



Fondatore: Prof. Franco Granone

CORSO DI FORMAZIONE IN IPNOSI CLINICA

E COMUNICAZIONE IPNOTICA

Anno 2024

UTILIZZO DELL'IPNOSI NEL PERCORSO CHIRURGICO (DBS) DEL PAZIENTE CON MALATTIA DI PARKINSON

Candidato

Michele Maria R. LANOTTE

Relatore

Dr.ssa Milena MURO

INDICE

1. Introduzione

1.1 La malattia di Parkinson

1.1.1 Epidemiologia

1.1.2 Eziologia

1.1.3 Patogenesi

1.1.4 Evoluzione clinica della malattia di Parkinson

1.1.5 Clinica

1.1.6 Terapia

1.1.7 Terapia della fase avanzata

1.2 La stimolazione cerebrale profonda (DBS)

1.2.1 Componenti del sistema di stimolazione

1.2.2 La chirurgia stereotassica

1.2.3 La selezione dei pazienti

1.2.4 La procedura chirurgica

1.2.5 Risultati e complicanze della DBS

1.3 L'ipnosi

2. L'ipnosi nel percorso DBS del paziente con malattia di Parkinson

3. Prime esperienze cliniche

4. Discussione

5. Conclusioni

6. Bibliografia

1. Introduzione

1.1 La malattia di Parkinson

La malattia di Parkinson (MP) è una delle più comuni patologie neurodegenerative, seconda per frequenza solo alla malattia di Alzheimer.

Il suo nome è legato a James Parkinson, un farmacista chirurgo londinese che per primo nel 1817 descrisse nella monografia *"An Essay on the Shaking Palsy"* i sintomi della malattia:

"... tremori involontari, accompagnati da diminuzione della forza muscolare in parti del corpo non impegnate nel movimento, anche se sorrette; tendenza ad inclinare il tronco in avanti ed a passare dal cammino alla corsa, mentre la sensibilità e le funzioni intellettive restano inalterate..."

La malattia è caratterizzata da una triade sintomatologica rappresentata da tremore, rigidità e bradicinesia. L'esordio di tali sintomi è tipicamente asimmetrico e ad essi può associarsi instabilità posturale ed un ampio corredo di sintomi non motori. La sintomatologia è correlata alla progressiva degenerazione dei neuroni della substantia nigra ed alla conseguente deplezione di dopamina nelle loro aree di proiezione striatale.

1.1.1 Epidemiologia

Si stima che nel 2016 nel mondo pazienti con MP fossero oltre 6.000.000 e si prevede che nel 2040 tale numero sarà più che raddoppiato. La prevalenza della malattia varia dallo 0,3% della popolazione generale al 3% dei soggetti di 80 anni di età (**Fig. 1**). La sua incidenza è di circa 10-20 nuovi casi/100.000 abitanti/anno, con un picco di insorgenza intorno ai 60 anni e due code verso i 40 e gli 80 anni¹.



Fig. 1: *Prevalenza della malattia di Parkinson*

La malattia colpisce maggiormente i maschi rispetto alle donne, con un rapporto di 3:2. I dati epidemiologici in crescita, associati all'invecchiamento della popolazione e all'aumento dell'aspettativa di vita, fanno della MP una patologia di estrema rilevanza per la sanità pubblica in termini di costi e necessità di risorse attuali e future.

1.1.2 Eziologia

L'eziologia della MP è ancora oggi sconosciuta; sono state formulate varie ipotesi, ma nessuna di queste è stata in grado di spiegarne l'eziopatogenesi in modo esaustivo.

Le cause sono verosimilmente da ascrivere ad una complessa interazione tra fattori ambientali e fattori genetici. Tra i primi si ipotizzano, quali fattori di rischio, l'esposizione ai pesticidi, il consumo di metamfetamine, l'esposizione a metalli pesanti o pregressi traumi cranici. Un possibile fattore neuroprotettivo sembra essere l'uso della nicotina.

Il contributo della genetica allo sviluppo della MP è suggerito dall'associazione tra anamnesi familiare positiva ed aumentato rischio di sviluppo della malattia. Sono state identificate diverse mutazioni di geni coinvolti nello sviluppo della MP, sia a trasmissione

monogenica autosomica dominante (SNCA, LRRK2, VPS35, GBA) che recessiva (Parkina, PINK1, DJ-1)². Queste ultime in particolare sono caratterizzate da un fenotipo clinico ad esordio precoce (intorno ai 30 anni), decorso più favorevole, buona e prolungata risposta alla l-dopa.

1.1.3 Patogenesi

La MP è caratterizzata dalla progressiva perdita di neuroni dopaminergici nella porzione ventrolaterale della pars compacta della substantia nigra mesencefalica (SNpc) e delle loro proiezioni allo striato dorsale.

Il depauperamento della trasmissione dopaminergica determina un aumento del tono inibitorio a livello del talamo e quindi delle vie talamo-corticali dirette alla corteccia motoria e premotoria. Alla perdita del 60-70% del patrimonio iniziale di neuroni corrisponderebbe l'insorgenza di sintomi motori, quali bradicinesia e rigidità.

Altre strutture coinvolte nel processo neurodegenerativo sono il locus coeruleus, il nucleo peduncolopontino, il nucleo basale di Meynert, il nucleo del rafe, il nucleo motore dorsale del vago, l'ipotalamo e l'amigdala. Il coinvolgimento di queste strutture nel processo neurodegenerativo si ritiene sia correlato con la comparsa della sintomatologia non motoria.

Il dato neuropatologico caratteristico della MP è la presenza di corpi di Lewy (inclusioni eosinofile citoplasmatiche costituite da aggregati proteici, tipicamente alfa-sinucleina) nei neuroni del sistema nervoso centrale e periferico.

1.1.4 Evoluzione clinica e stadiazione della MP

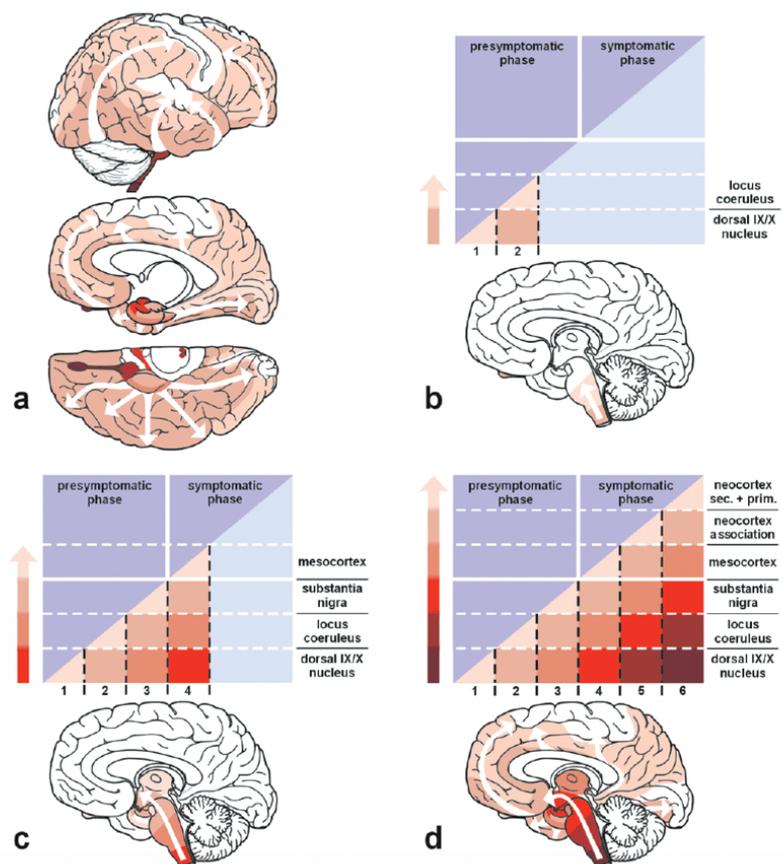
Una possibile spiegazione della progressiva diffusione dei corpi di Lewy a diverse aree del sistema nervoso è fornita dall'ipotesi di Braak³, secondo la quale il processo patologico esordirebbe a livello dei neuroni del plesso mioenterico di Meissner e Auerbach e del bulbo

olfattivo. Attraverso le connessioni tra plesso nervoso enterico, nervo vago e nucleo motore del vago il processo si diffonderebbe al sistema nervoso centrale con un meccanismo simil-prionico.

Il processo degenerativo si svilupperebbe in modo stereotipato, potendo identificare sei stadi di diffusione in senso caudo-craniale a cui corrispondono, dal punto di vista clinico, la comparsa dei sintomi pre-motori (stadio 1 e 2), motori (stadio 3), non motori e avanzati (stadio 4, 5 e 6) (Fig. 2).

Fig. 2: *Progressione caudo-craniale della degenerazione neuronale nella MP*

Fig. 3 a-d Schematic diagrams showing the gradual ascent of the pathological process underlying IPD. **b** During the presymptomatic stages 1 and 2, the IPD-related inclusion body pathology is confined to the medulla oblongata and olfactory bulb. **c** In stages 3 and 4, the substantia nigra and other nuclear grays of the midbrain and basal forebrain become the focus of initially subtle and, then, severe changes. The illness most probably reaches its symptomatic phase in many individuals. **d** In the final stages 5 and 6, the lesions encroach upon the cerebral cortex, so that IPD manifests itself in all of its aspects: somatomotor dysfunctions are supplemented by increasing deterioration of cortically-controlled intellectual capabilities.



