

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 2017

**L'ANALGESIA IPNOTICA INIBISCE LA PERCEZIONE
DEL DOLORE ESCLUDENDO LE AREE SENSITIVE PRIMARIE
TRAMITE UN MECCANISMO A *GATE-CONTROL***

Relatore: prof. Edoardo Casiglia

Candidato: Francesco Finatti

Torino, 25 Novembre 2017

Indice

1. Presentazione	<i>pag. 5</i>
2. Introduzione	<i>pag. 6</i>
• Analgesia ipnotica	<i>pag. 6</i>
Definizione e prove della sua esistenza	<i>pag. 6</i>
Eziologia	<i>pag. 7</i>
• Ipnosi, ipnotismo e monoideismo	<i>pag. 9</i>
Definizione d'ipnosi e di monoideismo plastico	<i>pag. 9</i>
Tecniche d'induzione	<i>pag. 10</i>
Possibilità d'utilizzo dell'ipnosi	<i>pag. 10</i>
• Dissociazione o blocco degli stimoli algici?	<i>pag. 11</i>
Basi tecnologiche della fMR	<i>pag. 12</i>
Studi di fMRI e ipnosi	<i>pag. 14</i>
3. Materiali e metodi	<i>pag. 16</i>
• Partecipanti	<i>pag. 16</i>
• <i>Setting</i> preliminare	<i>pag. 17</i>
Induzione ipnotica e approfondimento	<i>pag. 17</i>
Verifica dell'ipnosi	<i>pag. 18</i>
Comando post-ipnotico	<i>pag. 19</i>
• <i>Setting</i> sperimentale	<i>pag. 20</i>
Induzione ipnotica	<i>pag. 20</i>

Sessione di fMRI e <i>timing</i>	<i>pag. 21</i>
Protocollo di scansione dell'fMRI	<i>pag. 23</i>
Provocazione del dolore	<i>pag. 24</i>
Acquisizione delle immagini funzionali	<i>pag. 25</i>
Analisi funzionale delle immagini	<i>pag. 26</i>
• Etica	<i>pag. 31</i>
4. Risultati	<i>pag. 33</i>
5. Discussione	<i>pag. 39</i>
6. Conclusioni	<i>pag. 48</i>
7. Bibliografia	<i>pag. 49</i>

Presentazione

Scopo dello studio oggetto della presente tesi sperimentale era dimostrare con la risonanza magnetica funzionale (fMRI) l'esistenza di un meccanismo neurologico di tipo *gate control* alla base dell'*hypnotic focused analgesia* (HFA). Venti volontari sani altamente ipnotizzabili sono stati studiati con fMRI mentre erano sottoposti ad un task consistente in uno stimolo doloroso prolungato prima di e durante HFA. Le scansioni ottenute sono state analizzate su base numerica e successivamente trasformate altresì in mappe di attivazione cerebrale i cui segnali sono stati convertiti in coordinate Talairach per la denominazione delle aree cerebrali attivate. In condizione di non-ipnosi ma non in HFA risultavano attive le aree sensitive primarie S1, S2 e S3. In HFA prevalevano le aree associative frontali connesse con la coscienza, la volontarietà, l'associazione e le funzioni superiori di pensiero. Questo ha consentito di dimostrare in modo diretto che l'HFA è reale e misurabile, coerentemente con un modello eziologico di tipo *gate control*.

Introduzione

Analgesia ipnotica

Definizione e prove della sua esistenza. L'*hypnotic focused analgesia* (HFA) può essere definita come un'analgesia ipnotica locale indotta attraverso la focalizzazione di un'immagine mentale di analgesia esplicita, di raffreddamento o di dimorfismo, tale da produrre un effetto equivalente ad un'anestesia locale farmacologica¹. Si differenzia dall'*hypnotic general anaesthesia* (HGA) per il fatto di trovarsi confinata in un limitato distretto corporeo, non necessariamente metameroico.

Un'HFA di grado variabile può essere ottenuta in soggetti diversi, risultando massima in quelli che presentino un grado elevato di ipnotizzabilità (>9 della scala Stanford²) e minima o nulla in quelli con basso valore (<6). Si stima che circa il 30% della popolazione sia in grado di sviluppare una completa analgesia ipnotica, mentre la restante parte tende a svilupparla in gradi più moderati.

L'HFA è raggiunta per mezzo di suggestioni di analgesia dirette o indirette. Nell'approccio indiretto si annovera l'analgesia per dimorfismo³, che risulta altrettanto efficace, se non superiore, all'analgesia ipnotica diretta. L'analgesia ipnotica diretta tipicamente

impiega delle suggestioni d'insensibilità o di freddo che vengono indirizzate sull'area di scelta o qui veicolate per mezzo di passaggi successivi; altra possibile suggestione è un'analgesia a guanto, che si interpone tra il soggetto stesso e lo stimolo doloroso, impedendo così il verificarsi del dolore. L'analgesia indiretta prevede invece l'uso di tecniche permissive, come la metafora, la disseminazione, la confusione, la distrazione, la sostituzione delle sensazioni e il trasferimento del dolore.

L'HFA è un fenomeno ampiamente documentato⁴⁻⁶ e studiato per mezzo degli strumenti classici della fisiologia umana^{7,8}, senza che però sino ad ora ne sia stato spiegato il meccanismo. È stato dimostrato tuttavia che essa è in grado di annullare la risposta autonoma riflessa al *dolore sia non trigeminale*⁹ che trigeminale^{10,11}.

Eziologia. Le ipotesi che sono state avanzate per spiegare questo fenomeno sono molte; tra le più importanti si annoverano la teoria del *gate control*¹² la teoria neo-dissociativa¹³ e la teoria della neuro-matrice¹⁴.

La teoria del *gate control* sostiene che alla base dell'inibizione del dolore sia presente un meccanismo di controllo a partenza dalle aree

corticali, che presuppone l'esistenza di fibre inibitorie *top-down*, che regolerebbero in modo attivo lo stimolo doloroso a livello midollare.

La teoria neo-dissociativa di Hilgard¹³, invece, afferma che alla base dell'analgesia ipnotica esisterebbe un meccanismo di tipo dissociativo (essendo la dissociazione un fenomeno intrinsecamente presente nell'ipnosi stessa) che darebbe temporaneamente origine a due distinti *io*, dei quali uno continuerebbe a percepire il dolore, mentre l'altro, quando interrogato, negherebbe di avvertire il dolore. La teoria della neuromatrice s'inserisce invece nella cornice dell'interpretazione costruttivistica della mente, secondo la quale la mente può essere occupata soltanto da uno schema alla volta: lo schema «analgesia» sostituirebbe lo schema «dolore».

Prove dell'esistenza di un meccanismo del tipo *gate control* per l'analgesia ipnotica sono state ottenute indirettamente con i mezzi della fisiologia classica¹⁵, mentre pochi studi sono stati condotti con tecniche di *imaging* o con ricerche fisiologiche per quanto riguarda le altre due teorie.

Nessuna delle correnti teorie è stata, tuttavia, fino ad ora in grado di spiegare in modo soddisfacente i meccanismi che sottendono l'HFA.

Ipnosi, ipnotismo e monoideismo

Definizione d'ipnosi e di monoideismo plastico. L'ipnosi è uno stato di coscienza (stato di essere dell'organismo) fisiologico, come il sonno, la veglia o il sogno¹⁶⁻¹⁹ ed è alla base dell'effettiva realizzazione dell'HFA. Essa costituisce quel particolare stato fisiologico di coscienza modificata che si verifica nel momento in cui un soggetto realizza un monoideismo plastico^{20,21} e può essere raggiunta in modo spontaneo oppure con l'utilizzo di tecniche di induzione. Il monoideismo plastico a sua volta può essere definito come la presenza di una sola idea con esclusione di tutte le altre, il che rende plastica (fattiva) la coscienza e caratterizza lo stato ipnotico rispetto a quello di coscienza usuale. Tale fenomeno rappresenta un'ideoplasia, ovvero il concetto che un'idea abbia la capacità di suscitare azioni, movimenti o altre sensazioni^{22,23}. L'ipnosi è inoltre relazione: quando questa relazione s'instaura tra il soggetto ipnotizzato e un operatore, si parla d'ipnotismo. L'ipnotismo può più formalmente essere definito come la possibilità di indurre in un soggetto un particolare stato psicofisico che permette di influire sulle sue condizioni psichiche, somatiche e viscerali per mezzo del rapporto creatosi fra questi e l'ipnotista¹⁸. La coscienza in ipnosi tende ad una dissociazione spontanea, seguendo un meccanismo neurologico che

viene identificato da alcuni autori con un modello di mente bicamerale^{24,25}.

Tecniche d'induzione. Nonostante la numerosità delle tecniche d'induzione, è importante evidenziare come queste siano secondarie all'instaurarsi della relazione tra l'operatore e il soggetto, relazione senza la quale non è possibile che si realizzi l'ipnosi²³. Le tecniche servono a facilitare e accelerare il realizzarsi dello stato di coscienza ipnotica. Esse possono essere classificate in dirette (ulteriormente distinte in tecniche autoritarie e permissive) e indirette, oppure, in base alla velocità di realizzazione del monoideismo plastico, in lente, rapide, ultra-rapide ed istantanee.

Possibilità di utilizzo dell'ipnosi. L'ipnosi può essere impiegata sia nella clinica che nella ricerca.

In ambito clinico è principalmente ma non esclusivamente utilizzata nel controllo del dolore sia acuto che cronico⁵, nel recupero delle memorie²⁶, nel rafforzamento dell'io, come supporto nelle terapie psicologiche²⁷, nell'aumento della performance fisica e psichica^{28,29} e nelle malattie dermatologiche³⁰ e gastroenteriche³¹⁻³³ a prevalente componente psico-somatica.

Nell'ambito di ricerca, sono stati ampiamente indagati i rapporti tra l'ipnosi e le modificazioni cardiovascolari¹⁵, il controllo del dolore, la produzione di allucinazioni visive e neglect^{34,35}, e studio della *default mode network*³⁶. Dei vari ambiti della ricerca, quello sul dolore e l'analgesia ipnotica è il più prolifico.

Dissociazione o blocco degli stimoli algici?

Nonostante le diverse ricerche e gli studi condotti sul tema dell'analgesia ipnotica, non è ancora stato possibile dimostrare in modo diretto se alla base dell'HFA sia presente una dissociazione oppure un reale blocco degli stimoli algici.

Il blocco dello stimolo algico è stato dimostrato indirettamente mediante l'evidenza di una riduzione/abolizione della risposta riflessa che si accompagna al dolore. Quest'evidenza va a sostegno della teoria del *gate control*, mentre smentisce la teoria neo-dissociativa. Tuttavia è fortemente sentita l'esigenza di una dimostrazione diretta di tale blocco. Si sente oggi il bisogno di documentare che nell'HFA lo stimolo algico non raggiunge la corteccia sensitiva, essendo bloccato prima di essere recepito. A tale scopo è necessario il ricorso alla risonanza

magnetica funzionale (*functional magnetic resonance imaging*, fMRI), che costituisce uno strumento fondamentale nello studio fisiologico dell'attivazione delle aree cerebrali.

