



**UNIVERSITÀ
DI PARMA**

**DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN
PSICOBIOLOGIA E NEUROSCIENZE COGNITIVE**

**META-ANALISI DELLA RISPOSTA AL PLACEBO IN RELAZIONE ALL'ETÀ
NEI SOGGETTI CON DISTURBO DEPRESSIVO MAGGIORE**

Relatore:

Chiar.mo Prof. CARLO MARCHESI

Correlatore:

Chiar.mo Prof. PAOLO OSSOLA

Controrelatore:

Dott.ssa MARIA LIDIA GERRA

Laureanda:

ANNACARLA MONTIRONI

ANNO ACCADEMICO 2020 – 2021

INDICE

RIASSUNTO	1
1. INTRODUZIONE	3
1.1. Epidemiologia ed eziopatogenesi del Disturbo Depressivo Maggiore	3
1.1.1. Evoluzione dei sistemi di neurotrasmissione nel corso dell'età	4
1.2. Evoluzione dei costrutti di ottimismo/ <i>happiness</i> in base all'età.....	6
1.3. Il placebo.....	11
1.3.1. Determinanti interindividuali della risposta al placebo	13
1.3.2. Basi neurobiologiche del placebo.....	14
1.3.3. Il placebo nel Disturbo Depressivo Maggiore	16
1.4. <i>Study aim</i> : la risposta al placebo varia con l'età?.....	18
2. MATERIALI E METODI	19
2.1. Selezioni degli studi	19
2.2. Analisi effettuate	20
2.3. Meta-analisi	20
2.4. Meta-regressione in R.....	21
2.5. Individual Patient Data Meta-analysis in SPSS.....	22
3. RISULTATI.....	23
3.1. Metodologia.....	23
3.2. Caratteristiche degli studi selezionati.....	24
3.3. Meta-analisi	30
3.4. Individual Patients Data Meta Analysis	44
4. DISCUSSIONE.....	49
4.1. Conclusioni.....	55
5. BIBLIOGRAFIA.....	58

RINGRAZIAMENTI.....	63
----------------------------	-----------

RIASSUNTO

Background

Alcuni fenomeni, quali l'optimism bias o la felicità percepita, assumono durante il corso della vita un andamento specifico, definito "quadratico" o "U-shaped". Per entrambi la base neurobiologica sembra risiedere nella dopamina, e nei circuiti ad essa correlata, così come lo stesso neurotrasmettitore sembra mediare i meccanismi che sottenderebbero la risposta al trattamento placebo, che per definizione è una sostanza inerte e priva di proprietà farmacologiche, il cui funzionamento si intreccia quindi con le aspettative e le convinzioni del paziente. Obiettivo dello studio è quindi quello di scoprire se anche nei soggetti con Disturbo Depressivo Maggiore (DDM) la risposta al placebo possa essere influenzata dall'età del paziente, e possedere quindi un andamento quadratico come quello precedentemente descritto.

Metodi

Sono stati estratti da due database già esistenti (Ossola, 2017; Cipriani, 2018) tutti gli studi operanti un confronto fra un farmaco antidepressivo (AD) e placebo in soggetti con DDM, e con questi è stata performata una meta-regressione per valutare l'andamento della risposta al placebo in base al parametro età e all'anno di pubblicazione dello studio. Successivamente, utilizzando un altro database, derivante da uno studio di confronto fra AD e placebo in soggetti con Malattia di Parkinson, è stata effettuata in SPSS una Individual Patient Data Meta-Analysis (IPDMA), per testare il medesimo fenomeno anche a livello dei singoli pazienti.

Risultati

La meta-regressione ha evidenziato un effetto significativo del trattamento con placebo ($p < 0.001$), così come si è dimostrato significativo il modello contenente i parametri età e anno di pubblicazione, evidenziando come la risposta al placebo assumesse un andamento quadratico in base al primo e aumentasse all'aumentare del secondo. Nell'IPDMA era presente un'effettiva risposta al placebo al passare del tempo ($p < 0.001$), che però non risultava modulata dall'età del paziente ($p = 0.105$). Piuttosto, l'età risultava correlata al tasso di risposta nelle prime due settimane di somministrazione del placebo.

Discussione

Rispetto ad alcuni anni fa, quando ad arrivare all'attenzione medica erano soprattutto i quadri depressivi più gravi, è attualmente più facile ritrovare anche patologie più lievi o quadri clinici più vari rispetto alla classica patologia depressiva endogena o melanconica, e ciò spiega come i tassi di risposta al placebo risultino in crescita all'aumentare dell'anno di pubblicazione degli studi in questione. Il ritrovamento di un andamento U-shaped per quanto riguarda l'efficacia di tale trattamento ricorda molto altri fenomeni psicologici come l'optimism bias e il senso di felicità, per cui risulta facile pensare che gli stessi siano in qualche modo correlati, così come che i loro meccanismi neurobiologici siano almeno in parte condivisi. Anche se nei soggetti con Malattia di Parkinson i tassi di risposta non sembrano influenzati dall'età dei pazienti, nelle prime due settimane si assiste comunque ad un miglioramento maggiore nei soggetti > 70 anni, lasciando immaginare ancora una volta un andamento simile a quello descritto precedentemente.

1. INTRODUZIONE

1.1. Epidemiologia ed eziopatogenesi del Disturbo Depressivo Maggiore

Il Disturbo Depressivo Maggiore (DDM), noto anche come depressione clinica o depressione unipolare, secondo la visione del “Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali” (traduzione dall’inglese, in sigla DSM) è un disturbo dell’umore caratterizzato da umore depresso e/o marcata diminuzione di interesse o piacere per tutte, o quasi tutte, le attività quotidiane. Altri sintomi caratteristici sono una significativa perdita o un aumento di peso e/o appetito, insonnia o ipersonnia, agitazione o rallentamento psicomotorio, affaticabilità o mancanza di energia, sentimenti di autosvalutazione, ridotta capacità di pensare o di concentrarsi e ricorrenti pensieri di morte (APA, 2013).

Il DDM rappresenta oggi una delle cause maggiori di disabilità a livello mondiale (Murray et al., 2015) ed è previsto che ne divenga la prima causa entro il 2030. A livello globale si stima che più di 300 milioni di persone soffrano di depressione (Mental Health and Substance Use, 2017).

In Italia, il sistema di sorveglianza PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia), coordinata dall’Istituto Superiore di Sanità, ha rilevato, relativamente al triennio 2017-2020, che circa il 6% di adulti tra 18-69 anni riferisce sintomatologia depressiva; quest’ultima è più frequente all’avanzare dell’età (8% tra i 50-69 anni vs 5% tra i 18-34 anni), nella popolazione femminile (8% vs 5% dei maschi), tra le classi socialmente più svantaggiate per difficoltà economiche o bassa istruzione (15% vs 4%), tra chi non ha un lavoro regolare continuativo (8%), tra chi riferisce almeno una diagnosi di patologia cronica (13% vs 5% tra chi non ne ha) e tra chi vive da solo (8%).

La tendenza dominante in letteratura è di considerare il DDM come una malattia a genesi multifattoriale, spiegabile attraverso un modello bio-psico-sociale, in cui la predisposizione biologica, la vulnerabilità psicologica e/o eventi di vita stressanti concorrono allo sviluppo di tale disturbo (Moret & Briley, 2011). Un'altra ipotesi, tra le più accreditate in ambito neuroscientifico, è l'ipotesi monoaminica, secondo la quale il DDM sarebbe causato da una carenza di neurotrasmettitori serotoninergici (5-HT), noradrenergici (NE) e dopaminergici (DA) (Siracusano, 2014). Pertanto, il DDM deriverebbe da disfunzioni nelle aree cerebrali modulate da queste monoammine, come la corteccia frontale, l'ippocampo, l'amigdala e i nuclei della base (Delgado & Moreno, 2000). Altre teorie, alternative alla ipotesi monoaminergica, suggeriscono altresì un'alterazione a livello di feedback negativo dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), che determina un aumento dei livelli circolanti di cortisolo, significativamente più elevato rispetto ai controlli con altre patologie psichiatriche o sani (Barden et al., 1995). Infine, un ulteriore fattore causale del DDM chiama in causa la trasmissione genetica secondo cui il gene portatore dell'anomalia potrebbe essere localizzato sul cromosoma X, spiegando quindi anche la netta prevalenza del DDM nella popolazione femminile, con un rapporto 2:1 tra donne e uomini (Kuehner, 2003).

1.1.1. Evoluzione dei sistemi di neurotrasmissione nel corso dell'età

Il sistema dopaminergico striatale è complesso, con molteplici fattori che ne influenzano la funzione, tra i quali troviamo sintesi, trasporto vescicolare, trasporto mediato dallo specifico trasportatore (Dopamine Active Transporter, DAT) e dalla presenza di più sottotipi recettoriali. Già alcuni studi condotti in modelli murini avevano identificato

cambiamenti nello sviluppo temporale del sistema dopaminergico, come i picchi puberali di espressione dei recettori D1 e D2 (Teicher et al., 1995) nello striato dorsale e gli aumenti nella concentrazione di dopamina e dei livelli del DAT durante la pubertà (Tarazi et al., 1998). Più di recente, Larsen e colleghi (Larsen et al., 2020) hanno utilizzato tecniche di neuroimaging per studiare un campione costituito da 146 soggetti di età compresa tra 12 e 30 anni, al fine di ottenere delle prove umane in vivo riguardanti la specializzazione del sistema dopaminergico striatale durante l'adolescenza. I risultati hanno dimostrato una diminuzione età-correlata della disponibilità dei recettori dopaminergici, mentre l'immagazzinamento presinaptico delle vescicole di dopamina si mostrava stabile a partire dai 18 anni di età (Larsen et al., 2020).