La progressione dei sintomi nella MP è variabile e non prevedibile nel singolo caso. Viene schematicamente suddivisa in alcune fasi.

1. *Fase prodromica*: stadio di malattia della durata di alcuni anni che precede l'insorgenza dei sintomi motori e quindi la diagnosi. Alcuni sintomi non motori (iposmia, stipsi, vago dolore in regione dorsale con distribuzione asimmetrica, ansia, depressione e disturbi comportamentali del sonno REM) potrebbero precedere lo sviluppo completo della malattia.
2. *Fase iniziale*: comprende il periodo tra l'esordio dei sintomi motori e la comparsa delle fluttuazioni motorie.
3. *Fase intermedia*: dalla comparsa delle iniziali, lievi e prevedibili fluttuazioni motorie fino alla fase avanzata.
4. *Fase avanzata*: in questa fase la risposta terapeutica ai farmaci antiparkinsoniani non consente di ottenere un adeguato compenso funzionale del quadro clinico. I pazienti in tale fase possono manifestare gravi complicanze motorie (fenomeni on-off, discinesie) e non motorie. Possono comparire disturbi cognitivi, psichici e disautonomici.

1.1.5 Clinica

A) Sintomi motori

La sintomatologia motoria compare a distanza di 4-5 anni dai sintomi prodromici. I sintomi cardinali della MP sono *bradicinesia*, *rigidità* e *tremore a riposo*, quasi sempre ad esordio asimmetrico⁴.

La *bradicinesia* è caratterizzata da un rallentamento dell'inizio e dell'esecuzione del movimento volontario con progressiva riduzione dell'ampiezza e della velocità di esecuzione durante la ripetizione dello stesso. Il paziente, inoltre, manifesta ipomimia, riduzione

dell'ammiccamento, fissità dello sguardo, eloquio monotono, marcia a piccoli passi, ipofonia, micrografia e perdita delle sincinesie di pendolamento durante la marcia.

La *rigidità* è caratterizzata dall'aumento del tono muscolare ad esordio unilaterale che coinvolge sia i muscoli flessori che gli estensori. La rigidità assiale può portare all'assunzione di posture anomale (camptocormia, scoliosi, anterocollo, Pisa syndrome).

Il *tremore* della MP compare a riposo, ossia in assenza di attività muscolare volontaria. Anch'esso ha un esordio asimmetrico e interessa prevalentemente i segmenti distali degli arti.

L'*instabilità posturale*, dovuta alla riduzione dei riflessi posturali, si presenta in forma lieve nelle fasi iniziali della malattia, ma diviene più marcata con il progredire della stessa. Costituisce un'importante fonte di disabilità per il paziente, perché scarsamente responsiva alla terapia dopaminergica.

B) Sintomi non motori

I sintomi non motori includono un ampio spettro di manifestazioni:

- *Disturbi della sfera cognitiva*: deficit delle funzioni esecutive, della fluenza verbale, della memoria, delle abilità visuo-spaziali. Tali disturbi esordiscono con forme lievi (MCI – *Minimal Cognitive Impairment*) ed in alcuni casi degenerano fino alla demenza.
- *Allucinazioni visive*
- *Depressione*
- *Ansia*
- *Apatia*
- *Faticabilità*

- *Disturbi del controllo degli impulsi*: shopping compulsivo, gambling, ipersessualità, craving, hobbismo, sindrome da disregolazione dopaminergica.
- *Disturbi del sonno*: eccessiva sonnolenza diurna, RBD, sogni vividi, OSAS, acinesia notturna.
- *Disturbi disautonomici*: urinari, sessuali, gastrointestinali, iperidrosi, ipotensione ortostatica.

1.1.6 Terapia

Il trattamento della MP è essenzialmente sintomatico non essendo attualmente disponibile alcuna terapia efficace nel rallentare l'evoluzione della malattia.

I farmaci utilizzati sono^{5,6}:

- *l-dopa*
- *inibitori delle MAO-B* (selegilina, rasagilina, safinamide)
- *inibitori delle COMT* (entacapone, tolcapone, opicapone)
- *dopaminoagonisti* (pramipexolo, ropinirolo, rotigotina, apomorfina),
- *amantadina*.

Parallelamente alla terapia farmacologica, occorre gestire tutti gli aspetti di una patologia cronica e progressiva attraverso trattamenti finalizzati alle esigenze del singolo paziente (esercizio fisico, supporto psicoterapico, logopedia, terapia nutrizionale, attività di gruppo).

Con tali strategie di approccio, la qualità di vita del paziente rimane buona per alcuni anni dal momento della diagnosi clinica (*honeymoon period*) (**Fig. 3**).

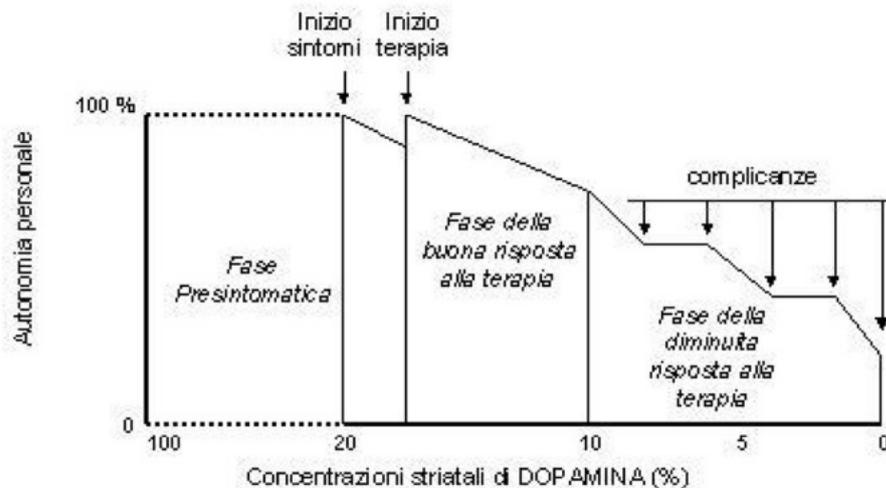


Figura 3: *Progressione della risposta alla terapia dopaminergica*

Dopo 5-10 anni la comparsa delle *complicanze motorie l-dopa indotte* segna l'inizio della fase avanzata di malattia (**Fig. 4**). Tali complicanze possono essere distinte in:

- *Fluttuazioni motorie:* variazioni dei sintomi cardinali della MP in risposta alla somministrazione di l-dopa (stati ON e stati OFF).
- *Wearing off:* progressiva riduzione della durata della risposta alla terapia.
- *Delayed ON/no ON:* aumento della latenza tra assunzione del farmaco e inizio della risposta clinica.
- *Freezing:* difficoltà ad iniziare la deambulazione, a cambiare direzione ed attraversare spazi ristretti.
- *Discinesie:* movimenti involontari coreiformi l-dopa indotti.
- *Fluttuazioni ON-OFF:* rapide transizioni tra ON motorio con discinesie e OFF.

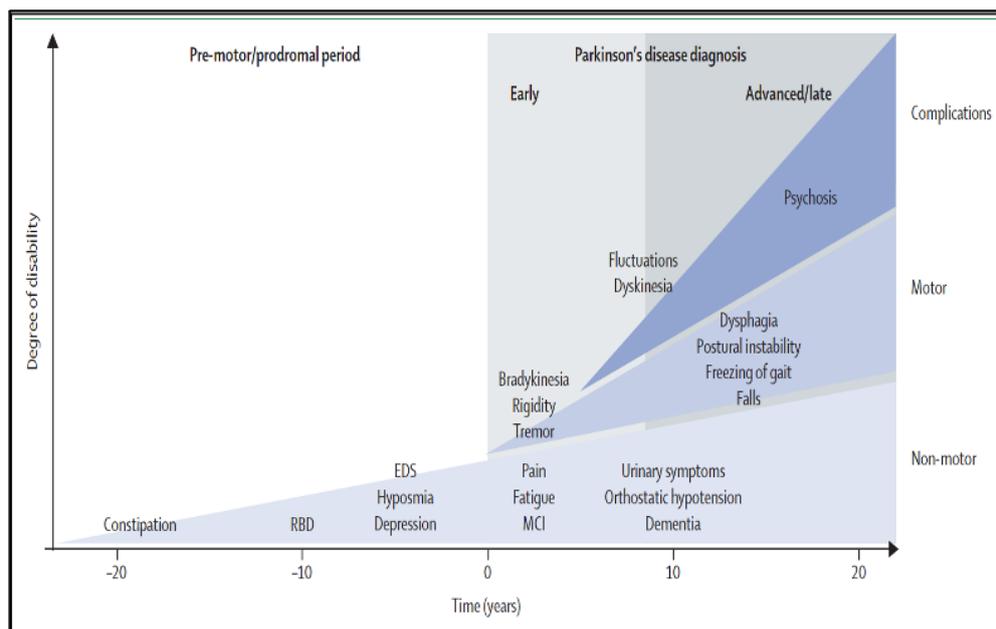


Fig. 4: *Progressione temporale della malattia di Parkinson*⁷

1.1.7 Terapia della fase avanzata

Il passaggio alla fase avanzata della malattia richiede un approccio multidisciplinare e la presa in carico del paziente da parte di un Centro specializzato.

Quando la terapia farmacologica non è più in grado di controllare in modo soddisfacente i sintomi motori o quando compaiono sintomi poco responsivi alla terapia orale (es. tremore) vengono prese in considerazione le terapie di fase avanzata:

- *Stimolazione cerebrale profonda (DBS)*
- *Infusione continua di apomorfina*
- *Infusione intestinale di l-dopa gelificata attraverso una gastrostomia percutanea*

La DBS grazie al miglior rapporto costo-beneficio rappresenta ad oggi il trattamento gold standard nella fase avanzata della malattia di Parkinson.

