

SCUOLA POST-UNIVERSITARIA DEL
CENTRO ITALIANO IPNOSI CLINICO-SPERIMENTALE
ISTITUTO FRANCO GRANONE
TORINO

**MODIFICAZIONI IPNOTICHE DELLA MISMATCH
NEGATIVITY E DEL POTENZIALE COGNITIVO P300**

STUDIO PILOTA SU 3 VOLONTARI SANI

Relatori: Prof. Enrico Facco e Prof. Edoardo Casiglia

Diplomando: Dr. Roberto Gava

2010

Indice

Introduzione	pag. 3
Storia e terminologia dei potenziali avocati	pag. 3
Penziali stimolo-correlati ed evento-correlati	pag. 5
Penziali avocati acustici	pag. 6
ERP e ipnosi	pag. 14
Obiettivi dello studio	pag. 16
Materiali e metodi	pag. 17
Risultati	pag. 20
Discussione	pag. 28
Bibliografia	pag. 31

Introduzione

Storia e terminologia dei potenziali evocati

L'elettroencefalogramma (EEG) si presenta sotto forma di onde di diversa frequenza (ritmi spontanei) all'interno delle quali possono evidenziarsi risposte neuronali specifiche dovute alla presenza di stimoli sensoriali, motori o cognitivi («potenziali evocati»). La prima registrazione di un potenziale evocato risale agli anni '30 del secolo scorso, quando Davis, facilitato dallo stato di sonno del soggetto, registrò una risposta evocata da stimolo acustico¹ a quei tempi non registrabile durante il normale stato di veglia (solo con la recente successiva introduzione di tecniche di averaging i potenziali evocati iniziano ad essere estratti dall'attività spontanea EEG, amplificati ed applicati allo studio dei processi neurali connessi a stimoli specifici)². Grazie allo sviluppo di metodiche di analisi del segnale sempre più sofisticate, la tecnica dei potenziali evocati inizia ad essere applicata per lo studio dei processi cognitivi e si sviluppano così quelli che vengono oggi chiamati «potenziali cognitivi». La prima componente cognitiva dei potenziali evocati (Contingent Negative Variation, CNV)³ viene scoperta attorno agli anni '60, poi è identificata⁴ la componente P300 che rappresenta oggi il potenziale cognitivo più conosciuto. Nel 1978 è scoperta la Mismatch Negativity (MMN)⁵ e negli ultimi anni l'applicazione dei potenziali evocati in associazione alle tecniche di imaging ad alta risoluzione spaziale (PET, fMRI) ha permesso di studiare i substrati anatomici delle risposte.

Il termine potenziale evocato sottolinea un tipo di risposta direttamente correlata con uno stimolo specifico. Trattandosi di risposte di basso voltaggio rispetto all'attività di fondo cerebrale, per poterle evidenziare è necessario ripetere più volte lo stimolo e

successivamente operare analisi che consentano di estrarre (sincronizzandole temporalmente) le epoche contenenti le componenti ripetibili legate all'evento; in tal modo l'attività evocata dall'evento si somma algebricamente divenendo sempre più ampia e l'attività di fondo dell'EEG (che invece è casuale rispetto all'evento) tende a ridursi o annullarsi. La metodica utilizzata per calcolare la risposta media da una lunga serie di risposte singole prende il nome di averaging (o della media sincrona): la somma sincrona di tutte le risposte evocate che avvengono tutte allo stesso intervallo di tempo dopo la presentazione dello stimolo, divisa per il numero delle ripetizioni, dà un segnale che tende ad essere uguale a quello puro evocato dallo stimolo; questo segnale costituisce la risposta evocata media di nostro interesse - la risposta evocata (PE) vera e propria - le cui componenti si riproducono a stadi diversi del processamento delle informazioni sensoriali od evento-correlate. Il segnale che si ottiene dall'averaging si presenta come una serie di picchi che possono essere descritti sulla base della latenza, dell'ampiezza, della polarità e della morfologia. Queste caratteristiche identificative correlano con lo stimolo e la via sensoriale attivata, permettendo di studiare come avviene l'elaborazione dell'informazione. Le caratteristiche più interessanti sono la latenza (che esprime in ms il tempo necessario perché lo stimolo provochi l'attivazione del generatore anatomico e quindi la comparsa della componente) e l'ampiezza (che descrive in μV l'entità della deflessione rispetto alla condizione di base pre-stimolo, cioè all'isoelettrica). La descrizione dell'onda può essere completata analizzando la direzione della deflessione rispetto all'isoelettrica e la forma d'onda (mono o polifasica). Viene denominata in genere come positività (P) un'onda con deflessione verso il basso, come negatività (N) un'onda con deflessione opposta. Le componenti di un segnale vengono indicate

con la lettera P o Ne con un numero che ne denota la posizione all'interno della serie di picchi (esempio N1, P2, N2 e P3) o il valore di latenza normale per quella componente (esempio P300 per indicare un picco positivo che cade all'incirca attorno a 300 ms).

Potenziali stimolo-correlati ed evento-correlati

All'interno della famiglia dei potenziali evocati se ne distinguono oggi due classi: i «potenziali stimolo-correlati» quando la risposta che si ottiene è strettamente legata alla diretta stimolazione del sistema sensitivo e rappresenta l'effetto neuronale della stimolazione di quella specifica via sensoriale; le caratteristiche identificative di latenza e ampiezza di questi stimoli dipendono strettamente dalle caratteristiche fisiche di elicitazione dello stimolo (potenziali esogeni) e sono poco influenzabili dall'attenzione e dalla vigilanza, potendo essere registrate anche durante sonno. I «potenziali evento-correlati» (event-related potentials, ERP) dipendono invece non dalle caratteristiche fisiche degli stimoli (e quindi dall'attivazione della via sensoriale specifica) ma dalla loro significatività (Sutton et al, 1965) e compaiono solo al riconoscimento di uno stimolo che per convenzione è indicato come significativo (stimolo target) rispetto ad altri che non lo sono (stimoli non target); i potenziali evento-correlati riproducono quindi uno stato cognitivo del paziente legato a processi di riconoscimento inconscio di uno stimolo ricevuto e di successivo stoccaggio temporaneo nella memoria di lavoro delle caratteristiche dello stimolo (context updating working memory).

Il metodo più semplice per l'elicitazione delle risposte evento-correlate consiste nel cosiddetto «oddball task» nel quale al soggetto viene chiesto di riconoscere gli stimoli differenti (stimoli target o rari) presenti all'interno di una serie di stimoli sequenziali ripetitivi (stimoli standard o frequenti); i target sono riconoscibili come tali

perché hanno caratteristiche fisiche diverse da quelle degli stimoli standard e si presentano all'interno della sequenza in maniera casuale e con scarsa probabilità. Il valore della frequenza dello stimolo target nell'intera sequenza (global sequence probability) viene mantenuto a valori che oscillano tra il 15 ed il 20% degli stimoli quelli non-target. Il paziente può essere istruito ad attendere e ad identificare lo stimolo target ponendo l'attenzione sulla differenza tra gli stimoli, per esempio contando il numero di stimoli target o eventualmente con un compito di reazione motoria come premere un pulsante (paradigma attivo) oppure non aspettarsi lo stimolo target né essere istruito ad identificarlo, focalizzando anzi la propria attenzione su un altro stimolo o su altri compiti come leggere un libro o guardare un filmato (paradigma passivo). Nel paradigma passivo il fattore che maggiormente determina modificazioni della risposta è la frequenza di stimolazione.

Potenziali evocati acustici

Benché qualsiasi modalità sensoriale sia in grado di elicitare potenziali evento-correlati, quella abitualmente utilizzata è quella acustica, che fa registrare componenti sia stimolo- che evento-correlate. Quelle stimolo-correlate vengono distinte a seconda della latenza (Figura 1) in componenti a breve latenza (generate dal nervo cocleare e da strutture del tronco encefalico entro i primi 10 ms dallo stimolo, come le onde I-V dei brainstem auditory evoked potentials o BAEPs), a media latenza (10-50 ms) presumibilmente generate dall'attività muscolare riflessa e neurale delle radiazioni talamo-corticali della corteccia uditiva: deflessioni N0, P0, Na, Pa, Nb, Pb o P1 e a lunga latenza (50-250 ms) come il complesso N1-P2-N2 o «vertex potential».

