

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

CORSO DI FORMAZIONE IN IPNOSI CLINICA
E COMUNICAZIONE IPNOTICA
Anno 2020

UTILITÀ DEI POTENZIALI EVOCATI LASER NELLA CONFERMA
DELLA MODULAZIONE *TOP-DOWN* DEL DOLORE.

Candidato:
Selmin Giorgio

Relatore:
Dr. Facco Enrico

Indice

Indice.....	1
Riassunto	3
Introduzione	5
1. Elementi Di Neurofisiologia Del Dolore.....	7
<i>1.1 Anatomia.....</i>	<i>9</i>
<i>1.2 Modulazione del Dolore</i>	<i>10</i>
2. Metodiche di Indagine.....	12
<i>2.1 Neuroimaging</i>	<i>12</i>
<i>2.1.1 RMN.....</i>	<i>12</i>
<i>2.1.2 fMRI.....</i>	<i>13</i>
<i>2.1.3 PET</i>	<i>13</i>
<i>2.2 Aspetti tecnici e Utilità LEPs.....</i>	<i>14</i>
3. Ipnosi e Dolore	18
<i>3.1 Neurofisiologia</i>	<i>18</i>
4. Risultati.....	20
<i>4.1 LEPs e ipnosi</i>	<i>20</i>
<i>4.2 Neuroimaging e LEPs.....</i>	<i>24</i>

5. Neuromatrice del Dolore.....	27
5.1 <i>Limitazioni</i>	29
6. Conclusioni.....	31
Bibliografia.....	33
Sitografia	38

Riassunto

Lo studio congiunto di ipnosi, potenziali evocati laser (LEPs) e tecniche di diagnostica per immagini (RMN, fMRI, PET) hanno permesso di compiere degli avanzamenti nella comprensione dei meccanismi legati alla percezione del dolore. Da Cartesio che reputava il dolore come mero riflesso al danno fisico processato in un unico centro cerebrale, si è passati ai concetti di *Gate Control* e neuromatrice del dolore. Sebbene i meccanismi che spiegano il funzionamento dell'analgesia ipnotica siano ancora in discussione, le suggestioni ipnotiche dimostrano un cambiamento nella valutazione soggettiva dell'evento doloroso, nella risposta elettrica elicitata da stimolazione laser, e un cambiamento nel pattern di attivazione delle aree cerebrali deputate all'elaborazione di tale evento. L'ipnosi agisce sui *network* per la valutazione degli eventi esterni, della cognizione del sé, della salienza. La modulazione di queste reti attraverso la suggestione ipnotica modifica l'esperienza dell'evento doloroso.

*L'inconscio psichico mette in
movimento le forze dell'inconscio
biologico, attuando modificazioni
dell'Io organico e cellulare.*

Franco Granone

Introduzione

Senza non poche difficoltà, l'interesse verso l'ipnosi ha conosciuto un andamento altalenante, passando da fascinazione, al discredito, fino a raggiungere un rinnovato interesse e diventare, negli ultimi decenni, un argomento di interesse per la ricerca scientifica e una tecnica efficace nell'applicazione clinica (De Benedittis 2021).

L'ipnosi è stata definita come "uno stato di coscienza che coinvolge attenzione focalizzata e ridotta consapevolezza, caratterizzata da una maggiore capacità di risposta alla suggestione" (Elkins *et al.* 2015). È dunque uno stato di coscienza modificato ma fisiologico, dinamico durante il quale sono possibili notevoli modificazioni psichiche, somatiche, viscerali, per mezzo di monoideismi plastici ed il rapporto con l'operatore (Somma 2021). Negli ultimi anni, le pratiche di ipnoterapia sono diventate sempre più popolari nell'assistenza sanitaria e presenti nella formazione degli operatori sanitari (Thompson *et al.* 2019).

Il rinnovato interesse deriva anche dall'avanzamento nelle tecniche di *imaging* funzionale che hanno permesso di identificare quali sono le strutture cerebrali maggiormente attivate nello stato ipnotico. (Laurent *et al.* 2000, Vanhaudenhuyse *et al.* 2009; Vanhaudenhuyse, Laureys, and Faymonville 2014; Davis 2011; Morton, Jones, and Sandhu 2016; Martucci and Mackey 2018; Moayed, Salomons, and Atlas 2018; Casiglia *et al.* 2020)

Uno degli aspetti maggiormente studiati dell'ipnosi è l'effetto di alterazione della percezione sensoriale. Oggi come nel passato, l'ipnosi può determinare la riduzione del dolore non solo durante l'esecuzione di manovre invasive, ma anche in occasione di dolore acuto o cronico, nell'ambito delle cure palliative (Thompson *et al.* 2019, Facco *et al.* 2018; Squintani *et al.* 2018; Dillworth, Mendoza, and Jensen 2012; Jensen 2008).

Nello studio della neurofisiologia del dolore è stato possibile valutare i meccanismi di percezione nocicettiva grazie all'introduzione dei potenziali evocati da stimolo laser (LEPs) (Arendt-Nielsen *et al.* 1990; Zachariae *et al.* 1991; Valeriani *et al.* 2012): per le intrinseche caratteristiche fisiche, lo stimolo erogato dal fascio luminoso genera una sensazione di calore che, percepita soggettivamente come sgradevole, anatomicamente attiva i recettori che veicolano la sensibilità nocicettiva trasportata dalle fibre neuronali A δ e C (Valeriani *et al.* 2012b; Lefaucheur 2019). L'accostamento in fase di studio dei LEPs e l'ipnosi ha permesso di confermare la teoria *top-down* di modulazione del dolore: i centri superiori hanno un effetto sulla percezione sensitiva ed emotiva dell'evento doloroso, permettendone modificazioni sia in senso analgesico, sia in senso iperalgesico (Arendt-Nielsen *et al.* 1990; Zachariae and Bjerring 1994; Valentini *et al.* 2013; Bocci *et al.* 2017).

1. Elementi Di Neurofisiologia Del Dolore

L'International Association for the Study of Pain (IASP) (rev. 2020, <https://www.iasp-pain.org/>) definisce il dolore come *“An unpleasant sensory and emotional experience associated with, or resembling that associated with, actual or potential tissue damage”* (un'esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole associata, o simile a quella associata a un danno tissutale reale o potenziale). Tale definizione viene ampliata con le seguenti sei note esplicative:

1. Il dolore è sempre un'esperienza personale influenzata in varia misura da fattori biologici, psicologici e sociali. (*“Pain is always a personal experience that is influenced to varying degrees by biological, psychological, and social factors”*).
2. Dolore e nocicezione sono fenomeni differenti. Il dolore non può essere riferito solamente dall'attività dei neuroni sensitivi. (*“Pain and nociception are different phenomena. Pain cannot be inferred solely from activity in sensory neurons”*).
3. Attraverso le loro esperienze personali, gli individui conoscono il concetto di dolore (*“Through their life experiences, individuals learn the concept of pain”*).
4. Una persona che racconta di un'esperienza dolorosa dovrebbe essere rispettata (*“A person's report of an experience as pain should be respected”*).
5. Nonostante il dolore possa avere una funzione adattiva, può avere effetti avversi sulla funzionalità, socialità e lo stato di benessere dell'individuo (*“Although pain usually serves an adaptive role, it may have adverse effects on function and social and psychological well-being”*).
6. La descrizione verbale è solamente una delle possibilità per esprimere il dolore; l'impossibilità di comunicare il dolore non esclude che un essere umano o un animale non umano stiano vivendo un'esperienza dolorosa (*“Verbal description*

is only one of several behaviors to express pain; inability to communicate does not negate the possibility that a human or a nonhuman animal experiences pain”).

Si possono definire tre componenti del dolore (Despopoulos 2008):

- Sensitiva: la presa di coscienza del luogo, della durata e dell'intensità.
- Motoria: l'azione derivata dalla presa di coscienza del dolore, come p.e. i riflessi di fuga.
- Affettiva: la sensazione di sgradevolezza, spiacevolezza.