1.2 La Stimolazione Cerebrale Profonda (DBS)

La stimolazione cerebrale profonda (DBS – Deep Brain Stimulation) è una tecnica neurochirurgica che consente la modulazione reversibile dell'attività di specifiche aree cerebrali mediante impulsi elettrici a basso voltaggio ed alta frequenza. Il sistema è costituito da elettrocateri multipolari posizionati a permanenza, con tecnica stereotassica, a livello del target cerebrale attraverso un piccolo foro craniostomico. Gli elettrocateri vengono alimentati da un generatore di impulsi (IPG) posizionato sottocute in regione toracica.

La stimolazione cerebrale profonda fu introdotta da Benabid e coll.⁸ a Grenoble alla fine degli anni '80 come alternativa e miglioramento delle procedure di lesione stereotassica per la MP. La tecnica consente l'inattivazione funzionale delle aree cerebrali target senza provocare distruzione di tessuto cerebrale, come nel caso degli interventi di lesione. Tale inattivazione è reversibile con lo spegnimento del generatore di impulsi e modulabile mediante variazione dei parametri di stimolazione (intensità, durata e frequenza degli impulsi elettrici)⁹.

La DBS rappresenta oggi un'efficace opzione terapeutica per diverse patologie neurologiche quali la malattia di Parkinson in fase avanzata, il tremore essenziale e le distonie. Inoltre, essa è sempre più utilizzata per la terapia di forme farmaco-resistenti di disturbo ossessivo-compulsivo, epilessia, dolore cronico, depressione maggiore e sindrome di Tourette. Altre possibili indicazioni terapeutiche sono attualmente in corso di studio, come la malattia di Huntington, i disturbi del comportamento alimentare, i disturbi da deficit cognitivo, l'abuso e dipendenza da sostanze¹⁰.

1.2.1 Componenti del sistema di stimolazione

Il sistema di stimolazione è costituito da: *elettrocateri multipolari, cavi di connessione e generatore di impulsi (IPG) (Fig. 5)*.

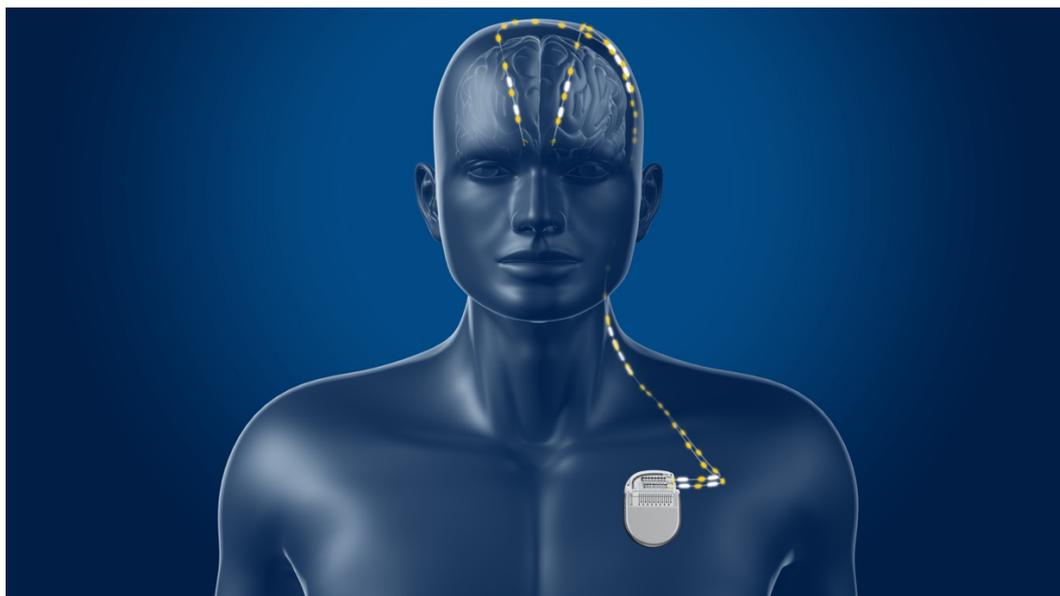


Fig. 5: *Componenti del sistema di stimolazione cerebrale profonda (DBS)*

Gli elettrocateri sono molto sottili (diametro 1,27 mm); vengono posizionati, con tecnica stereotassica, a livello del target cerebrale prescelto e connessi all'IPG posizionato a livello toracico tramite sottili cavi di connessione che decorrono sottocute.

Esistono generatori di impulsi a cella primaria non ricaricabili, mono- o bi-canale, che vengono sostituiti, una volta esauriti (in media ogni 4 anni) e generatori di impulsi ricaricabili dall'esterno decisamente più longevi (da 10 fino a 25 anni secondo i modelli).

Il generatore di impulsi è in grado di erogare una stimolazione continua o ciclica, mono- o bipolare, con impulsi rettangolari monofasici, regolabili come durata (μsec), frequenza (Hz) e intensità (mA).

I parametri di stimolazione possono essere modificati con modalità telemetrica nel corso di una visita ambulatoriale, consentendo di ottimizzare nel tempo l'effetto terapeutico e di minimizzare gli eventuali effetti collaterali.

La più recente innovazione nel campo della DBS è rappresentata dalla *stimolazione adattativa* (o stimolazione *closed-loop*), nella quale l'elettrocaterere, oltre a stimolare, è in grado

di rilevare il segnale biologico dell'attività neuronale del target. I dati registrati vengono processati dall'IPG che adatta la stimolazione istante per istante allo stato clinico del paziente¹¹.

1.2.2 La chirurgia stereotassica

La tecnica stereotassica (dal greco *stereos*, “spazio”, e *taxis*, “disposizione”) consente, applicando principi della geometria, di raggiungere con precisione assoluta qualsiasi punto dell'encefalo, identificandolo nello spazio con le 3 coordinate cartesiane (x, y, z).

La metodica prevede l'utilizzo di un casco meccanico, fissato al capo del paziente in modo solidale (**Fig. 6**) e di un localizzatore per l'esecuzione di una TC e/o RM.

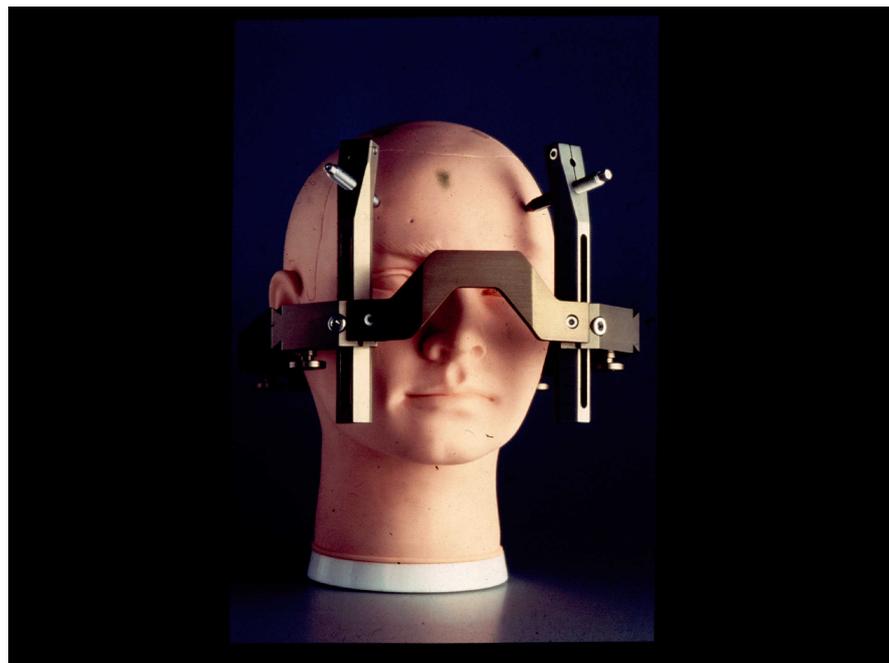


Fig. 6: Casco stereotassico di Leksell

Avendo incluso il capo del paziente in un volume noto, ogni punto dell'encefalo (*target*) può essere localizzato rispetto al sistema di riferimento con le 3 coordinate cartesiane (**Fig. 7**).

