

ISTITUTO FRANCO GRANONE
C.I.I.C.S.
**CENTRO ITALIANO DI IPNOSI CLINICO-
SPERIMENTALE**

Fondatore: Franco Granone

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

Anno 2015

**STUDIO NEUROFISIOLOGICO SULLE SORGENTI
DELLA MMN E SULLA CONNETTIVITA'
CEREBRALE DURANTE IPNOSI**

**(Neurophysiological study on MMN sources
and on cerebral connectivity during hypnosis)**

Candidato: Valentina Pergher

Relatore: Prof. Enrico Facco

Sommario

| | |
|--|----|
| ABSTRACT..... | 5 |
| 1. INTRODUZIONE | 6 |
| 1.1. ELETTOENCEFALOGRAMMA | 7 |
| 1.1.1. Generalità e basi neurofisiologiche | 7 |
| 1.1.2. Ritmi cerebrali..... | 7 |
| 1.1.3. Montaggio e posizionamento elettrodi | 8 |
| 1.1.4. Stima delle sorgenti corticali e problema inverso EEG | 10 |
| 1.1.5. Connettività..... | 11 |
| 1.2. POTENZIALI EVOCATI | 14 |
| 1.2.1. Generalità..... | 14 |
| 1.2.2. Denominazione delle componenti e registrazione | 15 |
| 1.2.3. Classificazione dei potenziali..... | 16 |
| 1.3. L'IPNOSI..... | 24 |
| 1.3.1. Introduzione..... | 24 |
| 1.3.2. Definizione | 25 |
| 1.3.3. Etimologia | 25 |
| 1.3.3. Storia | 26 |
| 1.3.4. Fenomenologia dell'ipnosi..... | 27 |
| 1.3.5. Modificazioni neuro-psico-fisiologiche | 28 |
| 1.3.6. Neuropsicologia | 29 |
| 1.3.7. Scale di ipnotizzabilità e tecniche ipnotiche | 31 |
| 1.3.8. Neurofisiologia | 34 |
| 2. SCOPO DELLO STUDIO..... | 42 |
| 3. MATERIALI E METODI..... | 43 |
| 3.1. Popolazione..... | 43 |
| 3.2. Procedure..... | 44 |
| 3.3. MMN..... | 44 |
| 3.3.1. Stimolazione MMN | 44 |
| 3.3.2. Montaggio, registrazione ed averaging MMN | 45 |
| 3.4. EEG | 45 |
| 3.4.1. Montaggio e registrazione | 46 |
| 3.5. Protocollo ipnotico..... | 46 |
| 3.6. Analisi dei dati..... | 46 |
| 3.6.1. Software LORETA | 47 |

| | | |
|--------|--|----|
| 4. | RISULTATI | 49 |
| 4.1. | Analisi della risposta MMN in Cz..... | 49 |
| 4.1.1. | Seduta di ipnosi | 49 |
| 4.1.2. | Seduta in bianco..... | 51 |
| 4.2. | Analisi di sorgente (LORETA)..... | 52 |
| 4.2.1. | Sessione di ipnosi | 52 |
| 4.2.2. | Sessione in bianco | 53 |
| 4.3. | Connettività (LORETA)..... | 54 |
| 4.3.1. | Banda DELTA | 54 |
| 4.3.2. | Banda THETA | 54 |
| 4.3.3. | Banda ALFA 1..... | 55 |
| 4.3.4. | Banda ALFA 2..... | 55 |
| 4.3.5. | Banda BETA 1 | 56 |
| 5. | DISCUSSIONE | 57 |
| 5.1. | MMN e differenti tasks ipnotici | 57 |
| 5.2. | Grado di profondità ipnotica, deattivazione del DMN e precuneo | 57 |
| 5.3. | Ipnosi e OFG | 58 |
| 5.4. | Ipnosi ed inibizione frontale..... | 58 |
| 5.5. | Il nostro studio | 59 |
| 6. | CONCLUSIONI | 62 |
| 7. | BIBLIOGRAFIA | 63 |

ABSTRACT

Premesse. Al giorno d'oggi non ci sono molti dati relativi al potenziale evocato MMN durante induzione ipnotica e risultano oltretutto contrastanti: alcuni studi, infatti, manifestano un aumento in ampiezza del potenziale stesso in condizioni di ipnosi neutra, altri rivelano invece una sua diminuzione in rapporto ad uno specifico protocollo ipnotico.

Scopo. Studiare l'eventuale modifica del potenziale MMN acustico in relazione ad uno specifico protocollo ipnotico di amusia per il ritmo e le sorgenti che sottendono la genesi della risposta evocata. Inoltre, studiare la connettività cerebrale che coinvolge le aree sopracitate nell'individuazione di un *pattern* coerente alla condizione ipnotica.

Materiali e Metodi. Dopo la somministrazione di un consenso informato, 20 soggetti sono stati sottoposti ad una sessione ipnotica preliminare in grado di definire, in una scala da 1 a 10, il proprio grado di suscettibilità ipnotica: i soggetti che hanno totalizzato un punteggio uguale od inferiore a 7 sono stati classificati scarsamente-moderatamente ipnotizzabili (LH), mentre i soggetti con punteggio superiore a 7 sono stati definiti altamente ipnotizzabili (HH). Tutti i soggetti sono stati sottoposti a due diverse sessioni, a distanza di una settimana circa, denominate l'una "sessione in bianco" e l'altra "sessione in ipnosi". Ogni sessione ha previsto due registrazioni, a distanza di 10 minuti, comprendenti ciascuna l'acquisizione di un tracciato EEG e l'evocazione della risposta MMN. Nella sessione in bianco entrambe le registrazioni sono state effettuate in condizione di riposo spontaneo, nella seduta in ipnosi la seconda registrazione è stata effettuata in condizioni di suggestione ipnotica di amusia per la durata del suono.

Risultati. L'impiego di questo specifico protocollo ipnotico ha evidenziato una significativa riduzione in ampiezza della MMN in condizione di ipnosi nei soggetti HH. La successiva analisi di sorgente intorno allo specifico intervallo temporale di riduzione dell'ampiezza ha evidenziato una deattivazione di alcune aree cerebrali (7 e 11). L'analisi di connettività ha dimostrato un significativo aumento di coerenza della banda *alpha 2* in relazione alla condizione (ipnosi vs non ipnosi) senza differenza tra i due gruppi.

Conclusioni. La riduzione di ampiezza del potenziale evocato potrebbe correlare con la diminuita attivazione delle aree coinvolte. L'aumento di connettività verrebbe quindi spiegato dal tentativo di connessione tra circuiti diversi, in un quadro di inibizione delle funzioni frontali. L'ipnosi quindi, quale tecnica in grado di manipolare l'attenzione, sembrerebbe consentire regolazioni di funzioni pre-attentive inconse, modulando il controllo attenzionale.

1. INTRODUZIONE

L'ipnosi è un fenomeno antichissimo appartenente alle più remote culture orientali. Si è fatto strada nel mondo occidentale solamente a partire dal XVIII secolo, quando furono formulate le prime teorie ipnotiche e furono messe a punto le prime metodiche di induzione. Senza non poche difficoltà, l'interesse verso l'ipnosi ha conosciuto un andamento altalenante, passando da un iniziale coinvolgimento e scalpore dei primi tempi, al totale ignoro e screditamento, per poi riaccendere la curiosità solo negli ultimi vent'anni, anche nella ricerca scientifica, grazie all'uso di tecniche di *imaging* funzionale. Quello che rende questa tecnica particolarmente preziosa è il fatto di esser in grado di catalizzare le potenzialità e le risorse del paziente in modo del tutto fisiologico, sempre disponibile, privo di effetti collaterali e di costi, acquistando una migliore capacità di gestire sé stessi e i propri problemi. Poiché in letteratura non è disponibile una mole soddisfacente di lavori sugli effetti dell'ipnosi sul cervello e sulla connettività inter-cerebrale, il nostro studio si propone, attraverso le indagini neurofisiologiche (elettroencefalogramma) annesse alle relative tecniche di analisi matematica del segnale (es. tecniche di mappaggio, analisi spettrale, della coerenza e delle sorgenti) e servendosi dei potenziali evocati evento-correlati (nel nostro caso la MMN), di analizzare gli effetti dell'ipnosi sull'attività elettrica cerebrale spontanea e sulla modulazione di attività della via sensoriale specifica uditiva.

1.1. ELETTROENCEFALOGRAMMA

1.1.1. Generalità e basi neurofisiologiche

L'elettroencefalogramma (EEG) è un esame strumentale che, mediante l'applicazione di elettrodi sullo scalpo, permette di rilevare l'attività elettrica cerebrale. La metodica rapida, sicura e non invasiva, inventata da Hans Berger (1873-1941), misura il flusso spontaneo di corrente extracellulare continuamente generato dalla somma delle attività di un elevato numero di dendriti dei neuroni corticali piramidali (Niedermeyer e Da Silva, 2004).

L'attività elettrica viene misurata attraverso elettrodi posti sullo scalpo del soggetto sotto forma di *pattern* temporali di potenziali elettrici che sono principalmente il risultato dell'attività dei neuroni corticali piramidali disposti in corrispondenza dell'area corticale sottostante l'elettrodo (Schomer e da Silva, 2004).

Affinché il segnale elettroencefalografico sia registrabile è necessaria la sincronia degli eventi elettrici tra vari gruppi neuronali: tale funzione viene espletata dal talamo attraverso le sue proiezioni corticali specifiche ed aspecifiche che determinano la sincronizzazione o la desincronizzazione dell'attività elettrica corticale. La variazione di potenziale di una parte della cellula rispetto ad un'altra crea un campo che imprime una corrente extracellulare, rendendo così registrabile in superficie una differenza di potenziale. Per la registrazione di un normale segnale si conta l'attivazione contemporanea o quasi di circa 50.000 neuroni: prima di raggiungere gli elettrodi il segnale deve attraversare diversi strati di tessuto non neurale (meningi, liquido cefalorachidiano, ossa craniche, strati sottocutaneo e cutaneo). L'eccitazione sincrona delle cellule produce un segnale di grande ampiezza; al contrario, si registra un'oscillazione di bassa ampiezza e morfologia irregolare quando non c'è sincronia.

1.1.2. Ritmi cerebrali

Il segnale EEG può essere studiato nel dominio della frequenza arrivando così all'identificazione di bande o ritmi in cui è stato suddiviso il segnale stesso (Fig. 1):

- Il ritmo *delta* (δ): di frequenza compresa tra 0.5 ed 4 Hz, caratterizza il tracciato fisiologico nel bambino o nell'adulto limitatamente alle fasi 3 e 4 del sonno non-REM, o ancora nel corso di iperipnea in età evolutiva. In tutti gli altri casi, la presenza di questo tipo di attività è indice di una sofferenza cerebrale, focale o diffusa, congiuntamente alla propria distribuzione;
- Il ritmo *theta* (θ): costituisce un ritmo poco rappresentato nel soggetto normale, a frequenza compresa tra 4 e 7 Hz, osservabile generalmente nelle regioni temporali. Una sua presenza è indice di un ampio spettro di lesioni che vanno dalle neoplasie cerebrali,

all'epilessia nel periodo inter-critico, alle lesioni di tipo vascolare per passare ad un quadro diffuso a seguito di alterazioni flogistiche o patologie tossico-metaboliche;

- Il ritmo *alpha* (α): una banda frequenziale di 8-13 Hz con ampiezza variabile dai 15 ai 45 μ V (media 30 μ V). Si registra nelle regioni occipito-temporo-parietali nel soggetto vigile ad occhi chiusi. È associato al rilassamento spontaneo. Sua caratteristica è la scomparsa all'apertura degli occhi, o "reazione di arresto di Berger", che definisce il concetto di reattività e presuppone l'integrità sia delle vie specifiche che aspecifiche del tronco e del talamo. Questo ritmo è attenuato da stimoli sensitivi o visivi. Queste onde sono assenti nel sonno o quando il soggetto svolge un'attività cerebrale particolarmente intensa;
- Il ritmo *beta* (β): onde di basso voltaggio (inferiori a 30 μ V), a frequenza di 13-30 Hz. È presente in quasi tutti gli adulti normali, prevalentemente in posizione pre-centrale, nelle regioni frontali e parietali; è associato ad uno stato di veglia attiva, per questo dominante in un soggetto ad occhi aperti, in particolari stati di allerta e nella fase di sonno REM. Possono essere divise in onde β 1 (13-20 Hz) e onde β 2 (20-30 Hz).

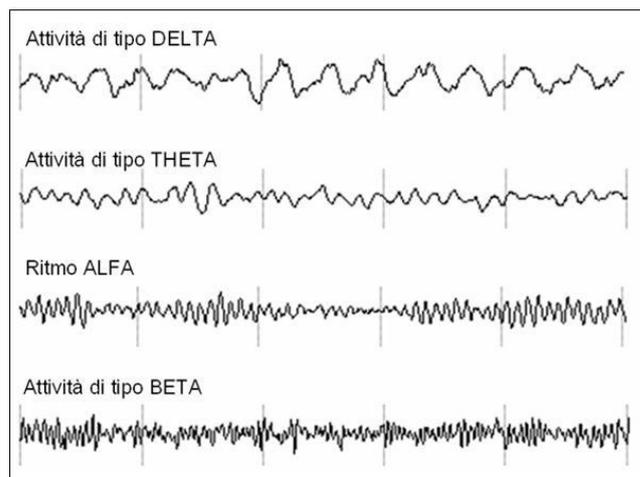


Figura 1: Rappresentazione dei principali ritmi cerebrali: delta (δ), theta (θ), alfa (α) e beta (β).

1.1.3. Montaggio e posizionamento elettrodi

Per la registrazione dell'Elettroencefalogramma si utilizzano numerosi elettrodi posizionati sul cranio: alla fine degli anni Quaranta è stato sviluppato il Sistema Internazionale Standard 10/20 (SI), sistema universale di distribuzione degli elettrodi sullo scalpo, studiato ed adottato per consentire il paragone di misure successive nello stesso soggetto o il confronto di misure tra soggetti diversi. Questo sistema descrive l'esatta posizione di ciascun elettrodo, consentendo contemporaneamente un'ottimale copertura della superficie encefalica ed il posizionamento in corrispondenza delle medesime aree sulla base di precisi reperti anatomici (Fig. 2).

La distanza interelettroica è sempre il 10% od il 20% della lunghezza totale della linea, le cui misure danno il nome al sistema.

La posizione di ogni elettrodo è denominata utilizzando una lettera (o più) ed un numero; la lettera prende nome dal lobo cerebrale sottostante: F per il lobo frontale (Fp per frontopolare), T per lobo temporale, P per lobo parietale, C per centrale ed O per lobo occipitale. Per identificare l'emisfero si aggiunge un numero o una lettera: numero pari per indicare la destra, numero dispari per la sinistra e la lettera Z per la linea mediana.

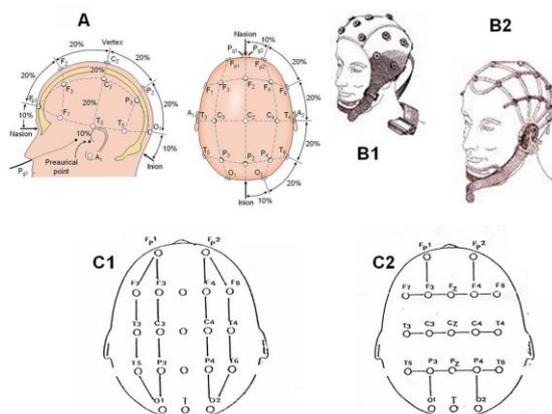


Figura 2:
A) Sistema Internazionale 10-20;
B1) cuffia precablata;
B2) cuffia standard;
C1) esempio di montaggio longitudinale;
C2) esempio di montaggio trasversale.

La differenza di potenziale fra due elettrodi è di 5-200 milionesimi di Volt (microVolt, uV): il segnale viene inviato ad amplificatori differenziali nell'elettroencefalografo che hanno due ingressi e un'uscita. I due ingressi ricevono ciascuno il segnale di un elettrodo, l'uscita è la differenza di potenziale tra i due segnali in ingresso, che costituisce una derivazione (o traccia, o canale) dell'EEG. Il modo in cui si sceglie di connettere gli elettrodi all'amplificatore prende il nome di montaggio. Si riconoscono tre tipi di derivazione: unipolare con elettrodo di riferimento comune, unipolare con elettrodo di riferimento medio o bipolare; nei primi due casi si registra l'attività direttamente sotto l'elettrodo, nell'ultima della regione comune a due elettrodi secondo una linea trasversale, che procede da destra verso sinistra, o longitudinale, in senso antero-posteriore (Fig. 2, C1, C2).

In registrazioni digitali, la posizione della referenza è ininfluente e può esser posta in posizione cefalica (l'elettrodo appartiene al SI e registra attività cerebrale) od extra-cefalica (il riferimento è al di fuori degli elettrodi registranti attività cerebrale, generalmente mastoide o lobo dell'orecchio, in posizione più neutrale possibile approssimando la situazione ideale di potenziale nullo). L'interfaccia elettrica elettrodo-cute risulta stabile grazie all'utilizzo di una pasta conduttrice, mentre l'adesione fisica al cuoio cappelluto è garantita dalla cuffia, in tessuto (precablata), oppure in lattice.

L'area cerebrale di cui l'elettrodo registra l'attività è direttamente proporzionale all'area di contatto dell'elettrodo stesso: elettrodi di piccolo diametro registrano attività di aree piccole,

elettrodi più grandi ricevono l'attività di un maggior numero di neuroni: si valuta che l'area esplorata dagli elettrodi usati normalmente nelle registrazioni standard corrisponda all'attività di circa un milione di cellule piramidali.

1.1.4. Stima delle sorgenti corticali e problema inverso EEG

In elettrofisiologia, la localizzazione dei generatori dell'attività neuronale, responsabile della traccia elettroencefalografica, è un problema che può avere infinite soluzioni: identificare quale area corticale è attivata costituisce il “problema inverso” dell'elettroencefalografia. Noti i valori di potenziale elettrico sui vari elettrodi e la posizione dei medesimi sullo scalpo, il problema inverso consiste nel determinare la cosiddetta “funzione densità di corrente”, relativa alle sorgenti corticali attivate in quel preciso istante. La conduzione di volume causata dai contributi di diverse aree cerebrali provoca la distribuzione (*smearing*) spaziale dei dati; questo è caratteristica e limite nell'identificazione topografica del generatore (bassa risoluzione spaziale dell'EEG).

Il primo approccio nella risoluzione del problema inverso consiste nel restringimento della possibilità di ipotesi sulle sorgenti, riducendo il tutto ad un processo di stima dei parametri: la stima dei parametri ha luogo utilizzando opportuni algoritmi di ottimizzazione, i quali permettono di determinare la posizione, l'orientamento e l'intensità delle sorgenti minimizzando lo scarto tra la distribuzione di potenziale ottenuta dal modello e quella effettivamente registrata sullo scalpo. Nel 1984, Hämäläinen e Ilmoniemi furono i primi a riportare una soluzione lineare al problema EEG inverso: il modello a minima norma. Il problema dell'errore di localizzazione delle sorgenti più profonde che questo modello non risolveva rimase irrisolto fino all'introduzione, nel 1994, di un nuovo metodo chiamato *Low Resolution brain Electromagnetic Tomography* (LORETA) (Pascual-Marqui *et al.*, 1994; Pascual-Marqui, 2002) introducendo per la prima volta, un metodo di mappaggio parametrico statistico ad alta risoluzione temporale per l'acquisizione di immagini tomografiche dell'attività elettrica neuronale. L'idea fu quella di adottare un metodo di inferenza statistica per la localizzazione delle funzioni cerebrali.

1.1.4.1. LORETA

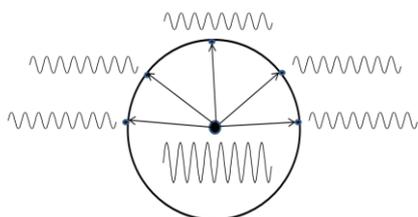
LoRETA è accessibile come freeware per scopi di ricerca all'indirizzo <http://www.uzh.ch/keyinst/NewLORETA/Software/Software.htm> e appartiene alla famiglia di algoritmi lineari inversi per la stima corticale della densità di corrente che spiega il potenziale registrato dagli elettrodi del cuoio capelluto al fine di stimare una soluzione diretta 3D per la distribuzione dell'attività elettrica (Pascual-Marqui, 2002). Per quanto riguarda la modellizzazione delle sorgenti corticali, non è richiesta alcuna decisione a priori della posizione del dipolo: la soluzione viene calcolata in un modello di

testa sferica 3-shell che comprende il cuoio capelluto, il cranio, ed i compartimenti cerebrali. Il compartimento cerebrale è limitato alla materia grigia corticale di un modello cerebrale co-registrato su un atlante standardizzato MRI (Talairach e Tournoux, 1988). Lo spazio della soluzione della materia grigia corrisponde a 6239 voxel di 5x5x5 mm di risoluzione spaziale. In particolare, Ogni area di Brodmann è quindi modellata da un certo numero di voxels, come riportato nella seguente tabella. LORETA è indipendente dalla referenza usata e può essere utilizzato sia nel dominio del tempo che nel dominio delle frequenze, calcolando rispettivamente le sorgenti del segnale e le sorgenti delle componenti in frequenza del segnale stesso.

1.1.5. Connettività

Per poter comprendere l'ampio capitolo della connettività è necessario introdurre due definizioni: quella di coerenza e quella di correlazione. Con il termine correlazione si intende una stima di quanto il modello lineare, nella sua forma più semplice, sia in grado di spiegare la relazione intercorrente tra la variabile X e la variabile Y. In matematica, il concetto analogo è rappresentato dall' r di Pearson: essa assume valori compresi tra -1 e +1, spiegando con particolare accuratezza le situazioni di perfetta correlazione diretta o inversa. Analizzando il segnale bioelettrico ci si chiede quale sia la correlazione tra le diverse aree cerebrali in riferimento ad una determinata frequenza: si parla dunque di coerenza, indice di correlazione di frequenza.

Una parte del segnale in entrata è inquinato dalla presenza della cosiddetta "conduzione di volume" (*volume conduction*) (Fig.3a). Dal punto di vista neurofisiologico infatti, la conduzione di volume introduce rumore. Pertanto, risulta necessario possedere uno strumento in grado di evidenziare le correlazioni in frequenza con lag diverso da zero ($\text{lag}=0$ è espressione della conduzione di volume) (Fig. 3b).



1

Figura 3a. Ivi riportata una situazione ipotetica in cui il potenziale registrato è dovuto unicamente alla conduzione di volume: al centro della sfera è collocato un generatore di onde sinusoidali a 8 Hz. Per sola conduzione di volume non si ha nessuno sfasamento ($\text{lag}=0$).

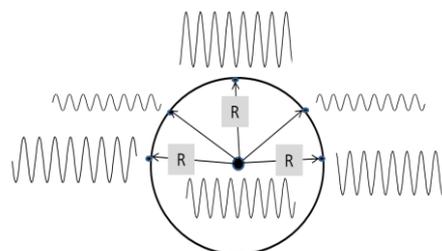


Figura 3b. Supponiamo che il centro della sfera, dove è collocato il generatore sinusoidale e i punti di rilevazione del segnale, vi siano delle reti neurali (R) interposte e connesse al generatore centrale: si produrrà uno sfasamento più o meno evidente del segnale generato al centro della sfera secondo diversi gradi ($\text{lag}\neq 0$).

I primi studi in cui si impiegò l'analisi della coerenza non trattavano di connettività, ma erano appunto incentrati esclusivamente sulla coerenza. Il termine connettività fu introdotto ed ampiamente utilizzato solo in un secondo momento, quando cominciò a prender piede lo studio del cosiddetto *resting state* e quando si cominciò ad elaborare il concetto di *Default Mode Network* (DMN): di qui, nonostante la profonda differenza fra una "connessione" nel dominio del tempo (*neuroimaging*) e una nel dominio della frequenza (coerenza), il termine è stato esteso anche alla coerenza.

1.1.5.1. Default Mode Network (DMN)

Con l'accezione *Default Mode Network* si intende una serie di aree cerebrali accomunate da una maggiore attivazione durante il riposo e che vanno incontro a deattivazione nel momento in cui il cervello è chiamato a rispondere a stimoli esterni o ad eseguire compiti. Queste aree, caratterizzate da funzioni di natura autoreferenziale, sarebbero quindi coinvolte in un processo mentale a carattere introspettivo, di elaborazione e di pianificazione. La riduzione di attività in questo circuito durante il processamento cognitivo volenteroso può essere interpretato come riflesso del bisogno di attenuare l'attività autoreferenziale del cervello con un significato di maggior *focusing* nel compito assegnato (Sheline *et al.*, 2008). Greicius e collaboratori, nel 2002, confermarono l'esistenza di una rete che, parallelamente alla componente tonicamente attiva del muscolo, mantiene il cervello in allerta quando non stia eseguendo alcun esercizio mentale (preponderante attivazione del giro cingolato posteriore) sottoponendo i soggetti a scansione tramite risonanza magnetica in uno stato di riposo. (Greicius *et al.*, 2002).

