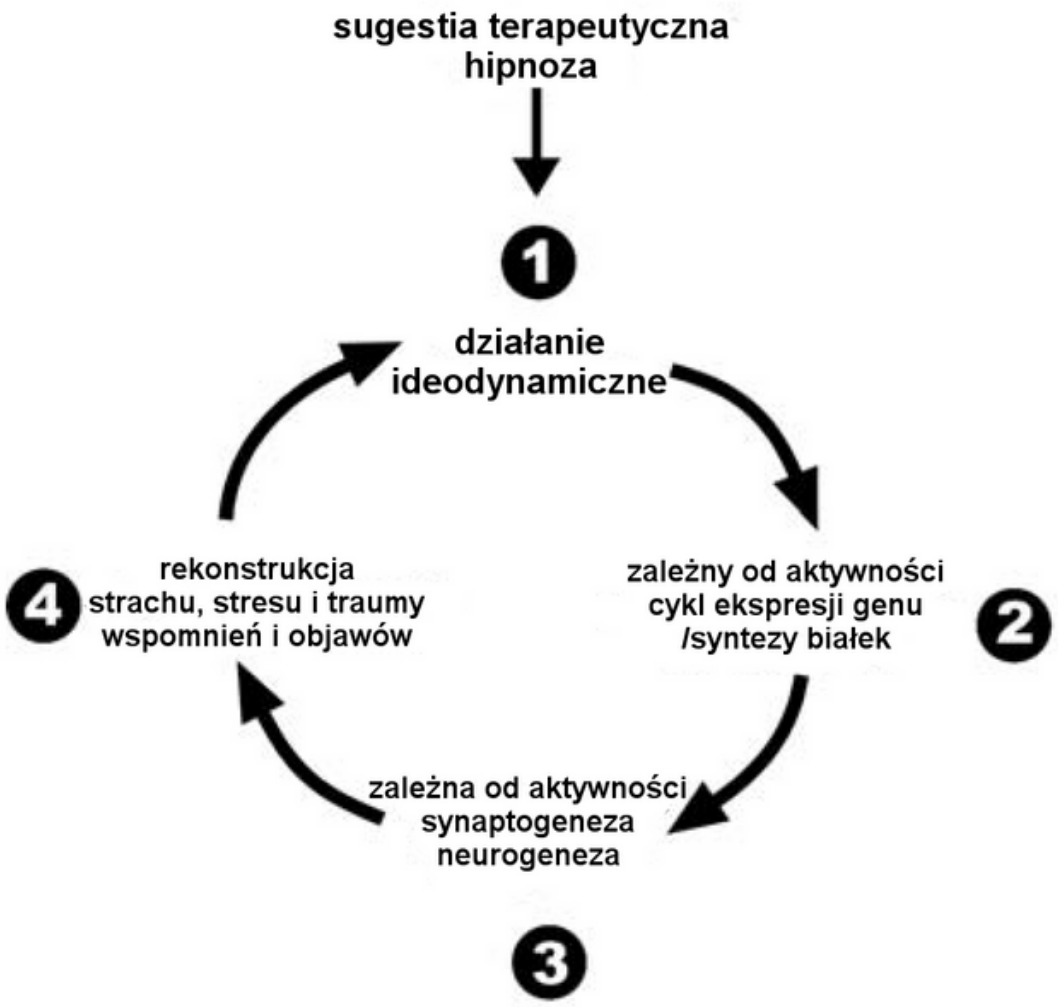
Niedawno nakreśliłem, jak taka „długotrwała rewerberacja podczas snu wolnofalowego, po której od razu następuje powiązana z plastycznością ekspresja genu w trakcie snu REM", może być ważnym procesem w reorganizacji strachu, stresu i wspomnień traumatycznych, jak również objawów przy pomocy terapeutycznej hipnozy (Rossi, 2005b). Badania neuronaukowe dokumentują, w jaki sposób klasyczny proces warunkowania strachu Pawłowa potrzebuje przypomnienia i reaktywacji warunkowanego wspomnienia przed wygaszeniem i/lub rekonstrukcją na poziomie ekspresji genu i syntezy białek. Nader, Schafe i Le Doux (2000a i b) podsumowują swoje badania w tej dziedzinie następującymi słowami:

> *Nasze dane wskazują, że skonsolidowane wspomnienia strachu po reaktywacji powracają do niestabilnego stanu, który wymaga de novo [ekspresji genu] i syntezy białek do rekonsolidacji.* Odkryć tych nie przewidują tradycyjne teorie konsolidacji pamięci (s. 723, kursywa dodana).