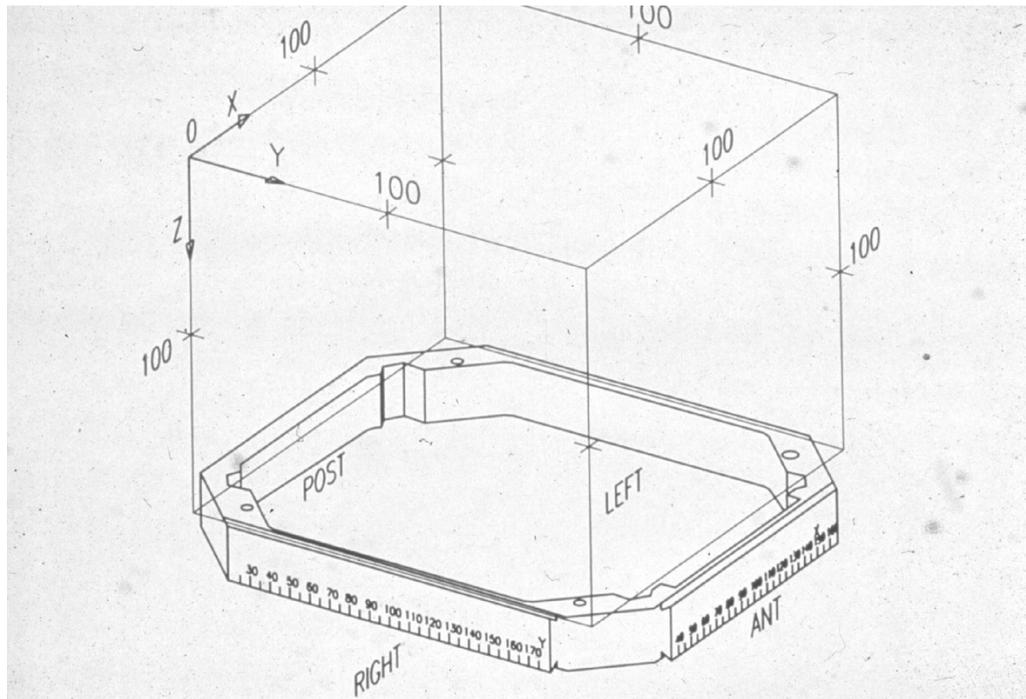


Fig. 7: *Disegno del casco stereotassico di Leksell e del localizzatore*

Più di recente sono stati sviluppati sistemi stereotassici che consentono un'analogia accuratezza anche senza l'utilizzo del casco meccanico (chirurgia stereotassica *frameless*).

1.2.3 La selezione dei pazienti

La selezione dei pazienti idonei alla DBS prevede l'esecuzione, da parte dei Neurologi, del *test acuto alla l-dopa*, con valutazione del miglioramento della performance motoria dopo somministrazione di una dose sovramassimale del farmaco. Una buona risposta clinica al test costituisce un ottimo indice predittivo di efficacia della DBS.

Oltre al test alla l-dopa, viene eseguita un'accurata valutazione Neuropsicologica (esame di tutti domini cognitivi) e Neurochirurgica (RM encefalo)¹².

Le controindicazioni all'intervento sono rappresentate da scarsa risposta alla terapia dopaminergica, significativa presenza di disturbi non motori, decadimento cognitivo, disturbi

psichiatrici, presenza di comorbilità significative, età avanzata (> 70-72 anni), scarsa tolleranza del paziente alle fasi di OFF farmacologico¹³.

1.2.4 La procedura chirurgica

L'impianto di un sistema di stimolazione cerebrale profonda è una procedura neurochirurgica che necessita della stretta collaborazione di un gruppo multidisciplinare costituito oltre che da neurochirurghi funzionali, anche da neurologi, neuroradiologi e psicologi. La collaborazione di queste diverse figure professionali è indispensabile per ottimizzare i risultati della procedura e rendere accettabile per il paziente il rapporto rischio-beneficio della DBS.

Le fasi principali della procedura DBS sono:

1. *localizzazione anatomica pre-operatoria del target scelto*
2. *1° tempo chirurgico: monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio con microregistrazione extracellulare e macrostimolazione. Posizionamento degli elettrocateri al target*
3. *2° tempo chirurgico: posizionamento del generatore di impulsi e collegamento con gli elettrocateri*

1. Localizzazione anatomica pre-operatoria del target

La localizzazione anatomica del target può essere *indiretta* utilizzando come reperi strutture anatomiche quali la commissura anteriore (AC), la commissura posteriore (PC) e la linea che le unisce (AC-PC) e ricavando la posizione del target mediante la misurazione della sua distanza (statisticamente fissa) da tali reperi ricavabile dagli atlanti stereotassici. Attualmente vengono utilizzate la TC, la RM, gli atlanti stereotassici digitalizzati, la fusione TC-RM con specifico software. Quest'ultima metodologia consente di correggere la potenziale

distorsione spaziale delle immagini RM e fornisce un set di immagini con il miglior dettaglio anatomico della RM coniugato alla migliore accuratezza geometrica della TC.

In taluni casi è possibile eseguire una localizzazione *diretta* mediante visualizzazione del target con RM di ultima generazione.

Dopo aver localizzato il target anatomico in modo *diretto* o *indiretto* viene selezionato un punto di ingresso sul cranio del paziente ove praticare il foro di trapano e viene pianificata una traiettoria fino al target che eviti di incrociare strutture critiche, quali solchi cerebrali, vasi, ventricoli.

La trasposizione delle coordinate del target scelto dalle immagini neuroradiologiche allo spazio fisico tridimensionale del paziente richiede solitamente l'utilizzo di un casco stereotassico. Si tratta di uno strumento meccanico rigido che viene fissato in modo solidale alla teca cranica del paziente e costituisce un sistema di riferimento che consente di identificare qualsiasi punto all'interno del cranio con 3 valori numerici (coordinate spaziali x , y , z). In sala operatoria, l'operatore è quindi in grado di inserire e posizionare l'elettrocattetere con altissima precisione a livello del target prescelto (**Fig. 8**).

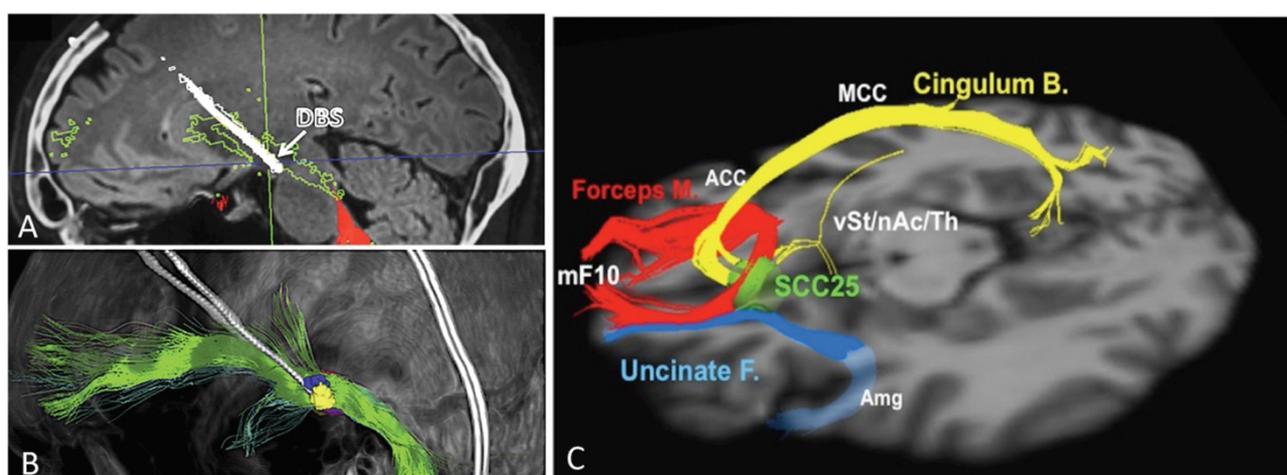


Fig. 8: *Planning pre-operatorio*

2. Monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio e posizionamento degli elettrocateri

Il 1° tempo chirurgico, della durata di 3-4 ore, è eseguito su un paziente sveglio, dopo sospensione della terapia farmacologica dopaminergica da almeno 12-18 ore, con l'utilizzo di anestesia locale e, al bisogno, sedazione con farmaci a breve emivita (remifentanyl).

È importante un'attiva collaborazione del paziente, necessaria per poter testare durante la procedura l'effetto della stimolazione sui sintomi della malattia. Questa valutazione è indispensabile per un corretto posizionamento finale degli elettrocateri e quindi cruciale perché l'intervento abbia successo.

La microregistrazione con sottili microelettrodi consente di registrare i potenziali di azione extracellulare dei neuroni. Grazie ad essa è possibile identificare specifici nuclei in virtù del loro caratteristico pattern di scarica¹⁴ (**Fig. 9 e 10**).