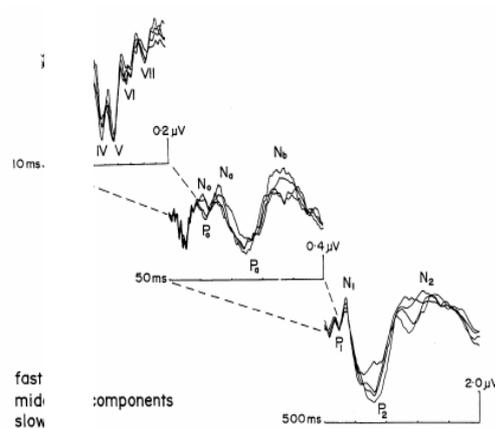


Figura 1. Potenziali uditivi a breve (in alto), media (in mezzo) e lunga latenza (in basso) ($n = 1024$ risposte; Näätänen e Winkler, *Psychol Bull* 1999; 125: 826-859).

Sia che gli stimoli siano dotati di significato per il soggetto sia che non lo siano, vengono elicitate al di fuori delle componenti precoci a breve e media latenza le componenti N1 (N100) e P2, in parte influenzabili dallo stato di attenzione del soggetto (il che fa pensare che processi attentivi siano in parte responsabili della loro generazione). In presenza di uno stimolo significativo, infatti, all'interno del complesso N1-P2-N2 si inseriscono le prime componenti evento-correlate⁶ tra le quali le componenti oggi più studiate sono la MMN e la P300.

Tra le componenti stimolo-correlate a lunga latenza, in parte influenzate dai processi cognitivi dell'attenzione e legate in qualche modo alla generazione anche delle componenti più tardive propriamente cognitive⁶ va ricordata l'onda N1 (N100), una risposta negativa registrata a livello fronto-centrale dello scalpo dopo circa 100-200 ms dalla presentazione di uno stimolo uditivo, visivo o sensitivo. Uno studio più dettagliato ha evidenziato la presenza di due componenti che, sommate le une alle altre, generano l'onda N1

normalmente registrata⁷: una prima componente distribuita tonotopicamente sulla linea mediana dello scalpo (anteriormente per le alte frequenze, posteriormente per le basse) e di maggior voltaggio al vertice ed una a distribuzione più temporale maggiormente evidente come positività dalla registrazione a livello mastoideo. La loro genesi sembrerebbe essere legata all'attivazione rispettivamente dell'area prefrontale dorso-laterale e della corteccia uditiva⁸. Studi magnetoencefalografici hanno permesso di stimare tra le sorgenti a livello temporale il giro di Heschl (area uditiva primaria), il giro temporale superiore ed in particolare il planum temporale^{9,10}. Uno dei fattori in grado di modificare la risposta N100 è la frequenza di stimolazione; si è visto difatti come l'ampiezza della risposta tenda ad accentuarsi se lo stimolo viene somministrato dopo un lungo periodo di tempo ed a attenuarsi se invece viene ripetuto ad intervalli di tempo piuttosto corti^{11,12}. Ciò suggerisce la presenza di una refrattarietà stimolo-specifica degli elementi neuronali della corteccia uditiva che contribuiscono alla genesi di N1. Prove della presenza di informazioni sensoriali stimolo-specifiche si evidenziano nell'organizzazione tonotopica della corteccia uditiva umana (Figura 2), i cui elementi neuronali sono organizzati in modo tale da rispondere ad una specifica caratteristica del tono come frequenza, durata o intensità⁹. Secondo questa impostazione, la riduzione d'ampiezza della risposta sarebbe quindi legata alla perdita dello stato neuronale di eccitabilità dei generatori dell'N1 localizzati a livello della corteccia uditiva. Gran parte degli studi associa la riduzione d'ampiezza della risposta N1 a processi di abitudine o meglio di riconoscimento di uno stimolo che, avendo caratteristiche uguali a quelle dello stimolo precedente (depositate nella memoria a breve termine sensoriale), non necessita di essere nuovamente rielaborato dalla corteccia uditiva. Sulla base di queste

considerazioni risulta anche più facile comprendere il comportamento opposto di aumento dell'ampiezza della componente N1. Nel caso infatti venga somministrato uno stimolo uguale al precedente dopo un intervallo di tempo troppo prolungato, essendo andata persa la traccia mnesica contenente le caratteristiche dello stimolo precedente, non viene riconosciuta l'uguaglianza e lo stimolo nuovo necessita di essere nuovamente rielaborato; la risposta N100 che si registra tende in tal caso ad aumentare in ampiezza^{11,12}. Avviene lo stesso con l'arrivo, all'interno di una serie di stimoli tutti uguali, di uno stimolo che differisce in qualche sua caratteristica dai precedenti (paradigma oddball); in questo caso però, anche se la frequenza di stimolazione è adeguatamente alta e gli stimoli si susseguono ad intervalli di tempo corti, garantendo così il mantenimento della traccia mnesica, la corteccia uditiva deve comunque riconoscere lo stimolo nuovo, che per caratteristiche diverse da quelle dello stimolo precedente, necessita di essere effettivamente rielaborato⁸. A livello elettrofisiologico la somministrazione di uno stimolo diverso, determina sia un aumento dell'ampiezza della risposta N1 ma genera anche successivamente, all'interno del complesso N1-P2-N2 (il cosiddetto vertex potential) componenti nuove propriamente evento-correlate⁶, come la MMN e la P300.

Se all'interno di una serie di stimoli uditivi tutti uguali (stimoli standard) viene inserito uno stimolo differente per qualche caratteristica fisica dai precedenti (stimolo target) si evidenzia, inserito all'interno del complesso N1-P2-N2 (normalmente elicitato dalla presentazione dello stimolo standard), un incremento della negatività⁶. Questa risposta, meglio evidenziata dalla sottrazione offline del potenziale elicitato dagli stimoli standard da quello degli stimoli target prende il nome di MMN. Riconoscibile dopo la

componente N100, tra 100 e 250 ms dopo la presentazione dello stimolo, con ampiezza intorno a 0.5-5 μV , essa si evidenzia maggiormente a livello delle regioni frontali e centrali dello scalpo e mostra, indipendentemente dall'orecchio stimolato, una leggera asimmetria d'ampiezza con predominanza sull'emisfero destro.

L'elicitazione della MMN con stimoli acustici viene ottenuta nella maggior parte dei casi mediante all'applicazione di paradigmi oddball passivi^{13,14} con task di distrazione quali la visione di un filmato o la lettura di un libro, più raramente con paradigmi attivi che però tendono ad includere anche altre componenti cognitive legate all'attenzione come la P300 (Figura 3).

Il meccanismo di riconoscimento automatico e preconcio dello stimolo target da parte della memoria sensoriale-uditiva sarebbe legato all'azione di generatori localizzati a livello della corteccia uditiva⁵ (Figura 2); studi focalizzati alla localizzazione dei generatori neuronali della MMN¹⁵ avevano già identificato come generatore principale della risposta la regione del giro temporale superiore (STG) bilateralmente. L'attività di questa regione è determinante per la generazione della componente temporale (sensoriale-specifica) della MMN evidenziabile tra 90 e 120 ms dalla presentazione dello stimolo. Giard et al¹⁶ hanno anche evidenziato la presenza di un altro importante generatore (Figura 4), localizzato invece a livello della corteccia frontale (in particolare della prefrontale dorso-laterale, nota per il suo ruolo fondamentale di controllo dell'attenzione). L'attività di questo generatore, localizzato in particolare a livello di giro frontale inferiore (ITG), sarebbe responsabile della genesi dell'altra componente della MMN, quella frontale, evidenziabile dopo quella temporale (140-170 ms dallo stimolo), legata a meccanismi di successivo orientamento involontario dell'attenzione e predominante a destra¹⁶.

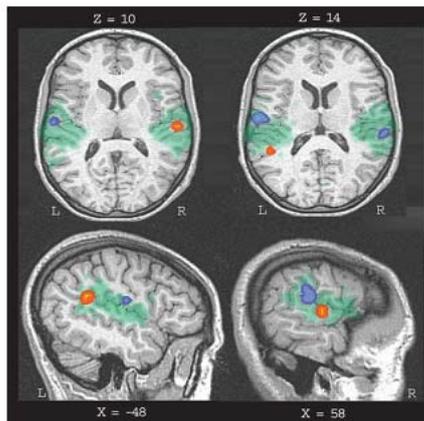


Figura 2. Rappresentazione RM dei generatori della MMN a livello di corteccia uditiva: l'attivazione cerebrale della MMN per stimoli significativi in durata è rappresentata in blu, per stimoli significativi in frequenza in arancione; la più vasta area della corteccia uditiva evidenziata in verde rappresenta invece l'attivazione dalla semplice stimolazione sensitiva. È evidente come la corteccia uditiva umana sia organizzata tonotopicamente, in modo tale da rispondere ad una specifica caratteristica del tono (Molholm et al, Cerebral Cortex 2005; 15: 545-551).