Lo stesso fenomeno viene descritto anche a carico di altri sistemi di neurotrasmissione; ad esempio, fino alla prima età adulta il circuito noradrenergico non risulta sviluppato come i sistemi serotoninergici e colinergici (Guyenet et al., 1975; Murrin et al., 2007). Studi eseguiti su encefali murini hanno indicato che le concentrazioni del neurotrasmettitore noradrenalina raggiungono i loro livelli massimali con un ritardo temporale rispetto al neurotrasmettitore serotonina. Potrebbe essere per questo motivo che i farmaci che agiscono sul sistema noradrenergico, come gli antidepressivi triciclici (TCA), sembrano determinare effetti clinici diversi negli adulti e nei soggetti più giovani. Viceversa, il sistema serotoninergico, su cui agiscono i farmaci inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), matura più precocemente; forse a tale processo può quindi essere ascritta la maggior efficacia di questa classe di farmaci nei soggetti più giovani e negli adulti. Studi post-mortem e funzionali eseguiti con PET hanno documentato una riduzione dei recettori corticali della serotonina negli encefali umani (Meltzer et al., 1998). Al contrario, il sistema noradrenergico è più attivo

negli anziani rispetto ai giovani adulti, sia a livello del sistema nervoso centrale che a livello del sistema nervoso periferico (Wang et al., 2013).

Al di là dei meccanismi neurobiologici, un altro elemento molto importante da tenere in considerazione per la differente efficacia dei farmaci antidepressivi è la farmacocinetica e quindi i meccanismi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione dei farmaci che, al variare dell'età, possono subire notevoli cambiamenti. La fisiologica diminuzione della funzionalità epatica e renale (che sono alla base del metabolismo dei farmaci) legata all'età, può aumentare l'emivita dei farmaci, incrementando i livelli ematici degli antidepressivi e determinandone un maggior effetto "apparente" (Boyce et al., 2012). Inoltre, i pazienti con fattori di rischio vascolari, vasculopatia dei piccoli vasi, disfunzione cognitiva e lesioni della sostanza bianca, presentano una ridotta risposta sia agli SSRI sia ad altri farmaci (Naismith et al., 2012; Sheline et al., 2010).

1.2. Evoluzione dei costrutti di ottimismo/*happiness* in base all'età

È stato dimostrato che diversi fenomeni psicologici, come l'ottimismo e la felicità, seguono un andamento quadratico a U (forma "U-shaped"), con picchi in corrispondenza della giovane età e dell'età anziana, con la parte inferiore della curva collocata tra i 40 e i 60 anni.

L' "optimism bias" ("bias di ottimismo") è un bias cognitivo individuato da Sharot e colleghi (Sharot et al., 2009), comune alla maggior parte degli esseri umani e ipotizzato come tratto necessario per la sopravvivenza umana e la sua capacità di prosperare. Concettualmente, esso può essere spiegato come la tendenza da parte dei soggetti ad

aggiornare maggiormente le proprie informazioni e credenze sulla base di notizie positive ricevute piuttosto che negative; in altre parole, secondo questo meccanismo, gli individui tendono a sovrastimare la probabilità di sperimentare eventi positivi e, al contrario, sottostimano la probabilità di sperimentare eventi negativi. Ad esempio, questo bias spiega quindi l'aspettativa, insita in ogni essere umano, di poter vivere più a lungo della media, di avere più successo di altri nel proprio lavoro, o di avere bambini particolarmente talentuosi (Sharot, 2011). È importante sottolineare la funzione adattiva di questo tipo di bias: persone con elevati livelli di ottimismo riescono infatti a fronteggiare con maggiore efficacia lo stress e sono più predisposte a godere di uno stato ottimale di salute psicofisica (Garrett & Sharot, 2017). Inoltre, avere aspettative positive nei confronti degli avvenimenti della vita predispone l'individuo a guadagnare risorse, incrementando la motivazione personale. Tratti tipici di questo bias sembrano essere quello di apparire più basso negli individui di mezza età, in cui invece predomina un atteggiamento maggiormente realistico. In maniera coerente, anche la capacità di apprendere dalle notizie negative ("bad news") mostra un andamento a forma di U rovesciata, minimo nei giovani, aumentato nell'età adulta (quando l'optimism bias è ridotto) e nuovamente diminuita nell'età avanzata (Sharot & Garrett, 2016).

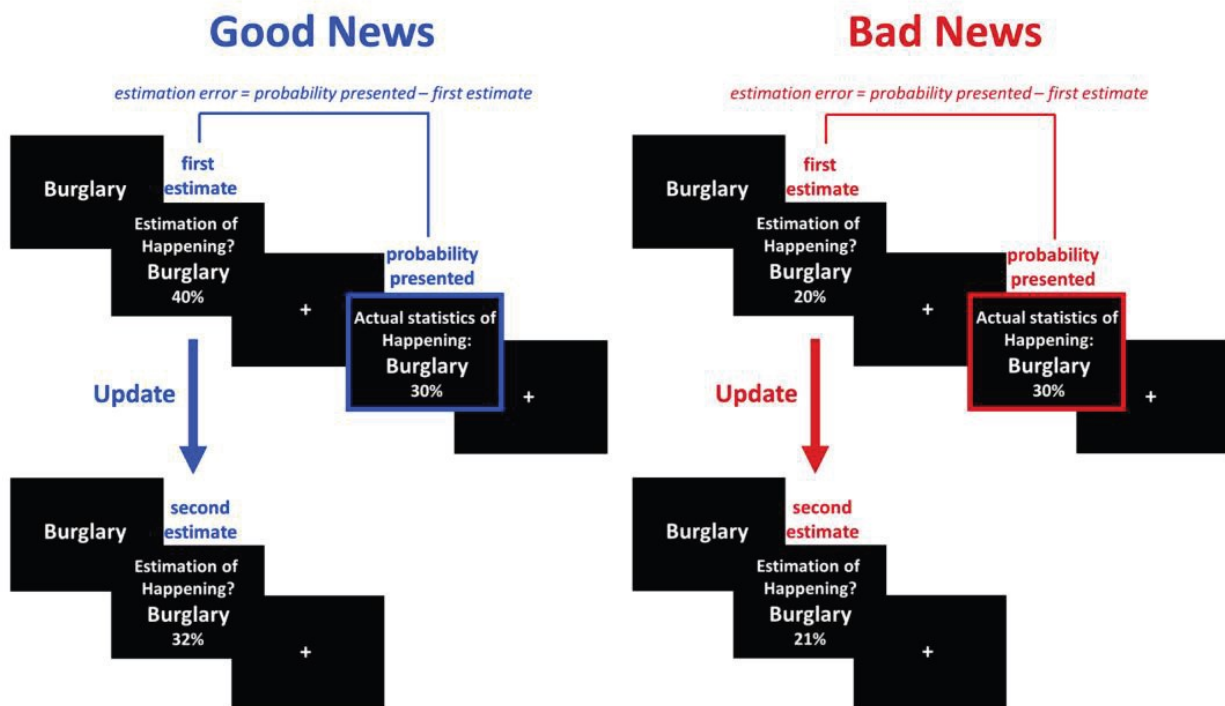


Immagine 1. Task utilizzato da Garrett e colleghi per dimostrare il funzionamento dell' "optimism bias". Ai soggetti viene dapprima chiesto di stimare la probabilità di un evento A e successivamente gli viene fornita la reale probabilità che tale evento si verifichi. Dopo aver chiesto ai soggetti stime inerenti altri tipi di eventi, viene nuovamente chiesta la stima delle probabilità dell'evento A. Quello che viene dimostrato dal task è come i soggetti tendano ad aggiornare maggiormente le probabilità di quegli eventi che avevano inizialmente sovrastimato rispetto a quelli che avevano sottostimato. In altre parole, i soggetti tendono a tenere maggiormente in considerazione le notizie "positive" rispetto a quelle "negative" (Tratto da Garrett et al., 2018).

Lo stato di benessere psicologico risulta essere un fattore determinante nell'influenzare questa modalità di apprendimento; infatti, nei soggetti sani dal punto di vista psicopatologico, tale bias tende ad essere sempre presente, mentre tende a essere meno evidente nei soggetti con DDM di grado lieve o moderato, che infatti presentano una minore tendenza a sovrastimare la probabilità di eventi favorevoli futuri. Tale fenomeno tende ad acuirsi ulteriormente nei quadri depressivi più gravi, con un ulteriore propensione a sottostimare la probabilità di eventi favorevoli futuri; tale errore sistematico prende il nome di pessimism bias (Strunk & Adler, 2009). A livello

neurobiologico è stato visto come nella popolazione sana, in particolare nelle persone ottimiste, è presente un'attivazione ridotta nel giro frontale inferiore quando ci si trova a memorizzare "bad news", comportando una ridotta memorizzazione di informazioni nuove negative circa il futuro. Inoltre, sempre a livello neurobiologico, la dopamina sembra essere la molecola in grado di influenzare e far variare queste differenze nella capacità di apprendimento fra informazioni positive e informazioni negative; durante uno studio, infatti, nei soggetti ai quali veniva somministrata L-DOPA (in contrapposizione ad un gruppo ai quali veniva somministrato placebo ed uno che invece riceveva SSRI) veniva evidenziato un abbassamento della capacità di apprendere dalle notizie negative, rendendo ancora più ampia la differenza di apprendimento fra "good news" e "bad news". Per contro, è emerso invece che fattori stressanti sarebbero in grado di limitare questo bias, incrementando in questi soggetti la capacità di apprendere dalle notizie negative (Garrett et al., 2018).