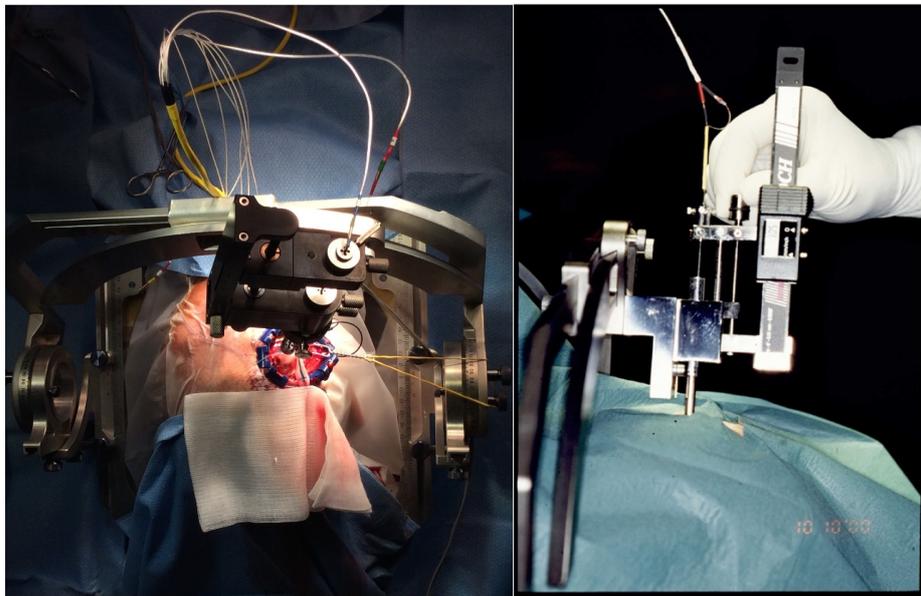


Fig. 9: *Microregistrazione intraoperatoria*

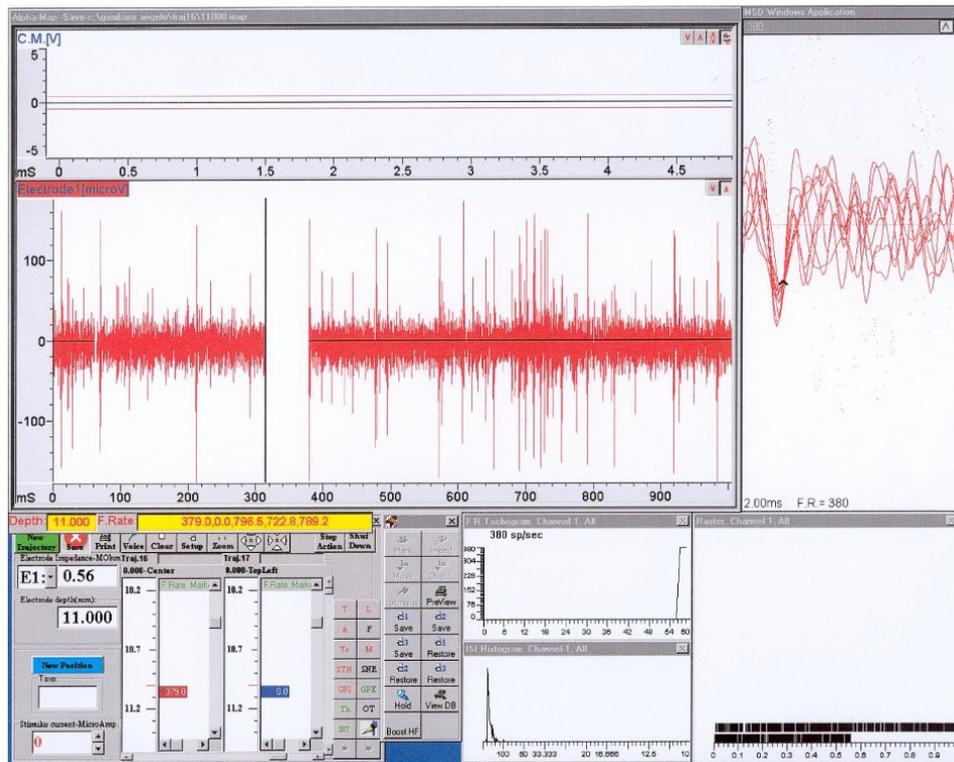


Fig. 10: *Attività elettrica tipica del nucleo subtalamico*

La macrostimolazione fornisce la conferma finale del posizionamento ottimale dell'elettrocattetero. Viene eseguita generalmente con paziente sveglio al fine di valutare in tempo reale l'efficacia clinica. Nei pazienti parkinsoniani la stimolazione del nucleo subtalamico è in grado di determinare un marcato e rapido miglioramento della rigidità e della bradicinesia controlaterale.

Altrettanto importante è la valutazione degli effetti collaterali della stimolazione e la soglia per la loro comparsa, perché permettono di mappare i confini del nucleo target rispetto alle strutture circostanti.

3. Posizionamento del generatore di impulsi

Il posizionamento del generatore di impulsi ed il suo collegamento con gli elettrocatteteri viene eseguito in anestesia generale con una seconda procedura chirurgica successiva alla procedura di impianto degli elettrocatteteri (**Fig. 11**).

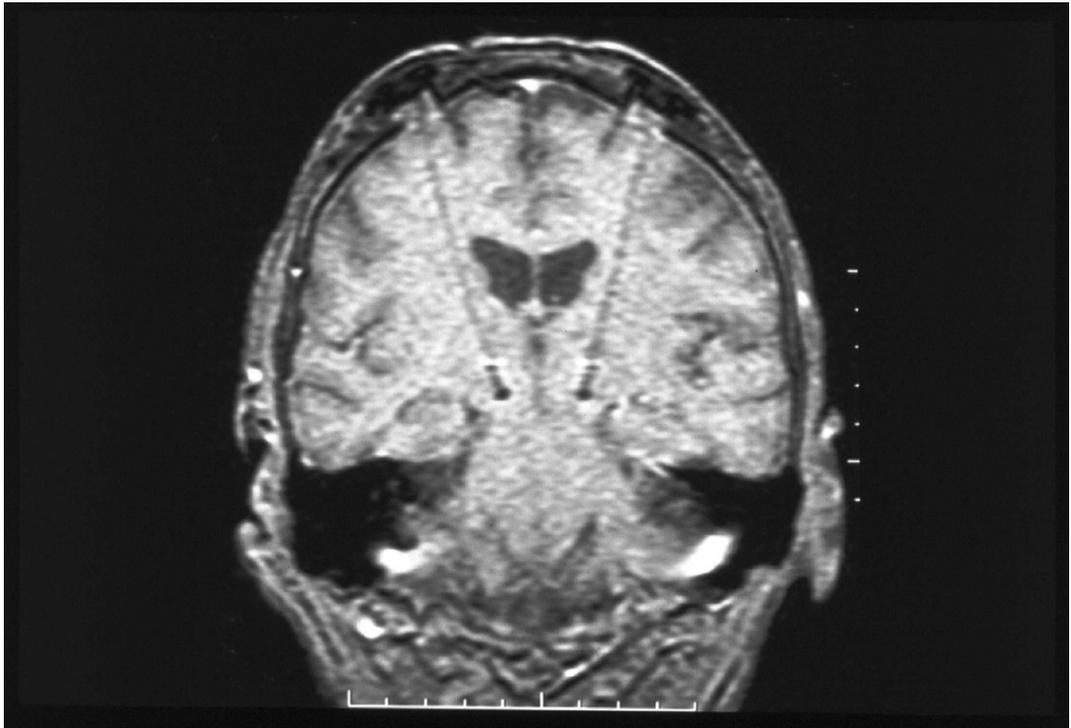


Fig. 11: *RM post-operatoria*

1.2.5 Risultati e complicanze della DBS

La DBS non guarisce la MP, né influenza l'evoluzione progressiva della malattia. I target più utilizzati sono il nucleo subtalamico (STN) e il globo pallido interno (GPi), strutture entrambe iperattive nella malattia. I due target determinano un miglioramento clinico sovrapponibile.

La DBS del nucleo subtalamico in particolare è efficace nel ridurre i periodi di OFF del paziente, nell'aumentare le fasi ON senza discinesie e nel migliorare i sintomi motori (tremore, rigidità, bradicinesia, fluttuazioni, discinesie)¹⁵. Un rilevante miglioramento è stato descritto anche per la stabilità posturale ed il freezing.

La DBS del subtalamo consente inoltre la riduzione dei dosaggi di l-dopa nel post-operatorio del 50-60%. Ne consegue un netto miglioramento della qualità di vita del paziente.

La riduzione del beneficio clinico può manifestarsi a distanza di anni dalla procedura chirurgica ed è legato alla progressione della malattia, in particolare alla comparsa di sintomi non motori, poco responsivi alla stimolazione elettrica oltre che al trattamento farmacologico.

La DBS è una chirurgia complessa e la curva di apprendimento dell'equipe neurochirurgica e neurologica può essere lenta e richiedere tempo. Le complicanze chirurgiche, di norma, sono rare e la loro frequenza è inversamente proporzionale all'esperienza del team¹⁶.

La complicanza più temuta è l'emorragia cerebrale, la cui incidenza in letteratura è inferiore al 2%, con deficit neurologici permanenti nell'1% dei casi. I fattori di rischio associati sembrano essere l'età del paziente, l'ipertensione arteriosa, il numero di tracce di microregistrazione/microstimolazione, le traiettorie che incidano su solchi cerebrali o ventricoli¹⁷.

L'incidenza delle crisi comiziali nelle prime 48 ore dopo la DBS è del 2%.

Le complicanze più comuni legate all'hardware sono le infezioni, la migrazione o la dislocazione degli elettrodi, l'erosione della cute sovrastante i componenti del sistema o la loro rottura meccanica. L'incidenza di tali complicanze varia secondo i Centri (2-10%) e solitamente risente dell'esperienza dell'equipe e della tecnica chirurgica usata.

1.3 L'ipnosi

“L'ipnosi è uno stato di coscienza particolare, durante il quale sono possibili notevoli modifiche comportamentali e somato-viscerali per l'instaurarsi di un monoideismo plastico auto o etero-indotto e un rapporto privilegiato operatore↔soggetto. Tale particolare condizione psicofisica eminentemente dinamica e non statica, chiamata *ipnosi*, è caratterizzata da una prevalenza delle funzioni rappresentativo-emotive su quelle critico-intellettive, da fenomeni di ideoplasia controllata e condizioni di parziale dissociazione psichica.

L'ipnosi si realizza quando nella coscienza compare la dinamica del monoideismo auto- o etero-indotto, più o meno plastico. In un setting strutturato l'ipnosi è ciò che si realizza in conseguenza dell'atto induttivo verbale o non verbale.

L'ipnosi è un modo di essere dell'organismo, che si instaura ogni qual volta intervengano particolari stimoli emozionali e senso-motori”¹⁸.

2. L'ipnosi nel percorso DBS del paziente con malattia di Parkinson

L'idea di un possibile utilizzo dell'ipnosi nel percorso DBS origina dalle modalità di esecuzione della procedura chirurgica e dalle caratteristiche della MP.

