

**ISTITUTO FRANCO GRANONE**  
**C.I.I.C.S.**  
**CENTRO ITALIANO DI IPNOSI CLINICO-SPERIMENTALE**  
**Fondatore: Prof. Franco Granone**

**CORSO BASE DI IPNOSI CLINICA E COMUNICAZIONE IPNOTICA**  
**Anno 2016**

**Confronto tra percezione della sensibilità termica  
in stato di veglia, durante trance ipnotica neutra  
e con suggestione di freddo e caldo  
mediante Quantitative Sensory Testing.**

**Candidato**

Dott. Gianluca Conversa

**Relatore**

Prof. Enrico Facco





A **Gian Antonio Da Prada**, eccelso collega, per la grande stima ripostami (reciproca) e per il suo desiderio di vedere concretizzato l'approccio ipnotico al paziente.

Senza la sua energica spinta questo studio probabilmente non sarebbe mai nato.

Questa tesi è dedicata a lui.

Ci incontreremo di nuovo per poter sorridere insieme dell'ironia della vita.

*Buon Viaggio.*



|                                                                        |               |
|------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>BACKGROUND .....</b>                                                | <b>5</b>      |
| Cenni di fisiologia e anatomia della sensibilità termodolorifica ..... | 5             |
| Ipnosi e sensibilità termodolorifica .....                             | 19            |
| <br><b>SCOPO DELLO STUDIO .....</b>                                    | <br><b>23</b> |
| <br><b>MATERIALI E METODI .....</b>                                    | <br><b>24</b> |
| Criteri di inclusione .....                                            | 24            |
| Soggetti.....                                                          | 24            |
| Procedura.....                                                         | 25            |
| Metodologia.....                                                       | 28            |
| QST .....                                                              | 28            |
| Test di Spiegel.....                                                   | 31            |
| Ipnosi .....                                                           | 34            |
| Analisi statistica .....                                               | 35            |
| <br><b>RISULTATI .....</b>                                             | <br><b>36</b> |
| <br><b>DISCUSSIONE .....</b>                                           | <br><b>50</b> |
| <br><b>LIMITI DELLO STUDIO .....</b>                                   | <br><b>56</b> |
| <br><b>CONCLUSIONI.....</b>                                            | <br><b>58</b> |
| <br><b>BIBLIOGRAFIA .....</b>                                          | <br><b>60</b> |



# BACKGROUND

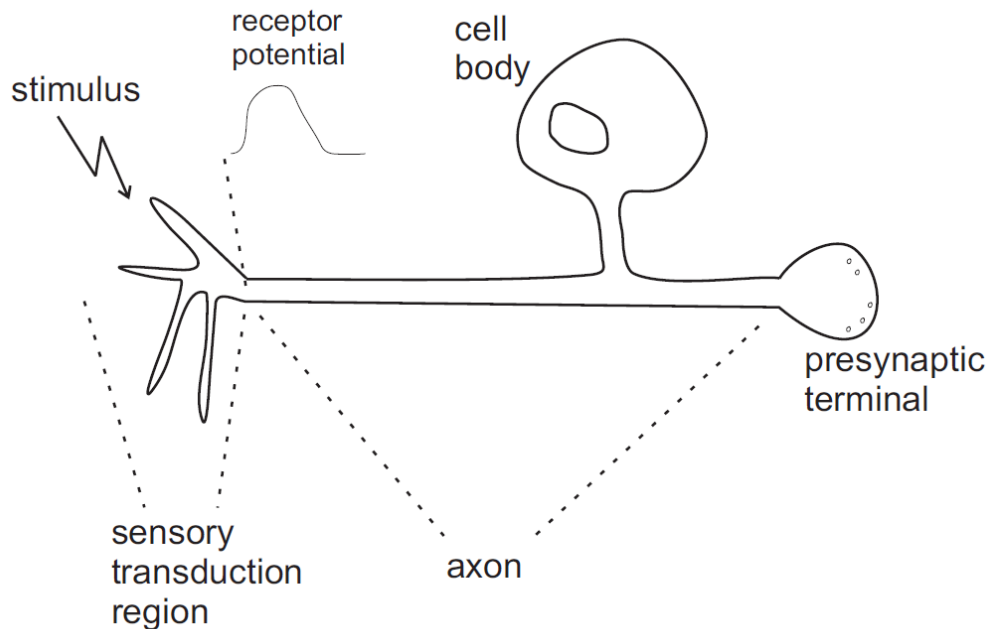
## Cenni di fisiologia e anatomia della sensibilità termodolorifica

La cute forma una barriera protettiva contro stimoli fisici, chimici e termici. Allo stesso tempo è un organo sensoriale che permette l'identificazione di stimoli che provengono dall'esterno, tra cui quelli termici. La sensibilità termica permette di agire sui meccanismi omeostatici (fisiologici e comportamentali) che mantengono il corpo ad una temperatura di lavoro ottimale, permette di individuare potenziali stimoli termici nocivi che attivano un'immediata risposta protettiva, oltre a distinguere diversi materiali attraverso il tatto (ad esempio metallo dal legno per la diversa temperatura)<sup>1</sup>.

La percezione della temperatura dell'ambiente che ci circonda è garantita da recettori della famiglia dei TRP (Transient Receptor Potentials, ognuno con un range specifico di temperatura per la quale si attiva) sulle terminazioni nervose libere presenti sulla cute.

I recettori sulle terminazioni libere trasmettono diverse informazioni: termiche, chimiche e meccaniche, che - una volta trasformate in impulso elettrico: trasduzione - sono veicolate principalmente attraverso le piccole fibre amieliniche di tipo C e quelle parzialmente mielinizzate di tipo A $\delta$ . In particolare i nocicettori polimodali delle fibre C trasmettono diverse informazioni di tipo chimico (ad esempio sono stimolati da sostanze prodotte in corso di flogosi, come le prostaglandine e le citochine), meccanico (ad esempio pressione) e termico (calore), mentre i nocicettori delle fibre A $\delta$  trasmettono il freddo e il dolore da caldo e da freddo se si supera la soglia che genera la sensazione dolorosa (nel caso del caldo se supera 43-45°C, in caso di freddo 5-10°C)<sup>1</sup>.





*Fig.1 Rappresentazione schematica del primo neurone sensitivo: in evidenza la regione dove avviene la trasduzione del segnale, che nel caso della sensibilità termodolorifica è situata nelle terminazioni nervose libere<sup>3</sup>.*

Le stesse fibre C e A $\delta$  infatti - in condizioni fisiologiche - veicolano le sensazioni dolorose solo se l'intensità di stimolo è idonea (cioè intensa). In particolare le fibre A $\delta$  sono quelle interessate nella first response, responsabili di proteggere l'organismo da eventi acuti.

Se si tocca inavvertitamente un oggetto rovente l'arto si retrae prima ancora che il messaggio venga processato a livello sovratentoriale (identificazione del pericolo): è questo un riflesso arcaico, provocato dalla scarica delle fibre A $\delta$  e generato da un arco diastaltico a livello midollare. Tale meccanismo è possibile grazie alla maggior velocità delle fibre A $\delta$  (5-30 metri al secondo) proprio perché dotate in parte di mielina. Il dolore trasmesso da queste fibre è di tipo puntorio.

Se lo stimolo è prolungato o - nell'esempio precedente - la mano non è stata tolta in tempo e il contatto ha generato una lesione, anche minima, insorge un dolore più sordo e continuo, classicamente urente: è lo stimolo veicolato dalle fibre C, più lente (0,2-3 metri al secondo) e caratteristiche del dolore subacuto e cronico<sup>1</sup>.

Tuttavia questa distinzione non è sempre clinicamente percepibile<sup>2-3</sup>.

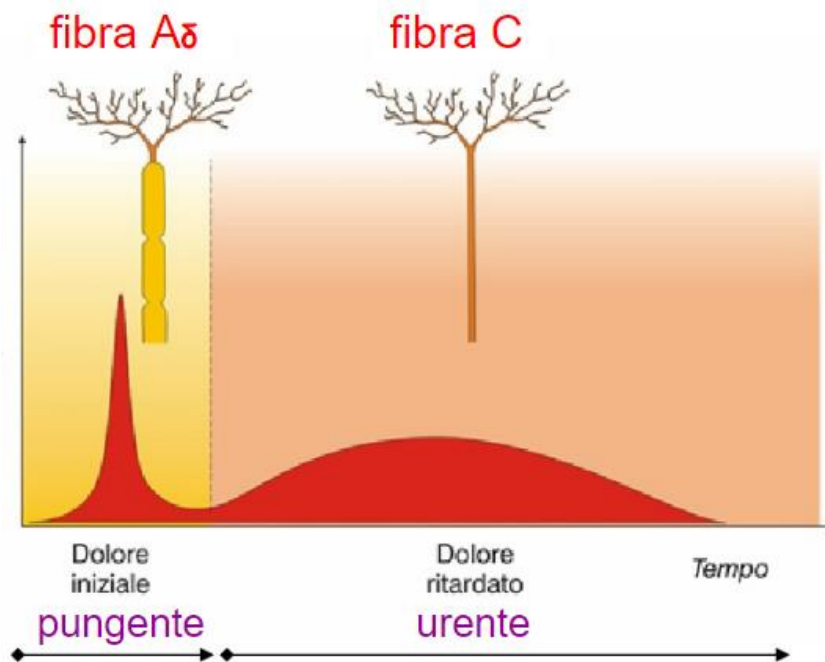


Fig.2 Grafico che illustra schematicamente la differenza temporale (asse delle X) e in termini di intensità (asse delle Y) tra le fibre parzialmente mielinizzate Aδ e quelle amieliniche C in caso di stimolo doloroso.

In caso di input persistente (ad esempio per flogosi) i nocicettori vanno incontro ad una sensibilizzazione (ipersensibilità nocicettoriale) tale per cui uno stimolo che normalmente non è doloroso lo diventa, fenomeno noto come allodinia primaria. In pratica la soglia oltre la quale lo stimolo diventa doloroso si abbassa, e questo permette il fenomeno dell'allodinia; se la soglia scende a livello minimo di attivazione del nocicettore il dolore diventa spontaneo. Oltre all'allodinia si verifica il fenomeno dell'iperalgesia, ovvero la percezione di maggior dolore per uno stimolo di per sé doloroso.

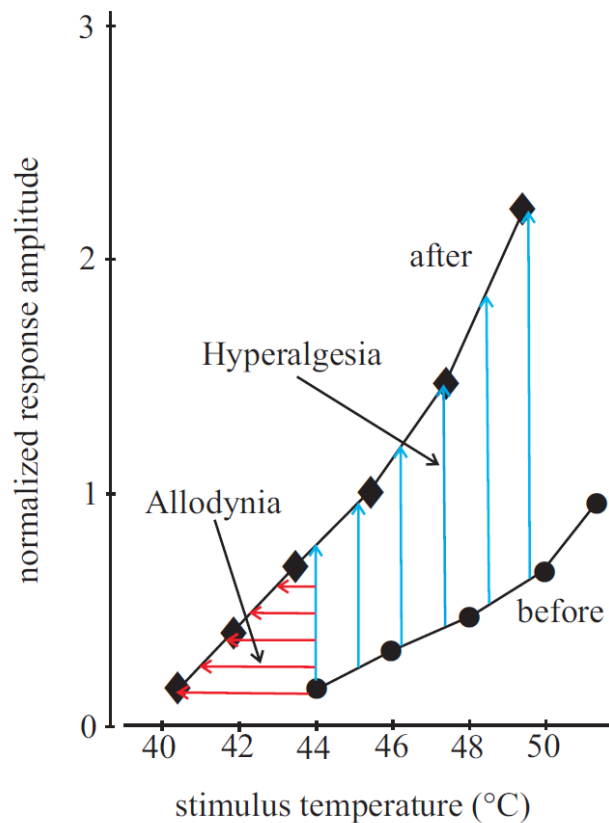


Fig. 3 Esempio dell'alterazione della sensibilità cutanea dopo un'ustione: le frecce in rosso indicano lo spostamento a sinistra della curva, ovvero la comparsa di dolore da caldo ad una temperatura che normalmente non provoca dolore (es. 40°C); le frecce in azzurro indicano lo spostamento verso l'alto della curva, ovvero la comparsa di un dolore più intenso di quello normalmente percepito a quella determinata temperatura<sup>3</sup>.

L'allodinia secondaria è determinata dal fenomeno della sensibilizzazione spinale (attivazione prolungata e conseguente sensibilizzazione dei WDRN: neuroni ad ampio spettro dinamico), evento praticamente costante a seguito di input continuo veicolato in prevalenza da fibre di tipo C: questa sensibilizzazione è responsabile dell'estensione del territorio di allodinia anche all'esterno dell'area sede di lesione primaria. Se il dito si è ustionato, dopo alcuni minuti si avverte dolore anche sfiorando la cute integra circostante.

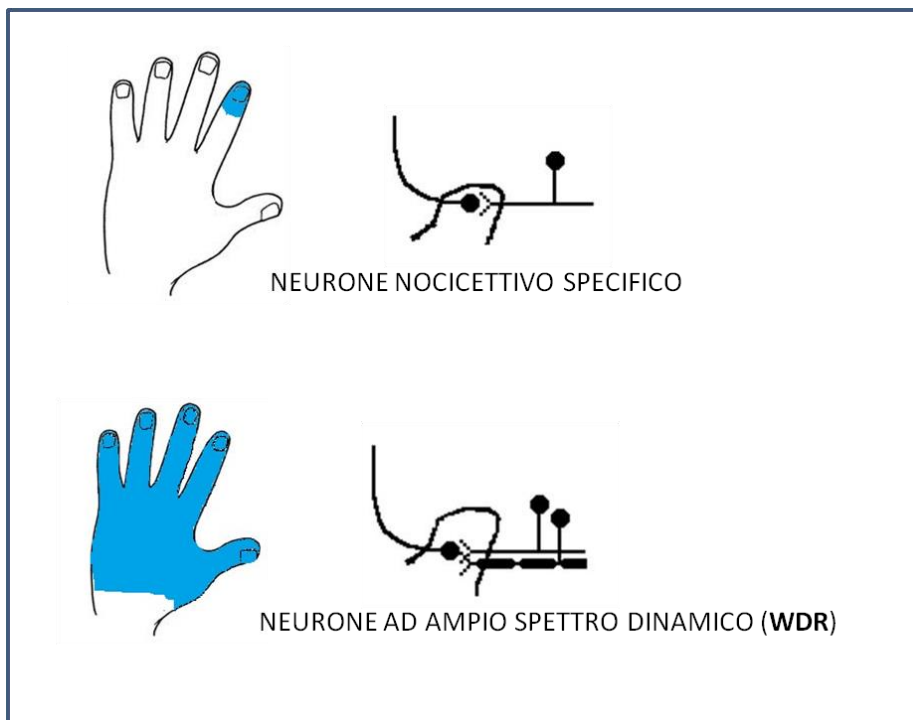


Fig.4 Schema semplificato dell'area in cui viene percepito il dolore dopo sensibilizzazione spinale: l'allodinia dinamico-meccanica si sviluppa in una regione molto più ampia rispetto alla lesione<sup>4</sup>.

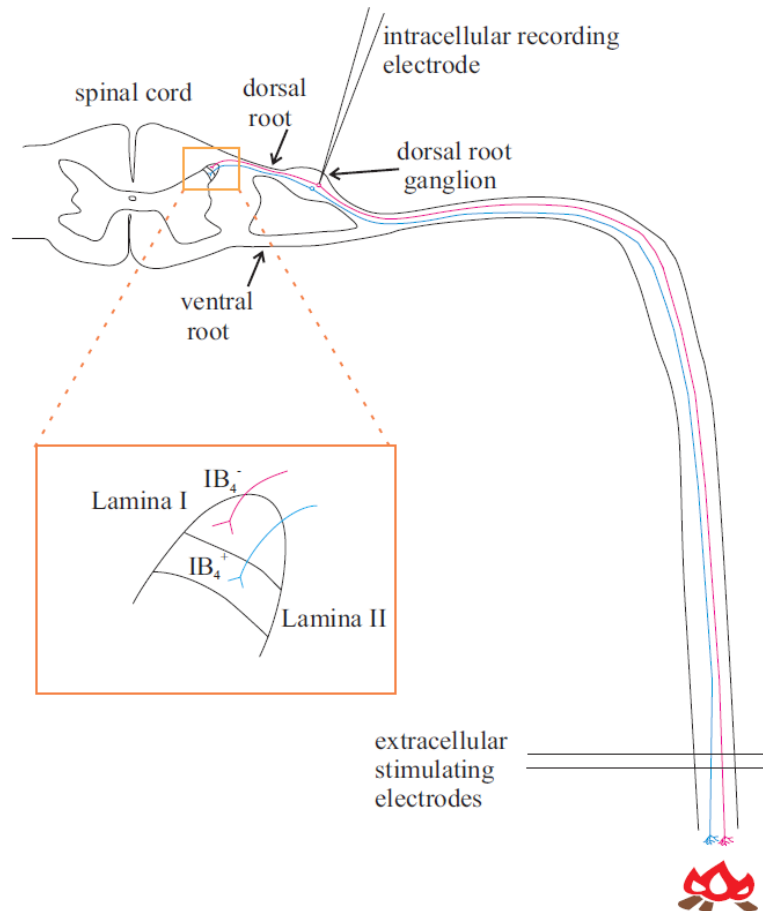
Allo stesso modo, se ci riferiamo alla sensibilità termica, il recettore può vedere la sua soglia ridotta in caso di sensibilizzazione: ad esempio un individuo che prende il sole in spiaggia senza protezione, il giorno dopo avvertirà dolore sulla cute nuovamente sottoposta ai raggi solari.

Se invece si sviluppa una lesione in un qualsiasi punto della via di conduzione somatosensoriale la lesione delle fibre nervose di piccolo calibro determina di solito una ridotta percezione della temperatura.