Andamento molto simile a quello mostrato e precedentemente spiegato per l'optimism bias appartiene alla felicità, così come illustrato e spiegato da diversi autori. Blanchflower e Oswald, in particolare, descrissero per primi l'andamento U-shaped della curva del benessere psicologico in funzione dell'età (Blanchflower & Oswald, 2008), e solo qualche anno dopo approfondirono l'andamento di questo fenomeno spiegando in particolare come la felicità diminuisca con l'età per circa due decenni dalla prima età adulta fino all'incirca alla mezza età, per poi tornare ad aumentare, mentre al contrario alcuni indicatori di malessere, come la salute mentale riportata dai pazienti e l'utilizzo di antidepressivi, hanno mostrato andamenti inversi. Alcuni autori hanno trovato curve a forma di U in molti Paesi, anche se non in tutti. In particolare, la curva a U non è stata evidenziata in quelle regioni in cui era particolarmente difficile invecchiare, a causa della

mancanza di una assistenza sanitaria dignitosa, come nell’Africa subsahariana, o della mancanza di reti familiari o di sicurezza sociale, come in alcune aree delle ex economie sovietiche (Steptoe et al., 2015). Ancora numerosi autori hanno trovato schemi ricorrenti tra felicità e soddisfazione nei confronti della vita ed esperienze importanti come occupazione, stato civile e/o reddito. Questi, a loro volta, portano a differenze nei profili di investimento, di produttività e negli atteggiamenti verso la salute (De Neve & Oswald, 2012; Graham et al., 2004).

Come già accennato in precedenza, Graham e Pozuelo (Graham & Pozuelo, 2016), hanno voluto esplorare fino a che punto il modello generale si potesse applicare ai Paesi in tutto il mondo, analizzando se in determinati Paesi il punto di svolta della curva fosse influenzato dai livelli medi di benessere e se variasse a seconda di quanto gli individui fossero naturalmente felici o infelici (felicità legata a tratti caratteriali innati). Inoltre, è stato esaminato l’andamento della curva dello stress negli stessi Paesi, e i risultati hanno mostrato che la curva si modifica prima, in media, per le persone più felici e per quei Paesi nei quali sono presenti migliori condizioni di vita, mentre, come già detto, l’andamento dello stress segue un modello simile (forma "U-shaped" rovesciata) in quasi tutti Paesi. Gli individui che sperimentano un benessere maggiore e le persone che vivono in luoghi con livelli più elevati di benessere medio hanno più anni di vita felici e senza stress (Graham & Pozuelo, 2016).

I risultati di questi e molti altri studi sono straordinariamente coerenti per quanto riguarda il fenomeno della felicità: gli ambienti degli individui hanno la loro rilevanza, ma la costanza di questi fenomeni sembra suggerire l’esistenza di una base più intrinseca al fenomeno riscontrato; questa base sembrerebbe risiedere nella funzione della dopamina, uno dei principali neurotrasmettitori implicati nel circuito della ricompensa

(Reward Pathway), che coinvolge la via mesolimbica ed in particolare l'area tegmentale ventrale (VTA), sede a maggiore densità recettoriale dopaminergica (Yager et al., 2015). Il significativo ruolo della dopamina nel circuito della ricompensa potrebbe spiegare come possa mediare aspetti psicologici importanti anche nella depressione, come il benessere psicologico e la felicità momentanea (Kringelbach & Berridge, 2009; Sharot et al., 2009). Interessante, a tal proposito, lo studio condotto da Rutledge e colleghi (Rutledge et al., 2015) con soggetti sani, nel quale al gruppo sperimentale veniva somministrata L-DOPA, mentre al gruppo di controllo un placebo. Ai partecipanti veniva poi somministrato un compito di decision making (il gruppo sperimentale tendeva a fare scelte economicamente più rischiose), alla fine del quale venivano valutate le emozioni elicitate dalle ricompense derivanti dalle scelte prese. Da questo studio sono emerse considerazioni che confermavano quanto già emerso in uno studio precedente del 2006, ovvero che la somministrazione di L-DOPA, rispetto al placebo, era in grado di aumentare il livello di felicità dei soggetti anche quando i premi derivanti dalle loro scelte erano di poco valore, a dimostrazione dell'influenza della L-DOPA sul rilascio di dopamina fasica (Pessiglione et al., 2006). In modo sorprendente, questo andamento sembra esistere anche tra le grandi scimmie (Weiss et al., 2012), implicando che la curva della felicità non è unicamente umana e ribadendo ancora una volta come le sue origini debbano risiedere in parte nelle basi biologiche che condividiamo con le grandi scimmie.

1.3. Il placebo

Il termine placebo indica una qualsiasi molecola priva di attività farmacologica, che appare il più possibile simile al farmaco corrispondente e che deve essere somministrata

nello stesso modo (Hrobjartsson & Gøtzsche, 2001). L'effetto placebo, pertanto, dipende dalla convinzione del paziente di star ricevendo un qualsiasi principio attivo, mentre in realtà la sostanza che gli viene somministrata è inerte (Marchesi et al., 2013). Queste proprietà rendono l'utilizzo del placebo di fondamentale importanza nella sperimentazione clinica, in particolare negli studi controllati randomizzati (Randomized Controlled Trials, RCTs), che rappresentano il gold standard per la valutazione di efficacia dei farmaci (Hafliðadóttir et al., 2021).

Tradizionalmente, l'effetto placebo è stato studiato seguendo due principali teorie: la "teoria del condizionamento" (GLIEDMAN et al., 1957), in base alla quale l'effetto placebo costituisce una risposta condizionata di tipo pavloviano, e la "teoria dell'aspettativa" (Kirsch, 2017), che coinvolge la creazione di aspettative di miglioramento (o peggioramento) attraverso suggestioni in un contesto che include stimoli associativi e informazioni interpersonali. Probabilmente, il condizionamento (associazioni precognitive) e l'aspettativa (processi concettuali) sono due aspetti che nell'uomo agiscono in modo simultaneo e complementare; tuttavia, il condizionamento è strettamente correlato ai meccanismi di apprendimento e di adattamento. Infatti, la teoria del condizionamento non potrebbe spiegare l'effetto placebo nei pazienti che non sono stati precedentemente trattati con il farmaco, come anche messo in risalto dal fatto che si manifesta maggiormente quando il soggetto è già stato precedentemente esposto al trattamento con la sostanza attiva. Inoltre, la durata prolungata di questo non è compatibile con l'estinzione precoce del processo spiegato dal condizionamento pavloviano (Haour, 2005).

Uno dei più recenti e rilevanti approcci teorici sull'effetto placebo è il "meaning-model" secondo la quale la risposta a un placebo è un cambiamento, in positivo, dello

stato di salute fisica o mentale di un paziente attribuibile all’impatto simbolico di un trattamento medico. L’effetto placebo sarebbe quindi innescato non dalla semplice somministrazione di un placebo ma dalla valenza di significato che viene trasmessa al paziente. Infatti i placebo, così come i trattamenti, sono somministrati in un determinato contesto ed è proprio il contesto clinico che veicolando determinate informazioni caratterizza i suoi possibili effetti terapeutici (Brody, 2018).

1.3.1. Determinanti interindividuali della risposta al placebo

È necessario considerare una serie di fattori che possono andare a influenzare la risposta al placebo; se il placebo in sé, per definizione, non può essere associato ad un effetto specifico (Benedetti et al., 2016), ci sono alcuni determinanti che interagiscono con il suo risultato finale, tra cui le informazioni a cui il paziente ha accesso (Flaten et al., 1999) e la sua aspettativa, a sua volta interconnessa con processi cognitivi ed emozionali individuali (Haour, 2005). Una ricerca molto recente ha ipotizzato che il miglioramento dei pazienti dopo il trattamento con SSRI può essere in gran parte collegato agli effetti sulla dopamina piuttosto che ai trasportatori della serotonina (Hjorth et al., 2021). Nel trial randomizzato, tutti i partecipanti sono stati trattati con la stessa dose di *escitalopram*, ma la metà di loro ha ricevuto informazioni accurate sul farmaco e sulla sua efficacia, mentre ai partecipanti del secondo gruppo è stato detto che il farmaco era un placebo attivo che poteva causare effetti collaterali simili agli SSRI, ma che non ci si aspettava che alleviasse la loro ansia sociale. I risultati hanno mostrato che quasi il quadruplo dei pazienti ha risposto al trattamento quando sono state fornite informazioni corrette sul farmaco, a ulteriore riprova di come le aspettative dei pazienti

possano influenzare l'esito dei trattamenti attraverso la mediazione del sistema dopaminergico.

L'interazione stessa tra il professionista ed il paziente può influenzare questo effetto (Waage et al., 2017); oltre a quest'ultimo, ancora le aspettative, le convinzioni o preoccupazioni legate al trattamento sono fattori da investigare e che possono anticipare una specifica risposta al placebo nel paziente (Colloca & Barsky, 2020), e tutti questi hanno delle importanti implicazioni nella strutturazione e nella conduzione di un trattamento clinico, da non trascurare anche in assenza di placebo.

1.3.2. Basi neurobiologiche del placebo

Nonostante l'interesse per le basi neurobiologiche che sottostanno all'effetto placebo continui a crescere, esplorando diversi possibili pathways neuronali (Scott et al., 2008), solo pochi studi hanno esaminato i correlati neuronali di tale effetto nei disturbi depressivi (Marchesi et al., 2013). È stato dimostrato che l'effetto placebo coinvolge non un singolo meccanismo neurobiologico, bensì molteplici, e tra questi quello di maggiore rilievo sembra essere il circuito dopaminergico. Infatti, uno dei fattori che sembrerebbe essere fondamentale nell'effetto placebo, ossia l'aspettativa, è strettamente collegato ai meccanismi di ricompensa (R. De la Fuente-Fernández et al., 2001), il cui intreccio con i circuiti dopaminergici è ben noto (Schultz, 2006). Sulla base di queste osservazioni, e conoscendo il ruolo dello striato ventrale nei processi cognitivi della motivazione e dell'anticipazione della risposta, de la Fuente-Fernandez e colleghi hanno avanzato l'ipotesi per cui la dopamina rilasciata nello striato ventrale sarebbe associata all'aspettativa del paziente di un miglioramento dei sintomi che a sua volta potrebbe

essere considerato una forma di ricompensa (placebo-reward hypothesis) (Raúl de la Fuente-Fernández, 2009).