Introdotta nel 1990, la fMRI evidenzia i cambiamenti nella concentrazione di deossiemoglobina in corso di compiti (tasks) o in stato di riposo e permette pertanto di evidenziare quali aree cerebrali risultino attive; esiste infatti una relazione direttamente proporzionale fra l'attività di un'area cerebrale e il suo consumo di ossigeno, cui fa seguito una dilatazione dei vasi arteriosi corrispondenti.

È auspicabile che l'utilizzo di tale protocollo di fMRI possa quindi fornire suggerimenti circa la natura del meccanismo del blocco, posto che questo vi sia.

Basi tecnologiche della fMRI. L'fMRI si basa sui principi fisici che sottendono anche la risonanza magnetica strutturale e che sfruttano l'effetto di risonanza magnetica unito all'applicazione di gradienti in un campo magnetico. Nel caso dell'fMRI, il segnale registrato è generato dal normale metabolismo cerebrale. Quando una regione cerebrale diviene attiva (fenomeno della *up-regulation*) in seguito ad un compito cognitivo (come ad esempio muovere un dito o leggere una frase), l'aumento della scarica neuronale e degli altri processi di *signaling*

produce un incremento delle richieste energetiche locali risultante in un aumento di *rate* metabolico di ossigeno nell'area cerebrale interessata³⁷. Al diminuire delle riserve di ossigeno nei tessuti pericapillari, si producono localmente dei fattori chimici (sviluppo di anidride carbonica, NO e H⁺) che causano una vasodilatazione arteriolare precapillarica. L'incremento del flusso sanguigno che ne deriva riporta i livelli di ossigeno a valori anche superiori alla quantità necessaria per ripristinare le riserve consumate dall'aumentato *rate* metabolico. In altri termini, l'attivazione di un'area produce inizialmente un accumulo di desossiemoglobina con riduzione della forma ossigenata, seguito dopo poco da una vasodilatativa che inverte la condizione con aumento dell'ossiemoglobina e diminuzione della desossiemoglobina rispetto allo stato di riposo. I segnali prodotti dal metabolismo cerebrale utilizzabili in diagnostica e in ricerca possono essere l'aumento locale del flusso cerebrale (*cerebral blood flow*) o i cambiamenti nella concentrazione dell'ossigenazione cerebrale (*blood oxygen level dependent, BOLD, contrast*). Il primo è acquisito mediante mezzo di contrasto e *imaging* perfusorio tradizionale, il secondo è il caratteristico segnale dell'fMRI.

Il segnale BOLD è generato da cambiamenti di campo magnetico intorno alle emazie, cambiamenti che dipendono a loro volta dallo

stato ossigenato o meno dell'emoglobina. Se completamente ossigenata, l'emoglobina è diamagnetica e quindi indistinguibile dal restante tessuto cerebrale, mentre se completamente desossigenata è intensamente paramagnetica. Il paramagnetismo produce gradienti locali nel campo magnetico, la cui forza dipende dalle quantità di emoglobina desossigenata.

I segnali ottenuti sono utilizzati per la costruzione di mappe di attivazione. Negli studi con un *task* specifico, si confronta il segnale prodotto durante la condizione di riposo con quello in condizione di *task*, generando delle mappe d'attivazione che mostrano le aree cerebrali attive nei diversi stati.

Studi di fMRI e ipnosi

L'fMRI ha cominciato ad essere utilizzata nell'ultimo decennio come punto di riferimento (*gold standard*) per studi di tipo neuro-cognitivo. In base alle esigenze sperimentali, il disegno di studio esamina il *resting state* (stato di riposo) oppure dei *tasks* specifici.

In particolare, è risultato fondamentale per la comprensione della natura dei meccanismi sottostanti l'ipnosi lo studio condotto da

McGeown et al.³⁶ che ha individuato le modificazioni prodotte nella *default mode network* (DMN) anteriore durante il *resting state* in ipnosi neutra, dimostrando così come l'ipnosi sia un processo attivo e non passivo. Successivi lavori degli stessi autori hanno anche dimostrato come l'induzione ipnotica (si veda il paragrafo «Tecniche d'induzione») non sia strettamente necessaria per la produzione degli effetti e delle modificazioni ipnotiche stesse in soggetti altamente ipnotizzabili³⁵ e hanno individuato un'associazione diretta fra profondità ipnotica e volume di materia grigia nella corteccia mediale frontale e cingolata anteriore; all'induzione parteciperebbe una riduzione della connettività nella DMN anteriore³⁸.

Tali evidenze ci hanno permesso di definire il protocollo di studio seguito nella ricerca qui descritta, che utilizza come base un *task* per cercare di documentare se l'ipnosi sia in grado di inibire attivamente anche le aree della sensibilità in soggetti sani.

Sebbene esistano in letteratura alcuni studi svolti con fMRI sull'analgesia ipnotica⁵, nessuno ha fino ad ora avuto lo scopo di dimostrare in modo esplicito l'effettiva esistenza di analgesia in presenza di stimolo algico, tanto meno di tipo ischemico⁹.

Materiali e metodi

Partecipanti

Sono stati studiati venti giovani volontari (5 maschi e 15 femmine di età media 30.3 ± 9.7 anni, aventi scolarità media di 18.1 ± 2.6 anni), in condizioni di buona salute e con elevato grado d'ipnotizzabilità. Essi sono stati preventivamente valutati come idonei all'ipnosi sulla base di questionari anamnestici, di un'intervista confidenziale con il responsabile dello studio e con la somministrazione, ove ritenuto necessario, di un Minnesota Multiphasic Personality Inventory 2^{39,40} atto ad individuare i partecipanti con una personalità di tipo borderline, tendenti in linea di massima a manifestare effetti indesiderati durante la dissociazione ipnotica.

L'ipnotizzabilità è stata individualmente verificata in ogni partecipante mediante la *Harvard group scale of hypnotizability*^{41,42}, variante della *Stanford hypnotic susceptibility scale*². I partecipanti erano considerati molto ipnotizzabili e idonei allo studio se totalizzavano un punteggio della ≥ 9 .

Setting preliminare

Induzione ipnotica e approfondimento. Nel setting preliminare, tutti i partecipanti erano sottoposti ad un'induzione ipnotica individuale per mezzo di suggestioni verbali e di idonei passi. La voce di un ipnotista guidava ogni partecipante, concentrando la propria attenzione su di una singola idea, escludendo ogni altro stimolo esterno o interno. L'induzione consisteva in una breve enumerazione unita a suggestioni di pesantezza palpebrale e alla fissazione di un punto.

In seguito, la trance ipnotica era approfondita come descritto da Werner⁴³, da Hammond et al.⁴⁴ e recentemente dalla nostra stessa Scuola⁴⁵. Questa procedura consiste nell'apertura degli occhi senza l'uscita dallo stato ipnotico, seguita dalla loro chiusura; questo è ripetuto ulteriormente, con suggestioni di aumento sempre maggiore della profondità ogni volta che gli occhi vengono chiusi. Contare agisce come una suggestione post-ipnotica *de facto* per indurre l'ipnosi; è difficile, infatti, resistere ad un doppio stimolo (contare ed eseguire il comando) e in breve tempo anche i partecipanti non convinti della propria capacità di essere ipnotizzati capiscono di essere ipnotizzabili attraverso le proprie risposte alle suggestioni. È probabile che in tale

condizione i partecipanti rimangono in ipnosi nonostante l'apertura degli occhi tra un'induzione e l'altra⁴⁵.

Verifica dell'ipnosi. Inizialmente, la dimostrazione di avvenuta ipnosi era basata su alcuni segnali come la levitazione del braccio, la diminuzione della tensione facciale, una caduta della mandibola con leggera apertura della bocca e un rallentamento della frequenza respiratoria⁴⁶.

In aggiunta, una più severa verifica dell'avvenuta ipnosi era condotta utilizzando l'HFA come marker. Ogni soggetto riceveva prima suggestioni di HFA^{4,5,47,48,49} ed era poi sottoposto ad una procedura dolorosa mediante stimolazione del nervo mediano destro (PSMN) per mezzo di uno strumento erogante scariche elettriche di corrente diretta ad onda quadra e a intensità crescenti, con una frequenza di 2 stimoli/sec. Il PSMN cominciava a 0 mA e aumentava progressivamente fino a quando il partecipante non riportava che il dolore era diventato «intollerabile». Questa intensità era registrata. Il PSMN veniva interrotto e il dolore cessava immediatamente. Il massimo dolore raggiunto durante il PSMN era quindi quantificato in due modi: 1) tramite una scala di valutazione soggettiva da 0 a 10 somministrata subito dopo la fine della procedura (soglia di tolleranza al dolore soggettiva) e 2)

misurando la massima intensità di corrente tollerabile (soglia di tolleranza al dolore oggettiva). Agli stessi soggetti era richiesto di ripetere la stessa procedura in condizioni di HFA. Dopo che una valida ipnosi neutra era stata raggiunta, erano somministrate specifiche suggestioni volte ad ottenere analgesia a livello della mano destra. Lo scopo di questa procedura era la produzione di analgesia attraverso la concentrazione dell'attenzione sulla/lontano dalla mano che riceveva lo stimolo doloroso. Gli stimoli dolorosi erano poi somministrati come descritto in precedenza. Il tutto era finalizzato a dimostrare che i soggetti fossero davvero in condizione d'ipnosi profonda e che fossero in grado di mantenere questa condizione per mezzo di suggestioni appropriate⁷. Durante l'ipnosi, continue suggestioni di benessere erano somministrate al partecipante. La coscienza usuale del soggetto era poi gradatamente ripristinata e il partecipante veniva de-ipnotizzato, dopo che gli era stato somministrato il comando post-ipnotico descritto qui sotto.

Comando post-ipnotico. Lo scopo di questa procedura preparatoria era di stabilire un valido rapporto interpersonale tra l'operatore e il partecipante, al fine di favorire un monoideismo rapido e valido nel successivo *setting* sperimentale. riducendo il tempo necessario per

ulteriori induzioni. A tale scopo, veniva data la suggestione di scendere immediatamente in ipnosi quando si riceveva il comando «*per favore, [nome], rilassati*», in presenza dell'operatore o anche attraverso un *intercom*. L'efficacia di questo condizionamento era verificata immediatamente prima della fine della seduta. Il partecipante veniva allora de-ipnotizzato e rinvio a domicilio.

Setting sperimentale

Induzione ipnotica. In un altro giorno, i soggetti erano riconvocati nell'ambito del *setting* sperimentale. Essi erano assegnati al gruppo A (HFA per prima, partecipanti n° 3, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 16, 17 e 19) o al gruppo B (coscienza usuale per prima, partecipanti m° 1, 2, 4, 5, 6, 7, 14, 15, 18 e 20) in base ad un ordine randomizzato. Il gruppo A riceveva l'induzione ipnotica nella sala di preparazione al di fuori della stanza della fMRI ed entrava direttamente nel cilindro magnetico camminando in modo spontaneo, mentre il gruppo B riceveva l'induzione ipnotica al momento appropriato direttamente dentro il cilindro (si veda sotto per dettagli). Questo generava un protocollo a quadrato latino nel quale ogni soggetto era il controllo di se stesso (Fig. 1).