L'allodinia termica e la ridotta sensibilità termica possono essere misurate empiricamente mediante thermo-roller a temperatura preimpostata o tramite QST, che è lo strumento gold standard<sup>4,5</sup> per la valutazione della sensibilità termica (vedi poi).

Le fibre responsabili della sensibilità termodolorifica, il cui corpo cellulare è situato nel ganglio spinale, raggiungono attraverso la DREZ (dorsal root entry zone) le corna

dorsali del midollo spinale creando sinapsi a livello delle lamine I-V (I e II per le fibre C, I-V per le fibre A $\delta$ ).



*Fig.5 Schema che mostra il percorso delle fibre della sensibilità termolatorifica fino al loro ingresso dalla DREZ e le sinapsi che creano nelle prime lamine del midollo spinale.*

Da qui la trasmissione dell'impulso prosegue attraverso tre vie: il fascio neospinotalamico, il fascio paleospinotalamico e quello archispinotalamico. Questi fasci procedono separati ma non sono identificabili come entità anatomiche distinte nel midollo spinale dove, essendo le fibre che li costituiscono frammiste le une alle altre, conviene definirne l'insieme come “via spinotalamica”, che decorre prevalentemente nella parte anterolaterale del midollo. Tale via veicola le sensazioni omeostatiche (dolore, temperatura, prurito, fame, sete)<sup>58</sup> dell'organismo che si distinguono dalla via lemniscatale tattile e propriocettiva.

Il fascio neospinotalamico origina dal corno dorsale del midollo e, metamero per metamero, si decussa nella commessura bianca anteriore per portarsi nel quadrante anterolaterale controlaterale e terminare principalmente nei nuclei che formano il complesso ventrobasale del talamo. Questa è la via filogeneticamente più recente e trasporta il messaggio nocicettivo in modo rapido ai centri superiori; ha il compito di trasportare informazioni con significato discriminativo rispetto alla posizione e alla qualità dello stimolo<sup>58</sup>.

Il fascio neospinotalamico è posto lateralmente nel quadrante anterolaterale, termina nei nuclei VPL del talamo e costituisce la via oligosinaptica della componente epicritica del dolore. Esso ha origine filogenetica recente ed una precisa organizzazione somatotopica.

Il fascio paleospinotalamico costituisce il contingente di fibre più numeroso del fascio spinotalamico anterolaterale, è la via filogeneticamente più antica e conduce la componente protopatica del dolore, il dolore “lento”, il cui primo neurone è rappresentato soprattutto da fibre amieliniche C (ma anche  $A\delta$  e  $A\beta$ )<sup>58</sup>. Le sue fibre decussano e terminano in parte su vari nuclei reticolari (che, a loro volta, proiettano sui nuclei del talamo dorsomediale) e in parte direttamente sul talamo; tuttavia alcune di esse decorrono ipsilateralmente. Questa via è coinvolta nell’elaborazione della componente motivazionale e affettiva del dolore oltre che nelle reazioni vegetative e nelle risposte motorie<sup>58</sup>.

Il fascio paleospinotalamico è una via multisinaptica con cellule di origine localizzate nelle lamine I e V. Due terzi delle fibre che lo costituiscono si decussano sulla linea mediana per salire fino al mesencefalo dove terminano sulla sostanza grigia periacqueduttale (PAG), sui tubercoli quadrigemini superiori, sui nuclei di Darkschewitz, Edinger-Westphal, intracolliculare e del colliculo superiore che, a loro

volta, proiettano sul talamo mediale. Dal punto di vista funzionale, il fascio paleospinotalamico conduce stimoli nocicettivi epicritici (localizzazione e riconoscimento dello stimolo nocicettivo come doloroso o termico) e protopatici (riconoscimento dell'intensità del dolore) e, collegandosi alla PAG, attiva la via discendente inibitoria.

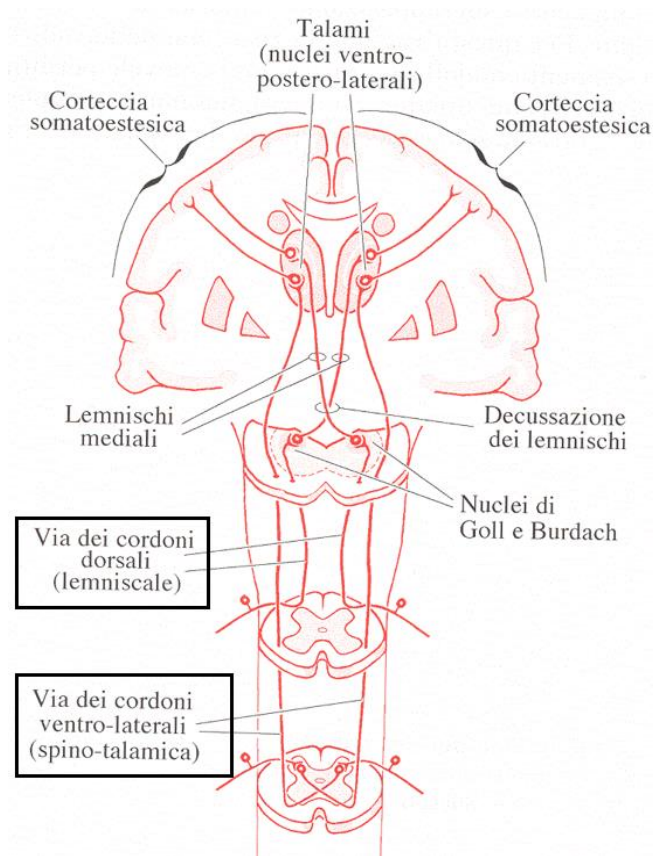
Il fascio archispinotalamico possiede dei neuroni che emettono fibre di piccolo calibro che, latrici di stimoli nocicettivi protopatici, costituiscono il 20% del lemnisco spinale; esse, in parte decussandosi sulla linea mediana e in parte ascendendo omolateralmente, decorrono nella parte più mediale del lemnisco spinale e terminano su vari nuclei reticolari e sulla PAG mesencefalica. A loro volta, i nuclei reticolari cui fanno capo le fibre del fascio spinoreticolare proiettano sul talamo mediale. Anche questo fascio, come il paleospinotalamico, è coinvolto nella componente motivazionale-affettiva del dolore, oltre che in quella sensitivo-discriminativa; ha inoltre un ruolo nella risposta autonoma e nella modulazione delle afferenze nel midollo spinale<sup>58</sup>.

Un'ulteriore via nocicettiva centrale è la via delle colonne dorsali (archispinotalamico) o sistema ascendente multisinaptico costituita dalle fibre propriospinali (fascicoli propri), dalla formazione reticolare e dalle connessioni reticolo-ipotalamo-talamo-limbiche. Nel fascicolo proprio laterale decorrono le fibre reticolo spinali che regolano molte funzioni vegetative e l'automatismo degli atti respiratori ma non vi sono probabilmente fibre che veicolano le informazioni nocicettive, viscerali soprattutto. Queste fibre decorrono nel fascicolo proprio anteriore e soprattutto in quello posteriore cioè in quel "tratto cornucommissurale" che sale dietro la commissura grigia, alla base dei cordoni posteriori, tra le corna dorsali del midollo. Il sistema ascendente multisinaptico è costituito da una catena di brevi neuroni che, collegati in polisinapsi longitudinali, hanno il corpo cellulare nella parte mediale delle lamine più profonde del corno dorsale del midollo e nella Lamina

X. Queste cellule ricevono l'input da nocicettori profondi, particolarmente dalle strutture mediane del corpo e inviano brevi assoni che, percorsi uno o due metameri, rientrano nelle medesime lamine ad un livello superiore per collegarsi ad altri neuroni che ripetono lo stesso schema anatomico e proiettano infine sulla formazione reticolare troncale. Da questa sede, la via extralemniscale proietta sui corpi mammillari da dove origina il fascio mammillotalamico, sul sistema limbico attraverso il medial forebrain bundle (MFB) e sui nuclei intralaminari del talamo.

Attraverso il fascio neospinotalamico l'impulso termodolorifico raggiunge il talamo (nuclei VPL, VPI e VPM); da qui il segnale raggiunge la corteccia somatosensoriale primaria (SI) e secondaria (SII) e la corteccia prefrontale. Il fascio paleospinotalamico raggiunge il midollo allungato e da qui crea sinapsi con la formazione reticolare, la sostanza grigia periacqueduttale e l'ipotalamo. Il grigio periacqueduttale e i nuclei del rafe sono coinvolti nei controlli inibitori del messaggio nocicettivo. Il nucleo intralaminare del talamo, raggiunto da fibre della via spinotalamica, invia sinapsi alla corteccia cingolata anteriore, alla corteccia insulare e ad altre regioni cerebrali come amigdala, ippocampo e cervelletto.





*Fig. 6 Schema delle vie di conduzione dello stimolo sensitivo fino al midollo allungato, al talamo e alle strutture corticali.*

Nonostante, come è stato appena descritto, siano note le principali regioni anatomiche coinvolte e quelle attivate durante vari stimoli dolorosi (ad esempio tramite fRMN<sup>7</sup>) la localizzazione del “centro del dolore” nella corteccia cerebrale non è così chiara: ad esempio la stimolazione elettrica diretta in aree normalmente attivate da stimoli dolorosi raramente ha determinato una sensazione dolorosa in pazienti in stato di veglia. A tutto questo bisogna aggiungere che gli stimoli applicati ai recettori provocano la comparsa di un potenziale d’azione che subisce una modulazione a vari livelli, dalla periferia al SNC: tra questi ricordiamo in particolare il controllo segmentario da parte delle afferenze di grande diametro ( $A\beta$ ), nonché la potente soppressione delle reazioni midollari da parte del sistema inibitorio discendente, cui

vanno aggiunti i meccanismi pre-postsinaptici fino alla rielaborazione corticale e sottocorticale determinata anche dal precedente vissuto del soggetto.

E' possibile comunque distinguere due diversi sistemi nel processo di decodifica e processazione del sintomo dolore: il sistema mediale e laterale (Medial and Lateral Pain System), il primo responsabile della componente emozionale e il laterale della componente puramente sensitiva.

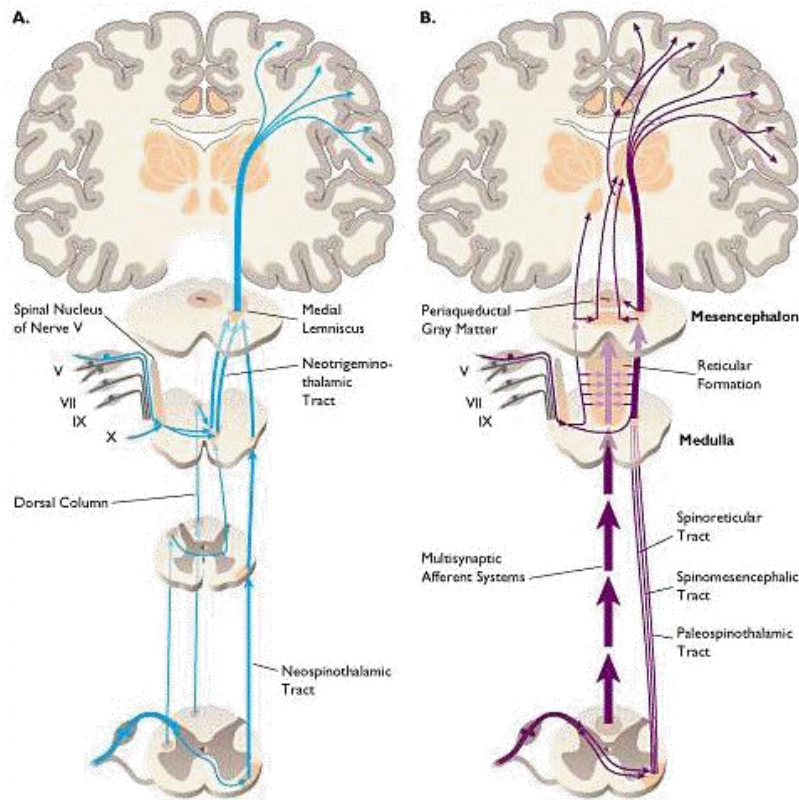
### **Sistema Mediale (Medial Pain System)**

La nocicezione non è sufficiente e nemmeno necessaria per produrre il dolore: secondo Melzack **il dolore è il risultato di una decisione del cervello**, basata sulla somma delle afferenze e dell'esperienza passata, nonché sullo stato emotivo presente (l'ansia ad esempio contribuisce all'amplificazione del dolore anche attivando vie discendenti facilitatorie)<sup>59</sup>. Tale decisione determina non solo una risposta percettiva ma anche autonoma, endocrina, immunitaria e muscolare<sup>58</sup>. Il sistema mediale fornisce informazioni sulla componente spiacevole, sull'aspetto emotivo legato all'esperienza, del dolore percepito. Riceve le afferenze provenienti dal tratto paleospinotalamico che arrivano al talamo e da qui alla CCA, alla corteccia insulare e altre aree del sistema limbico. Pazienti con asimbolia per il dolore<sup>8</sup> riconoscono uno stimolo come doloroso ma perdono l'appropriata risposta motoria ed emotiva ad esso connesse. Questi pazienti sentono dolore ma questo non rappresenta qualcosa di pericoloso, ad esempio lo stimolo doloroso non evoca il riflesso di allontanamento dell'arto o la grimace, in quanto vi è una dissociazione tra l'aspetto sensitivo e l'aspetto emotivamente spiacevole che è intimamente connesso al dolore<sup>9</sup>.

Il danno della corteccia insulare gioca un ruolo importante nella ridotta risposta emotiva al dolore, aspetto che indica nell'insula un importante componente emozionale. Allo stesso modo si comporta la corteccia cingolata anteriore (CCA), come hanno dimostrato le cingolotomie effettuate più di 50 anni fa<sup>10</sup>.

Pertanto la CCA e l'insula (medial pain system) sono fondamentali per l'aspetto "spiacevole" del dolore.

Questo aspetto del dolore è un possibile bersaglio della terapia ipnotica: già nel '99 Rainville ha dimostrato che le suggestioni ipnotiche sono efficaci nell'aumentare o ridurre la sensazione spiacevole associata al dolore<sup>11</sup>.



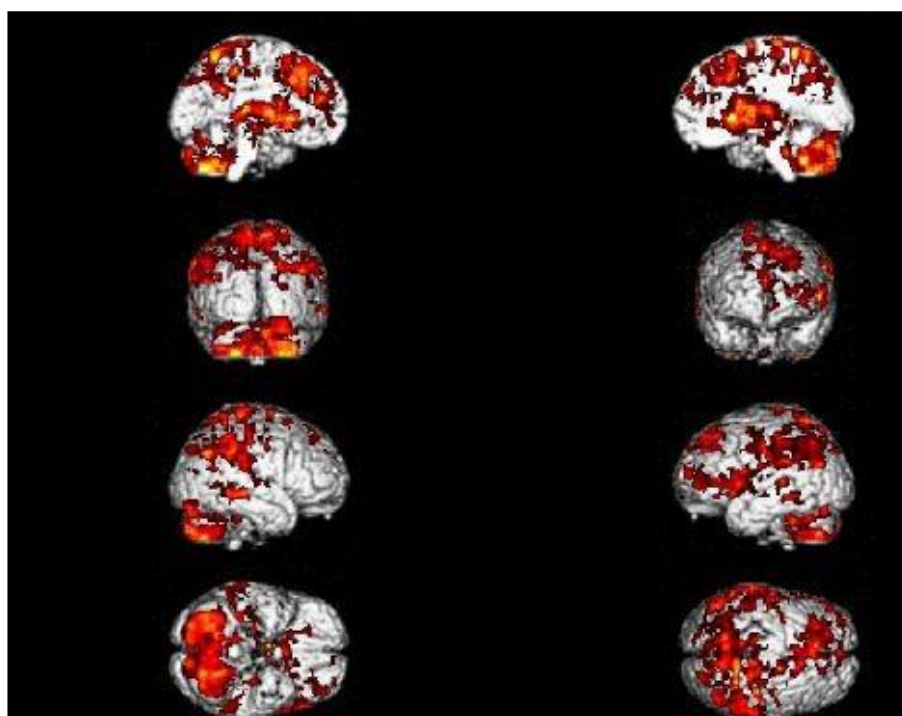
*Fig. 7 A- lateral pain system: fornisce un'informazione di alta qualità sul tipo di lesione, la localizzazione e l'intensità. E' una via preferenziale, rapida, che raggiunge il talamo e induce una rapida reazione antinocicettiva.*

*B- medial pain system: è un sistema che probabilmente convoglia le informazioni sulla persistenza del danno e sul grado di risposta da fornire, oltre a determinare la componente emotiva intimamente connessa al dolore.*

## **Sistema Laterale (Lateral Pain System)**

Il fascio neospinotalamico raggiunge il talamo e da qui la corteccia somatosensoriale primaria e secondaria, che sono le strutture coinvolte nella discriminazione e localizzazione precisa del dolore e della temperatura (ma anche tatto, pressione, vibrazione, gusto)<sup>12</sup>: una lesione ischemica selettiva di queste strutture impedisce di avvertire un impulso doloroso, tuttavia se lo stimolo è importante il soggetto riferisce una sensazione emotivamente spiacevole provenire da qualche parte del corpo (controlateralmente) senza essere in grado di riferire con precisione lo stimolo né identificarne le caratteristiche.