Sei anni dopo, Buckner e colleghi, servendosi di studi di *neuroimaging*, confermarono che quando gli individui sono lasciati in una condizione di riposo indisturbato, l'attività del *network* neuronale subisce un notevole incremento durante esplorazioni mentali personali, coinvolgenti in particolare la corteccia prefrontale mediale e lungo la linea mediana posteriore compresa la corteccia cingolata posteriore (Buckner *et al.*, 2008). Una delle forme di deattivazione per cui si è espresso un interesse emergente è la riduzione di attività nelle modalità sensoriali inattese a causa della loro rilevanza teoretica ai meccanismi attentivi (Haxby *et al.*, 1994; Kawashima *et al.*, 1994; Buckner *et al.*, 1996). Una seconda forma di comune deattivazione osservata è dislocata lungo la linea frontale e posteriore durante le condizioni attive.

Il *Default Mode Network* sembra essere distinto dal *network* neurale che genera il ritmo *alpha* all'elettroencefalogramma a riposo, dal momento che la riproducibilità di quest'ultimo si attenua quando un soggetto è ad occhi aperti (Binnie *et al.*, 1994).

Questi reperti suggeriscono la presenza, durante il riposo, di un'interazione inibitoria tra le regioni attive e le regioni del DMN, in particolare la corteccia cingolata posteriore.

Questo accresce la possibilità che, le regioni prefrontali attivate, quando chiamate al dovere, sopprimano direttamente il *Default Mode Network*. Alternativamente, è possibile che queste regioni siano mantenute in stati antagonisti da terze regioni. Il talamo, per esempio, è una delle regioni sottocorticali che sono state viste giocare un ruolo intermedio nelle interazioni cortico-corticali.

Per quanto riguarda lo studio del DMN in condizioni patologiche si segnalino le seguenti situazioni: disturbi dello spettro autistico (ASD) in cui il *Default Mode Network* risulta interrotto a causa di un'interruzione dei collegamenti con la corteccia prefrontale (MPFC); la schizofrenia è una malattia mentale caratterizzata da DMN superattivo; nella malattia di Alzheimer (AD) in cui viene dimostrata un'interruzione nel DMN preminentemente nel lobo temporale mediale (Scahill *et al.*, 2002; Thompson *et al.*, 2003; Buckner *et al.*, 2005) ed un'atrofia accelerata della PCC e del lobo temporale mediale già dai primi stadi del disturbo.

In conclusione, il *Default Mode Network* è una costellazione di aree cerebrali relativamente ampie ma largamente distribuite, caratterizzate da particolari anatomia, connessioni e funzionalità e definite per questo sulla base del loro comportamento coordinato nel cervello umano: se da un lato supporta riflessioni interne ed è largamente indifferente agli stimoli esterni giocando un ruolo fondamentale nella costruzione mentale dinamica, dall'altro supporta monitoraggio ed esplorazione dell'ambiente esterno quando l'attenzione è a bassi livelli. È fornito da due distinti ma interagenti subsistemi: un subsistema provvede informazioni dalla memoria, l'altro partecipa alla simulazione autorilevante. La scoperta del *Default Mode Network* rappresenta un contributo unico di *neuroimaging* alle neuroscienze cognitive.

1.1.5.2. Connettività e LORETA

Nel 2010, uno studio sulla connettività cerebrale in momenti di attenzione (conteggio dei respiri), attivazione mentale (calcoli aritmetici) e riposo, ipotizzò che la comunicazione funzionale tra le diverse aree del cervello fosse aumentata esclusivamente durante gli stati attentivi (Milz *et al.*, 2010). In tali condizioni, con LORETA sono state analizzate le frequenze rilevate dai tracciati EEG di 25 soggetti. I risultati ottenuti, non raggiungendo la significatività statistica, hanno escluso l'ipotesi di un'aumentata coerenza e comunicazione tra le aree del cervello durante lo stato di attenzione, evidenziando, contrariamente a questo, una maggiore connettività intracerebrale durante le altre due condizioni.

Nel 2011 Canuet e collaboratori si cimentarono nel determinare le oscillazioni anormali dell'EEG durante il *resting state* e la connettività funzionale in pazienti con SLPE

(*schizophrenia-like psychosis of epilepsy* - schizofrenia come psicosi dell'epilessia) rispetto a pazienti con epilessia non legata a psicosi, per valutare le varie correlazioni che si trovano tra i deficit psicopatologici in questi pazienti e la loro attività elettrica cerebrale. È stato dimostrato un aumento delle oscillazioni *theta* in regione parietale associato al *Default Mode Network* e un incremento dell'attività di tipo *beta* a localizzazione temporo-prefrontale dell'emisfero dominante nei pazienti affetti da SPLE. Quest'ultimo pattern connettivo è stato correlato ai sintomi positivi presenti nella schizofrenia. La disfunzione delle regioni parietali che fanno parte del DMN e la connettività tra le regioni temporo-frontali sono state indicate come aspetti fondamentali per la disfunzione psicopatologica in pazienti con SLPE, soprattutto per quelli con epilessia del lobo temporale e questo rafforzerebbe l'ipotesi che i deficit del DMN potrebbero costituire la base neurobiologica del disturbo (Canuet *et al.*, 2011).

1.2. POTENZIALI EVOCATI

1.2.1. Generalità

Ricordando che il tessuto nervoso possiede la particolare caratteristica di generare fenomeni elettrici registrabili sulla superficie cefalica (attività EEG), è possibile acquisire un secondo segnale, inscritto nella suddetta attività spontanea, come fluttuazione di basso voltaggio ed elicitato dalla stimolazione di organi periferici (es. sistema visivo, sistema uditivo, sistema somatosensoriale, via motoria) che provoca, in definite aree sensoriali di elaborazione di questo segnale, un'attività sincronizzata chiamata risposta evocata (Chiappa, 1997). L'origine di queste risposte risiede nella sommazione di fenomeni eccitatori del tessuto nervoso che danno luogo alla formazione di numerosi dipoli collocati a diversi livelli della via, dalla periferia fino in corteccia, a differente orientamento (radiale, tangenziale e trasversale) e a diversa profondità e la cui attivazione può esser seriale o parallela nel tempo.

Nello studio di queste componenti si fa riferimento a tre caratteristiche principali:

- **Morfologia:** di due tipi (monofasici e polibasici): i primi caratterizzati da registrazioni a campo lontano (*far-field*) in cui il generatore anatomico del potenziale è situato ad una certa distanza dall'elettrodo registrante; i secondi, distinti in bi- o tri-fasici, ottenuti per registrazione a campo vicino (*near-field*) in cui il generatore anatomico del potenziale è posto molto vicino all'elettrodo registrante;
- **Latenza:** misurata in millisecondi (msec), è il periodo che intercorre tra la somministrazione dello stimolo e l'attivazione del generatore anatomico;
- **Ampiezza:** misurata in microVolt (μV) descrive l'entità della deflessione può esser misurata picco-picco o rispetto alla condizione di base pre-stimolo isoelettrica-picco.

L'utilità clinica dei potenziali evocati si basa sulla possibilità di studiare, in maniera non invasiva e a basso costo, la funzionalità del Sistema Nervoso Centrale (SNC) e Periferico (SNP) e a supportare una diagnosi identificando a che livello ed in che misura possa esser presente un'eventuale lesione della via sensoriale o motoria, specialmente in presenza di una storia clinica o esame neurologico ambigui. I potenziali sono anche largamente impiegati nella valutazione della gravità di uno stato di coma, in caso di sospetto disturbo demielinizante e nell'esecuzione di monitoraggi durante gli interventi chirurgici.

1.2.2. Denominazione delle componenti e registrazione

Le risposte dei potenziali evocati si presentano come una serie di variazioni di voltaggio nel tempo denominate picchi o componenti, descritte secondo uno schema fisso: le lettere indicano la polarità, N per i potenziali negativi e P per i potenziali positivi, seguite da un numero corrispondente alla latenza media a cui ci si aspetta di trovare quel potenziale (es. P100 per indicare deflessione positiva a 100msec) o un numero corrispondente all'ordine di comparsa delle componenti stesse (es. N1- P1- N2) (Prosser e Martini, 2007). Fanno eccezione i potenziali evocati acustici del tronco la cui denominazione prevede un'enumerazione progressiva con cifre romane. Si ricordi che in elettrofisiologia l'asse della polarità è invertito: un potenziale negativo è rappresentato da una deflessione verso l'alto, rispetto all'isoelettrica.

Per la registrazione dei potenziali evocati ci si serve di uno o più elettrodi registranti, posti sopra il punto anatomico del generatore elettrico, di un elettrodo di riferimento e di un elettrodo di massa. L'elettrodo attivo raccoglie quindi la sommatoria nello spazio e nel tempo dei singoli potenziali come variazione elettrica rispetto all'elettrodo di riferimento: i potenziali riflettono, quindi, l'insieme dei processi elettrici che avvengono lungo la via sensoriale.

La chiara visualizzazione di un potenziale evocato (segnale) è ostacolata da numerosi fattori quali la distanza degli elettrodi dal generatore, le alte impedenze degli strati cute-osso, la bassa ampiezza dei potenziali (0.1-20 μ V) e la contaminazione dovuta ad altri segnali di natura biologica e non (rumore di fondo e artefatti): l'operazione che permette di estrapolare il potenziale dal tracciato EEGgrafico è la tecnica *synchronized averaging* o della media sincrona. Gli stimoli, ripetutamente proposti al soggetto, garantiscono la ripetuta presentazione del potenziale all'interno dell'attività elettroencefalografica randomica: l'intervallo temporale viene continuamente sommato algebricamente e sincronizzato temporalmente assicurando la registrazione di un potenziale non contaminato dal rumore, di ampiezza crescente, fino all'espressione del puro potenziale, mentre l'attività di fondo tenderà ad annullarsi.

Il numero di stimoli da somministrare è variabile, dipendente da numerosi fattori, ma in genere si considera un numero sufficiente una volta evidenziata la forma d'onda desiderata.

Tra gli strumenti di registrazione più importanti vanno ricordati il preamplificatore o testina che svolge la duplice funzione di amplificare il segnale captato dagli elettrodi e di eliminare parte del rumore e l'amplificatore vero e proprio che porta il segnale a valori di voltaggio adeguati per il campionamento con abbinati un'ulteriore operazione di filtraggio e l'eliminazione dei segnali troppo ampi.

1.2.3. Classificazione dei potenziali

All'interno della grande famiglia dei potenziali evocati, ad oggi, si distinguono i potenziali stimolo-correlati ed i potenziali evento-correlati (ERP), distinti da Herb Vaughan con la definizione stessa di ERP (Luck, 2005):

“Since cerebral processes may be related to voluntary movement and relatively stimulus-independent psychological processes, the term “evoked potential” is no longer sufficiently general to apply to all EEG phenomena related to sensorymotor processes. Moreover, sufficiently prominent or distinctive psychological events may serve as time references for averaging, in addition to stimuli and motor responses. The term “event related potential” is proposed to designate the general class of potentials that display stable time relationship to a definable reference event.” (Vaughan, 1969).

- Potenziali stimolo-correlati: nascono a seguito della somministrazione di uno stimolo sensoriale di natura elettrica, magnetica, visiva, uditiva che attivano una specifica via sensoriale; le caratteristiche identificative sono latenza ed ampiezza e dipendono strettamente dalle caratteristiche fisiche dello stimolo e per questo sono chiamati anche “potenziali esogeni”. Sono poco influenzabili dall'attenzione e dallo stato di vigilanza del soggetto, poiché le componenti più precoci possono esser registrate anche durante il sonno;
- Potenziali evento-correlati (*event-related potentials: ERPs*): detti anche potenziali endogeni o cognitivi, sono evocabili quando il soggetto è in grado di focalizzare la propria attenzione su uno stimolo. Le risposte cognitive sono elicitate solamente al riconoscimento di uno stimolo che, per convenzione, è indicato come significativo rispetto ad una serie di altri che non lo sono (Sutton *et al.*, 1965). I potenziali evento-correlati riproducono, pertanto, uno stato cognitivo definito legato a processi sottocorticali di riconoscimento inconscio di uno stimolo ricevuto e di un successivo immagazzinamento temporaneo nella memoria lavoro delle caratteristiche dello stesso (*context updating working memory*) (Chiappa, 1986).

Le differenze tra potenziali esogeni ed endogeni risiedono essenzialmente in una maggiore latenza di comparsa degli ERP (superiore ai 100 msec), una loro maggiore ampiezza, una frequenza minore e una più ampia distribuzione nello scalpo unitamente alla già citata ridotta sensibilità alle caratteristiche fisiche dello stimolo (Chiappa, 1986).

1.2.3.1. Potenziali evento-correlati (ERPs)

Sono potenziali evocati da contributi esogeni ed endogeni. Questi ultimi sono dati dall'attività neurale generata da fattori cognitivi, associati agli stimoli (come lo stato di vigilanza e i processi cognitivi). Per questo motivo, i potenziali vengono anche chiamati "potenziali evento-correlati" (Singh, 2004).

Per l'evocazione e la registrazione della componente cognitiva ci si serve del cosiddetto paradigma "*oddball*": all'interno di una serie di stimoli sequenziali ripetitivi, frequenti o standard, vengono presentati in maniera totalmente causale e con bassa probabilità, degli altri stimoli, cosiddetti rari o target, che differiscono dai primi per una qualche caratteristica fisica. Il paradigma *oddball*, a sua volta, può essere sviluppato secondo due modalità differenti, attiva o passiva:

- il paradigma *oddball* attivo prevede che il soggetto venga istruito ad attendere e riconoscere lo stimolo target ponendo l'attenzione sulla differenza degli stimoli (per esempio contando il numero di stimoli target o premendo un pulsante alla comparsa di questo);
- paradigma *oddball* passivo in cui il soggetto non si aspetta lo stimolo target, né viene istruito ad identificarlo. In questo caso si somministra al soggetto un compito distraente come leggere un libro o guardare un filmato.

La scelta del tipo di paradigma, attivo o passivo, dipende dal tipo di processo che si desidera indagare: se al soggetto viene chiesto di attendere lo stimolo significativo ed individuarlo, vengono attivati processi attentivi diversi dal semplice e passivo orientamento inconscio dell'attenzione allo stimolo raro.

Per poter ottenere buone risposte la probabilità di comparsa dello stimolo raro nell'intera sequenza, denominato anche *global sequence probability*, viene abitualmente mantenuto a valori che oscillano tra il 15% ed il 20% di quelli frequenti;

Per quanto riguarda la sequenza degli stimoli, l'ampiezza risente molto anche dell'ordine con cui vengono presentati gli stimoli (*local sequence probability*): se uno stimolo target viene preceduto da uno standard infatti, l'ampiezza tende ad aumentare, ma se preceduto da uno o più stimoli target, per un fenomeno di abitudine, tende invece a diminuire.

In relazione, invece, alla latenza dell'ERP il parametro che più influenza è rappresentato dalla difficoltà del compito: più impegnativo è il compito, più la latenza aumenta (Ritter *et al.*, 1972). La difficoltà del compito è data da una misura di differenza fra le caratteristiche fisiche dello stimolo target e dello stimolo standard: più i due stimoli sono simili fra loro, più il compito è difficile.

Proprio per la loro stretta relazione temporale con processi cognitivi specifici legati in particolare alla memoria e allo stato attentivo, i potenziali cognitivi trovano largo impiego nello studio di patologie cognitive come la demenza, il morbo di Alzheimer, la Sclerosi Multipla, la schizofrenia, ma anche nell'ambito della ricerca scientifica. Gli ERPs costituiscono uno dei metodi più informativi e dinamici per monitorare il flusso di informazioni all'interno del cervello.

1.2.3.1.1. Componenti

Qualsiasi modalità sensoriale di stimolazione è in grado di elicitare un potenziale evento-correlato, tuttavia lo stimolo maggiormente impiegato per una buona registrazione è quello acustico.

Questa metodica permette la separazione di numerose componenti registrate in risposta al tipo di stimolo e riassunte in seguito:

- Componenti a breve latenza, generate dal nervo cocleare e dalle strutture del tronco encefalico, esaurite nei primi 10 msec dallo stimolo;
- Componenti a media latenza, generate dall'attività muscolare riflessa e neurale delle radiazioni talamo-corticali e dall'attività della corteccia uditiva primaria. Sono evocate tra i 10 e i 50 msec dopo lo stimolo;
- Componenti a lunga latenza. Registrate tra i 50 e i 250 msec, generati dall'attivazione delle cortecce uditive primarie e secondarie bilaterali, e dalle componenti *late* originate dall'attivazione di aree associative in regione frontale e parietale. Sembrano sottendere a funzioni di elaborazione dello stimolo più complesse (Prosser e Martini, 2007).

Le componenti che caratterizzano il potenziale evocato evento-correlato sono collegate alle varie funzioni cerebrali e possono essere definite in termini di funzioni cognitive derivanti dall'attività cerebrale registrata sullo scalpo. Tra i principali potenziali studiati riconosciamo i seguenti: *Contingent Negative Variation* (CNV), il complesso P1-N1-P2-N2, *Acoustic Change Complex*, la *Mismatch Negativity* (MMN), la P300, la N400 e la

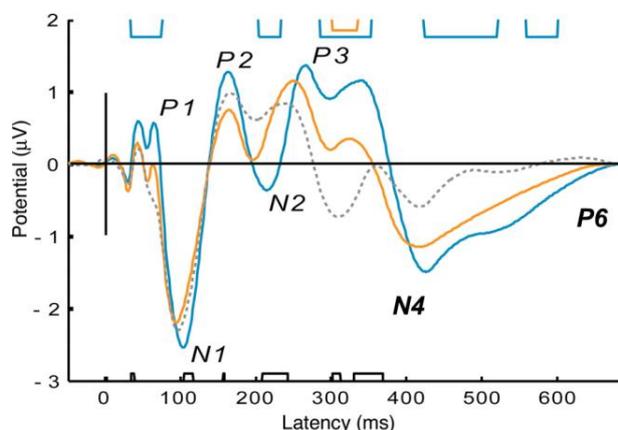


Figura 4: Visione d'insieme delle principali componenti ERP sopracitate elicitate da stimolo sonoro. Nell'ordine P100, N100, P200, N200, P300, N400 e P600. Si noti che in questo caso la polarità è invertita (positivo in alto e negativo in basso).

P600 (Fig. 4).

1.2.3.1.2. MMN: Generalità

La *Mismatch Negativity* (MMN), traducibile in Negatività di Discordanza, è una componente dei potenziali evento-correlati di polarità negativa che viene evocata dal riconoscimento, in una sequenza regolare di stimoli frequenti, di uno stimolo deviante che viola le predizioni automatiche elaborate dal cervello (paradigma *oddball*) (Näätänen, 1978). Per la sua elicitazione vengono impiegati per lo più stimoli di tipo acustico, ma si può evocare anche in riferimento ad altre modalità sensoriali come quella visiva. Nonostante potenzialmente tutti i tipi di stimolazione siano in grado di elicitarci il nostro potenziale a lunga latenza, la scelta del tipo di stimolo ha sostanziali effetti sulla replicabilità del segnale (Bauch, 1997).

La caratteristica particolare di questo potenziale è la modalità di presentazione: la MMN, infatti, non costituisce un potenziale a sé, ma si ottiene per sottrazione *off-line* della risposta ottenuta dalla somministrazione dello stimolo deviante a quella evocata dallo stimolo standard. Se si somministrano due stimoli acustici che differiscono per una qualche caratteristica fisica, si ottengono due componenti lente significativamente diverse. La principale differenza nelle due tracce consiste in un incremento della negatività sulla N1, una N1 di maggior durata o un suo doppio picco negativo nella traccia elicitata dagli stimoli rari. Se si sottrae *off-line* la risposta ottenuta dallo stimolo deviante a quella evocata dallo stimolo standard si registra una negatività detta *Mismatch Negativity* (MMN) (Fig. 5). L'elicitazione della MMN con stimoli acustici viene nella maggior parte dei casi ottenuta dall'applicazione di paradigmi *oddball* passivi (Atienza e Cantero, 2001; Atienza *et al.*, 2002).

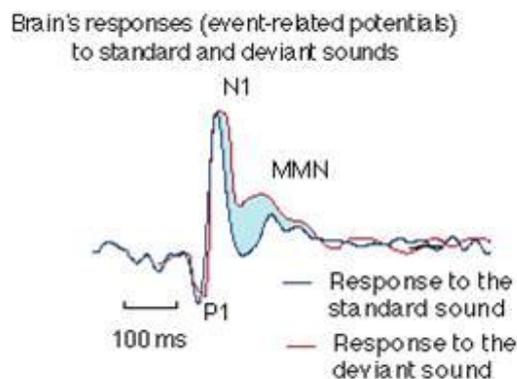


Figura 5: Esempio di Mismatch Negativity: in blu la traccia degli stimoli frequenti, in rosso la traccia degli stimoli rari e in azzurro viene evidenziata la discrepanza tra le due risposte.

Il meccanismo alla base della formazione di questo particolare potenziale risiede nella particolare organizzazione del nostro sistema nervoso: le informazioni uditive portate dallo stimolo frequente vengono archiviate sotto forma di traccia nella memoria a breve termine sensoriale chiamata memoria ecoica. Questo tipo particolare di memoria è in

grado di mantenere l'informazione immagazzinata per un brevissimo intervallo di tempo (circa 2 secondi) e necessita pertanto di esser continuamente sollecitata e informata delle caratteristiche dello stimolo: se, durante la sequenza di stimoli frequenti, viene proposto uno stimolo inatteso, si ottiene un confronto con la traccia mnemonica e si assisterà alla comparsa della MMN. Anche nel caso in cui la durata dell'intervallo inter-stimolo sia troppo elevata, la traccia mnemonica dello stimolo frequente viene persa e alla somministrazione dello stimolo raro, non essendo palesata la diversità dei due tipi di stimolo (manca il confronto perché le caratteristiche dello stimolo standard sono dimenticate), non si ha la formazione del potenziale cognitivo.

Inscritta all'interno del complesso N1-P2-N2, la MMN è riconoscibile con una latenza che si aggira intorno ai 100 e 250 msec dalla presentazione dello stimolo, con ampiezza standard di 0,5-5 μ V, e talvolta seguita dalla componente P300. Si presenta come un ampio picco negativo per poi cambiare polarità sotto la fessura silviana (Kathmann *et al.*, 1998). Essa si evidenzia maggiormente a livello frontale e centrale dello scalpo e mostra, indipendentemente dall'orecchio stimolato, una leggera asimmetria d'ampiezza con predominanza nell'emisfero destro (Näätänen, 1990; Paavilainen *et al.*, 1991). Risulta meno visibile o addirittura non elicetabile in alcune persone nelle regioni posteriori e temporali. La diminuzione di ampiezza di questa componente è maggiore nei soggetti anziani e questo potrebbe dipendere da una minore capacità della memoria sensoriale di mantenere la traccia (Pekkonen *et al.*, 1993).

1.2.3.1.3. MMN e caratteristiche del suono

Cambi di frequenza, cambi di intensità, cambi di durata, specifiche variazioni dell'intervallo inter-stimolo e cambi del luogo di origine di un suono possono provocare la comparsa di una MMN (Näätänen, 1990). In merito allo stimolo uditivo, le caratteristiche che permettono l'elicetazione del potenziale cognitivo di nostro interesse sono fondamentalmente la frequenza, la durata e intensità del suono.

Tutti i paradigmi sopracitati sono in grado di generare una MMN, ma si è visto che quello in frequenza dà luogo a potenziali più piccoli, minore replicabilità, maggiore dispersione rispetto a quello in durata e intensità in cui si definisce un potenziale con valori di ampiezza decisamente maggiori e una morfologia di potenziale più acuta (Escera *et al.*, 2002; Molholm *et al.*, 2005). La MMN in durata dà origine a dipoli sommariamente più piccoli rispetto alla frequenza, che hanno oltretutto una distribuzione più anteriore, più inferiore e leggermente più laterale (Fig. 6).

La spiegazione alla base di questa sostanziale differenza risiedono nell'organizzazione tonotopica della corteccia uditiva, poiché la frequenza e la durata dei toni hanno una rappresentazione neuronale separata in questa come nella memoria sensitiva. In aggiunta, la risposta dopo incremento nella durata del suono è meno contaminato con errori di misurazione che nella MMN in frequenza (Kathmann, 1998).