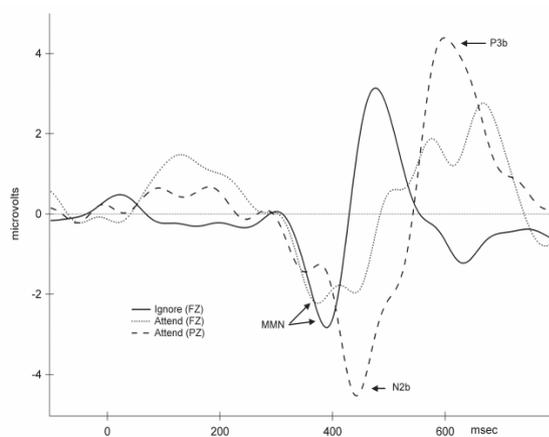


Figura 3. Rappresentazione delle onde ottenute dalla sottrazione delle risposte evocate dallo stimolo deviante meno quelle ottenute dallo stimolo standard, in condizioni di attesa e di ignoranza dello stimolo. L'ampiezza della MMN a livello di Fz elicitata da stimoli devianti in durata quando non viene posta attenzione allo stimolo (linea continua) non è significativamente differente dell'ampiezza della MMN frontale da attesa dello stimolo (linea punteggiata); viene piuttosto elicitato a livello parietale il complesso N2b-P3b, con ampiezza massima a livello di Pz (linea tratteggiata). Sussman, J Psychophysiol 2007; 21: 164-175.

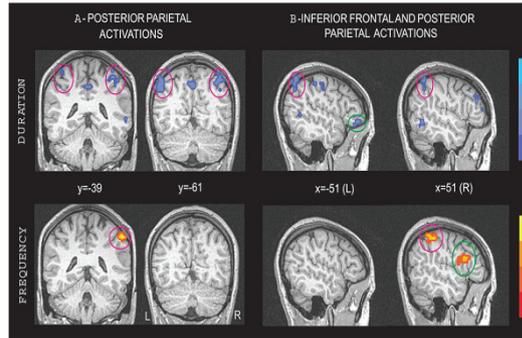


Figura 4. Rappresentazione in risonanza magnetica dei generatori frontali e parietali della MMN alla somministrazione di uno stimolo deviante in durata (in blu) ed in frequenza (in arancio). A) Le sezioni coronali sulla sinistra evidenziano l'attivazione bilaterale della corteccia parietale posteriore (accerchiata in viola), e più evidente per stimoli devianti in durata (sopra) che in frequenza (sotto). B) Le sezioni sagittali sulla destra evidenziano l'attivazione dell'opercolo frontale di sinistra per stimoli devianti in durata (sopra, accerchiato in verde) e del giro frontale inferiore per stimoli devianti in frequenza (sotto, accerchiato in verde). L'attivazione della corteccia parietale destra per stimoli devianti in frequenza è evidente anche in sezione sagittale (accerchiata in magenta). (Molholm et al, Cerebral Cortex 2005; 15: 545-551).

Un recente studio di Jääskeläinen et al¹⁷ ha proposto una teoria più semplice riguardo alla generazione della MMN, basata non sull'attività di circuiti corticali temporo-frontali ma sull'adattamento neuronale locale a livello di corteccia uditiva (teoria dell'adattamento) osservabile dalla riduzione d'ampiezza della componente N100. Si è visto come la risposta agli stimoli standard di questa componente diminuisca d'ampiezza o venga addirittura soppressa in funzione della somiglianza dello stimolo rispetto ai precedenti, aumentando invece nel caso lo stimolo sia diverso^{11,12}. La MMN, che normalmente s'inserisce all'interno della componente N1, sarebbe quindi in stretta relazione con la responsività degli elementi neuronali della corteccia uditiva: lo stato di eccitabilità degli elementi neuronali specifici diminuisce quando stimoli uguali vengono ripetuti ma aumenta quando viene presentato uno stimolo diverso

dalla serie di stimoli standard precedenti. La differenza di ampiezza della risposta N1 in queste due diverse situazioni sarebbe quindi responsabile della genesi della MMN^{8,17,18}.

La P300 (P3)⁴ è probabilmente ancora oggi la componente più nota dei potenziali evento-correlati. Facilmente identificata come un'ampia deflessione positiva e simmetrica di 5-10 μ V, massima sulle regioni centro-parietali dello scalpo, compare 300-400 ms dopo la presentazione di uno stimolo rilevante all'interno di una serie regolare di stimoli standard nel quadro di un paradigma oddball. Proprio perché compare solamente alla somministrazione di uno stimolo differente, questa risposta non dipende tanto dalla semplice stimolazione sensoriale (come le risposte stimolo-correlate o esogene) ma dalla significatività dell'evento e dall'attenzione posta dal soggetto nell'esecuzione del compito di riconoscimento (risposta evento-correlata o endogena). Il potenziale cognitivo risulta correlato ai processi di stoccaggio temporaneo nella memoria di lavoro delle informazioni relative allo stimolo ricevuto («context updating working memory»). Modalità diverse di elicitazione sono in grado di evocare distinte componenti della P300 e l'attesa o meno dello stimolo opera indipendentemente. Se al soggetto viene chiesto di non attendere lo stimolo significativo (paradigma oddball passivo) la P300 che si registra è più precoce e più anteriore rispetto a quella elicitata quando il soggetto viene chiamato ad attendere lo stimolo e ad identificarlo come target contandolo mentalmente (paradigma oddball attivo). Squires et al⁶ hanno identificato queste due diverse risposte con due componenti della P300, la P3a a latenza leggermente minore (250 ms) e distribuzione più frontale e la P3b centro-parietale più tardiva (350 ms). La P300 che si genera routinariamente rappresenta probabilmente la somma di queste due componenti.

Le regioni cerebrali maggiormente implicate nella generazione della P300 sono la corteccia temporale mesiale e laterale, il talamo, la corteccia parietale e l'area prefrontale^{19,20}. La corteccia cingolata anteriore e fronto-parietale sarebbero responsabili più propriamente della genesi della componente P3a, ippocampo, solco temporale superiore, corteccia frontale, corteccia parietale posteriore e cingolata della componente P3b²¹. Questi dati hanno permesso di ipotizzare quali possano essere i processi responsabili della generazione di queste due risposte: la P3a sembrerebbe riflettere un processo di rilevazione involontaria di uno stimolo dal confronto con il contenuto della memoria a breve termine⁶, la P3b sarebbe espressione della discriminazione volontaria dello stimolo mediante processi attentivi di elaborazione del segnale²¹.

ERP e ipnosi

La possibilità di determinare effettive alterazioni della percezione mediante focalizzazione attentiva ha risvegliato l'interesse di alcuni studiosi sugli effetti dell'ipnosi sulle risposte cognitive evento-correlate (ERP) uditive²²⁻²⁴, visive^{22,25-27}, olfattive²⁸ e somato-sensoriali²⁹. I dati della letteratura sono ancora scarsi e contraddittori, essendo stato evidenziato un aumento dell'ampiezza degli ERP in alcuni casi ed una loro diminuzione in altri (il tipo di alterazione in aumento o diminuzione dell'ampiezza potrebbe dipendere dal particolare tipo di suggestione ipnotica)²⁷.

La P300 è stata la componente ERP maggiormente utilizzata per lo studio dell'ipnosi. Nonostante i primissimi studi abbiano dato risultati difficili da interpretare (in alcuni casi la risposta aumentava d'ampiezza, in altri diminuiva o non si modificava), con l'introduzione di programmi di acquisizione del segnale più sofisticati, l'utilizzo di una casistica maggiore, l'introduzione di

soggetti di controllo e l'utilizzo di scale di valutazione della suscettibilità ipnotica più affidabili è stato possibile migliorare l'esplorazione dei processi cognitivi implicati nello stato ipnotico correlandoli alle modificazioni della risposta P300. Le conoscenze sulla capacità dell'ipnosi di alterare la percezione degli stimoli si sono sviluppate a partire da uno studio del 1983 sulla risposta P300 olfattiva in condizione di suggestione ipnotica di anosmia²⁸; i risultati hanno evidenziato nei soggetti altamente ipnotizzabili un significativo aumento dell'ampiezza delle risposte, che non si è presentato invece in soggetti a bassa suscettibilità²⁸. Al contrario, in uno studio su soggetti altamente ipnotizzabili sottoposti ad una suggestione ostruttiva di percezione di uno stimolo visivo, si osservava una riduzione di ampiezza delle risposte P300 visive²⁶. Studi successivi^{22,25,29,30} hanno dimostrato nei soggetti altamente ipnotizzabili un aumento dell'ampiezza della risposta P300 durante esperienza di allucinazione negativa ed una sua riduzione nel caso di allucinazione positiva, modificazioni non evidenziabili nelle condizioni normali o durante semplice immaginazione²².

La MMN è stata finora poco studiata in relazione all'ipnosi, nonostante in letteratura sia ben documentata la reale associazione di questa risposta con i processi inconsci di discriminazione automatica di uno stimolo (componente temporale) e di controllo dell'attenzione (componente frontale).