Studi successivi di risonanza magnetica funzionale (fRMN<sup>7,13</sup>) hanno apportato ulteriori contributi alle attuali conoscenze sulle aree cerebrali coinvolte: l'elaborazione e la processazione delle informazioni termiche e dolorifiche avvengono nella formazione reticolare, nel talamo, nel sistema limbico, nella sostanza grigia periacqueduttale, nel nucleo lentiforme dei gangli della base e in alcune porzioni della corteccia cerebrale quali la corteccia cingolata anteriore (CCA), l'insula, la corteccia prefrontale e la corteccia somatosensoriale primaria e secondaria. Il talamo è una delle strutture encefaliche maggiormente attivate dagli stimoli nocicettivi: gli stimoli termici lo attivano in modo maggiore di quelli meccanici e chimici<sup>58</sup>. Inoltre bisogna ricordare che anche la corteccia cingolata media (CCM) e posteriore (CCP) sono attivate dagli stimoli nocicettivi, e che la CCM si attiva principalmente per la paura del dolore<sup>58</sup>.



*Fig. 8 Esempio di scansione fRMN durante cold pressor test in volontari sani<sup>13</sup>.*

E' interessante inoltre, riferendoci alla sola temperatura e alla sua regolazione, come i “sensori” disseminati nel corpo, dalla pelle ai visceri, sono in collegamento anche con l'ipotalamo che, com'è noto, svolge tra le varie funzioni quella di centralina di controllo della temperatura corporea (in particolare del core centrale). Per poter adempiere a questa funzione l'area preottica dell'ipotalamo è provvista di un piccolo gruppo di neuroni, i warm sensitive neurons (WSN) che aumentano il ritmo di scarica se sale la temperatura, per innescare meccanismi fisiologici e comportamentali tali da aumentare la dispersione di calore; il contrario avviene se la temperatura scende. Ad agire da sensori termici sono soprattutto le proteine canale (in particolare le TRPM2, transient receptor potential M2) che controllano l'ingresso e l'uscita di differenti tipi di ioni<sup>14</sup>.

Un tratto caratteristico di questi neuroni è che riescono a confrontare la temperatura cerebrale con quella esterna: se queste sono in contrasto quella che prevale è la temperatura cerebrale mentre quella esterna tende ad essere ignorata<sup>14</sup>.

## **Ipnosi e sensibilità termodorifica**

Il termine ipnosi indica uno stato fisiologico di coscienza, definita “modificata” e dinamica, che implica un rapporto empatico tra operatore e paziente, tale da determinare dei fenomeni o modificazioni psicofisiche generate grazie allo sviluppo del monoidismo plastico<sup>15-16</sup>.

Questa è soltanto una delle possibili definizioni dello stato ipnotico, una condizione assolutamente naturale e ben diversa dal significato etimologico della parola hypnos, sonno, inizialmente attribuita a tale fenomenologia. Granone definiva l’ipnosi “un modo di essere dell’organismo”, in cui “si osservano modificazioni caratteristiche” e nella quale “polarizzare l’attenzione su una sola idea procura eccellenti risultati terapeutici”<sup>15</sup>.

In termini di risultato si esprimeva anche Erickson, che definiva la trance ipnotica come “quello stato in cui l’apprendimento e la disponibilità al mutamento hanno le maggiori probabilità di avere luogo”<sup>17</sup>.

Granone sostiene che “la forza terapeutica dell’ipnotismo risieda in due fattori principali: permette d’influire sull’inconscio psichico, cioè sulla personalità profonda e sulle tendenze, favorendo pulsioni energicamente attive, capaci di governare beneficamente la condotta del paziente nello stato di veglia; (...) permette d’influire sull’inconscio biologico e cioè su alcune condizioni somatoviscerali per mezzo di correlazioni psicosomatiche che si attuano con meccanismi neurofisiologici, agenti a livello corticale e diencefalico”<sup>15-16</sup>.

In effetti le potenzialità terapeutiche dell’ipnosi sono sempre più riconosciute e sfruttate in ambito clinico<sup>18</sup>, nonostante l’esigenza della spettacolarizzazione ad opera dei media ne ha prevalentemente propagandato un tratto discutibile e che di scientifico ha poco a che vedere.

Sono stati effettuati diversi studi che hanno permesso di verificare le variazioni fisiologiche durante lo stato ipnotico: dall'imaging (PET<sup>19</sup> e poi fRMN<sup>20</sup>), all'EEG<sup>21</sup> e al Bispectral Index (BIS<sup>22</sup>), all'aumento della contrazione isometrica<sup>23</sup>, alle modificazioni dei parametri cardiovascolari (flusso arterioso, portata cardiaca e stroke volume<sup>24</sup>) e molto altro<sup>16</sup>.

Diversi sono anche gli studi che hanno valutato le modifiche nella percezione dello stimolo algico in ipnosi: sembrano esserci ancora opinioni contrastanti sul fatto che sia l'ipnosi neutra, ovvero priva di qualsivoglia suggestione, a determinare l'analgesia<sup>28</sup>, o se le suggestioni analgesiche siano più efficaci<sup>37-39</sup>. In ogni caso l'analgesia ipnotica, sia essa indotta attraverso HFA (Hypnotic Focused Analgesia)<sup>25</sup> o anestesia generale ipnotica<sup>26</sup>, nonché l'assenza di risposta cardiovascolare allo stimolo doloroso<sup>27</sup> dimostrano che l'interruzione della trasmissione dell'impulso non avviene solo a livello corticale (anche grazie all'attivazione della CCA e della corteccia prefrontale, confermando quindi che l'inibizione dello stimolo dolorifico è un meccanismo volontario e non passivo)<sup>13</sup> ma anche a livello midollare, per via di fibre corticali inibitorie del tipo top-down<sup>28-30</sup>. L'ipnosi inoltre sembra interferire con l'attività della corteccia cingolata media (CCM), avendo quindi la potenzialità di ridurre la paura correlata al dolore<sup>58</sup>. Resta da dimostrare la teoria dei livelli multipli, secondo la quale durante analgesia ipnotica vi sarebbe una riduzione dei riflessi spinali polisinaptici (correlata ai meccanismi di modulazione del dolore a carico del midollo spinale) cui si sommerebbero a) un meccanismo cerebrale atto ad impedire la consapevolezza del dolore e b) una reinterpretazione emozionale della sensazione dolorifica. Questa teoria implicherebbe quindi una down regulation degli stimoli algici da fibre  $\delta$  e C, una ridotta attivazione simpatica, una riduzione dei riflessi a livello spinale e una modulazione corticale della dimensione affettiva e percettiva del dolore<sup>16</sup>.

Infine alcuni studi hanno valutato le modificazioni nella temperatura rilevata perifericamente tramite termometria o percepita dal soggetto: sappiamo ad esempio che le strategie mentali possono regolare la temperatura cutanea anche in maniera significativa<sup>31</sup>, che lo stato di rilassamento ipnotico è in grado di indurre un'alterata percezione della sensibilità al caldo e al freddo nel soggetto<sup>32</sup> e che nei soggetti altamente suscettibili vi è una maggior capacità di mantenere bassi livelli di temperatura periferica<sup>33-34</sup>. Sappiamo anche che l'efficacia delle suggestioni ipnotiche nella termoregolazione rispetto a suggestioni pseudo-ipnotiche e all'assenza di suggestioni è già stata valutata<sup>35</sup>, ed è stato persino osservato l'incremento della temperatura rettale e cutanea in soggetti sottoposti ad induzione ipnotica aspecifica e specifica (con suggestione di caldo) con differenze significative a favore del secondo tipo<sup>36</sup>.

L'interesse nei confronti della capacità di gestire i processi omeotermici è sentito in ambito sportivo per l'applicabilità che questa risorsa può avere rispetto alla performance ma anche per l'uso in condizioni di lavoro proibitive, sebbene uno studio preliminare ha evidenziato che l'ipnosi non sembra modificare la capacità di mantenere omeotermia in acqua fredda<sup>37</sup>; è interessante notare però a questo proposito che l'ipnosi riesce ad ottenere la completa abolizione della percezione del dolore da freddo e l'assenza di risposta cardiovascolare al dolore da freddo<sup>27</sup>.

L'interesse terapeutico però non si ferma ad un ambito sportivo: basti pensare all'utilizzo dell'ipnosi nella gestione del fenomeno di Raynaud e nella sclerodermia<sup>41</sup>, nei grandi ustionati<sup>42-43</sup>, nelle vampate di calore menopausali<sup>44</sup>, nell'ipertermia maligna ecc.

Esiste un solo studio<sup>45</sup> che confronta le modifiche nella percezione delle varie sensibilità cutanee con uno strumento ritenuto il gold standard per tali valutazioni, il Quantitative Sensory Testing (QST). Con il termine di Quantitative Sensory Testing si intende una metodica di valutazione psicofisiologica della sensibilità, caratterizzata



dalla somministrazione di stimoli di intensità definita che devono essere correttamente identificati dal paziente e registrati dall'apparecchiatura appositamente tarata.

Nello studio di Kramer<sup>45</sup> è dimostrato che lo stato di trance ipnotica sic et simpliciter (ipnosi “neutra”) determina un cambiamento significativo nella soglia di percezione della sensibilità al caldo, al freddo e alla pressione valutati con il QST.

Alla luce di quanto descritto sopra, risulta interessante verificare se le suggestioni termiche indotte in stato di ipnosi determinino una differenza significativa nella percezione della temperatura rispetto allo stato di ipnosi neutra verificato da Kramer.

## SCOPO DELLO STUDIO

Scopo di questo studio pilota è stato quello di determinare se, nel soggetto sano con punteggio all'Hypnotic Induction Profile  $>3.5$ , la trance ipnotica e le suggestioni termiche determinano una differenza significativa rispetto alle percezioni termiche dello stesso soggetto in stato di veglia. In altri termini è stata calcolata la variazione della percezione del caldo e del freddo in stato di veglia, quindi in stato di trance “neutra” (ovvero priva di qualsivoglia suggestione di temperatura), in seguito a una specifica suggestione di caldo e di freddo e dopo la deipnotizzazione (post-ipnosi). La variazione è stata quantificata mediante valutazione del QST, attualmente il gold standard per la valutazione della percezione della sensibilità termica<sup>5,6</sup>. L'analisi dei dati ha consentito di ottenere una stima della variazione individuale media in termini di QST (e relativo intervallo di confidenza al 95%) tra misurazioni effettuate in condizioni sperimentali differenti.

Sulla base delle variazioni osservate è stata effettuata poi la stima della numerosità campionaria necessaria al fine di verificare la presenza di variazioni statisticamente significative in termini di QST tra condizioni sperimentali differenti mediante opportuni test statistici.

# MATERIALI E METODI

## Criteri d'inclusione

I criteri d'inclusione prevedevano soggetti di età compresa tra i 18 e gli 80 anni che non presentassero diagnosi di dolore neuropatico e/o nocicettivo nell'area indagata, né patologie metaboliche, neurologiche o comunque tali da poter determinare alterazioni della sensibilità cutanea. Sono stati esclusi dallo studio pazienti cardiopatici, donne in gravidanza, pazienti con disturbi psichiatrici. Inoltre rientravano nello studio solo i soggetti che presentavano un punteggio all'Hypnotic Induction Profile  $>3.5$ , escludendo quindi quelli con basso grado di suscettibilità ipnotica.

## Soggetti

Sono stati arruolati 15 volontari sani. Tutti i partecipanti hanno firmato il consenso informato. Lo studio è stato effettuato in accordo con la Dichiarazione di Helsinki<sup>46</sup>, ed è stato preventivamente approvato dal Comitato Etico della Fondazione Salvatore Maugeri di Pavia, Italia (attuale ICS Maugeri).

La valutazione della numerosità campionaria è stata eseguita in funzione della precisione della stima della variazione media del parametro QST tra condizioni sperimentali differenti (ampiezza dell'intervallo di confidenza al 95% della media). I risultati delle simulazioni condotte hanno dimostrato come l'ampiezza media dell'intervallo di confidenza decresca rapidamente per numerosità che variano da 5 a 10 soggetti, con un trend conservato ma ridotto per numerosità da 10 a 15 soggetti. Tale riduzione è risultata tuttavia meno rilevante per numerosità  $>15$ , suggerendo una dimensione campionaria di 15 soggetti quale un buon compromesso tra precisione e numero di soggetti coinvolti<sup>47</sup>. Le osservazioni descritte sono coerenti rispetto quanto riportato da Moore *et al.* e rispetto ai risultati descritti da Van Belle<sup>48</sup> *et al.* e Julius *et*

al. i quali raccomandano l'analisi di almeno 12 soggetti nel caso di studi pilota aventi come obiettivo la stima del valor medio di parametri quantitativi<sup>49</sup>, al fine di consentire la pianificazione di studi su più ampia scala.

## **Procedura**

Al volontario sono state spiegate in sintesi le principali caratteristiche della condizione ipnotica, il principio di funzionamento del QST e la fenomenologia che sarebbe stata ricercata durante lo studio. È stato quindi raccolto il consenso informato per poi procedere alla valutazione con test di Spiegel, effettuato almeno 24 ore prima del test con QST. Se il test indicava un punteggio medio o alto il soggetto veniva arruolato nello studio.

**Tempo 0 (basale):** Il soggetto è stato sottoposto a test di QST in stato di veglia. Sono state testate sia la soglia di percezione del caldo e del freddo che la soglia di caldo e freddo dolorosi in stato di veglia (fig. 9). Appena il soggetto percepiva tali sensazioni sollevava il dito indice della mano destra.

**Tempo 1 (Induzione ipnotica):** Al termine del QST, il soggetto, restando nella medesima stanza e nella medesima posizione, senza modificare la posizione del sensore del QST, è stato sottoposto a induzione ipnotica. Appena il volontario entrava in trance, veniva sottoposto ad ulteriore QST secondo le stesse procedure utilizzate nel basale.

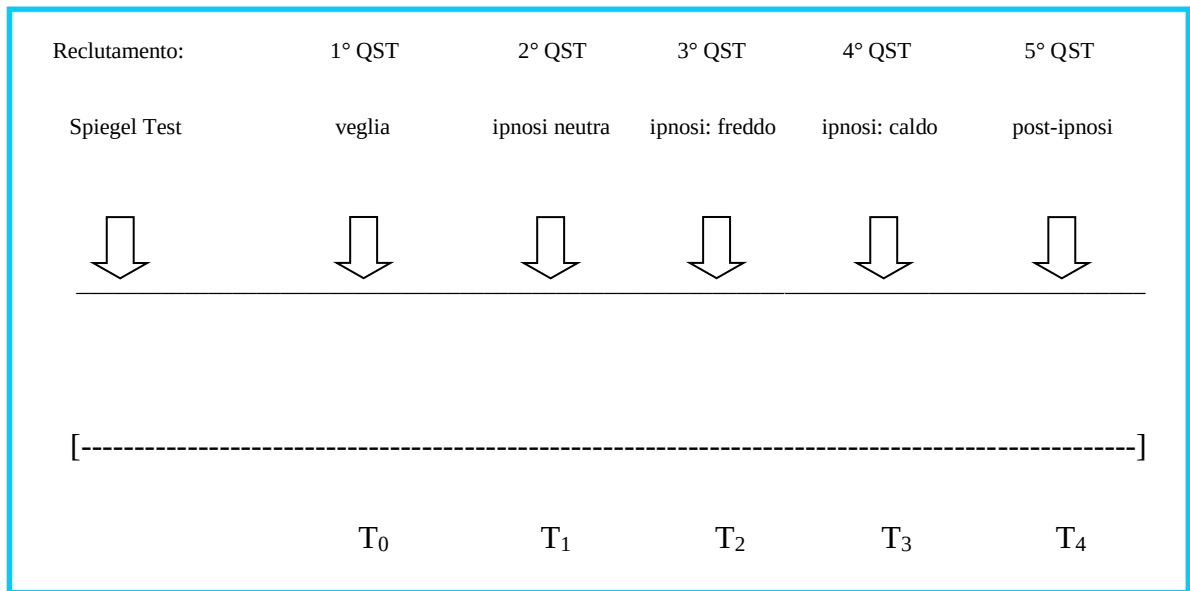
**Tempo 2 (suggerzione di freddo):** Al termine del secondo test, col soggetto ancora in stato di trance ipnotica, è stata somministrata una suggerzione di freddo a livello della mano dove era stato applicato l'elettrodo per il QST (per convenzione la mano sinistra). La suggerzione era sempre la stessa: al soggetto veniva chiesto di

immaginare che la mano oggetto dello studio venisse immersa in un secchio pieno di neve e di cubetti di ghiaccio, fino a percepirne chiaramente il raffreddamento intenso seppur sopportabile.

Al volontario veniva chiesto di dare conferma della fenomenologia richiesta sollevando il dito indice della mano. Una volta ottenuta la suggestione, il soggetto è stato nuovamente sottoposto a test di QST.

**Tempo 3 (suggestione di caldo):** Al termine del terzo test, col soggetto ancora in stato di trance ipnotica, è stato chiesto di immaginare che la mano tornasse gradualmente alla temperatura avvertita in quella controlaterale, quindi è stata somministrata una suggestione di caldo a livello della mano dove è applicato l'elettrodo per il QST. La suggestione era sempre la stessa: al soggetto veniva chiesto di immaginare di essere in una spiaggia sotto un ombrellone e che all'improvviso l'ombra si spostava lasciando scoperta la mano oggetto di studio, fino ad avvertire chiaramente il caldo intenso (ma sopportabile) generato dai raggi solari. Al volontario veniva chiesto di dare conferma della fenomenologia richiesta sollevando il dito indice della mano. Una volta ottenuta la suggestione, il soggetto è stato nuovamente sottoposto a test di QST.

**Tempo 4 (post-ipnosi):** Al termine del test, col soggetto ancora in stato di trance ipnotica, è stato chiesto di immaginare che la mano tornasse gradualmente alla temperatura avvertita in quella controlaterale. Una volta ottenuta la conferma del fenomeno, il volontario è stato riportato in stato di veglia (esduzione). Quindi è stato ripetuto il test QST per l'ultima volta.