Inoltre, i ricordi derivati da esperienze dolorose pregresse influenzano fortemente la valutazione del dolore e, dunque, permettono di adeguare il proprio comportamento allo stimolo.

Di queste tre componenti, in questa tesi è presa in considerazione la componente sensitiva. La sensazione di spiacevolezza è anatomicamente definita dalla componente mediale della neuromatrice del dolore. La percezione del dolore viene elaborata a livello periferico e a livello centrale.

1.1 Anatomia

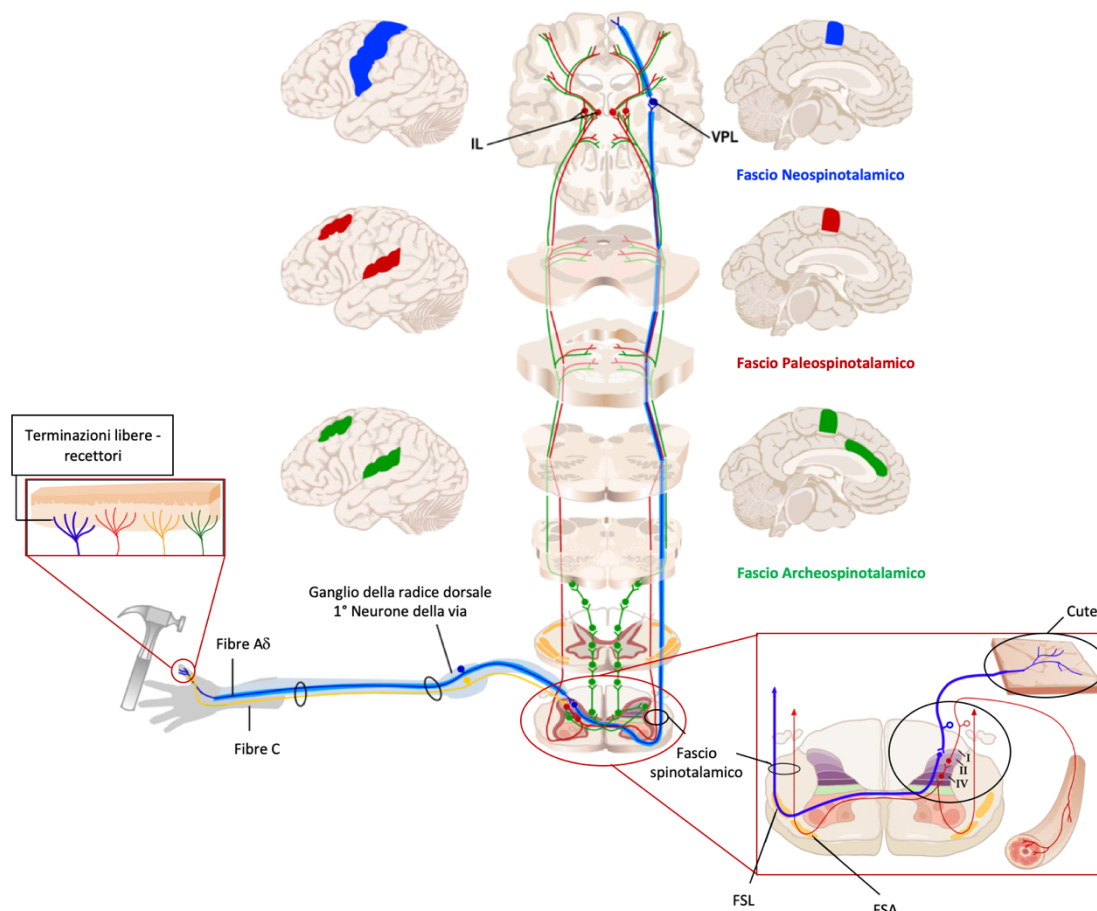


Figura 1. Il fascio spinotalamico è costituito da diverse componenti: **Fascio Neospinotalamico**: costituisce il fascio spinotalamico laterale (FSL), funzione principalmente discriminatoria; **Fascio Paleospinotalamico**: filogeneticamente antico, costituisce il fascio spinotalamico anteriore (FSA). Instaura sinapsi con i fasci discendenti per il controllo del dolore e con le strutture (giro cingolato, insula) che processano l'emozione cognitiva del dolore. **Fascio Archeospinotalamico**: filogeneticamente il più antico, media le reazioni viscerali, emozionali e autonome del dolore. Immagine modificata da Nachum D. ed. 2020. *Pain Tracts and Sources (Chapter 7)*. *Neuroscience Online: An Electronic Textbook*. <https://nba.uth.tmc.edu/neuroscience/m/s2/chapter07.html>, ultima visita 07.09.2021.

Nel sistema nervoso periferico, il dolore è mediato dall'attivazione dei nocicettori e dalle fibre nervose di piccolo diametro poco mielinizzate (Aδ) e non mielinizzate (C). Le fibre Aδ sono fibre nervose mieliniche di piccolo diametro a rapida conduzione che trasportano la sensibilità raccolta dalle terminazioni libere termiche e dolorifiche dei neuroni e dai follicoli piliferi. Le fibre C sono fibre nervose amieliniche con funzione termocettiva, nocicettiva e interocettiva.

Il segnale nocicettivo è integrato a livello midollare nelle lamine I e II delle corna dorsali, che a loro volta proiettano alle lamine da IV a VII. Dopo aver decussato nella commessura bianca anteriore, il segnale giunge a livello centrale mediante i tratti spinotalamici laterali (Gaudio 2011; Standring 2016; Nachum 2020) (Figura 1).

A livello centrale, l'elaborazione della percezione dolorosa viene processata dalla neuromatrice del dolore: la componente laterale di essa è costituita dalla corteccia sensitiva primaria e secondaria (rispettivamente S1 e S2) e dall'insula, la componente mediale sottende la corteccia prefrontale ventromediale e alcune componenti del sistema limbico (corteccia cingolata anteriore (ACC), amigdala, area ventrale del tegmento, nucleo accumbens). La componente laterale elabora la percezione sensitiva dello stimolo doloroso, quali intensità e localizzazione. La componente mediale regola l'integrazione affettiva e gli aspetti comportamentali legati al contesto del dolore (Lefaucheur 2019; Archibald et al. 2018; Standring 2016).

Per ulteriori dettagli sulle vie dolorifiche trigeminale e non-trigeminale si consiglia l'approfondimento sui manuali dedicati (Gaudio 2011; Standring 2016; Nachum 2020).

1.2 Modulazione del Dolore

Il modello cartesiano del dolore è rimasto in auge per circa 300 anni. Il filosofo francese René Cartesio (1596-1650) con la sua teoria della specificità, affermava che il dolore era un semplice riflesso in risposta ad un danno fisico. Le informazioni legate al danno erano recepite da sensori localizzati nella cute e trasmesse tramite un unico canale al “centro del dolore” situato nel cervello. Secondo questo modello il cervello era un organo passivo

a cui arrivavano solamente informazioni che non era possibile modificare, ossia legate alla quantità di danno fisico al di fuori del sistema nervoso centrale (Jensen 2008).

Questo modello viene messo in discussione solo con la pubblicazione del 1965 di Melzack e Wall: uno stimolo afferente non doloroso inibisce la trasmissione della sensazione dolorosa al sistema nervoso centrale. Questa teoria risulta oggi accettata con il nome di *Gate Control*, ossia teoria del controllo del cancello.

Una stimolazione non nocicettiva attiva i meccanocettori che veicolano l'informazione attraverso fibre di grosso calibro (A δ). L'attivazione produce un'inibizione presinaptica sulle fibre nocicettive della radice dorsale che instaura una sinapsi con neuroni spinali nocicettori a T. L'inibizione presinaptica blocca l'informazione nocicettiva in entrata per raggiungere il sistema nervoso centrale, ossia chiude il cancello al passaggio del segnale proveniente dalle fibre C amieliniche verso l'integrazione centrale dello stimolo doloroso (Jensen 2008; Gaudio 2011; Dillworth, Mendoza, and Jensen 2012; Standring 2016).