Obiettivi dello studio

Se si prende in considerazione la P300, è possibile correlare l'alterazione della risposta al tipo di suggestione ipnotica: una suggestione di riduzione o abolizione della percezione dello stimolo porta a una riduzione dell'ampiezza, mentre l'induzione di un'allucinazione negativa è associata a un suo incremento nel quale sembra implicata la sorpresa del soggetto nel percepire uno stimolo inatteso. Per contro, i pochi studi sulla MMN^{23,24} sono stati condotti in assenza di suggestioni ipnotiche di alterazione della percezione ed hanno evidenziato entrambi un incremento dell'ampiezza della risposta, che è ragionevolmente legato alla semplice istruzione di non porre attenzione agli stimoli (istruzione identica a quella utilizzata di routine nella registrazione della MMN) e non all'effettiva alterazione ipnotica della percezione. Rimangono quindi da studiare gli effetti sulla risposta MMN di suggestioni di inattenzione più specifiche, probabilmente più efficaci nel modificarne l'ampiezza.

Lo scopo di questo studio pilota su 3 volontari sani è valutare se suggestioni ipnotiche di inattenzione per stimoli acustici possano modificare gli ERP. In particolare sono state analizzate le modificazioni della MMN durante ipnosi e della P300 nel periodo post-ipnotico in risposta alla somministrazione della suggestione di insensibilità e di inattenzione alle variazioni di durata e di tono degli stimoli erogati.

Materiali e metodi

Ottenuto il consenso informato, 3 soggetti sani di sesso femminile altamente ipnotizzabili (score >9 alla Stanford Hypnotic Susceptibility Scale Form C) rispettivamente di 22, 22 e 23 anni con anamnesi psichiatrica negativa sono stati sottoposti a registrazione degli ERP in un'unica sessione della durata di 3 ore comprendente: a) registrazione della MMN e P300 in condizioni basali; b) induzione dell'ipnosi e suggestione ripetuta di insensibilità e inattenzione alle variazioni di durata e di tono degli stimoli erogati; c) registrazione della MMN; d) deipnotizzazione previo condizionamento post-ipnotico di mantenimento dell'insensibilità ed inattenzione agli stimoli; e) registrazione della P300 nel periodo postipnotico.

Le risposte uditive MMN e P300 sono state registrate durante somministrazione del paradigma oddball che prevedeva l'inserimento casuale di stimoli target all'interno di una serie di stimoli standard. Il rapporto tra il numero di stimoli target ed il numero di stimoli standard presentati nella serie era mantenuto pari ad 1/7. Gli stimoli erano presentati in maniera binaurale mediante una cuffia ad intensità di 85 dB e ad intervallo interstimolo tra 1020 e 1100 ms.

La MMN erastata ottenuta dalla somministrazione casuale di toni devianti cui il soggetto non era invitato porre attenzione (paradigma passivo). I due tipi di toni utilizzati, di frequenza pari a 1000 Hz, differivano per durata: un tono di 50 ms (stimolo target) e l'altro di 100 ms (stimolo deviante). Per ottenere una buona risposta MMN è stato sufficiente somministrare 150 stimoli target

Per la registrazione della P300 il tono target utilizzato deviava in frequenza da quello standard: il primo era somministrato ad una frequenza di 2000 Hz, il secondo di 1000 Hz. Per permettere la

registrazione di una risposta migliore il soggetto era chiamato a porre attenzione allo stimolo raro, in particolare a contare il numero degli stimoli differenti all'interno della serie (paradigma oddball attivo); 60 stimoli target sono stati somministrati perché si evidenziasse una buona risposta P300.

Per la registrazione delle risposte evocate cognitive MMN e P300 si disponevano 3 elettrodi corticali posizionati sulla linea mediana dello scalpo (Fz, Cz, Pz), riferiti ad un elettrodo in regione mastoidea o al lobo dell'orecchio. Considerando tuttavia la necessità di effettuare anche un'analisi mediante sistema LORETA della distribuzione spaziale delle risposte cognitive, si è deciso di utilizzare un montaggio più ampio con cuffia precablata a 19 elettrodi (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, Fz, Cz, Pz) disposti sullo scalpo secondo le linee guida internazionali del sistema 10/20. Tutti gli elettrodi, in derivazione monopolare, erano riferiti ad una referenza binauricolare. L'elettrodo in Oz costituiva l'elettrodo di terra. Le impedenze erano mantenute <5 K Ω .

Entrambe le risposte erano registrate utilizzando una banda passante da 0.1 Hz a 100 Hz e campionate ad una frequenza di 1024 Hz. Perché si potessero ben identificare le due risposte, il tempo di analisi era stato fissato a valori di 500 ms per la MMN e di 700 ms per la P300. Per evidenziare l'eventuale presenza di artefatti le epoche EEG analizzate erano fatte partire da 2 Div prima della somministrazione dello stimolo.

L'effetto dell'ipnosi era valutato in relazione alla modificazione delle risposte cognitive alla somministrazione di un'allucinazione negativa e di un comando post-ipnotico di inattenzione per gli stimoli. Si valutava in particolare come si modificavano rispetto alla condizione normale prima dell'induzione i valori di ampiezza delle risposte.

Questi erano misurati per ciascun potenziale e per ciascun sito di derivazione come il valore di maggiore ampiezza in riferimento alla linea di base compreso tra 150 e 250 ms per la MMN e tra 250 e 400 ms per la P300; si è deciso di assumere come riferimento la risposta MMN e P300 registrata a livello di Cz. Per ognuno di questi valori si è poi successivamente calcolata la latenza.

I tracciati erano inoltre analizzati utilizzando il software accademico Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography (LORETA)^{31,32} che si pone come obiettivo la soluzione del problema inverso dell'elettroencefalografia (risalire cioè dal potenziale rilevato in corteccia alla distribuzione di cariche che l'hanno generato), un approccio che permette soluzioni soltanto imponendo particolari vincoli alle equazioni di soluzione. Il compartimento cerebrale era ristretto alla sostanza grigia corticale/ippocampo (2934 voxels) ed adattato alle mappe cerebrali di Talairach³³.

Risultati

In Figura 5 sono rappresentate le risposte di MMN ottenute prima e durante la somministrazione ipnotica di inattenzione. Le risposte si riducevano in ampiezza in 2 dei 3 soggetti esaminati. La risposta MMN durante ipnosi del soggetto SA è rimasta pressoché uguale a quella registrata in condizioni normali, mentre nei soggetti AM e SD la risposta decresceva di circa il 30% (da -11.6 a -5.3 μV) e di circa il 45% (da -6.5 a -3,5 μV), rispettivamente. In nessun caso sono state rilevate differenze apprezzabili dei valori di latenza nella transizione dalle condizioni normali all'ipnosi.

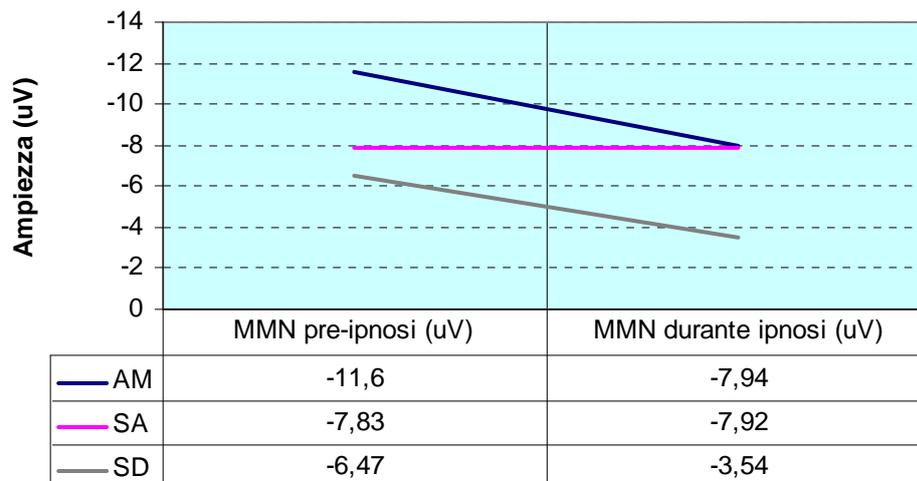


Figura 5. Rappresentazione delle risposte MMN ottenute prima e durante la somministrazione ipnotica di inattenzione per gli stimoli. È evidente come il comportamento della risposta non è univoco in tutti e tre i soggetti esaminati: nei soggetti AM ed SD i valori di ampiezza diminuiscono, nel soggetto SA invece rimangono pressoché uguali.