*Fig. 9 **Disegno dello studio:** il paziente veniva reclutato secondo i criteri di inclusione/esclusione e secondo il punteggio al test di Spiegel (HIP). 24 ore dopo veniva sottoposto ad un primo test QST in stato di veglia e quindi, indotto in trance ipnotica, ripeteva il test QST in stato di ipnosi neutra, poi dopo una suggestione di freddo, quindi dopo una suggestione di caldo ed infine dopo l'esduzione.*

## METODOLOGIA

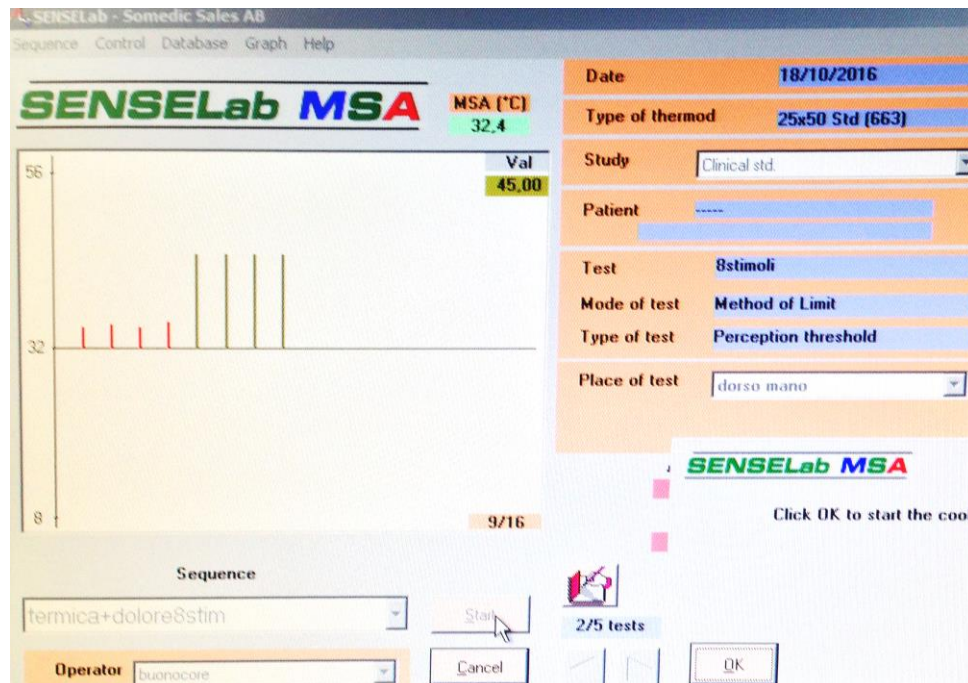
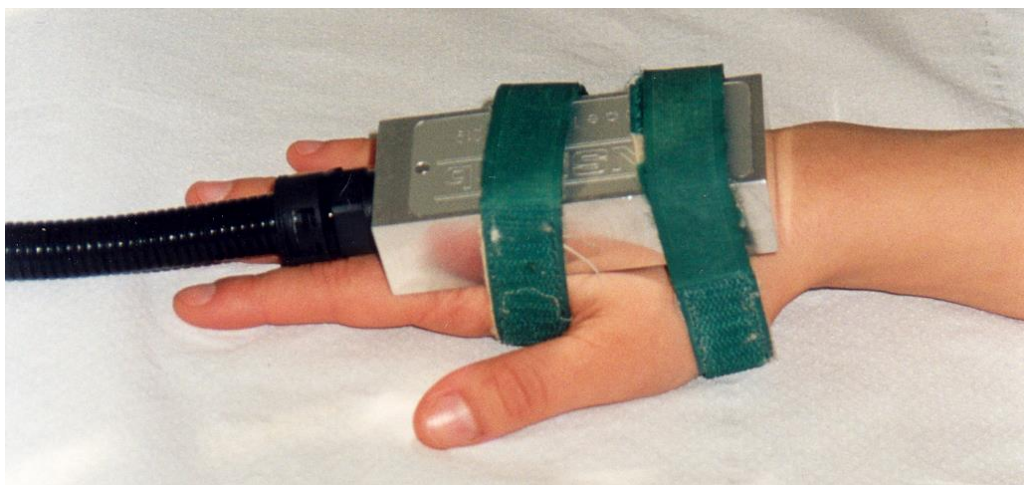


Fig. 10 Software di registrazione dei dati del QST.

## QST

I sistemi QST (quantitative sensory testing) sono differenziati in strumenti che generano specifici stimoli termici o meccanici (vibratori). Quelli che generano stimoli termici (come il SenseLab MSA Samedic dello studio in questione, fig. 10-11) utilizzano il principio di Peltier, in cui l'intensità e la direzione del flusso di corrente controlla la temperatura superficiale di un termo-elettrodo. L'elettrodo viene posto a contatto con la cute del paziente, a cui viene chiesto di riferire la sensazione di calore o di freddo o di dolore evocato da caldo e freddo. Per riferire la sensazione in genere si fornisce al paziente un pulsante che può spingere non appena inizia la percezione richiesta. Nel nostro studio abbiamo preferito il sollevamento del dito indice della mano controlaterale a quello oggetto di analisi perché meno ingerente con lo stato di trance indotto. Il sollevamento del dito avveniva anche durante il test in stato di veglia e dopo la deipnotizzazione per ridurre i bias di tempo di risposta.



*Fig. 11 Spiegazione della metodica QST: la superficie metallica dello strumento, appoggiata alla cute del paziente e fissata saldamente, parte da una temperatura standard di 32°C; la temperatura poi aumenta gradualmente (circa 1°C/sec) fino a raggiungere i 45°C e poi torna alla baseline; il volontario spinge un bottone (nel nostro caso solleva un dito) quando avverte che la temperatura sta aumentando. Successivamente il soggetto deve spingere un bottone se la temperatura diventa insopportabile (sensazione di bruciore: allodinia); la stessa sequenza si ripete per 4 volte sia per la soglia di percezione della temperatura che per la soglia di allodinia. L'intero procedimento viene poi ripetuto per il freddo, con la superficie metallica che parte da 32°C e raggiunge i 10°C.*

Il QST è stato utilizzato seguendo i criteri del protocollo sviluppato dal German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS)<sup>5</sup> in modo da ottenere risultati riproducibili. In particolare sono state testate sia la soglia di percezione del caldo e del freddo che la soglia di caldo e freddo dolorosi, partendo da una temperatura standard di 32°C ed effettuando 4 impulsi crescenti (1°C/sec) per la valutazione della soglia di percezione del caldo e 4 impulsi crescenti per la soglia di caldo doloroso, fino al limite di 45°C. In pratica al paziente veniva chiesto di indicare il momento in cui percepiva che la temperatura stava cambiando (soglia di percezione termica) per 4 impulsi susseguenti; quindi veniva chiesto di indicare se la temperatura diventava fastidiosa o dolorosa per altri 4 impulsi. Lo stesso procedimento è stato effettuato per il freddo con impulsi decrescenti fino al limite di 10°C.

Questi limiti sono stati così fissati in considerazione del fatto che, oltre la soglia dei 45°C per il caldo e 10°C per il freddo anche un soggetto che non presenti alterazioni della sensibilità termica avvertirebbe una sensazione dolorosa per l'attivazione delle fibre Aδ.



Il valore di temperatura è stato scelto scartando la risposta del paziente al primo impulso e registrando il valore intermedio tra gli altri tre.

Al paziente è stato chiesto di sollevare il dito indice della mano controlaterale a quella dove era posizionato il sensore del QST (per convenzione la sinistra) per indicare la percezione di caldo e freddo avvertita; un operatore esterno registrava il valore del QST.

In fase di analisi statistica è stato considerato come valore basale quello misurato al QST durante lo stato di veglia ( $T_0$ ). In ognuno dei successivi step è stata calcolata la variazione (delta) tra i vari parametri misurati ( $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$  e  $T_4$ ) rispetto a  $T_0$ .



*Fig. 12 Volontario sottoposto a QST durante ipnosi.*

## **Test di Spiegel (Hypnotic Induction Profile, HIP)**

L'HIP è stato sviluppato per poter disporre di una stima standardizzata dell'ipnotizzabilità adatta all'impiego clinico che sia rapida, maneggevole, attendibile e in grado di fornire utili indicazioni sull'opportunità di impiegare l'ipnosi nel trattamento dei singoli pazienti<sup>50</sup>. Il vantaggio del test di Spiegel (fig. 13) è infatti quello di poter essere somministrato in dieci minuti e di tenere in considerazione sia gli aspetti oggettivi sia quelli soggettivi delle risposte del soggetto e il loro flusso e tempo di risposta, consentendo di determinare la capacità del soggetto di mantenere la concentrazione richiesta per soddisfare i compiti ipnotici. L'HIP è stato validato in diverse migliaia di soggetti e ha dimostrato una significativa correlazione con le scale di Stanford<sup>51,52</sup>. Il test di Spiegel consta di quattro principali parti. La prima, pre-induzione, serve a valutare la deviazione dello sguardo verso l'alto e l'eye-roll; la seconda, induzione, in cui sono fornite le istruzioni per la levitazione del braccio; la terza, post-induzione, in cui è richiesto al paziente di aprire gli occhi e fare una seconda levitazione; la quarta, post-ipnotica, che comprende la rilevazione dell'esperienza del soggetto. L'HIP fornisce tre principali misure d'ipnotizzabilità, ovvero il grado del profilo (che include l'Eye-Roll) e due differenti scale, la prima a 10 punti chiamata score d'induzione e la seconda, più recente, a 16 punti definita score d'induzione esteso. Per la nostra analisi è stato utilizzato come riferimento lo score a 10 punti, sebbene sia stato registrato anche il valore di quello esteso. Secondo Spiegel l'Eye-Roll (fig. 14) fornisce una stima della predisposizione biologica all'ipnosi, mentre lo score di induzione consente di valutare l'abilità del soggetto di realizzarla e quindi mantiene una più stretta relazione con le caratteristiche psicologiche del soggetto.

I volontari sono stati sottoposti al test almeno 24 ore prima dal test QST, per evitare bias legati alla coda post-ipnotica. Tutti i soggetti con punteggio superiore a 3.5,

quindi dal grado medio a quello alto di ipnotizzabilità secondo lo score di induzione, sono stati considerati arruolabili nello studio.

### Hypnotic Induction Profile

Foglio di valutazione

Nome..... Data..... Età.....

Posizione del soggetto: In piedi ☐ Supino ☐ Seduto su una sedia ☐ Seduto su uno sgabello ☐

Precedente ipnosi: Sì ☐ No ☐; se Sì, data..... Se precedente HIP, data.....

A. Sguardo in alto: 4 - 3 - 2 - 1 - 0

B. 1. Sguardo in alto: 4 - 3 - 2 - 1 - 0

C. 2. Strabismo: 4 - 3 - 2 - 1 - 0

D. Eye Roll (1+2): 4 - 3 - 2 - 1 - 0

E. Istruzione di levitazione 4 - 3 - 2 - 1 - 0

Braccio D ☐ S ☐; se D, Specificare:

F. Formicolio 2 - 1 -

- 0

G. Dissociazione: 2 - 1 -

- 0

H. Levitazione (Postinduzione):

Sorriso ☐

Sorpreso ☐

| Sec.        | 0-5 | +5 | +5 | +5 | +5 |
|-------------|-----|----|----|----|----|
| No rinforzo | 4   | 3* |    |    |    |
| 1° rinforzo |     | 3  | 2* |    |    |
| 2° rinforzo |     |    | 2  | 1* |    |
| 3° rinforzo |     |    |    | 1  |    |
| 4° rinforzo |     |    |    |    | 0  |

\*Segnare questo score se la Lev. inizia entro 5 sec e il movimento si protrae fino a 10 sec

I. Differenziale di controllo: 2 - 1 -

- 0

J. Cut-off: 2 - 1 -

- 0

K. Amnesia al cut-off 2 - 1 -

- 0 - Notest ☐

L. Sensazione galleggiamento: 2 - 1 -

- 0

Minuti.....

Grado del profilo: 5 - 4 - 3 - 2 - 1 - 0

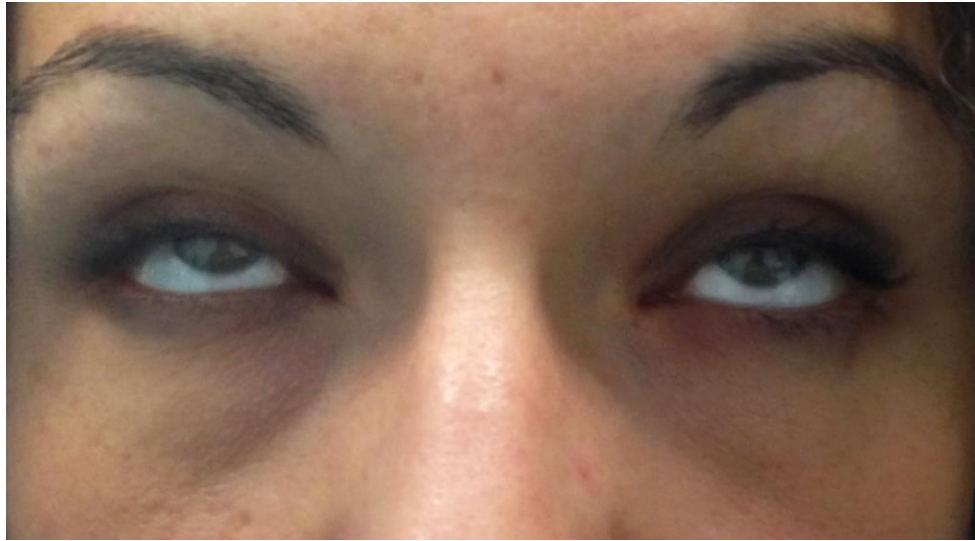
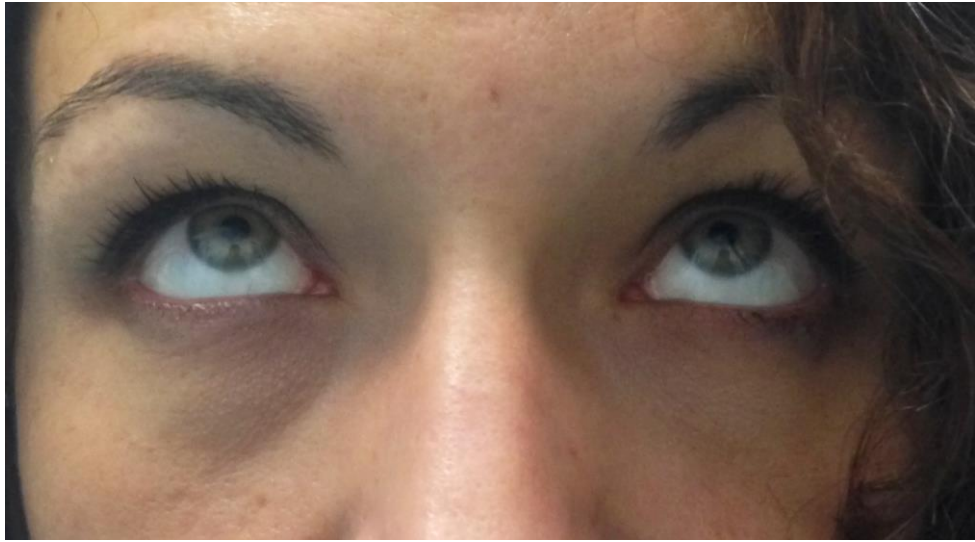
| Item   | Intatto speciale | Intatto | Debole         | Decremento | Zero Speciale | Zero |
|--------|------------------|---------|----------------|------------|---------------|------|
| D. ER  | ≥ 1              | ≥ 1     | ≥ 1            | >0         | 0             | 0    |
| H. Lev | ≥ ER+2           | ≥ 1     | < 1 (4° rinf.) | 0-4        | >0            | 0    |
| I. CD  | ≥ 1              | ≥ 1     | ≥ 1            | 0          | >0            | 0    |

Punteggio

Score induzione (G+1/2H+I+J+L): .....  
(Basso = 0-3.5; medio = 3.5-7.5; alto = 7.5-10)

Score Induzione Esteso (G+H+I+J+L+1/2E+K): .....  
(Basso = 0-6; medio = 6-12; alto = 12-16)

Fig. 13 Hypnotic Induction Profile.



*Fig. 14 Up-gaze e Roll-eye della fase biologica del test di Spiegel.*

## **Ipnosi**

I soggetti, dopo aver effettuato il test di Spiegel almeno 24 ore prima, sono stati sottoposti ad una breve anamnesi volta a comprendere i canali comunicazionali preferiti. I volontari sono stati quindi sottoposti ad un primo test QST in stato di veglia, poi sono stati indotti in uno stato di trance ipnotica. Il tipo di induzione ipnotica utilizzata è stata quella che di volta in volta veniva ritenuta ottimale per quel determinato soggetto in base alle sue caratteristiche; le induzioni più frequenti sono state la fissazione dello sguardo (tra cui l'eye-roll del test di Spiegel) e la focalizzazione dell'attenzione su una parte del corpo (respiro, braccio). E' stata utilizzata comunque una metodica induttiva breve (2-3 minuti dove possibile) ed è stato verificato lo stato di trance attraverso la nota fenomenologia ipnotica (fluttering palpebrale, deglutizione frequente, rilassamento muscolare, abbandono del capo, movimenti periorali, ecc.) e la conferma mediante levitazione dell'arto superiore, impossibilità ad aprire le palpebre e/o a sollevare l'arto dopo adeguata suggestione. E' stata quindi fornita una suggestione verbale generica di rilassamento e benessere. Ai soggetti è stato chiesto di sollevare il dito indice della mano controlaterale a quella dove era posizionato il sensore del QST per indicare la percezione di caldo e freddo avvertita; un operatore esterno registrava il valore del QST mentre un secondo operatore osservava con attenzione il dito del soggetto per poter spingere il bottone appena il dito si sollevava.