Takie badania mają istotne konsekwencje dla rozumienia kontrowersyjnej tradycji wykorzystywania hipnozy w celu wspierania przypominania wspomnień i ponownego przeżywania ich emocjonalnie. Przypuszczam, że wspólna psychoterapeutyczna praktyka intencjonalnego przypominania wspomnień traumatycznego doświadczenia, a następnie jego przewartościowania, jest dokładnie tym, co działo się w wielu już historycznych podejściach do reaktywacji traumatycznego wspomnienia i jego „mentalnej likwidacji" (oryginalne słowa Pierra Janeta, 1925/1976, s. 589) przy pomocy hipnozy terapeutycznej. Sugeruję, że ten zależny od aktywności proces reaktywowania strachu, stresu i traumatycznych wspomnień do ich rekonstrukcji na poziomie ekspresji genu, syntezy białek i plastyczności mózgu jest psychospołeczno-genomową istotą hipnozy terapeutycznej i psychoterapii (Rossi, 2002, 2004a, 2005a). Uogólniłem tę molekularno-genomową istotę sugestii terapeutycznej na proces twórczy w rytuałach kulturowych i humanistyce (Rossi, 2004d, 2005a, b i c, 2006). Wszystkie one zwykle ułatwiają wyraźne pobudzenie psychobiologiczne oraz ideodynamiczne przypominanie i odtwarzanie wspomnień w ramach terapeutycznej rekonstrukcji uczenia się i zachowania u ludzi. Może być to też sposób aktualizacji naszego rozumienia „neuro-psycho-fizjologicznego procesu" Ericksona w popularnych metaforach psychoterapeutycznych, takich jak „każde odtworzenie jest przewartościowaniem".

Rycina 2 jest zarysem tego, w jaki sposób hipoteza ideodynamicznego działania sugestii i hipnozy terapeutycznej wzbudza zależną od aktywności ekspresję genu/cykl syntezy białek i plastyczność mózgu w reaktywacji i rekonstrukcji traumatycznych wspomnień i objawów stresu w sposób spójny z opisem Ribeiro z zespołem (2002 oraz 2004) normalnego cyklu snu i śnienia, jak również z badaniami Nadera z zespołem (2000a i b) nad teorią reaktywacji i rekonstrukcji wspomnień i uczenia się w stanie czuwania.

Rycina 2. Psychospołeczno-genomowy model hipotezy ideodynamicznego działania w hipnozie terapeutycznej. Proponowana pętla zwrotna przepływu informacji bioinformatycznej między sugestią terapeutyczną, zależną od aktywności ekspresją genu/cyklem syntezy białek, plastycznością mózgu (synaptogenezą i neurogenezą) ilustruje teorię śladu pamięciowego i rekonstrukcji strachu, stresu oraz traumatycznych wspomnień, jak również objawów (Rossi, 2005b).