In particolare, l'ipotesi di una associazione tra il meccanismo di ricompensa e la risposta al placebo è stata indagata in pazienti con Malattia di Parkinson (Parkinson's Disease, PD) tramite tomografia a emissione di positroni (Positron Emission Tomography, PET) (de la Fuente-Fernández, 2009) e usando traccianti specifici. Proprio attraverso questi studi i ricercatori hanno dimostrato un sostanziale rilascio di dopamina nello striato in risposta alla somministrazione di un placebo. Questo stesso fenomeno è stato confermato anche tramite altri studi che hanno utilizzato la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS) come trattamento per il PD (Strafella et al., 2006). Da questo contributo empirico si evince, inoltre, come la probabilità che un trattamento provochi benefici e la fiducia riposta nello stesso siano due importanti fattori relativi al concetto di aspettativa (Raúl de la Fuente-Fernández, 2009). La risposta al placebo è fortemente influenzata da queste componenti e, difatti, l'effetto placebo risulta essere amplificato quando i pazienti hanno alte aspettative riguardo ai benefici che il trattamento può procurargli (v. Placebo-Reward Hypothesis) (Raúl de la Fuente-Fernández, 2009).

Nel loro contributo del 2010, Lidstone e colleghi sono stati i primi a investigare la quantità di dopamina rilasciata in pazienti con PD in relazione all'aspettativa del miglioramento del quadro clinico. Quando le figure professionali comunicavano al paziente che la probabilità di ricevere il trattamento era del 75%, il rilascio di dopamina aumentava significativamente sia nella via nigrostriatale che nel nucleo accumbens (Lidstone et al., 2011).

In conclusione, appare evidente come il livello di dopamina sia, in generale, correlato

in maniera positiva con il livello di aspettativa. Questo accade nei pazienti con PD, ma non può essere escluso che lo stesso fenomeno si verifichi in soggetti con diagnosi di DDM. Considerando che una disfunzione del sistema dopaminergico è alla base dei deficit nei meccanismi di ricompensa presenti in tale disturbo, questo effetto potrebbe incidere positivamente anche a livello clinico (Marchesi et al., 2013).

1.3.3. Il placebo nel Disturbo Depressivo Maggiore

A tal proposito, il ruolo dell'aspettativa nell'effetto placebo è stato analizzato e dimostrato tramite studi controllati randomizzati condotti su pazienti con diagnosi di depressione unipolare (Marchesi et al., 2013). I risultati mostravano come la risposta al placebo fosse influenzata dalla probabilità di ricevere un trattamento attivo: la percentuale di risposta al placebo si mostrava più alta nei trials a tre bracci in cui due gruppi ricevevano farmaci antidepressivi ed un gruppo riceveva il placebo, rispetto agli studi a due bracci, in cui solamente un gruppo assumeva farmaci antidepressivi. Il fenomeno opposto veniva osservato per i farmaci antidepressivi; la percentuale di risposta al farmaco si mostrava minore negli studi che includevano anche un gruppo placebo (Sneed et al., 2008). Questi studi suggeriscono, prendendo in considerazione i due esempi pocanzi descritti, come l'aspettativa del paziente di ricevere un antidepressivo aumenti la risposta al placebo, mentre l'aspettativa di ricevere il placebo diminuisca la risposta all'antidepressivo (Marchesi et al., 2013). Dunque, l'effetto placebo si configura come un fenomeno in grado di influenzare la risposta sia nei trattamenti attivi, sia nei trattamenti inattivi (Fournier et al., 2010). È stato anche dimostrato come l'efficacia dei farmaci antidepressivi, comparati con il placebo,

aumenta proporzionalmente alla severità dei sintomi depressivi, risultando minima nei pazienti con depressione di grado lieve o moderato, e mostrandosi invece ottimale in quelli con depressione di grado severo (Jay C Fournier, 2008), pur sottolineando come i dati riguardanti questa seconda tipologia di pazienti siano limitati dai potenziali gravi rischi (aumentato rischio di suicidio, disabilità, disfunzione sociale e familiare) del trattamento con il placebo, e di conseguenza dalla minor fattibilità di trials con questo schema (Marchesi et al., 2013).

Una meta-analisi del 2011 effettuata in merito non ha evidenziato una superiorità degli antidepressivi rispetto al placebo (Barbui et al., 2011); tuttavia, l'utilizzo del placebo nel trattamento del DDM "sottosoglia" dovrebbe essere considerato con estrema cautela nei soggetti con severe comorbidità mediche e in coloro che hanno in anamnesi episodi severi di depressione maggiore, in quanto potrebbe non essere efficace (Marchesi et al., 2013).

Ipotizzando che un altro fattore influenzante la risposta placebo potesse essere il rischio che gli eventi avversi degli antidepressivi di vecchia generazione portassero alla perdita del metodo "in cieco", è stata condotta una recente meta-analisi per valutare l'efficacia dei placebo di numerosi antidepressivi, in monoterapia come in combinazione (Holper & Hengartner, 2020). Seppur potrebbe non essere l'unico fattore, l'analisi effettuata ha evidenziato come i placebo dei due farmaci più vecchi, *amitriptilina* e *trazodone*, siano anche i meno efficaci, nonché quelli che mostrano minor grado di correlazione tra efficacia del farmaco e dell'effetto placebo.

Da queste considerazioni è emerso l'interesse clinico nei confronti del trattamento della depressione sottosoglia con placebo. Ci si aspetta infatti che quest'ultimo eserciti un importante effetto clinico nel trattamento di questi pazienti, in accordo con la teoria

secondo la quale le forme lievi del DDM sono maggiormente responsive al trattamento con placebo rispetto alle forme caratterizzate da una maggiore gravità.

1.4. *Study aim*: la risposta al placebo varia con l'età?

Essendo stato largamente dimostrato il coinvolgimento del sistema dopaminergico all'interno del diverso andamento che i costrutti dell'ottimismo e quello della felicità assumono durante la nostra vita (curva "U-shaped"), e riconoscendo il coinvolgimento dello stesso sistema di neurotrasmissione pocanzi citato nella risposta al placebo, obiettivo di questo studio è verificare se in un contesto di malattia depressiva il fattore età possa in qualche modo influenzare l'andamento della risposta al trattamento placebo. Più in particolare, così come avviene per alcuni fenomeni descritti nell'introduzione del nostro progetto, ci aspetteremmo che la risposta al placebo sia maggiore nei soggetti più giovani e di età avanzata, per raggiungere una minor efficacia nella fascia d'età compresa fra i 40 e i 60 anni.

2. MATERIALI E METODI

2.1. Selezioni degli studi

Lo studio si è composto principalmente di tre fasi: una preliminare selezione degli studi e due successive fasi di analisi dei dati.

La scelta dei lavori da includere nel nostro progetto è stata effettuata all'interno di preesistenti open-science Dataset di Systematic Review (Ossola et al., 2017 – PROSPERO ID 145386) e network Meta-Analysis (Cipriani et al., 2009, 2018). All'interno della Systematic Review condotta da Ossola e co-autori erano inclusi 90 RCTs confrontanti l'efficacia di SSRI e TCA in pazienti affetti da DDM, e di questi 25 operavano anche un confronto con placebo. La durata di tutti gli studi risultava pari ad almeno 4 settimane. Nella network Meta-Analysis GRISELDA (Cipriani et al., 2018), proveniente a sua volta da una precedente versione dello stesso Autore (Cipriani et al., 2009), erano inclusi sia RCTs placebo-controlled sia lavori mirati a una head-to-head comparison tra 21 differenti farmaci antidepressivi utilizzati nel trattamento del DDM. Nel complesso, comprendeva 552 trials clinici per un totale di 116.477 soggetti arruolati. In entrambi i database le scale utilizzate per la valutazione dei sintomi depressivi al baseline e nella definizione della risposta al trattamento ricevuto erano principalmente la *Hamilton Depression Rating Scale* (Hamilton, 1960), la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (Montgomery & Asberg, 1979) o la *Clinical Global Impression scale* (Guy W., 1976). Nella prima parte del progetto un nuovo database è stato quindi creato estrapolando dai dataset precedentemente descritti esclusivamente i trials randomizzati comparanti placebo e farmaci antidepressivi.

Dai trials selezionati e inclusi nella nostra ricerca sono state estratte e raccolte le seguenti variabili:

- Età media dei pazienti del singolo studio;
- Anno di pubblicazione dello studio;
- Numero di pazienti che ricevevano il trattamento placebo per ogni studio;
- Numero di responders, definiti come coloro che hanno mostrato un miglioramento di almeno il 50% allo score utilizzato per la valutazione della gravità del quadro clinico (MADRS o HAM-D) al baseline o un miglioramento significativo e/o molto significativo alla *Clinical Global Impression (CGI)*, in maniera da ottenere un parametro dicotomico indipendente dalla scala utilizzata.

2.2. Analisi effettuate

Successivamente alla creazione di un nuovo dataset con le caratteristiche precedentemente descritte, sono state inizialmente effettuate alcune statistiche descrittive, calcolando l'età media e la percentuale media di responders.

2.3. Meta-analisi

Per uniformare i dati estratti dai vari studi, e renderli quindi confrontabili fra di loro, è stato calcolato per ognuno di essi una misura di effect size e una misura di varianza utilizzando le formule sottostanti. Queste formule sono utili in particolare quando si

vuole misurare la proporzione di soggetti possedenti una specifica caratteristica all'interno di un unico campione.

$$y = \ln \left[\frac{p}{1-p} \right]$$

$$v = \frac{1}{np(1-p)}$$

y = effect size
 p = Numerosità campionaria
 v = varianza
 \ln = logaritmo naturale

I risultati così ottenuti sono stati inseriti nel nostro database, in modo da integrare i dati precedentemente estratti.