È noto come qualsiasi intervento chirurgico sia gravato da un importante carico di distress emotivo per il paziente. Le cause sono molteplici: l'immobilizzazione sul letto operatorio, l'oscurità della sala operatoria, i tanti attori spesso sconosciuti, la paura per la propria salute, l'incertezza del risultato, la perdita del "controllo", la paura di non risvegliarsi dall'anestesia generale, o, al contrario, quella di risvegliarsi improvvisamente durante la procedura senza copertura analgesica, il possibile dolore postoperatorio¹⁹.

Il posizionamento bilaterale degli elettrocateri a livello del target anatomico selezionato è il primo dei due tempi chirurgici di un impianto di un sistema DBS. Nel nostro Centro, come nella gran parte dei Centri di Neurochirurgia Funzionale, l'intervento della durata di 3-4 ore è eseguito in awake, cioè con paziente sveglio, con l'utilizzo di anestesia locale per i tessuti cutanei e, se necessario, di sedazione cosciente con uso di remifentanil.

Al paziente, inoltre, viene sospesa ogni terapia dopaminergica da almeno 12 ore, con conseguente peggioramento della sintomatologia motoria e non motoria della malattia.

Tale strategia è necessaria per valutare in modo accurato e in tempo reale la risposta clinica durante le fasi di stimolazione intraoperatoria, senza l'interferenza della terapia farmacologica e comporta la piena collaborazione del paziente.

Si tratta evidentemente di una situazione nella quale al disagio fisico dell'assenza di terapia si somma il distress emotivo legato alla particolare procedura (awake, intervento cerebrale, durata, ecc.).

Già da molti anni nel nostro Centro, per migliorare la compliance dei pazienti alla procedura, è stato introdotto un percorso di supporto psicologico con colloqui di preparazione all'intervento, oltre a garantire la presenza di uno psicologo in sala operatoria.

Va sottolineato infine che i pazienti con MP, in generale e indipendentemente dal percorso DBS, tendono a mostrare rispetto alla popolazione generale una bassa tolleranza ed una maggiore vulnerabilità al dolore ed una più alta incidenza d'ansia^{20, 21}. I due fattori possono, in situazioni di stress come la sala operatoria, reciprocamente influenzarsi in modo negativo, aggravando le manifestazioni cliniche della malattia e peggiorando il grado di collaborazione del paziente con gli operatori.

L'utilizzo dell'ipnosi potrebbe contribuire a migliorare l'esperienza del percorso DBS del paziente modulando la memoria del dolore e del distress peri procedurale.

Sull'esperienza di oltre 350 procedure di impianto bilaterale eseguite, sono state ipotizzate le seguenti fasi del percorso DBS nelle quali l'utilizzo della comunicazione ipnotica e dell'ipnosi potrebbe rivelarsi utile:

- *esecuzione di RM pre-operatoria per il planning chirurgico*
- *montaggio preoperatorio del casco stereotassico*
- *gestione dell'ansia e del dolore intraoperatorio*

Esecuzione di RM pre-operatoria per il planning chirurgico

La pianificazione chirurgica preoperatoria è finalizzata ad individuare sulle immagini neuroradiologiche il target anatomico ove posizionare l'elettrocattetero durante l'intervento chirurgico. Si tratta di una fase importante della procedura perché richiede estrema precisione trattandosi di strutture di pochi mm. di diametro. La pianificazione è fondamentale perché consente al chirurgo di individuare la migliore traiettoria che l'elettrocattetero dovrà seguire dal punto di ingresso sulla superficie corticale al target: un percorso all'interno del parenchima

cerebrale di circa 7-8 cm., con la necessità di evitare l'attraversamento di strutture critiche quali arterie, vene, ventricoli.

Le moderne tecniche di imaging prevedono l'utilizzo di RM e/o TC cranio. L'esame RM consta di diverse sequenze di acquisizione e può avere una durata di 30-40 minuti, durante i quali ovviamente il paziente deve mantenersi assolutamente immobile per non gravare le immagini di artefatti da movimento che inficerebbero, in modo anche significativo, la precisione della procedura chirurgica.

Per i pazienti con MP la RM preoperatoria costituisce spesso una sfida impegnativa: per evitare i movimenti involontari (discinesie) della fase ON della malattia, l'esame viene spesso eseguito in condizioni di OFF farmacologico con sospensione della terapia dalla sera precedente. Tale condizione, tuttavia, può rivelarsi non soddisfacente per coloro che nell'OFF farmacologico vadano incontro alla comparsa di tremore o distonie dolorose.

In aggiunta alle problematiche specifiche della malattia, alcuni pazienti possono presentare difficoltà legate alla claustrofobia.

Questa fase quindi è di complessa gestione. Occorre infatti individuare nel singolo paziente la migliore strategia di compromesso farmacologico e l'utilizzo dell'ipnosi può apportare significativo giovamento.

Montaggio preoperatorio del casco stereotassico

Il montaggio del casco stereotassico viene effettuato al mattino prima dell'esecuzione della TC stereotassica e del successivo ingresso in sala operatoria.

Per poter eseguire un montaggio accurato rispettando la simmetria col piano orbitomeatale il paziente deve essere in posizione seduta col capo diritto. Il casco viene fissato in modo stabile grazie a 4 viti transcraniche posizionate nella corticale esterna della teca cranica previa infiltrazione cutanea con anestetico.

La fase del montaggio è riferita retrospettivamente dalla maggior parte dei pazienti non scevra da dolore e da discomfort.

Gestione dell'ansia e del dolore intraoperatorio

Come già visto per il montaggio del casco stereotassico, alcune fasi dell'intervento quali l'incisione cutanea e la sutura per piani delle ferite chirurgiche, nonostante l'utilizzo di anestetici locali e di blanda sedazione, sono riferite dai pazienti come "spiacevoli" o "dolorose". Molti di essi confermano, anche a distanza di anni, di conservarne una memoria estremamente spiacevole nonostante il marcato miglioramento funzionale e della qualità di vita nel postoperatorio.

3. Prime esperienze cliniche

M.I.G. è una paziente di 69 anni. Anamnesi familiare positiva per MP e diabete mellito. Ex atleta (triathlon), coltiva hobbies (escursionismo, giardinaggio).

Nel 2009 veniva posta diagnosi di MP per la comparsa di tremore a riposo e rigidità a carico dell'emisoma sinistro. Veniva introdotta terapia farmacologica (rasagilina e ropinirolo) con buon controllo della sintomatologia. Qualche anno dopo si rendeva necessaria l'associazione con levodopa.

Dal 2020 comparsa di fluttuazioni motorie e discinesie, progressivamente invalidanti. Successivo ulteriore peggioramento con aumento del tempo trascorso in fase OFF nella giornata e comparsa di importanti distonie dolorose, in particolare a carico del piede e dell'alluce destro, latero deviazione del tronco, rallentamento motorio pomeridiano. Nel novembre 2023, dopo aver superato i test di valutazione, veniva posta indicazione ad intervento di stimolazione cerebrale profonda (DBS).

Veniva ricoverata per il percorso chirurgico nei primi giorni di giugno 2024.

3.1 Esecuzione di RM preoperatoria per il planning chirurgico

La RM veniva eseguita in condizioni di OFF farmacologico per evitare la comparsa di movimenti involontari (discinesie), anche se l'assenza di terapia avrebbe esposto al rischio di comparsa del tremore a riposo e soprattutto della distonia dolorosa dell'alluce destro tanto temuta dalla paziente. Inoltre, la stessa riferiva di essere claustrofobica e di aver dovuto usare benzodiazepine in occasione di precedenti RM. Per tali motivazioni al mattino dell'esame si presentava estremamente ansiosa e preoccupata.

Valorizzando alcuni elementi ottenuti durante la raccolta dei dati anamnestici, in particolare la passione sportiva per il triathlon e per le gite escursionistiche in montagna, veniva indotta l'ipnosi con focalizzazione interna sul respiro e suggestione di rilassamento con ipotonia

e immobilità degli arti. Ottenuta la ratifica dello stato ipnotico grazie alla comparsa di flutter palpebrale e del rallentamento della frequenza della respirazione, si suggerivano immagini metaforiche di un luogo tranquillo e sicuro in ambiente montano.

L'esame RM veniva quindi effettuato senza difficoltà con paziente immobile ottenendo immagini prive di artefatti da movimento. Al termine la paziente sorrideva rilassata.

Successivamente interrogata, raccontava la sua esperienza di una passeggiata in montagna in un luogo del cuore: *“... ho sentito il profumo dei fiori, ho immaginato quello dei rododendri, e quello dei porcini e il rumore del ruscello. E poi la neve... ho cercato di fare un pupazzo di neve... E mi è venuto un po' da piangere (io non sono una che si rilassa facilmente) perché il mio piede destro ad artiglio ha dato dei segni di cedimento. L'artiglio ha mollato la presa e si è addolcito, progressivamente addolcito e mi ha permesso di pensare che io posso domarlo anche senza toccarlo o tirarlo, ma soprattutto senza disperarmi... non so quanto durerà. Arrivata alle Riane l'onda delle erbe sul prato sembrava un mare...”*

E concludeva dicendo: *“Adesso il mio piede ad artiglio mi dà un tipo diverso di crampo che è più sopportabile”* (Video).