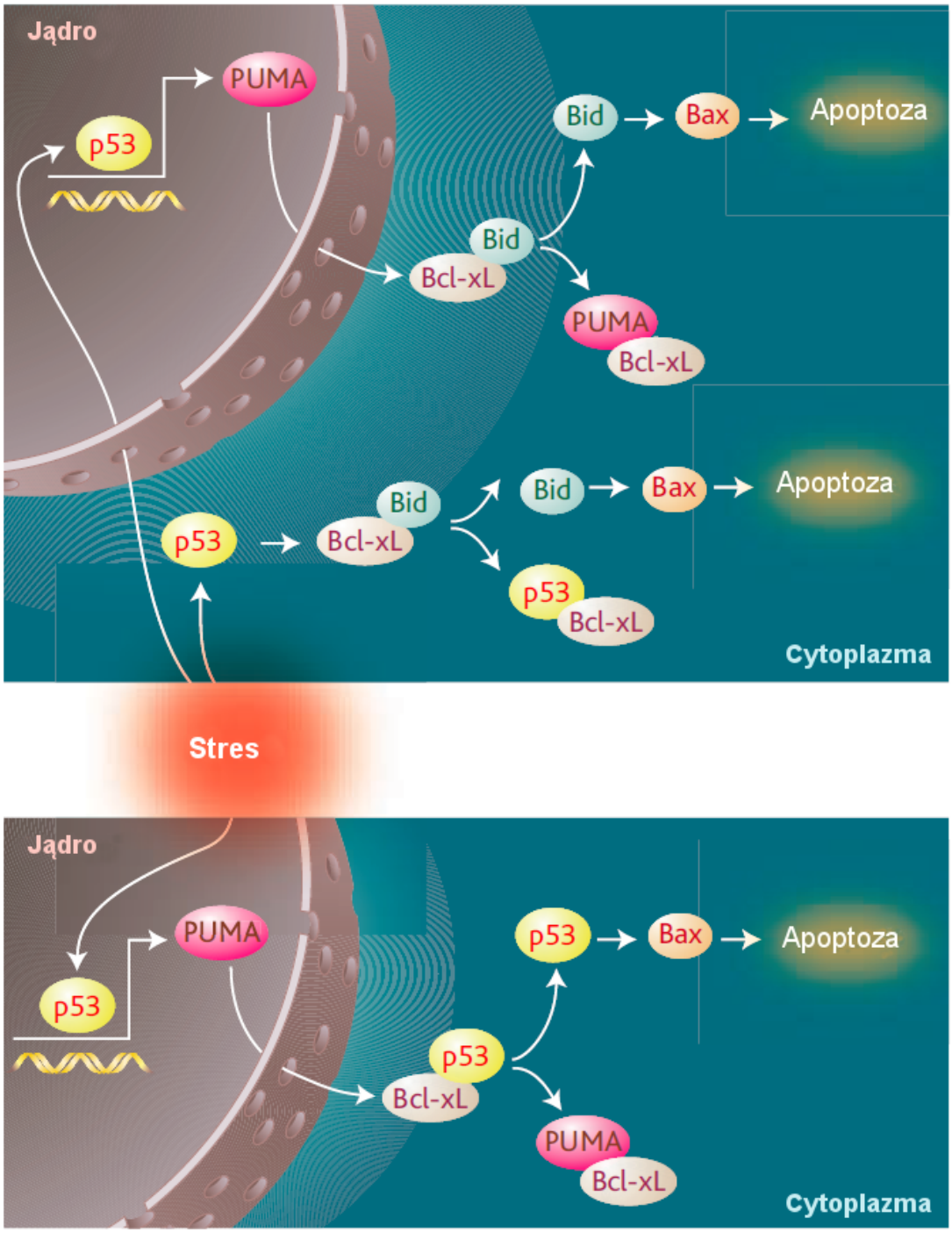


Rycina 3 przedstawia modele ostatecznego molekularno-genomowego źródła stresu i jego rozładowania w jądrze i cytoplazmie komórek w mózgu i ciele, opisane przez Vousden (2005) w następujący sposób:

> Mimo jego istotności w chronieniu nas przed nowotworami, specyficzne aktywności białka p53, które pozwalają mu funkcjonować w roli eliminatora guza, są trudne do pogodzenia. Artykuł Chipuka z zespołem [2005] obiecuje redukcję złożoności reakcji p53 na stres komórkowy poprzez połączenie dwóch pozornie oddzielnych aktywności p53 – jądrowej i cytoplazmatycznej – w jeden, zunifikowany model. Zdolność p53 do funkcjonowania jako czynnik transkrypcyjny jest ogólnie uznawana za jego główną fizjologiczną właściwość. Technologia grupowania ekspresji [DNA] ujawniła długą listę potencjalnych genów docelowych p53, z towarzyszącym problemem oddzielenia ziarna od plew. Analizy defektów komórkowych w niektórych genach docelowych p53 zidentyfikowały, że kilka z nich jest ważnymi mediatorami reakcji p53 (...). Łącząc to z przekonującymi dowodami, że zdolność funkcjonowania jako czynnik transkrypcyjny jest kluczowa dla antyneoplastycznej aktywności p53, kusi stwierdzenie, że *regulacja ekspresji genu jest kluczem do jego supresyjnych efektów w onkogenezie. (...) Pewna liczba badań ukazuje, że p53 przesuwa się do mitochondrium w reakcji na stres*, co sugeruje, że translokacja i wiązanie p53 do mitochondrialnego Bcl2 i Bcl-xL może dodatkowo uruchamiać apoptozę (...). Dostarczając eleganckiego wsparcia dla funkcji aktywatora p53, obserwacja ta nie wyklucza funkcji p53 jako czynnika umożliwiającego i wydaje się prawdopodobne, że koordynacja *funkcji jądrowych, cytoplazmatycznych i mitochondrialnych p53 przyczyni się do ostatecznej odpowiedzi na stres* (s. 1685-1686, kursywa dodana).