L'attività dei neuroni del fascio spinotalamico è anche modulata dalle vie discendenti di controllo del dolore, o sistema analgesico endogeno. La struttura che sottende a questa funzione è la sostanza grigia periacqueduttale mesencefalica (PAG): essa riceve input dal fascio spinotalamico ma anche dalla circonvoluzione del cingolo, dall'amigdala e dall'ippocampo. Inoltre, i suoi neuroni proiettano al nucleo del rafe magno della formazione reticolare e al nucleo paragigantocellulare bulbare. Il fascio rafe-spinale, che decorre nei cordoni posteriori proietta alla lamina gelatinosa del corno posteriore del midollo, e svolge un'azione inibitoria sui neuroni che veicolano la percezione dolorifica (Archibald *et al.* 2018; Vanhaudenhuyse, Laureys, and Faymonville 2014; Standring 2016; Gaudio 2011).

2. Metodiche di Indagine

2.1 *Neuroimaging*

In neurologia, con l'espressione *neuroimaging* o neuroimmagine si intende l'insieme di quelle tecniche di diagnostica per immagini che permettono la visualizzazione delle strutture cerebrali, del funzionamento e anche delle relative misure biochimiche e molecolari (Perani *et al.* 2015).

Il *neuroimaging* si suddivide in due grandi categorie di visualizzazione:

- strutturale: studia la morfologia del cervello e la presenza di strutture patologiche;
- funzionale: studia l'attività metabolica di una particolare struttura.

Tra le metodiche di immagine strutturale si include la risonanza magnetica nucleare (RMN), mentre le metodiche di immagine funzionali e molecolari comprendono la risonanza magnetica funzionale (fMRI, *functional Magnetic Resonance Imaging*) e la tomografia a emissione di positroni (PET, *Positron Emission Tomography*).

2.1.1 RMN

La RMN ottiene delle immagini anatomiche dettagliate sfruttando la reazione del nucleo atomico dell'idrogeno (^1H) ad un campo magnetico esterno. Esso è ampiamente presente nel corpo umano dovuto alla grande quantità di acqua che contiene. Inserite in un campo magnetico omogeneo le particelle si allineano ad esso. Perturbando questo campo magnetico con un campo magnetico oscillante (RF, radiofrequenza), i nuclei assorbono energia ed escono dalla condizione di equilibrio. Al cessare della perturbazione, l'energia liberata al ritorno della condizione di equilibrio viene captata da una bobina. La codifica e la conversione di questa energia risultano nell'immagine strutturale dell'encefalo (De Marchi 2014, Bertelloni 2018).

2.1.2 fMRI

La fMRI è una delle tecniche non invasive e più sofisticate che sfruttano le variazioni emodinamiche prodotte dall'attività neuronale per identificare le aree attivate del cervello. Questo metodo di indagine si basa sul cambiamento del segnale MRI, in seguito alla risposta emodinamica e metabolica in una regione in cui si ha un'attivazione neuronale indotta da stimoli interni o esterni. L'fMRI misura infatti, la variazione dell'ossigenazione sanguigna nel tempo (segnale BOLD, *Blood Oxygenation Level Dependent*), legata all'attività neuronale che viene generata in uno specifico contesto sperimentale. Quando un'area del cervello è attiva in un compito, si produce un aumento regionale del flusso ematico e del rilascio di ossigeno, aumenta l'afflusso di emoglobina ossigenata (ossi-emoglobina, HbO₂). Le cellule nervose prelevano dal versante ematico una certa quantità di ossigeno dall'emoglobina che a sua volta diviene emoglobina deossigenata (deossi-emoglobina, Hbr). La riduzione relativa di Hbr provoca un aumento di intensità del segnale fMRI, fornendo scansioni anatomiche ad alta risoluzione (De Marchi 2014, Bertelloni 2018).

2.1.3 PET

La PET rileva le annichilazioni degli elettroni liberati dall'isotopo iniettato nel paziente e i positroni emessi dall'acceleratore di particelle. Il suo meccanismo d'azione si fonda sull'assunto che l'attivazione di una specifica area cerebrale, legata per esempio ad una determinata funzione cognitiva, comporti un coerente aumento della richiesta e dell'apporto di substrati metabolici. Su questi presupposti si somministrano al soggetto traccianti marcati con sostanze radioattive (isotopi) che, entrando nel circolo sanguigno, si accumulano nelle zone il cui flusso ematico è maggiore. Lo scanner rileva i segnali di

collisione e mediante il principio chiamato “rilevamento per coincidenza”, si ottengono le immagini dettagliate del substrato cerebrale (De Marchi 2014, Bertelloni 2018).

Per ulteriori dettagli sui principi fisici alla base della neuroimmagine si rimanda ai testi specialistici (Mazzucato 2009).

2.2 Aspetti tecnici e Utilità LEPs

I LEPs hanno incontrato un crescente favore nello studio della percezione dolorosa (per una trattazione approfondita degli aspetti tecnici v. Valeriani *et al.* 2012; Lefaucheur 2019). È ampiamente documentato in letteratura il consenso verso l'adeguatezza della stimolazione laser per l'attivazione dei recettori termici e dolorifici innervati dalle fibre A δ e C. Questo permette di verificare quantitativamente la percezione del dolore nella pratica neurofisiologica clinica (Arendt-Nielsen *et al.* 1990.; Zachariae and Bjerring 1994; Friederich *et al.* 2001; Colloca *et al.* 2008; Vanhaudenhuyse *et al.* 2009; Valeriani *et al.* 2012b; Valentini *et al.* 2013; Vanhaudenhuyse, Laureys, and Faymonville 2014; Hauck *et al.* 2015; Tiemann *et al.* 2015; Squintani *et al.* 2018; Lefaucheur 2019).

In sintesi, i due laser più utilizzati nella pratica clinica sono il laser a CO₂ e il laser Nd:YAP (neodymium-doped yttrium–aluminum–perovskite), quest'ultimo è primariamente e preferenzialmente utilizzato per il minor rischio di danno tissutale registrato. La maggior differenza tecnica è la lunghezza d'onda e la durata dell'impulso, che sono rispettivamente 10.6 μ m e 5–100ms per il laser a CO₂, 1.34 μ m e 2–20ms per il laser Nd:YAP.

La lunghezza d'onda del laser è inversamente proporzionale alla capacità di penetrazione nella cute. Dato che terminazioni termiche e dolorifiche libere si trovano negli strati più

superficiali della cute, il laser a CO₂ attiva in maniera rilevante le fibre C ma, è meno utilizzato in quanto, coprendo una più ampia zona di cute, può indurre rischi maggiori di danno cutaneo (Lefaucheur 2019).

Al contrario, il laser Nd:YAP riesce a penetrare più in profondità garantendo una migliore attivazione delle fibre A δ . Pertanto, è preferito il laser Nd:YAP nella pratica quotidiana in quanto lo stimolo erogato ha un'intensità di calore tale da permettere un'ottimale attivazione di entrambi i recettori delle fibre A δ e C e di elicitare una risposta solida e ripetibile.

Il sito di stimolazione può essere qualunque punto scoperto di cute. Nella pratica clinica, la stimolazione avviene generalmente al viso, al dorso o alle dita della mano, al dorso del piede, con l'accortezza di variare il punto di irradiazione del laser ad ogni somministrazione per contrastare il fenomeno di abitudine allo stimolo.

La sensazione legata allo stimolo con intensità di soglia percettiva è di calore, mentre ad intensità di stimolazione adeguata alla registrazione del potenziale laser (1.5-2 volte la soglia sensitiva), la percezione è simile ad una puntura.

Il segnale registrato è paragonabile a quello presentato nell'immagine sottostante (Figura 2).