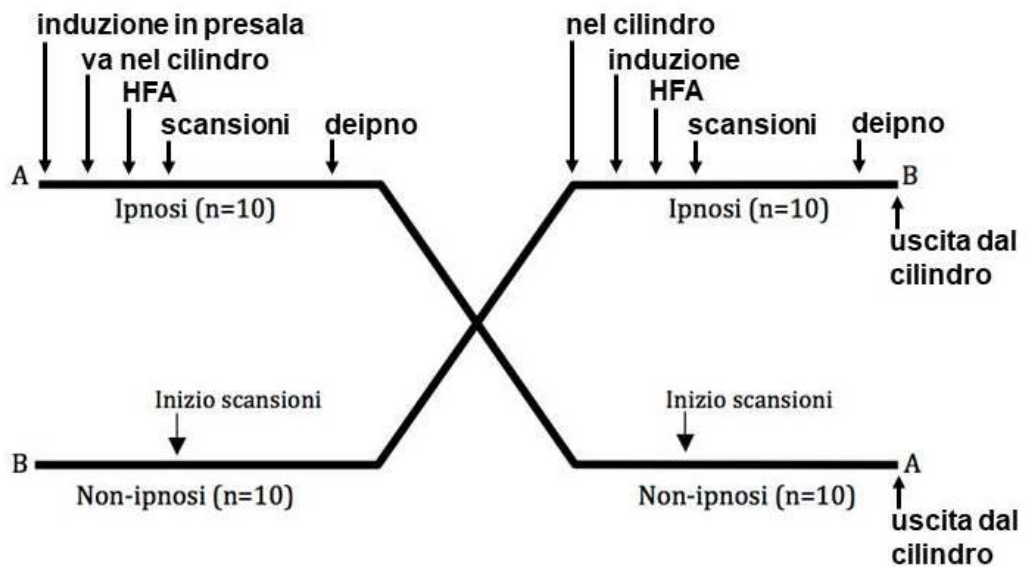


Figura 1. Schema rappresentante lo svolgimento dell'esperimento secondo un sistema a quadrato latino. Il profilo che si delinea è quello di uno studio intra-soggetto ove ogni volontario è il controllo di se stesso. L'assegnazione all'uno o all'altro dei due gruppi è *random*.

Sessione di fMRI e *timing*. Ogni sessione di fMRI durava all'incirca un'ora. I partecipanti erano preparati in un locale designato al di fuori della stanza dell'fMRI. Tutti gli oggetti metallici e ogni eventuale traccia di trucco erano rimossi prima di entrare nel cilindro al fine di ottenere il miglior segnale possibile senza interferenze o rischi.

Una volta collocato il partecipante all'interno del cilindro, un operatore procedeva ad immobilizzarne la testa ripetendo altresì le istruzioni per accertarsi che avesse compreso la procedura dell'esperimento e posizionava un paio di cuffie sulle orecchie. Un *display* a-magnetico

posto direttamente sopra gli occhi del partecipante e regolato in base alla sua necessità ottica forniva le istruzioni via via da seguirsi.

Ad ogni soggetto era detto di immergere la mano sinistra in acqua ghiacciata (a 0 °C) quando il display indicava il comando «immergi» e di estrarla quando appariva il comando «riposo». La sequenza cronologica di questi comandi era eseguita con l'uso del programma E-Prime. La tabella cronologica era composta da un periodo di 120 secondi di «immergi» e da 60 secondi di «riposo». Dentro il cilindro della risonanza, i partecipanti ricevevano istruzioni dagli operatori attraverso le cuffie sopra menzionate.

La scansione era divisa in tre parti:

- 1) acquisizione strutturale, che durava approssimativamente 10 minuti;
- 2) acquisizione basale funzionale in condizioni non-ipnotiche, che durava circa 20 minuti; e
- 3) acquisizione funzionale in HFA, che durava circa 20 minuti. L'ordine della sequenza era randomizzato, come in precedenza specificato. I soggetti che cominciavano con la fase non-ipnotica erano dapprima posti nel cilindro e – dopo l'acquisizione strutturale – ricevevano lo stimolo doloroso in condizioni di coscienza usuale, mentre quelli indotti in ipnosi fuori dalla macchina della risonanza raggiungevano la stanza dell'fMRI camminando accompagnati da un operatore e cominciavano

con uno stimolo doloroso in HFA. Questo generava il paradigma a quadrato latino mostrato in Figura 1.

Protocollo di scansione dell'fMRI. Ogni scansione era composta di 11 sequenze: 1) *survey*, 2) *reference*, 3) *time-2 weighted field* (T2W), 4) *time-1 weighted field* (T1W), 5) *echo planar image* (EPI) *run 1*, 6) *EPI run 2*, 7) *EPI run 3*, 8) *EPI run 4*, 9) *tridimensional* (3D) T1W, 10) *diffusion weighted image* (DWI) e 11) *fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR). Le sequenze T1W fanno parte della maggior parte dei protocolli di risonanza magnetica e insieme alle sequenze T2W costituiscono la base per le immagini anatomiche, risultando in immagini che nel modo più attento possibile approssimano gli aspetti macroscopici dei tessuti. Invece, il *diffusion weighted imaging* stima la facilità con cui le molecole d'acqua si muovono all'interno di un tessuto e dà un'idea della cellularità, del rigonfiamento cellulare e dell'edema; in questo caso la DWI costituisce una mappa T2 pesata isotropica dal momento che rappresenta la combinazione di effettivi valori di diffusione e di segnale T2. EPI è condotta utilizzando una sequenza pulsata in cui sono acquisiti multipli echi di passaggi di fase, utilizzando gradienti di rifasamento anziché impulsi ripetuti di radiofrequenza a 180° che seguono il 90° a 180° in una sequenza *spin-echo*; erano

impiegate 4 differenti sequenze EPI, successivamente utilizzate come sequenze-base per l'analisi dei dati. Due sequenze (1 e 2, oppure 3 e 4) erano registrate in condizione di coscienza basale, mentre le altre due erano rilevate in stato di HFA. L'ordine in cui tali sequenze sono state raccolte era randomizzato per ogni soggetto.

La FLAIR è una sequenza speciale di recupero d'inversione con un lungo tempo d'inversione (TI) che ha come risultato quello di rimuovere il segnale del fluido cerebro-spinale dalle immagini. La FLAIR fa parte di quasi tutti i protocolli per l'*imaging* cerebrale, essendo particolarmente utile nell'individuazione di sottili cambiamenti alla periferia degli emisferi e nella regione periventricolare prossima al fluido cerebrospinale.

Provocazione del dolore. Lo stimolo doloroso era prodotto attraverso l'immersione della mano sinistra in acqua ghiacciata a 0 °C, inducendo così dolore ischemico. Questa procedura è conosciuta come *cold pressor test*^{48,50-55} nella pratica cardiologica e nella ricerca⁵⁶, dove è utilizzato come *test* provocativo⁵⁷⁻⁶⁰. A tale scopo, dentro il cilindro della risonanza, accanto alla mano sinistra dei soggetti, era posizionato un contenitore riempito con ghiaccio fondente. Ai soggetti era richiesto

di immergere ed estrarre la mano dall'acqua senza lasciare il contenitore.

Ad ogni soggetto veniva consegnato un *marker* a-magnetico che poteva essere utilizzato qualora il dolore divenisse così insostenibile da indurre il loro la necessità di rimuovere la mano dall'acqua prima della fine del tempo stabilito. Il tempo di libera permanenza in acqua era registrato al fine di definire la tolleranza soggettiva al dolore. Il tempo d'immersione previsto per ciascuna sessione era 120 secondi.

Al termine dell'acquisizione funzionale, veniva chiesto ad ogni partecipante di valutare la propria percezione del dolore con una scala visuo-analogica in un range da 0 a 10, dove 0 corrispondeva all'assenza di dolore e 10 ad un dolore intollerabile.

Acquisizione delle immagini funzionali. Le scansioni funzionali di risonanza pesate con un sistema echo T2 planare erano acquisite con un'apparecchiatura 1.5 Tesla Philips Achieva Niva Dual MR (Amsterdam, Olanda). Scansioni strutturali basali erano registrate prima di quelle funzionali. Le dimensioni dei *voxel* erano $2 \times 2 \times 2$ mm³ e il *field of view* 240 mm con una matrice di $230 \times 230 \times 135$. Il numero di fette (*slices*) per ogni sequenza era 252. Il tempo di ripetizione (*repetition time*, TR) era 2.5 ms, il tempo di acquisizione (*acquisition time*, TA) era 2.371 ms,

il tempo di eco (*echo time*, TE) era 45 ms, il *flip angle* era 9°. Un totale di 4 sequenze EPI era raccolto (2 in ipnosi, sia per il *pattern* «riposo» che «immergi»; 2 in non-ipsosi, sia per il *pattern* «riposo» che «immergi»). Ogni esecuzione era preceduta da 30 secondi di scansioni fittizie destinate alla calibrazione dello scanner*.

Analisi funzionale delle immagini. Il pacchetto per l'analisi dati SPM12 (Statistical Parametric Mapping 12) era utilizzato in ambiente Matlab all'interno di un'interfaccia Linux per il pre-processamento e per le analisi statistiche.

La fase di pre-processamento includeva *slice timing*, riallineamento, normalizzazione e *spatial smoothing*. Per ogni *voxel*, la correzione *slice-timing* esamina il decorso temporale (*timecourse*) e lo sposta di un breve ammontare, interpolando tra di loro i punti che sono stati realmente rilevati per restituire il decorso temporale che sarebbe stato ottenuto qualora ogni *voxel* fosse stato registrato esattamente allo stesso momento. L'algoritmo per la correzione *slice-timing* utilizza un'interpolazione sincronizzata fra punti temporali che è ottenuta

* TR e TE sono parametri base di sequenze ad impulso. TR è il tempo fra punti consecutivi corrispondenti in una serie ripetuta d'impulsi e di echi. TE rappresenta il tempo dal centro dell'impulso della radiofrequenza al centro dell'eco. TA è il tempo necessario per espletare una procedura di imaging che comprenda soltanto il tempo di acquisizione dei dati.

mediante una trasformata di Fourier del segnale di ogni *voxel*[‡]. Durante il pre-processamento, tutti i volumi di ogni soggetto erano corretti con lo *slice-timing* utilizzando la 15^a immagine come fetta di riferimento (acquisizione ascendente). Le fette erano poi riallineate alla propria media secondo il protocollo di SPM12 e in seguito *re-sliced* utilizzando metodi d'interpolazione a *4th degree B-spline* per correggere il movimento residuo relativo ai cambiamenti di segnale. Le scansioni riallineate erano normalizzate, compiendo così un primo tentativo di sovrapposizione di ogni cervello al *template* comune. Il filtro REST (parte del *toolbox* di SPM12) era applicato dopo la normalizzazione, ma prima che le scansioni subissero lo *smoothing*. Lo *smoothing* costituiva l'ultimo passaggio del pre-processamento.