„Stres" zilustrowany na rycinie 3 jest gatunkowym „stresem oksydacyjnym na molekularno-genomowym poziomie komórki", jak to ogólnie opisują biologowie molekularni (Chipuk i in., 2005), którzy wykonali badania przedstawione na rycinie 3. Obecnie jednak wiadomo, że źródła „stresu oksydacyjnego" mogą być wywołane przez cokolwiek, od ekstremalnych temperatur, deprywacji jedzenia, fizycznych toksyn i urazów, aż po *stres psychologiczny* ujęty w badaniach klinicznych Selyego (1974), jak również bardziej współczesnych badaczy jak Kaufer z zespołem (1998, 1999), Soreq i Seidman (2001), Sternfeld z zespołem (2000), Stamm z zespołem (2005) i wielu innych. O ile stosuje się hipnozę do redukcji „stresu psychospołecznego", uzasadnione jest przypuszczenie, że hipnoza może być wykorzystywana do modulowania ostatecznego molekularno-genomowego źródła stresu. Zanim jednak dalsze badania tego nie potwierdzą, zostaje to jedynie hipotezą. Takie badania z wykorzystaniem mikromacierzy DNA mogłyby nakreślić metody, parametry i ograniczenia w użyciu hipnozy terapeutycznej w celu uzyskania dostępu i wzmocnienia leczenia opartego na linii ciało–umysł powiązanego ze złagodzeniem stresu na molekularno-genomowym poziomie. Sugeruje to głębszą potrzebę zrozumienia koncepcji i procesów wspólnych dla hipnozy terapeutycznej i neuronauki na molekularno-genomowym poziomie.

Rycina 3. Stres na molekularno-genomowym poziomie, który może mieć konsekwencje dla hipnozy terapeutycznej.
Stres aktywuje p53 jako czynnik transkrypcyjny w jądrze komórki w celu aktywacji ekspresji genów docelowych takich jak PUMA, które następnie przemieszczają się do cytoplazmy i mitochondriów, gdzie wchodzą w interakcje z antyapoptotycznymi członkami rodziny białek Bcl2. Mitochondria są dobrze poznane jako „fabryki energii" w komórce, które mogą być upośledzone przez stres, co prowadzi do doświadczeń i dysfunkcji często powiązanych ze „zmęczeniem" i syndromem stresu pourazowego (PTSD). Ilustracja przedrukowana za pozwoleniem z Vousden, 2005.



GŁĘBSZE ZROZUMIENIE KONCEPCJI PROCESÓW DZIELONYCH PRZEZ HIPNOZĘ TERAPEUTYCZNĄ I NEURONAUKĘ

Podczas gdy hipoteza ideodynamicznego działania w sugestii odegrała ważną rolę w rozwoju teorii hipnozy na przestrzeni ostatnich 100 lat, nie została zintegrowana z aktualnymi koncepcjami neuronauki i funkcjonalnymi molekularno-genomowymi fundamentami poznania i zachowania. Tutaj dla zilustrowania, przedstawiamy przykład tego, jak „umiejętność ideoplastyczna" wzmacniana przez hipnozę została opisana przez Wetterstranda (1902) ponad wiek temu, czyli znacznie wcześniej niż neuronauka zorganizowała się jako rozpoznawalna dyscyplina w połowie lat 70. XX w.:

> *Idea ideoplastyczna, teoria sugestywna, musi zostać wyjaśniona, jak i to – w jaki sposób możliwym jest zdominowanie i wyleczenie patologicznych warunków przez idee i wolę.* Należy im [pacjentom] powiedzieć, że nie będzie się na nich nakładać żadnych ograniczeń, że jedynie wskazuje się im drogę oraz że ich obecny stan zmieni się nie przez jakiekolwiek narzucenie czyjejś woli, ale w wyniku odpowiedniego wysiłku do pomocy z wykorzystaniem ich własnej woli. *Pomaga się im rozwinąć zdolność ideoplastyczną, przez którą rozumie się moc wpływania na stan fizyczny za pomocą idei*, jak na przykład wygenerowanie objawów cholery poprzez strach albo krwawiących śladów na rękach i stopach poprzez głęboką i długotrwałą kontemplację czy medytowanie nad ranami ukrzyżowanego Zbawcy (cytowane za: Tinterow, 1970, s. 534-535, kursywa dodana).

Nie uznając historycznej istotności hipnozy, neuronaukowcy odkrywają na nowo wiele zjawisk uprzednio ujętych jako *zdolność ideoplastyczna oraz hipoteza ideodynamicznego działania*. Nauronaukowcy nadają teraz tym zjawiskom hipnotycznym inne nazwy wywodzące się z aktualnych badań eksperymentalnych nad *zależną od aktywności ekspresją genu, zależną od zachowania i stanu ekspresją genu, zależną od doświadczenia ekspresją genu oraz opartą na aktywności rywalizacją w plastyczności mózgu* (Hua, Smear, Baier i Smith, 2005). Komunikacja pomiędzy dyscyplinami hipnozy terapeutycznej, neuronauki i psychospołecznej genomiki jest niewielka albo nie ma jej wcale (Rossi, 1986/1993, 2002, 2004a, 2005a, b i c, 2006). Tabela 2 jest intuicyjnym i heurystycznym pogrupowaniem wielu nachodzących na siebie koncepcji i terminów hipnozy historycznej i neuronauki, które mogą mieć wspólną molekularno-genomową podstawę.