La P300 rimaneva invariata in un caso si riduceva di ampiezza negli altri due, con un calo del 50% nel soggetto SA e del 72% nel soggetto AM (Figura 6). La cospicua riduzione d'ampiezza della P300 del soggetto AM in fase post-ipnotica si accompagnava inoltre ad

effettiva riduzione della percezione degli stimoli, avendo il soggetto affermato dopo la registrazione di non essere stato in grado di contare il numero di stimoli target. Anche per la P300 i valori di latenza delle risposte rimanevano pressoché invariati in tutti e 3 i casi esaminati. In un caso (AM) era presente una marcata riduzione sia di MMN che di P300, mentre nei due rimanenti casi era osservabile una dissociazione delle modificazioni di queste componenti: in SA si riduceva la P300 in assenza di variazioni della MMN, mentre in SD si verificava una riduzione della MMN senza modificazioni della P300.

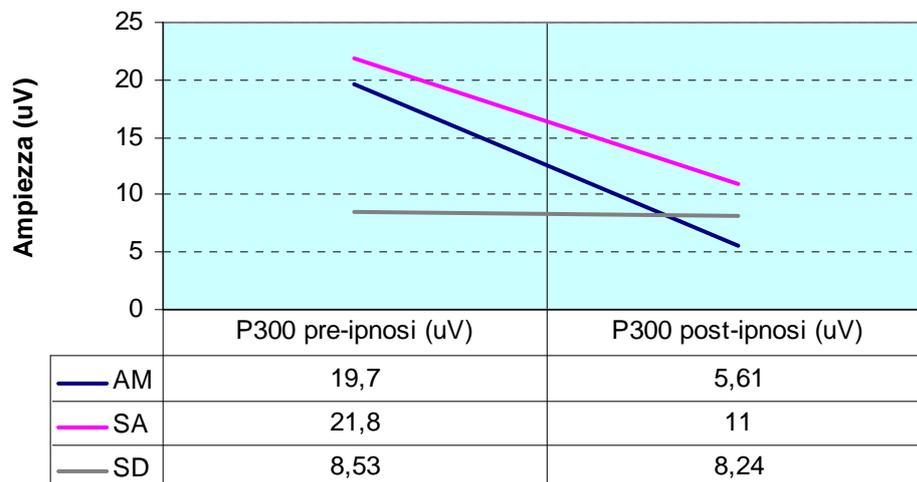


Figura 6. Rappresentazione delle risposte P300 ottenute prima dell'ipnosi e alla somministrazione post-ipnosi di un comando post-ipnotico di inattenzione per gli stimoli. Anche in questo caso è evidente come il comportamento della risposta non è univoco in tutti e tre i soggetti esaminati: nei soggetti AM ed SA i valori di ampiezza diminuiscono, nel soggetto SD invece rimangono pressoché uguali.

Nel soggetto che presentava modificazioni evidenti di entrambe le componenti MMN e P300 (Figure 7 e 8) i tracciati sono stati ulteriormente analizzati utilizzando il LORETA allo scopo di evidenziare eventuali significative differenze nelle sorgenti dell'attività cerebrale durante ipnosi rispetto alle condizioni normali. Il sistema evidenziava a 242 ms dalla somministrazione dello stimolo valori significativamente maggiori di densità di corrente (t-value =

16) a livello delle regioni frontali del giro frontale superiore (B9: 10, 55, 40) e ancor più evidenti (t -value = 21) attivazioni del giro orbitale (B11: -5, 45, -25) a 315 ms dalla somministrazione dello stimolo (Figura 9). La risposta P300 pre-ipnosi calcolata dalla posizione Cz si presentava con ampiezza pari a 19.7 μ V e latenza pari a 297.9 ms. Considerando il Global Field Power (GFP), si decideva di selezionare per l'analisi il time-frame tra 242 e 315 ms dopo lo stimolo (Figura 19, 20). La P300 frontale registrata in condizionamento post-ipnotico si presentava di ampiezza 5.6 μ V, ridotta del 72% rispetto a quella pre-ipnosi. Considerando il GFP, non si evidenziano modificazioni significative dell'attività nello stesso time-frame utilizzato per la valutazione in condizioni normali (Figura 12).

Il LORETA non metteva in luce le attivazioni evidenziate in condizioni normali; i t -value post-ipnosi si aggirano attorno ai valori di 1, contro i 18-20 delle condizioni pre-ipnosi; da ricordare che le aree interessate a 242 ms dalla presentazione dello stimolo interessano in generale (t -value = 1,18) le regioni frontali e precentrali (B4: 10, -30, 70), mentre a 315 ms attivano il giro frontale medio (B6: -30, 0, 65) con t -value minore addirittura di 1 (t -value = 0,8) (Figura 13). La MMN era valutata in condizioni normali e successivamente durante somministrazione ipnotica di inattenzione per gli stimoli; le risposte si riducevano in ampiezza passando dalla condizione basale (-11.6 μ V) all'ipnosi (-7.9 μ V). In condizioni di pre-ipnosi, l'analisi dei dipoli a 208 ms dalla somministrazione dello stimolo evidenziava, coerentemente con quanto riportato dalla letteratura, un'attivazione (t -value 4.4) delle aree temporali del giro temporale medio (B21: 60, 0, -25) alla somministrazione dello stimolo deviante; durante ipnosi, invece, le attivazioni diventavano meno significative (t -value 2.2) ed erano localizzate più in generale a livello delle regioni parietali superiori (B7: 25, -55, 70) (Figura 25).

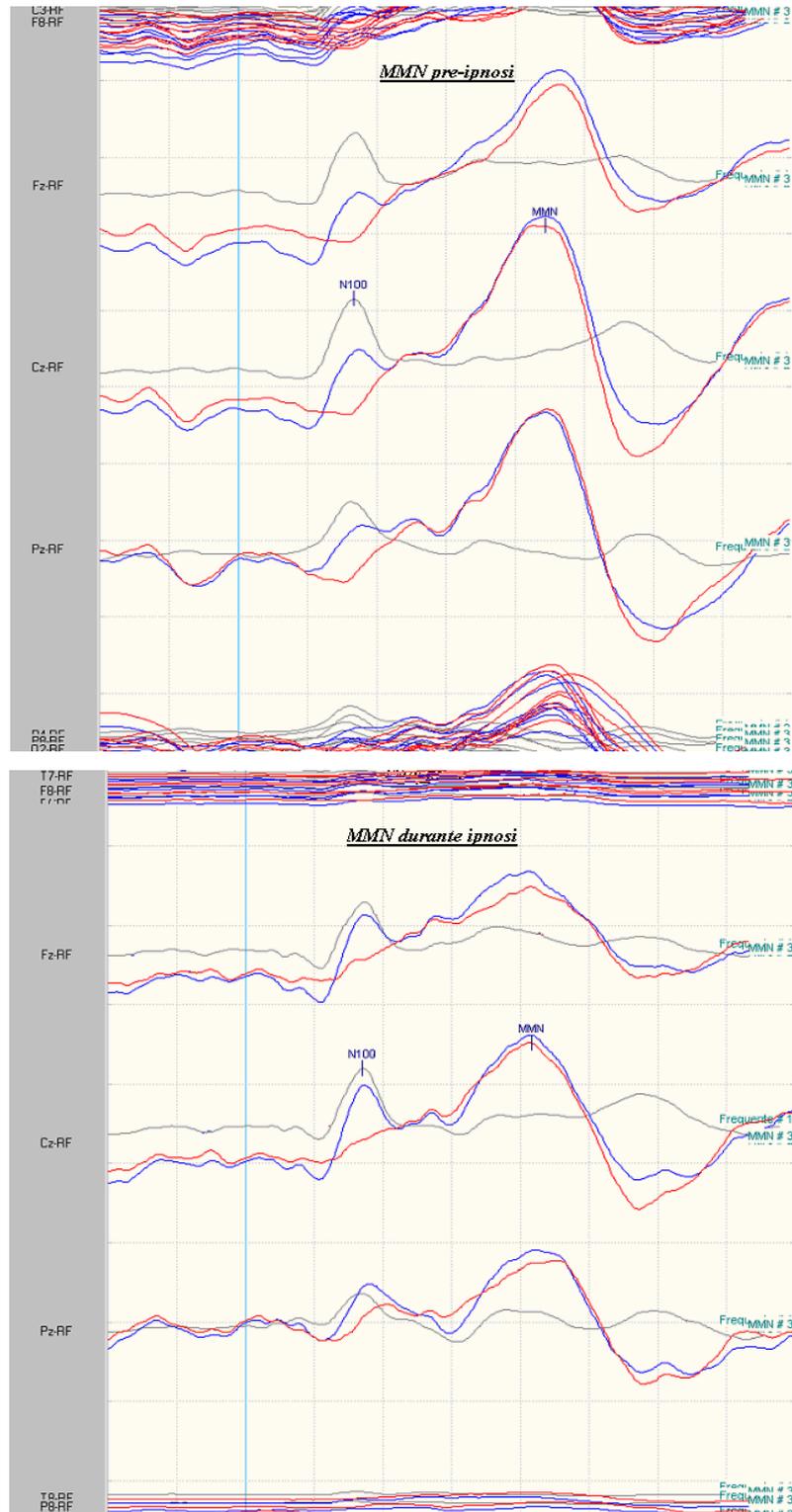


Figura 7. Rappresentazione della riduzione d'ampiezza della risposta MMN del soggetto AM nella transizione dalla condizione normale (in alto) all'ipnosi (in basso); vengono qui rappresentate per comodità le risposte registrate dalle derivazioni centrali Fz, Cz, Pz. La riduzione di ampiezza si aggira attorno a valori del 30% in meno rispetto alla risposta registrata in pre-ipnosi.