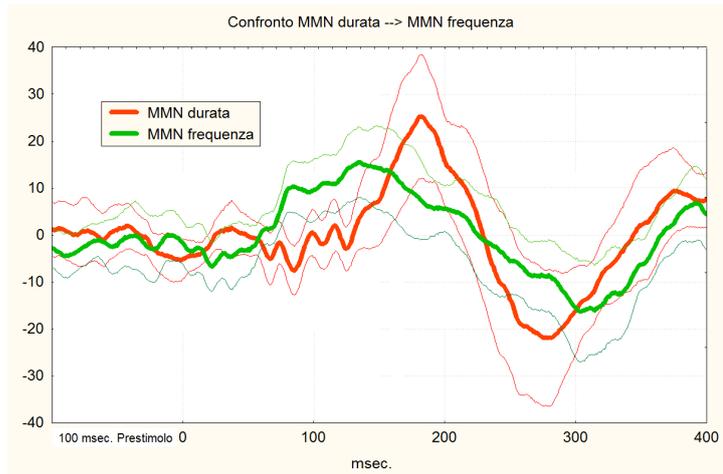


Figura 6: Confronto tra MMN elicitata da uno stimolo raro che differisce per la durata (in rosso) e una MMN che differisce per il paradigma frequenza (in verde). Si noti la marcata maggior ampiezza della MMN in durata.

1.2.3.1.4. MMN e attenzione

Il ruolo dell'attenzione nei riguardi della MMN attualmente è largamente discusso: la maggior parte degli studiosi è concorde nell'affermare che l'attenzione del paziente non è una condizione obbligatoria per l'elicitazione di questa risposta che risulta quindi registrabile anche durante gli stati non attentivi come il sonno (Sallinen *et al.*, 1994) o lo stato di coma. Uno dei primi studiosi a cimentarsi nel risolvere l'arcano fu Näätänen il quale interpretò l'aumentata negatività della MMN in condizioni di inattenzione allo stimolo raro come fusione di questa con le componenti successive, nel caso specifico la N2b, che alla tomografia risultava separata (Näätänen, 1995).

In aggiunta viene in seguito riportato uno studio particolarmente preciso di Kathmann che si propone di dimostrare un eventuale cambiamento di ampiezza della MMN in condizioni di manipolazione dell'attenzione. Egli mise a confronto due gruppi, l'uno in condizioni di riposo passivo e l'altro in una situazione di *task* visivo attivo: arrivò così a definire che, nel caso in cui fosse stata necessaria l'attenzione per la comparsa della MMN, il *task* visivo avrebbe dovuto comportare una diminuzione dell'ampiezza del potenziale, cosa che in realtà non accadde (Kathmann, 1998).

Altri studi invece suggeriscono che la MMN sia attenuata quando l'attenzione del soggetto sia al di fuori del centro dello stimolo uditivo (Arnott *et Alain*, 2002). Non si può dire la stessa cosa per altre tipologie di stimolo, in cui in riferimento allo stimolo visivo per esempio, la frequenza di presentazione dello stesso non sembra influenzare la MMN (Otten *et al.*, 2000). Questo

dimostra la capacità del cervello di effettuare comparazioni complesse tra i suoni consecutivi automaticamente (Näätänen *et al.*, 2001).

A conclusione, nell'ambito della MMN giocata sulla frequenza o sulla durata dei toni, questa sembrerebbe elicitarsi automaticamente e indipendentemente dall'attenzione; mentre per la MMN in intensità si riscontra una certa dipendenza dall'attenzione (Bauch *et al.*, 1997).

1.2.3.1.5. MMN e generatori

La MMN si presenta distribuita topograficamente lungo i siti di registrazione fronto-centrali, ma i dipoli che giustificano questa localizzazione risiedono nella corteccia uditiva temporale superiore (Sams *et al.*, 1991; Scherg *et al.*, 1989). I dipoli creati da uno stimolo deviante per tono o durata potrebbero dare come risultato un'orientazione diagonale simile (in contrasto con il dipolo creato da uno stimolo deviante per intensità) e mostrare una separazione maggiore nell'emisfero sinistro, rispetto al controlaterale (Giard *et al.*, 1995).

Ad oggi, la ricerca per identificare la sorgente di generazione della componente MMN, si esaurisce sommariamente in due generatori:

- Generatore temporale: localizzato a livello della corteccia cingolata;
- Generatore frontale: a livello della corteccia frontale inferiore.

Per circa dieci anni, ci sono state suggestioni di una possibile influenza da parte dell'attività del lobo frontale sulle sorgenti temporali; il tutto si concluse con l'individuazione di Rinne prima e Waberski dopo, di altre tre sorgenti, due temporali ed una nella corteccia cingolata mediale (Rinne *et al.*, 2000; Waberski *et al.*, 2001): dipolo 1 al confine temporo-parietale sinistro (giro sopramarginale); dipolo 2 al giro sopratemporale (STG) destro; dipolo 3 al giro cingolato sinistro; dipolo 4 al giro frontale inferiore destro. Sollecitati secondo l'ordine di attivazione 2, 3, 1 e 4 (Fig. 7).

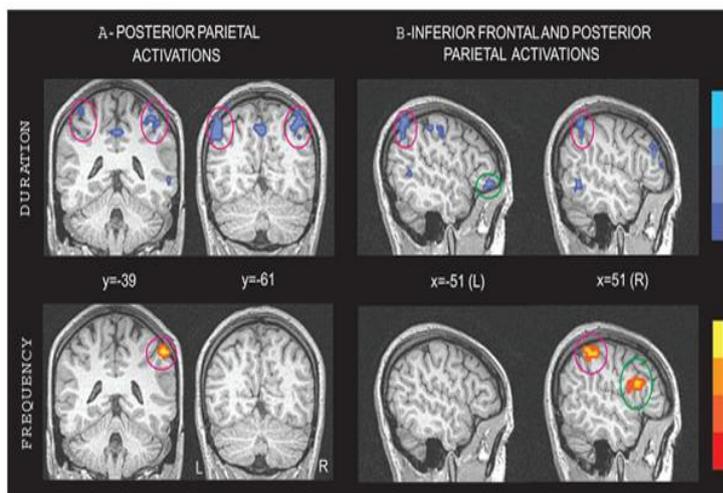


Figura 7: Rappresentazione RM dei generatori frontali e parietali della MMN alla somministrazione di uno stimolo deviante in durata (in blu) ed in frequenza (in arancio). A) Le sezioni coronali sulla sinistra evidenziano l'attivazione bilaterale della corteccia parietale posteriore (cerchiata in viola), 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, cerchiato in verde) e del giro frontale inferiore per stimoli devianti in frequenza (sotto, cerchiato in verde). L'attivazione della corteccia parietale di destra per stimoli devianti in frequenza è evidente anche in sezione sagittale (cerchiata in magenta).

Si possono quindi affermare le sorgenti di dipolo sia in regione frontale che temporale; è possibile affermare la loro stabilità tra i diversi stati attentivi; la loro replicabilità tra le sessioni e la loro separazione rispetto le sorgenti stimolo-correlate della componente N1.

1.2.3.1.6. MMN e meccanismi di generazione

Due sono le ipotesi più accreditate sulla generazione della MMN. Nonostante siano per molti aspetti contrastanti, entrambe le teorie proposte trovano un punto comune basato sulla codifica predittiva:

- Teoria dell'adattamento. Quando stimoli uguali vengono ripetuti diminuisce lo stato di eccitabilità degli elementi neuronali specifici con conseguente diminuzione di ampiezza dell'onda N100; viceversa 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 responsabile della genesi della MMN. Una nuova popolazione di elementi neurali, che risponde alle diverse proprietà dello stimolo deviante ("*fresh afferents*"), risponderà più intensamente, elicitando una MMN (Näätänen, 1992). La MMN sarebbe quindi basata sull'adattamento neuronale locale a livello della corteccia uditiva.
- Ipotesi di regolazione del modello o della traccia mnesica. L'ipotesi più comune declina la MMN come un marker per il rilevamento degli errori causati da una rottura in una regolarità del contesto familiare uditivo. La MMN ha origine da violazioni di un modello neurale (traccia mnesica) di regolarità ambientali fisiche o astratte, modello che si forma automaticamente, a breve termine (Näätänen e Winkler, 1999). Il modello della traccia mnesica si basa sul fatto che dal momento che il primo stimolo di una sequenza non elicitava una componente simile a MMN (Cowan *et al.*, 1993), quest'ultima può essere evocata da decrementi della durata dello stimolo (Näätänen *et al.*, 1989) o dell' ISI (Ford e Hillyard, 1981).

1.3. L'IPNOSI

1.3.1. Introduzione

L'ipnosi è un fenomeno psicosomatico che tocca varie sfere del soggetto, da quella fisica a quella psicologica e comportamentale. Questa particolare condizione può esser definita come un'attività delle espressioni non ordinarie appartenenti alla mente, in grado di attuare una profonda introspezione. Questa attività è in grado di aprire una comunicazione diretta con l'inconscio e con le funzioni somatiche normalmente non soggette al controllo volontario, come quelle del sistema neurovegetativo e le vie del dolore, permettendo una loro modulazione. L'ipnosi, come la meditazione, è stata inserita nella classificazione degli stati alterati della coscienza (ASC) (Boveroux *et al.*, 2006; Facco *et al.*, 2005) costituendo un importante *trait d'union* con le tecniche introspettive, sulla base dell'intima natura di attività che guarda a sé e inscindibilmente psicosomatica. In clima culturale, si è assistito ad una progressiva dissociazione tra psiche e soma causato da uno stile di vita sempre più stressante, oramai incompatibile con le esigenze di una vita sana, sia biologica che psichica. L'ipnosi, in questo contesto, emerge come capacità fisiologica della mente, comune agli uomini come a diversi animali, costituendo nella sua più profonda essenza, una reale via di fuga dalla opprimente realtà. Proprio per la sua natura dinamica e viva, pare sconveniente racchiudere il concetto di ipnosi dentro il termine stato, che indica, al contrario, un qualcosa di congelato e statico. Un'altra necessaria premessa riguarda l'uso errato di due termini apparentemente simili: ipnosi ed ipnotismo (Granone, 1989). Con il primo si intende l'attività del soggetto che porta ad un particolare stato psicofisico, con il secondo l'insieme delle metodiche e delle tecniche impiegate dall'ipnotizzatore per indurre uno stato ipnotico. A questo proposito: *“S'intende per ipnotismo la possibilità di indurre in un soggetto un particolare stato psicofisico che permette di influire sulle condizioni psicofisiche, somatiche e viscerali del soggetto stesso per mezzo del rapporto creatosi fra questi e l'ipnotizzatore... Il termine di ipnosi è cronologicamente posteriore di una trentina d'anni a quello di ipnotismo... si adopererà la parola ipnotismo quando si parlerà del fenomeno ipnotico, considerandolo in stretto rapporto con l'operatore, e la parola ipnosi quando ci si riferirà alla semplice sintomatologia ipnotica, come sindrome a sé stante e avulsa, in certo qual modo, dall'operatore”* (Granone, 1989).

Attraverso l'ipnosi e l'autoipnosi, dunque, è possibile accedere alla dimensione inconscia, emotiva e più profonda del soggetto, anche se in termini scientifici di solito si tende a restringere il campo di definizione alla gestione consapevole di tale processo.

1.3.2. Definizione

La prima definizione di ipnosi con base scientifica risale al 1954, quando nella XIII edizione dell'Enciclopedia Britannica, Milton H. Erickson (1901-1980) definì il concetto: essa costituisce un tipo mentale di comportamento complesso ed insolito, ma normale, che in prestabilite condizioni possa esser sviluppato da qualsivoglia persona sia sana che inferma. La persona, in una particolare condizione psicologica e neurofisiologica, assume un modo di pensare diverso, imparando a convogliare la propria attenzione in un solo punto senza però perdere volontà o ragione: non è infatti possibile in alcun modo costringere una persona a compiere qualcosa che vada al di là del proprio scritto etico, al contrario nemmeno nel raggiungimento di obiettivi che pur si desidera fortemente (Erickson, 1939). Fromm e Nash, invece, si avvicinano decisamente di più a quella che è l'attuale concezione dell'ipnosi: *“stato modificato di coscienza caratterizzato da un aumento dell'assorbimento nell'esperienza interna mentre, parallelamente, si modifica o si riduce la percezione dell'ambiente esterno e l'interazione con esso”*. Ed è proprio ciò che si realizza dal momento che durante l'ipnosi il soggetto, diminuisce momentaneamente la sua disponibilità a percepirlo, dissociandosene, pur non perdendo la coscienza di ciò che avviene nell'ambiente esterno (Fromm e Nash, 1997). Ciascuno di noi, almeno una volta nella vita, ha sperimentato questo particolare fenomeno per esempio durante l'innamoramento, l'attenta lettura di un libro, la visione di un film avvincente o lo studio intenso. La relazione ipnotica si basa su una reciproca fiducia tra ipnotista e soggetto, che sta alla base della loro collaborazione: dal momento che l'esperienza ipnotica è molto individuale, in cui solo il soggetto può mettere in atto una riorganizzazione interna di sé che riesce a portare a termine esaustivamente solo in ambiente favorevole (Erickson, 1948).

1.3.3. Etimologia

L'etimologia del termine ipnosi rimanda alla cultura greca, dove la parola ὑπνος (*hypnos*) che significa sonno, fu impiegata da James Braid nella prima metà del IX secolo per indicare lo stato indotto da magnetizzatori e fisiologicamente simile

al sonno. Come è facilmente intuibile, non è assolutamente consono ridurre il concetto di ipnosi ad una pura apparenza, dal momento che sottende a tutta una serie di aspetti neuro-psico-fisiologici particolari, e proprio per questo, nel 1847, Braid stesso decise di sostituire il termine di ipnosi con quello di “monoideismo”.

1.3.3. Storia

Come espressione di una facoltà fisiologica del cervello è lecito sostenere che la sua origine sia antica quanto l'uomo o meglio quanto la vita animale. Le tecniche ipnotiche nascono quindi nell'antichità e sconfinano, confondendosi, con i mondi dello sciamanesimo, della religione, della magia, della stregoneria e, in generale, con tutte quelle dottrine che condividono l'interesse per il mondo dello spirito e l'utilizzo delle potenzialità della mente umana. Maghi, fachiri e sciamani antichi e moderni riescono ad indurre NOME, a modificare la percezione del dolore e del calore con diverse ritualità specifiche; probabilmente anche le storie e le leggende concernenti divinazioni, prodigi, incantesimi e guarigioni condividono elementi con l'ipnosi.

Attorno al Settecento, l'ipnosi si è inserita anche nell'ambito scientifico. Franz Anton Mesmer (1734-1815), noto medico svizzero, fu il suo massimo rappresentante ed iniziatore occidentale ed egli promulgò il fenomeno ipnotico come un magnetismo animale sottile che permeava l'universo e costituiva la base dell'interconnessione e dell'interdipendenza tra le creature. Il marchese Armand Marie Jacques de Chastenet (1751-1825), discepolo di Mesmer, contribuì a spostare l'interpretazione dell'ipnosi a fenomeno psichico, mentre l'idea del potere della mente portò a considerare l'ipnosi come una condizione di dominio del terapeuta sul paziente, convinzione non condivisibile ma sfortunatamente ancora fortemente attuale. Da qui, l'ipnosi conobbe un ulteriore passo in avanti e vide sviluppare nuove tecniche e teorie: da Ambroise-Auguste Liébeault (1856-1904) e Hyppolite Bernheim (1840-1919) che promuovevano l'ipnosi come fenomeno psicologico normale dettato da fenomeni suggestionali, alla opposta visione di Jean-Martin Charcot (1826-1893), massimo esponente della scuola Salpêtrière di Parigi, che considerava l'ipnosi condizione patologica tipica delle personalità isteriche. Bernheim, dal canto suo, riconosceva l'importanza della immaginazione e riteneva che l'elemento fondamentale dell'ipnosi fosse da ricercare nella suggestionabilità, intesa come attitudine ad accettare, subire e attuare l'idea somministrata dall'operatore. Nel 1843, John Elliotson (1791-1868) riportò oltre 76 interventi chirurgici eseguiti in condizione di ipnosi. Di ipnosi parlò anche Sigmund Freud (1856-1939) il quale adottò questa tecnica, appresa da Charcot, nei primi anni della sua operatività per la cura dell'isteria per poi abbandonarla in favore della psicanalisi. Con la morte di Charcot (1893) e l'inizio della psicanalisi cominciò per l'ipnosi un periodo di decadenza, per

trovare uno spiraglio solo durante la prima guerra mondiale quando venne impiegata nei retroscena bellici per il trattamento di nevrosi traumatiche. Fortunatamente, l'approccio paternalistico è stato progressivamente criticato e negli ultimi trent'anni si è progressivamente affermata l'autonomia del paziente, arrivando con Goffo all'introduzione dell'ipnosi come pratica analgesica: *“L'ipnosi, a differenza dei farmaci antidolorifici che agiscono direttamente sul sistema nervoso centrale o periferico-sinaptico, funziona benissimo come analgesico quando la coscienza è ingannata e l'io del paziente, vicariato dall'ipnologo, riceve istruzioni e suggestioni sul fatto che lo stimolo doloroso semplicemente non esiste o non è più tale.”* (Luck, 2005).

1.3.4. Fenomenologia dell'ipnosi

L'induzione dell'ipnosi avviene mediante focalizzazione dell'attenzione (FA), aspetto comune a gran parte delle tecniche di meditazione: è possibile eliminare dal campo della coscienza gli elementi distraenti periferici e concentrarsi appieno in un solo punto mediante il restringimento. Nonostante la sua apparente complessità, è un fenomeno del tutto fisiologico utilizzato quotidianamente quando siamo profondamente concentrati in qualche attività, non accorgendoci di quanto succede intorno a noi. Questo processo è generalmente descritto in termini di assorbimento, dissociazione e suggestionabilità (Spiegel, 2004), che permettono, in successione, di ridurre prima l'estensione della percezione modificando la quantità di elementi archiviati, essendo strettamente connessa alla capacità di concentrarsi in un'attività; ridurre la componente emotiva per esser poi più incline all'ascolto delle parole dell'istruttore; vivere un consapevole e intenzionale distacco ed un'accettazione acritica di un'opinione, di un'idea, di un comportamento che nasce dal soggetto stesso (autosuggestione) o dall'influenza degli altri (eterosuggestione) (Facco, 2012).

La nostra psiche possiede una energia vitale complessiva da cui originano le cariche psicodinamiche che esplicano, secondo la loro natura, una azione favorevole o meno sull'organismo. Il vissuto di ognuno di noi, viene arricchito continuamente di parole, immagini, idee, emozioni che provocano una eccitazione psichica ed acquisiscono una carica psicodinamica particolare che ne ricalca il significato. Nel momento in cui un individuo richiama alla mente un'idea e si impegna a mantenerla per un certo quantitativo di tempo, questa idea realizza il suo contenuto (ideoplasia). Trattasi di una legge dell'interazione mente-corpo che si propone di trasformare in azione le cariche contenute nelle idee. Se si sottopone all'attenzione di una persona in *trance* una idea che richiama una carica psicodinamica dalla quale ci si aspetta una determinata reazione, dopo un adeguato tempo di latenza, l'idea si realizza come atteso. Le parole, le idee, i richiami, le sensazioni mobilitano nel cervello psichico le energie che danno origine ad eventi a catena per evidenziare un'azione a livello periferico.

1.3.5. Modificazioni neuro-psico-fisiologiche

La possibilità di focalizzare la propria attenzione in un unico punto e rivivere stati emozionali e sprazzi di vita sotto una luce nuova e in dissociazione apporta delle modificazioni psico-fisiologiche non indifferenti, rilevabili tramite semplici parametri fisiologici. Le principali modificazioni psico-fisiologiche documentate scientificamente comprendono i seguenti ambiti:

- Neurovegetative. Sono state riscontrate alterazioni cardiocircolatorie di tonalità parasimpatica, quali abbassamento della pressione arteriosa o rallentamento della frequenza cardiaca, sudorazione lieve, regolarizzazione del respiro; alterazioni oculari come lacrimazione, arrossamento delle congiuntive, oscillazione del diametro pupillare associati a movimenti palpebrali e oculari; alterazioni motorie come catalessi, flaccidità, rallentamento dei riflessi e perdita di iniziativa motoria;
- Mnemoniche, attentive e dello stato di coscienza. Di primo impatto salta all'occhio la modificazione della coscienza dove il soggetto passa da uno stato di vigilanza completa ad un distacco dall'ambiente esterno con mispercezione degli stimoli compresa la percezione del tempo. In alcuni casi sono stati documentati alterazioni della memoria in direzione di un'amnesia o al contrario ipermnesia permettendo da un lato di dimenticare eventi spiacevoli al soggetto e dall'altro di ricordare episodi remoti realmente accaduti e non accessibili alla coscienza (Fig. 13) (Faymonville *et al.*, 2006);

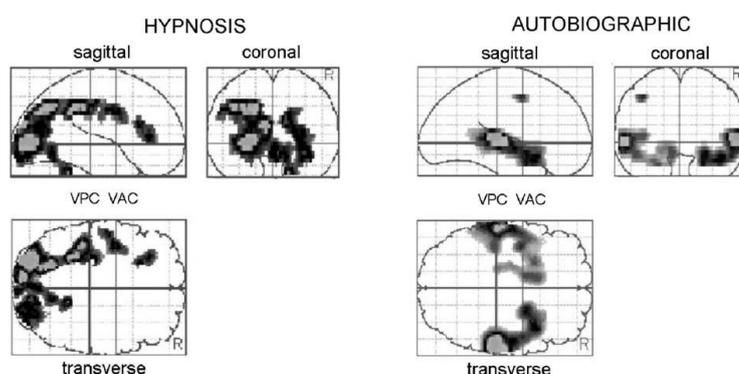


Figura 13. Rappresentazione delle regioni cerebrali ad alto flusso durante rievocazione di ricordi in ipnosi (a sinistra), rispetto alla rievocazione in condizioni normali. VPC e VAC rappresentano i piani delle commissure posteriore e anteriore. È evidente come i ricordi attivino, durante l'ipnosi, un maggior numero di aree.

- Percettive e dei processi intellettivi. Attraverso suggestioni di tipo allucinatorio è possibile modificare la percezione del soggetto sia in senso positivo che in senso negativo. Con la prima vengono fatti percepire oggetti o sensazioni (di qualsiasi natura dalla gustativa, alla olfattiva alla uditiva,...) non presenti in quell'istante o, al contrario, con la negativa viene indotta una non percezione, cecità, sordità, anosmia che possono esser limitate ad una caratteristica del soggetto (colore, rumore, sapore, suono,...) o comprenderlo *in toto*. Esiste un altro tipo di induzione

ipnotica, di tipo illusionistico che permette di avere una sensazione alterata di uno stimolo effettivamente presente (es. percepire una bevanda amara come dolce).

1.3.6. Neuropsicologia

La neuropsicologia è la materia che si occupa dello studio dei processi cerebrali che portano alla formazione delle nostre funzioni superiori, delle nostre idee, delle nostre scelte e decisioni dal momento che ogni stato mentale ed ogni esperienza sono associati ad un corrispondente pattern di attivazione neuronale o stato cerebrale. L'ipnosi, attraverso la modificazione dell'attività corticale frontale e prefrontale di controllo e supervisione dell'attenzione, è in grado di determinare clinicamente il restringimento del campo della realtà e una modificazione dello stato di coscienza. La capacità di selezionare particolari stimoli e informazioni di interesse per il soggetto stesso, sulla base sia della loro rilevanza che della loro salienza percettiva, è definita come "attenzione". Sulla base della definizione di Posner e Petersen, è possibile ricreare un modello attentivo basato su tre sottosistemi principali: il sistema della vigilanza, il sistema attenzionale posteriore ed il sistema attenzionale anteriore che contribuiscono alla definizione di quello che è un normale sviluppo di un processo attentivo (Posner e Peterson, 1990): il percorso comincia da una minima intensità di attenzione di tipo generale, denominata "attenzione sostenuta o vigilanza", e richiama la capacità volontaria di mantenere un livello di responsività adeguato per periodi prolungati; le connessioni che sottendono al mantenimento di questo stato di allerta ed attentivo risiedono nelle corteccie frontale e parietale di destra e nel *locus coeruleus*. Dopo un certo periodo di tempo, la prestazione si riduce e non è più possibile l'elaborazione contemporanea di tutte le informazioni provenienti dall'ambiente esterno. A questo punto subentra la "attenzione selettiva" la quale, discriminando gli stimoli di interesse e concentrando tutte le risorse dell'individuo su un unico segnale, si occupa di spostare l'attenzione: in questi processi sono implicati la corteccia parietale posteriore e occipitale anteriore, il collicolo superiore e il pulvinar, come componenti di un circuito più complesso denominato sistema attenzionale posteriore. L'ultima componente dell'attenzione, denominata anche "sistema attenzionale supervisore" (SAS), ha il compito di regolare l'elaborazione consapevole ed il comportamento di risposta allo stimolo basandosi sull'esperienza e sugli obiettivi del soggetto; il correlato anatomico che sottende a questo subsistema attenzionale comprende la corteccia prefrontale mediale (di cui fa parte la corteccia cingolata anteriore), connessa con le strutture mesencefaliche, limbiche e con le aree associative motorie e sensoriali.