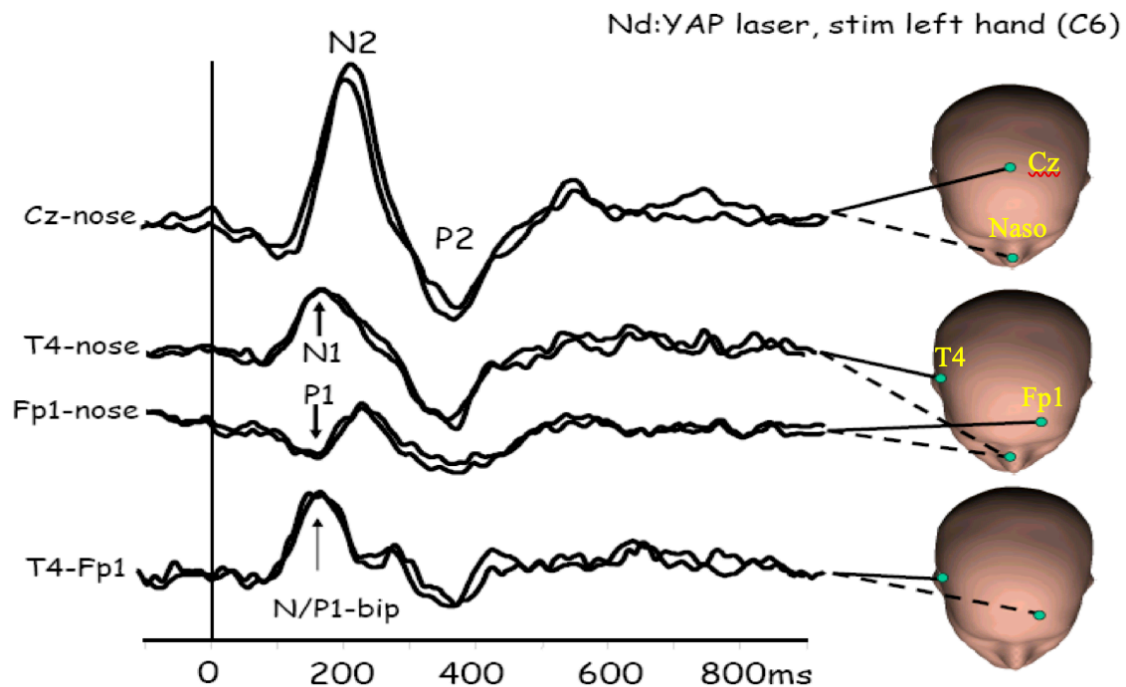


Figura 2. Potenziale evocato laser, derivazioni e siti di registrazione, nomenclatura dei picchi registrati. Immagine modificata da Fornasier A., "I potenziali evocati da stimolo laser (LEPs): Metodologia", Presentazione c/o congresso sui Potenziali Evocati, Udine, 2010.

Le derivazioni utilizzate nella pratica clinica per la registrazione del potenziale coprono le regioni centrale e temporali dello scalpo. La posizione degli elettrodi, posizionati secondo il Sistema Internazionale 10/20 sono: Fz, Cz, Pz, T3, T4. È inoltre sempre registrato anche l'elettroculogramma (EOG) per filtrare e rimuovere l'ammiccamento in seguito alla somministrazione della stimolazione.

La risposta ottenuta è caratterizzata da due componenti principali: l'onda N1 e il complesso N2-P2.

L'onda N1 anticipa temporalmente il complesso N2-P2. Rispetto a quest'ultimo, N1 presenta ampiezza minore e localizzazione lateralizzata, ossia la sua massima espressione è captata dalle derivazioni temporali controlaterali al sito di stimolazione. La componente

identifica l'attivazione della corteccia cerebrale opercolo-insulare (SII) controlaterale allo stimolo ed è più propriamente legata alle caratteristiche dello stimolo doloroso.

Il complesso N2-P2, considerato un potenziale a presentazione tardiva, presenta una maggiore ampiezza, e registra la sua massima espressione al vertice (Cz). È una componente bifasica legata all'attivazione di differenti aree cerebrali, primariamente la corteccia dell'insula e la corteccia cingolata. Quindi, questo complesso è legato più alle caratteristiche come l'attenzione allo stimolo, la sua componente emotiva e altri aspetti cognitivi piuttosto che al processo di discriminazione nocicettivo in sé (Valeriani *et al.* 2012b; Lefaucheur 2019).

3. Ipnosi e Dolore

L'analgesia è uno degli effetti più interessanti e appariscenti della fenomenologia dell'ipnosi; sul piano neurofisiologico, essa comprende una complessa modificazione della neuromatrice del dolore (Derbyshire *et al.* 1998; Hofbauer *et al.* 2001; Shenker, McCabe, and Blake 2004; Jensen 2008)

3.1 Neurofisiologia

L'introduzione delle tecniche di *neuroimaging* ha permesso l'identificazione di precisi *patterns* neurali caratteristici dello stato ipnotico. Nel confronto tra stato ipnotico e stato di coscienza usuale a riposo si riscontrano divergenze nelle attivazioni soprattutto delle strutture prefrontali (giro cingolato dorsolaterale, orbitofrontale ed anteriore), ma anche delle regioni deputate alla regolazione degli stati attentivi (lobo parietale sinistro e parietale inferiore, regioni striatali e talamiche, emisferi cerebellari e verme) (Casiglia 2015).

Maquet e collaboratori hanno riportato che l'ipnosi neutra è associata a un'attivazione del metabolismo nella corteccia occipitale, parietale, precentrale, premotoria e ventrolaterale prefrontale di sinistra, occipitale e cingolata anteriore di destra e una deattivazione dell'attività del precuneo, della corteccia temporale bilateralmente, della corteccia mediale prefrontale e premotoria di destra (Maquet *et al.* in Vanhaudenhuyse, Laureys, and Faymonville 2014).

Successivamente, Demertzi *et al.*, nel 2011, hanno dimostrato modificazioni dei circuiti deputati alla consapevolezza di sé e della percezione degli stimoli esterni. Il primo è legato all'attivazione di strutture mesiali del cervello, come il precuneo e le aree meso frontali, nominato anche *default mode network* (DMN), mentre la rete funzionale legata

alla percezione esterna (ECN, *Executive Control Network*) è connessa alle regioni fronto-parietali laterali, correlate ai processi cognitivi connessi alle percezioni sensoriali. Nello stato ipnotico il DMN dimostra una connettività diminuita tra le strutture della linea paramediana e paraippocampali ed aumentata tra le aree parietali laterali e frontali mediane. Viene inoltre rilevata una diminuzione di connettività in ECN. (Fox 2005, McGewon 2009, Demertzi 2011 in Vanhaudenhuyse, Laureys, and Faymonville 2014).

Da queste osservazioni è stata posta l'ipotesi che il decremento di attività in ECN riflette un blocco della ricezione degli stimoli sensitivi, grazie alla suggestione ipnotica. Inoltre, Deeley *et al.* suggeriscono che l'incremento di connettività nel DMN enfatizza la sensazione di rilassamento e di assorbimento dell'attenzione (Deeley 2012 in Vanhaudenhuyse, Laureys, and Faymonville 2014).

Come prima evidenziato, il controllo del dolore è uno degli ambiti terapeutici nei quali l'ipnosi è stata maggiormente utilizzata. (Casiglia 2015). Si è ipotizzato che non ci sia un solo modo in cui le connessioni cerebrali si modificano in seguito alla suggestione ipnotica: l'attività emisferica si riconfigura in relazione al compito ipnotico in esecuzione. (Casiglia 2015).

Reinville *et al.* (1999) hanno osservato che l'integrazione sensitiva ed affettiva, possono essere elicitate fornendo diverse istruzioni: quella orientata alla riduzione della percezione sensoriale (ad es. "senti un dolore alla mano") produce un'attività della corteccia somatosensoriale, mentre il comando di sentire una sensazione spiacevole attiva la corteccia cingolata anteriore.