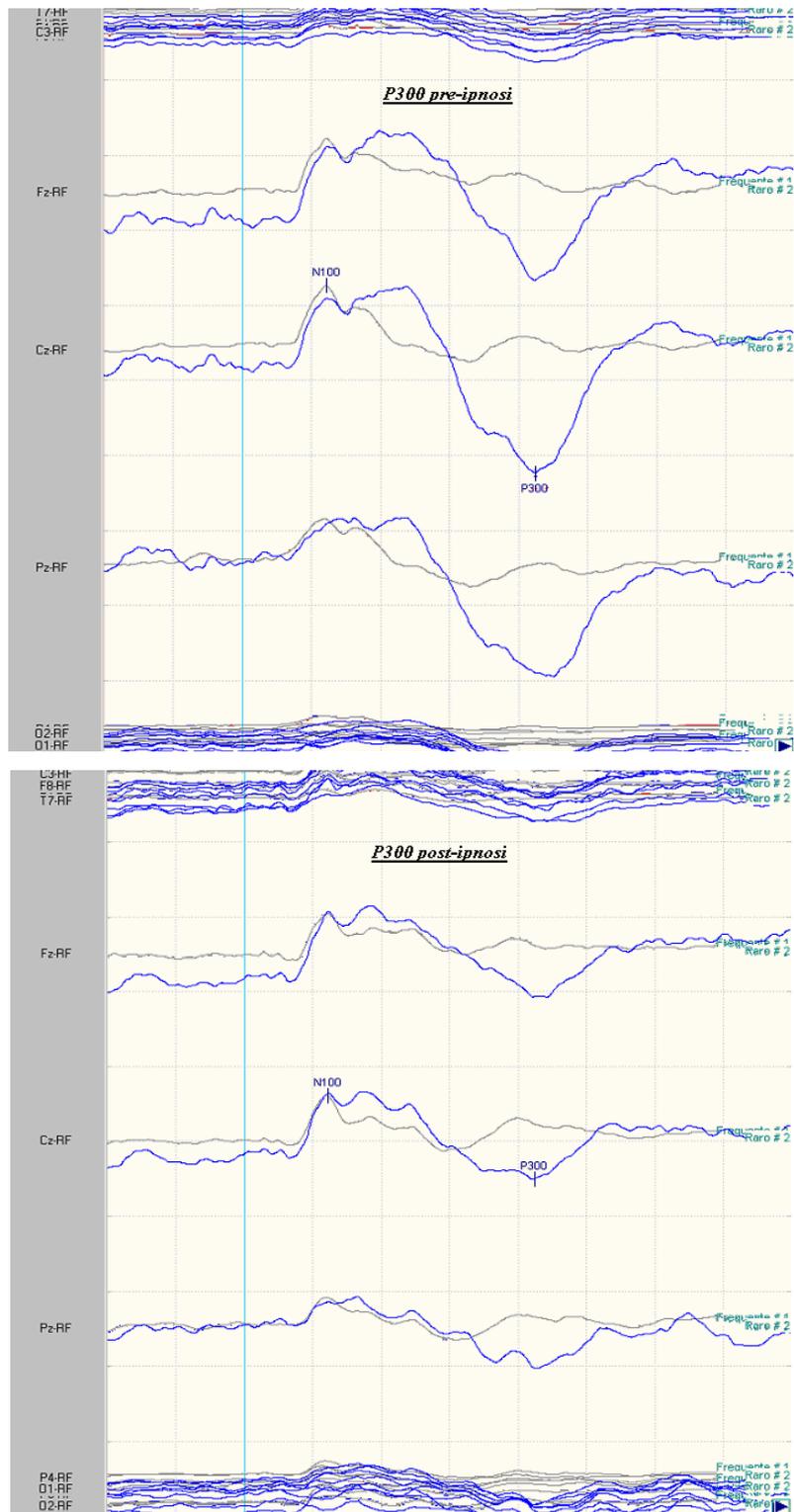


Figura 8. Rappresentazione della riduzione d'ampiezza della risposta P300 del soggetto AM registrata dopo deinduzione alla somministrazione del comando post-ipnotico di inattenzione (in basso), rispetto alla registrazione in condizione normale (in alto); vengono qui rappresentate per comodità le risposte registrate dalle derivazioni centrali Fz, Cz, Pz. La riduzione d'ampiezza si aggira attorno a valori del 70% in meno rispetto alla risposta registrata in pre-ipnosi.

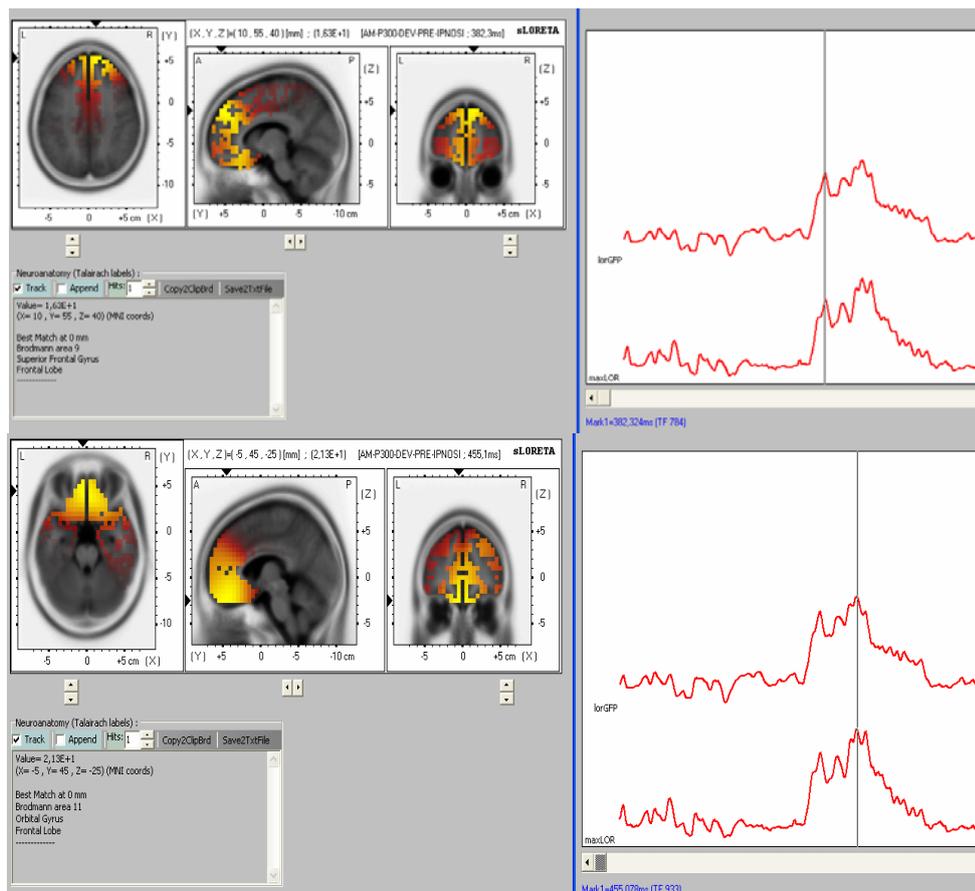


Figura 9. Rappresentazione delle aree cerebrali attivate nel time-frame tra i 242ms (in alto) ed i 315ms (in basso) dalla presentazione dello stimolo. Valori t significativi (t-value pari a 16 e 21) per un'attivazione delle regioni frontali superiori ed orbito-frontali alla somministrazione dello stimolo significativo.