Tabela 2: Lista konceptów i procesów współdzielonych przez hipnozę terapeutyczną i neuronaukę. Istnieje wiele sugestywnych połączeń, ale jedynie kilka zależności w skali jeden do jednego pomiędzy kolumnami hipnozy terapeutycznej i neuronauki.

Hipnoza Terapeutyczna	Neuronauka
Koncepcja stanu	
Stan specjalny	Funkcjonalna zgodność wspólnie ulegających ekspresji
Geny	
Trans	Zależna od doświadczenie ekspresja genów
Monoideizm	Zależna od stanu ekspresja genu
Indukcja hipnotyczna	
Skupiona uwaga, motywacja	Podwyższona aktywność neuronalna
Fascynacja, absorpcja	Nowość
Zachwyt, edukacja	Wzbogacenie, plastyczność mózgu
Myślenie i czucie	Plastycznośc mózgu, wzmocnienie neuronów
Szok, zaskoczenie	Pobudzenie, ćwiczenia
Hipnoza grupowa	Neurony lustrzane
Powtarzanie	Plastyczność mózgu
Dotyk, pasy Mesmera	Ekspresja genu ODC
Zjawiska hipnotyczne	
Amnezja, dysocjacja	Zależna od stanu pamięć i uczenie się
Automatyzmy itd.	Reaktywacja śladu pamięciowego
Wydobywanie wspomnień	Reaktywacja śladu pamięciowego
Sugestia posthipnotyczna	Neuronalne odtwarzanie off-line
Odgrywanie ról	Kreatywne odtwarzanie neuronalne
Relacje cało-umysł	
Zdolność ideo-plastyczna	Plastyczność mózgu
Aktywność ideodynamiczna	Zależna od aktywności ekspresja genu
Aktywność ideomotoryczna	Zależna od zachowania i stanu ekspresja genu
Urzeczywistnione wyobrażanie	Plastyczność mózgu
Neuro-psycho-fizjologia	Psychoimmunologia
Psychofizjologiczny	Psychoendokrynologia

PODSUMOWANIE: PERSPEKTYWY, IMPLIKACJE I REKOMENDACJE

Podobieństwo pomiędzy głównymi konceptami hipnozy terapeutycznej, neuronauki i psychospołecznej genomiki sugeruje istnienie doskonałych perspektyw do eksplorowania molekularno-genomowych podstaw hipnozy terapeutycznej przy pomocy mikromacierzy DNA. Mikromacierze DNA są nową technologią badawczą, która może umożliwić nam identyfikację zakresu, parametrów i ograniczeń efektywności hipnozy terapeutycznej w leczeniu opartym na relacji ciało–umysł przy pomocy zakresu, parametrów i ograniczeń doświadczeń psychospołecznych w modulowaniu ekspresji genów, plastyczności mózgu oraz psychofizjologii odnotowywanych w literaturze neuronaukowej. Badania z wykorzystaniem mikromacierzy DNA mogą oferować nowe podejście w definiowaniu i ocenie koncepcji specjalnego stanu w hipnozie, psychobiologii indukcji hipnotycznej, natury zjawisk hipnotycznych oraz molekularno-genomowych procesów stanowiących wspólny fundament hipnozy terapeutycznej i neuronauki.

Sugeruje to, że badacze i klinicyści stosujący hipnozę terapeutyczną muszą zacząć współpracować z badaczami z dziedziny neuronauki i biologii molekularnej, mających laboratoria, w których mogą przeprowadzić badania z wykorzystaniem mikromacierzy DNA. Przyszłe skale podatności hipnotycznej muszą uwzględniać dane DNA, aby włączyć koncept „urzeczywistnionej imaginacji" oraz „zdolności ideoplastycznej" na poziomie molekularno-genomowym, jak również na poziomie fenotypowym reakcji ideomotorycznych i ideosensorycznych, które są obecnie oceniane. Wraz z rozwojem takich narzędzi hipnoza terapeutyczna będzie mogła postępować zgodnie z wiodącym stanem neuronauki.

BIBLIOGRAFIA

Alejel, T. (2001). Effect of antidepressives and psychosocial stress on the Expression of a CRE dependent reportergene in the brain of transgener mice. Philipps University Theisi, Marburg. http://archiv.ub.uni-marburg.de/diss/z2002/0040.