4. Risultati

Nonostante fossero ben note sia la possibilità dell'ipnosi di indurre cambiamenti nella percezione del dolore sia la relazione tra sensazione dolorosa e stato emotivo (Zachariae 1991), i meccanismi di base sono ancora oggetto di studio (Arendt-Nielsen 1990; Zachariae and Bjerring 1994; Jensen 2008; Dillworth, Mendoza, and Jensen 2012; Vanhaudenhuyse, Laureys, and Faymonville 2014; Casiglia et al. 2020). (Arendt-Nielsen 1990; Zachariae 1991).

4.1 LEPs e ipnosi

Arendt-Nielsen e collaboratori (1990) sono i primi ad utilizzare i LEPs per valutare i cambiamenti nella percezione soggettiva del dolore nello stato di ipnosi. L'ampiezza dei potenziali cerebrali e la valutazione numerica del dolore vengono raccolti da tutti i soggetti, nelle condizioni di veglia, ipnosi analgesica e ipnosi iperalgesica. L'analisi dei dati raccolti evidenzia che durante lo stato ipnotico con suggestione iperalgesica la soglia percettiva soggettiva subisce un decremento significativo rispetto allo stato di veglia, ossia un aumento significativo nella valutazione numerica dell'evento doloroso. In concomitanza registrano un aumento significativo dell'ampiezza della componente N1 del LEP. Inoltre, nella condizione di analgesia indotta la maggioranza dei soggetti non presenta alcuna reazione dolorosa sebbene lo stimolo sia al limite del livello di danno cutaneo. Parallelamente, il potenziale cerebrale presenta un significativo decremento in ampiezza.

Ciò indica che mediante l'ipnosi è possibile indurre un cambiamento nel sistema di percezione sensoriale.

Poco dopo, assieme a Zachariae (Zachariae and Bjerring 1994) studiano la variazione del LEP in un preciso stato emotivo rivissuto in ipnosi. I soggetti, anche in questo caso tutti altamente ipnotizzabili (Highs, HH), sono sottoposti a stimolazione laser nelle condizioni di base, ipnosi neutra, rabbia, paura, depressione e gioia rivissute, e condizione controllo postipnotico in veglia.

I risultati evidenziano un cambiamento significativo nella valutazione soggettiva del dolore e nell'ampiezza del LEP durante le condizioni di rabbia e depressione rispetto alla condizione di base. In particolare, la soglia sensitiva aumenta e il potenziale cerebrale si riduce durante il rivissuto di rabbia, e viceversa, nello stato depressivo indotto diminuisce la soglia di percezione dolorosa e aumenta l'ampiezza del LEP.

I riscontri hanno permesso di ipotizzare che un individuo pronto ad affrontare una minaccia esterna (condizione di rabbia), ha una limitata percezione dell'ambiente interno poiché rivolge la propria attenzione verso l'evento nocivo esterno. Viceversa, quando l'organismo rivolge la propria attenzione verso l'ambiente interno (condizione di depressione), l'individuo risulta più recettivo verso la percezione dolorosa. Viene messo inoltre in evidenza che l'ipnosi neutra non ha alcun effetto sulla percezione sensitiva.

Nella successiva pubblicazione del 1994, Zachariae *et al.* chiedono a soggetti volontari di valutare la sensazione di spiacevolezza indotta da stimolazione laser dolorosa nelle condizioni di ipnosi neutra, profondo rilassamento, dissociazione immaginativa piacevole "fuori dal corpo", analgesia focalizzata su una mano. Nelle diverse condizioni registrano anche i LEPs per verificare la variazione dell'ampiezza legata alle diverse condizioni. Il gruppo di volontari è suddiviso in soggetti HH e scarsamente ipnotizzabili (Lows, LH). Gli HH nelle condizioni ipnotiche di rilassamento, dissociazione e analgesia focalizzata dimostrano una percezione dolorosa significativamente ridotta rispetto alle altre

condizioni. Nei LH la valutazione del dolore risulta ridotta nelle condizioni di dissociazione e analgesia focalizzata. Confrontando i due gruppi, gli HH presentano una significativa riduzione nella valutazione del dolore in tutte le condizioni eccetto la condizione placebo, dove in entrambi gruppi non vengono riportate differenze.

Negli HH si osserva una riduzione significativa di ampiezza dei LEPs in condizioni di rilassamento, dissociazione e analgesia focalizzata. I LH registrano un decremento significativo nelle condizioni di rilassamento, dissociazione e placebo.

Si giunge alla conclusione che HH e LH usufruiscono di meccanismi diversi per la riduzione della percezione dolorosa, sia comportamentali che cognitivi, ma che nessuna delle condizioni analizzate può spiegare il funzionamento dell'analgesia ipnotica.

Seguendo l'ipotesi secondo la quale i meccanismi attentivi possano avere un ruolo nella modulazione della percezione dello stimolo doloroso, Friedrich e collaboratori (2001) analizzano i LEPs rilevati nelle condizioni di analgesia ipnotica (HA) e distrazione dell'attenzione (DA) rispetto alla condizione di base (CC).

I soggetti, anche in questo caso tutti HH, riportano una valutazione nettamente inferiore del dolore in entrambe le condizioni quando a confronto con CC. La valutazione risulta maggiormente ridotta durante HA.

Nell'analisi dei risultati LEPs, i ricercatori si sono concentrati sull'ampiezza delle componenti N200 (N2) e P320 (P2) ottenute dall'elettrodo Cz. Ne consegue che l'ampiezza è modulata rispetto alla condizione: l'ampiezza di N2 risulta significativamente ridotta nelle condizioni DA rispetto ad HA, dove risulta aumentata rispetto a CC. Non è stata registrata alcuna variazione significativa tra la condizione HA e CC, e tra DA e CC. I cambiamenti di P2 seguono le variazioni di N2. L'analisi evidenzia

inoltre una significativa riduzione del complesso N2-P2 nella condizione DA rispetto HA.

In tutte le altre condizioni non si rilevano differenze significative.

Le differenze nella percezione vissuta e riportata e nei parametri elettrofisiologici suggeriscono che HA e DA sottendono meccanismi cerebrali differenti nell'elaborazione dell'informazione nocicettiva.

Valentini e colleghi (2012) hanno indagato il cambiamento della valutazione del dolore e della risposta LEPs in soggetti (HH e LH) sottoposti a condizione pre-ipnotica di controllo, suggestione ipnotica di ipoalgesia (direzione DOWN) e iperalgesia (direzione UP).

La valutazione visiva del dolore percepito dimostra un significativo cambiamento congruente alla direzione della manipolazione: l'intensità percepita e la sensazione sgradevole sono risultate aumentate in direzione UP e diminuite in DOWN. I dati rilevati hanno significatività statistica maggiore per la condizione UP in confronto a DOWN. Inoltre, l'esperienza è risultata significativa solamente per gli HH. Non sono stati riscontrati effetti statisticamente significativi per il gruppo LH.

Rispetto alla manipolazione dell'intensità, i gruppi non hanno dimostrato cambiamenti significativi nei LEPs. Analizzando le ampiezze, si riscontra un incremento significativo di P2 quando la suggestione è di iperalgesia, e viceversa, l'ampiezza risulta ridotta nella condizione DOWN. Il cambiamento è maggiore nella condizione UP rispetto a DOWN ed è presente solo nel gruppo HH. Non sono evidenziati risultati significativi nel gruppo LH.

I risultati riportano che le suggestioni ipnotiche possono modulare le dimensioni sensibilità e affettività nell'esperienza soggettiva del dolore. L'effetto della manipolazione ipnotica risulta significativo solamente nel gruppo HH, e più specifico per

la sensazione di sgradevolezza che per la valutazione dell'intensità. Un aspetto interessante sottolineato dal gruppo di ricerca è che il cambiamento registrato è maggiormente significativo per la condizione di iperalgesia ipnotica.

Le manipolazioni ipnotiche che mirano alla sfera affettiva del dolore modulano la sgradevolezza della percezione soggettiva piuttosto che l'intensità riportata. Al contrario, manipolazioni dell'intensità modulano sia la sfera affettiva che le qualità della sensibilità nell'esperienza dolorosa.