3.2 Gestione dell'ansia e del dolore intraoperatorio

L'intervento di posizionamento bilaterale di elettrocateri nel nucleo subtalamico veniva condotto in modalità standard sul lato sinistro: incisione cutanea, foro di trapano, microregistrazione, stimolazione, fissazione dell'elettrocaterere, sutura per piani della ferita chirurgica utilizzando infiltrazione di anestetico locale per incisione e sutura, oltre al supporto psicologico.

L'intervento sul secondo lato si svolgeva in modo analogo fino alla fissazione dell'elettrocaterere. Nell'ultima fase, trascorse più di 3 ore dall'inizio, per gestire meglio la stanchezza e l'ansia della paziente veniva indotta l'ipnosi con tecnica di focalizzazione interna

sul respiro, con modalità permissiva (“... *se preferisci potrai chiudere le palpebre quando le sentirai pesanti e potrai riaprirle ogni qualvolta lo desidererai. Mi troverai comunque qui al tuo fianco...*”). Veniva descritto il rallentamento del respiro e il rilassamento della muscolatura mimica della paziente e sottolineata la sua esperienza (“... *mentre senti l’aria che entra fresca nei polmoni ed esce calda liberandoti dall’anidride carbonica e dalle tossine, potresti accorgerti di come la tensione muscolare si scioglie ad ogni respiro, sempre di più, donandoti un piacevole senso di leggerezza e di benessere, sempre e sempre più profondo...*”). Ottenuta la ratifica (“... *quando ti accorgerai di essere piacevolmente rilassata potrai comunicarmelo sollevando l’indice della mano sinistra...*”), si suggerivano immagini di un ambiente sicuro e piacevole per la paziente, quale ad esempio una gita in montagna cui progressivamente si associava la suggestione di piacevole insensibilità corporea alla fatica e al dolore (“... *nella quiete ovattata e silenziosa del sentiero potrà essere bello lasciarti andare e perderti a guardare il prato, l’erba piegata da un soffio di vento... e potresti sentire che il tuo corpo è veramente rilassato, libero di continuare a salire leggero, senza fatica... senza dolore... perché sei brava e hai una grande forza dentro di te... e scoprirai che potresti regalarti un meraviglioso senso di conquista e di libertà...*”).

A questo punto, ottenuta la ratifica dell’analgesia tramite puntura con ago della zona da suturare, si procedeva alla sintesi del sottocute con ago e della cute con suturatrice e punti metallici senza necessità di ulteriore anestetico locale, né di sedazione farmacologica.

La manovra era ben tollerata dalla paziente e, fornitole un ancoraggio per potersi re-immersedere nella piacevole esperienza di rilassamento in circostanze future, veniva eseguita l’esduzione (“... *sei stata così brava da meritarti questa sensazione di benessere in cui potrai rientrare quando vorrai... e adesso, quando ne avrai voglia e con i tuoi tempi potrai lentamente sentire le palpebre sempre più leggere e infine riaprire gli occhi e salutare tutte le persone che hanno lavorato con te...*”).

Poco dopo all'uscita dalla sala operatoria la paziente chiedeva al giovane specializzando presente "... quale tipo di colla fosse stata usata per la chiusura della ferita chirurgica sul lato destro, non avendo percepito una sutura con punti come sul lato sinistro".

Alcuni giorni dopo la paziente veniva intervistata chiedendole di raccontare la propria esperienza: "... non mi sono accorta di non avere anestesia locale in nessuna fase particolare. Mi sono accorta invece di essere sufficientemente protetta sempre... Quando lei ha iniziato l'ipnosi... io ho cominciato a viaggiare, come avevo fatto nei giorni precedenti... ma forse non ricordo bene fino a che punto seguivo le sue parole, perché da un certo punto ricordo solo la mia esperienza in quel luogo. Ricordo la salita, il senso di conquista...una salita ripida perché mi porta ad arrivare sempre più in alto, ma senza nessuna fatica... c'è la bellezza e la freschezza del luogo, vedevo le onde dell'erba... questa cosa qui me la porterò sempre dentro di me. Adesso, la prima cosa che farò tornata a casa, sarà rivisitare questo luogo, per vedere se è proprio vero quello che io ho pensato... è un luogo particolare che mi resterà sempre impresso".

E ancora: "... io non ho sentito sulla destra un movimento metallico della pinzatrice come lo avevo sentito a sinistra. Ho sentito tutto molto ovattato e molto tranquillo insomma... Infatti, avevo chiesto se mi fosse stato fatto lo stesso tipo di intervento a destra come a sinistra... mi è stato detto di sì, ma io non ho percepito assolutamente dolore. Non ho avvertito niente, la chiusura è stata quasi morbida e indolore... questa è la sensazione che io posso comunicare..." (Video).

4. Discussione

Gli interventi chirurgici sono certamente le procedure mediche maggiormente fonte di stress per i pazienti. Nella pratica clinica si ricorre talvolta all'utilizzo di trattamenti non farmacologici per ridurre il distress mentale e il consumo di farmaci anestetici e analgesici.

L'ipnosi è stata utilizzata da decenni in chirurgia con effetti benefici su distress emotivo, controllo del dolore e consumo di farmaci^{22, 23, 24, 25}.

In letteratura sono riportate molteplici esperienze sull'uso dell'ipnosi in percorsi chirurgici in diverse aree specialistiche: chirurgia vascolare, cardiaca, oncologica, ginecologica, ortopedica^{26, 27, 28, 29, 30}.

In ambito neurochirurgico è stato descritto l'utilizzo dell'ipnosi per eseguire la craniotomia in awake in interventi per l'asportazione di gliomi cerebrali in aree eloquenti. In questi casi l'ipnosi si è dimostrata una valida e sicura alternativa alla MAC (Monitored Anesthesia Care), in grado di ridurre lo stress peri operatorio e aumentare il livello di soddisfazione del paziente^{31, 32}.

Anche in Neurochirurgia Funzionale l'ipnosi ha trovato un campo di impiego nelle procedure di impianto di sistemi di stimolazione spinale per il trattamento del dolore cronico consentendo di aumentare la cooperazione del paziente e di ottenere un ottimale posizionamento dell'elettrocattetero spinale³³.

Nella nostra preliminare esperienza l'ipnosi si è rivelata uno strumento molto utile per gestire l'ansia ed il distress di una paziente con MP durante la procedura DBS in awake. Nelle fasi in cui è stata utilizzata ha consentito inoltre di ottenere un'ottima analgesia con completo controllo del sintomo dolore da parte della paziente.

Ad oggi, in letteratura è riportata un'unica esperienza sull'efficacia dell'ipnosi in procedure DBS per MP, in particolare per il montaggio preoperatorio del casco stereotassico³⁴.

In questo studio randomizzato, gli autori arruolavano 19 pazienti, in 10 di essi il montaggio veniva eseguito con ipnosi + anestesia locale, nei restanti 9 solo con anestesia locale. Obiettivo dello studio era la valutazione comparativa della percezione del dolore, del distress e dell'ansia tra i 2 gruppi. Pur non riscontrando una differenza statisticamente significativa nei tre ambiti, l'ipnosi permetteva di modulare la memoria affettiva del dolore, prevenendo l'associazione di un'esperienza "dolorosa" con la procedura awake nella memoria autobiografica dei pazienti.

Il meccanismo alla base potrebbe essere legato ad una modulazione dell'attività dell'area del cingolo anteriore con modificazioni della connettività con altre aree critiche coinvolte nella nocicezione, in particolare amigdala e ippocampo.

L'abolizione della percezione fisica del dolore, oltre che della sua memoria, verificatosi nella nostra paziente potrebbe essere spiegato dall'attivazione dell'area dorsolaterale della corteccia prefrontale durante la suggestione ipnotica che, a cascata, avrebbe attivato il cingolo anteriore, la sostanza grigia periacqueduttale ed i nuclei bulbari del rafe magno. Si sarebbe innescato, quindi, un meccanismo di controllo del dolore endogeno oppioide discendente (analgesia naloxone-dipendente) destinato ad attivare gli interneuroni encefalinerfici inibitori dei neuroni della via spinoalamica o trigeminotalamica. Si realizzerebbe, pertanto, un meccanismo di controllo "a cancello" (gate-control) in grado di impedire agli stimoli dolorifici di raggiungere le aree della corteccia sensitiva³⁵.

È anche possibile ipotizzare che, a livello di attivazione prefrontale, possa aver contribuito un meccanismo di "diversa focalizzazione" esercitato dal monoideismo instauratosi sulla percezione stessa del dolore³⁶.

Si tratta probabilmente di un fenomeno realizzatosi in un soggetto particolare per caratteristiche di ipnotizzabilità, capacità ideoplastiche e rapport con l'operatore, di certo non la regola per tutti i soggetti in ipnosi, anche se qualche altro esempio esiste in letteratura³⁷.

Un altro spunto di interesse nelle esperienze descritte è l'efficacia dimostrata dall'ipnosi sulla distonia dolorosa dell'alluce destro e sul tremore della paziente, oltre che sull'ansia, in occasione della RM preoperatoria. Ciò potrebbe far ipotizzare un possibile effetto, anche se transitorio, su sintomi extrapiramidali propri della malattia. Sono infatti noti e ben descritti in letteratura i correlati EEG dello stato ipnotico, prevalentemente con attività in banda alfa lento e theta^{38, 39, 40, 41, 42}, mentre non vi sono dati correlati con registrazioni di attività neuronale sottocorticale a livello dei gangli della base. Questa osservazione potrebbe essere lo spunto per future attività di ricerca arruolando pazienti con MP e già sottoposti a DBS utilizzando un neurostimolatore di ultima generazione, in grado non solo di erogare impulsi elettrici ma anche di registrare i potenziali elettrici di campo (local field potentials), cioè la sommatoria dell'attività elettrica neuronale intorno all'elettrocatetere cerebrale. Si potrebbe in tal modo valutare l'attività elettrica neuronale in condizioni basali e quindi in ipnosi, mantenendo costante in entrambe le situazioni il carico farmacologico e i parametri di stimolazione elettrica. Eventuali modificazioni dell'attività elettrica nelle aree sottocorticali potrebbero rappresentare il correlato neurofisiologico delle modificazioni cliniche determinate dall'ipnosi sulla sintomatologia extrapiramidale.