La fase analitica era composta di un'analisi di primo e secondo livello. Durante l'analisi di primo livello, tutti i *runs* dei partecipanti erano messi insieme in un'analisi multipla utilizzando un *general linear model*^{61,62}. I

[‡] La trasformata di Fourier rende ogni segnale come sommatoria di una collezione di onde sinusoidali fattorizzate e spostate di fase; una volta convertito il segnale in questa forma, al fine di ottenere la corretta interpolazione si possono semplicemente spostare in avanti o indietro tutti i seni su una data fetta del cervello di ammontare appropriato. In tal modo, si permette l'assunto che ogni punto in una data immagine funzionale sia il segnale effettivo dallo stesso punto nel tempo. Il riallineamento è un esempio di correzione del movimento, il cui fine è l'aggiustamento delle serie d'immagini in modo tale che il cervello sia sempre nella stessa posizione. Nessuno dei soggetti nell'esperimento ha superato la soglia di 4 mm per il movimento della testa. La normalizzazione è invece il processo che consente la correlazione di dati tra cervelli differenti. Il cervelli umani differiscono in dimensioni e forma, e uno degli scopi della normalizzazione spaziale è quello di deformare le scan del cervello umano in modo tale che un punto nella scan del cervello di un soggetto corrisponda allo stesso punto nella scansione del cervello di un altro soggetto. Un *template* è utilizzato a questo scopo. Infine, lo *spatial smoothing* fa sì che venga fatta la media dei punti dei dati con i loro vicini, con l'effetto complessivo di un *low-pass filter* (le alte frequenze di segnale sono rimosse dai dati mentre sono incrementate le basse frequenze). Il risultato di questo processo è una riduzione della definizione dei contorni netti delle immagini, con conseguente aumento della correlazione spaziale all'interno dei dati. L'approccio *spatial smoothing* è giustificato dal fatto che i dati di fMRI intrinsecamente mostrano correlazioni spaziali per via delle similarità funzionali di regioni cerebrali adiacenti e la perdita di nitidezza provocata dal sistema vascolare.

dati delle immagini erano passati attraverso un *high-pass filter* al fine di incrementare il rapporto tra segnale e rumore. Più precisamente, l'*high-pass filter* rimuove le basse frequenze, mentre consente il passaggio delle alte frequenze. Eseguire questo nel dominio spaziale corrisponderebbe all'evidenziare i contorni di un'immagine conservando le informazioni ad alta frequenza; nel dominio temporale, esso corrisponde al linearizzare larghe curvature o deviazioni nel decorso temporale. Il *cut-off* per l'*high-pass filter* era 250 secondi. Questo passaggio ha generato una serie di contrasti in cui le sequenze EPI in HFA sono state paragonate con sequenze EPI senza HFA.

One-sample t-tests eseguiti sulle immagini componenti, con una soglia a $p < 0.05$ FWE voxel-level, hanno identificato le varie aree[■]. Questo ha prodotto come risultato l'acquisizione di coordinate x, y, z nello spazio MNI usando modelli di cervelli *standard* provenienti dal Montreal Neurological Institute; le coordinate delle correlazioni significative sono state convertite in coordinate Talairach tramite la funzione di Matlab `mni2tal` e successivamente denominate utilizzando il programma Talairach Daemon Client. Le differenze sono state identificate confrontando il *pattern* «immergi/riposo» in HFA e quello in non-ipnosi

■ L'*one-sample t-test* è una procedura statistica usata per determinare se un campione di osservazioni potrebbe essere stato generato da un processo con un mezzo specifico.

con un contrasto 1, -1. Le immagini sono presentate secondo la convenzione neurologica, ove la destra dell'osservatore corrisponde all'emisfero destro e la sinistra al sinistro.

Il Talairach Atlas⁶³ è un atlante neurologico utilizzato per riportare la localizzazione dei foci di attivazione in studi di *mapping* funzionale cerebrale[▲].

Il Montreal Neurological Institute (MNI) ha creato una serie d'immagini simili al cervello Talairach che sono basate su di una media di molteplici scansioni normali ricavate da *imaging* di risonanza magnetica. Tali immagini possono essere utilizzate da sistemi di normalizzazione spaziale automatici e dovrebbero riflettere una neuro-anatomia di tipo ordinario⁶⁴. Benché il *template* MNI sia basato sul cervello Talairach, i due cervelli non sono esattamente della stessa dimensione o forma; in particolare, i lobi temporali nel *template* MNI si estendono ~10 mm al di sotto di quelli del cervello Talairach. Pacchetti di software come SPM12 riportano le coordinate delle aree attivate registrate sul *template* MNI come coordinate Talairach, perché le coordinate sono relative ad assi molto simili a quelli definiti da

[▲] Nel sistema di coordinate Talairach, l'asse y è la linea tra la commissura anteriore (AC) e la commissura posteriore (PC); l'asse z è una linea verticale che passa attraverso la fessura inter-emisferica e la AC; e l'asse x è una linea orizzontale ad angolo retto con gli assi y e z che passa per la AC. È possibile identificare qualsiasi punto del cervello relativamente a questi assi, che definiscono appunto il sistema di coordinate Talairach.

Talairach. Tali coordinate non si riferiscono direttamente al cervello Talairach a causa delle differenze tra il cervello Talairach e il *template*[▼]. Per la creazione delle immagini era utilizzato il software MRIcron, che funge da visualizzatore cross-piattaforma di immagini in NIfTI. Come *template*-base era utilizzato il *ch2better.nii.gz*. Le mappe ottenute dalla condizione di HFA e si non-ipnosi sono state sovrapposte al fine di mostrare l'attivazione delle differenti aree. La colorazione *1hot* è stata scelta per la condizione di non-ipnosi, la colorazione *red* per HFA. I due *patterns* sono stati inoltre sovrapposti al *template* allo stesso tempo utilizzando un *rendering* tridimensionale, per meglio evidenziare le differenze in attivazione; a tale scopo, «red» è stato mantenuto per illustrare HFA e «green» per la non-ipnosi. Sono state prodotte immagini *multislice* al fine di mostrare le differenti attivazioni su livelli multipli allo stesso tempo. Le aree d'interesse sono state riportate nelle figure 2, 3 e 4 quando necessario; tuttavia, è importante ricordare che le aree nell'immagine rappresentano aree nello spazio della risonanza magnetica e possono non corrispondere esattamente alle aree

▼ Ancora non è stata pubblicata una stima delle aree di Brodmann che corrisponda all'anatomia del template MNI. La maggior parte dei ricercatori utilizza coordinate dal template MNI per cercare le aree di Brodmann stimate nell'atlante Talairach. Se non si tiene conto delle differenze, ciò può condurre ad errori significativi, specialmente per coordinate localizzate nel lobo temporale. Un approccio è stato quello di stimare ad occhio quale area nell'atlante corrispondesse alle coordinate nel template; un'altra è stata quella di usare una trasformazione delle coordinate a partire dal template che appaia più accuratamente i cervelli.

convertite in Talairach a causa delle differenze tra i due modelli (si veda sopra).

Etica. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Ospedale Universitario di Padova e della Fondazione San Camillo IRCCS di Venezia (dove si trova lo *scanner* Achieva) ed è stato condotto in accordo con la Dichiarazione di Helsinki per la Ricerca Umana (41^a Assemblea Medica Mondiale, 1990)⁶⁵. Ogni soggetto è stato in precedenza e personalmente informato, in luogo idoneo e con il tempo necessario, riguardo lo scopo, l'esecuzione e i possibili rischi della procedura. I soggetti erano liberi di porre tutte le domande che desideravano per avere una completa comprensione della procedura. Tutti i partecipanti hanno dato un consenso informato valido e hanno firmato un modulo in accordo con la legge italiana 675/1996 e con la legge della regione Veneto 34/2007. I partecipanti sono stati informati che lo scopo dello studio era quello di investigare le differenze funzionali tra le aree cerebrali attivate durante uno stimolo doloroso prima e dopo l'induzione ipnotica con suggestione di HFA.

I partecipanti sono stati inoltre informati che, una volta all'interno del cilindro dell'fMRI con le teste immobilizzate, avrebbero dovuto rimanere

fermi con gli occhi aperti ed ascoltare le istruzioni fornite attraverso le cuffie, mentre le scansioni cerebrali ad alta risoluzione sarebbero state acquisite in accordo con il protocollo di randomizzazione. I partecipanti sapevano inoltre che, una volta nel cilindro, l'induzione ipnotica sarebbe stata condotta attraverso *intercom* e cuffie.

L'ipnotista non entrava nella stanza della risonanza durante l'esperimento ma rimaneva sempre in contatto con il soggetto ed era in grado di controllare le sue condizioni dalla vicina stanza.

Risultati

I movimenti della testa nel corso delle rilevazioni sono risultati tutti entro la soglia di tollerabilità per l'analisi, con picco massimo <4 mm.

In condizioni di non-ipnosi risultavano significativamente attivate le aree 1, 2 e 3 di Brodmann (aree sensitive primarie S1, S2 e S3) e le aree 4, 6, 7, 9, 11, 25, 32, 34, 40 e 47. In Tabella I sono elencati i segnali d'intensità e le coordinate Talairach di dette aree. In Tabella II sono presentati i segnali d'intensità provenienti da aree non corrispondenti ad aree di Brodmann.

In Figura 2 sono indicate in sezione trasversale ($z=212$) le aree rilevate in condizioni di non-ipnosi (ove risultavano significativamente attivate le aree sensitive primarie) e in HFA (ove tali aree non erano più attivate, mentre lo erano la 9 e la 32). Analogo quadro si osservava in sezione sagittale ($x=155$): le aree sensitive, attivate in non-ipnosi, non lo erano in HFA, ove risultavano invece attivate la 9, la 25 e la 32.

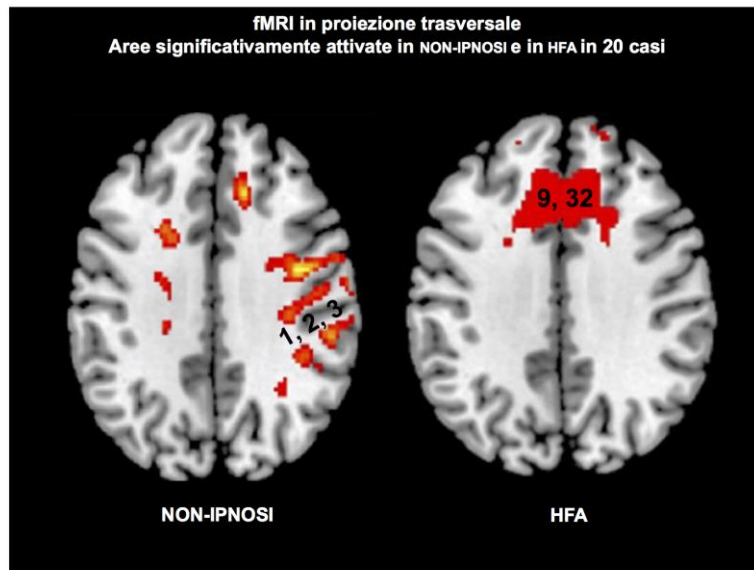


Figura 2. fMRI in proiezione trasversale in 20 casi. L'immagine è presentata secondo convenzione neurologica ($dx_{imm} = dx_{sogg}$). In non-ipnosi si osserva l'attivazione delle aree sensitive primarie (S1, S2 e S3), che è invece assente in condizioni di HFA ove si osserva invece un segnale che proviene dalle aree 9 e 32.

In tali immagini il giro frontale mediale (aree 6, 9, 11 e 47), il giro sub-callosa (area 34) e il giro pre-centrale (aree 4 e 6) appartengono al lobo frontale. La corteccia del cingolo anteriore (area 25) e il giro del cingolo (area 32) fanno parte del lobo limbico (Figura 3). Il giro post-centrale (area 1, 2, 3) e il precuneo (area 7) fanno parte del lobo parietale.