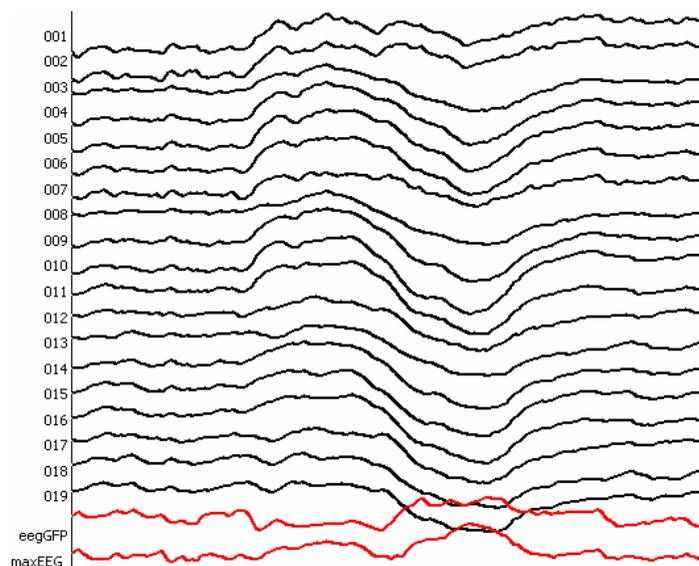


Figura 10. Risposte P300 ottenute dalla registrazione a 19 canali in condizioni normali pre-ipnosi. Il Global Field Power (GFP) suggerisce tra i 242 e 315ms significative modificazioni delle risposte.

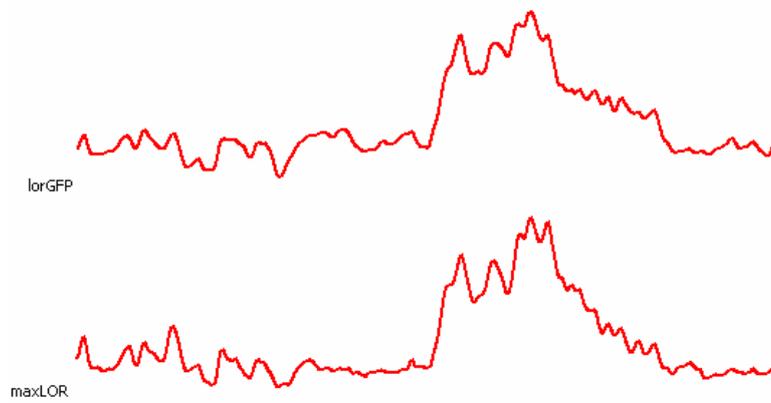


Figura 11. Modificazioni dei valori di GFP alla somministrazione dello stimolo target durante condizioni normali pre-ipnosi.

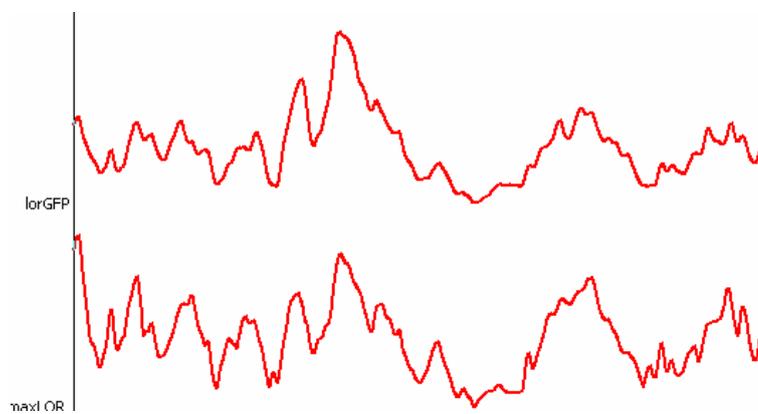


Figura 12. Rappresentazione dei valori di GFP alla somministrazione dello stimolo target durante somministrazione di comando post-ipnotico di inattenzione per gli stimoli; non si evidenziano significative modificazioni dell'attività.

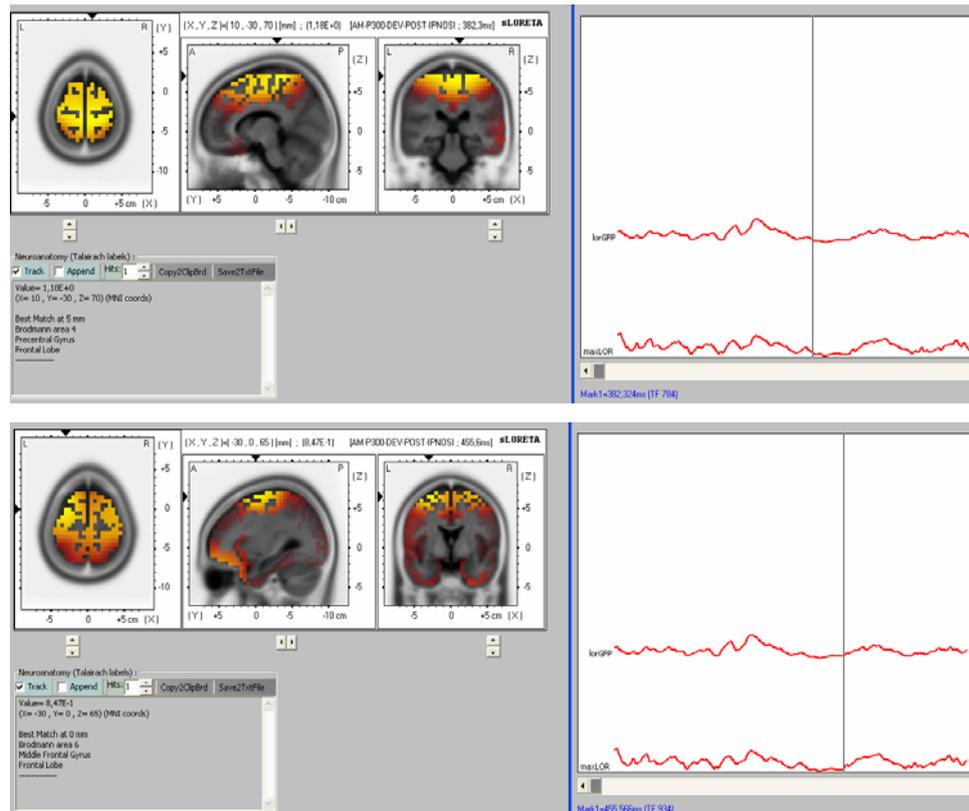


Figura 13. Rappresentazione delle aree cerebrali attivate nel time-frame tra i 242ms (in alto) ed i 315ms (in basso) dalla presentazione dello stimolo. I risultati hanno evidenziato valori t non affatto significativi (t-value tra 1,18 e 0,8) rispetto a quelli ottenuti dalla registrazione in condizioni normali (t-value tra 16 e 21); vengono attivate alla somministrazione dello stimolo significativo in generale le regioni precentrali e frontali medie.

Discussione

Come precedentemente discusso, l'ipnosi consente di modificare notevolmente l'attenzione del soggetto, focalizzandola su un solo contenuto e dando così origine al monoideismo plastico; in tale condizione, è possibile modulare, mediante suggestioni ipnotiche specifiche, attività che non sono sotto il controllo volontario in condizioni normali. I pochi dati disponibili in letteratura suggeriscono che l'ipnosi sia effettivamente in grado di modificare le risposte cognitive P300 e MMN e quindi i processi cerebrali di elaborazione dell'informazione ad esse correlati; il tipo di alterazione della risposta (aumento o riduzione d'ampiezza) dipenderebbe inoltre dal tipo di suggestione somministrata²⁷.

Questo studio pilota su 3 soggetti normali ha rilevato effettive modificazioni dei valori di ampiezza delle risposte nella transizione dallo stato normale a quello ipnotico. I dati tuttavia non sono univoci dato che solo in un soggetto entrambe le risposte si riducevano d'ampiezza, mentre negli altri due una risposta si modificava e l'altra rimaneva invariata. È risultato interessante il comportamento delle risposte nel soggetto AM, nel quale la riduzione d'ampiezza comprendeva sia la P300 che la MMN; la notevole riduzione d'ampiezza della P300 post-ipnosi (circa il 70% inferiore rispetto a quella registrata in condizioni normali) si accompagnava all'effettiva riduzione della percezione degli stimoli, in quanto il soggetto non era stato in grado di contare il numero di stimoli target. Per chiarire ulteriormente i meccanismi cerebrali responsabili di queste modificazioni, le risposte sono state sottoposte all'analisi LORETA. L'analisi della risposta P300 a 242-315 ms dalla somministrazione dello stimolo ha evidenziato una notevole riduzione in post-ipnosi (t-value da 16-21 a 1,18-0,8) dell'intensa attività frontale che in

condizioni normali si associa al riconoscimento dello stimolo deviante; si sono attivate piuttosto l'area precentrale ed il giro frontale medio. L'analisi sulla risposta MMN, benché meno significativa dell'analisi della P300 (t-value da 4,4 a 2,2) evidenziava anche in questo caso la scomparsa dell'attività temporale (giro temporale medio, B21), che in condizioni normali correla (in particolare l'area temporale di destra) con la genesi della risposta MMN. Va detto che l'attivazione di quest'area sarebbe in relazione con il meccanismo di riconoscimento automatico e preconscious dello stimolo target da parte della memoria sensoriale-uditiva^{5,15,16,34}. In ipnosi si sono inoltre attivate aree più ampie del lobo parietale (B7).