Squintani *et al.* (2018) esaminano quali cambiamenti subiscono i LEPs e la sensazione di spiacevolezza del dolore nelle condizioni basale (CC), di ipnosi analgesica (HA) e distrazione dell'attenzione (DA). Il gruppo è costituito da soggetti con dolore cronico.

I risultati non hanno dimostrato significative variazioni dell'ampiezza e della latenza delle singole componenti del potenziale cerebrale (N1, N2, P2). Contrariamente, l'ampiezza del complesso N2-P2 ha evidenziato una riduzione significativa in condizione HA rispetto DA. La sgradevolezza percepita di dolore ha ricevuto una valutazione numerica significativamente inferiore nello stato ipnotico confrontato a CC, e a confronto del compito distrattivo.

Secondo gli autori, tali risultati farebbero propendere per l'ipotesi di una regolazione top-down del dolore, ossia la trasmissione dell'afferenza nocicettiva è modulata da processi cognitivi subcorticali (p.e. ipnosi, compito attentivo) che possono modificare il vissuto soggettivo e l'analisi quantitativa dell'esperienza dolorosa.

4.2 Neuroimaging e LEPs

Laurent e collaboratori (2000) esaminano la risposta metabolica cerebrale tramite scansioni PET correlate a stimolazione laser dolorosa. Le immagini dei soggetti studiati

evidenziano che la stimolazione dolorosa è processata a livello di talamo, insula e S2. Inoltre l'attività della corteccia prefrontale e parietale posteriore di destra, la corteccia cingolata anteriore e il talamo possono essere modulate dall'attenzione, ossia ipnosi, dolore cronico, diversione, attenzione selettiva al dolore, e probabilmente attivano processi attenzionali differenti piuttosto che l'analisi diretta del dolore stesso. Infine, la corteccia somestesica primaria sembrerebbe svolgere un ruolo nel riconoscimento di particolari caratteristiche del dolore quali movimento e contatto piuttosto che ad aspetti discriminativi di esso modulati dalla corteccia somestesica secondaria e dall'insula.

Vanhaudenhuyse *et al.* (2009) reclutano soggetti HH per sottoporli a scansioni fMRI mentre in veglia e in ipnosi subiscono la stimolazione laser dolorosa alla mano sinistra.

La valutazione numerica della sensazione dolorosa fornita dai soggetti ha subito un decremento significativo durante lo stato ipnotico comparato alla stimolazione non dolorosa e allo stato di veglia.

Le scansioni fMRI evidenziano una riduzione significativa di attività di alcune zone cerebrali. Per la stimolazione non dolorosa durante la veglia, fMRI registra l'attivazione di SI di destra, dell'insula bilateralmente, del tronco cerebrale compreso il grigio periacqueduttale. Nello stato ipnotico "tale stimolazione fallisce nell'attivare qualunque attivazione cerebrale".

Per la stimolazione dolorosa, la fMRI evidenzia che nello stato di veglia si attivano il tronco encefalico includendo il grigio periacqueduttale, il talamo di destra, lo striato bilateralmente, SI di destra, l'insula bilateralmente, la corteccia cingolata anteriore, il giro frontale medio di destra, la corteccia premotoria di destra. Anche in questo caso gli autori riportano che in ipnosi la stimolazione dolorosa somministrata alla stessa intensità erogata nello stato di veglia fallisce nell'elicitare ogni attività cerebrale.

All'analisi della connettività funzionale tra strutture cerebrali si osserva un significativo aumento della connettività tra le aree SI, insula e corteccia prefrontale in ipnosi rispetto alla veglia. L'evidenza asseconda il già noto ruolo dell'ACC nei meccanismi del dolore. Il decremento di attività nelle strutture della corteccia cingolata anteriore, dell'insula, della corteccia prefrontale, della corteccia premotoria, nel talamo, nel tronco encefalico durante la condizione ipnotica, spiegano la diminuita reazione ansiogena, difensiva e motoria allo stimolo doloroso.

Infine, l'aumento di connettività tra S1, insula e corteccia prefrontale rifletterebbe la modulazione *top-down* effettuata dalle due strutture sulla corteccia sensitiva primaria.

5. Neuromatrice del Dolore

Dagli studi presentati si evince che l'ipnosi può ridurre significativamente la percezione soggettiva del dolore e l'ampiezza del segnale bioelettrico sotteso ad essa (LEPs) quando confrontata ad un altro stato di coscienza (veglia, distrazione dell'attenzione, effetto placebo). La maggioranza dei risultati è osservabile nella popolazione altamente ipnotizzabile. Ciò significherebbe che questi individui possono sfruttare dei meccanismi innati di focalizzazione dell'attenzione che agiscono sulla trasmissione dell'informazione grazie alla modulazione delle connessioni tra strutture deputate al controllo della percezione dolorosa.

Le tecniche di PET e fMRI mostrano che il dolore è processato a livello di rete neurale e non di singoli centri. In stato di veglia, la percezione del dolore attiva il talamo di destra, l'insula bilateralmente, lo striato bilateralmente, la corteccia prefrontale di destra, la corteccia premotoria, la corteccia somatosensitiva primaria, la corteccia cingolata anteriore. In stato di ipnosi, tutte queste strutture risultano nettamente meno attive. In compenso però, l'analisi della connettività rileva che la connessione di insula e talamo verso la corteccia S1 è aumentata rispetto allo stato di veglia.

È noto il ruolo di ACC, insula e talamo, nella modulazione della componente affettiva del dolore (Archibald et al. 2018; Squintani et al. 2018). La cosiddetta neuromatrice del dolore comprende le sopracitate strutture e S1 (Vanhaudenhuyse, Laureys, and Faymonville 2014). Questo *network* condivide alcune strutture con il DMN che modula l'attività dei processi cognitivi legati alla percezione esterna ed interna, oltre all'attenzione (Archibald et al. 2018; Vanhaudenhuyse, Laureys, and Faymonville 2014).

Attraverso l'ipnosi è possibile influenzare l'attività di queste connessioni e quindi agire sull'attività della corteccia cingolata. In particolare, la riduzione di attività di questa è stata collegata alla drammatica riduzione di attività del talamo (Vanhaudenhuyse, Laureys, and Faymonville 2014): lo stimolo doloroso non viene correttamente processato e trasmesso dal talamo a S1, all'insula e alla ACC. Di conseguenza, non solo risulta modificata la percezione dell'intensità dello stimolo (talamo-corteccia S1) ma anche la componente affettiva di sgradevolezza dell'evento doloroso (insula e ACC).

Questo supporterebbe l'ipotesi che l'ipnosi inibisce la trasmissione dell'afferenza nocicettiva poiché attiva processi di modulazione dell'attività sub-corticale che bloccano la percezione soggettiva e oggettiva dell'esperienza dolorosa (regolazione top-down) (Casiglia et al. 2020; Squintani et al. 2018; Vanhaudenhuyse, Laureys, and Faymonville 2014).

Il rimodellamento della neuromatrice del dolore spiegherebbe il meccanismo alla base del cambiamento dei LEPs. La sorgente generatrice della componente bifasica N2-P2 del LEP è nell'insula e nella ACC. La riduzione di ampiezza di tale componente ricalca la riduzione di attività delle strutture sottostanti (Arendt-Nielsen *et al.* 1990; Zachariae *et al.* 1991; Zachariae and Bjerring 1994; Laurent *et al.* 2000; Friederich *et al.* 2001; Vanhaudenhuyse *et al.* 2009; Valentini *et al.* 2013; Squintani *et al.* 2018). Allo stesso modo, l'aumento di ampiezza di tale componente registrato da Arendt-Nielsen e Valentini in seguito a iperalgesia ipnotica rifletterebbe l'aumentata attività di ACC e insula congruentemente con l'aumento di intensità percepita e grado di spiacevolezza riferiti. Anche i ritrovamenti di Zachariae *et al.* (1994) legati allo stato emotivo possono essere spiegati dal cambiamento di attività di queste strutture. Nella condizione di rabbia rivissuta, ECN è maggiormente attivato rispetto al DMN, implicando una riduzione di

attivazione delle strutture di talamo, insula e ACC. I LEPs registrati risultano meno ampi rispetto alla condizione di base. Viceversa, nella condizione di depressione, il DMN è maggiormente attivo, ossia il *network* della salienza risulta più attivo e reattivo ad un cambiamento interno segnalato da una sensazione dolorosa, quindi l'attività di insula, talamo e ACC risultano aumentati. E congruo con questa ipotesi, l'ampiezza del potenziale cerebrale aumenta rispetto alle condizioni di base.