2.4. Meta-regressione in R

Abbiamo quindi utilizzato il software R (e il suo pacchetto *metafor* in particolare) per effettuare una meta-regressione con i dati a nostra disposizione. È stato inizialmente performato un random-effects model per capire se fosse effettivamente presente negli studi selezionati un effetto terapeutico nei pazienti che ricevevano il trattamento placebo; successivamente si è andati a controllare se qualcuno degli studi scelti potesse rappresentare un outlier tramite l'analisi delle eterogeneità.

In un secondo momento, è stato effettuato un mixed-effects model per capire se qualcuno dei nostri parametri potesse essere un efficace predittore della risposta al trattamento placebo, inserendo nel medesimo modello sia il parametro età che l'anno di pubblicazione. Successivamente, nello stesso modello, al parametro età è stata sostituita una nuova variabile, precedentemente calcolata elevando al quadrato il suddetto parametro, e chiamata "age_sq". Infine, a carico delle nostre variabili, è stato calcolato il fattore d'inflazione della varianza per escludere casi di collinearità.

2.5. Individual Patient Data Meta-analysis in SPSS

In considerazione della scarsità negli studi selezionati di soggetti di età compresa fra 50 e 60 anni, la seconda parte della nostra analisi statistica si è concretizzata in una *Individual Patient Data Meta-Analysis* (IPDMA), messa a punto utilizzando il database elaborato da Devos e colleghi in uno studio del 2008 (Devos et al., 2008). Quest'ultimo consisteva in un RCT condotto su 48 pazienti con diagnosi di Malattia di Parkinson in comorbidità con DDM, suddivisi in tre bracci di trattamento (*desipramina*, *citalopram* e placebo), dove i 16 soggetti assegnati al braccio di trattamento placebo sono stati inclusi nel nostro dataset. Ai pazienti compresi in questo studio è stata somministrata la scala MADRS, effettuando lo score al baseline e ogni settimana per le successive 4 settimane di inclusione nel trial e registrando le variazioni nei suoi punteggi. Utilizzando il software SPSS, si è dapprima andati a vedere se vi fosse una risposta significativa al placebo nelle valutazioni effettuate in sequenza. Successivamente, si è controllato se questo effetto fosse in qualche modo relazionato al parametro età, andando a inserire tale parametro come covariata nel nostro modello. Infine, abbiamo calcolato la differenza esistente fra ogni risultato ottenuto alla scala MADRS e il risultato della settimana precedente, per vedere se l'andamento di questi valori correlasse con il parametro età.

3. RISULTATI

3.1. Metodologia

Sulla base dei dati raccolti, si è deciso di stimare un modello a effetti casuali. Il livello di eterogeneità (τ^2) viene stimato con lo stimatore di DerSimonian-Laird (DerSimonian & Laird, 1986). Sono anche riportati il test Q di Cochran (Cochran, 1954) e la statistica I^2 (Higgins & Thompson, 2002). Qualora sia presente eterogeneità ($\tau^2 > 0$, indipendentemente dal risultato del test Q) si fornisce anche un intervallo di previsione che contenga con un certo grado di confidenza il valore vero della stessa (Riley *et al.*, 2011). Al fine di individuare tra gli studi eventuali outliers e/o distorsivi dei risultati presentati, sono stati analizzati i residui studentizzati e la distanza di Cook (Viechtbauer & Cheung, 2010). In particolare, studi con un residuo studentizzato maggiore del $100 \times (1 - 0.05 / (2 \times k))$ mo percentile di una distribuzione normale standard sono da considerare outlier potenziali, ricorrendo alla correzione di Bonferroni con un livello di significatività del 5% per i k studi inclusi nella meta-analisi. Studi che abbiano una distanza di Cook maggiore della mediana più sei volte il range interquartile delle distanze di Cook sono considerati distorsivi. Al fine di misurare il livello di asimmetria del funnel plot si ricorre al test di correlazione per ranghi (Begg & Mazumdar, 1994) e a quello di regressione (Sterne & Egger, 2005), usando lo standard error dei risultati ottenuti come regressore. L'analisi è stata effettuata con il *software* R (versione 4.12) (R Core Team, 2020) del package *metafor* (versione 3.0.2) (Viechtbauer, 2010).

3.2. Caratteristiche degli studi selezionati

Gli studi selezionati e inclusi nell'analisi sono stati 188; per ognuno di essi nella tabella sottostante sono visibili i parametri estratti (anno di pubblicazione dell'articolo, numerosità del campione, età media del campione, e percentuale di pazienti che hanno risposto al placebo).

Tabella 1.

<i>Studio</i>	<i>Anno di pubblicazione</i>	<i>Numerosità del campione</i>	<i>Età media</i>	<i>% di risposta</i>
Lopez Rodriguez	2004	10	31,9	30
Sramek	1995	72	33,9	14,29
Clayton b (WELL AK130927)	2006	141	35	53,08
Coleman (AK1A4007)	2001	152	36,7	50,35
Higuchi (PCR112810, NCT00866294)	2011	172	36,8	45,61
Mynors-Wallis	1995	30	37	19,23
Clayton a (WELL AK130926)	2006	137	37	50,79
Fabre (SER 103 FDA)	1995	91	37,3	25,58
Stahl	2000	108	37,3	40,19
Croft (AK1A4001)	1999	121	37,4	43,10
Byerley	1988	29	37,5	13,79
Tomarken	2004	9	37,5	22,22
Dube (NCT00420004)	2010	138	37,5	48,36
Fava	2005	43	37,8	34,88
Mundt (NCT00406952)	2012	85	37,8	40
Koshino (NCT01138007)	2013	187	37,9	46,24
Feighner (Study 91206 FDA)	1999	129	38	32,56
Lam	1995	32	38,1	40,63
Hunter c	2010	15	38,1	83,33
Zhang	2014	190	38,3	37,22
Barber	2011	50	38,3	70
Paykel	1988	55	38,35	41,82
Trivedi (29060/810)	2004	149	38,4	50,70
Coleman (AK1A4002)	1999	124	38,5	56,41
Norton	1984	25	38,8	40
Rickels	1985	130	39	33,85
Tourian (NCT00384033)	2009	164	39	38,13
Heiligenstein	1994	43	39,2	40,48
Claghorn	1983	87	39,2	41,38
March	1990	18	39,4	25

Feighner	1998	59	39,5	28,81
Georgotas	1982	18	39,5	38,89
Feighner a	1989	59	39,7	18,75
Settle (WELL212)	1999	154	39,7	39,87
Wang (EUCTR2005-005052-40, NCT00351169, D1448C00004)	2014	157	39,7	50,98
Rickels (GNSC-04-DP-02 FDA) (NCT00285376)	2009	205	39,8	32,66
Jefferson	2006	139	39,8	37,96
Clayton (Study 050)	2003	150	39,8	44,06
Versiani (Study 091)	2000	28	39,9	17,86
Dimidjian	2006	53	39,9	29,27
Cunningham (VEN XR 208 - FDA)	1997	100	39,9	36,36
Sheehan a	2009	95	39,9	36,84
Wilcox	1994	49	40	23,81
Claghorn (MIR 003-002 (FDA)	1995	45	40	27,5
DeMartinis (Study 306, NCT00072774)	2007	120	40	28,81
Goldstein b (HMAT - Study Group B, ID#4091)	2004	89	40	30,68
Iwata (NCT00798707)	2013	235	40	35,07
Alexopoulos (poster SCT-MD-27)	2004	135	40	40,91
Wade (ESC Study 99001 - FDA)	2002	189	40	41,80
Rudolph	1999	98	40	42,27
Moscovitch	2004	94	40	50,54
Burke (SCT-MD-01)	2002	127	40,1	26,89
Davidson (HDTSG) (NCT00005013)	2002	116	40,1	43,10
Griebel b (Study DF15879) (NCT00361491)	2012	79	40,1	52,63
Khan	1998	95	40,2	34,41
Reimherr (WELL203, FDA203)	1998	121	40,2	35,04
Lydiard	1997	129	40,2	37,39
Nemeroff	2007	102	40,4	36,63
Lecrubier	1997	76	40,5	50
Cunningham (VEN 600A-302 FDA)	1994	76	40,7	54,67
Hicks	1988	15	40,8	55,56
Feighner	1979	50	40,9	39,02
Stark (Study 27 - FDA)	1985	169	41	26,04

Amsterdam	1986	54	41	27,78
Feighner b	1989	19	41	33,33
Detke b (HMBH - Study Group B)	2002	139	41	35,04
Croft (NCT01473394)	2014	258	41,1	36,11
Griebel (Study DF15878) (NCT00358631)	2012	76	41,2	30,99
Asnis (LVM-MD-01, NCT00969709)	2013	179	41,3	29,14
Kusalic	1993	15	41,3	40
Keller c (Study062) (NCT00048607)	2006	161	41,3	49,35
Fava	1998	19	41,3	52,63
Goldstein (HMAQ - Study Group A)	2002	70	41,4	36,36
Rudolph (VEN 600A-203 (FDA)	1998	92	41,5	29,35
McGrath	2000	52	41,6	23,08
Silverstone	1999	119	41,6	40,68
Dunlop (NCT00824291)	2011	146	41,6	45,78
Clayton	2015	306	41,7	39,46
Hewett (WXL101497)	2009	199	41,8	46,19
Learned b (NCT00420641)	2012	156	41,8	62,18
Learned a (EUCTR2005-003401-87, SND103285, NCT00448058)	2012	126	41,9	53,18
Corrigan	2000	35	42	25,71
Thase (VEN XR 209 FDA)	1997	102	42	30
Alvarez (11492A, NCT00839423)	2012	105	42	40
Lieberman b (Study 317)	2008	125	42	44
Liebowitz (Study 332, NCT00277823)	2008	152	42	44
Mathews (NCT01473381)	2015	290	42	44,48
Lieberman a (Study 309)(EUCTR2004-000562-13, 3151A1-309-EU, NCT00090649)	2008	120	42	50
Cassano	1986	149	42,1	37,06
Kennedy (CL3-20098-043)	2006	105	42,2	34,29
Jacobsen (316, NCT01163266)	2015	157	42,3	28,39
Bakish (LVM-MD-10, NCT01377194)	2014	189	42,3	30,81
Cutler	2009	157	42,3	36,18
Hormazabal	1985	20	42,3	37,5