L'ipnosi, essendo comunemente implicata negli stati di alterazione della coscienza, è in grado di indurre una modificazione di tipo transitorio dell'attività della corteccia prefrontale che trova campo aperto anche nell'ambito dell'ipnosi (Dietrich, 2003). La modifica temporanea dell'attività della corteccia prefrontale determina una momentanea

sospensione di tutte le funzioni di controllo cognitive del sistema anteriore, consentendo al soggetto di vivere la suggestione in prima persona (Spiegel, 2003): così facendo, lo stato ipnotico si approfondisce sempre più, dal momento che, la sospensione della critica permette al soggetto di accettare le ulteriori suggestioni che vengono date. La riduzione dell'attività prefrontale non implica solo questo, ma si riverbera anche sulle connessioni corticali e sottocorticali (circuito talamo-fronto-limbico). Sembra, pertanto, che l'inibizione di questo circuito nei soggetti altamente ipnotizzabili abbia una riduzione nella capacità di orientare l'attenzione (De Benedittis e Sironi, 1988).

Nel rilassamento è possibile osservare una riduzione della perfusione nelle strutture profonde (tronco cerebrale, cervelletto, talamo e gangli della base), nei lobi temporali e nella PFC assieme ad un aumento in regione occipitale e nella ACC. Nell'assorbimento si verifica, invece, un aumento di perfusione nel tronco, nella ACC e nella PFC ed una riduzione a carico dei lobi occipitali. Le modificazioni comuni comprendono la corteccia motoria e somatosensoriale e i lobi temporali, mentre la corteccia parietale posteriore e mediale assumono modificazioni di flusso opposte nelle due condizioni. In questa condizione viene quindi attivato un circuito mesencefalo-talamo-cingolato, che si estende alle regioni prefrontali e parietali posteriori coinvolgendo il controllo esecutivo e il DMN.

Nel tentativo di chiarire i meccanismi attentivi che sospendono le funzioni di controllo cognitivo del soggetto ipnotizzato, si può citare il test di Stroop. Si tratta di un test di denominazione in cui vengono proposti al soggetto una serie di parole che riportano il nome di un colore, dipinte con tonalità diverse: il colore può essere congruo o diverso, il soggetto deve dire di che colore è la scritta, tralasciando il contenuto della parola (es. proponendo la parola "rosso" scritta in blu, la risposta corretta è blu). Dovendo risolvere l'incongruenza, il tempo di risposta è normalmente più lungo, facendo in tal modo aumentare la latenza della risposta (effetto di interferenza). Le ricerche che hanno impiegato questo test per lo studio dell'inibizione ipnotica del sistema attenzionale supervisore (Casiglia *et al.*, 2010; Kirsh *et al.*, 1998; Jamieson e Sheehan, 2004; Raz *et al.*, 2005) hanno confermato che nei soggetti altamente ipnotizzabili (HH), con opportune suggestioni, si può modificare la latenza delle risposte incongrue: quando viene indotta un'alessia o un'inattenzione alla parola scritta, si riduce significativamente la latenza delle risposte perché nel soggetto viene ridotta la componente verbale, che può essere altresì indotta anche in fase post-ipnotica, confermando una carenza nel funzionamento dei meccanismi di supervisione dell'attenzione (Fig. 8).

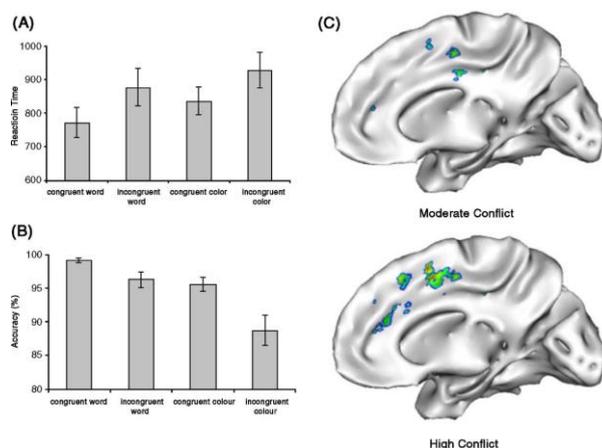


Figura 8: ACC durante il Test di Stroop, responsabile del conflitto e il livello di variazione. (A) tempi di reazione media, (B) tassi di precisione media per le diverse tipologie di prova, (C) risposta moderata di conflitto durante attivazione significativa.

L'analisi LORETA ha in questo modo evidenziato l'importanza della corteccia cingolata anteriore nella realizzazione della suggestione (Casiglia *et al.*, 2010; Croft *et al.*, 2002; Faymonville *et al.*, 2003-2006; Milter *et al.*, 1999; Rainville *et al.*, 1997; Raz *et al.*, 2005): la sua attività sembra aumentare in condizioni normali negli stimoli incongrui, mentre non si modifica durante la suggestione post-ipnotica di Alessia, confermando così la riduzione dell'effetto interferenza per blocco nell'interpretazione del linguaggio scritto. Questo particolare test, associato ai dati di *neuroimaging*, rivela la comprovata capacità dell'ipnosi di inibire le funzioni di controllo cognitivo del SAS, perché le suggestioni possano realizzarsi concretamente. Tra tutte le aree implicate, quella di maggiore spicco è sicuramente la ACC e il suo ruolo di controllo.

1.3.7. Scale di ipnotizzabilità e tecniche ipnotiche

Le tecniche che si sono viste sviluppare nel corso degli anni contano una miriade di caratteristiche diverse spaziando da suggestioni verbali o gestuali, dirette od indirette, attive o passive, di tensione o di rilassamento, mascherate od esplicite, e spesso accompagnate da arricchimenti visivi, tattili, sonori o posturali.

I più comuni monoideismi plastici vanno da fenomeni tipici dell'ipnosi leggera, quali l'inibizione motoria, la catalessi delle palpebre, la rigidità, la levitazione dell'arto, il rilassamento muscolare, l'analgia e la regressione d'età, per arrivare a fenomeni più complessi, caratteristici dell'ipnosi più profonda, come la *trance* sonnambulica, le allucinazioni, la rivivificazione di ricordi non accessibili in condizioni ordinarie.

Esiste una premessa fondamentale alla base del processo di induzione ipnotica: la possibile realizzazione della suggestione si basa sulla costituzione psicofisica e delle sue potenzialità di apprendimento, in quanto la probabilità di raggiungere o meno uno stato ipnotico più o meno profondo è fortemente condizionata dal bisogno e dall'aspettativa del

soggetto; più ne sente il bisogno, più il processo di induzione è facilitato. Non tutti i soggetti, infatti, sono in grado di sviluppare pienamente l'ipnosi si è arrivati pertanto a definirne tre categorie: altamente ipnotizzabili (circa il 20% della popolazione), moderatamente ipnotizzabile (circa il 60%), mentre la restante percentuale è considerata scarsamente ipnotizzabile (Regaldo, 2010). Grazie alla suddivisione in diversi gradi, definiti sulla base di scale basate sul superamento di un certo numero di prove è stato possibile definire la classificazione di soggetti più o meno ipnotizzabili. È necessario rimarcare che per diversi autori queste scale di ipnotizzabilità, dal momento che si basano sull'induzione ipnotica e sull'osservazione delle manifestazioni cliniche dell'ipnosi, sono opinabili, sostenendo contrariamente a questi che l'ipnotizzabilità individuale poggerrebbe piuttosto su asimmetrie ed alterazioni elettroencefalografiche (Egner *et al.*, 2005; Graffin *et al.*, 1995; Morgan *et al.*, 1971; Sabourin *et al.*, 1990; White *et al.*, 2009; Williams e Gruzelier, 2001) o su differenze anatomiche quali corpo calloso più sviluppato anteriormente (Horton *et al.*, 2004). Prima di avviarci alla scoperta della varie scale di ipnotizzabilità oggi a disposizione, è necessario definire chiaramente che cosa sia l'ipnotizzabilità: l'ipnotizzabilità è definita come la capacità di sperimentare la transizione in uno stato ipnotico più o meno profondo ed eseguire compiti ipnotici, e conta un'ampia gamma di livelli, dal non esser affatto ipnotizzabile fino all'esser in grado di rispondere alle istruzioni ipnotiche con un'intensità sorprendente. Esistono numerose scale in grado di determinare il grado di suscettibilità individuale, ognuna delle quali dipende strettamente dalla definizione e dal costrutto del fenomeno osservato.

La scala di ipnotizzabilità normalmente più utilizzata è la *Stanford Hypnotic Susceptibility scale*, nelle sue forme A, B e C (SHSS-A; SSHS-B; SSHS-C) (Weitzenhoffer e Hilgard, 1962): introdotte solo cinquant'anni fa, esse sono costituite da un sistema di punteggio basato su semplici risposte sì/no ad una serie di *tests*, dove la somma dei punti fornisce la stima globale del livello di ipnotizzabilità. Le SSHS-A e SSHS-B comprendono compiti relativamente semplici, mentre la SSHS-C è stata introdotta in un secondo momento per migliorare le due precedenti versioni e consiste in dodici compiti ipnotici di difficoltà crescente della durata complessiva di un'ora. Queste scale sono essenzialmente basate sulla capacità di ottenere, dopo induzione ipnotica, risposte tipiche nel soggetto, quali abbassamento della testa sul tronco, l'allucinazione gustativa, la rigidità dell'arto superiore, il congiungimento delle mani a distanza predefinita, l'allucinazione di zanzare accompagnata da movimenti coordinati, il sogno, la regressione di età, l'immobilità dell'arto superiore, l'anosmia, l'allucinazione uditiva, l'allucinazione negativa e l'amnesia post-ipnotica. Ad ogni risposta viene attribuito un punto, fino ad un massimo di dodici. Ci sono tuttavia altri fattori in grado di ridurre spontaneamente il fattore critico dell'emisfero sinistro: la giovane età, la stanchezza, la

confusione mentale, la contemporanea gestione di diversi compiti, le emozioni, la sorpresa, le spiegazioni corrette e rassicuranti, il rapporto con l'ipnotista (Fig. 15). Nel 1962, è stata introdotta un'altra scala ampiamente utilizzata, la *Harvard Group Scale of Hypnotic Susceptibility, Form A* (HGSHS-A) (Shor *et Orne*, 1963) con lo scopo di adattare la SSHS-A alla somministrazione di gruppo, in modo da permettere una più facile e veloce valutazione dell'ipnotizzabilità. Anch'essa formulata su uno *score* massimo di dodici punti, si basa su risposte quali pesantezza, catalessi e facile inibizione dei movimenti volontari. Nel nostro studio verrà utilizzata la *Hypnotic induction profile* (HIP), sviluppata da Herbert Spiegel negli anni Sessanta come stima standardizzata di suscettibilità, adatta all'impiego clinico sviluppata allo scopo di ovviare ai limiti delle precedenti scale descritte, tenendo conto di aspetti sia oggettivi che soggettivi, il loro flusso e tempo di risposta.

| | Score (+ o -) | | Si/No |
|--|---------------|--|-------|
| Chiusura occhi (da non contare nel punteggio totale) | | Sensazioni riportate dopo l'ascolto di un nastro registrato contenente diverse suggestioni | |
| Abbassamento della mano (mano destra) | | Caduta della testa in avanti | |
| Movimento in fuori delle mani | | Pesantezza delle palpebre e chiusura degli occhi | |
| Allucinazione di zanzare | | Pesantezza e abbassamento dell'arto superiore sinistro | |
| Allucinazione gustativa | | Pesantezza e difficoltà di sollevare l'arto superiore destro | |
| Rigidità dell'arto superiore (braccio destro) | | Difficoltà nel separare le dita intrecciate | |
| Sogno | | Rigidità dell'arto sinistro disteso e difficoltà a fletterlo | |
| Regressione di età (scuola) | | Avvicinamento delle mani a braccia distese | |
| Immobilità dell'arto superiore (braccio sinistro) | | Difficoltà a negare con il capo | |
| Anosmia all'ammoniaca | | Liberarsi di zanzare moleste | |
| Allucinazione uditiva (di una voce) | | Difficoltà ad aprire gli occhi | |
| Allucinazione visiva negativa (in presenza di tre scatole) | | Toccarsi la caviglia sinistra alla comparsa di un suono di percussione | |
| Amnesia post-ipnotica | | Amnesia post-ipnotica | |
| Score totale (somma) | | Score totale (somma) | |

Figura 9: Confronto tra il foglio di punteggio della *Stanford Hypnotic Susceptibility Form C* (a sinistra) e il foglio di punteggio della *Harvard Group Scale of Hypnotic Susceptibility Form A* (a destra).

Una volta definito il grado di ipnotizzabilità del soggetto, l'esecutore deve scegliere la metodica di induzione più adatta. La più utilizzata, che si basa su istruzioni dell'ipnotista utili a creare una focalizzazione dell'attenzione e uno stato di progressivo assorbimento, è quella del "rilassamento frazionato progressivo"; a questo è associato un rilassamento muscolare progressivamente più profondo ed un rallentamento e una regolarizzazione del respiro. Qualsiasi tecnica ipnotica per poter essere pienamente efficace deve garantire un indebolimento critico della metà sinistra del cervello e la realizzazione del monoideismo plastico che consente a suggestioni provenienti dall'emisfero di destra di essere pienamente accettate: la motivazione del soggetto, la sintonia e il particolare rapporto di fiducia che si instaura tra il soggetto e l'ipnologo è alla base dell'ipnosi.

L'induzione può essere condotta anche con stimoli non verbali, caratterizzati da maggior tonalità cinestesica od emotiva, quali la vicinanza soggetto-ipnotista, l'emissione di suoni,

il contatto fisico, l'imitazione, lo sguardo, la sincronia del respiro tra ipnologo e soggetto. L'induzione può essere inoltre rapida o anche molto rapida (10-30sec). Alcune di queste ultime tecniche si basano su un sovraccarico sensoriale, utilizzando stimoli e suggestioni apparentemente contraddittori o talmente veloci da confondere momentaneamente il soggetto, ma con le relative modificazioni emodinamiche, possono aumentare il tono simpatico e non hanno indicazioni in ambito clinico, non potendo escludere potenziali effetti collaterali e complicazioni in relazione al loro aspetto stressante. Una tecnica di induzione rapida e rilassante è quella di Spiegel (Spiegel & Spiegel 2004) utilizzata in questo studio e basata sull'Eye-Roll (v. oltre).

In estrema sintesi l'ipnotizzabilità è un fenomeno complesso, non ancora del tutto chiarito e che non può essere ascritto ad un singolo tratto della personalità od attitudine psicologica: l'esperienza dell'ipnosi dipende ovviamente dal livello di ipnotizzabilità e la sua profondità comprende fattori sia quantitativi che qualitativi: infatti i pazienti scarsamente ipnotizzabili mantengono uno stato mentale più simile a quello della coscienza ordinaria, mentre i soggetti più suscettibili spaziano da un aumento di sensazioni corporee fino ad esperienze di intensa tonalità affettiva, fusionale e trascendente. In altre parole, l'ipnosi è un'attività intimamente psicosomatica in cui l'immaginazione plastica del soggetto, analoga all'immaginazione eidetica, rende possibile esperienze che il soggetto vive "anima e corpo", arricchito di tutte le implicazioni cognitive.

1.3.8. Neurofisiologia

Nel corso degli anni, l'impiego della elettrofisiologia e della *neuroimaging* a livello medico ha reso possibile un approfondimento e una maggiore comprensione dei substrati anatomici neuronali e, da qui, dei meccanismi che sottendono a numerose condizioni tra cui lo stato ipnotico. Di seguito le principali tecniche elettrofisiologiche a cui è possibile associare l'ipnosi e dei relativi studi in letteratura.

1.3.8.1. Ipnosi ed ERP

La possibilità di modificare la percezione mediante focalizzazione dell'attenzione ha risvegliato particolare interesse riguardo i possibili effetti dell'ipnosi sulle risposte cognitive evento-correlate indotte da stimoli sia uditivi (Barabasz *et al.*, 1999; Jamieson *et al.*, 2005; Kallio *et al.*, 1999), sia visivi (Barabasz *et al.*, 1999; Jensen *et al.*, 2001; Spiegel *et al.*, 1985; Spiegel e Barabasz, 1988), sia olfattivi (Barabasz e Lonsdale, 1983) che somatosensoriali (Spiegel *et al.*, 1989). Nel complesso i dati fino ad oggi raccolti portano a risultati contraddittori, evidenziando da un lato un aumento dell'ampiezza degli ERP ed una loro diminuzione in altri.

La prima e più diffusa componente studiata in questo senso fu la P300. Si riporta a proposito un lavoro di Barabasz e Lonsdale in cui, a seguito dell'induzione di uno stato di anosmia, nei soggetti HH si registra un notevole aumento della risposta, che non si è invece presentato nei soggetti a bassa suscettibilità (Barabasz e Lonsdale, 1983). Al contrario, in uno studio successivo su soggetti altamente ipnotizzabili indotti a suggestione ostruttiva di percezione di uno stimolo visivo, è stata riscontrata una diminuzione in ampiezza delle risposte cognitive P300 (Spiegel *et al.*, 1985). Nonostante gli studi palesemente dimostrino una tendenza opposta dei risultati, è possibile affermare con una certa sicurezza la presenza di una reale alterazione psicofisiologica determinata dall'ipnosi, non riproducibile somministrando gli stessi stimoli in condizioni normali. Alcuni studiosi hanno sollevato l'ipotesi che il tipo di alterazione, in aumento o in diminuzione, potrebbe dipendere anche dal tipo di suggestione ipnotica (Spiegel e Barabasz, 1998): nel primo studio si parla di riduzione o eliminazione della percezione di uno stimolo effettivamente presente (allucinazione negativa) che porta ad un aumento in ampiezza della componente esaminata, nel secondo di una suggestione ostruttiva (allucinazione positiva), andando ad alterare la percezione visiva, restringendo il campo che provoca una riduzione in ampiezza (Barabasz *et al.*, 1999).

Nella ricerca dei meccanismi neurofisiologici che sottendono all'ipnosi, anche la componente N100 è stata analizzata apportando, senza sorpresa, dei risultati ancora una volta contraddittori. Alcuni autori riportano un aumento della risposta negli HH rispetto ai controlli, interpretata come incapacità soggettiva di raggiungere lo stato di aumentata attenzione dell'ipnosi (Jutai *et al.*, 1993; Wang *et al.*, 2003); altri testimoniano una aumentata attenzione con conseguente riduzione della N100 negli altamente ipnotizzabili ed un suo aumento negli scarsamente (Gruzelier *et al.*, 2002).

1.3.8.1.1. *Ipnosi e MMN*

Sfortunatamente, ad oggi, la *Mismatch Negativity* risulta una componente ancora poco studiata, nonostante in letteratura ci siano evidenze di associazioni di questa risposta con i processi inconsci di discriminazione automatica di uno stimolo, nella sua componente temporale, e di controllo dell'attenzione, per la componente frontale. La letteratura suggerisce che l'ipnosi possa avere un qualche effetto su questo particolare potenziale cognitivo, arrivando ad inibire le funzioni frontali e causando, in tal modo, una diminuzione d'ampiezza della MMN.

Opposto alle aspettative, lo studio di Kallio, nel 1999, registrò un aumento in ampiezza della MMN ed in particolare della sua componente frontale durante lo stato ipnotico. La metodica di ipnosi impiegata fu neutra (quindi priva di allucinazioni), utilizzando un comando post-ipnotico in cui veniva suggerito al soggetto di visualizzare un programma televisivo muto e di non

prestare attenzione agli stimoli uditivi somministrati: con queste premesse, l'aumento del potenziale potrebbe semplicemente riferirsi all'inattenzione del soggetto agli stimoli uditivi.

Un ultimo punto su cui gli autori si sono voluti soffermare riguarda la rapidità dell'induzione ipnotica adottata: si è ipotizzato che un'induzione ipnotica più breve potesse evitare possibili riduzioni di ampiezza prodotte dall'affaticamento di una induzione prolungata. Per precisare, nello stato ipnotico non si riscontrano differenze significative tra le ampiezze delle risposte rispetto ai due emisferi (Kallio *et al.*, 1999) quando normalmente la MMN conta una leggera predominanza emisferica destra. Jamieson nel 2005 propose uno studio in cui 11 pazienti LH e 13 HH dimostravano un aumento della ampiezza della MMN frontale in ipnosi ed una sua successiva riduzione post-ipnotica, mentre a livello temporale la diminuzione post-suggestionale era riscontrabile esclusivamente nei soggetti altamente ipnotizzabili. Non è stato riportato alcun tipo di informazione riguardante la suggestione adottata, rendendo lecito pensare si sia indotta un'ipnosi di tipo neutro (Jamieson, 2005).

1.3.8.2. Ipnosi ed EEG

L'EEG di soggetti normali in ipnosi ha permesso di identificare e far chiarezza su alcuni meccanismi neurofisiologici alla base dello stato ipnotico, comparandolo con quello in veglia. Questi studi hanno focalizzato la propria attenzione su una particolare banda di frequenza, il ritmo *alpha*, riscontrato perlopiù in regione occipitale, quando il soggetto si trova in uno stato di rilassamento ad occhi chiusi e può esser di rimando anche ad alcune forme di meditazione. La condizione di rilassamento ad occhi chiusi e l'ipotetica attivazione dell'emisfero non dominante nella determinazione dello stato ipnotico hanno gettato le basi per lo studio delle differenze interemisferiche del ritmo *alpha*. Questo ritmo sarebbe pertanto associato ad una condizione di relativa inattività funzionale del sistema nervoso (Morgan *et al.*, 1971).

Butler e Grass, attraverso l'analisi spettrale dell'EEG, hanno evidenziato una maggiore potenza del ritmo *alpha* nell'emisfero di destra nei soggetti destrimani in condizioni di riposo (Butler e Grass, 1974). Al contrario, sembrerebbe che, nei soggetti HH, l'EEG durante lo stato ipnotico vi sia una predominanza della banda *alpha* a livello dell'emisfero sinistro (Morgan *et al.*, 1973). Assumendo che l'attività *alpha* sia inversamente proporzionale all'attivazione funzionale dell'emisfero, durante la condizione ipnotica, si assista ad una riduzione relativa dell'attività funzionale emisferica sinistra e ad una prevalenza emisferica destra.

Gli studi successivi si sono focalizzati sulla modificazione dell'attività elettrica cerebrale nella transizione dallo stato di veglia a quello ipnotico, tenendo ben presente la relazione tra pattern EEG e grado di suscettibilità ipnotica. A questo proposito viene di seguito

riportato uno studio di Egner e collaboratori in cui si è studiato, durante somministrazione del test di Stroop, in condizioni sia basali che di ipnosi, il grado di sincronizzazione tra le aree cerebrali funzionalmente connesse tra di loro. I risultati ottenuti propendono per una riduzione della coerenza frontale della banda *gamma* in ipnosi (maggiore nei soggetti altamente ipnotizzabili), dando adito alle ipotesi di inibizione delle funzioni attentive frontali. Nei soggetti scarsamente ipnotizzabili si è addirittura assistito ad un aumento della coerenza. Analogamente, nei soggetti altamente suscettibili si riscontrava un'attivazione della corteccia cingolata anteriore durante ipnosi e negli scarsamente ipnotizzabili una riduzione dell'attività (Fig.10).

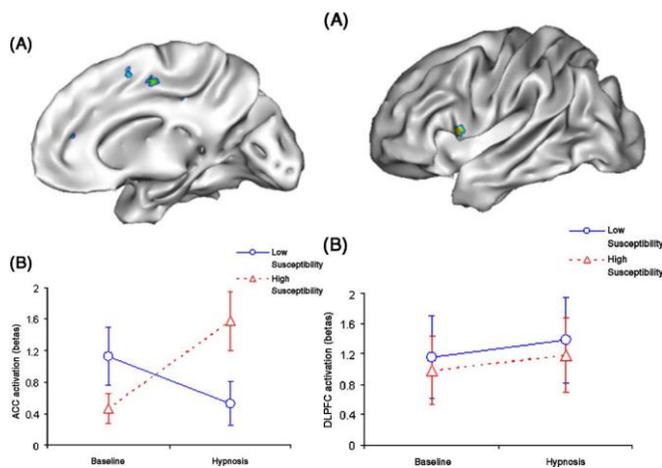


Figura 10: Rappresentazione dei valori di attivazione fMRI della corteccia cingolata anteriore (A) e dei valori di coerenza EEG della banda *gamma* in regione frontale (B) durante somministrazione del test di Stroop in condizioni di ipnosi. Nei soggetti HH (in rosso) si assiste alla diminuzione dei valori di coerenza ed un contemporaneo aumento dell'attività ACC; andamento opposto negli LH (in blu).

In sintesi, sembrerebbe che nei soggetti altamente ipnotizzabili abbia luogo una modificazione funzionale del controllo mediale dei conflitti e di quello cognitivo laterale, mentre non è possibile segnalare nulla di particolare nei soggetti scarsamente influenzabili.

La dissociazione ipnotica era stata ipotizzata anche da Kaiser (lavoro non pubblicato, citato da Gruzelier, 1998) il quale aveva notato che nei soggetti altamente ipnotizzabili era presente una riduzione della coerenza della banda *alpha* in prefrontale sinistro, mentre nei soggetti a bassa suscettibilità la coerenza contava valori decisamente superiori. Anche in condizioni basali sembrano esserci significative differenze di coerenza tra i due gruppi di soggetti, con maggiore coerenza anteriore sinistra nei soggetti altamente ipnotizzabili. Si noti un parallelismo dei risultati di questo studio con quelli del sopraccitato di Egner: sembrerebbe altresì plausibile che il processo ipnotico sia espressione dell'inibizione delle funzioni frontali.