5.1 Limitazioni

La maggioranza degli studi prendono in considerazione dei soggetti altamente ipnotizzabili eccetto Zachariae *et al.* (1994), Valentini *et al.* e Vanhaudenhuyse *et al.* (2009). In Squintani non viene menzionato il grado di ipnotizzabilità dei partecipanti. I risultati riportati non posso dunque essere estesi alla popolazione generale.

Inoltre, nei risultati riportati da Friedrich *et al.* (2001), l'ampiezza dei LEPs risulta diminuita in DA ma aumentata in HA rispetto a CC. È stato ipotizzato che S1 continua a valutare appropriatamente la stimolazione nocicettiva durante l'ipnosi analgesica, ma l'*output* di questo processo non è comunicato propriamente ad altre zone cerebrali per completare il processo di valutazione. Non è stato preso in considerazione il fatto che la suggestione ipnotica mirata alla riduzione dell'intensità della percezione può non avere alcun effetto sull'attività della ACC. Ciò spiegherebbe perché il LEP non ha subito cambiamenti significativi (Squintani *et al.* 2018).

Infine, nessuno studio sembra aver preso in considerazione il ruolo del cervelletto nel *network* del dolore (Bocci *et al.* 2017): l'alterata comunicazione tra cervelletto e corteccia frontale riscontrata negli HH permetterebbe agli stessi di accettare con più facilità

suggestioni ostruttive (p.e. di neglect) per modificare l'elaborazione della percezione dolorosa.

6. Conclusioni

Lo studio dei potenziali cerebrali mette in evidenza che la componente N1 (generata dalla corteccia opercolo-insulare) non subisce cambiamenti significativi in tutte le condizioni di studio. Contrariamente, la componente N2-P2, localizzata sulle strutture medialie dell'encefalo (maggiormente ACC, e insula), risulta significativamente modificata dalla suggestione ipnotica.

Come evidenziato da Vanhaudenhuyse (2009, 2014), l'insula è una delle strutture maggiormente attive nella percezione dolorosa. Essa fa parte sia del circuito deputato alla discriminazione sensoriale dello stimolo (componente laterale della neuromatrice del dolore) sia del circuito deputato alla risposta emotiva legata allo stimolo (componente mediale della neuromatrice del dolore).

L'ipnosi, influenzando sui processi cognitivi sottesi dal *network* per l'attenzione estrinseca, per la salienza, e per la percezione di sé può determinare un cambiamento sull'esperienza dolorosa vissuta dal soggetto.

I dati dimostrano quindi che sussiste una dissociazione tra sistema sensitivo ed elaborazione dello stimolo nocicettivo a livello centrale legato alla variazione di attività di ACC e anche all'attività dell'insula. Lo stimolo è valutato adeguatamente durante le diverse condizioni (SI, SII), ma l'output processato (ACC, insula) non è comunicato adeguatamente alle altre aree cerebrali per completare la valutazione dello stimolo stesso come doloroso e quindi per adeguare la reazione di conseguenza (Friederich *et al.* 2001). Quindi, la modificazione della valutazione affettiva e di salienza per l'evento esterno risulta in una modulazione della percezione oggettiva dello stimolo doloroso (Tiemann *et al.* 2015).

.

Grazie allo studio combinato di LEPs, ipnosi e tecniche di diagnostica per immagini è ormai ampiamente dimostrata la complessità dei meccanismi dell'ipnosi nella modulazione del dolore. Questi coinvolgono sia la neuromatrice del dolore sia i processi cognitivi legati all'attenzione (regolazione *top-down*) in grado di modulare la trasmissione dell'informazione. Inoltre l'ipnosi può sia indurre il dolore sia l'analgesia in relazione al compito ipnotico utilizzato.

L'analgesia è in gran parte dipendente dall'abilità ipnotica, ma non solo; altri fattori come ad es. la motivazione possono giocare un ruolo importante consentendo a volte di ottenere un'analgesia chirurgica anche in soggetti moderatamente ipnotizzabili; quest'ultimo aspetto è di notevole interesse ma la sua definizione richiede ulteriori studi.

Bibliografia

- Archibald, J., F. M. Warner, O. Ortiz, M. Todd, and C. R. Jutzeler. 2018. "Recent Advances in Objectifying Pain Using Neuroimaging Techniques." *Journal of Neurophysiology* 120 (2): 387–90. <https://doi.org/10.1152/jn.00171.2018>.
- Arendt-Nielsen, Lars. 1990. "Quantitative Evaluation of Hypnotically Suggested Hyperaesthesia and Analgesia by Painful Laser Stipulation," 9.
- Barabasz, Arreed. 2006. "International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis." American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/e529552007-001>.
- Bocci, Tommaso, Davide Barloscio, Laura Parenti, Ferdinando Sartucci, Giancarlo Carli, and Enrica L. Santarcangelo. 2017. "High Hypnotizability Impairs the Cerebellar Control of Pain." *The Cerebellum* 16 (1): 55–61. <https://doi.org/10.1007/s12311-016-0764-2>.
- Casiglia, Edoardo, Francesco Finatti, Valérie Tikhonoff, Maria R. Stabile, Micaela Mitolo, Federica Albertini, Federica Gasparotti, Enrico Facco, Antonio M. Lapenta, and Annalena Venneri. 2020. "Mechanisms Of Hypnotic Analgesia Explained By Functional Magnetic Resonance (fMRI)." *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis* 68 (1): 1–15. <https://doi.org/10.1080/00207144.2020.1685331>.
- Casiglia, E. ed. 2015. *Trattato d'ipnosi e altre modificazioni di coscienza*. Casa Editrice Cleup, Padova.
- Colloca, Luana, Michele Tinazzi, Serena Recchia, Domenica Le Pera, Antonio Fiaschi, Fabrizio Benedetti, and Massimiliano Valeriani. 2008. "Learning Potentiates Neurophysiological and Behavioral Placebo Analgesic Responses." *Pain* 139 (2): 306–14. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.04.021>.

- Davis, Karen D. 2011. "Neuroimaging of Pain: What Does It Tell Us?" *Current Opinion in Supportive & Palliative Care* 5 (2): 116–21.
<https://doi.org/10.1097/SPC.0b013e3283458f96>.
- De Benedittis, Giuseppe. 2021. "Neurophysiology and Neuropsychology of Hypnosis." *American Journal of Clinical Hypnosis* 63 (4): 291–93.
<https://doi.org/10.1080/00029157.2021.1892411>.
- Derbyshire SW, Vogt BA, Jones AK, (1998). *Pain and Stroop interference tasks activate separate processing modules in anterior cingulate cortex*. *Experimental Brain Research*; 118 (1):52-60.
- Despopoulos, A., S. Silbernagl, ed. 2008. *Fisiologia. Atlante tascabile*. Casa Editrice Ambrosiana, Milano.
- Dillworth, Tiara, M Elena Mendoza, and Mark P Jensen. 2012. "Neurophysiology of Pain and Hypnosis for Chronic Pain." *Translational Behavioral Medicine* 2 (1): 65–72. <https://doi.org/10.1007/s13142-011-0084-5>.
- Donaldson, Lucy F., and Bridget M. Lumb. 2017. "Top-down Control of Pain: Editorial." *The Journal of Physiology* 595 (13): 4139–40. <https://doi.org/10.1113/JP273361>.
- Elkins, Gary R., Arreed F. Barabasz, James R. Council & David Spiegel (2015) Advancing Research and Practice: The Revised APA Division 30 Definition of Hypnosis, *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 63:1, 1-9, DOI: 10.1080/00207144.2014.961870.
- Erickson MH, (1939). *An experimental investigation on the possible antisocial use of hypnosis*. *Psychiatry*; n.2.
- Facco, Enrico, Edoardo Casiglia, Gastone Zanette, and Ines Testoni. 2018. "On the Way of Liberation from Suffering and Pain: Role of Hypnosis in Palliative Care."