Loo (CL2-014)	2002	139	42,3	46,32
Detke a (HMBH - Study Group A)	2002	122	42,34	22,88
Khan (CLDA-07-DP-02 FDA) (NCT00683592)	2011	241	42,4	32,76
Mahableshwarkar a (315, NCT01153009)	2015	161	42,4	39,22
Jain (303, NCT00672958)	2013	300	42,4	46,15
Hunter a	2010	14	42,4	60
Nierenberg (F1J-MC-HMCR, NCT00073411, Pigott2007)	2007	137	42,5	37,04
Mahableshwarkar (304, NCT00672620)	2013	153	42,6	32,22
Kasper (NCT00807248)	2012	71	42,6	46,48
Mendels (Study 85A - FDA)	1999	91	42,7	23,17
Miller (MDUK/29060/III/82/006 (PAR-274) PAR UK 06 - FDA)	1989	25	42,88	22,73
Edwards (MD/PAR/009 PAR-276)	1989	21	43	15
Stahl (CAGO178A2302)	2010	166	43	33,13
Lepola (ESC 99003)	2003	154	43	43,51
Rickels (FDA CN104-005)	1994	95	43,4	32,22
Baldwin (11984A, NCT00635219)	2012	152	43,4	46,90
Gommoll (LVM-MD-02, NCT00969150)	2014	182	43,7	34,81
Detke (HMA Y Study Group A)	2004	93	43,7	44,09
Oakes a (NCT00536471)	2012	127	43,7	44,12
Zajecka (CAGO178A2301) (NCT00411099)	2010	173	43,8	37,73
Olie	1997	129	43,9	34,88
Roth	1990	30	43,9	37,93
Oakes (NCT00536471)	2012	131	43,9	40
Cohn a	1985	58	44	21,05
Katz b	1993	104	44	34,62
Bakish	1992	56	44	36,36
Sheehan b (NCT00775203)	2009	206	44	41,18
Bosc a (Study 014 - Andreoli2002)	1997	128	44,1	33,59
Hewett b (AK130939)	2010	189	44,5	48,93
Katz a	1993	94	44,7	31,92
Perahia (HMA Y - Study Group B)	2006	99	44,7	51,52
Hunter b	2010	16	44,7	55,56

Kennedy (EudraCT 2009-011238-84, CL3-20098-069)	2014	141	45	24,82
Sambunaris (LVM-MD-03, NCT01034462)	2014	220	45	29,44
Mischoulon (NCT00101452)	2014	65	45	30
Liebowitz (NCT00863798)	2013	227	45	38,12
Montgomery (F02695LP202, EudraCT2006-002404-34)	2013	281	45	38,63
Mahableshwarkar c (NCT01564862)	2015	194	45	41,32
Vartiainen (MIR 84023 FDA)	1994	57	45,2	33,33
Doogan	1994	101	45,4	44,44
McIntyre (NCT01422213)	2014	198	45,6	29,38
Olie (CL3-20098-042)	2007	120	45,6	35,29
Lapierre	1987	20	45,8	25
Moreno	2005	26	45,9	42,31
Katz	2004	25	46	30
Boyer (Study 333, NCT00300378)(EUCTR2005-005463-28, 3151A1-333-EU)	2008	161	46	49,69
Mahableshwarkar b (317, NCT01179516)	2015	160	46,2	32,89
Henigsberg (305, NCT00735709)	2012	140	46,4	23,02
Ban (Study 008)	1998	85	46,7	35,29
Mao (NCT01098318)	2015	18	46,7	38,89
Mann	1981	10	47,2	11,11
Boulenger (13267A, NCT01140906)	2014	158	48,1	32,28
Feighner	1984	22	49	13,33
Binnemann (NCT00143091)	2008	39	49	44,74
Gastpar	2006	130	49,4	39,23
Bjerkenstedt	2005	58	51,4	41,82
Clayton (NCT01121484)	2013	221	52,8	33,33
Halikas (MIR 003-023 - FDA)	1995	50	62	34,69
Rapaport (BRL-29060/874) (NCT00067444)	2009	180	68	39,89
Rapaport (PAR487)	2003	109	69,4	52,34
Schneider	2003	376	69,6	26,09
Katona (12541A, NCT00811252)	2012	145	70,3	35,17
Schatzberg a	2006	96	71	41,67
Hewett a (AK130940) (NCT00093288)	2010	208	71,3	42,65

Heun (ISRCTI\I57507360)	2013	71	71,7	38,57
Raskin (HMBV) (NCT00062673)	2007	104	73,3	18,63
Kasper a (Study 99024)	2005	180	75	47,22
Roose (CIT-MD-03)	2004	91	79,3	37,78
Keller	2001	87	15	48
Kasper	1995	109	43	35
Menza	2009	17	61	24
Reimherr	1990	150	40	43
Claghorn	1983	87	39	44
Feighner	1993	240	41	13
Lydiard	1997	129	40	37
Itil	1983	22	41	21
Amsterdam	1986	54	41	28
Amin	1984	150	42	32
Cassano	1986	149	42	37
La Pierre	1987	20	46	25
Cohn & Wilcox	1985	57	44	30
Ottevanger	1994	100	43	32
Merideth & Feighner	1983	42	41	37
Katz	2004	20	46	30
Thompson	1994	101	46	44
Doogan	1994	90	45	44
Johnson	1993	12	50	17
Malt	1999	129	48	47
Elliott	1998	25	49	18
Musselman	2006	11	59	73
Dobkin	2011	17	62	24
Devos	2008	16	65	28
McGrath	2000	52	65	23
Claghorn	1996	45	68	27

La numerosità media degli studi presenti nella nostra selezione è di 108, mentre l'età media di tutti i pazienti proveniente da tutti i campioni è di 44 anni. Nello specifico, l'età media più elevata è di 79,3 anni (Roose, 2004), mentre quella più bassa è di 15 anni (Keller et al, 2001); il campione più numeroso è di 376 soggetti (Schneider, 2003) e quello più piccolo di 9 pazienti (Tomarken, 2004). Infine, l'articolo più datato risale al 1979 (Feighner, 1979) e quelli più recenti al 2015 (Clayton, 2015; Mathews, 2015; Jacobsen, 2015; Mahableshwarkar, 2015; Mao, 2015).

3.3. Meta-analisi

Per ognuno degli studi sono state calcolate una misura di effect size e di varianza (visibili nella tabella sottostante, y_i = effect size, v_i = varianza), in maniera tale da uniformare i risultati dei diversi studi e renderli confrontabili fra di loro.

Tabella 2.

<i>Studio</i>	<i>y_i</i>	<i>v_i</i>
Lopez Rodriguez	-0,8473	0,47619
Sramek	-1,79176	0,113426
Clayton b (WELL AK130927)	0,123233	0,028477
Coleman (AK1A4007)	0,013793	0,026317
Higuchi (PCR112810, NCT00866294)	-0,17589	0,023436
Mynors-Wallis	-1,43508	0,214603
Clayton a (WELL AK130926)	0,031749	0,029204
Fabre (SER 103 FDA)	-1,06784	0,057724
Stahl	-0,39768	0,038521
Croft (AK1A4001)	-0,27763	0,033699
Byerley	-1,83258	0,29
Tomarken	-1,25276	0,642857
Dube (NCT00420004)	-0,0656	0,029017
Fava	-0,62415	0,102381
Mundt (NCT00406952)	-0,40547	0,04902
Koshino (NCT01138007)	-0,15082	0,021512
Feighner (Study 91206 FDA)	-0,72824	0,035304
Lam	-0,37949	0,129555
Hunter c	1,609438	0,48
Zhang	-0,5227	0,022524
Barber	0,847298	0,095238
Paykel	-0,33024	0,074728
Trivedi (29060/810)	0,028171	0,026851
Coleman (AK1A4002)	0,257829	0,032797
Norton	-0,40547	0,166667
Rickels	-0,67016	0,034355
Tourian (NCT00384033)	-0,48425	0,025848
Heiligenstein	-0,38566	0,096525
Claghorn	-0,34831	0,047386
March	-1,09861	0,296296
Feighner	-0,90446	0,082633
Georgotas	-0,45199	0,233766
Feighner a	-1,46634	0,111256
Settle (WELL212)	-0,4111	0,027087