5. Conclusioni

Nella nostra breve e limitata esperienza l'utilizzo dell'ipnosi ha mostrato ottime prospettive di utilizzo nel percorso chirurgico DBS dei pazienti con MP, soprattutto per il controllo dell'ansia peri procedurale e per la gestione del dolore e del distress operatorio.

La possibilità di ottenere un miglioramento, seppur transitorio, della sintomatologia extrapiramidale allarga l'orizzonte a ipotesi di ricerca per lo studio dei correlati neurofisiologici, in particolare delle modificazioni dell'attività neuronale sottocorticale in ipnosi.

6. Bibliografia

1. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet* **2009**; 373:2055-2066
2. Kalia LV, Kalia SK. Alfa-synuclein and Lewy pathology in Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurology* **2015**; 28:375-381
3. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* **2004**; 318:121-134
4. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* **2008**; 79:368-376
5. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA* **2014**; 311:1670-1683
6. Kakkar AK, Dahiya N. Management of Parkinson's disease: current and future pharmacotherapy. *European Journal of Pharmacology* **2015**; 750:74-81
7. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet* **2015**; 386:896-912
8. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Applied Neurophysiology* **1987**; 50:344-346
9. Volkmann J. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* **2007**; 13:462-465
10. Lee DJ, Lozano CS, Dallapiazza RF, Lozano AM. Current and future directions of deep brain stimulation for neurological and psychiatric disorders. *Journal of Neurosurgery* **2019**; 131:333-342
11. Cuschieri A, Borg N, Zammit C. Closed loop deep brain stimulation: a systematic scoping review. *Clinical Neurology and Neurosurgery* **2022**; 223:107516
12. Lopiano L, Rizzone M, Perozzo P, Tavella A, Torre E, Lanotte M, Bergamasco B. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: selectin of patients and clinical results. *Neurological Sciences* **2001**; 22:67-68
13. Lopiano L, Rizzone M, Bergamasco B, Tavella A, Torre E, Perozzo P, Lanotte M. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in PD: an analysis of the exclusion causes. *Journal of the Neurological Sciences* **2002**; 195:167-170
14. Lanotte MM, Rizzone M, Bergamasco B, Faccani G, Melcarne A, Lopiano L. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: anatomical, neurophysiological, and outcome correlations with the effect of stimulation. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* **2002**; 72:53-58
15. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, Lang AE, Deuschl G. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Movement Disorders* **2006**; 21 Suppl 14:S290-304
16. Voges J, Waerzeggers Y, Maarouf M, Lehrke R, Koulousakis A, Lenartz D, Sturm V. Deep-brain stimulation: long-term analysis of complications caused by hardware and surgery. Experiences from a single centre. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* **2006**; 77:868-872
17. Zibetti M, Romagnolo A, Crobeddu E, Fornaro R, Merola A, Rizzone MG, Lopiano L, Lanotte M. Does intraoperative microrecording really increase the risk of hemorrhagic complications in deep brain stimulation? *Brain Stimulation* **2014**; 7:911-912
18. Casiglia E, Croce D, Facco E, Foppiani E, Granone P, Iannini R, Lapenta A, Miroglio G, Muro M, Scaglione M, Somma M. Atti del Gruppo di Lavoro dei Didatti dell'Istituto Franco Granone CIICS. Ancora Editrice: Milano, **2024**

19. Flory N, Salazar GM, Lang EV. Hypnosis for acute distress management during medical procedures. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis* **2007**; 55:303-317
20. Mylius V, Brebbermann J, Dohmann H, Engau I, Oertel WH, Moller JC. Pain sensitivity and clinical progression in Parkinson's disease. *Movement Disorders* **2011**; 26:2220-2225
21. Zambito Marsala S, Tinazzi M, Vitaliani R, Recchia S, Fabris F, Marchini C, Fiaschi A, Moretto G, Giometto B, Macerollo A, Defazio G. Spontaneous pain, pain threshold, and pain tolerance in Parkinson's disease. *Journal of Neurology* **2011**; 258:627-633
22. Montgomery GH, David D, Winkel G, Silverstein JH, Bovbjerg FH. The effectiveness of adjunctive hypnosis with surgical patients: a meta-analysis. *Anesthesia and Analgesia* **2002**; 94:1639-1645
23. Wobst AH. Hypnosis and surgery: past, present and future. *Anesthesia and Analgesia* **2007**; 104:1199-1208.
24. Tefikow S, Barth J, Maichrowitz S, Beelmann A, Strauss B, Rosendahl J. Efficacy of hypnosis in adults undergoing surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Psychology Review* **2013**; 33:623-636
25. Holler M, Koranyi S, Strauss B, Rosendahl J. Efficacy of hypnosis in adults undergoing surgical procedures: a meta-analytic update. *Clinical Psychology Review* **2021**; 85:102001
26. Tigges-Limmer K, Brocks Y, Winkler Y, Stock Gissendanner S, Gummert J. Clinical experience with medical hypnosis as an adjunctive therapy in heart surgery. *Frontiers in Psychology* **2024**; 15:1356392
27. Carella M, Beck F, Quoilin C, Azongmo MM, Loheac A, Bonhomme VL, Vanhauzenhuysse A. Effect of virtual reality hypnosis on intraoperative sedation needs and functional recovery in knee arthroplasty: a prospective randomized clinical trial. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* **2024**; doi.org/10.1136/rapm-2023-105261
28. Derycke L, De Roux Q, Mongardon N, Khaled A, Corniquet M, Desgranges P, Touma J, for The SOS Aorte Paris Est Group. Hypnosis during endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Journal of Clinical Medicine* **2024**; 13:979
29. Rosenbloom BN, Slepian PM, Azam MA, Aternali A, Birnie KA, Curtis K, Thaker S, Ladak S, Waisman A, Clarke H, Katz J, Weinrib AZ. A randomized controlled trial of clinical hypnosis as an opioid-sparing adjunct treatment for pain relief in adults undergoing major oncologic surgery. *Journal of Pain Research* **2024**; 17:45-59
30. Moreno Hernandez D, Tellez A, Sanchez-Jauregui T, Garcia CH, Garcia-Solis M, Valdez A. Clinical hypnosis for pain reduction in breast cancer mastectomy: a randomized clinical trial. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis* **2022**; 70:4-15
31. Bankole NDA, Kanmounye US, Ouahabi AE, Zemmoura I. Asleep-awake-asleep versus hypnosis for low-grade glioma surgery: long term follow-up outcome. *Neurochirurgie* **2023**; 69:101494
32. Cossu G, Vandenbulcke A, Zaccarini S, Gaudet JG, Hottinger AF, Rimorini N, Potie A, Beaud V, Guerra-Lopez U, Daniel RT, Berna C, Messerer M. *Cancers (Basel)* **2024**; 16:1784
33. Wood C, Martiné G, Espagne-Dubreuilh G, Le Goff K, Moens M, Goudman L, Baron S, David R, Naiditch N, Billot M, Rigoard P. The added value of intraoperative hypnosis during spinal cord stimulation lead implantation under awake anesthesia in patients presenting with refractory chronic pain. *Medicina (Kaunas)* **2022**; 58:220
34. Catalano Chiuvé S, Momjian S, Wolff A, Corniola MV. Effectiveness and reliability of hypnosis in stereotaxy: a randomized study. *Acta Neurochirurgica* **2024**; 166:112
35. Casiglia E, Finatti F, Tikhonoff V, Stabile MR, Mitolo M, Albertini F, Gasparotti F, Facco E, Lapenta AM, Venneri A. Mechanisms of hypnotic analgesia explained by functional magnetic resonance (fMRI). *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis* **2020**; 68:1-15
36. Chan SCC, Chan CCH, Kwan ASK, Ting K, Chui T. Orienting attention modulates pain perception: an ERP study. *Plos One* **2012**; 7(6):e40215

37. Facco E, Pasquali S, Zanette G, Casiglia E. Hypnosis as sole anaesthesia for skin tumour removal in a patient with multiple chemical sensitivity. *Anaesthesia* **2013**; 68(9):961-965
38. Tebecis AK, Provins KA, Farnbach RW, Pentony P. Hypnosis and the EEG: a quantitative investigation. *Journal of Nervous and Mental Disease* **1975**; 161:1-17
39. MacLeod-Morgan C. Hypnotic susceptibility, EEG theta and alpha waves and hemispheric specificity. In: *Hypnosis 1979*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, **1979**
40. Jensen MP, Adachi T, Hakimian S. Brain oscillations, hypnosis and hypnotizability. *American Journal of Clinical Hypnosis* **2015**; 57:230-253
41. Halsband U, Wolf TG. Current neuroscientific research database findings of brain activity changes after hypnosis. *American Journal of Clinical Hypnosis* **2021**; 63:372-388
42. De Pascalis V. Brain functional correlates of resting hypnosis and hypnotizability: a review. *Brain Sciences* **2024**; 14:115