Affidandoci all'aspetto puramente classificazionale, i dati sull'analisi spettrale dell'EEG riguardo l'ipnotizzabilità risultano piuttosto contraddittori: alcuni studi sostengono una maggiore potenza della banda *theta* in condizioni basali per i soggetti HH (Graffin *et al.*, 1995; Sabourin *et al.*, 1990), mentre in altri si sono evinte solamente differenze nella

banda *alpha* (Williams e Gruzelier, 2001). In aggiunta, nei soggetti HH si è riconosciuta una maggior potenza sia della banda *theta* che *alpha* nel passaggio dallo stato basale allo stato ipnotico, in particolar modo delle regioni posteriori dello scalpo (White *et al.*, 2009). Nei soggetti LH invece, l'EEG assume un andamento opposto: si assiste ad una diminuzione di potenza della banda *alpha* nella transizione allo stato di rilassamento indotto e una banda *theta* che aumenta oppure non si riportano differenze significative tra soggetti ad elevata o bassa suscettibilità per la banda *theta* in nessuna delle due condizioni (White *et al.*, 2009). Il ritmo *theta* potrebbe quindi esser espressione di uno profondo stato di rilassamento piuttosto che di rimando alla condizione ipnotica in sé (Williams e Gruzelier, 2001). Sommarariamente, i dati letterari fin qui presentati sulla coerenza e sulla potenza EEG trovano un punto comune nel suggerire che il processo ipnotico di soggetti HH sia espressione di un'inibizione delle funzioni frontali.

Croft e collaboratori han sottoposto un cospicuo numero di soggetti ad induzione ipnotica di tipo analgesico: ciò ha comportato nei soggetti altamente ipnotizzabili la scomparsa dell'attività prefrontale *gamma* che, in condizioni basali, si associava all'esperienza dolorifica. Nei soggetti LH non è stato riscontrato alcun cambiamento. L'impiego di LORETA ha dimostrato un'effettiva riduzione dell'attività della corteccia cingolata anteriore durante ipnosi, sostenendo l'ipotesi di una possibile relazione tra dissociazione della corteccia cingolata anteriore dalle altre regioni cerebrali e stato ipnotico (Croft *et al.*, 2002). In uno studio analogo viene riportato una diminuzione dei valori di coerenza tra le regioni frontali e somatosensoriali, confermando la relazione dell'attivazione della corteccia cingolata anteriore con l'esperienza di analgesia ipnotica (Croft *et al.*, 2002; Faymonville *et al.*, 2003; Rainville *et al.*, 1997). È possibile affermare che questi studi abbiano confermato la corteccia cingolata anteriore come parte fondamentale del sistema di attenzione esecutiva mediante cui viene indotta l'ipnosi; la dissociazione funzionale di questa regione dalle restanti aree cerebrali deputate alla percezione degli stimoli sembra esser un elemento importante nello stato ipnotico.

1.3.8.2.1. *Ipnosi e rete cerebrale in modalità default*

L'attività immaginativa di carattere eidetico dell'ipnosi consente di fare esperienze ed elaborazioni psicosomatiche con rilevanti e significative implicazioni cognitive e metacognitive. Demertzi e collaboratori furono i primi a studiare la modulazione del DMN in condizioni di riposo, di ipnosi neutra e durante una condizione di controllo in cui si dovevano rievocare ricordi autobiografici (la rievocazione comporta la creazione di immagini mentali polimodali) testimoniando durante l'ipnosi una riduzione della connettività fronto-parietale laterale, mentre le aree assoggettate al DMN dimostravano un aumento della connettività a livello del giro angolare e del MFG bilateralmente e una riduzione a livello delle strutture mediali posteriori e paraippocampiche (Demertzi *et al.*, 2011). Secondo gli autori la riduzione della connettività del

sistema estrinseco è da mettere in relazione con una riduzione della percezione degli stimoli esterni, mentre le alterazioni del DMN potrebbero indicare un cambiamento di consapevolezza di sé o esser un eventuale indizio di amnesia postipnotica (Cavanna, 2007). Questi dati sarebbero in disaccordo rispetto alla riduzione di attività della porzione anteriore del DMN negli HH pubblicata da McGeown (McGeown, 2009). Tale differenza sembra dipendere dalla diversità delle condizioni di controllo, attuate con campo visivo di fissazione ad occhi aperti, supportate da numerosi altri studi (Raichle e Snyder, 2007; Gusnard, 2005; Greicius e Menon, 2004).

Più recentemente Deeley e colleghi hanno testato la relazione tra profondità dell'ipnosi, attività dei circuiti attentivi prefrontali e di quelli della DMN. Nella condizione di ipnosi i soggetti riferivano un aumento della sensazione di rilassamento, di assorbimento e una riduzione della distrazione e del pensiero spontaneo. A questa condizione era associata una deattivazione delle strutture del network quali MFG sinistro, ACC destra, PCC e giro paraippocampico bilaterale, ed un'attivazione di MFG destro e IFG e giro precentrale bilaterale. Un aumento della profondità ipnotica durante la somministrazione in un compito visivo passivo, quindi, comporterebbe un aumento di attività delle regioni prefrontali laterali coinvolte nel mantenimento dell'attenzione e una contemporanea riduzione delle strutture del sistema di *default* associate alla FA e alla riduzione del pensiero spontaneo. La riduzione dell'attività di ACC è in relazione al suo ruolo fisiologico nei processi cognitivi interiori, mentre la riduzione dell'attività talamica è stata interpretata come conseguenza della riduzione della vigilanza e dell'attenzione al mondo esterno durante ipnosi, dipendente dal rilassamento e non dall'assorbimento (McGeown *et al.*, 2009; Rainville *et al.*, 2002).

Un recente articolo di Lipari dimostra un'attivazione della parte posteriore del DMN associata ad una riduzione del sistema anteriore insieme ad una aumentata attività della aumento dell'attività rapida nella banda *gamma* (Lipari, 2012).

Infine, nello studio di Pyka del 2011, è stata analizzata la connettività in 19 soggetti HH in condizioni basali e durante ipnosi, in cui veniva realizzata una paralisi della mano sinistra in risposta a suggestioni di crescente intensità (Pyka, 2011). I dati dimostrano un aumento della connettività di PCC e precuneo bilateralmente e un loro accoppiamento con la DLPFC destra, implicata nell'elaborazione di compiti complessi e nel controllo cognitivo dell'azione; era inoltre evidenziabile un aumento della connettività tra precuneo e PCC sinistra con il giro angolare destro, coinvolto nella consapevolezza dell'azione. Questi dati suggeriscono che la paralisi ipnotica sia mantenuta da processi di controllo cognitivo mediati dalla DLPFC controlaterale e coinvolgenti un accoppiamento tra questa e le strutture posteriori del DMN.

In sostanza, per quanto è possibile recepire dalla letteratura si assiste con l'ipnosi ad una tendenza alla deattivazione o riduzione della connettività, modificazioni associate ad un

maggiore equilibrio e serenità ed alla capacità di mantenere la mente più stabile nella condizione di concentrazione. Le aree più coinvolte sembrano essere la MFG, ACC, PCC e il giro ippocampico. La deattivazione delle strutture del DMN sembra associata alla FA, alla profondità dell'ipnosi, alla riduzione della distrazione e del pensiero spontaneo, mentre l'aumento della connettività è confinato a circuiti attentivi dorsali e alla rete della salienza.

1.3.8.3. Ipnosi e neuroimaging

Come approccio strutturale di *neuroimaging* all'ipnosi, si è tentato attraverso scansioni RM di evidenziare possibili differenze anatomiche in soggetti HH rispetto a soggetti LH (Horton *et al.*, 2004). Si riportano negli HH dimensioni significativamente maggiori della porzione più anteriore del corpo calloso, il rostro, comprendente fibre di connessione tra le corteccie frontali, in particolare della porzione orbito-frontale e dorso-laterale, le quali sono implicate nel controllo inibitorio e attentivo. L'interazione emisferica di tipo frontale sarebbe in accordo con gli effetti ipnotici sul soggetto di facilitazione cognitiva e di controllo esecutivo, congiuntamente alla teoria dell'inibizione delle funzioni frontali. Studi PET durante suggestioni ipnotiche di alterazione della percezione rilevarono come principale bersaglio degli effetti dell'ipnosi fosse la ACC e le aree ad essa strettamente correlate come corteccia prefrontale, insula, corteccia perigenuale, corteccia motoria supplementare, giro frontale superiore, talamo, striato, tronco cerebrale (Faymonville *et al.*, 2003-2006; Rainville *et al.*, 1997-1999).

Uno degli elementi maggiormente impiegati per lo studio del fenomeno ipnotico è sicuramente il dolore che coinvolge numerose aree tra cui la corteccia somatosensoriale per l'interpretazione di intensità e localizzazione, il lobo limbico per la regolazione automatica e la ACC implicata nella componente affettivo-motivazionale e nel grado di spiacevolezza per il soggetto (Derbyshire *et al.*, 1998; Hofbauer *et al.*, 2001). L'induzione analgesica è in grado di modificare la percezione del dolore in risposta ad uno stimolo periferico, senza alcuna alterazione dell'attivazione della corteccia somatosensoriale primaria (Rainville *et al.*, 1997). Lo studio condotto da Derbyshire nel 2004 ha analizzato l'effetto sull'attività cerebrale del dolore ipnoticamente indotto, in assenza di stimolo reale descrivendo un'attivazione delle stesse aree cerebrali implicate nell'esperienza di uno stimolo nocicettivo reale (Derbyshire, 2004). Hofbauer ha correlato le modificazioni della percezione affettiva di uno stimolo doloroso durante suggestione ipnotica. In condizioni basali, il dolore provocava un aumento del flusso a livello delle corteccie somatosensoriale, insulare e cingolata anteriore controlaterali alla sede di applicazione dello stimolo, mentre in ipnosi i risultati erano analoghi a situazioni di controllo in assenza dello stimolo nocivo (Hofbauer *et al.*, 2001). I risultati di questo studio risultano parzialmente congruenti con quelli di Rainville dove la suggestione ipnotica di analgesia

ha determinato modificazioni dell'attività della corteccia ACC, ma non della corteccia somatosensoriale (Rainville, 1977); entrambi gli studi dimostrano una dissociazione dell'attività corticale a livello della corteccia sensitiva e cingolata anteriore, in relazione rispettivamente alla percezione affettiva dell'intensità del dolore ed alla sua percezione sensoriale. Associando il grado di sgradevolezza del dolore con l'attività della ACC è stata infatti osservata una modulazione della dimensione affettiva del dolore indipendentemente dalla percezione sensoriale, indicando così la forte relazione tra la rappresentazione corticale e la dimensione affettiva del dolore (Horbauer *et al.*, 2001).

2. SCOPO DELLO STUDIO

I dati riportati in letteratura riguardo lo studio del potenziale cognitivo MMN nella condizione di ipnosi sono scarsi e piuttosto contraddittori: da un lato si assiste ad un aumento dell'ampiezza della risposta evocata (Kallio *et al.*, 1999; Jamieson *et al.*, 2007), dall'altro ad una sua diminuzione (Facco *et al.*, 2014). Nulla, invece, si può dire riguardo la latenza, i cui valori risultavano oltretutto poco ripetibili. Nei primi due esperimenti riportati, era stata adottata un'ipnosi di tipo neutro, priva di suggestioni che alterassero la percezione degli stimoli uditivi, ma al contrario si proponevano di instaurare semplicemente un profondo stato di rilassamento, per cui la modificazione della risposta evocata poteva tranquillamente esser associata alla semplice istruzione di inattenzione agli stimoli e non ad un effetto dell'alterazione ipnotica della percezione, mentre nel terzo caso si era adottata una suggestione ipnotica specifica di inattenzione ed insensibilità alla durata del suono (amusia per il ritmo).

Questo studio si propone di verificare che il protocollo ipnotico adottato sia realmente in grado di modificare la risposta evocata MMN, tramite reclutamento di un campione più consistente e introduzione di una sessione di controllo, caratterizzata da rilassamento spontaneo, che permettesse di attribuire la significatività dei risultati all'ipnosi e non ad un semplice fattore di rilassamento. Accanto a questo, tramite LORETA, ci siamo occupati dell'individuazione delle sorgenti di corrente che sottendono alla risposta evocata. La scelta della MMN quale potenziale evocato cognitivo è dettata dal fatto che questa componente precoce e pre-attentiva può esser attenuata in condizioni di attenzione focale intensa, rendendola particolarmente interessante per lo studio in ipnosi.

In aggiunta, tramite LORETA, ci siamo interessati di studiare la connettività cerebrale nelle due condizioni, in ipnosi e in rilassamento spontaneo, ponendo l'accento sulla possibile differenza di connessione cerebrale in due differenti sottogruppi: gli scarsamente e gli altamente ipnotizzabili, nell'ipotesi di riscontrare in quest'ultimi un pattern di connettività diverso o una diversa implicazione delle aree ascritte al *Default Mode Network* (DMN) e al Circuito Frontale (FN).

3. MATERIALI E METODI

3.1. POPOLAZIONE

Previa sottoscrizione di un consenso informato sullo scopo e sulla metodica in atto, 20 volontari sani non musicisti con anamnesi negativa per patologie di natura neurologica, psichiatrica, otorinolaringoiatrica e neganti l'uso di sostanze psicotrope sono stati reclutati fra gli studenti frequentanti i corsi universitari e le conoscenze attinenti all'ambito ospedaliero. Essi sono stati inizialmente sottoposti ad una sessione ipnotica preliminare che permettesse, tramite l'uso di scale parametriche ben definite, di valutare il proprio grado di suscettibilità ipnotica. Nel nostro esperimento si è ricorsi, come scala di valutazione dell'ipnotizzabilità, alla *Hypnotic Induction Profile* (HIP) che consiste di quattro parti principali: fase di pre-induzione in cui viene valutata la deviazione dello sguardo verso l'alto; la fase di induzione con istruzioni per la levitazione del braccio; la fase di post-induzione in cui il soggetto apre gli occhi e fa una seconda levitazione ed, infine, la fase post-ipnotica che comprende la rilevazione dell'esperienza del soggetto (Fig. 11). Questa scala definisce tre principali misure di suggestionabilità, ovvero il grado del profilo e due differenti scale, la prima a 10 punti, chiamata "score di induzione" (IS) ed una seconda, più recente, a 16 punti denominata "score di induzione esteso" (EIS). Nel nostro studio, in riferimento alla IS, i soggetti sono stati classificati in due categorie: un punteggio inferiore od uguale a 7 ha definito una metà dei soggetti scarsamente o moderatamente ipnotizzabili (LH), mentre i restanti dieci soggetti, totalizzando un punteggio complessivo superiore a 7, altamente ipnotizzabili (HH). L'età media dei partecipanti (M=4, F=16) è pari a $28,32 \pm 10,07$ (mediana=24,48; minimo=20,17; massimo=55,86). Non esistono differenze statisticamente significative nell'interazione gruppo ed età (media LH=27,14 \pm 10,96; media HH=29,51 \pm 9,53 con $p=0,061$).

Hypnotic Induction Profile
Foglio di valutazione

Nome..... Data..... Età.....

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

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

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

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

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

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

E. Istruzione di levitazione: 4 - 3 - 2 - 1 - 0 Braccio D S ; se D, Specificare:

F. Formicolio: 2 - 1 - - 0

G. Dissociazione: 2 - 1 - - 0

H. Levitazione (Postinduzione):

| | | | | | | |
|-----------------------------------|-------------|-----|----|----|----|----|
| Sorriso <input type="checkbox"/> | Sec | 0-5 | +5 | +5 | +5 | +5 |
| Sorpreso <input type="checkbox"/> | No rinforzo | 4 | 3* | | | |
| | 1° rinforzo | | 3 | 2* | | |
| | 2° rinforzo | | | 2 | 1* | |
| | 3° rinforzo | | | | 1 | |
| | 4° rinforzo | | | | | 0 |

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

I. Differenziale di controllo: 2 - 1 - - 0

J. Cut-off: 2 - 1 - - 0

K. Amnesia al cut-off: 2 - 1 - - 0 - Notest

L. Sensazione galleggiamento: 2 - 1 - - 0

Minuti.....

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

| Item | Intatto speciale | Intatto | Debole | Decremento | Zero Speciale | Zero |
|--------|------------------|---------|-------------|------------|---------------|------|
| D. ER | ≥ 1 | ≥ 1 | ≥ 1 | ≥ 0 | 0 | 0 |
| H. Lev | ≥ 2 | ≥ 1 | < 1 (d'imp) | 0-4 | ≥ 0 | 0 |
| I. CD | ≥ 1 | ≥ 1 | ≥ 1 | 0 | ≥ 0 | 0 |

Punteggio

Score induzione (G+J(H+I)+L):
(Basso = 0-3,5; medio = 3,5-7,5; alto = 7,5-10)

Score Induzione Esteso (G+H+I+L+I2E+K):
(Basso = 0-6; medio = 6-12; alto = 12-16)

Figura 11. Foglio del rilevamento del punteggio dell'HIP.

3.2. PROCEDURE

Ogni singolo partecipante è stato sottoposto alla registrazione di un breve tracciato EEG ed alla evocazione della componente cognitiva MMN. Si sono effettuate due sessioni di registrazione a distanza variabile, non inferiore ad una settimana, di cui la prima denominata “sessione in bianco” in condizioni di rilassamento non ipnotico e la seconda “sessione in ipnosi” con sollecitazione ipnotica suggestiva. Ogni sessione, a sua volta, comprendeva di due registrazioni:

- per la sessione in bianco sono state effettuate una prima registrazione in condizioni di rilassamento spontaneo a seguito della quale si è concesso una pausa di dieci minuti per poi proseguire con un'altra registrazione analoga alla prima;
- per la sessione in ipnosi si è effettuato una prima registrazione in condizioni basali, una pausa di dieci minuti durante la quale si è provveduto all'induzione della suggestione ipnotica, ed una successiva registrazione in condizioni di ipnosi.

Ogni seduta ha richiesto un tempo medio di 2 ore e mezza, comprendenti di preparazione e smontaggio, acquisizione di 10 minuti di tracciato EEG per singola registrazione, 35 minuti di registrazione MMN per singola registrazione e pausa di 10 minuti tra una seduta e l'altra.

Da notarsi che, in 5 soggetti è stata invertita la sequenza delle due sessioni, procedendo prima alla sessione in ipnosi e in seguito al controllo in bianco, per ovviare ad eventuali *bias* confondenti favoriti da fenomeni di adattamento alle condizioni sperimentali.

3.3. MMN

Il potenziale cognitivo da noi studiato è la *Mismatch Negativity*, evocata mediante l'uso di stimoli di tipo uditivo.

3.3.1. Stimolazione MMN

Per l'evocazione della risposta cognitiva MMN si è ricorsi al paradigma *oddball* passivo, precedentemente discusso, che combina l'inserimento puramente casuale, all'interno di una serie di stimoli *standard*, di alcuni suoni cosiddetti devianti, differenti per una qualche caratteristica fisica e a cui il soggetto non deve porre attenzione.

Nel presente studio, la caratteristica deviante degli stimoli rari è rappresentata dalla durata: gli stimoli frequenti somministrati, di frequenza pari a 1000Hz e durata pari a 50msec, differivano dagli stimoli rari per una suddetta di 100ms. Il rapporto tra il numero di stimoli *target* e il numero di stimoli *standard* è stato mantenuto pari a 1/7 con un totale di presentazione di 150 stimoli rari. Gli stimoli sono stati somministrati binauralmente mediante l'uso di una cuffia ad un'intensità di 85dB con un intervallo interstimolo compreso tra i 1020 ed i 1100msec.

3.3.2. Montaggio, registrazione ed averaging MMN

In genere, per la registrazione della risposta cognitiva MMN è sufficiente disporre di tre elettrodi corticali posizionati lungo la linea mediana dello scalpo in posizione Fz, Cz, Pz del Sistema Internazionale 10/20 riferiti, bilateralmente, ad un elettrodo posto in regione mastoidea o al lobo dell'orecchio. È buona prassi impiegare un quarto canale di registrazione per il rilevamento dei movimenti oculari.

Nel presente studio, vista la necessità di studiare le sorgenti corticali che la generano, per la registrazione della MMN ci si è serviti di una cuffia precablata a 19 elettrodi (Fp1, Fp2, F7, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, Fz, Cz, Pz) disposti sullo scalpo secondo le linee guida del Sistema Internazionale Standard 10/20. Tutti gli elettrodi registranti, in derivazione monopolare, sono stati riferiti ad una referenza binauricolare posizionata tramite elettrodi a coppetta e pasta elettroconduttrice ai lobi dell'orecchio, precedentemente sgrassati con cura servendosi di una pasta abrasiva e fissati con apposito nastro adesivo. L'elettrodo di terra è stato posto, in riferimento alla cuffia precablata, in posizione Oz. Si è infine deciso di servirsi di un ulteriore canale per la discriminazione dei movimenti oculari posizionando due elettrodi a coppetta, analogamente alla referenza, di cui l'attivo al canto oculare esterno e il riferimento a livello della palpebra inferiore controlaterale, in allineamento con la pupilla. Il segnale è stato registrato con un filtro passa-alto pari a 0.1 Hz e un filtro passa-basso di 100Hz e campionato ad una frequenza di 512Hz, con un tempo base di 500msec, di cui sono stati successivamente esclusi i primi 100msec per ovviare all'eventuale presenza di artefatti. Le impedenze sono state mantenute sotto i 5kOhm. L'ampiezza e la latenza della MMN sono state misurate, rispetto alla linea di base, dalla posizione Cz, punto di massima ampiezza ed espressione del potenziale. Per la localizzazione delle sorgenti del potenziale cognitivo MMN in risposta alle due condizioni, i dati sono stati processati con il *software* LORETA.

3.4. EEG

In un moderno elettroencefalografo digitale la registrazione si attua in banda aperta (cioè senza filtri) e con referenza comune: la differenza di potenziale viene misurata tra ogni elettrodo attivo, posto sullo scalpo ed un elettrodo di riferimento comune (cefalico o extra-cefalico). Questa modalità permette di ricostruire matematicamente a posteriori qualsiasi montaggio. Gli elettrodi, cosparsi di gel elettro-conduttore, vengono disposti sullo scalpo dopo adeguata preparazione della cute mediante pasta abrasiva, necessaria per ridurre l'impedenza cutanea e facilitare la trasmissione e la captazione del segnale.

Il posizionamento degli elettrodi segue le direttive specificate dal Sistema Internazionale 10-20 che ne assicura una precisa e coerente localizzazione sullo scalpo. Nella maggior parte delle applicazioni sono usati 19 elettrodi più un elettrodo di riferimento e uno di terra.

3.4.1. Montaggio e registrazione

In questo studio, l'acquisizione del segnale elettroencefalografico è stato possibile tramite l'uso della suddetta cuffia precablata a 19 elettrodi con riferimento in posizione Fpz e terra in Oz. Ci si è serviti di un ventunesimo canale per il monitoraggio dei movimenti oculari, normali fonti di artefatto e si è eseguita una classica registrazione a filtro aperto, unipolare. La frequenza di campionamento è stata fissata a 128Hz. Si sono eseguite due registrazioni per ciascuna sessione della durata di dieci minuti circa ciascuna, direttamente antecedenti alla somministrazione e successiva evocazione e registrazione del potenziale cognitivo. Entrambe le registrazioni, sia dei tracciati EEG che della MMN, sono stati acquisiti in condizioni di rilassamento totale spontaneo e durante la suggestione ipnotica, a soggetto disteso supino e ad occhi chiusi. Per la successiva analisi del segnale effettuata con LORETA si sono prese 15 epoche da 4 secondi ciascuna per ogni singolo tracciato EEG.

3.5. PROTOCOLLO IPNOTICO

Durante la sessione preliminare, tutti i partecipanti sono stati individualmente addestrati all'induzione ipnotica da un esperto praticante, che li ha guidati nella focalizzazione della attenzione su una singola idea, escludendo qualsiasi altro stimolo interno od esterno. È stato indotto un intenso e profondo rilassamento con suggestioni verbali di pesantezza palpebrale e di benessere sia fisico che mentale invitando il soggetto a calare la propria mente in uno stato di serenità imperturbabile. In seguito si è indotta un'allucinazione di tipo negativo, portando il candidato a vivere una completa indifferenza e inattenzione alla possibile diversità degli stimoli di lì somministrati, arrivando a suggerire una condizione di totale amusia per la durata del suono: *“Ora che sei disteso su questo comodo lettino, una volta trovata la posizione ideale, potrai abbandonarti completamente ad esso; le palpebre sono pesanti, tutti i muscoli del tuo corpo sono stanchi e bramano rilassamento, l'unica sensazione che persiste è il dolce cullare del tuo respiro: l'aria fredda che entra nei polmoni trova conforto e si scalda all'interno del tuo animo per poi esalare calda e dolce dalle tue narici. [...] La tua mente è ora totalmente disinteressata ed insensibile ai suoni che saranno somministrati tramite la cuffia che indossi; la mente è diventata sorda a qualsiasi differenza e si comporterà come se i suoni fossero tutti monotonamente identici. La tua mente è sconnessa dai timpani e dalle vie uditive, come un'automobile con il cambio in folle, in cui il motore gira ma non trasmette il moto alle ruote”*.