Wang (EUCTR2005-005052-40, NCT00351169, D1448C00004)	0,039221	0,025488
Rickels (GNSC-04-DP-02 FDA) (NCT00285376)	-0,72345	0,022179
Jefferson	-0,49141	0,030549
Clayton (Study 050)	-0,23889	0,027049
Versiani (Study 091)	-1,52606	0,243478
Dimidjian	-0,88239	0,091141
Cunningham (VEN XR 208 - FDA)	-0,55962	0,043214
Sheehan a	-0,539	0,045238
Wilcox	-1,16315	0,1125
Claghorn (MIR 003-002 (FDA)	-0,9694	0,111459
DeMartinis (Study 306, NCT00072774)	-0,90446	0,040628
Goldstein b (HMAT - Study Group B, ID#4091)	-0,81504	0,05283
Iwata (NCT00798707)	-0,61619	0,018689
Alexopoulos (poster SCT-MD-27)	-0,36772	0,030643
Wade (ESC Study 99001 - FDA)	-0,33103	0,021749
Rudolph	-0,31178	0,041816
Moscovitch	0,021506	0,042558
Burke (SCT-MD-01)	-1,00017	0,040052
Davidson (HDTSG) (NCT00005013)	-0,27763	0,035152
Griebel b (Study DF15879) (NCT00361491)	0,105361	0,050774
Khan	-0,64514	0,04664
Reimherr (WELL203, FDA203)	-0,61716	0,036307
Lydiard	-0,51547	0,033113
Nemeroff	-0,54797	0,042234
Lecrubier	0	0,052632
Cunningham (VEN 600A-302 FDA)	0,187212	0,053094
Hicks	0,223144	0,27
Feighner	-0,44629	0,08405
Stark (Study 27 - FDA)	-1,04412	0,030727
Amsterdam	-0,95551	0,092308
Feighner b	-0,69315	0,236842
Detke b (HMBH - Study Group B)	-0,61744	0,031608
Croft (NCT01473394)	-0,57054	0,0168
Griebel (Study DF15878) (NCT00358631)	-0,80078	0,06153
Asnis (LVM-MD-01, NCT00969709)	-0,88846	0,027054
Kusalic	-0,40547	0,277778
Keller c (Study062) (NCT00048607)	-0,02598	0,024849
Fava	0,105361	0,211111
Goldstein (HMAQ - Study Group A)	-0,55962	0,061735
Rudolph (VEN 600A-203 (FDA)	-0,87855	0,052422
McGrath	-1,20397	0,108333
Silverstone	-0,37729	0,034824
Dunlop (NCT00824291)	-0,16942	0,027594
Clayton	-0,42819	0,01368
Hewett (WXL101497)	-0,15258	0,020218

Learned b (NCT00420641)	0,497174	0,027258
Learned a (EUCTR2005-003401-87, SND103285, NCT00448058)	0,127155	0,031875
Corrigan	-1,06087	0,149573
Thase (VEN XR 209 FDA)	-0,8473	0,046685
Alvarez (11492A, NCT00839423)	-0,40547	0,039683
Lieberman b (Study 317)	-0,24116	0,032468
Liebowitz (Study 332, NCT00277823)	-0,24116	0,0267
Mathews (NCT01473381)	-0,22154	0,013963
Lieberman a (Study 309)(EUCTR2004-000562-13, 3151A1-309-EU, NCT00090649)	0	0,033333
Cassano	-0,52952	0,028772
Kennedy (CL3-20098-043)	-0,65059	0,042271
Jacobsen (316, NCT01163266)	-0,92534	0,031332
Bakish (LVM-MD-10, NCT01377194)	-0,80898	0,02482
Cutler	-0,56738	0,027584
Hormazabal	-0,51083	0,213333
Loo (CL2-014)	-0,14732	0,028933
Detke a (HMBH - Study Group A)	-1,21502	0,046451
Khan (CLDA-07-DP-02 FDA) (NCT00683592)	-0,71912	0,018837
Mahableshwarkar a (315, NCT01153009)	-0,43825	0,026057
Jain (303, NCT00672958)	-0,15415	0,013413
Hunter a	0,405465	0,297619
Nierenberg (F1J-MC-HMCR, NCT00073411, Pigott2007)	-0,53063	0,031301
Mahableshwarkar (304, NCT00672620)	-0,74392	0,029931
Kasper (NCT00807248)	-0,14108	0,056619
Mendels (Study 85A - FDA)	-1,1987	0,061729
Miller (MDUK/29060/III/82/006 (PAR-274) PAR UK 06 - FDA)	-1,22378	0,227765
Edwards (MD/PAR/009 PAR-276)	-1,7346	0,373483
Stahl (CAGO178A2302)	-0,70236	0,027192
Lepola (ESC 99003)	-0,26122	0,02642
Rickels (FDA CN104-005)	-0,74358	0,048199
Baldwin (11984A, NCT00635219)	-0,1243	0,026418
Gommoll (LVM-MD-02, NCT00969150)	-0,62755	0,024214
Detke (HMA Y Study Group A)	-0,23767	0,043621
Oakes a (NCT00536471)	-0,23639	0,031938
Zajecka (CAGO178A2301) (NCT00411099)	-0,50126	0,024604
Olie	-0,62415	0,034127
Roth	-0,49248	0,141582
Oakes b (NCT00536471)	-0,40547	0,031807
Cohn a	-1,32176	0,103736
Katz b	-0,63599	0,042484
Bakish	-0,55962	0,077168
Sheehan b (NCT00775203)	-0,35667	0,020042

Bosc a (Study 014 - Andreoli2002)	-0,68145	0,035021
Hewett b (AK130939)	-0,04302	0,021174
Katz a	-0,75769	0,048958
Perahia (HMAY - Study Group B)	0,060625	0,040441
Hunter b	0,223144	0,253125
Kennedy (EudraCT 2009-011238-84, CL3-20098-069)	-1,10809	0,038005
Sambunaris (LVM-MD-03, NCT01034462)	-0,87415	0,021882
Mischoulon (NCT00101452)	-0,8473	0,07326
Liebowitz (NCT00863798)	-0,4846	0,018676
Montgomery (F02695LP202, EudraCT2006-002404-34)	-0,46297	0,015011
Mahableshwarkar c (NCT01564862)	-0,35086	0,02126
Vartiainen (MIR 84023 FDA)	-0,69315	0,078947
Doogan	-0,22314	0,040099
McIntyre (NCT01422213)	-0,87693	0,024341
Olie (CL3-20098-042)	-0,60614	0,03649
Lapierre	-1,09861	0,266667
Moreno	-0,31015	0,157576
Katz	-0,8473	0,190476
Boyer (Study 333, NCT00300378)(EUCTR2005-005463-28, 3151A1-333-EU)	-0,01242	0,024846
Mahableshwarkar b (317, NCT01179516)	-0,71335	0,028318
Henigsberg (305, NCT00735709)	-1,20709	0,040306
Ban (Study 008)	-0,60614	0,051515
Mao (NCT01098318)	-0,45199	0,233766
Mann	-2,07944	1,0125
Boulenger (13267A, NCT01140906)	-0,741	0,028954
Feighner	-1,8718	0,393357
Binnemann (NCT00143091)	-0,21131	0,103713
Gastpar	-0,43762	0,032266
Bjerkenstedt	-0,33024	0,070863
Clayton (NCT01121484)	-0,69315	0,020362
Halikas (MIR 003-023 - FDA)	-0,63252	0,088272
Rapaport (BRL-29060/874) (NCT00067444)	-0,41015	0,02317
Rapaport (PAR487)	0,093526	0,036778
Schneider	-1,04145	0,013793
Katona (12541A, NCT00811252)	-0,61147	0,030246
Schatzberg a	-0,33647	0,042857
Hewett a (AK130940) (NCT00093288)	-0,29627	0,019656
Heun (ISRCTI\I57507360)	-0,46536	0,059444
Raskin (HMBV) (NCT00062673)	-1,4744	0,063436
Kasper a (Study 99024)	-0,11123	0,022291
Roose (CIT-MD-03)	-0,49899	0,046749
Keller	-0,08004	0,046051
Kasper	-0,61904	0,040327

Menza	-1,15268	0,322497
Reimherr	-0,28185	0,0272
Claghorn	-0,24116	0,046649
Feighner	-1,90096	0,036841
Lydiard	-0,53222	0,033256
Itil	-1,32493	0,273988
Amsterdam	-0,94446	0,091858
Amin	-0,75377	0,030637
Cassano	-0,53222	0,028792
LaPierre	-1,09861	0,266667
Cohn & Wilcox	-0,8473	0,083542
Ottevanger	-0,75377	0,045956
Merideth & Feighner	-0,53222	0,102143
Katz	-0,8473	0,238095
Thompson	-0,24116	0,040183
Doogan	-0,24116	0,045094
Johnson	-1,58563	0,590598
Malt	-0,12014	0,03112
Elliott	-1,51635	0,271003
Musselman	0,994623	0,461233
Dobkin	-1,15268	0,322497
Devos	-0,94446	0,31002
McGrath	-1,20831	0,108587
Claghorn	-0,99462	0,112746

Nella fase successiva è stata effettuata una meta-regressione utilizzando il software R, ed in particolare il suo pacchetto *metafor*, per scoprire se vi fosse una risposta significativa del placebo nei soggetti trattati e se qualcuno dei nostri parametri fosse in grado di predire l'andamento dell'efficacia del placebo.

Per rispondere alla prima domanda, è stato applicato un modello ad effetti casuali ai nostri dati; gli effetti osservati oscillano da -2.0794 a 1.6094 e la maggior parte delle stime è negativa (88%). L'effetto medio stimato basandosi sul modello ad effetti casuali è $\mu^{\wedge} = -0.5146$ (95% CI: -0.5729 a -0.4564). Esso è pertanto significativamente diverso da 0 ($z = -17.3266$, $p < 0.0001$). In Figura 2 viene presentato un forest plot (grafico a foresta) che mostra i risultati osservati e le stime del modello ad effetti casuali.