## **Analisi statistica**

La variazione intra-individuale delle soglie di percezione di caldo e freddo al QST è stata stimata come la differenza tra misurazioni nelle differenti condizioni sperimentali ( $T_0$ ,  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$ ,  $T_4$ ). Tali variazioni sono state analizzate mediante il test dell'ANOVA ad una via seguita dal test delle comparazioni secondo Dunn come post hoc. La normalità di distribuzione delle variabili è stata verificata mediante i test di D'Agostino e Pearson e Kolmogorov-Smirnov. La distribuzione di variabili quantitative è stata descritta in termini di valor medio, deviazione standard e intervallo di confidenza al 95%. La distribuzione di variabili categoriche è stata descritta in termini di frequenza assoluta e relativa.

Il legame tra le variazioni della soglia al caldo ed al freddo nelle differenti condizioni sperimentali è stato analizzato mediante regressioni lineari secondo il metodo dei minimi quadrati per calcolare la retta di regressione ed il relativo intervallo di confidenza posto al 95%.

Le analisi statistiche descritte sono state eseguite mediante il programma SPSS versione 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A) ed i grafici sono stati realizzati mediante GraphPad Prism 5.0 (GraphPad software, San Diego, CA). Un valore di  $p < 0.05$  è stato posto per la significatività statistica.

## RISULTATI

A partire dal mese di marzo 2016 e fino al mese di ottobre 2016 sono stati arruolati consecutivamente 15 volontari sani (Tab. 1), 5 maschi (33%) e 10 femmine, con età media pari a  $35 \pm 9.16$  (SD), range 21-51 (min-max). L'Hypnotic induction profile era in media  $7.5 \pm 1.25$  (SD).

Di seguito sono riportati i dati descrittivi quantitativi della popolazione oggetto di studio:

| NUMBER | NAME | SEX | HIP        | AGE |
|--------|------|-----|------------|-----|
| 1      | AF   | F   | 7          | 24  |
| 2      | AL   | F   | 7          | 31  |
| 3      | BR   | M   | 6,5        | 28  |
| 4      | BR   | F   | <b>8</b>   | 51  |
| 5      | BC   | F   | <b>8</b>   | 30  |
| 6      | IM   | F   | 6,5        | 44  |
| 7      | SS   | F   | 5          | 31  |
| 8      | CJ   | F   | 7          | 21  |
| 9      | SL   | F   | <b>9</b>   | 48  |
| 10     | LM   | M   | <b>10</b>  | 31  |
| 11     | NP   | M   | 7          | 41  |
| 12     | CC   | M   | 7          | 43  |
| 13     | TG   | M   | <b>9</b>   | 31  |
| 14     | BR   | F   | <b>8,5</b> | 43  |
| 15     | CL   | F   | 7          | 28  |

*Tab. 1 Tabella dei soggetti inclusi nello studio: sesso, età, punteggio HIP.*

*Valori compresi tra 3,5 e 7,5 del test di HIP indicano ipnotizzabilità media; valori tra 7,5 e 10 alta ipnotizzabilità (in grassetto).*

| NUMB | QST BASE     | QST TRANCE   | QST TRANCE FR | QST TRANCE CD | QST RISVEGLIO |
|------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
|      | SOGLIA CALDO | SOGLIA CALDO | SOGLIA CALDO  | SOGLIA CALDO  | SOGLIA CALDO  |
| 1    | 34,7         | 33,4         | 45            | 45            | 33,9          |
| 2    | 35           | 37,1         | 36,2          | 36,6          | 38,4          |
| 3    | 37,1         | 36,9         | 38,1          | 36,8          | 36,9          |
| 4    | 33,6         | 33,7         | 34,6          | 35            | 34,5          |
| 5    | 33,7         | 34,2         | 34,8          | 35,1          | 34,3          |
| 6    | 34,9         | 36,2         | 36,3          | 40,3          | 38,3          |
| 7    | 33,7         | 33,9         | 34,2          | 34,5          | 33,7          |
| 8    | 36,9         | 36,7         | 38,3          | 42            | 37,3          |
| 9    | 35,2         | 36,3         | 45            | 45            | 38,4          |
| 10   | 33,9         | 37,5         | 45            | 45            | 36,8          |
| 11   | 35,8         | 40,6         | 45            | 45            | 36,5          |
| 12   | 35           | 34,7         | 36,9          | 35,2          | 35,7          |
| 13   | 34,2         | 35,2         | 39,5          | 45            | 36,7          |
| 14   | 33,9         | 34,7         | 39,5          | 42,9          | 34,3          |
| 15   | 33,3         | 33,8         | 36,6          | 36,9          | 33,8          |

Tab. 2 Valori numerici del QST per la soglia caldo di tutti i soggetti nelle sequenze T<sub>0</sub>-T<sub>4</sub>.

| NUMB | QST BASE      | QST TRANCE    | QST TRANCE FR | QST TRANCE CD | QST RISVEGLIO |
|------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|      | SOGLIA FREDDO | SOGLIA FREDDO | SOGLIA FREDDO | SOGLIA FREDDO | SOGLIA FREDDO |
| 1    | 22,1          | 30,2          | 10            | 10            | 29,6          |
| 2    | 28            | 30,1          | 23,3          | 29,5          | 29            |
| 3    | 27            | 29,7          | 29,7          | 29,2          | 28,3          |
| 4    | 31,1          | 30,9          | 30,8          | 28,5          | 30,7          |
| 5    | 29,2          | 30,5          | 28,9          | 30,3          | 30,7          |
| 6    | 28,1          | 30,2          | 30,6          | 30,1          | 27,3          |
| 7    | 31            | 30,3          | 30,3          | 30,5          | 30,2          |
| 8    | 29,8          | 29,3          | 27,3          | 29,8          | 29,7          |
| 9    | 29,1          | 29,4          | 10            | 10            | 27,8          |
| 10   | 30            | 27,3          | 13,9          | 20            | 25            |
| 11   | 30,9          | 26,6          | 22,3          | 24            | 28,9          |
| 12   | 30,6          | 29,6          | 30,1          | 29,9          | 30,6          |
| 13   | 30,3          | 17,7          | 10            | 10            | 29,2          |
| 14   | 30,5          | 30,2          | 28,6          | 28,9          | 30,2          |
| 15   | 31,1          | 30,8          | 29,5          | 27,9          | 30,7          |

Tab. 3 Valori numerici del QST per la soglia freddo di tutti i soggetti nelle sequenze T<sub>0</sub>-T<sub>4</sub>.



| NUMB | QST BASE     | QST TRANCE   | QST TRANCE FR | QST TRANCE CD | QST RISVEGLIO |
|------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
|      | DOLORE CALDO | DOLORE CALDO | DOLORE CALDO  | DOLORE CALDO  | DOLORE CALDO  |
| 1    | 43,9         | 45           | 45            | 45            | 43,1          |
| 2    | 45           | 45           | 45            | 45            | 45            |
| 3    | 45           | 45           | 45            | 45            | 45            |
| 4    | 37,2         | 45           | 45            | 45            | 44,6          |
| 5    | 45           | 45           | 45            | 45            | 44            |
| 6    | 45           | 45           | 45            | 45            | 45            |
| 7    | 39,7         | 45           | 45            | 43,7          | 43,4          |
| 8    | 45           | 45           | 45            | 45            | 45            |
| 9    | 45           | 45           | 45            | 45            | 42,1          |
| 10   | 45           | 45           | 45            | 45            | 45            |
| 11   | 45           | 45           | 45            | 45            | 44,7          |
| 12   | 45           | 45           | 45            | 45            | 45            |
| 13   | 45           | 45           | 45            | 45            | 45            |
| 14   | 44,9         | 45           | 45            | 45            | 45            |
| 15   | 45           | 45           | 45            | 45            | 45            |

Tab. 4 Valori numerici del QST per il dolore da caldo di tutti i soggetti nelle sequenze  $T_0$ - $T_4$ .

| NUMB | QST BASE      | QST TRANCE    | QST TRANCE FR | QST TRANCE CD | QST RISVEGLIO |
|------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|      | DOLORE FREDDO | DOLORE FREDDO | DOLORE FREDDO | DOLORE FREDDO | DOLORE FREDDO |
| 1    | 12,2          | 10            | 10            | 10            | 15,4          |
| 2    | 21,8          | 10            | 12,6          | 10,4          | 12,7          |
| 3    | 18,3          | 19,1          | 15,7          | 19,8          | 17,6          |
| 4    | 19,1          | 11,1          | 12,1          | 10            | 11,7          |
| 5    | 13,3          | 10            | 10            | 10            | 10            |
| 6    | 11,8          | 23,6          | 21            | 24            | 22,5          |
| 7    | 27,8          | 24,7          | 24            | 23,2          | 24,8          |
| 8    | 13,3          | 10            | 10            | 14,6          | 11,7          |
| 9    | 21,3          | 10            | 10            | 10            | 22,5          |
| 10   | 10            | 10            | 10            | 10            | 10            |
| 11   | 10,2          | 10,3          | 10            | 10            | 10            |
| 12   | 10            | 10            | 10            | 10            | 10            |
| 13   | 10            | 10            | 10            | 10            | 13,8          |
| 14   | 10            | 10            | 10            | 10            | 10            |
| 15   | 10            | 10            | 10,1          | 10            | 10            |

Tab. 5 Valori numerici del QST per il dolore da freddo di tutti i soggetti nelle sequenze  $T_0$ - $T_4$ .

Nello studio ci siamo quindi soffermati sulla variazione tra il valore basale (dati raccolti nel primo QST,  $T_0$ , di ciascun soggetto) e i valori ottenuti nelle successive fasi ( $T_{1-4}$ ):

### Soglia caldo:

Rispetto alla soglia al caldo (Tab. 2) si può notare come già in fase di ipnosi neutra e in fase di post-ipnosi vi sia un incremento della soglia di percezione (la temperatura viene percepita più tardi) ( $p < 0.05$ ), ma soprattutto risulta molto evidente la differenza tra il valore basale e quello registrato dopo la suggestione di freddo ( $p < 0.001$ ) e di caldo ( $p < 0.0001$ ), quest'ultimo in particolar modo. È interessante osservare come vi sia una differenza spiccata anche tra l'ipnosi neutra e quella dopo suggestione ( $0,50 \pm 1,57$  vs  $1,9 \pm 3,95$  vs  $5,10 \pm 4,33 \mu \pm SD$ ).

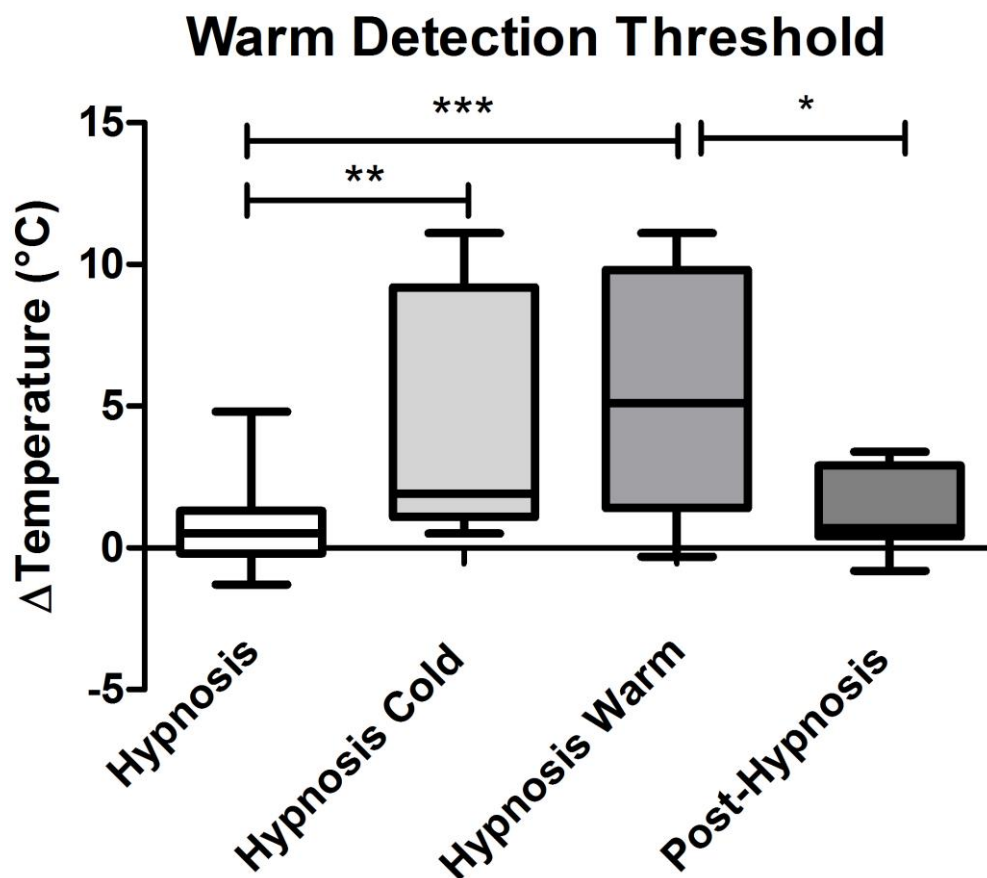


Fig. 15 SOGLIA CALDO. Differenza (delta) tra il basale ("0" sull'asse delle X) e le varie fasi successive.

### Soglia freddo:

Rispetto alla soglia al freddo (Tab. 3) si può notare come in fase di suggestione di freddo e di caldo vi sia un trend di innalzamento della soglia, seppur non statisticamente significativo rispetto alla soglia caldo, mentre in fase di ipnosi neutra e post-ipnosi non vi sono cambiamenti evidenziabili.

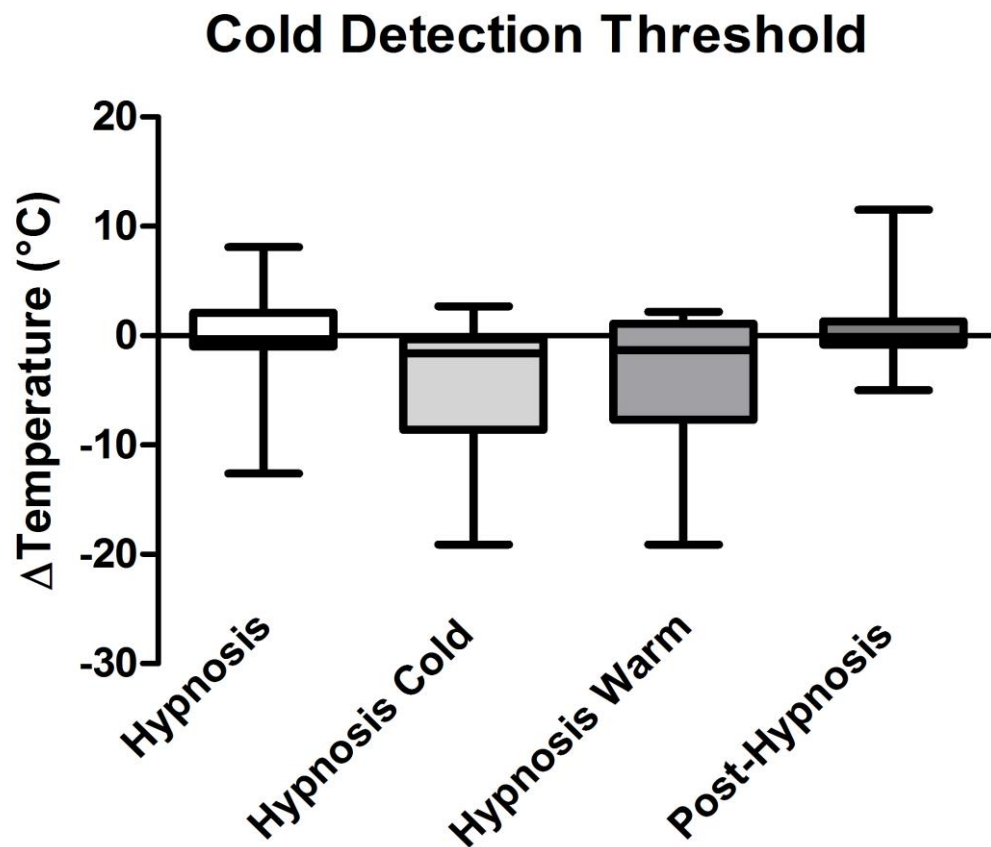
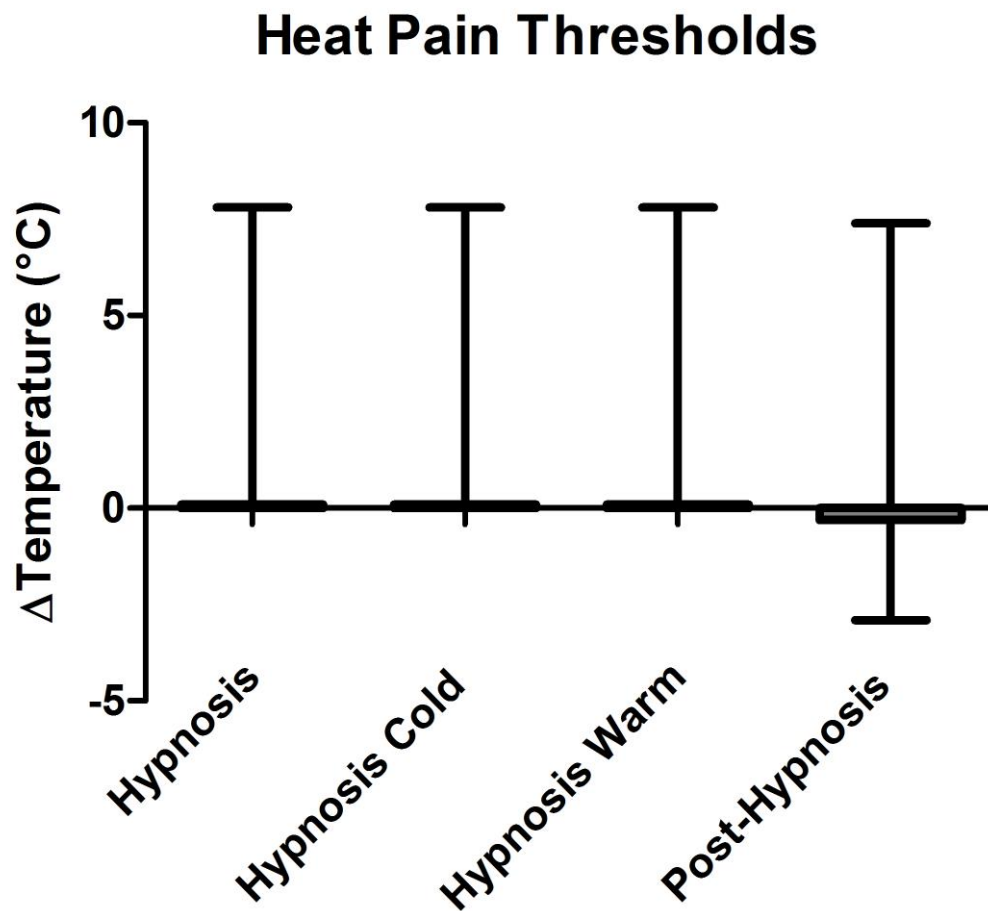


Fig. 16 SOGLIA FREDDO. Differenza (delta) tra il basale ("0" sull'asse delle X) e le varie fasi successive.