3.6. ANALISI DEI DATI

In questo studio si è deciso di utilizzare la risposta agli stimoli rari (analogamente a quanto viene fatto per la P300) in quanto abbiamo riscontrato una maggiore ripetibilità dei picchi e questo ci ha garantito misure più precise.

L'eventuale differenza significativa in media fra due diversi gruppi rispetto a variabili di tipo normale è stata testata mediante il T di Student per gruppi indipendenti. L'analisi della varianza per misure ripetute è stata utilizzata per testare l'effetto intra-gruppi dato dal tempo e dalla condizione (ipnosi e non ipnosi, e le due condizioni di bianco) e l'effetto fra gruppi (altamente ipnotizzabili vs. scarsamente). Si sono inoltre valutati gli effetti di interazione di primo e secondo ordine. Lo stesso tipo di analisi è stato condotto per le coppie di ROI. Il livello di significatività prefissato è stato $p < 0.05$.

3.6.1. Software LORETA

Nel nostro studio LORETA è stata utilizzata:

1. nel dominio del tempo nel caso dell'analisi delle aree di attivazione della MMN, eseguendo un confronto fra la risposta corticale agli stimoli rari nei due gruppi (HH ed LH) nella condizione di ipnosi/non ipnosi e nelle due condizioni di bianco;
2. nel dominio della frequenza per evidenziare eventuali differenze significative nei due gruppi nella connettività, usando due modelli di network: il *Default Mode Network* (DMN), il *Frontal Network* (FN), l'area 11 e l'area 7 di Brodmann.

Nel dominio della frequenza sono state considerate le seguenti bande:

DELTA: 1.5 – 6 Hz;

THETA: 6.5 – 8 Hz;

ALFA 1: 8.5 – 10 Hz;

ALFA 2: 10.5 – 12 Hz;

BETA 1: 12.5 – 18 Hz;

Per il calcolo delle ROI (*Regions of Interest*) necessarie per lo studio di connettività del DMN e del FN sono stati utilizzati i dati di letteratura (Olbrich *et al.*, 2013), mentre per le aree 7 ed 11, se ne è calcolato il centroide del modello utilizzato da LORETA. Le ROI avevano dimensione di 15 mm attorno a ciascuna coordinata tridimensionale.

La seguente tabella sintetizza i dati (Tab. I).

| Nome | Coordinate MNI | | | Struttura |
|-------------------------------|----------------|----|----|-----------|
| | X | y | z | |
| Anterior Cingulate Gyrus (FN) | 0 | 41 | 0 | |
| Right Superior Frontal Gyrus | 31 | 36 | 38 | |
| Left Superior Frontal Gyrus | 31 | 36 | 38 | FN |
| Right Medial Frontal Gyrus | 14 | 48 | -4 | |
| Left Medial Frontal Gyrus | -14 | 48 | -4 | |

| | | | | |
|--------------------------------|-----|-----|-----|---------|
| Anterior Cingulate Gyrus (DMN) | 0 | 53 | 0 | |
| Posterior Cingulate Gyrus | 0 | -53 | 29 | DMN |
| Right Inferior Parietal Lobe | 60 | -40 | 27 | |
| Left Inferior Parietal Lobe | -60 | -40 | 27 | |
| Right Precuneus | 17 | -59 | 49 | AREA 7 |
| Left Precuneus | -17 | -59 | 49 | |
| Right OrbitoFrontal Gyrus | 18 | 40 | -16 | AREA 11 |
| Left OrbitoFrontal Gyrus | -18 | 40 | -16 | |

Tab. I. Coordinate tridimensionali dei centroidi delle strutture considerate nell'analisi della connettività.

4. RISULTATI

Nel nostro studio abbiamo sviluppato tre differenti tipi di analisi: dapprima ci siamo occupati dell'analisi di latenza ed ampiezza della risposta MMN in riferimento alla traccia degli stimoli rari in condizioni di ipnosi rispetto alla sessione in bianco; in seguito ci siamo interessati all'analisi delle sorgenti di corrente che hanno generato la risposta evento-relata ed infine abbiamo studiato la connettività intra-cerebrale nella condizione di ipnosi rispetto alla non ipnosi nel tentativo di definire eventuali differenti *patterns* di connessione nelle due condizioni.

4.1. ANALISI DELLA RISPOSTA MMN IN CZ

Di seguito viene riportato il risultato dell'analisi della varianza per misure ripetute applicata ai valori registrati nell'acquisizione degli stimoli rari nei soggetti altamente ipnotizzabili rispetto a quelli scarsamente ipnotizzabili durante la seduta di ipnosi e di bianco.

4.1.1. Seduta di ipnosi

Le figure sottostanti descrivono l'andamento della risposta agli stimoli rari in condizioni di ipnosi (in verde) e di non ipnosi (in blu) nella popolazione di candidati altamente ipnotizzabili (Fig. 18a) e nei scarsamente ipnotizzabili (Fig. 18b). L'analisi della varianza mostra che per il gruppo HH esiste una differenza significativa fra le due condizioni ($p < 0.001$), mentre per il gruppo LH le tracce sono pressoché sovrapponibili.

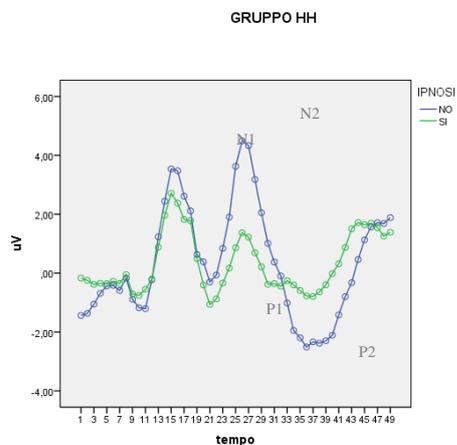


Fig. 18a. Media delle tracce agli stimoli rari in condizioni di ipnosi (verde) e pre-ipnosi (blu) negli HH.

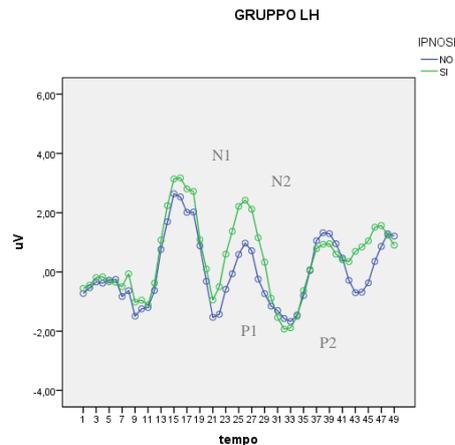


Fig. 18b. Media delle tracce agli stimoli rari in condizioni di ipnosi (verde) e pre-ipnosi (blu) negli LH.

Per documentare meglio il risultato è stata calcolata la latenza (Tab. II, Tab III) e le relative ampiezze (Tab. IV, Tab. V) dei picchi principali registrati, che abbiamo denominato, in accordo con la convenzione classica, N1, P1, N2, P2.

| PICCHI | CONDIZIONE | Media(msec) | Dev.Std. | N | Diff. | Dev.Std. - Diff. | p |
|--------|------------|-------------|----------|----|-------|------------------|----------|
| N1 | PRE | 156 | 13,49897 | | | | |
| | IPNOSI | 154 | 15,05545 | 10 | 2 | 14,7573 | 0,67831 |
| P1 | PRE | 209 | 14,49138 | | | | |
| | IPNOSI | 210 | 23,57023 | 10 | -1 | 13,7032 | 0,822655 |
| N2 | PRE | 268 | 22,0101 | | | | |
| | IPNOSI | 266 | 28,36273 | 10 | 2 | 16,19328 | 0,705201 |
| P2 | PRE | 340 | 31,26944 | | | | |
| | IPNOSI | 315 | 31,35815 | 10 | 25 | 38,65805 | 0,071184 |

Tab. II. Valori di latenza nelle due condizioni per i quattro picchi considerati nel gruppo HH.

| PICCHI | CONDIZIONE | Media (msec) | Dev.Std. | N | Diff. | Dev.Std. - Diff. | p |
|--------|------------|--------------|----------|----|-------|------------------|----------|
| N1 | PRE | 161 | 17,2884 | | | | |
| | IPNOSI | 181 | 34,14023 | 10 | -20 | 32,65986 | 0,084785 |
| P1 | PRE | 223 | 36,83296 | | | | |
| | IPNOSI | 231 | 39,28528 | 10 | -8 | 64,25643 | 0,702962 |
| N2 | PRE | 283 | 52,079 | | | | |
| | IPNOSI | 292 | 58,65151 | 10 | -9 | 96,43075 | 0,774583 |
| P2 | PRE | 343 | 63,95311 | | | | |
| | IPNOSI | 354 | 58,53774 | 10 | -11 | 80,33956 | 0,675223 |

Tab. III. Valori di latenza nelle due condizioni per i quattro picchi considerati nel gruppo LH.

Il T di Student per dati appaiati non ha dimostrato alcuna differenza significativa per quanto riguarda la latenza fra le due condizioni né in gruppo né nell'altro.

| PICCHI | CONDIZIONE | Media (μ V) | Dev.Std. | N | Diff. | Dev.Std. - Diff. | P |
|--------|------------|------------------|----------|----|-----------|------------------|----------|
| N1 | PRE | 4,183742 | 2,255303 | | | | |
| | IPNOSI | 3,207788 | 1,666895 | 10 | 0,975955 | 2,574741 | 0,261269 |
| P1 | PRE | -1,02151 | 2,534785 | | | | |
| | IPNOSI | -2,17631 | 2,519155 | 10 | 1,154797 | 3,169909 | 1,152017 |
| N2 | PRE | 5,658213 | 2,733831 | | | | |
| | IPNOSI | 2,970079 | 3,143254 | 10 | 2,688133 | 2,695963 | 0,011679 |
| P2 | PRE | -3,70299 | 2,187161 | | | | |
| | IPNOSI | -1,99157 | 2,580645 | 10 | -1,71142 | 2,838388 | 0,088929 |
| N1-P1 | PRE | 5,205255 | 2,062977 | | | | |
| | POST | 5,384097 | 2,889562 | 10 | -0,178842 | 2,671962 | 0,837087 |
| N2-P1 | PRE | 6,679725 | 2,315625 | | | | |
| | POST | 5,146389 | 2,371575 | 10 | 1,533336 | 0,821519 | 0,000228 |
| N2-P2 | PRE | 9,361199 | 3,732332 | | | | |
| | POST | 4,96165 | 2,681667 | 10 | 4,399548 | 4,140156 | 0,008384 |

Tab. IV. Valori di ampiezza nelle due condizioni sia rispetto alla linea di base (primi quattro valori) che rispetto picco-picco nel gruppo HH.

| PICCHI | CONDIZIONE | Media(μ V) | Dev.Std. | N | Diff. | Dev.Std. - Diff. | p |
|--------------|---------------|-----------------|----------|----|-----------|------------------|----------|
| N1 | PRE | 3,759634 | 2,741021 | | | | |
| | IPNOSI | 4,320905 | 2,281616 | 10 | -0,561272 | 1,476636 | 0,26004 |
| P1 | PRE | -3,19071 | 3,936196 | | | | |
| | IPNOSI | -2,45269 | 3,184015 | 10 | -0,738023 | 5,317394 | 0,671078 |
| N2 | PRE | 3,349287 | 3,050906 | | | | |
| | IPNOSI | 3,782296 | 2,810726 | 10 | -0,433009 | 3,909015 | 0,734178 |
| P2 | PRE | -4,24737 | 2,92627 | | | | |
| | IPNOSI | -3,59867 | 2,18851 | 10 | -0,648697 | 3,399797 | 0,561154 |
| N1-P1 | PRE | 6,950348 | 4,376353 | | | | |
| | IPNOSI | 6,773597 | 3,115994 | 10 | 0,176751 | 5,063628 | 0,914528 |
| N2-P1 | PRE | 6,540002 | 2,49045 | | | | |
| | IPNOSI | 6,234988 | 2,783808 | 10 | 0,305014 | 2,974421 | 0,753138 |
| N2-P2 | PRE | 7,596654 | 5,24649 | | | | |
| | IPNOSI | 7,380966 | 4,265857 | 10 | 0,215688 | 5,962936 | 0,911444 |

Tab. V. Valori di ampiezza nelle due condizioni sia rispetto alla linea di base (primi quattro valori) che rispetto picco-picco nel gruppo LH.

Per il gruppo HH, il T di Student per dati appaiati ha evidenziato una elevata significatività nell'ampiezza di N2 e dell'interpico N2-P1 e N2-P2 con valori della situazione di ipnosi inferiori rispetto alla situazione di non ipnosi (Tab IV). Quindi la differenza mostrata dall'analisi della varianza per misure ripetute è legata ad una diminuzione di ampiezza, ma non ad una diversa latenza dei picchi, che rimangono fondamentalmente sovrapponibili. Contrariamente a questo gruppo, negli LH non si evidenzia alcuna differenza significativa rispetto ai valori di ampiezza fra le due condizioni (Tab. V).

4.1.2. Seduta in bianco

Analogamente alla seduta di ipnosi, si è studiato l'andamento della risposta agli stimoli rari nelle due condizioni di pre e post della seduta in bianco.

Le figure di seguito riportate descrivono l'andamento della risposta agli stimoli rari nella prima registrazione della seduta in bianco (in blu) rispetto alla seconda registrazione (in verde) nel gruppo degli altamente (Fig. 19a) e degli scarsamente ipnotizzabili (Fig. 19b).

In entrambi i casi l'analisi della varianza non manifesta alcuna differenza significativa fra le due registrazioni in nessuno dei due gruppi.

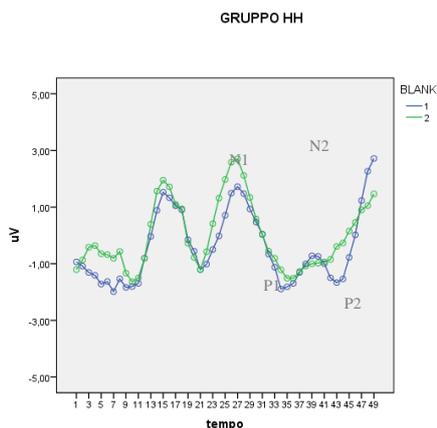


Fig. 19a. Media delle tracce agli stimoli rari in condizioni di rilassamento spontaneo pre (verde) e post (blu) negli HH.

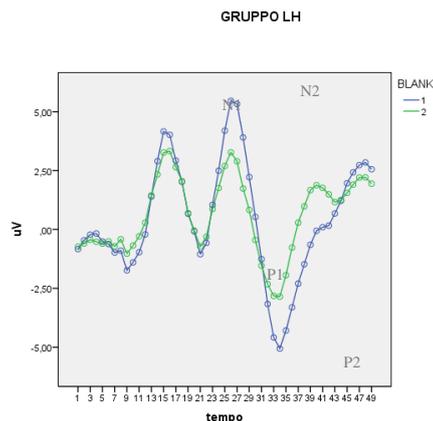


Fig. 19b. Media delle tracce agli stimoli rari in condizioni di rilassamento spontaneo pre (verde) e post (blu) negli LH.

I dati fin qui riportati, manifestano una marcata diminuzione in ampiezza nel gruppo HH in condizioni di ipnosi rispetto ad una condizione di non ipnosi ed una situazione sostanzialmente invariata nel gruppo LH. Questo ci porta a dire che esiste una differenza statisticamente significativa nel comportamento dei potenziali rari degli altamente ipnotizzabili rispetto agli scarsamente ipnotizzabili, nella situazione di pre-ipnosi rispetto all'ipnosi. In pratica usando i rari otteniamo le risposte che ipotizzavamo.

4.2. ANALISI DI SORGENTE (LORETA)

Per l'analisi di sorgente con LORETA sono stati considerati tutti i 19 canali di registrazione EEGgrafica nel tentativo di identificare quali fossero le aree che vengono attivate durante la condizione di ipnosi rispetto a quella di bianco.

È importante sottolineare che, sulla base dell'analisi della varianza precedentemente illustrata si è dimostrata l'esistenza di una differenza consistente nelle ampiezze di determinati picchi nella traccia degli stimoli rari (vedi figg. 18a-18b-19a-19b), ci siamo interessati nel considerare che cosa succeda a livello di attivazione in corrispondenza di quei picchi prendendo in considerazione l'intervallo di tempo attorno ai 280-290 msec, ove si era identificata la maggiore differenza di ampiezza fra i due tipi di condizione del gruppo HH rispetto al gruppo LH.

4.2.1. Sessione di ipnosi

Le seguenti figure dimostrano la differenza di attivazione fra la condizione pre-ipnosi e ipnosi delle aree corticali corrispondenti all'intervallo temporale di 280-290 msec nel gruppo HH (Fig. 20) e nel gruppo LH (Fig. 21).

È possibile concludere che, nella condizione di bianco, sia gli HH che gli LH NON mostrano differenze significative in pre-post.

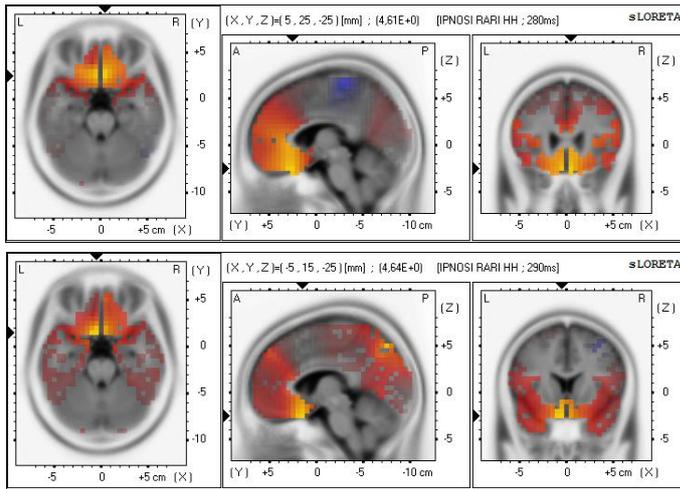


Fig. 20. Differenza di attivazione in corrispondenza di 280 e 290 msec. Il confronto è stato eseguito nella direzione NON IPNOSI →IPNOSI nel gruppo HH.

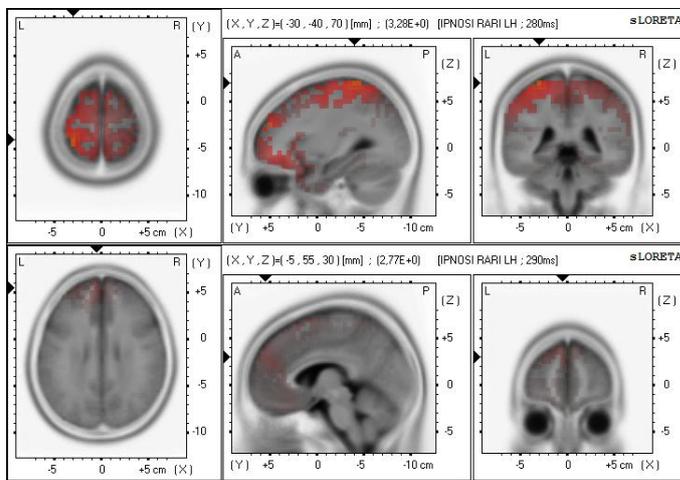


Fig. 21. Differenza di attivazione in corrispondenza di 280 e 290 msec. Il confronto è stato eseguito nella direzione NON IPNOSI →IPNOSI nel gruppo LH.

Per il gruppo HH, l'analisi della sorgente attorno a tale periodo mostra una diminuita attivazione dell'area 11 e dell'area 7 nella condizione di ipnosi. Tale differenza è vicina alla significatività ($p=0.12$). Nel gruppo LH invece non si evidenzia alcuna differenza significativa di attivazione fra la condizione pre-ipsosi ed ipnosi.

4.2.2. Sessione in bianco

Analogamente a quanto fatto per la condizione pre-ipsosi ed ipnosi, si è proceduto a studiare la situazione di bianco.

Come evidenziato nelle figure sottostanti, non si è riscontrata alcuna differenza significativa di attivazione né nel gruppo HH (fig. 22) né nel gruppo LH (fig. 23) rispetto alle due registrazioni.

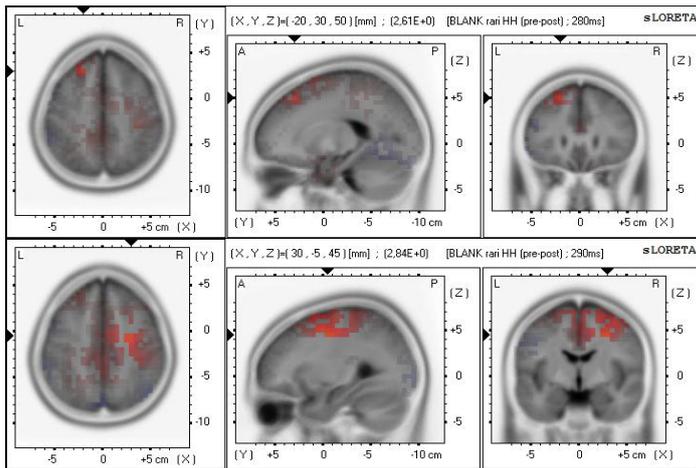


Fig. 22. Differenza di attivazione in corrispondenza di 280 e 290 msec. Il confronto è stato eseguito nella situazione di BLANK nel gruppo HH.

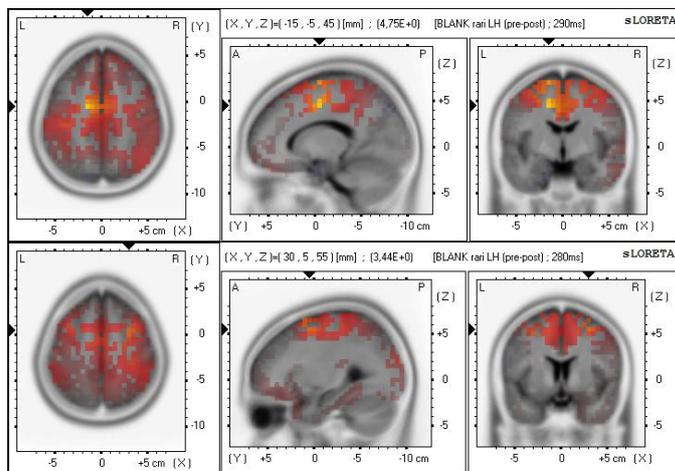


Fig. 23. Differenza di attivazione in corrispondenza di 280 e 290 msec. Il confronto è stato eseguito nella situazione di BLANK nel gruppo HH.

4.3. CONNETTIVITÀ (LORETA)

Utilizzando LORETA nel dominio della frequenza, abbiamo confrontato la connettività cerebrale in situazione di ipnosi e di non ipnosi rispetto ai due gruppi distinti (altamente e scarsamente ipnotizzabili). Per la scelta delle ROI abbiamo deciso di studiare il DMN, il circuito frontale e le aree che sono risultate attivate in maniera significativamente diversa nella situazione di non ipnosi ed ipnosi nel gruppo HH: l'area 11 e l'area 7.

4.3.1. Banda DELTA

Non si evidenzia alcun effetto statisticamente significativo. Inoltre i valori di connettività sono molto bassi (in media 0.075). Non si è pertanto ritenuto utile procedere oltre.

4.3.2. Banda THETA

Come illustrato nelle figure 24a e 24b, esiste un effetto tendente alla significatività ($p=0.09$) legato alla condizione e un effetto significativo nell'interazione ROI*ipnotizzabilità ($p=0.05$). I valori medi di connettività sono piuttosto bassi. È visibile la tendenza alla diminuzione dei valori di connettività durante la condizione di ipnosi, in maniera più evidente nel gruppo HH.

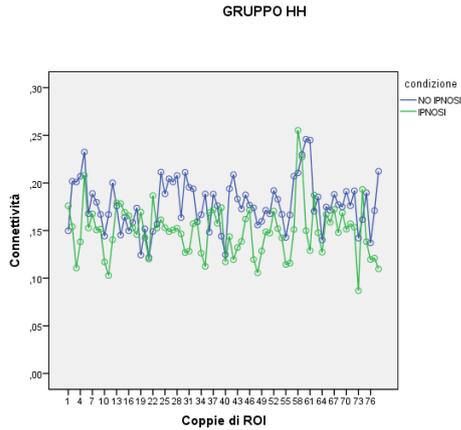


Fig. 24a. Valori di connettività nella banda theta per tutte le 78 coppie di ROI testate nel gruppo HH.