In figura 3 sono presenti anche le tonsille cerebellari, il lobo anteriore del cervelletto, il lobulo inferiore semilunare e il caudato (Tabella II). Tali aree sono più attive durante l'HFA rispetto alla non-ipnosi.

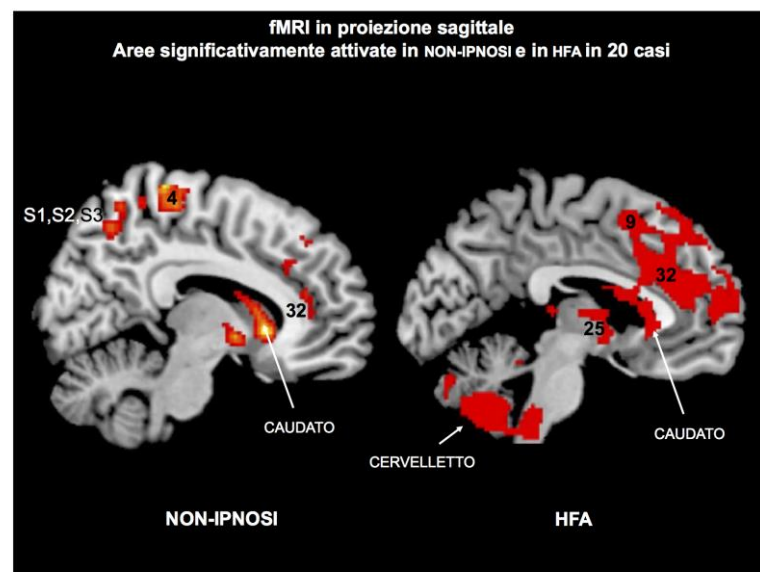


Figura 3. fMRI in proiezione sagittale in 20 casi. In non-ipnosi è possibile osservare l'attivazione delle aree sensoriali primarie S1, S2 e S3, dell'area motoria primaria (4), del caudato e del giro cingolato (area 32). In condizioni di HFA si osserva l'attivazione preponderante delle aree 9, 25 e 32 e del caudato, mentre non risultano attivate le aree sensitive primarie.

In Figura 4, le due condizioni (non-ipnosi e HFA) sono per comodità grafica artificialmente rappresentate insieme, benché nella realtà siano mutuamente esclusive; come si osserva, infatti, non-ipnosi (in verde) e HFA (in rosso) interessano aree alternative con solo trascurabili

sovrapposizioni. Tale quadro ricalca i dati riassunti in Tabella I, nella quale i valori Z delle aree rispettivamente attivate sono diversi in non-ipnosi e in HFA.

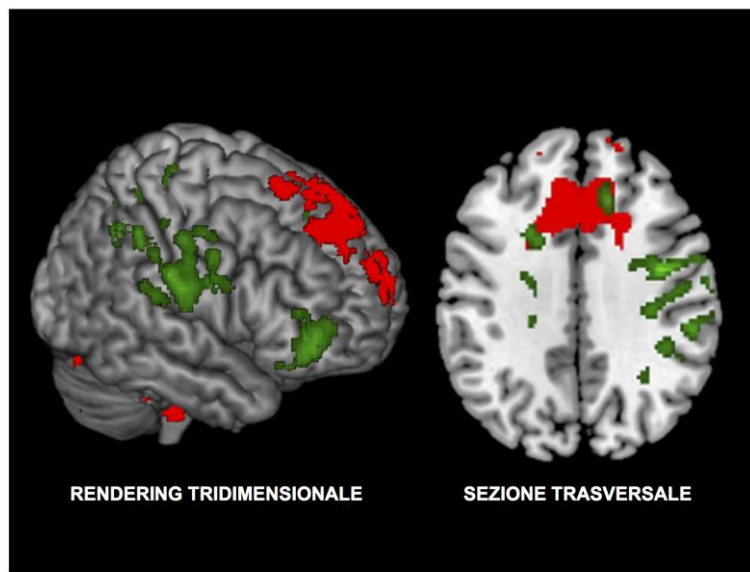


Figura 4. Costruzione arbitraria di un'immagine che include sia le aree attivate in non-ipnosi (in verde) che quelle attivate in condizioni di HFA (in rosso). Non-ipnosi e HFA sono rappresentate insieme benché nella realtà siano alternative e mutualmente esclusive. Il confronto mostra la sola presenza delle aree sensitive primarie (solco post-centrale) in non-ipnosi, mentre in HFA risultano più attive le aree associative frontali. In basso è possibile cogliere l'attivazione anche delle aree cerebellari, assenti in non-ipnosi.

Tabella I. Aree di correlazione significativa (positiva) tra la percezione del dolore in non-ipnosi (a) e in condizioni di HFA (b) ad un valore soglia conservativo ($p \leq 0.05$). L: emisfero sinistro; R: emisfero destro; BA: aree di Brodmann; LL: lobo limbico; LF: lobo frontale; LP: lobo parietale.

Area cerebrale	Lato	BA	Cluster (voxels)	P _{FWE-corretta}	Valore Z	Coordinate Talairach		
						x	y	z
(a) Dolore senza HFA								
Cort. cing. ant. (LL)	L	25	5081	<0.0001	3.96	- 4	0	- 2
Giro front. mediale	R	9		<0.0001	3.74	14	46	22
Giro front. mediale	L	6		<0.0001	3.68	- 6	- 26	66
Giro cingolato (LL)	L	32		<0.0001	3.63	- 22	15	29
Giro sub calloso (LF)	L	34		<0.0001	3.61	- 16	3	- 13
Giro front. mediale	R	11		<0.0001	3.47	34	38	- 12
Giro front. mediale	R	9		<0.0001	3.41	14	29	32
Giro post-centr. (LP)	L	3		<0.0001	3.32	- 8	- 34	66
Giro front. mediale	R	47	3661	<0.0001	2.98	10	10	14
Giro pre-centr. (LF)	R	6		<0.001	3.81	38	- 2	33
Giro post-centr. (LP)	R	3		<0.001	3.77	18	- 40	61
Giro post-centr. (LP)	R	2		<0.001	3.76	53	- 29	36
Giro post-centr. (LP)	R	3		<0.001	3.69	10	- 30	66
Precuneo (LP)	R	7		<0.001	3.65	22	- 48	45
Giro pre-centr. (LF)	R	4		<0.001	3.48	30	- 26	55
Giro pre-centr. (LF)	R	6		<0.001	3.40	16	- 16	60
Lobulo pariet. infer.	R	40		<0.001	3.40	48	- 44	43
Precuneo (LP)	R	7		<0.001	3.34	18	- 56	53
Giro pre-centr. (LF)	R	4		<0.001	3.33	34	- 28	57
Giro front. mediale	R	6		<0.001	3.26	10	- 22	58
Precuneo (LP)	R	7		<0.001	3.23	16	- 54	49
Giro post-centr. (LP)	R	1		<0.001	3.21	63	- 16	28
Giro post-centr. (LP)	R	3		<0.001	3.17	30	- 21	45
Giro pre-centr. (LF)	R	4		<0.001	3.12	34	- 21	38
Giro post-centr. (LP)	R	3		<0.001	3.12	63	- 11	23
(b) Dolore con HFA								
Giro front. mediale	L	9	9980	<0.0001	4.86	- 10	34	28
Giro cingolato (LL)	R	32		<0.0001	4.09	10	32	28
Cort. cing. ant.	R	25		<0.0001	3.84	4	0	- 5
Giro sub calloso (LF)	L	47		<0.0001	3.73	- 20	21	- 11
Giro cingolato (LL)	L	32		<0.0001	3.53	- 2	25	26
Giro cingolato (LL)	L	32		<0.0001	3.50	- 4	21	32

Tabella II. Aree di correlazione significativa (positiva), non Brodmann, tra la percezione del dolore in non-ipnosi (a) e in condizioni di HFA (b) ad un valore soglia conservativo ($p \leq 0.05$). L: emisfero sinistro; R: emisfero destro; BA: aree di Brodmann; NL: nucleo lenticolare; LISL: lobulo inferiore semilunare; *: nessuna area di Brodmann corrispondente.

Area cerebrale	Lat o	BA	Cluster (voxels)	P _{FWE-} corretta	Valor e Z	Coordinate Talairach		
						x	y	z
(a) Dolore senza HFA								
Ipotalamo	L	*	5081	<0.0001	4.07	- 2	- 4	- 7
Testa del caudato	R	*		<0.0001	3.96	10	17	- 1
Putamen (NL)	R	*		<0.0001	3.76	18	3	- 9
Corpo del caudato	L	*		<0.0001	3.73	- 18	- 5	24
Testa del caudato	R	*		<0.0001	3.41	14	29	32
Corpo del caudato	R	*		<0.0001	3.21	20	5	24
(b) Dolore con HFA								
Testa del caudato	R	*	9980	<0.0001	4.05	10	4	0
Corpo del caudato	R	*		<0.0001	4.01	10	10	14
Putamen (NL)	R	*		<0.0001	3.97	16	4	5
Testa del caudato	R	*		<0.0001	3.89	8	10	- 2
Claustrum	L	*		<0.0001	3.64	- 26	22	10
Claustrum	L	*		<0.0001	3.61	- 30	10	9
Corpo del caudato	L	*		<0.0001	3.60	0	10	14
Corpo del caudato	R	*		<0.0001	3.57	18	22	6
Putamen (NL)	L	*		<0.0001	3.56	- 20	8	0
Tonsilla cerebellare	R	*	6036	<0.0001	4.57	- 18	- 54	- 31
LISL	L	*		<0.0001	4.20	- 14	- 62	- 41
Tonsilla cerebellare	L	*		<0.0001	4.17	- 18	- 51	- 40
Tonsilla cerebellare	L	*		<0.0001	4.12	- 18	- 44	- 31
LISL	L	*		<0.0001	4.00	- 24	- 62	- 39
Tonsilla cerebellare	L	*		<0.0001	3.99	- 14	- 54	- 41
LISL	L	*		<0.0001	3.88	- 28	- 66	- 35
Tonsilla cerebellare	L	*		<0.0001	3.81	- 12	- 42	- 33
Tonsilla cerebellare	L	*		<0.0001	3.76	- 8	- 45	- 40
Tonsilla cerebellare	L	*		<0.0001	3.68	- 32	- 54	- 38
Lobo anteriore	R	*		<0.0001	3.63	14	- 44	- 28
Tonsilla cerebellare	R	*		<0.0001	3.54	12	- 54	- 38
Tonsilla cerebellare	L	*		<0.0001	3.52	- 28	- 60	- 32
Tonsilla cerebellare	L	*		<0.0001	3.45	- 28	- 46	- 33
Lobo anteriore	R	*		<0.0001	3.44	12	- 42	- 25

Discussione

I risultati del presente studio confermano che l'HFA è una procedura efficace⁶⁶, capace – almeno nei soggetti altamente ipnotizzabili – di annullare la percezione soggettiva degli stimoli algici^{6,10,11,67} e di aumentare la tolleranza al dolore^{4,8,68}.