### **Dolore da caldo:**

Rispetto al dolore da caldo (Tab. 4) non vi è alcuna differenza rilevabile nelle diverse registrazioni. Un'elevata deviazione standard si è registrata tra i vari soggetti.



*Fig. 17 DOLORE DA CALDO. Differenza (delta) tra il basale ("0" sull'asse delle X) e le varie fasi successive.*

### **Dolore da freddo:**

Rispetto al dolore da caldo non vi è alcuna differenza rilevabile nelle diverse registrazioni, sebbene si possa notare un lieve scostamento rispetto al valore basale.

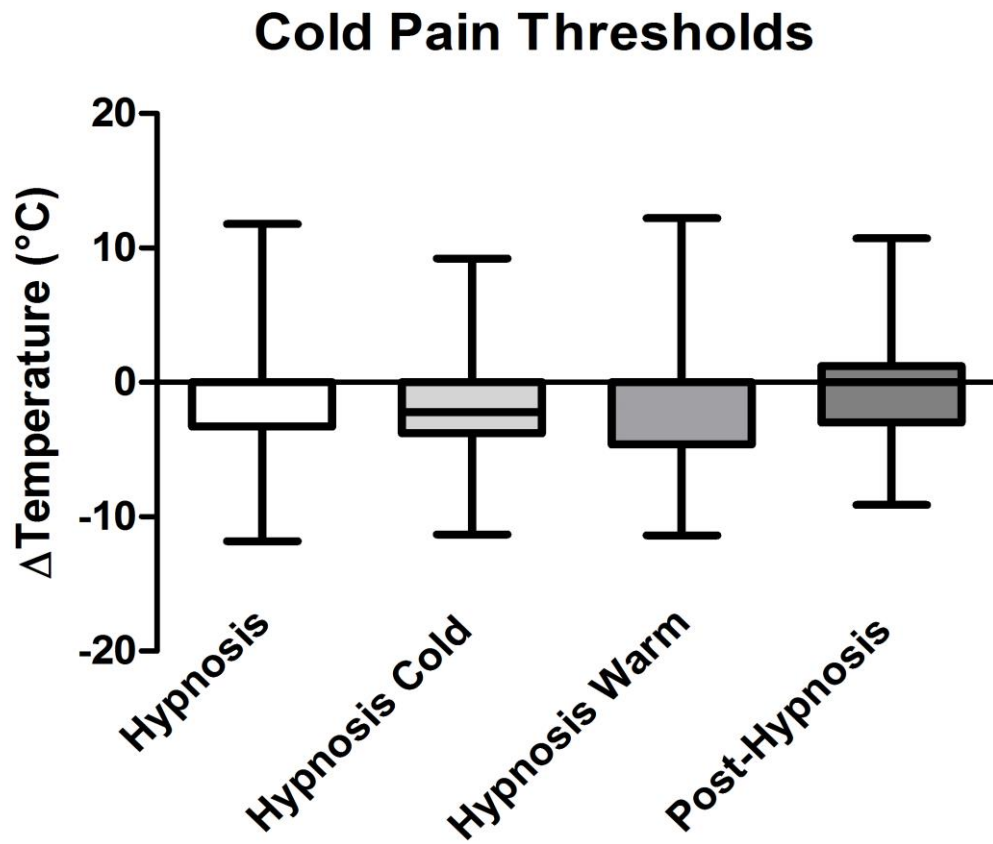


Fig. 18 DOLORE DA FREDDO. Differenza (delta) tra il basale ("0" sull'asse delle X) e le varie fasi successive.

Una significativa correlazione è stata individuata tra l'Hypnotic induction profile calcolato mediante il test di Spiegel effettuato in regime di veglia e la variazione della soglia al caldo dopo suggestione di freddo (WDTHCS), ( $p = 0.026$   $R^2 = 0,33$ ), (Fig. 24) e dopo suggestione al caldo (WDTHWS), ( $p = 0.014$   $R^2 = 0,38$ ), (Fig. 25) e della soglia al freddo dopo suggestione al freddo (CDTHCS), ( $p = 0.016$   $R^2 = 0,37$ ), (Fig. 28) ed al caldo (CDTHWS), ( $p = 0.0033$   $R^2 = 0,30$ ), (Fig. 29). Nessuna relazione è stata invece individuata tra la soglia al caldo ed al freddo durante ipnosi neutra (Fig. 23, Fig. 27), (rispettivamente: WDTH  $p = 0.24$   $R^2 = 0,10$ ; CDTH  $p = 0.15$   $R^2 = 0,15$ ) e durante la fase post-ipnosi (Fig. 26, Fig. 30) (rispettivamente: WDTHPH  $p = 0.09$   $R^2 = 0,20$ ; CDTHPH  $p = 0.95$   $R^2 = 0,0003$ ).

#### Confronto soglia caldo in **ipnosi neutra** e HIP:

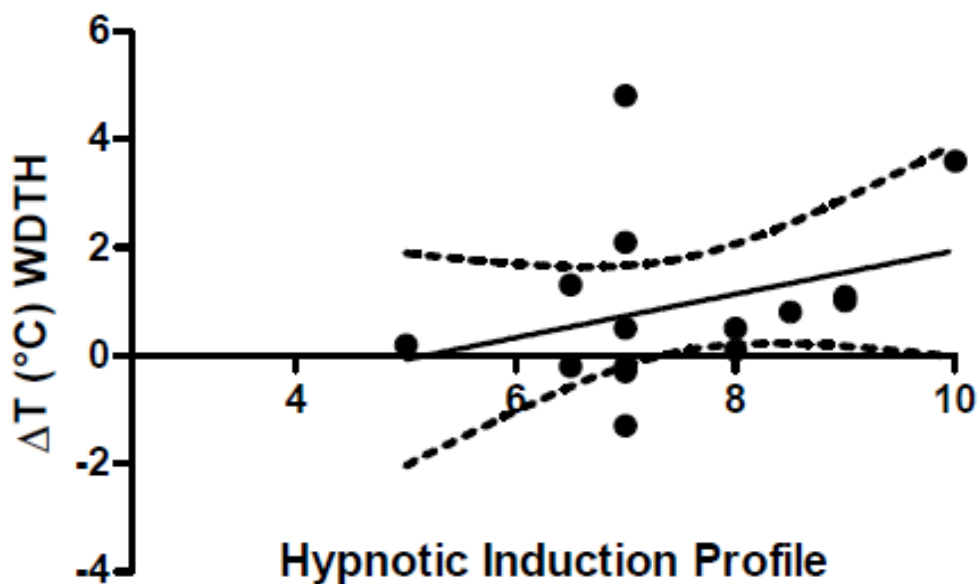


Fig. 19 Regressione lineare tra Hypnotic Induction Profile e la variazione della soglia al caldo in condizioni di ipnosi neutra (WDTH),  $p = 0.24$   $R^2 = 0,10$

Confronto soglia caldo durante **suggestione di freddo** e HIP:

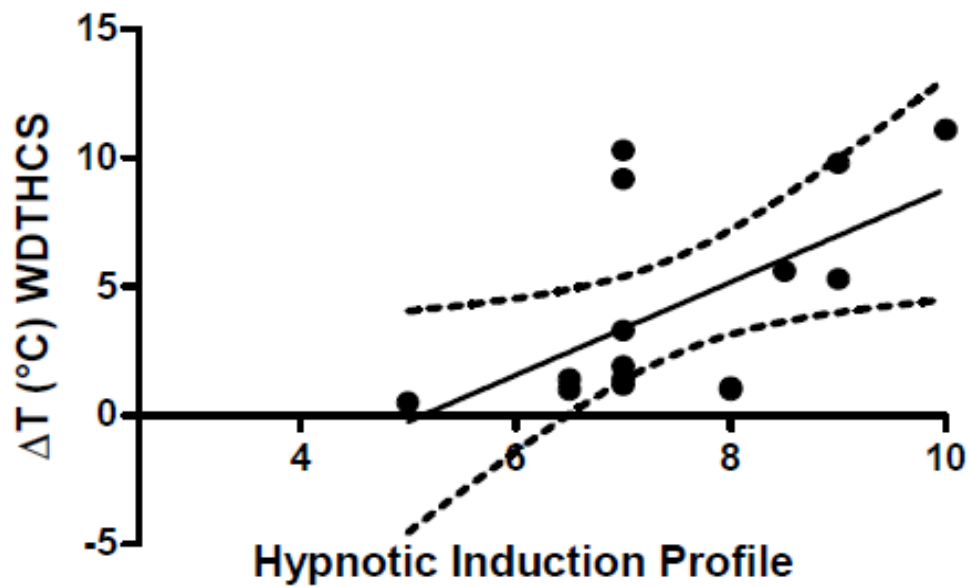


Fig. 20 Regressione lineare tra Hypnotic Induction Profile e la variazione della soglia al caldo durante ipnosi con suggestione al freddo (WDTCHS)  $p = 0.026$   $R^2 = 0,33$

Confronto soglia caldo durante **suggestione di caldo** e HIP:

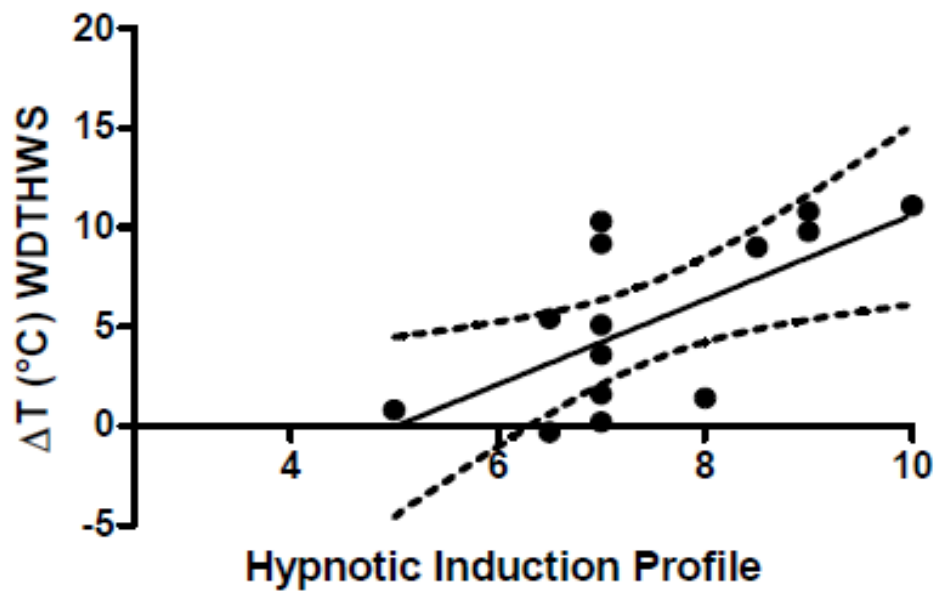


Fig. 21 Regressione lineare tra Hypnotic Induction Profile e la variazione della soglia al caldo durante ipnosi con suggestione al caldo (WDTHWS)  $p = 0.014$   $R^2 = 0,38$

Confronto soglia caldo **post-ipnosi** e HIP:

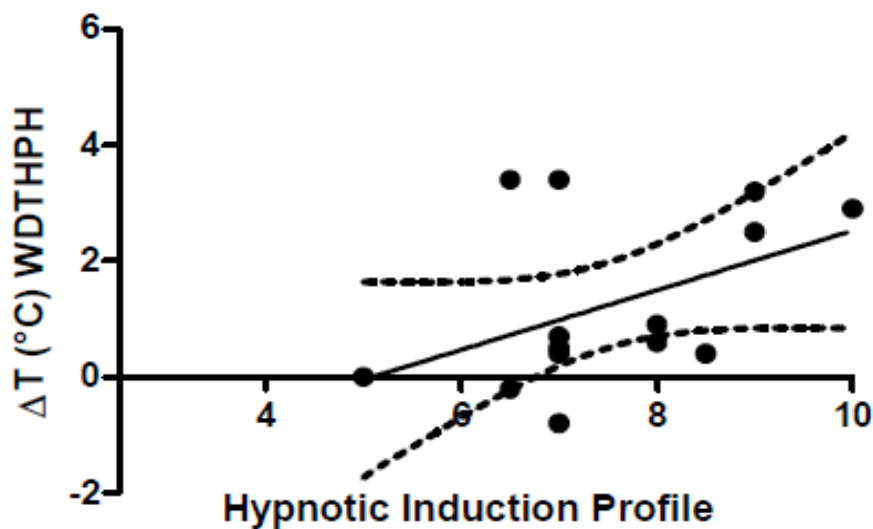


Fig. 22 Regressione lineare tra Hypnotic Induction Profile e la variazione della soglia al caldo nella fase post-ipnosi (WDTHPH)  $p = 0.09$   $R^2 = 0,20$

### Legenda:

WDTH Warm Detection Threshold Hypnosis

WDTHCS Warm Detection Threshold Hypnosis Cold Suggestion

WDTHWS Warm Detection Threshold Hypnosis Warm Suggestion

WDTHPH Warm Detection Threshold Post-Hypnosis

Hypnotic Induction Profile = score d'induzione a 10 punti



Confronto soglia freddo in **ipnosi neutra** e HIP:

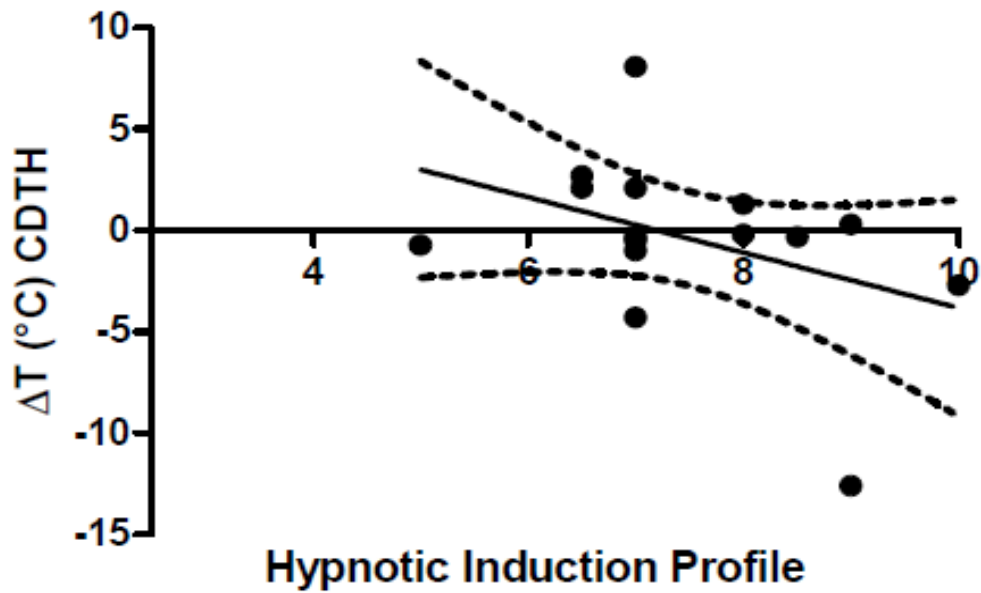


Fig. 23 Regressione lineare tra Hypnotic Induction Profile e la variazione della soglia al caldo in condizioni di ipnosi neutra (CDTH),  $p = 0.15$   $R^2 = 0.15$

Confronto soglia freddo durante **suggestione di freddo** e HIP:

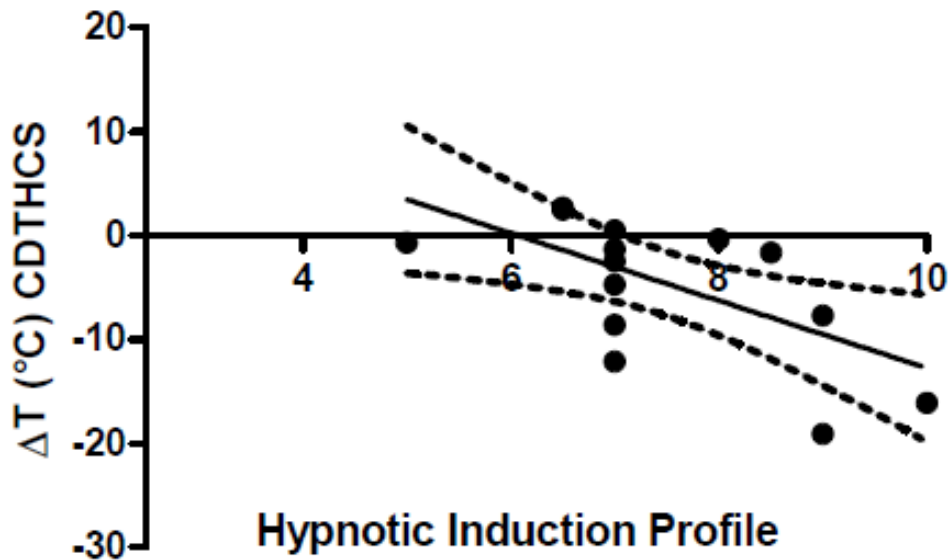


Fig. 24 Regressione lineare tra Hypnotic Induction Profile e la variazione della soglia al freddo durante ipnosi con suggestione al freddo (CDTHCS),  $p = 0.016$   $R^2 = 0.37$

Confronto soglia freddo **durante suggestione di caldo** e HIP:

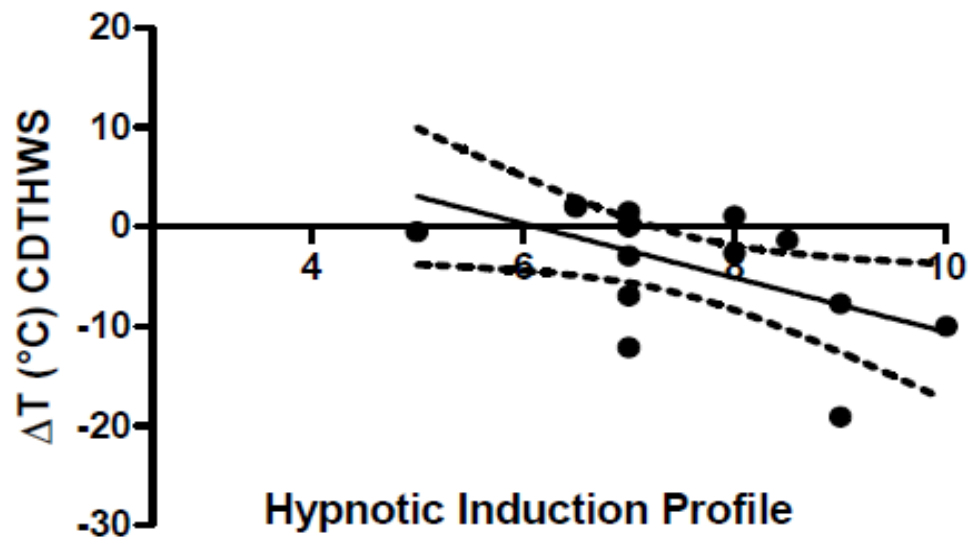


Fig. 25 Regressione lineare tra Hypnotic Induction Profile e la variazione della soglia al freddo durante ipnosi con suggestione al caldo (CDTHWS),  $p = 0.0033$   $R^2 = 0,30$

Confronto soglia freddo **post-ipnosi** e HIP:

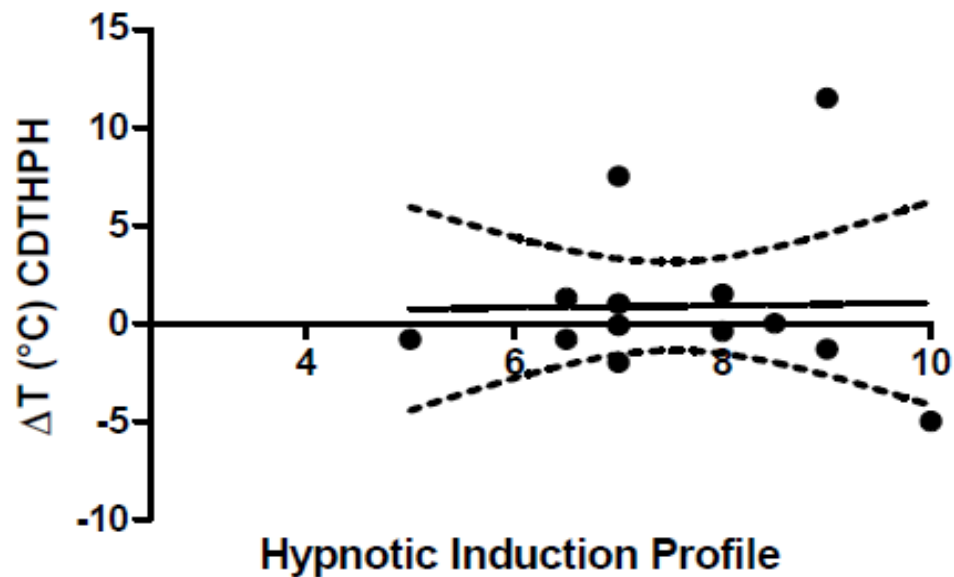


Fig. 26 Regressione lineare tra Hypnotic Induction Profile e la variazione della soglia al freddo nella fase post-ipnosi (CDTHPH),  $p = 0.95$   $R^2 = 0,0003$

**Legenda:**

CDTH Cold Detection Threshold Hypnosis

CDTHCS Cold Detection Threshold Hypnosis Cold Suggestion

CDTHWS Cold Detection Threshold Hypnosis Warm Suggestion

CDTHPH Cold Detection Threshold Post-Hypnosis

Hypnotic Induction Profile = score d'induzione a 10 punti

3 soggetti su 15 (20%) presentavano alla registrazione del QST basale in stato di veglia un fenomeno noto come “**paradoxical heat sensation**”, una sensazione di bruciore improvviso anziché quella di freddo durante la valutazione della sensibilità al freddo del QST. Gli stessi soggetti, sottoposti immediatamente dopo alla procedura descritta ( $T_{1-4}$ ) hanno riferito - al termine dello studio - che in ipnosi la percezione era chiaramente di freddo e non di “caldo paradosso”.

4 soggetti (26,6%) hanno sviluppato **anestesia** completa al caldo; di questi 2 hanno sviluppato anestesia completa anche al freddo, 1 soggetto una importante ipoestesia al freddo al limite con l'anestesia, l'altro soggetto era ipoestesico ma non in modo significativo.

4 soggetti pur classificati come sani presentavano alla registrazione del QST basale in stato di veglia un'**allodinia** lieve/moderata al caldo: in stato di ipnosi neutra ( $T_1$ ) il 100% di questi non presentava più l'allodinia.

Inoltre 9 soggetti classificati come sani presentavano alla registrazione del QST basale in stato di veglia una lieve allodinia al freddo: in stato di ipnosi neutra ( $T_1$ ) 6 soggetti (66,6%) non presentavano più l'allodinia.

**Nessun effetto avverso** si è verificato nei soggetti inclusi nello studio; al contrario è stata riferita una globale sensazione di benessere sia in coda post-ipnotica che, in alcuni casi, anche nei giorni seguenti (ad esempio una minor difficoltà nell'addormentamento la notte successiva al test ed un sonno ristoratore).

## DISCUSSIONE

Come già descritto nel capitolo introduttivo sono diversi gli studi sulle modificazioni della termoregolazione e della percezione termica già presenti in letteratura; in particolare è già stato constatato che l'ipnosi induce un'alterata percezione termica<sup>32</sup> e che le suggestioni sono più efficaci dello stato di ipnosi neutra<sup>35,36</sup>. Uno studio ha verificato con il QST (gold standard per le valutazioni della percezione termica) la differenza percepita in stato di veglia con quella in stato di ipnosi neutra<sup>45</sup>. Tuttavia **non era mai stato dimostrato** attraverso una metodica così accurata se vi fosse **una differenza significativa tra lo stato di ipnosi neutra e quella in cui veniva data una suggestione di caldo e freddo**. Questo studio ha dimostrato chiaramente che le suggestioni di freddo e caldo, soprattutto quest'ultimo, determinano un **marcato incremento della soglia di percezione del caldo**, con  $p < 0.001$  per il freddo e addirittura  $p < 0.0001$  per il caldo. Questo aspetto ha permesso inoltre di **eliminare** il possibile **bias** ipotizzato all'inizio dello studio, ovvero che lo stato di ipnosi potesse indurre un lieve ritardo (**latency**) nella risposta del soggetto tale da determinare una registrazione dello stimolo più tardiva da parte dell'operatore; infatti sebbene vi sia una lieve differenza percettiva tra stato di veglia e stato di ipnosi neutra, durante le suggestioni il delta della soglia era evidente. Anche dopo la deipnotizzazione nel caso del caldo la soglia sembra essere comunque più alta rispetto alla pre-induzione sebbene non significativa, ipotesi a supporto della nota "coda post-ipnotica" che determina una temporanea persistenza del monoideismo indotto. Tuttavia questa differenza non è rilevabile nella percezione della soglia freddo.

Per quanto concerne la soglia di percezione del freddo, sebbene questa mostri un innalzamento in stato di trance e ancor più durante le suggestioni di freddo e caldo, la differenza non è statisticamente significativa in questo campione iniziale di 15 soggetti. Non potendosi trarre conclusioni al riguardo, si potrebbe solo ipotizzare che

la percezione del freddo è lievemente meno modificabile durante le suggestioni fornite.

Il grafico del **dolore da caldo** indica chiaramente che non vi è alcuna differenza rilevabile nelle diverse registrazioni: questo era lecito aspettarselo, in quanto **il dolore da caldo nella maggior parte della popolazione sana non è evocabile fino a 45°C** (soglia di attivazione delle fibre A $\delta$ ). Pertanto il test funge da controllo interno: è la prova che il test QST viene eseguito correttamente e che i volontari sani arruolati nel presente studio, non presentano alterazioni patologiche della sensibilità. È presente un'elevata deviazione standard nelle soglie per il dolore al caldo e al freddo e questo dato è certamente compatibile con una fisiologica ampia variabilità intersoggettiva.

Appare comunque interessante notare che il 26,66% dei volontari presentava alla registrazione del QST basale in stato di veglia un'allodinia lieve/moderata al caldo che scompariva nel 100% dei casi dopo l'induzione ipnotica, e il 60% presentava una lieve allodinia al freddo che nei  $\frac{2}{3}$  dei soggetti scompariva dopo l'induzione ipnotica. Questo è un fenomeno quanto meno curioso, che conferma i dati di letteratura che indicano le fluttuazioni circadiane delle allodinie legate a stati ormonali (ad esempio increzione di glucocorticoidi, come nelle condizioni di stress dell'organismo)<sup>54</sup> e alla variabilità nell'espressione circadiana di NR2B-CREB-CRTC1<sup>55</sup> e non solo, ma soprattutto la loro importante correlazione con gli stati di tensione emotiva (come poteva essere in questo caso per dei soggetti sottoposti a test davanti a diversi operatori) e l'influenza che può avere - se mai ci fosse stato bisogno di confermarlo - l'ipnosi sulla percezione del dolore. A proposito della dinamicità delle allodinie un recente studio pubblicato su Pain<sup>56</sup> ha dimostrato che la privazione volontaria di sonno induce allodinia e iperalgesia generalizzate in questi soggetti.

Anche per quanto concerne il **dolore da freddo** valgono le stesse considerazioni: non vi è una differenza statisticamente significativa nelle varie fasi, sebbene si possa

notare un lieve scostamento rispetto al valore basale per la lieve allodinia descritta sopra.

**Il confronto** della soglia caldo dopo **suggestione** di caldo e suggestione di freddo rispetto all'HIP ha mostrato un andamento lineare: in altri termini lo studio sembrerebbe indicare la possibilità che più il valore numerico dell'HIP è alto più è probabile che le suggestioni termiche (e forse non solo?) si verifichino. Il limite su questo punto è rappresentato dal ridotto valore di  $R^2$ . Questo quindi induce a considerare che la variabilità della soglia al caldo e al freddo è un fattore solo in parte spiegato dalla variazione di HIP. Una delle possibili spiegazioni è certamente dettata dalla scarsità numerica del campione e dal fatto che alcuni individui (generalmente 2-3) si comportino in modo differente dalla restante popolazione analizzata. Incrementando la numerosità del campione è verosimile che questo problema possa essere ridimensionato. La significatività statistica comunque depone a favore di questa ipotesi.

I valori registrati **dopo la deipnotizzazione** non sono statisticamente significativi, pur avendo notato una certa differenza rispetto alla soglia preinduttiva. Pur trattandosi di campione esiguo si potrebbe ipotizzare che l'ipnosi sic et simpliciter sullo stimolo termico non mantiene un'importante coda post-ipnotica **a meno che** non vengano somministrati dei comandi post-ipnotici o si lavori sulla ristrutturazione del sintomo. Questo potrebbe essere oggetto di studio futuro.

Anche l'allodinia da caldo e freddo riscontrati in stato di veglia si ripresentavano all'esduzione, sebbene mostrassero un trend in diminuzione.

Il 20% dei soggetti presentavano la “**paradoxical heat sensation**”. Il fenomeno è noto e l'incidenza è congruente con quello osservato nella popolazione generale.

Secondo alcuni il fenomeno dipende da una variante del gene che esprime il recettore TRPV<sub>1</sub><sup>53</sup>; tuttavia in uno studio è stato dimostrato che, in soggetti sani con sensazione paradossa di caldo la velocità di conduzione dell'impulso era tipico delle fibre C e non di quelle A $\delta$ , molto più rapide, suggerendo un malfunzionamento nel percorso della sensibilità al freddo che disinibisce quella al caldo<sup>57</sup>. In questo lavoro i ricercatori si chiedono se tale meccanismo avvenga a livello periferico o centrale. L'aspetto davvero interessante della nostra osservazione è che **gli stessi soggetti** (come dichiarato da loro stessi in fase di deipnotizzazione) **in stato di trance percepivano chiaramente lo stimolo come freddo**. Questo poco si concilia con la natura congenita di tale dispercezione o con il meccanismo periferico, che potrebbe essere invece spiegata con un fenomeno corticale frutto di apprendimento. L'argomento pertanto necessita di ulteriori studi e approfondimenti.

Il 26,6% dei volontari ha sviluppato **anestesia completa al caldo sia durante suggestione di freddo che di caldo**; di questi il 50% (2 soggetti) ha sviluppato anestesia completa anche al freddo, mentre nel 25% (1 soggetto) l'ipoestesia al freddo era marcata, nell'altro 25% (1 soggetto) meno significativa. Inoltre si nota un trend di aumento della soglia caldo durante la suggestione di caldo: ovvero la percezione di caldo è più tardiva se il soggetto ha ricreato una suggestione di caldo della mano, fenomeno che invece non sembra verificarsi per il freddo. L'aspetto interessante, fermo restando il limite campionario, è che apparentemente è stato più facile ottenere un'anestesia al caldo che al freddo. Questo aspetto **riteniamo che non sia di poco conto**, in quanto generalmente in ipnosi per suggerire una Hypnotic Focused Analgesia si utilizza il ricordo di un'anestesia locale precedente e l'immagine del freddo (ad esempio ghiaccio o neve) per facilitare il monoideismo plastico. Con questo studio **invece** possiamo dedurre che **il soggetto che sviluppa anestesia a caldo e freddo durante la suggestione del freddo la sviluppa anche durante la suggestione del caldo** ed *anzi* la sviluppa **più facilmente** in questo secondo caso. E'



opportuno precisare che **l'obiettivo principale** del presente studio è stato quello di **analizzare le variazioni della soglia di percezione termica** e non quello di ottenere una condizione di analgesia; infatti le suggestioni utilizzate sono state esclusivamente di tipo termico. **Ciononostante** alcuni soggetti hanno presentato una condizione di **analgesia completa al freddo e al caldo** dopo tali suggestioni.

Partendo dai risultati ottenuti in questo studio si vuole qui accennare ad **un'ulteriore ipotesi** che necessita di conferme, ma che possiede un'innegabile **attrattiva**. Sappiamo che **la via termodolorifica è una via anatomicamente comune** e che, in particolare per le fibre C (dolore cronico, urente), le fibre coinvolte nella trasmissione dell'impulso termico sono le stesse che veicolano l'impulso dolorifico (la differenza è solo nell'intensità dello stimolo: si veda pagg. 6,7). Il talamo d'altronde si attiva soprattutto per stimoli termici, più che per stimoli meccanici o chimici<sup>58</sup>. Sappiamo anche che è dimostrato che l'ipnosi blocca la conduzione dell'impulso anche a livello midollare<sup>28</sup> e non solo corticale<sup>12</sup>. Se questo è vero, se quindi è possibile correlare lo stimolo termico con quello dolorifico, diventa interessante **verificare se il soggetto che riesce a realizzare una buona suggestione termica è anche in grado di ottenere una buona HFA o un'anestesia generale ipnotica**. Secondo questa ipotesi sarebbe quindi possibile testare l'analgesia dopo aver verificato la capacità di creare una suggestione termica. In effetti i quattro soggetti che avevano sviluppato completa anestesia al caldo (di cui tre anche al freddo, anche se per uno non era anestesia completa) sono stati ricontattati per eseguire un test che esulava dallo studio di base: dopo aver ripetuto un'adeguata suggestione termica è stata testata l'analgesia attraverso uno stimolo doloroso (pinch). Il risultato ha **confermato l'analgesia** allo stimolo dolorifico **in tutti e quattro i soggetti**. Certo, l'esiguità del campione non permette di giungere ancora a validazioni del risultato, ma lo studio intende proseguire anche in quest'ottica. Se le conclusioni fossero a favore di questa ipotesi, sarebbe possibile affermare che in ogni paziente sarebbe sufficiente uno stimolo

termico innocuo come il QST per una valutazione preliminare e non invasiva della capacità analgesica del soggetto in questione, senza per questo ricorrere a stimoli invasivi (needle, pinch ecc.) o stimoli potenzialmente spiacevoli come il pulp tester<sup>25</sup> (che resta comunque valido approccio per gli odontoiatri). Si potrebbe aggiungere che questi studi potrebbero portare a definire più in generale che, senza necessariamente ricorrere al QST (ad esempio attraverso un thermo-roller, ma anche una semplice provetta con acqua calda), il soggetto che riesce a modificare abilmente la percezione della temperatura corporea con probabilità riuscirà anche a sviluppare un'analgesia o comunque a sviluppare un maggior grado di analgesia rispetto a chi non possiede questa abilità.