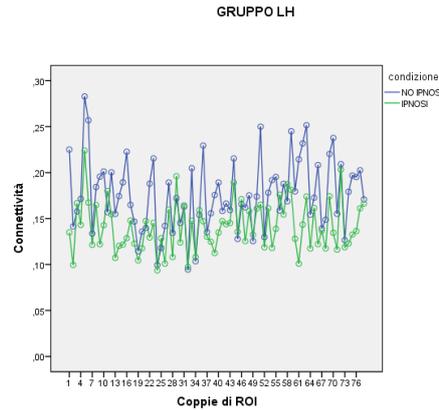


Fig. 24b. Valori di connettività nella banda theta per tutte le 78 coppie di ROI testate nel gruppo LH.

4.3.3. Banda ALFA 1

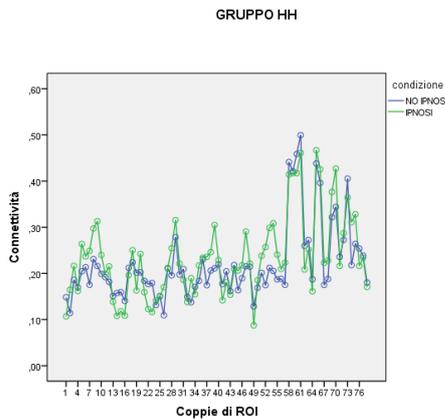


Fig. 25a. Valori di connettività nella banda alfa 1 per tutte le 78 coppie di ROI testate nel gruppo HH.

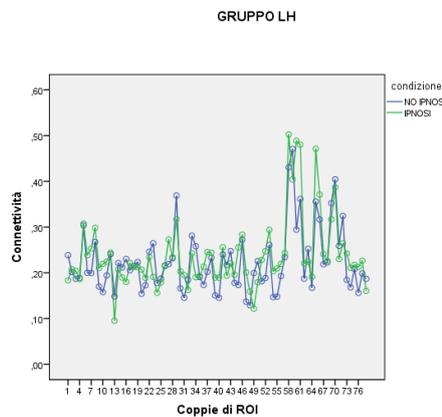


Fig. 25b. Valori di connettività nella banda alfa 1 per tutte le 78 coppie di ROI testate nel gruppo LH.

Come illustrato in figura 25a, si è studiata la differenza di segnale dell'EEG nella banda Alfa 1 confrontando la condizione ipnosi e non ipnosi negli altamente ipnotizzabili. Non si è riscontrato alcun effetto né legato alla condizione ($p=0.47$), né all'interazione ROI*ipnotizzabilità ($p=0.14$), né ROI*ipnotizzabilità*condizione ($p=0.92$). Analogamente nessuna differenza significativa è stata trovata per il gruppo LH (fig. 25b).

4.3.4. Banda ALFA 2

Per questa banda, esiste un effetto significativo legato alla condizione ($p=0.038$), nell'interazione ROI*condizione ($p<0.001$), ma non nell'interazione condizione*gruppo (LH → HH). In sostanza, alcune coppie di ROI si comportano in maniera significativamente diversa nelle due condizioni (ipnosi vs. non ipnosi) ma non in maniera diversa nei due gruppi (figg. 26a-26b).

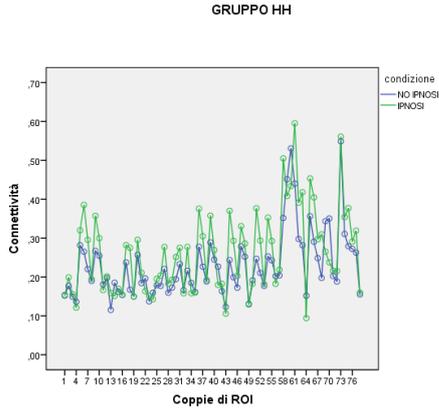


Fig. 26a. Valori di connettività nella banda alfa 2 per tutte le 78 coppie di ROI testate nel gruppo HH.

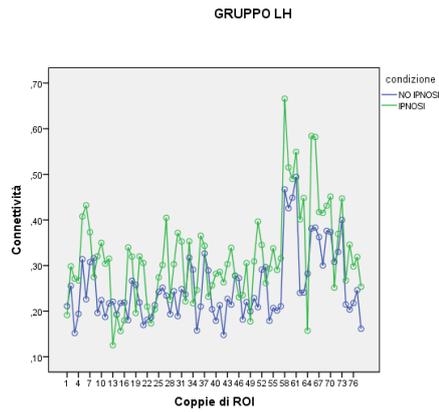


Fig.26b. Valori di connettività nella banda alfa 2 per tutte le 78 coppie di ROI testate nel gruppo LH.

4.3.5. Banda BETA 1

Si evidenzia una significatività nell'interazione condizione*ROI*ipnotizzabilità ($p=0.002$). In sostanza si evidenzia una maggiore connettività nel gruppo HH (fig. 27a) rispetto al gruppo LH (fig. 27b) nella condizione di ipnosi.

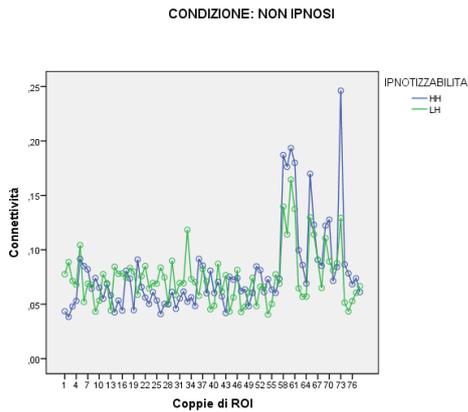


Fig.27a. Valori di connettività nella banda beta 1 per tutte le 78 coppie di ROI testate per ambedue i gruppi nella condizione di ipnosi.

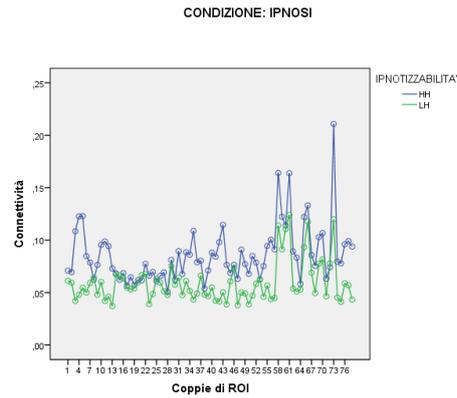


Fig.27b. Valori di connettività nella banda beta 1 per tutte le 78 coppie di ROI testate per ambedue i gruppi nella condizione di ipnosi.

5. DISCUSSIONE

Il punto focale dell'ipnosi è costituito dall'assorbimento e dalla focalizzazione dell'attenzione su un'idea e costituisce una modalità di funzionamento dinamico caratterizzato dall'abilità del soggetto ad orientare rappresentazioni mentali ed a realizzare ideoplasie. Alla fine dello scorso secolo l'ipnosi è stata largamente interpretata come un processo complesso che porta ad un'inibizione frontale (Gruzelier, 1998) e, per questo, si è deciso di esplorare la possibilità di indurre, tramite suggestione ipnotica, un deficit attentivo nei confronti degli stimoli uditivi. La MMN, quale potenziale automatico generato da processi preconsoci di rilevamento della diversità del suono e costituendo una componente indipendente dall'attenzione, è apparsa appropriata allo scopo, dal momento che lo *switch* di attenzione preconsocia che porta alla risposta di orientamento può coinvolgere le aree frontali, provocando una attenuazione della sua ampiezza frontale (Alho, 2007).

5.1. MMN E DIFFERENTI TASKS IPNOTICI

Ad oggi, tre sono gli studi che hanno investigato gli effetti dell'ipnosi sulla MMN: nonostante l'apparente discordanza dei dati, i lavori di seguito riportati suggeriscono che essa, in qualche modo, sia in grado di coinvolgere un diverso *setting* di aree e circuiti, accordato a specifici *tasks* e precise suggestioni ipnotiche. Il primo studio proposto è un *case report* di un musicista altamente ipnotizzabile sottoposto ad ipnosi di tipo neutro istruito a concentrarsi in un video muto: i risultati dimostrarono un aumento in ampiezza della MMN che contraddiceva le iniziali ipotesi di inibizione frontale (Kallio *et al.*, 1999). Il secondo studio di Jamieson, mediante l'uso di un protocollo di rilassamento con compito distrattivo, registrò un incremento della MMN negli altamente ipnotizzabili suggerendo una facilitazione dei processi MMN frontali che probabilmente riflette l'allocazione delle risorse attenzionali (Jamieson, 2007). Infine lo studio pilota di Facco, su cui si è basato anche il nostro studio e che prevedeva l'utilizzo di uno specifico protocollo ipnotico di amusia per il ritmo, rilevò una riduzione significativa dell'ampiezza della MMN, suggerendo oltretutto una possibile deattivazione di alcune aree cerebrali (Facco *et al.*, 2014). La diversità dei risultati ottenuti in letteratura potrebbe esser ascritta alle differenti istruzioni ipnotiche somministrate per cui nei primi due casi, trattandosi di semplice rilassamento, comportano un aumento dell'ampiezza del potenziale, mentre nel terzo caso, in una situazione di induzione specifica di amusia, ne provocano una riduzione.

5.2. GRADO DI PROFONDITÀ IPNOTICA, DEATTIVAZIONE DEL DMN E PRECUNEO

Dai dati di seguito riportati emerge una tendenza alla deattivazione o alla riduzione della connettività nel DMN associata alla focalizzazione dell'attenzione, alla profondità ipnotica, alla riduzione del pensiero spontaneo e ad una accentuazione dei circuiti attentivi dorsali e della rete della salienza.

Le aree cerebrali più importanti coinvolte nei meccanismi di generazione del potenziale ed in attività cerebrali, rilevanti ai fini della discussione, sono il precuneo e la corteccia cingolata posteriore, appartenente al DMN. Per quanto riguarda il precuneo è importante ricordare il suo ruolo chiave nei processi di autoriflessione; è una delle regioni più attive del DMN in condizione di riposo, mentre si deattiva in condizioni quali il sonno, lo stato vegetativo, l'anestesia generale e nei disturbi psichiatrici maggiori associati ad una alterazione della coscienza (Cavanna, 2007). Demetzi e collaboratori hanno studiato il DMN in ipnosi neutra riscontrando una diminuzione della connettività fronto-parietale laterale e un aumento dell'attivazione delle aree appartenenti al circuito stesso (Demetzi *et al.*, 2011). In disaccordo con questi dati, lo studio di McGeown riportò una riduzione di attività della parte anteriore del DMN nei soggetti HH probabilmente giustificato dalle diverse condizioni di controllo caratterizzate in quest'ultimo da fissazione ad occhi aperti (McGeown *et al.*, 2009). Deeley, in proposito, testò la relazione tra profondità dell'ipnosi, attività dei circuiti attentivi prefrontali e di quelli del DMN (Deeley *et al.*, 2013): l'ipnosi portò ad un aumento della sensazione di rilassamento ed una diminuzione della distrazione e del pensiero spontaneo con riduzione di attività di ACC, PCC, IFG durante visualizzazione passiva di immagini e aumento nella prefrontale laterale (legata all'attenzione). Lipari impiegò l'ipnosi neutra per studiare il DMN ed eventuali modificazioni di connettività di altre aree cerebrali mostrando una attivazione della parte posteriore del circuito e diminuzione dell'anteriore (Lipari *et al.*, 2012). Infine, uno studio sull'induzione di paralisi ipnotica ha dimostrato un aumento della connettività del precuneo con la corteccia prefrontale e la parte dorsale del DMN (Pyka *et al.*, 2011) suggerendo che la fenomenologia ipnotica abbia un ruolo nella modificazione della percezione sensoriale cognitiva.

5.3. IPNOSI E OFG

La corteccia orbito-frontale è un'area del lobo frontale implicata nell'elaborazione della componente emotiva nella parte prosodica del linguaggio e nella risoluzione dei conflitti. Sottoponendo un gruppo di musicisti ad ipnosi neutra, Fauvel osservò un aumento della connessione del PCC con l'OFG. Nel nostro studio, caratterizzato da amusia, ci si aspetta esattamente il contrario (Fauvel *et al.*, 2014).

5.4. IPNOSI ED INIBIZIONE FRONTALE

In accordo con il modello neurofisiologico ipnotico è possibile associare la componente di rilassamento dell'ipnosi ad una inibizione delle funzioni frontali.

Per ciò che concerne la connettività, quindi la comunicazione tra aree, si riporti il lavoro di Egner in cui nel passaggio da veglia ad ipnosi si assiste ad una diminuzione della banda *gamma* negli HH e alla concomitante attivazione della ACC con disfunzione delle

corteccie frontali mediale e laterale (Egner *et al.*, 2005). Kaiser in un lavoro non pubblicato dimostra una diminuita coerenza della banda *alpha* in prefrontale sinistro in un soggetto HH in ipnosi portando a dire che l'ipnosi sia espressione dell'inibizione delle funzioni frontali. In accordo, anche il lavoro di Lipari precedentemente citato testimonia una diminuzione del ritmo *alpha*. White in risposta ad una ipnosi di tipo neutro registrò un aumento della banda *beta*, una situazione invariata per la banda *theta* e una ridotta connettività nelle regioni frontali sinistre. Questo suggerisce che la dissociazione proposta non sia generalizzata alle sole aree frontali di sinistra ma implichi la connettività mediale e laterale, supportando in tal modo i lavori precedenti (White *et al.*, 2009).

5.5. IL NOSTRO STUDIO

Dal nostro studio emerge che il protocollo ipnotico adottato (suggerimento di amusia per il ritmo) induca le seguenti modificazioni neurofisiologiche: a) riduzione significativa della risposta agli stimoli rari in condizioni di ipnosi nell'arco 270-300 msec nei soli soggetti HH; b) nello stesso arco temporale, nella condizione di ipnosi, diminuita attivazione delle aree 11 e 7, che si colloca vicino ai limiti di significatività, ancora una volta nel solo gruppo HH; c) in riferimento ai modelli di DMN, implicato in diverse situazioni di coscienza, del FN, coinvolto nella genesi di molti potenziali cognitivi, ed delle due aree che han mostrato un diverso comportamento nel gruppo HH, si assiste nell'analisi per bande di frequenza, ad un aumento della connettività *alpha 2* coinvolgente le seguenti ROI: ACC, PCC, rMFG, IMFG, IPC, rPC, IOFG, rSFG, ISFG, rIPL, IIPL.

Per quanto riguarda la MMN si conferma il risultato ottenuto nel precedente studio, di diminuzione dell'ampiezza in condizioni di suggestione ipnotica specifica, in relazione al livello di ipnotizzabilità e ciò permette di dire che l'ipnosi, quale tecnica in grado di manipolare l'attenzione, consente regolazioni di funzioni preattentive inconsce, modulando il controllo attenzionale supervisore. È importante sottolineare come i nostri dati non abbiano riportato in nessun caso, una modificazione della latenza: si potrebbe ipotizzare quindi che con l'ipnosi non si vada ad interferire sui meccanismi che si stanno instaurando durante una specifica attività, bloccandola, ma li si vada semplicemente a modulare; l'ipnosi quindi non provocherebbe nulla a livello di pericolosità ma agirebbe soltanto attenuando dei meccanismi di riconoscimento, di percezione del dolore, tramite l'inattivazione di alcune aree che vi partecipano alla generazione. La diminuzione di ampiezza sembrerebbe inoltre congrua con la deattivazione del precuneo e dell'OFG, evidenziata dall'analisi di sorgente, in un quadro di inibizione delle funzioni frontali.

I dati in funzione del tempo, trovano parziale riscontro anche nel dominio della frequenza nell'analisi del segnale: è emerso infatti un significativo aumento della connettività nella banda *alpha 2* in cui sono state identificate tredici ROI essenziali tra cui emergono anche l'area 11 e 7. Si ritiene opportuno rimarcare come le aree ritenute rilevanti nell'analisi di

connettività non siano specifiche per il solo gruppo HH, ma siano legate unicamente alla condizione di ipnosi in confronto al controllo in bianco. Si ipotizza che l'aumento di connettività per questa banda sia il linea con la richiesta di inibizione delle funzioni frontali richiesta dall'ipnosi che trova estrinsecazione nel gruppo HH (portando ad una riduzione dell'ampiezza del potenziale), mentre trova solo parziale riscontro negli LH, che evidentemente non sono completamente in grado di modulare le proprie funzioni attentive. A questo proposito è utile sottolineare come altri autori (Egner 2005, 2009) abbiano invece riportato una riduzione della connettività. Una possibile spiegazione di queste differenze è da ricercare nel fatto che l'ipnosi non è una condizione monomorfa, ma al contrario è costituita da attività molto diverse in funzione del compito ipnotico adottato, elemento che differenzia notevolmente l'ipnosi di questo studio da quella degli articoli citati. Infatti, essi adottavano un'induzione ipnotica in realtà virtuale, in cui erano somministrate sia le istruzioni specifiche di induzione sia stimoli visivi e uditivi (es. rumore della corrente di un fiume e paesaggi campestri) che impegnavano i soggetti in un'attività immaginativa polimodale; al contrario il protocollo da noi adottato aveva l'obiettivo di portare il soggetto ad un profondo assorbimento neutro in cui doveva realizzarsi un *neglect* per la durata degli stimoli uditivo, rendendo lecita l'ipotesi di una coerenza di fondo dei risultati opposti ottenuti nel nostro studio rispetto al lavoro di Egner. Se andiamo ad osservare con un modellino anatomico, le interazioni fra le aree rilevanti per questa banda, abbiamo una maggiore evidenza di quanto riportato finora: tutti e due i gruppi infatti, mostrano una sostanziale attivazione del DMN (identificato da PCC, ACC, rIPL ed lIPL) in senso postero-anteriore e una sua connessione con varie altre cerebrali sia del FN (IMFG ed IOFG) sia col precuneo (Fig. 12).

Si ipotizza a questo punto che l'ipnosi induca un'interferenza di circuiti estrinsecata dal dialogo fra i vari modelli. È interessante notare come il circuito frontale sia coinvolto solamente per la sua porzione di destra: ciò sembrerebbe congruo con la condizione ipnotica per ciò si assiste ad una sospensione momentanea e reversibile dei meccanismi cognitivi superiori e critici dell'emisfero di sinistra per permettere all'emisfero di destra di accettare suggestioni o a vivere immagini con intensità e percezioni reali.

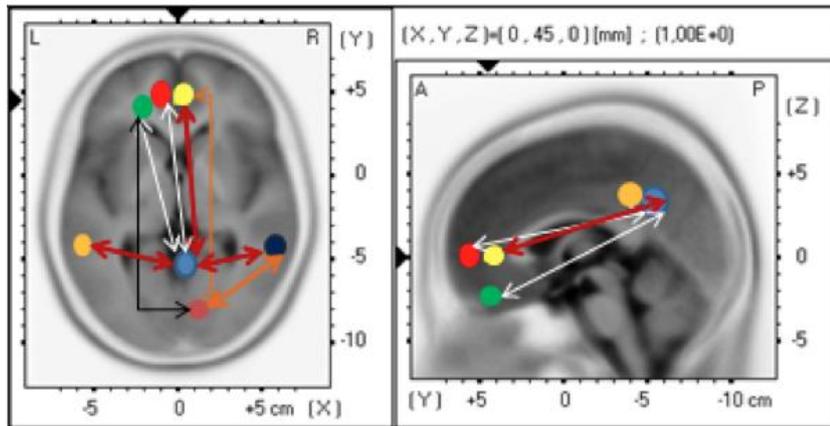


Fig. 12: Modellino dell'interazione tra diverse aree cerebrali. In giallo ACC, in azzurro PCC, in rosso LMFG, in viola rPC, in verde lOFG, in arancio lIPL, in blu rIPL; la freccia rossa indica il circuito del DMN, la freccia arancio la relazione tra DMN e precuneo, la freccia nera il link specifico tra OFG e precuneo e la freccia bianca la relazione DMN e FN.

Rimane da chiarire se questa attivazione sia una deattivazione in senso stretto o un aumento di inibizione e rimane poco chiaro il perché la diversa connettività si sia estrinsecata solamente in riferimento alla condizione (ipnosi/non ipnosi) e non rispetto al grado di suscettibilità ipnotica. Infine si sottolinea che non è stato preso in ulteriore considerazione la banda *theta* i valori di connettività risultavano piuttosto bassi (dell'ordine di 0.15): per non scendere in risultati non affidabili non ci siamo addentrati oltre e non abbiamo azzardato ipotesi a riguardo, limitandoci semplicemente ad evidenziare una tendenza opposta di questa banda in confronto all'*alpha 2*.

6. CONCLUSIONI

Non è facile dare una spiegazione della complessa serie di effetti dell'ipnosi. La variazione di connettività del nostro studio, coinvolgente alcune delle tredici aree considerate, può suggerire la possibilità di modificare in maniera consistente e/o far dialogare le diverse componenti appartenenti al DMN e al FN tramite l'ipnosi. Nel nostro caso si potrebbe ipotizzare che il compito ipnotico di *neglect* uditivo abbia portato a modificare lo scambio di informazioni tra il precuneo e il *Default Mode Network* e tramite questo si sia potuta creare un'interferenza con la ACC (coinvolta nella risoluzione delle incongruenze e nei processi attentivi) e con l'OFG (implicata nell'elaborazione degli stimoli uditivi e negli aspetti emotivi connessi con la percezione dei suoni- Fauvel *et al.*, 2013). Si può postulare che un compito ipnotico opposto, ovvero di aumentata attenzione agli stimoli uditivi sia nelle sue componenti ritmiche che melodiche possa modificare questi circuiti e la loro attivazione in maniera contraria, ma il problema è molto complesso e potrà essere oggetto di ulteriori studi futuri. Certo è che l'ipnosi si sta dimostrando sempre più un processo attivo in grado di aumentare il controllo dei processi mentali e uno strumento in grado di creare un potenziamento delle capacità del soggetto, come per esempio di ristrutturare problemi e controllare il dolore. Queste capacità stravolgono quanto si è andato sostenendo per due secoli sull'ipnosi e suggeriscono una importante sovrapposizione tra ipnosi e meditazione orientale (Facco, 2014). Gli effetti dell'ipnosi sulle aree cerebrali sono ampi e solo in parte chiariti: il nostro studio conferma come con adeguate istruzioni di amusia per il ritmo, i soggetti HH siano in grado di modificare intenzionalmente aree cerebrali e circuiti del tutto inconsci, riducendo significativamente la MMN in risposta agli stimoli rari, e con conseguenti importanti risvolti sull'attività del DMN, FN e circuito della salienza.

È possibile concludere che i punti di forza del nostro studio si basino sulla multimodalità considerata che ci ha permesso di studiare il fenomeno ipnotico e le sue implicazioni nel dominio del tempo, andando a vedere quali aree cerebrali si attivano, e nel dominio della frequenza, cercando di capire se e con quale forza queste stesse aree comunicano tra loro. Un limite del nostro studio, invece, è sicuramente la numerosità campionaria: il numero di soggetti reclutati infatti non è risultato sufficiente per poter sviscerare in tutte le sue componenti un fenomeno tanto complesso quale è l'ipnosi che richiede una copiosità più consistente. Le aree implicate in questi processi risultano alquanto raffinate dal punto di vista del volume (infatti non si attiva tutta l'area cerebrale considerata, bensì solo una piccola parte) e la risoluzione tridimensionale risulta limitata dal numero di elettrodi: per ovviare a questo problema, si consiglia in ulteriori studi futuri, un montaggio a più canali per consentire una migliore raffinatezza in modo tale da permettere l'identificazione di aree più specifiche per la funzione che stiamo esaminando.

7. BIBLIOGRAFIA

Arnott SR, Alain C, (2002). *Effects of perceptual context on event-related brain potentials during auditory spatial attention*. *Psychophysiology*;39(5):625-32.

Atienza M. e Cantero JL, (2001). *Complex sound processing during human REM sleep by recovering information from long-term memory as revealed by mismatch negativity (MMN)*. *Brain Research*; 901(1-2):151-160.

Atienza M, Cantero JL, Dominguez-Marin E, (2002). *Mismatch negativity (MMN): an objective measure of sensory and long-lasting memories during sleep*. *International Journal of Psychophysiology*; 46(3):215-225.

Barabasz A, Lonsdale C, (1983). *Effects of hypnosis on P300 olfactory-evoked potential amplitude*. *Journal of Abnormal Psychology*; 92(4): 520-523.

Barabasz A, Barabasz F, Jensen S, Calvin S, Trevisan M, Warner D, (1999). *Cortical event-related potentials show the structure of hypnotic suggestions is crucial*. *Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*; 47(1): 5-22.

Bauch T, Kathmann N, Moller HJ, Hegerl U, (1997). *Dipole Localization and Test-Retest Reliability of Frequency and Duration Mismatch Negativity. Generator Processes*. *Brain Topography*, Volume 10, Number 1.

Berger H, (1929). *Über das Elektrenkephalogram des Menschen*. *Arch Psychiatric*; 97.527-570.

Boveroux P, Bonhomme V, Kirsch M, Noirhomme Q, Ledoux D, Hans G, Laureys S, Luxen A, Brichant JF, (2009). *Contribution of functional neuroimaging studies to the understanding of the mechanisms of general anesthesia*. *Rev Med Liege*.