Come accennato, questa constatazione non è sufficiente a chiarire le modalità e i meccanismi dell'analgesia ipnotica. È teoricamente plausibile che la mancata percezione soggettiva del dolore sia attribuibile a mera dissociazione, con coesistenza di un *Io* che avverte dolore e di un altro *Io* che, interpellato, riferisce di non avvertirlo (teoria neodissociativa)^{13,69-71}. Tale superficiale conclusione è tuttavia smentita da recenti studi del nostro *staff* che hanno dimostrato come l'HFA riduca fino ad annullarla sia la risposta simpatica al dolore non-trigeminale (vasocostrizione + tachicardia)^{47,48,50} sia quella parasimpatica al dolore trigeminale (vasodilatazione + bradicardia)¹⁰. Se fosse in gioco nulla più che una dissociazione (che si sviluppa a livello corticale), la risposta inconscia e automatica al dolore dovrebbe essere mantenuta⁵⁰ inoltre sarebbe arduo giustificare il blocco sia della risposta simpatica che di quella parasimpatica, coerentemente con il tipo di stimolo algico, in soggetti che ignorano totalmente la fisiologia della nocicezione.

I *tests* cardiovascolari che sono tipici della fisiologia umana⁶⁰, con valutazione della risposta adrenergica/parasimpatica allo stress algico, sono stati utili per indirizzare la ricerca verso la teoria del *gate control* che implica il reale blocco dello stimolo a qualche livello del sistema sensitivo¹². Superato questo stadio preliminare che ha invalidato la teoria neodissociativa dell'HFA, si è avvertita la necessità di dimostrare che quest'ultima è realmente in grado di impedire l'attivazione delle aree sensitive in risposta al dolore. Modernamente, ciò può essere realizzato con la fMRI, che è atta a verificare in modelli matematici l'attivazione di una particolare area corticale⁷²⁻⁷⁴.

L'impiego della fMRI è cresciuto esponenzialmente a partire dagli anni '90 del secolo scorso fino a divenire di comune impiego nella diagnostica clinica⁷⁵⁻⁷⁷, nel monitoraggio della terapia⁷⁸) e nella ricerca scientifica (studio dell'attivazione delle aree in condizioni di *task* o di riposo³⁶, studi cognitivi e comportamentali⁷²). La parola-chiave «fMRI» dà oggi 460249 risultati su PubMed.

Quando ci si è avvicinati alla tematica dei meccanismi sottostanti l'HFA, la fMRI è apparsa come il *gold standard*. Essa infatti è non-invasiva, ripetibile *ad libitum* e approvata dalla comunità scientifica internazionale che la giudica affidabile e ripetibile^{77,79,80}. La forza dell'fMRI risiede anche in una risoluzione spaziale piuttosto alta,

mentre sono considerati punti di debolezza una bassa risoluzione temporale e il non ancora risolto problema del rumore di fondo^{81,82}.

Applicata alla nostra casistica, la fMRI ha dimostrato che l'HFA comporta un reale blocco dello stimolo algico. Infatti le aree sensitive primarie S1, S2 e S3, attivate in corso di stimolazione dolorosa in condizioni basali, risultavano non più attivate se analogo stimolo era somministrato in condizioni di HFA. Ciò giustifica pienamente l'assenza di risposta autonoma al dolore da noi evidenziata in precedenza in corso di HFA: perché tale assenza di risposta si verifichi è infatti necessario che lo stimolo doloroso sia effettivamente bloccato prima dell'arrivo alla corteccia, essendo la risposta riflessa del tutto precorticale.

I risultati sperimentali qui descritti sono quindi compatibili con un meccanismo dell'HFA che poggia sulla teoria del *gate control*, confermando i nostri precedenti risultati in ambito di fisiologia dell'ipnosi⁴⁸⁻⁵⁰. Essi potrebbero altresì essere di per sé compatibili con la cosiddetta teoria della neuromatrice^{♦14}, dato che lo schema «analgesia» e quello «dolore» risultano alternativi e non compatibili, il primo abolendo il secondo e rimuovendolo dalla mappa corticale; l'HFA

♦ Tale teoria, in una cornice costruttivistica⁸⁴, suggerisce come la mente (oggi più modernamente la corteccia) possa essere occupata di volta in volta da un solo schema: se lo schema «dolore» è sostituito dallo schema «analgesia», il dolore non è più considerato interessante ed è oggetto di negligenza.

potrebbe quindi configurarsi come fenomeno attivo dovuto al reclutamento di aree corticali quali la corteccia prefrontale destra e il cingolo anteriore, dando consistenza neurologica ad una teoria, quella della neuromatrice, che finora è stata confinata alla speculazione più che all'evidenza. Tale ipotesi è tuttavia invalidata dai precedenti studi di Casiglia, Facco et al., i quali hanno dimostrato che l'HFA non può prescindere da un reale blocco della conduzione nocicettiva^{9,15,83}, senza la quale si verificherebbe l'usuale risposta riflessa al dolore. Delle due ipotesi (quella del *gate control* e quella della neuromatrice) è quindi d'obbligo avvalorare la prima.

Circa la teoria neodissociativa, c'è da notare come l'ipnosi si accompagni effettivamente a (o addirittura sia costantemente propiziata da) un certo grado di dissociazione^{18,84} che potrebbe di per sé spiegare, se non altro, la mancata percezione soggettiva del dolore, forse nel quadro di una negligenza selettiva³⁴. Benché la dissociazione non sia, almeno per il momento, sperimentalmente dimostrabile e non sia in grado di giustificare altri aspetti dell'HFA come la mancata risposta autonoma al dolore^{7,50} e la mancata attivazione delle aree sensitive, essa potrebbe tuttavia giocare un ruolo nella formazione globale della risposta analgesica al solo livello soggettivo.

In altre parole, l'HFA parrebbe dovuta al convergere di diversi fattori: 1) una dissociazione probabilmente in grado di indurre una risposta negativa alla domanda «avverte dolore?» quand'anche il dolore fosse presente, 2) uno spostamento di schema mentale/corticale a favore dell'analgesia anziché del dolore e soprattutto 3) un blocco dello stimolo algico a qualche livello del sistema nervoso tale da spiegare sia la mancata attivazione delle aree sentive sia la mancata risposta riflessa allo stimolo algico^{12,13,14,71,85-87}.

La base anatomica in grado di sottendere al blocco dello stimolo algico in risposta ad una suggestione somministrata in ipnosi non è ancora delineata e può essere soltanto oggetto di discussione. Può infatti apparire difficile da spiegare come una semplice interazione fra operatore e partecipante (anche soltanto verbale) abbia un così rilevante effetto fisico su una variabile, quale la nocicezione, che è stata tradizionalmente associata a strutture recettoriali e di conduzione ben definite⁸⁸. Altrettanto inusitato è che l'HFA sia in grado di bloccare con pari efficacia la risposta in vasocostrizione al dolore non-trigeminale^{8,50} e quella in vasodilatazione al dolore trigeminale¹⁰ o addirittura di assumere la forma di anestesia generale⁷.

In realtà, benché sostenuto da teorie deboli, il monoideismo plastico (MP) con modificazione attiva ancorché fisiologica della coscienza è un

concetto-chiave delle moderne teorie sull'ipnosi²⁰. Tale MP, essendo pienamente operativo, si verifica costantemente nelle sedute ipnotiche svolte nell'ambito di un *task*, mentre può difficilmente essere evidenziato in *resting conditions*. Nel potente *task* rappresentato dall'HFA, il MP si è manifestato oggettivamente già nella nostra esperienza precedente come inibizione della risposta autonoma al dolore^{8,50} e nel presente studio come inibizione all'attivazione delle aree corticali sensitive. Queste due evidenze convergono nel definire un modello nel quale, in seguito ad ipnotismo, si sviluppa una manifestazione fenotipica strumentalmente rilevabile. Nello specifico, è stato suggerito⁸⁹ che fibre *top-down* ad origine corticali^{90,91} (ad es. la corteccia del cingolo pregenuale, la corteccia prefrontale dorso-laterale e la corteccia insulare anteriore, oltre a strutture come l'ipotalamo, l'amigdala e la corteccia del cingolo anteriore rostrale) che si collegano con la sostanza grigia periacqueduttale (PAG, *periaqueductal grey region*) e mandano fibre verso il midollo spinale, possano interagire con le fibre della nocicezione, di fatto inibendone la conduzione⁸⁹. Essendo corticali, tali fibre rispondono alle suggestioni ipnotiche non meno che all'attività del pensiero, la quale tuttavia al di fuori dell'ipnotismo (come ad esempio nelle procedure di distrazione) è assai meno efficace. Di fatto, l'ipnosi si configura notoriamente come una condizione

privilegiata nella quale i vissuti psichici possono trovare più ampia e robusta realizzazione. Nello studio qui descritto, tale realizzazione porta all'interruzione funzionale delle vie nocicettive con conseguente mancata percezione del dolore.

L'attivazione concomitante del cervelletto e dell'area 9 (che fa parte insieme all'area 46 della corteccia prefrontale dorso-laterale, o DLPFC) in HFA avvalorava ulteriormente la presenza del meccanismo di *gate control*. Precedenti studi hanno infatti dimostrato che il cervelletto è in grado di modulare la nocicezione⁹²⁻⁹⁵ e di regolarla attraverso fibre discendenti dalla sostanza grigia periacqueduttale⁹⁶ e circuiti integrati cortico-cerebellari⁹⁷. Secondo Kelly & Strick (2003) la DLPFC farebbe parte di un circuito cerebro-cerebellare implicato nella modulazione della nocicezione, a cui prenderebbero parte in modo separato anche il lobo anteriore⁹² e il nucleo olivare inferiore⁹⁶. Benché lo scopo della ricerca fosse primariamente rivolto all'indagine dei rapporti tra le aree sensitive primarie e l'HFA, questo ritrovamento supporta l'ipotesi del *gate control* individuando un'ulteriore possibile via discendente attraverso cui si esplicherebbe l'effetto dell'analgesia ipnotica. Dal momento che tale attivazione è presente solamente durante l'analgesia ipnotica, è possibile che l'ipnosi induca l'attivazione di diversi

meccanismi secondari, in aggiunta al meccanismo primario a fibre *top-down*, atti a potenziare o supportare l'effetto finale di analgesia.

Presso i profani di ricerca scientifica, anche ipnologi, è comune la nozione che l'ipnotismo agisca riverberando sul piano psicosomatico e mimando una reale risposta fisiologica (teoria del «come se»⁹⁸). I nostri studi dimostrano che tale opinione, particolarmente diffusa presso gli psicologi, è errata. Infatti l'inibizione dell'attivazione sensitiva corticale e il blocco della risposta autonoma al dolore sono fenomeni – oltre che reali e misurabili – totalmente inconsci, il che esclude qualsiasi ipotesi di semplice mimesi⁹⁹ (non è possibile disattivare coscientemente le aree sensitive o inibire coscientemente la risposta riflessa). Inoltre l'inibizione sia della risposta in vasocostrizione (dolore non-trigeminale⁹) che di quella in vasodilatazione (dolore trigeminale¹⁰) dimostra come il punto-chiave dell'azione ipnotica sia realmente il blocco della trasmissione dello stimolo algico, ovunque esso tragga origine, mentre il blocco della risposta autonoma riflessa è un epifenomeno.

I partecipanti ripetutamente studiati da Casiglia et al.^{7,8,50} e da Facco et al.¹⁰ ignoravano di fatto la fisiologia della nocicezione, confermando come alla base dell'HFA^{6-8,50,100-102} e dell'anestesia ipnotica⁷ esista un substrato fisiologico non cosciente.