Alfonso, J., Pollevick, G., van der Hart, M., Flügge, G., Fuchs, E., Frasch, A. (2004). Identification of genes regulated by chronic psychosocial stress and antidepressant treatment in the hippocampus. European Journal of Neuroscience, 19(3): 659-666.

Bentivoglio, M. & Grassi-Zucconi, G. (1999). Immediate early gene expression in sleep and wakefulness. In Lydic, R. & Baghdoyan, H. Handbook of behavioral state control: Cellular and molecular mechanisms. New York: CRC Press, 235-253.

Cáceres, M., Lachuer, J., Zapala, M., Redmond, J., Kudo, L., Geschwind, D., Lockhart, D., Preuss, T., & Barlow, C. (2003). Elevated gene expression levels distinguish human from non-human primate brains. Proceedings of the National Academy of Scientists, 100, 13030-13035.

Campisi, J. (2005). Suppressing cancer: The importance of being senescent. Science, 309, 886-887.

Chipuk, J., Bouchier-Hayes, L., Kuwana, T., Newmeyer, D., & Green, D. (2005). PUMA couples the nuclear and cytoplasmic proapoptotic function of p53, Science, 309, 1732-1735.

Cirelli, C., Gutierrez, C., & Tononi, G. (2004). Extensive and divergent effects of sleep and wakefulness on brain gene expression. Neuron, 41, 35-43.

Eisen, M., Spellman, P., Brown, P., & Botstein, D. (1998). Cluster analysis and display of genome-wide expression patterns. Proceedings of the National Academy of Science, 95, 14863-14868.

Erickson, M. (1948/2005). Hypnotic Psychotherapy. In Rossi, E., Erickson-Klein, R., & Rossi, K. (Eds.) The new collected papers of Milton H. Erickson. Phoenix: MHE Foundation Press.

Erickson, M. (In Press). (Rossi, E., Erickson-Klein, R., & Rossi, K., Eds.) The neuroscience edition of the complete works of Milton H. Erickson on therapeutic hypnosis, psychotherapy, and rehabilitation. In 8 volumes. Volume one: The nature of hypnosis . Phoenix, AZ: The Milton H. Erickson Foundation.

Eriksson, P., Perfilieva, E., Björk-Ericksson, T., Alborn, A., Nordborg, C., Peterson, D., & Gage, F. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. Nature Medicine, 4, 1313-1317.

Evans, S., Choudary, P., Neal, C., Li, J., Vawter, M.,Tomita, H., Lopez, J., Thompson, R. Meng, F., Stead, J., Walsh, D., Myers, R ., Bunney, W., Watson, S., Jones, E. & Akil, H. (2004). Dysregulation of the fibroblast growth factor system in major depression. Proceedings of the National Academy of Sciences, 101, 15506-15511.

Glaser, R., Lafuse, W., Bonneau, R., Atkinson, C., & Kiecolt-Glaser, J, (1993). Stressassociated modulation of proto-oncogene expression in human peripheral blood leukocytes. Behavioral Neuroscience, 107, 525-529.

Hammock, E. & Young, L. (2005). Microsatellite instability generates diversity in brain and sociobehavioral traits. Science, 308, 1630-1634.

Hua, J., Smear, M., Baier, H., & Smith, S. (2005). Regulation of axon growth in vivo by activity-based competition. Nature, 434, 1022-1026.

Janet, P. (1925/1976). Psychological healing: A historical and clinical study (2 volumes). (Paul, E. & Paul, C., Trans.). New York: Arno Press.

Kaufer, D., Friedman, A., Seidman, S., & Soreq, H. (1998). Acute stress facilitates longlasting changes in cholinergic gene expression. Nature, 393, 373-377.

Kaufer, D., Friedman, A., & Soreq, H. (1999). The vicious circle of stress and anticholinesterase responses. The Neuroscientist, 5(3), 1-9.

Kempermann, Kuhn, G., & Gage, F. (1997). More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. Nature, 386, 493-495.

Kiecolt-Glaser, J., Marucha, P., Atkinson, C. & Glaser, R. (2001). Hypnosis as a modulator of cellular immune dysregulation during acute stress. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 69, 674-682.

Kosfeld, M., Heinrichs, M., Zak, P., Fischbacher, U., & Fehr, E. (2005). Oxytocin increases trust in humans. Nature, 435, 673-676.

Lichtenberg, P., Bachner-Melman, R., Gritsenko, I., Ebstein, R. (2000). Exploratory association study between catechol-O-methyltransferase (COMT) high/low enzyme activity polymorphism and hypnotizability. American Journal Medical Genetics, 96, 771-774.