Per ultimo un paio di **considerazioni sul test di Spiegel**:

Durante i test di arruolamento due soggetti, dopo aver chiuso gli occhi e aver manifestato il classico fluttering palpebrale, lo hanno interrotto repentinamente e non si sono osservati altri fenomeni tipici come la deglutizione. Questi soggetti hanno ottenuto un punteggio bassissimo (0,5 e 1,5 rispettivamente). Ripetendo a distanza lo stesso test, ma cercando di porre attenzione a che il soggetto seguisse la voce e mantenesse uno stato di trance, il punteggio è diventato di 6,5 e 7,5. Questo potrebbe indicare la necessità di chiarire come risolvere il problema nel caso il soggetto si deipnotizzi da solo: perché in tal caso l'HIP (che non prevede algoritmi alternativi) risulta estremamente basso per la mancanza di fenomeni ipnotici e quindi per la mancata realizzazione dei monoideismi che non possono avvenire in semplice veglia ma solo in condizione modificata di coscienza.

Infine si è constatato che soggetti con grado di ipnotizzabilità media al test di Spiegel ottenevano poi fenomeni molto potenti come analgesia, sonnambulismo, allucinazioni positive e negative, mentre altri con grado di ipnotizzabilità molto alto non erano in grado di sviluppare diversi fenomeni. Questo per noi è indicativo del fatto che il test abbia sicuramente una certa validità nel verificare l'abilità del soggetto ad entrare in

uno stato di trance ipnotica, ma non sembra esserci correlazione lineare tra punteggio dell'HIP e fenomenologia ipnotica.

## **LIMITI DELLO STUDIO**

Il primo e ovvio limite di questo studio è il numero di soggetti arruolati, che permette di ottenere solo risultati preliminari. È pur vero che uno studio pilota di questa natura è considerato accettabile se il campione è di almeno 12 soggetti, ma con 15 soggetti acquista ancor più validità (come descritto in letteratura)<sup>47-49</sup>. Considerato questo aspetto e la significatività statistica nei dati sopra discussi si può considerare lo studio come un ottimo punto di partenza per un'indagine che comprenda un campione più esteso, e che comunque permette già di formulare diverse ipotesi.

Un ulteriore limite potrebbe in teoria essere l'esperienza dell'operatore (unico) che ha effettuato l'ipnosi: se i risultati sono stati significativi già con un livello esperienziale medio-basso è ragionevole ipotizzare che un operatore di grande esperienza possa ottenere risultati ancora più importanti. Pertanto riteniamo che questo potrebbe essere di sprone ad effettuare ulteriori studi in altri centri o con diversi operatori. Del resto nello studio di Kramer<sup>45</sup> già in fase di ipnosi neutra vi era una differenza significativa, che in realtà nel nostro studio era molto meno evidente. Anche in questo caso vi sono varie ipotesi: maggior esperienza dell'ipnotista? Suggestioni implicite o non verbali durante ipnosi neutra (ad esempio immagini di rilassamento come vasca di acqua calda, ecc.)?

Un altro aspetto da considerare è la temperatura non eccessiva utilizzata durante i test. Il limite fissato a 45°C per il caldo e a 10°C per il freddo è stabilito sulla base della

letteratura (soglia di attivazione delle fibre A $\delta$  al caldo e al freddo dolorosi nel soggetto sano)<sup>5-6</sup> oltre che per evitare il rischio di lesioni ai soggetti (ustioni) e difficilmente applicabile da un punto di vista etico. Pertanto non è possibile definire se a 70 o 100°C il soggetto avrebbe percepito la soglia caldo o un vero dolore. L'intento qui non è stato stabilire il limite di sopportazione, bensì verificare che non vi fossero allodinie termiche per stimoli fisiologici, che segnalerebbero un'ipersensibilità nocicettoriale o, meno frequentemente, un danno neuropatico. Questo naturalmente escludendo le fisiologiche escursioni circadiane della sensibilità termica.

## CONCLUSIONI

Il nostro studio ha dimostrato che il QST è in grado di misurare le variazioni della soglia termica individuale anche in condizioni di ipnosi, pertanto suggeriamo di applicarlo in questo setting sperimentale.

Per la prima volta è stato utilizzato uno strumento gold standard per la valutazione della percezione termica che correlasse le variazioni di tali percezioni tra i diversi stati di coscienza (veglia e trance ipnotica) e tra le diverse suggestioni ipnotiche.

Sebbene da verificare in un campione più ampio ed eterogeneo, i nostri dati suggeriscono che le modificazioni della percezione della temperatura sembrerebbero essere in grado di predire la capacità di sviluppare analgesia.

L'impiego delle suggestioni ipnotiche si è dimostrato essere di gran lunga più efficace nel modificare le soglie di percezione termica rispetto all'ipnosi neutra.

L'Hypnotic Induction Profile sembrerebbe predire l'abilità dei soggetti a sviluppare la condizione di trance ipnotica e di realizzare le suggestioni indotte, ma solo parzialmente lo sviluppo di una fenomenologia ipnotica.

## **RINGRAZIAMENTI**

Al Professor Enrico Facco, per la sua cultura sconfinata, la sua essenza filosofica, l'Oriente, le Spiegelate, la pazienza e la fiducia (troppa).

A Matteo Leoni, per la sua assistenza, la disponibilità, lo scambio di vedute, le competenze mediche e statistiche, l'amicizia.

A Michelangelo Buonocore, ricercatore per eccellenza, per la sua apertura mentale e la generosità nel mettere a disposizione apparecchiature costose e (quasi) al punto di rottura.

A Rosa Bagnasco, per l'infinita pazienza e dedizione durante le lunghe sedute di QST.

A Cesare Bonezzi e Laura Demartini, illuminati maestri di vita, per la loro paziente sopportazione.

Ai docenti del C.I.I.C.S., per la forza e passione con cui portano avanti la filosofia del Professor Granone.

A mia moglie Mirka e ai miei figli Alessandro e Marco, ragione del mio vivere.

# BIBLIOGRAFIA

- 1 Raf J. Schepers, Matthias Ringkamp: Thermoreceptors and thermosensitive afferents, a review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 34 (2010) 177–184.
- 2 Bishop, G. H., W. M. Landau, et al., 1958. "Evidence for a double peripheral pathway for pain." *Science* 128(3326): 712-4.
- 3 Nociceptors and the perception of Pain, A. Fein, Ph. D. Professor of Cell Biology, University of Connecticut Health Center, 2012.
- 4 M. Buonocore, C. Bonezzi, Aspetti di fisiopatologia del dolore, 2014.
- 5 Rolke R, Baron R, Maier C, Tolle TR, Treede RD, Beyer A, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Botefur IC, Braune S, Flor H, Hugel V, Klug R, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihofner C, Rolko C, Schaub C, Scherens A, Sprenger T, Valet M, Wasserka B: Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 2006, 123(3):231–243.
- 6 Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C, Caspari S, Birklein F, Treede RD: Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain* 2006, 10(1):77–88.
- 7 Ray WJ, Oathes D. Brain imaging techniques. *Intern J Clin Exp Hypn* 2003; 51: 97-104.
- 8 Berthier, M., S. Starkstein, et al., 1988. "Asymbolia for pain: a sensory-limbic disconnection syndrome." *Ann Neurol* 24(1): 41-49.
- 9 IASP. Definition of Pain: "An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage". <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy>.
- 10 Foltz, E. L. and L. E. White, Jr. (1962). "Pain "relief" by frontal cingulotomy." *J Neurosurg* 19: 89-100.
- 11 Rainville, P., B. Carrier, et al., 1999. "Dissociation of sensory and affective dimensions of pain using hypnotic modulation." *Pain* 82(2): 159-171.
- 12 Ploner, M., H. J. Freund, et al., 1999. "Pain affect without pain sensation in a patient with a postcentral lesion." *Pain* 81(1-2): 211-214.
- 13 Basi neurologiche dell'hypnotic focused analgesia: Studio con risonanza magnetica funzionale in 10 volontari sani altamente ipnotizzabili. N Restano, E. Casiglia et al. (in press).

- 14 Song K, Wang H, Kamm GB, Pohle J, Reis FC, Heppenstall P, Wende H, Siemens J.: The TRPM2 channel is a hypothalamic heat sensor that limits fever and can drive hypothermia. *Science*. 2016 Sep 23;353(6306):1393-1398. Epub 2016 Aug 25.
- 15 F Granone, *Trattato di Ipnosi*. UTET, 1989.
- 16 E Casiglia et al, *Trattato di Ipnosi e altre modificazioni di coscienza*. Cleup, 2015.
- 17 S Rosey, *My voice will go with you. The teaching tales of Milton H. Erickson*. WW Norton and Company, 1991.
- 18 *Anesth Analg*. 2007 May;104(5):1199-208. Hypnosis and surgery: past, present, and future. Wobst AH.
- 19 *Biol Psychiatry*. 1999 Feb 1;45(3):327-33. Functional neuroanatomy of hypnotic state. Maquet P, Faymonville ME, Degueldre C, Delfiore G, Franck G, Luxen A, Lamy M.
- 20 Rainville P, Hofbauer RK, Paus T, Duncan GH, Bushnell MC, Price DD. Cerebral mechanisms of hypnotic induction and suggestion. *J Cogn Neurosci*. 1999 Jan;11(1):110-25.
- 21 Binnie CD, E Boas W, Prior PF, Shaw JC: EEG phenomenology. In: *Clinical Neurophysiology*. Elsevier Health Sciences Publ, 2004; pp 113.
- 22 Burkle CM, Jankowski CJ, Torsher LC, Rho EH, Degnim AC.: BIS monitor findings during self-hypnosis. *J Clin Monit Comput*. 2005 Dec; 19(6):391-3. Epub 2006 Jan 25.
- 23 Tikhonoff, V., Azzi, D., Boschetti, G., Giordano, N., Rempelou, P., Giacomello, G. et al. (2012). Increase of Isometric Performance via Hypnotic Suggestion: Experimental Study over 10 Young Healthy Volunteers. *Contemporary Hypnosis and Integrative Therapy*, 29, 352-362.
- 24 *Int J Clin Exp Hypn*. 2012;60(2):241-61. Measured outcomes with hypnosis as an experimental tool in a cardiovascular physiology laboratory. Casiglia E, Tikhonoff V, Giordano N, Andreatta E, Regaldo G, Tosello MT, Rossi AM, Bordin D, Giacomello M, Facco E.
- 25 Enrico Facco, Edoardo Casiglia, Serena Masiero, Valery Tikhonoff, Margherita Giacomello, and Gastone Zanette. Effects of hypnotic focused analgesia on dental pain threshold. University of Padua, Italy *Intl. Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 59(4): 454–468, 2011.
- 26 Casiglia E et al. Hypnotic general anesthesia vs focused analgesia in preventing pain and its cardiovascular effects. *Athens J Health* 2015.
- 27 Casiglia E et al. Hypnosis prevents the cardiovascular response to cold pressor test. *Am J Clin Hypn* 2007; 49: 255-266.
- 28 Kiernan BD et al. Hypnotic analgesia reduces R-III nociceptive reflex: Further evidence concerning the multifactorial nature of hypnotic analgesia. *Pain*. 1995; 60: 39-47.



- 29 Melzack R, Casey KL. Sensory, motivational and central control determinants of pain: A new conceptual model. In 30 Kenshalo DR ed. The skin senses. Thomas, Springfield, 1968.
- 30 Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. Science, 1975; 150: 971-979.
- 31 Van Quekelberghe R, "Strategies for autoregulation of peripheral skin temperature", Percept Mot Skills, 1995.
- 32 Wallace B, Kokoszka A. Experience of peripheral temperature change during hypnotic analgesia. Int J Clin Exp Hypn. 1992 Jul;40(3):180-93.
- 33 Piedmont RL, "Effects of hypnosis and biofeedback upon the regulation of peripheral skin temperature", Percept Mot Skills, 1981.
- 34 Piedmont RL, "Relationship between hypnotic susceptibility and thermal regulation: new directions for research", Percept Mot Skills, 1983.
- 35 Bregman NJ, McAllister HA, "Effects of suggestion on increasing or decreasing skin temperature control", Int J Neuroscience, 1981.
- 36 Raynaud J, et al, "Changes in rectal and mena skin temperature in response to suggested heat during hypnosis in man", Psysiol Behaviour, PMID: 6505063, 1984.
- 37 Mittleman KD, Doubt TJ, Gravitz MA. Influence of self-induced hypnosis on thermal responses during immersion in 25 degrees C water. Aviat Space Environ Med. 1992 Aug; 63(8):689-95.
- 38 Zachariae R, Bjerring P: Laser-induced pain-related brain potentials and sensory pain ratings in high and low hypnotizable subjects during hypnotic suggestions of relaxation, dissociated imagery, focused analgesia, and placebo.
- 39 Int J Clin Exp Hypn 1994, 42(1):56–80. Castel A, Perez M, Sala J, Padrol A, Rull M: Effect of hypnotic suggestion on fibromyalgic pain: comparison between hypnosis and relaxation. Eur J Pain 2007, 11(4):463–468.
- 40 Zachariae R, Andersen OK, Bjerring P, Jorgensen MM, Arendt-Nielsen L: Effects of an opioid antagonist on pain intensity and withdrawal reflexes during induction of hypnotic analgesia in high- and low-hypnotizable volunteers. Eur J Pain 1998, 2(1):25–34.
- 41 Seikowski K et al.: Effect of hypnosis and autogenic training on acral circulation and coping with the illness in patients with progressive scleroderma. Randomized controlled trial. Hautarzt. 1995 Feb;46(2):94-101.
- 42 Chester SJ, Stockton K et al.: Effectiveness of medical hypnosis for pain reduction and faster wound healing in pediatric acute burn injury: study protocol for a randomized controlled trial. Trials, 2016 Apr 29;17(1):223.

- 43 Retrouvey H, Shahrokhi S.: Pain and the thermally injured patient – a review of current therapies. *J Burn Care Res.* 2015 Mar-Apr.
- 44 Jacob JA.: Can nonhormonal treatments dial down the heat during menopause? *JAMA* 2016 Jan 5;315(1):14-6.
- 45 Kramer S, Zims R, Simang M, Rüger L, Irnich D. Hypnotic relaxation results in elevated thresholds of sensory detection but not of pain detection. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2014, 14:496.
- 46 41st World Medical Assembly 1990 Declaration of Helsinki: recommendations guiding physicians in biome-dical research involving human subjects. *Bull Pan Am Health Organ* 1990; 24: 606-609.
- 47 Moore CG, Carter RE, Nietert PJ, Stewart PW. Recommendations for planning pilot studies in clinical and translational research. *Clin Transl Sci.* 2011 Oct;4(5):332-7.
- 48 Van Belle, G. Statistical rules of thumb. John Wiley and Sons, Inc; New York, NY: 2002.
- 49 Julious SA. Sample size of 12 per group rule of thumb for a pilot study. *pharmaceutical statistics.* 2005; 4:287–291.
- 50 E. Facco, L'Hypnotic induction profile, *Trattato di Ipnosi e altre modificazioni di coscienza*, E. Casiglia et al., p. 273.
- 51 Spiegel H. Bridger AA. Manual for the hypnotic induction profile. Soni Medica, New York, 1970.
- 52 Orne MT et al. The relation between the Hypnotic Induction Profile and the Stanford Hypnotic Clinical Scale for Adults (SHCS:A) in an inpatient sample: a brief report. *Am J Clin Hypn* 2009; 52:89-93.
- 53 Andreas Binder, Denisa May, Ralf Baron et al., Transient Receptor Potential Channel Polymorphisms Are Associated with the Somatosensory Function in Neuropathic Pain Patients; *PLoS ONE* 6(3): e17387.
- 54 Koyanagi S, Kusunose N, Taniguchi M, Akamine T, Kanado Y, Ozono Y, Masuda T, Kohro Y, Matsunaga N, Tsuda M, Salter MW, Inoue K, Ohdo S. Glucocorticoid regulation of ATP release from spinal astrocytes underlies diurnal exacerbation of neuropathic mechanical allodynia. *Nat Commun.* 2016 Oct 14;7:13102.
- 55 Schuh-Hofer S, Wodarski R, Pfau DB, Caspani O, Magerl W, Kennedy JD, Treede RD. One night of total sleep deprivation promotes a state of generalized hyperalgesia: a surrogate pain model to study the relationship of insomnia and pain. *Pain.* 2013 Sep;154(9):1613-21.

- 56** Xia T, Cui Y, Qian Y, Chu S, Song J, Gu X, Ma Z. Regulation of the NR2B-CREB-CRTC1 Signaling Pathway Contributes to Circadian Pain in Murine Model of Chronic Constriction Injury. *Anesth Analg*. 2016 Feb;122(2):542-52.
- 57** Susser E, Sprecher E, Yarnitsky D. Paradoxical heat sensation in healthy subjects: peripherally conducted by A delta or C fibres? *Brain*. 1999 Feb;122 ( Pt 2):239-46.
- 58** Demartini L., Bonezzi C.: “All’origine del dolore”. *Selecta Medica*, in press, 2016.
- 59** Zhuo M.: Neural Mechanisms underlying anxiety-chronic pain interactions. *Trends in Neurosciences*. 2016; 39(3):136-145.