Lo studio qui descritto pone una pietra tombale sulle teorie meramente psicologiche che vedono nella dissociazione il meccanismo fondante dell'HFA. Le precedenti esperienze del gruppo di Padova sanciscono inoltre l'infondatezza della teoria della neuromatrice. Tale *corpus* nel suo insieme lascia spazio soltanto al meccanismo del *gate control*, che è pienamente confermato ed esce dall'ambito delle teorie per entrare a pieno titolo in quello delle scienze galileiane¹⁰³.

Conclusioni

L'analgesia ipnotica è uno strumento efficace, sicuro ed economico, che può essere facilmente impiegato nella pratica clinica per il controllo del dolore almeno in soggetti altamente ipnotizzabili. Nel corso degli anni sono stati compiuti diversi studi in ambito clinico che ne hanno dimostrato l'utilità terapeutica; tuttavia, fino a questo momento, non erano state fornite prove che chiarissero in modo diretto il meccanismo neurofisiologico alla base dell'HFA.

L'utilizzo della risonanza magnetica funzionale come mezzo d'indagine ha permesso di dimostrare che l'HFA è un fenomeno attivo e reale, che si traduce a livello cerebrale in una mancata attivazione delle aree sensitive primarie cui è associata la percezione dello stimolo algico. Il confronto fra la condizione di non-ipnosi con normale attivazione di queste aree e di HFA ove non era rilevata alcuna attivazione di dette aree ha portato a concludere che l'HFA è un fenomeno realmente esistente e di origine neurologica.

È quindi avvalorato un meccanismo del tipo *gate control* alla base dell'HFA. È auspicabile che successivi studi possano approfondire l'analisi della sottostante correlazione anatomo-funzionale e descrivere con maggior dettaglio le vie *top-down* e i circuiti implicati nell'HFA.

Bibliografia

1. Casiglia E. Anestesia e analgesia. In: Casiglia E, Trattato d'ipnosi e altre modificazioni di coscienza. Padova: CLEUP, 2015 (pag. 611-612).
2. Weitzenhoffer A, Hilgard E. Stanford hypnotic susceptibility scales, forms A and B. Palo Alto: Stanford University Psychologists Press, 1959.
3. Casiglia E, Rempelou P, Tikhonoff V, Giacomello M, Finatti F, Albertini F, Favaro F, Lapenta AM, Facco E. Hypnotic focused analgesia obtained through body dysmorphism prevents both pain and its cardiovascular effects. Sleep Hypn. 2016.
4. Friederich M, Trippe RH, Ozcan M, Weiss T, Hecht H and Miltner WH. Laser-evoked potentials to noxious stimulation during hypnotic

analgesia and distraction of attention suggest different brain mechanisms of pain control. *Psychophysiology*. 2001; 38: 768-776.

5. Del Casale A, Ferracuti S, Rapinesi C, Serata D, Caltagirone SS, Savoia V, Piacentino D, Callovini G, Manfredi G, Sani G, Kotzalidis GD, Girardi P. Pain perception and hypnosis: findings from recent functional neuroimaging studies. *Int J Clin Exp Hypn*. 2015; 63: 144-170.

6. Schulz-Stubner S, Krings T, Meister IG, Rex S, Thron A and Rossaint R. Clinical hypnosis modulates functional magnetic resonance imaging signal intensities and pain perception in a thermal stimulation paradigm. *Reg Anesth Pain Med*. 2004; 29: 549-556.

7. Casiglia E, Rempelou P, Tikhonoff V, Guidotti F, Pergher V, Giordano N, Testoni I, Facco E. Hypnotic general anesthesia vs. focused analgesia

in preventing pain and its cardiovascular effects. ATINER'S Conference Paper Series. 2015; No. INM2015-1638.

8. Casiglia E, Schiff S, Facco E, Gabbana A, Tikhonoff V, Schiavon L, Bascelli A, Avdia M, Tosello MT, Rossi AM, Haxhi Nasto H, Guidotti F, Giacomello M, Amodio P. Neurophysiological correlates of post-hypnotic alexia: a controlled study with Stroop test. *Am J Clin Hypn.* 2010; 52: 219-233.

9. Casiglia E, Schiavon L, Tikhonoff V, Haxhi Nasto H, Azzi M, Rempelou P, Giacomello M, Bolzon M, Bascelli A, Scarpa R, Lapenta AM, and Rossi AM. Hypnosis prevents the cardiovascular response to cold pressor test. *Am J Clin Hypn.* 2007; 49: 255-266.

10. Facco E, Casiglia E, Masiero S, Tikhonoff V, Giacomello M, Zanette G. Effects of hypnotic focused analgesia on dental pain threshold. *Int J Clin Exp Hypn.* 2011; 59: 454-468.

11. Facco E, Pasquali S, Zanette G, Casiglia E. Hypnosis as sole anaesthesia for skin tumour removal in a patient with multiple chemical sensitivity. *Anaesthesia.* 2013; 68: 961-965.

12. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science.* 1965; 150: 971-979.

13. Hilgard ER. Toward a neo-dissociation theory: multiple cognitive controls in human functioning. *Perspect Biol Med.* 1974; 17: 301-316.

14. Melzack, R. From the gate to the neuromatrix. *Pain.* 1999; 6: 121-126.

15. Casiglia E, Tikhonoff V, Giordano N, Andreatta E, Regaldo G, Tosello M, Rossi A, Bordin D, Giacomello M, Facco E. Measured outcomes with hypnosis as an experimental tool in a cardiovascular physiology laboratory. *Int J Clin Exp Hypn.* 2012; 60: 242-261.

16. Regaldo G. Condizione ipnotica e fenomenologia dell'ipnosi. In: Casiglia E, *Trattato d'ipnosi e altre modificazioni di coscienza.* Padova: CLEUP, 2015 (pag. 247-253).

17. Garosci MS. Neuroanatomia dello stato ipnotico. In: Casiglia E, *Trattato d'ipnosi e altre modificazioni di coscienza.* Padova: CLEUP, 2015 (pag. 207-226).

18. Granone F. *Trattato di ipnosi.* Torino: UTET, 1989.

19. Green J, Barabasz A, Barrett D, Montgomery G. APA division 30 definition of hypnosis. *Int J Clin Exp Hypn.* 2003; 53: 259-264.

20. Kaffman M. Monoideism in psychiatry: theoretical and clinical implications. *Am J Psychother.* 1981; 35: 235-243.

21. Rainville P, Hofbauer R, Paus T, Duncan G. Cerebral mechanisms of hypnotic induction and suggestion. *J Cogn Neurosci.* 1999; 11: 110-125.

22. Regaldo G. Il monoideismo plastico. In: Casiglia E, *Trattato d'ipnosi e altre modificazioni di coscienza.* Padova: CLEUP, 2015 (pag. 201-205).

23. Casiglia E. Why is it so easy to hypnotize? *Contemp Hypn Integr Ther.* 2012; 4: 309-314.

24. Casiglia E. Hypnosis in the theory of bicameral mind. *The Jaynesian* 2008; 2: 12-14.

25. Jaynes J. The origin of consciousness in the breakdown of the bicameral mind. Boston: Houghton Mifflin, 1976.

26. Giordano N, Tikhonoff V, Tosello MT, Lapenta AM, Casiglia E. An experimental approach to hypnotic age regression: controlled study over 10 healthy participants. *Cont Hypn Integr Ther.* 2012; 29: 271-283.

27. Lapenta AM. Ipnosi nella terapia psichiatrica. In: Casiglia E, *Trattato d'ipnosi e altre modificazioni di coscienza.* Padova: CLEUP, 2015 (pag. 365-375).

28. Tikhonoff V, Azzi D, Boschetti G, Giordano N, Rempelou P, Giacomello M, Tosello M, Facco E, Rossi A, Lapenta A, Regaldo G, Palatini P, Casiglia E. Increase of isometric performance via hypnotic suggestion: Experimental study over 10 young healthy volunteers. *Contemp Hypn Integr Ther.* 2012; 29: 352-362.

29. Foppiani E. Ipnosi ed epistemologia. In: Casiglia E, Trattato d'ipnosi e altre modificazioni di coscienza. Padova: CLEUP, 2015 (pag. 127-163).

30. Somma M. Ipnosi in dermatologia. In: Casiglia E, Trattato d'ipnosi e altre modificazioni di coscienza. Padova: CLEUP, 2015 (pag. 535-542).

31. Miroglio G. Tecniche ipnotiche per la sedazione in endoscopia digestive. In: Casiglia E, Trattato d'ipnosi e altre modificazioni di coscienza. Padova: CLEUP, 2015 (pag. 493-495).

32. Miroglio G. Ipnosi e syndrome dell'intestino irritabile. In: Casiglia E, Trattato d'ipnosi e altre modificazioni di coscienza. Padova: CLEUP, 2015 (pag. 509-519).

33. Miroglio G. Ipnosi nella stipsi cronica funzionale. In: Casiglia E, Trattato d'ipnosi e altre modificazioni di coscienza. Padova: CLEUP, 2015 (pag. 521-525).

34. Priftis K, Schiff S, Tikhonoff V, Giordano N, Amodio P, Umiltà C, Casiglia E. Hypnosis meets neurosciences: simulating visuospatial neglect in healthy participants. *Neuropsychologia*. 2011; 49: 3346-3350.

35. McGeown WJ, Venneri A, Kirsch I, Nocetti L, Roberts K, Foan L, Mazzoni G. Suggested visual hallucination without hypnosis enhances activity in visual areas of the brain. *Conscious Cogn*. 2012; 21: 200-216.

36. McGeown WJ, Mazzoni G, Venneri A, Kirsch I. Hypnotic induction decreases anterior default mode activity. *Conscious Cogn*. 2009; 18: 848-855.

37. Buxton RB, Frank LR. A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neural stimulation. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1997; 17: 64-72.

38. McGeown WJ, Mazzoni G, Vannucci M, Venneri A. Structural and functional correlates of hypnotic depth and suggestibility. *Psychiatry Res.* 2015; 231: 151-159.

39. Mckinley JC, Hathaway SR, Meehl PE. The Minnesota Multiphasic Personality Inventory; the K scale. *J Consult Psychol.* 1948; 12: 20-31.

40. Butcher JN, Williams CL. Fondamenti per l'interpretazione del MMPI-2 e del PI-A. Firenze: Organizzazioni Speciali Giunti, 1989.

41. Shor R, Orne E. Norms on the Harvard group scale of hypnotic susceptibility, form A. *Int J Clin Exp Hypn.* 1963; 11: 39-47.

42. De Pascalis, V., Russo, P., Marucci, F.S. Italian norms for the Harvard Group Scale of Hypnotic Susceptibility, Form A. *Int J Clin Exp Hypn.* 2000; 48: 44-55.

43. Werner T. Hypnosis in psychiatry. In Wester W & Smith A, *Clinical hypnosis: a multidisciplinary approach*. Philadelphia: Lippincott, 1984 (pag. 353-367).

44. Hammond, D.C., Haskins-Bartsch, C., Mc Ghee, M., Grant, C.W. The use of fractionation in self-hypnosis. *Am J Clin Hypn* 1987; 30: 119-124.