Lichtenberg, P., Bachner-Melman, R., Ebstein R., & Crawford., H. (2004). Hypnotic susceptibility: Multidimensional relationships with Cloninger's Tridimensional Personality Questionnaire, COMT polymorphisms, absorption, and attentional characteristics. International Journal Clinical of Experimental Hypnosis. 52, 47-72.

Mekel-Bobrov, N., Gilbert, S., Evans, P., Vallender, E., Anderson, J., Hudson, R., Tishkoff, S. & Lahn, B. (2005). Ongoing adaptive evolution of ASPM, a brain size determinant in Homo Sapiens. Science, 309, 1720-1722.

Mikkelsen, T. et al. (2005, The Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium). Initial sequence of the chimpanzee genome and comparison with the human genome. Nature, 437, 69-87.

Nader, K.. Schafe, G., & Le Doux, J. (2000a). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. Nature, 406, 722-726.

Nader, K., Schafe, G., & Le Doux, J. (2000b). The labile nature of consolidation theory. Nature Reviews: Neuroscience, 1, 216-219.

Panda, S., Hogenesch, J., & Kay, S. (2002a). Circadian rhythms from flies to humans. Nature, 417, 329-335.

Panksepp, J., Moskal, J., Panksepp, J., & Kroes, R. (2002). Comparative approaches in evolutionary psychology: Molecular neuroscience meets the mind. Neuroendocrinology Letters, 23, 105-115.

Pennisi, E. (2005). In voles, a little extra DNA makes for faithful mates. Science, 308, 1533.

Preuss T., Caceres M, Oldham M., & Geschwind, D. (2004). Human brain evolution: Insights from microarrays. Nature Reviews Genetics, 5:850-860.

Raz, A., & Shapiro, T. (2002). Hypnosis and neuroscience: A cross talk between clinical and cognitive research. Archives of General Psychiatry, 59, 85-90.

Ribeiro, S., Mello, C., Velho, T., Gardner, T., Jarvis, E., & Pavlides, C. (2002). Induction of hippocampal long-term potentiation during waking leads to increased extrahippocampal zif-268 expression during ensuing rapid-eye-movement sleep. Journal of Neuroscience, 22(24), 10914-10923.

Ribeiro, S., Gervasoni, D., Soares, E., Zhou, Y., Lin, S., Pantoja, J., Lavine, M., & Nicolelis, M. (2004). Long-lasting novelty-induced neuronal reverberation during slow-wave sleep in multiple forebrain areas. Public Library of Science, Biology. (PLoS), 2(1), 126-137.

Ridley, M. (1999). Genome: The autobiography of a species in 23 chapters. New York: HarperCollins.

Rosbash, M., & Takahashi, J. (2002). Circadian rhythms: the cancer connection. Nature, 420, 373-374.

Rossi, E. (1972/2000). Dreams and the growth of personality: Expanding awareness in psychotherapy. New York: Pergamon Press. Updated in the 3ed edition as Dreams, consciousness, and spirit. Phoenix, AZ: Zeig, Tucker, Theisen.

Rossi, E. (1986/1993). The psychobiology of mind-body healing: New concepts of therapeutic hypnosis. New York: W. W. Norton.

Rossi, E. (2002). The psychobiology of gene expression: Neuroscience and neurogenesis in therapeutic hypnosis and the healing arts. New York: W. W. Norton Professional Books.

Rossi, E. (2003a). The bioinformatics of psychosocial genomics in alternative and complementary medicine. Forschende Komplementarmedizine und Klassische Naturheilkunde [Research in Contemporary and Classical Medicine], 10, 143-150.

Rossi, E. (2003b). Gene expression, neurogenesis, and healing: Psychosocial genomics of therapeutic hypnosis. American Journal of Clinical Hypnosis. 45:3, 197-216.

Rossi, E. (2004a). A discourse with our genes: The neuroscience of therapeutic hypnosis and psychotherapy. Phoenix, AZ: Zeig, Tucker, Theisen.

Rossi, E. (2004b). Gene expression and brain plasticity in stroke rehabilitation: A personal memoir of mind-body healing dreams. American Journal of Clinical Hypnosis, 46:3, 215-227.

Rossi, E. (2004c). A bioinformatics approach to the psychosocial genomics of therapeutic hypnosis. Hypnos, 31, 15-21.

Rossi, E. (2004d). Art, beauty, and truth: The psychosocial genomics of consciousness, dreams, and brain growth in psychotherapy and mind-body healing. Annals of the American Psychotherapy Association, 7(3), 10-17.

Rossi, E. (2005a). (Laurent Carrer, Translator & Editor). Cinq essais de psychogénomique-Exploration d'une nouvelle démarche scientifique axée sur l'interaction entre l'esprit et la molécule [Five essays on psychosocial genomics: Exploration of a new scientific approach to the interaction between mind and molecule]. Encinitas, CA, USA: Trance-lations.