Buckner R, Andrews-Hanna Jessica R, Shacter Daniel , (2008). *The Brain's Default Network: Anatomy, Function, and Relevance to Disease*. New York Academy of Sciences.

Buckner R, Andrews A, Schacter D, (2005). *The Brain's Default Network: Anatomy, Function, and Relevance to Disease*. Department of Psychology, Harvard University, Cambridge, Massachusetts, USA.

Butler S, Glass A, (1974). *Asymmetries in the electroencephalogram associated with cerebral dominance*. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*; 36(5): 481-491.

Canuet L, Ishii R, D. Roberto, Pascual-Marqui, Iwase M, Kurimoto R, Aoki Y, Ikeda S, Takahashi H, Nakahachi T, Takeda M, (2011). *Resting-State EEG Source Localization and Functional Connectivity in Schizophrenia-Like Psychosis of Epilepsy*. Natasha M. Maurits, University Medical Center Groningen UMCG, The Netherlands.

Casiglia E, Facco E, Giacomello M, (in pubblicazione ottobre 2015). *Trattato Italiano di Ipnosi e altre modificazioni di coscienza*. CLEUP, Padova.

Casiglia E, Mazza A, Ginocchio G, Onesto C, Pessina AC, Rossi A, Cavatton G, Marotti A, (1997). *Hemodynamics following real and hypnosis-simulated phlebotomy*. American Journal of Clinicalhypnosis; 40(1):368-375.

Casiglia E, Rossi A, Tikhonoff V, Scarpa R, Tibaldeshi G, Giacomello M, Canna P, Schiavon L, Rizzato A, Lapenta AM, (2006). *Local and systemic vasodilatation following hypnotic suggestion of warm tub bathing*. International Journal of Psychophysiology; 62 (1): 60-65.

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, (2010). *Neurophysiological correlates of post-hypnotic alexia: a controlled study with Stroop test*. American Journal of Clinical Hypnosis; 52(3): 219-233.

Cavanna A, (2007). *The precuneus and consciousness*. CNS Spectrl;12(7):545-552.

Chiappa H, (1997). *Evoked potential in clinical medicine*. Terza edizione.

Croft RJ, Williams JD, Haenschel C, Gruzelier JD, (2002). *Pain perception, hypnosis and 40hz oscillations*. International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis; 46:101-108.

Davis PA, (1939). *Effects of acoustic stimuli on the waking human brain*. Journal of Neurophysiology; 2: 494-499.

Dawson GD, (1954). *A summation technique for the detection of small evoked potentials*. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. 6(1): 65-84.

De Benedittis G, Sironi VA, (1988). *Arousal effects of electrical deep brain stimulation in hypnosis*. International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis; 36(2):96-106.

Deeley Q, Walsh E, Oakley DA, Bell V, Koppel C, Mehta MA, Halligan PW, (2013). *Using hypnotic suggestion to model loss of control and awareness of movements: an exploratory FMRI study*. PLoS One;8(10):e78324.

Demertzi A, Soddu A, Faymonville ME, Bahri MA, Gosseries O, Vanhaudenhuyse A, Phillips C, Maquet P, Noirhomme Q, Luxen A, Laureys S, (2011). *Hypnotic modulation of resting state fMRI default mode and extrinsic network connectivity*. Prog Brain Res;193:309-22.

Derbyshire SW, Vogt BA, Jones AK, (1998). *Pain and Stroop interferenze tasks activate separate processing modules in anterior cingulate cortex*. Experimental Brain Research; 118 (1):52-60.

Derbyshire SW, Whalley MG, Stenger VA, Oakley DA, (2004). *Cerebral activation during hypnotically induced and imagined pain*. Neuroimage; 23(1):329-401.

- Dietrich A, (2003). *Functional neuroanatomy of altered states of consciousness: the transient hypofrontality hypothesis*. *Consciousness and Cognition*; 12: 231-256.
- Di Pietro M, Laganaro M, Leemann B, Schnider A, (2004). *Receptive amusia: temporal auditory processing deficit in a professional musician following a left temporo-parietal lesion*. *Neuropsychologia*; 42:868-877.
- Diveny PL, Robinson AJ, (1989). *Nonlinguistic auditory capabilities in aphasia*; 37:290-326.
- Donchin E, (1981). *Surprise!....Surprise?*. *Psychophysiology* 18: 493-513.
- Egner T, Jamieson G, Gruzelier J, (2005). *Hypnosis decouples cognitive control from conflict monitoring processes of the frontal lobe*. *Neuroimage*; 27:969-978.
- Ehrle N, Samson S, Baulac M, (2001). *Processing of rapid auditory information in epileptic patients with left temporal lobe damage*. *Neuropsychologia*; 39: 525-531.
- Erickson MH, (1939). *An experimental investigation on the possible antisocial use of hypnosis*. *Psychiatry*; n.2.
- Escera C, Yago E, Dolores PM, Grau C, (2002). *An electrophysiological and behavioural investigation of involuntary attention towards auditory frequency, duration and intensity changes*. *Cognitive Brain Research*; 14:325-332.
- Facco E, Ermani M, Rampazzo P, Tikhonoff V, Saladini M, Zanette G, Casiglia E, Spiegel D, (2014). *Top-down regulation of left temporal cortex by hypnotic amusia for rhythm: a pilot study on mismatch negativity*. *Int J Clin Exp Hypn.*; 62(2):129-44.
- Facco E, (2014). *Meditazione ed ipnosi. Tra neuroscienze, filosofia e pregiudizio*. Altravista, Lungavilla, PV.
- Facco E, Agrillo C, (2012). *Near-death experiences between science and prejudice*. *Frontiers in Human Neuroscience*.
- Facco E, (2005). *Myofascial pain mimicking radicular pain*.
- Fauvel B, Groussard M, Chételat G, Fouquet M, Landeau B, Eustache B, Desgranges B, Platel H, (2013). *Morphological brain plasticity induced by musical expertise is accompanied by modulation of functional connectivity at rest*. *NeuroImage* 90 (2014) 179–188.
- Faymonville ME, Boly M, Laureys S, (2006). *Functional neuroanatomy of the hypnotic state*. *Journal of Physiology, Paris*; 99(4-6):463-469.
- Faymonville M, Roedinger L, Del Fiore G, Delguedre C, Phillips C, Lamy M, Luxen A, Maquet P, Laureys S, (2003). *Increased cerebral functional connectivity underlying the antinociceptive effects of hypnosis*. *Cognitive Brain Research*; 17(2): 255-262.
- Friederici AD, (2002). *Towards a neural basis of auditory sentence processing*. *Trends Cogn Sci*;6(2):78-84.

Friesen L, Picton TW (2009). *A method for removing cochlear implant artifact*. *Hear Res* 259: 95-106.

Fromm E, Nash MR, (1997). *Psychoanalysis and Hypnosis*. Madison: International Universities Press, Inc.

Giard MH, Perrin F, Pernier J, Bouchet P, (1990). *Brain generators implicated in the processing of auditory stimulus deviance: a topographic event-related potential study*. *Psychophysiology*; 27(6):627-640.

Giard MH, Lavikainen J, Reinikainen K, Perrin F, Bertrand O, Thévenet M, Pernier J, Näätänen R, (1995). *Separate representation of stimulus frequency, intensity and duration in auditory sensory memory*. *Journal of Cognitive Neuroscience*; 7:133-143.

Gilley PM, Sharma A, Dorman M, Finley CC, Panch AS, Martin K, (2006). *Minimization of cochlear implant stimulus artifact in cortical auditory evoked potentials*. *Clinical Neurophysiology* 117: 1772–1782.

Graffin NF, Ray WJ, Lundy R, (1995). *EEG concomitants of hypnosis and hypnotic susceptibility*. *Journal of Abnormal Psychology*; 104:123-131.

Granit R, (1977). *The purposive brain*. Cambridge, MA: MIT Press.

Granone F, (1989). *Trattato di ipnosi*. UTET, Torino.

Greicius Michael D., Krasnow Ben, Reiss Allan L. and Menon Vinod, (2002). *Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis*. Edited by Marcus E. Raichle, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO.

Gruzelier J, Gray M, Horn P, (2002). *The involvement of frontally modulated attention in hypnosis and hypnotic susceptibility: cortical evoked potential evidence*. *Contemporary Hypnosis*; 19:179-189.

Gruzelier J, (1998). *A working model of the neurophysiology of hypnosis: a review of the evidence*. *Contemporary Hypnosis*; 15: 3-21.

Gusnard D, (2005). *Being a self: considerations from functional imaging*. *Conscious Cogn*.

Hagoort P, (2003). *How the brain solves the binding problem for language: a neurocomputational model of syntactic processing*. *Neuroimage*; 1:S18-29.

Halgren E, Baudena P, Clarke JM, (1995). *Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli*. *Electroencephalograph and Clinical Neurophysiology*; 94(3):191-264.

Haxby J, Horwitz B, Ungerleider L, Maisog J, Cheryl L, (1994). *The functional organization of human extrastriate cortex: a PET-rCBF study of selective attention to*

faces and locations. Section on Functional Brain Imaging, Laboratory of Psychology and Psychopathology, National Institute of Mental Health

Hillyard SA, Picton TW, Regan D, (1978). *Sensation, perception and attention: analysis using ERPs*. In Callaway E, Tueting P, Koslow H, Event-related brain potentials in man, New York Academic Press.

Hofbauer RK, Rainville P, Duncan GH, Bushnell MC, (2001). *Cortical Representation of the Sensory Dimension of pain*. Journal of Neurophysiology;86:402-411.

Horton JE, Crawford HJ, Harrington G, Hunter-Downs J, (2004). *Increased anterior corpus callosum size associated with hypnotizability and the ability to control pain*. Brain; 127:1741-1747.

Jamieson GA, Dwivedi P, Gruzelier JH, (2005). *Changes in mismatch negativity across pre-hypnosis, hypnosis and post-hypnosis conditions distinguish high from low hypnotic susceptibility groups*. Brain Research Bulletin; 67:298-303.

Jääskeläinen IP, Ahveninen J, Bonmassar G, Dale AM, Ilmoniemi RJ, Levänen S, Lin FH, May P, Melcher J, Stufflebeam S, Tiitinen H, Belliveau JW, (2004). *Human posterior auditory cortex gates novel sounds to consciousness*. Proceeding of National Academy of Sciences of the USA; 101(17):6809-6814.

Javitt DC, , Grochowski S, Shelley AM, Ritter W. (1998). *Impaired mismatch negativity (MMN) generation in schizophrenia as a function of stimulus deviance, probability, and interstimulus/interdeviant interval*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol;108(2):143-53.

Jensen S, Barabasz A, Barabasz M, Warner D, (2001). *EEG P300 event-related markers of hypnosis*. American Journal of Clinical Hypnosis; 44(2): 127-139.

Jutai J, Gruzelier J, Golds J, Thomas M, (1993). *Bilateral auditory-evoked potentials in conditions of hypnosis and focused attention*. International Journal Psychophysiology; 15(2): 167-176.

Kaan E, (2000). *Lexical memory*. Trends Cogn Sci.

Kallio S, Revonsou A, Lauerma H, Hämäläinen H, Lang H, (1999). *The MMN amplitude increases in hypnosis: a case study*. Neuroreport; 10:3579-3582.

Kathmann N, Frodl-Bauch T, Hegerl U,(1998). *Stability of the mismatch negativity under different stimulus and attention conditions*. Psychiatric Hospital, University of Munich, Munich, Germany.

Kidner D, (1993). *Experimentation in hypnosis: towards an adequate methodology*. Clinical Research Methodology for Complementary Therapies, Lewith GT, Aldridge D.

Kirsh I, Lynn SJ, (1998). *Dissociation theories of hypnosis*. Psychological Bulletin; 123:100-115.

Kutas M, Hillyard SA, (1980). *Reading between the lines: event-related brain potentials during natural sentence processing*. Brain Lang;11(2):354-873.

Lipari S, Baglio F, Griffanti L, Mendozzi L, Garegnani M, Motta A, Cecconi P, Pugnetti L, (2012). *Altered and asymmetric default mode network activity in a "hypnotic virtuoso": an fMRI and EEG study*. Conscious Cogn;21(1):393-400.

Llinás R, Sugimori M, Silver RB, (1994). *Localization of calcium concentration microdomains at the active zone in the squid giant synapse*. Adv Second Messenger Phosphoprotein Res;29:133-7.

Luck SJ, (2005). *An introduction to the event-related potential technique*. Cambridge, MA: MIT Press.

Maquet P, Faymonville ME, Degueldre C, Delfiore G, Franck G, Luxen A, Lamy M, (1999). *Functional neuroanatomy of hypnotic state*. Biological Psychiatry; 45(3):327-333.

Mavlov L, (1980). *Amusia due to rhythm agnosia in a musician with left hemisphere damage: a non-auditory supramodal defect*. Cortex; 16:331-8.

McGeown WJ, Mazzoni G, Venneri A, Kirsch I, (2009). *Hypnotic induction decreases anterior default mode activity*. Conscious Cogn;18(4):848-855.

Mecarelli O, (2009). *Manuale Teorico-Pratico di Elettroencefalografia*. Dipartimento di Scienze Neurologiche, Sapienza Università di Roma, Policlinico Umberto I.

Milner W, Trippe R, Friedrich M, Ozcan M, Weiss T, (1999). *Cortical mechanism of hypnotic pain control*. Psychophysiology; 47:66-122.

Milz P, Faber PL, Pascual-Marqui R, Lehmann D, (2010). *Intracerebral Functional (LORETA) Connectivity during attention to bodily and mental processes and resting*. The KEY Institute for Brain-Mind Research, University Hospital of Psychiatry, Zurich, Switzerland.

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

Morgan AH, McDonald PJ, McDonald HM, (1971). *Differences in bilateral alpha activity as a function of experimental task, with a note on lateral eye movements and hypnotizability*. Neuropsychologia; 9(4):459-469.

Näätänen R, (1990). *The role of attention in auditory information processing as revealed by event-related potentials and other brain measures of cognitive function*. Behavioral and Brain Sciences; 13:201-288.

- Näätänen R, Michie PT, (1979). *Early selective-attention effects on the evoked potential: a critical review and reinterpretation*. *Biological Psychology*; 8:81-136.
- Näätänen R, Winkler I, (1999). *The concept of auditory stimulus representation in cognitive neurosciences*. *Psychological Bulletin*; 125(6):826-859.
- Niedermeyer, (2011). *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*.
- Oades RD, Zerbin D, Dittmann-Balcar A, Eggers C, (1996). *Auditory event-related potential (ERP) and difference-wave topography in schizophrenic patients with/without active hallucinations and delusions: a comparison with young obsessive-compulsive disorder (OCD) and healthy subjects*. *Int J Psychophysiol*; 22(3):185-214.
- Olbrich S, Olbrich H, Adamaszek M, Jahn I, Hegerl U, Stengler K, (2013). *Altered EEG lagged coherence during rest in obsessive-compulsive disorder*. *Clinical Neurophysiology* 124;2421–2430.
- Opitz B, Rinne T, Mecklinger A, Von Cramon D, Schröger E, (2002). *Differential contribution of frontal and temporal cortices to auditory change detection: fMRI and ERP results*. *Neuroimage*; 15: 167-174.
- Osterhout L, McLaughlin J, Bersick M, (1997). *Event-related brain potentials and human language*. *Trends Cogn Sci*;1(6):203-9.
- Paavilainen P, Alho K, Reinikainen K, Sams M, Näätänen R, (1991). *Right hemisphere dominance of different mismatch negativities*. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*; 78:466-479.
- Pascual-Marqui R, (1999). *Review of methods for solving the EEG inverse problem*. *International Journal of Bioelectromagnetism*; 1(1):75-86.
- Pascual-Marqui R, (1994). *LORETA (Low resolution brain electromagnetic tomography): new authentic 3D functional images of the brain*. *ISBET Newsletter*; 5:4-8.
- Pascual-Marqui R, Esslen M, Kochi K e Lehmann D, (2002). *Functional imaging with low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): a review*. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 24 Suppl C, 91-95.
- Pascual-Marqui R, (2002). *Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details*. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 24 Suppl D, 5-12,
- Pascual-Marqui R, Lehmann D, Koenig T, Kochi K, Merlo MC, Hell D, (1999). *Low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) functional imaging in acute, neuroleptic-naive, first-episode, productive schizophrenia*. *Psychiatry Res*, 90(3), 169-179.
- Pekkonen E, Rinne T, Näätänen R, (1995). *Variability and replicability of the mismatch negativity*. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*; 546-554.

- Pekkonen E, Roine RO, Kaste M, Näätänen R., (2003). *Auditory discrimination after left-hemisphere stroke: a mismatch negativity follow-up study*. *Stroke*;34(7):1746-51
- Penhune VB, Zatorre RJ, Feindel WH, (1999). *The role of the auditory cortex in retention of rhythmic patterns as studied in patients with temporal lobe removals including Heschl's gyrus*. *Neuropsychologia*; 37:315-331.
- Picton TW, Stuss DT, Champagne SC, Nelson R, (1984). *The effects of age on human event-related potentials*. *Physiopathology*; 21(3): 312-326.
- Pyka M, Burgmer M, Lenzen T, Pioch R, Dannlowski U, Pfleiderer B, Ewert AW, Heuft G, Arolt V, Konrad C, (2011). *Brain correlates of hypnotic paralysis-a resting-state fMRI study*. *Neuroimage*. 15;56(4):2173-82.
- Polich J, Comerchero M, (2003). *P3a from visual stimuli: typicality, task, and topography*. *Brain Topogr*. 2003 Spring;15(3):141-52.
- Posner M, Peterson S, (1990). *The attention system of the human brain*. *Annual Review of Neurosciences*; 13: 23-42.
- Prosser S, Martini A, (2007). "Argomenti di Audiologia". Omega Edizioni.
- Raichle ME, Snyder AZ, (2007). *A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea*. *Neuroimage*;37(4):1083-1090.
- Rainville P, Duncan GH, Prince DD, Carrier B, Bushnell MC, (1997). *Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex*. *Science*; 277: 969-971.
- Rainville P, Carrier B, Hofbauer RK, Bushnell MC, Duncan GH, (1999). *Dissociation of sensory and affective dimensions of pain using hypnotic modulation*;82(2):159-71.
- Raz A, Fan J, Posner M, (2005). *Hypnotic suggestion reduces conflict in the human brain*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*; 102(28): 9978-9983.
- Regaldo G, (2010). *Algoritmi d'induzione*. I mondi della coscienza; pag, 205-125.
- Ritter W, Simson R, Vaughan HG, (1972) Jr. *Association cortex potentials and reaction time in auditory discrimination*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*.;33(6):547-55.
- Ritter W, Vaughan HG Jr, Costa LD, (1968). *Orienting and habituation to auditory stimuli: a study of short term changes in average evoked responses*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*.;25(6):550-556.
- Rohrbaugh JW, Begleiter H, Eckardt MJ, (1986). *Spectral methods for principal components analysis of event-related brain potentials*. *Comput Biomed Res*. 1986 Dec;19(6):497-507.

- Rubin M, (1938). *The distribution of the alpha rhythm over the cerebral cortex of normal man*. Journal Psychophysiology; 1: 313-323.
- Sabourin M, Cutcomb SD, Crawford H, Pribram K, (1990). *EEG correlates of hypnotic susceptibility and hypnotic trance: spectral analysis and coherence*. International Journal of Psychophysiology; 10:125-142.
- Sallinen M, Kaartinen J, Lyytinen H, (1994). *Is the appearance of mismatch negativity during stage 2 sleep related to the elicitation of K-complex?*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol;91(2):140-148.
- Sams M, Aulanko R, Hämäläinen M, Hari R, Lounasmaa OV, Lu ST, Simola J, (1991). *Seeing speech: visual information from lip movements modifies activity in the human auditory cortex*. Neurosci Lett.;10;127(1):141-5.
- Samson S, Zatorre R, (1994). *Contribution of the right temporal lobe to musical timbre discrimination*. Neuropsychologia; 32: 231-240.
- Scahill R, Schott JM, Stevens JM, Rossor M, Fox N. (2002). *Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: unbiased analysis of fluid-registered serial MRI*. Proc Natl Acad Sci U S A, Apr 2;99(7):4703-4707.
- Schomer DL and da Silva FHL. (2011). *Niedermeyer's electroencephalography: basic Principles, clinical applications, and related fields*. 6th Edition. Lippincott Williams & Wilkins.
- Scherg M, Vajsar J, Picton TW, (1989). *A source analysis of the late human auditory evoked potentials*. J Cogn Neurosci.
- Sheline Y, Barch DM., Price Joseph L, Rundle Melissa M, Vaishnavi S. Neil, Snyder Abraham Z, Mintun Mark A, Wang Suzhi, Coalson Rebecca S, Raichle Marcus E, (2009). *The default mode network and self-referential processes in depression*. The National Academy of Sciences of the USA.
- Shor R, Orne E, (1963). *Norms on the Harvard group scale of hypnotic susceptibility, form A*. Int J Clin Exp Hypn;11:39-47.
- Singh S, Liasis A, Raiput K, Towell A, Luxon L, (2004). *Event-related potentials in pediatric cochlear implant patients*. Ear Hear 25(6): 598-610.
- Spiegel D, Cutcomb S, Ren C, Pribram K, (1985). *Hypnotic hallucination alters evoked potentials*. Journal of Abnormal Psychology; 94: 249-255.
- Spiegel D, Barabasz A, (1988). *Effects of hypnotic instructions on P300 event-related potential amplitude: research and clinical implications*. American Journal of Hypnosis; 31(1): 11-17.
- Spiegel D, Byre P, Rotenberg J, (1989). *Hypnotic alteration of somatosensory perception*. American Journal of Psychiatry; 146(6): 749-754.

Squires N, Squires K, Hillyard S, (1975). *Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man*. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*; 38(4): 387-401.

Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER, (1965). *Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty*. *Science*; 150(3700):1187-1188.

Talairach J, Tournoux P, (1988). *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. Thieme Medical, New York.

Tecce J, (1972). *Contingent negative variation (CNV) and psychological processes in man*. *Psychol Bull.* 1972 Feb;77(2):73-108.

Tecce J, Cattanach L, Boehner-Davis MB, Branconnier RJ, Cole JO, (1983). *Neuropsychological study of decline of attention and drug therapy of patients with Alzheimer's disease*. *Presse Med*;12(48):3155-3162.

Thompson PM, Hayashi KM, de Zubicaray G, Janke AL, Rose SE, Semple J, Herman D, Hong MS, Dittmer SS, Doddrell DM, Toga AW (2003). *Dynamics of gray matter loss in Alzheimer's disease*. *J Neurosci*;23(3):994-1005.

Tiitinen H, Alho K, Houtilainen M, Ilmoniemi RJ, Simola J, Näätänen R, (1993). *Tonotopic auditory cortex and magnetoencephalographic (MEG) equivalent of the MMN*. *Psychophysiology*; 30(5); 537-540.

van Zuijen TL, Simoens VL, Paavilainen P, Näätänen R, Tervaniemi M., (2006). *Implicit, intuitive, and explicit knowledge of abstract regularities in a sound sequence: an event-related brain potential study*. *J Cogn Neurosci*;18(8):1292-1303.

Vaughan H, (1969). *The relationship of brain activity to scalp recordings of event-related potentials*. In Donchin E, Lindsley DB, Average Evoked Potentials: methods, results and Evaluations (pp. 45-47). Washington, DC.

Waberski TD, Kreitschmann-Andermahr I, Kawohl W, Darvas F, Ryang Y, Rodewald M, Gobbelé R, Buchner H. *Spatio-temporal source imaging reveals subcomponents of the human auditory mismatch negativity in the cingulum and right inferior temporal gyrus*. *Neurosci Lett.*; 3;308(2):107-110.

Walter W, (1964). *Slow potential waves in the human brain associated with expectancy, attention and decision*. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*; 206(3): 309-322.

Wang X, Kimura M, Hada M, Nakajima Y, Mori T, Endo S, (2003). *Changes of event-related potentials during hypnosis*. *Journal of International Society of Life Information Science*; 21(1): 50-57.

Weitzenhoffer A, Hilgard E, (1962). *Stanford Hypnotic Susceptibility Scale, Form C*. Palo Alto, Consulting Psychologists Press.

Weitzenhoffer A, (2002). *Symptom removal: the nineteenth century experience*. Am J Clin Hypn;45(2):129-36.

White D, Ciorciari J, Carbis C, Liley D, (2009). *EEG correlates of virtual reality hypnosis*. Journal of Clinical and Experimental Hypnosis. 57(1): 94-116.

Williams J, Gruzelier J, (2001). *Differentiation of hypnosis and relaxation by analysis of narrow band theta and alpha frequencies*. International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis; 49: 185-205.

Yvert B, Fischer C, Bertrand O, Pernier J, (2005). *Localization of human supratemporal auditory areas from intracerebral auditory evoked potentials using distributed source models*. Neuroimage; 28(1): 140-153.