45. Casiglia E, Tikhonoff V, Giordano N, Regaldo G, Facco E, Marchetti P, Schiff S, Tosello MT, Giacomello M, Rossi AM, Amodio P. Cardiovascular response to hypnotic deepening: relaxation vs. fractionation. *Int J Clin Exp Hypn.* 2012; 60: 338–355.

46. Casiglia E, Mazza A, Ginocchio G, Pessina AC, Rossi A, Cavatton G, Marotti A. Haemodynamics following real and hypnosis-simulated phlebotomy. *Am J Clin Hypn.* 1997; 4: 368-375.

47. Casiglia E, Rossi AM, Tikhonoff V, Scarpa R, Tibaldeschi G, Giacomello M, Canna P, Schiavon L, Rizzato A, Lapenta AM. Local and systemic vasodilation following hypnotic suggestion of warm tub bathing. *Int J Psychophysiol.* 2006; 62: 60-65.

48. Valentini E, Betti V, Hu L, Aglioti SM. Hypnotic modulation of pain perception and of brain activity triggered by nociceptive laser stimuli. *Cortex.* 2013; 49: 446-462.

49. Facco E. Ipnosi nel dolore orofacciale cronico. In: Casiglia E, Trattato d'ipnosi e altre modificazioni di coscienza. Padova: CLEUP, 2015 (pag. 443-458).

50. Slack D, Nelson L, Patterson D, Burns S, Hakimi K, Robinson L. The feasibility of hypnotic analgesia in ameliorating pain and anxiety among adults undergoing needle electromyography. *Am J Phys Med Rehabil.* 2009; 88: 21-29.

51. Mitchell LA, MacDonald RAR, Brody EE. Temperature and the cold pressor test. *J Pain.* 2004; 5: 233-238.

52. Peckerman A, Hurwitz BE, Saab PG, Llabre MM, MacCabe PM, Schneiderman N. Stimulus dimension of the cold pressor test and the associated patterns of cardiovascular response. *Psychophysiology.* 1994; 31: 282-290.

53. Peckerman A, Saab PG, McCabe PM, Skyler JS, Winters RW, Llabre MM, Schneiderman N. Blood pressure reactivity and perception of pain

during the forehead cold pressor test. *Psychophysiology*. 1991; 28: 485-495.

54. Peckerman A, Saab PG, Llabre MM, Hurwitz BE, McCabe PM, Schneiderman N. Cardiovascular and perceptual effects of reporting pain during the foot and forehead cold pressor tests. *Int J Behav Med*. 1998; 5: 106-117.

55. Sevre K, Rostrup M. Blood pressure and heart rate responses to cold pressor test in patients admitted to hospital due to chest pain. *Blood Press*. 1999; 8: 110-113.

56. Freeman R, Barabasz A, Barabasz M and Warner D. Hypnosis and distraction differ in their effects on cold pressor pain. *Am J Clin Hypn*. 2000; 43: 137-148.

57. Keatinge WR, Evans M. The respiratory and cardiovascular response to immersion in cold and warm water. *J Exp Physiol Cogn Med Sci.* 1961; 46: 83-94.

58. Kistler A, Mariauzouès C, Wyler F, Bircher AJ, Wyler-Harper J. Autonomic response to suggestion for cold and warmth in hypnosis. *Forsch Komplementarmed.* 1999; 6: 10-14.

59. Maurer C, Santangelo M and Claiborn CD. The effects of direct versus indirect hypnotic suggestion on pain in a cold pressor task. *Int J Clin Exp Hypn.* 1993; 41: 305-316.

60. Ibrahim MM. Localization of lesion in patients with idiopathic orthostatic hypotension. *Br Heart J.* 1975; 37: 868-872.

61. Friston KJ, Holmes AP, Poline JB, Grasby PJ, Williams SC, Frackowiak RS, Turner R. Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage*. 1995; 2: 45-53.

62. Worsley KJ, Liao CH, Aston J, Petre V, Duncan GH, Morales F, Evans AC. A general statistical analysis for fMRI data. *Neuroimage*. 2002; 15: 1-15.

63. Talairach J and Tournoux P. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: Three-Dimensional Proportional System*. Stuttgart: Georg Thieme, 1988.

64. Brett M, Johnsrude IS, Owen AM. The problem of functional localization in the human brain. *Nature Rev Neurol*. 2002; 3: 243-249.

65. 41st World Medical Assembly 1990 Declaration of Helsinki: recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. Bull Pan Am Health Organ. 1990; 24: 606-609.

66. Holroyd J. Hypnosis treatment of clinical pain: understanding why hypnosis is useful. Int J Clin Exp Hypn. 1996; 44: 33-51.

67. Croft RJ, Williams JD, Haenschel C, Gruzelier JH. Pain perception, hypnosis and 40 Hz oscillations. Int. J. Psychophysiol 2002; 46: 101-108.

68. Benhaiem JM, Attal N, Chauvin M, Brasseur L and Bouhassira D. Local and remote effects of hypnotic suggestions of analgesia. Pain. 2001; 89: 167-173.

69. Hilgard ER. Divided consciousness: multiple controls in human thought and action. New York: Wiley, 1977.

70. Hilgard ER, Hilgard JR. Hypnosis in the relief of pain. New York: Brunner-Mazel, 1994.

71. Jamieson G, Woody E. Dissociated control as a paradigm for cognitive-neurosciences research and theorizing in hypnosis. In Jamieson G: Hypnosis and Conscious States: The cognitive-neurosciences perspective. Oxford: Oxford University Press, 2007 (page 111-129).

72. Oakley D, Deeley Q, Halligan P. Hypnotic depth and response to suggestion under standardized conditions and during fMRI scanning. *Int J Clin Exp Hypn.* 2007; 55: 32-58.

73. Belliveau JW, Kennedy DJ, McKinstry RC, et al. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science.* 1991; 254: 716.

74. Pyka M, Burgmer M, Lenzen T, Pioch R, Dannlowski U, Pfeleiderer B, Ewert AW, Heuft G, Arolt V and Konrad C. Brain correlates of hypnotic paralysis-a resting-state fMRI study. *Neuroimage*. 2011; 56: 2173-2182.

75. Greicius M, Menon V. Default-Mode Activity during a passive sensory task: uncoupled from deactivation but impacting activation. *J Cogn Neurosci*. 2004; 16: 1484-1492.

76. Kim DI, Sui J, Rachakonda S, White T, Manoach DS, Clark VP, Ho BC, Schulz SC, Calhoun VD. Identification of imaging biomarkers in schizophrenia: a coefficient-constrained independent component analysis of the mind multi-site schizophrenia study. *Neuroinformatics*. 2010; 8: 213-29.

77. Glover GH. Overview of functional magnetic resonance imaging. *Neurosurg Clin N Am*. 2011; 22: 133-139.

78. Richards TL, Berninger VW. Abnormal fMRI Connectivity in Children with Dyslexia During a Phoneme Task: Before but not after treatment. *J Neurolinguistics* 2008; 21: 294-304.

79. Ray WJ, Oathes D. Brain imaging techniques. *Int J Clin Exp Hypn.* 2003; 51: 97-104

80. Stikova E. Magnetic resonance imaging safety: principles and guidelines. *Prilozi.* 2012; 33: 441-472.

81. Gaab N, Gabrieli JD, Glover GH. Assessing the influence of scanner background noise on auditory processing. I. An fMRI study comparing three experimental designs with varying degrees of scanner noise. *Hum Brain Mapp.* 2007; 28: 703.

82. Gaab N, Gabrieli JD, Glover GH. Assessing the influence of scanner background noise on auditory processing. II. An fMRI study comparing auditory processing in the absence and presence of recorded scanner noise using a sparse design. *Hum Brain Mapp.* 2007; 28: 721.

83. Zeev-Wolf M, Goldstein A, Bonne O, Abramowitz EG. Hypnotically induced somatosensory alterations: Toward a neurophysiological understanding of hypnotic anaesthesia. *Neuropsychologia.* 2016; 87: 182-91.

84. Kirsch I, Lynn SJ. Dissociation theories of hypnosis. *Psychol Bull.* 1998; 123: 215-222.

85. Chapman RC, Nakamura Y. Hypnotic analgesia: a constructivist framework. *Int J Clin Exp Hypn.* 1998; 1: 6-27.

86. Woody E, Sadler P. On reintegrating dissociated theories: comment on Kirsch and Lynn (1998). *Psychol Bull.* 1998; 123: 192-197.

87. Derbyshire S, Whalley M, Stenger V, Oakley V. Cerebral activation during hypnotically induced and imagined pain. *Neuroimage.* 2004; 23: 392-401.

88. Dinakar P, Stillman AM. Pathogenesis of pain. *Semin Pediatr Neurol.* 2016; 23: 201-208.

89. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest.* 2010; 120: 3779-3787.

90. Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia - Imaging a shared neuronal network. *Science.* 2002; 29: 1737-1740.

91. Zubieta JK, Bueller JA, Jackson LR, Scott DJ, Xu Y, Koeppe RA, Nichols TE, Stohler CS. Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid receptors. *J Neurosci.* 2005; 25: 7754-7762.

92. Moulton EA, Schmahmann JD, Becerra L, Borsook D. The cerebellum and pain: passive integrator or active participator? *Brain Res Rev.* 2010; 65: 14-27.

93. Saab CY, Willis WD. The cerebellum: organization, functions and its role in nociception. *Brain Res Brain Res Rev.* 2003; 42: 85-95.

94. Helmchen C, Mohr C, Erdmann C, Petersen D, Nitschke MF. Differential cerebellar activation related to perceived pain intensity during noxious thermal stimulation in humans: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett.* 2003 ; 335: 202-206.

95. Helmchen C, Mohr C, Erdmann C, Binkofski F. Cerebellar neural responses related to actively and passively applied noxious thermal stimulation in human subjects: a parametric fMRI study. *Neurosci Lett.*

Neurosci Lett. 2004; 361: 237–240.

96. Fields HL. Pain modulation: expectation, opioid analgesia and virtual pain. *Prog Brain Res.* 2000; 122: 245-253.

97. Kelly RM, Strick PL. Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *J Neurosci.* 2003; 23 : 8432–8444.

98. Vaihinger H. The philosophy of «as if». A system of theoretical, practical and religious fictions of mankind. Mainsfiel: Martino, 2009 (orig. 1925).

99. Casiglia E, Tikhonoff V, Facco E. The unconscious experimentally demonstrated by means of hypnosis. *Psychology*. 2016; 7: 469-479.

100. Spanos NP, Radke-Bodoric HL, Ferguson JD. The effects of hypnotic susceptibility, suggestions for analgesia, and the utilization of cognitive strategies on the reduction of pain. *J Abn Psychol*. 1979; 88: 282-292.

101. Spanos NP, Kennedy SK, Gwynn MI. Moderating effects of contextual variables on the relationship between hypnotic susceptibility and suggested analgesia. *J Abn Psychol*. 1984; 93: s285-294.

102. Zachariae R, Bjerring P. Laser-induced pain related brain potentials and sensory pain ratings in high and low hypnotizables subjects during hypnotic suggestions of relaxation, dissociated imagery, focused analgesia, and placebo. *Int J Clin Exp Hypn*. 1994; 42: 56-80.

103. Casiglia E. Editorial commentary. *Cont Hypn & Integr Ther.* 2012;
29: 208-211.