Annals of Palliative Medicine 7 (1): 63–74.

<https://doi.org/10.21037/apm.2017.04.07>.

Friederich, Marc, Ralf H. Trippe, Mustafa ozcan, Thomas Weiss, Holger Hecht, and Wolfgang H.R. Miltner. 2001. “Laser-Evoked Potentials to Noxious Stimulation during Hypnotic Analgesia and Distraction of Attention Suggest Different Brain Mechanisms of Pain Control.” *Psychophysiology* 38 (5): 768–76.

<https://doi.org/10.1111/1469-8986.3850768>.

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

Gaudio, E. ed. 2011. *Sistema Nervoso Centrale*. Casa Editrice Piccin, Milano.

Granone, F. ed 2021. *Trattato di ipnosi*. Casa Editrice CIICS, Torino.

Hauck, Michael, Claudia Domnick, Jürgen Lorenz, Christian Gerloff, and Andreas K. Engel. 2015. “Top-down and Bottom-up Modulation of Pain-Induced Oscillations.” *Frontiers in Human Neuroscience* 9 (July).

<https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00375>.

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

Jensen, Mark P. 2008. “The Neurophysiology of Pain Perception and Hypnotic Analgesia: Implications for Clinical Practice.” *American Journal of Clinical Hypnosis* 51 (2): 123–48. <https://doi.org/10.1080/00029157.2008.10401654>.

Laurent, B, Peyron R, Garcia Larrea L, F Mauguière. 2000. *Positron Emission Tomography to study central pain integration*. *Rev. Neurol. Paris*.

Lefaucheur, Jean-Pascal. 2019. “Clinical Neurophysiology of Pain.” In *Handbook of Clinical Neurology*, 161:121–48. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64142-7.00045-X>.

- Martucci, Katherine T., and Sean C. Mackey. 2018. "Neuroimaging of Pain." *Anesthesiology* 128 (6): 1241–54.
<https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002137>.
- Mazzucato F., ed. 2009. *Anatomia Radiologica*. Piccin, Milano.
- Melzack, R. & Wall, P.D. (1965). Pain mechanisms: A new theory. *Science*, 19, 971-979.
- Moayedi, Massieh, Tim V. Salomons, and Lauren Y. Atlas. 2018. "Pain Neuroimaging in Humans: A Primer for Beginners and Non-Imagers." *The Journal of Pain* 19 (9): 961.e1-961.e21. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.03.011>.
- Morton, Debbie, Anthony Jones, and Javin Sandhu. 2016. "Brain Imaging of Pain: State of the Art." *Journal of Pain Research* Volume 9 (September): 613–24.
<https://doi.org/10.2147/JPR.S60433>.
- Nicolardi, Valentina, and Elia Valentini. 2016. "Commentary: Top-down and Bottom-up Modulation of Pain-Induced Oscillations." *Frontiers in Human Neuroscience* 10 (April). <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00152>.
- Shenker, Nicholas GN, Candy McCabe, and David R Blake. 2004. "A Lateral Gaze at Pain: The Science of Attention." *Clinical Medicine* 4 (6): 580–83.
<https://doi.org/10.7861/clinmedicine.4-6-580>.
- Somma, M. 2021. *Struttura dell'induzione*. CIICS 2021, slide 2.
- Squintani, Giovanna, Maria P. Brugnoli, Emanuela Pasin, Alessia Segatti, Elisa Concon, Enrico Polati, Bruno Bonetti, and Angela Matinella. 2018. "Changes in Laser-Evoked Potentials during Hypnotic Analgesia for Chronic Pain: A Pilot Study." *Annals of Palliative Medicine* 7 (1): 7–16 .
<https://doi.org/10.21037/apm.2017.10.04>.
- Standring, Susan, ed. 2016. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. Forty-First edition. New York: Elsevier Limited.

- Tiemann, Laura, Elisabeth S. May, Martina Postorino, Enrico Schulz, Moritz M. Nickel, Ulrike Bingel, and Markus Ploner. 2015. "Differential Neurophysiological Correlates of Bottom-up and Top-down Modulations of Pain." *Pain* 156 (2): 289–96. <https://doi.org/10.1097/01.j.pain.0000460309.94442.44>.
- Valentini, Elia, Viviana Betti, Li Hu, and Salvatore M. Aglioti. 2013. "Hypnotic Modulation of Pain Perception and of Brain Activity Triggered by Nociceptive Laser Stimuli." *Cortex* 49 (2): 446–62. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.02.005>.
- Valeriani, M., C. Pazzaglia, G. Cruccu, and A. Truini. 2012. "Clinical Usefulness of Laser Evoked Potentials." *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* 42 (5): 345–53. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2012.05.002>.
- Vanhaudenhuyse, A., M. Boly, E. Balteau, C. Schnakers, G. Moonen, A. Luxen, M. Lamy, et al. 2009. "Pain and Non-Pain Processing during Hypnosis: A Thulium-YAG Event-Related fMRI Study." *NeuroImage* 47 (3): 1047–54. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.031>.
- Vanhaudenhuyse, A., S. Laureys, and M.-E. Faymonville. 2014. "Neurophysiology of Hypnosis." *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* 44 (4): 343–53. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2013.09.006>.
- Zachariae, R., P. Bjerring, L. Arendt-Nielsen, T. Nielsen and K. Gotliebsen. 1991. "The Effect of Hypnotically Induced Emotional States on Brain Potentials Evoked by Painful Argon Laser Stimulation." *The Clinical Journal of Pain* 7: 130-138.
- Zachariae, Robert, and Peter Bjerring. 1994. "Laser-Induced Pain-Related Brain Potentials and Sensory Pain Ratings in High and Low Hypnotizable Subjects During Hypnotic Suggestions of Relaxation, Issociated Imagery, Focused

Analgesia, and Placebo.” *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis* 42 (1): 56–80. <https://doi.org/10.1080/00207149408409341>.

Sitografia

- Bertelloni D., 2018, NPMC. <https://www.npmc.it/tecniche-di-visualizzazione-cerebrale-le-potenzialita-del-neuroimaging/>, ultima visita 05.10.2021.
- De Marchi B., 2014. Libera Università Maria SS. Assunta, Roma. https://www.lumsa.it/sites/default/files/UTENTI/u665/3_NEUROIMAGING.pdf, ultima visita 05.10.2021.
- IASP revised definition of pain. 2020. <https://www.iasp-pain.org/publications/iasp-news/iasp-announces-revised-definition-of-pain/>, ultima visita 07.09.2021.
- Nachum D. ed 2020. *Pain Principles (Chapter 6)*. Neuroscience Online: An Electronic Textbook. <https://nba.uth.tmc.edu/neuroscience/m/s2/chapter06.html>, ultima visita 07.09.2021.
- Nachum D. ed. 2020. *Pain Tracts and Sources (Chapter 7)*. Neuroscience Online: An Electronic Textbook. <https://nba.uth.tmc.edu/neuroscience/m/s2/chapter07.html>, ultima visita 07.09.2021.
- Nachum D. ed. 2020. *Pain Modulation and Mechanisms (Chapter 8)*. Neuroscience Online: An Electronic Textbook. <https://nba.uth.tmc.edu/neuroscience/m/s2/chapter08.html>, ultima visita 07.09.2021.
- Perani D., Iaccarino L., 2015. Enciclopedia Italiana, IX Appendice. Ed. Treccani (online), https://www.treccani.it/enciclopedia/neuroimaging_%28Enciclopedia-Italiana%29/, ultima visita 05.10.2021.