Rossi, E. (2005b). The memory trace reactivation and reconstruction theory of therapeutic hypnosis: The creative replaying of gene expression and brain plasticity in stroke rehabilitation. Hypnos,32, 5-16.

Rossi, E. (2005c). Einstein's eternal mystery of epistemology explained: The four stage creative process in art, science, myth, and psychotherapy. Annals of the American Psychotherapy Association, 8, 4-11.

Rossi, E. (2006). Exploring qualia as phenotypes of psychosocial gene ontology. In Erickson, M. & Rossi, E., Experiencing hypnosis: Therapeutic approaches to altered states. The neuroscience edition. Phoenix, AZ: The Milton H. Erickson Foundation.

Russo-Neustadt A, Ha T, Ramirez R, Kesslak J. (2001). Physical activity-antidepressant treatment combination: Impact on brain-derived neurotrophic factor and behavior in an animal model, Behavioral Brain Research,120, 87-95

Sarbin, T. (2005). Reflections on some unresolved issues in hypnosis. The International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis, 53, 119-134.

Schanberg, S. (1995). The genetic basis for touch effects. In T. Field (Ed.) Touch in early development. New York: Lawrence Erlbaum, 67-79.

Segman, R., Shefi, N., Goltser-Dubner, T., Friedman, N., Kaminski, N., & A Shalev, A. (2005). Peripheral blood mononuclear cell gene expression profiles identify emergent post-traumatic stress disorder among trauma survivors. Molecular Psychiatry, 10, 500-513.

Soreq, H. & Seidman, S. (2001). Acetylcholinesterase – new roles for an old actor. Nature Reviews: Neuroscience, 2, 294-302.

Stamm, S., Ben-Ari, S., Rsfslska, I., Tang, Y., Zhang, Z., Toiber, D., Thanara, T., & Soreq, H. (2005). Function of alternative splicing. Gene, 334, 1-20.

Sternfeld, M., Shoham, S., Klein, O., Flores-Flores, C., Evron, T., Idelson, G., Kitsberg, D., Patrick, J., & Soreq, H. (2000). Excess "read-through" acetylcholinesterase attenuates but the "synaptic" variant intensifies neurodeterioration correlates. Proceedings of the National Academy of Sciences, 97 , 8647-8652.

Storch, K., Lipan, O., Leykin, I., Viswanathan, N., Davis, F., Wong, W., & Weitz, C. (2002). Extensive and divergent circadian gene expression in liver and heart Nature, 417, 78 – 83.

Tinterow, M. (1970). Foundations of hypnosis . Springfield, IL: Thomas.

Ueda, H., Chen, W., Adachi, A., Wakamatsu, H., Hayashi, S., Takasugi, T., Nagano, M., Nakahama, K., Suzuki, Y., Sugano, S., Iino, M., Shigeyoshi, Y., & Hashimoto, S. (2002). A transcription factor response element for gene expression during circadian night. Nature, 418, 534 – 539.

Van Praag, H., Schinder, A., Christie, B., Toni, N., Palmer, T. & Gage, F. (2002). Functional neurogenesis in the adult hippocampus. Nature, 415 , 1030-1034.

Vousden, K. (2005). Apoptosis: p53 and PUMA: A deadly duo. Science, 309, 1685-1686.

Watson, C. (2005). Interview: Phillip Sharp discusses RNAi, Nobel Prizes and entrepreneurial science. Drug Discovery Today, 10, 7-10.

Watson, J. & Crick, F. (1953a). A structure for deoxyribose nucleic acid, Nature, 171, 737-738.

Watson, J. & Crick, F. (1953b). Genetical implications of the structure of deoxyribonucleic acid. Nature, 171, 964-967.

Weitzenhoffer, A. (2000). The practice of hypnotism. (2nd Ed.) New York: Wiley.

Weitzenhoffer, A. (2001). For the record: A commentary on the role of suggestion in hypnosis. American Journal of Clinical Hypnosis, 44, 155-157.

Wetterstrand, O., (1902). Hypnotism and its applications to practical medicine. New York: Putnam. (As quoted in Tinterow, 1970, pp. 534-535).

Whitney, A., Diehn, M., Popper, S., Alizadeh, A., Boldrick, J., Relman, D., & Brown, P. (2003). Individuality and variation in gene expression patterns in human blood. Proceedings of the National Academy of Sciences, 100, 1896-1901.

Witt, D. (1995). Oxytocin and rodent sociosexual responses: From behavior to gene expression. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 19:315-324.