La somministrazione di un comando post-ipnotico di inattenzione per gli stimoli ha determinato nel soggetto AM la riduzione della risposta P300, normalmente espressione della discriminazione volontaria dello stimolo mediante processi attentivi di elaborazione del segnale. La riduzione di ampiezza potrebbe essere legata all'effettiva riduzione della percezione degli stimoli²⁷ e si associerebbe alla riduzione post-ipnotica dell'attività frontale normalmente correlata al riconoscimento dello stimolo deviante e alla genesi della P300¹⁹⁻²¹; è lecito quindi ipotizzare che l'ipnosi possa produrre una dissociazione della corteccia frontale dalle altre regioni cerebrali deputate alla percezione degli stimoli^{35,36}.

Dato che la risposta MMN viene meglio elicitata chiedendo al paziente di non porre attenzione agli stimoli, il risultato atteso di una suggestione ipnotica di inattenzione è un incremento dell'ampiezza della risposta, come dimostrato anche dalla scarsa letteratura presente sulla MMN^{23,24}. Nel nostro studio è stata invece osservata una sua riduzione d'ampiezza in due casi su tre; il LORETA ha inoltre evidenziato durante l'ipnosi un profilo delle aree attivate diverso da quello ottenuto in condizioni normali.

I risultati di questo studio suggeriscono la capacità dell'ipnosi di modulare i circuiti attentivi preconsoci e di modulare attività non controllabili volontariamente; ne risulta l'indicazione ad ulteriori studi su campioni più numerosi per una migliore valutazione dei meccanismi corticali implicati negli effetti dell'ipnosi. Sarebbe ad esempio utile valutare la risposta MMN applicando un compito distraente (esempio visione di un video) che riduca al minimo il fattore confondente dell'attenzione sugli stimoli, che non dovrebbe essere attiva durante la somministrazione di un paradigma di tipo passivo.

Bibliografia

- 1) Davis PA. Effects of acoustic stimuli on the waking human brain. *J Neurophysiol* 1939; 2: 494-499.
- 2) Dawson GD. A summation technique for the detection of small evoked potentials. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1954; 6: 65-84.
- 3) Walter WG. Slow potential waves in the human brain associated with expectancy, attention and decision. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 1964; 206: 309-322.
- 4) Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*, 1965; 150: 1187-1188.
- 5) Näätänen R., Alho K. Mismatch negativity - a unique measure of sensory processing in audition. *International Journal of Neuroscience*, 1995; 80: 317-337.
- 6) Squires NK, Squires KC, Hillyard SA. Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1975; 38: 387-401.
- 7) Wolpaw JR, Penry JK. A temporal component of the auditory evoked response. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1975; 39: 609-620.
- 8) Näätänen R., Picton T. The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiol* 1987; 24: 375-425.
- 9) Tiitinen H., Alho K., Houttilainen M., Ilmoniemi R.J., Simola J., Näätänen R. Tonotopic auditory cortex and magnetoencephalographic (MEG) equivalent of the mismatch negativity. *Psychophysiol* 1993; 30: 537-540.
- 10) Yvert B, Fischer C, Bertrand O, Pernier J. Localization of human supratemporal auditory areas from intracerebral auditory evoked

potentials using distributed source models. *Neuroimage* 2005; 28: 140-153.

11) Budd TW, Barry RJ, Gordon E, Rennie C, Michie PT. Decrement of the N1 auditory event-related potential with stimulus repetition: habituation vs. refractoriness. *Int J Psychophysiol* 1998; 31: 51-68.

12) Nelson DA, Lassman FM. Effect of intersignal interval on the human auditory evoked response. *J Acoust Soc Am* 1968; 44: 1529-1532.

13) Atienza M, Cantero JL. Complex sound processing during human REM sleep by recovering information from long-term memory as revealed by the mismatch negativity (MMN). *Brain Res* 2001; 901: 151-160.

14) Atienza M, Cantero JL, Dominguez-Marin E. Mismatch negativity (MMN): an objective measure of sensory memory and long-lasting memories during sleep. *Int J Psychophysiol* 2002; 46: 215-225.

15) Molholm S, Martinez A, Ritter W, Foxel JJ. The neural circuitry of pre-attentive auditory change-detection: an fMRI study of pitch and duration mismatch negativity generators. *Cerebral Cortex*, 2005; 15: 545-551.

16) Giard MH, Perrin F, Pernier J, Bouchet P. Brain generators implicated in the processing of auditory stimulus deviance: a topographic event-related potential study. *Psychophysiol* 1990; 27: 627-640.

17) Jääskeläinen IP, Ahveninen J, Bonmassar G, Dale AM, Ilmoniemi RJ, Levänen S, Lin FH, May P, Melcher J, Stufflebeam S, Tiitinen H, Belliveau JW. Human posterior auditory cortex gates novel sounds to consciousness. *Proc Nat Acad Sci* 2004; 101: 6809-6814.

18) Barry RJ, Cocker KI, Anderson JW, Gordon E, Rennie C. Does the N100 evoked potential really habituate? Evidence from a paradigm appropriate to a clinical setting. *Int J Psychophysiol* 1992; 13: 9-16.

- 19) Halgren E, Baudena P, Clarke JM. Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1995; 94: 191-264
- 20) Trinka E, Unterrainer J, Leuf G, Ladurner G. Multimodal P3 under different attentional states in mesial temporal lobe epilepsy. *Eur J Neurol* 2001; 8: 261-266.
- 21) Volpe U, Mucci A, Bucci P, Merlotti E, Galderisi S, Maj M. The cortical generators of P3a and P3b: a LORETA study. *Brain Res Bull* 2007; 72: 220-230.
- 22) Barabasz A, Barabasz M, Jensen S, Calvin S, Trevisan M, Warner D. Cortical event-related potentials show the structure of hypnotic suggestions is crucial. *J Clin Exp Hypn* 1999; 47: 5-22
- 23) Jamieson GA, Dwivedi P, Gruzelier JH. Changes in mismatch negativity across pre-hypnosis, hypnosis and post-hypnosis conditions distinguish high from low hypnotic susceptibility groups. *Brain Res Bull* 2005; 67: 298-303
- 24) Kallio S, Revonsuo A, Lauerma H, Hämäläinen H, Lang H. The MMN amplitude increases in hypnosis: a case study. *Neuroreport* 1999; 10: 3579-3582.
- 25) Jensen SM, Barabasz A, Barabasz M, Warner D. EEG P300 event-related markers of hypnosis. *Am J Clin Hypnosis* 2001; 44: 127-139.
- 26) Spiegel D, Cutcomb S, Ren C, Pribram K. Hypnotic hallucination alters evoked potentials. *J Abnorm Psychol* 1985; 94: 249-255.
- 27) Spiegel D, Barabasz AF. Effects of hypnotic instructions on P300 event-related-potential amplitude: research and clinical implications. *Am J Clin Hypn* 1988; 31: 11-17.
- 28) Barabasz AF, Lonsdale C. Effects of hypnosis on P300 olfactory-evoked potential amplitudes. *J Abnorm Psychol* 1983; 92: 520-523.
- 29) Spiegel D, Byre P, Rotenberg J. Hypnotic alteration of somatosensory perception. *Am J Psychiat* 1989; 146: 749-754.

- 30) Spiegel D, Barabasz AF. Psychophysiology of hypnotic hallucinations. In: *The psychophysiology of mental imagery, theory, research, and application*. Baywood. Amityville, 1990.
- 31) Pascual-Marqui RD. Review of methods for solving the EEG inverse problem. *Int J Bioelectromagn* 1999; 1: 75-86
- 32) Pascual-Marqui RD, Michel CM. LORETA (Low resolution brain electromagnetic tomography): new authentic 3D functional images of the brain. *ISBET Newsletter*, 1994; 5: 4-8
- 33) Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Thieme Medical, New York, 1988.
- 34) Näätänen R, Michie PT. Early selective-attention effects on the evoked potential: a critical review and reinterpretation. *Biol Psychol* 1979; 8: 81-136.
- 35) Croft RJ, Williams JD, Haenschel C, Gruzelier JD. Pain perception, hypnosis and 40Hz oscillations. *Int J Clin Exp Hypn* 2002; 46: 101-108.
- 36) Miltner WHR, Trippe R, Friederich M, Ozcan M, Weiss T. Cortical mechanism of hypnotic pain control. *Psychophysiol* 1999; 36: S12.