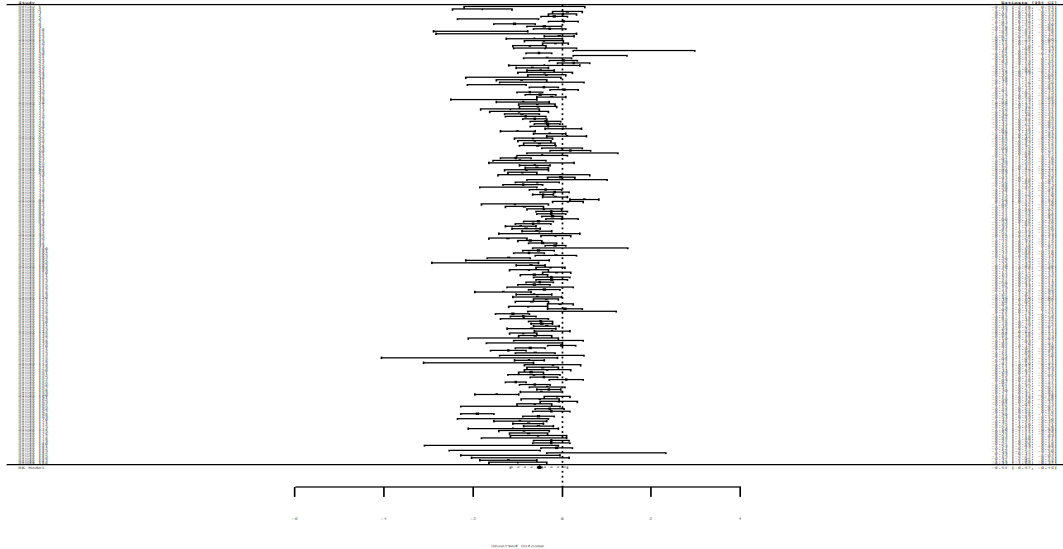


Fig. 1: Forest plot relativo agli studi inseriti nella meta-regressione.

Tuttavia, secondo il Q-test, l'effetto reale presenta eterogeneità $Q(187)=673.3549$, $p<0.0001$, $\tau^2=0.1061$, $I^2=72.2286\%$. L'intervallo di previsione al 95% è compreso tra i valori -1.1557 e 0.1264 . Ne consegue che se l'effetto medio stimato è negativo, in alcuni studi può presentare valori positivi. L'esame dei residui studentizzati riporta che uno studio (168) ha un valore maggiore di ± 3.6464 ed è quindi un potenziale outlier. Sempre lo stesso studio, secondo la distanza di Cook, può essere distorsivo per l'analisi. Per tale motivo, le stesse analisi sono state ripetute andando ad escludere lo studio numero 168 (Claghorn et al, 1983), e i risultati ottenuti al nostro modello ad effetti casuali dopo l'eliminazione di tale studio mostrano ancora un effetto significativo.

Tabella 3.

K	μ^{\wedge}	SE	Z - value	P - value	CI95% LI	CI95% LS
187	-0.5037	0.0286	-17.5852	<0.0001	-0.5598	-0.4476

Per continuare la ricerca di eventuali “publication bias” è stato eseguito un funnel plot (grafico a imbuto), riportato di seguito; al riguardo, sia il test di correlazione per ranghi che quello di regressione indicano la presenza di un’asimmetria potenzialmente significativa (rispettivamente $p=0.0001$ e $p<0.0001$). Nella Figura 2 e 3 sono rispettivamente mostrati il funnel plot delle stime degli studi e la visualizzazione grafica dello studio 168 (Claghorn et al, 1983) come potenziale outlier.

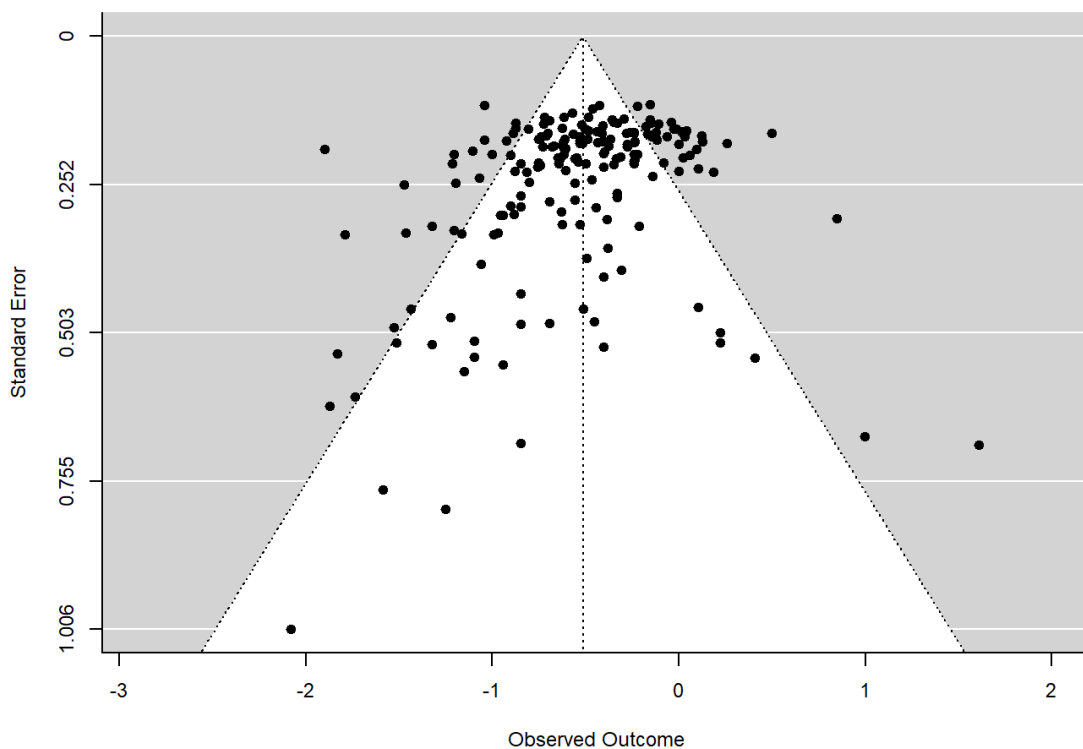


Fig. 2: Funnel plot relativo agli studi inseriti nella meta-regressione.

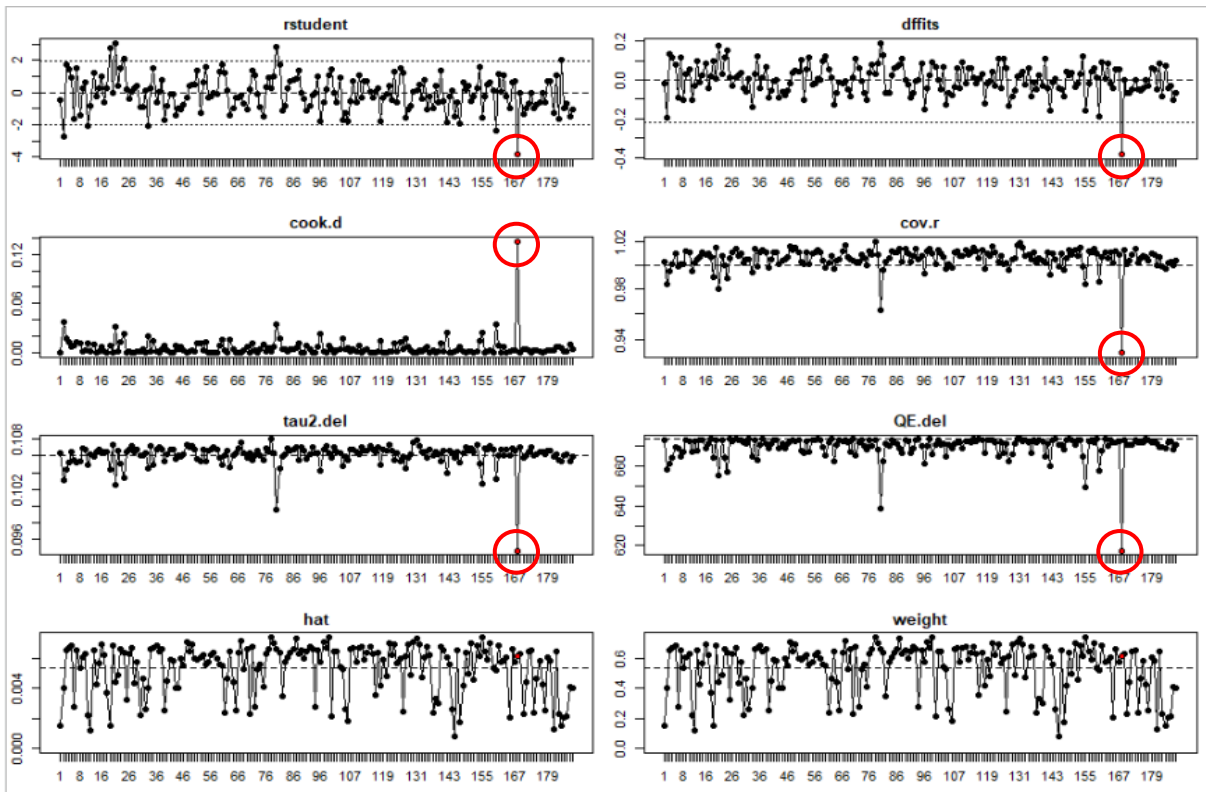


Fig. 3: Visualizzazione grafica dello studio 168 (Claghorn et al, 1983) come possibile outlier.

Nella fase successiva, è stato performato un modello a effetti misti per evidenziare se il parametro età e l'anno di pubblicazione dello studio erano in grado di influenzare la percentuale di risposta al trattamento placebo. Nello specifico, il nostro modello risulta significativo ($p < 0.001$), e all'interno di esso entrambi i parametri sembrano essere in grado di prevedere la quota dei responders (rispettivamente $p\text{-value} = 0.05$ e $p\text{-value} < 0.001$). In particolare, il modello sembra suggerire che la percentuale di soggetti che rispondono al placebo diminuisca all'incrementare dell'età, mentre sembra aumentare man mano che l'anno di pubblicazione si fa più recente.

Tabella 4.

	μ^{\wedge}	SE	Z - value	P - value	CI95% LI	CI95% LS
Intercept	-25.6680	6.4377	-3.9871	<0.0001	-38.2858	-13.0503
Età	-0.0066	0.0034	-1.9533	0.0508	-0.0133	0.0000
Anno di pubblicazione	0.0127	0.0032	3.9409	<0.0001	0.0064	0.0190

Di seguito sono riportati i grafici rappresentanti l'andamento della quota di soggetti che rispondono al placebo in funzione dell'avanzare dell'età del campione e dell'aumento dell'anno di pubblicazione (Fig. 4 e 5).

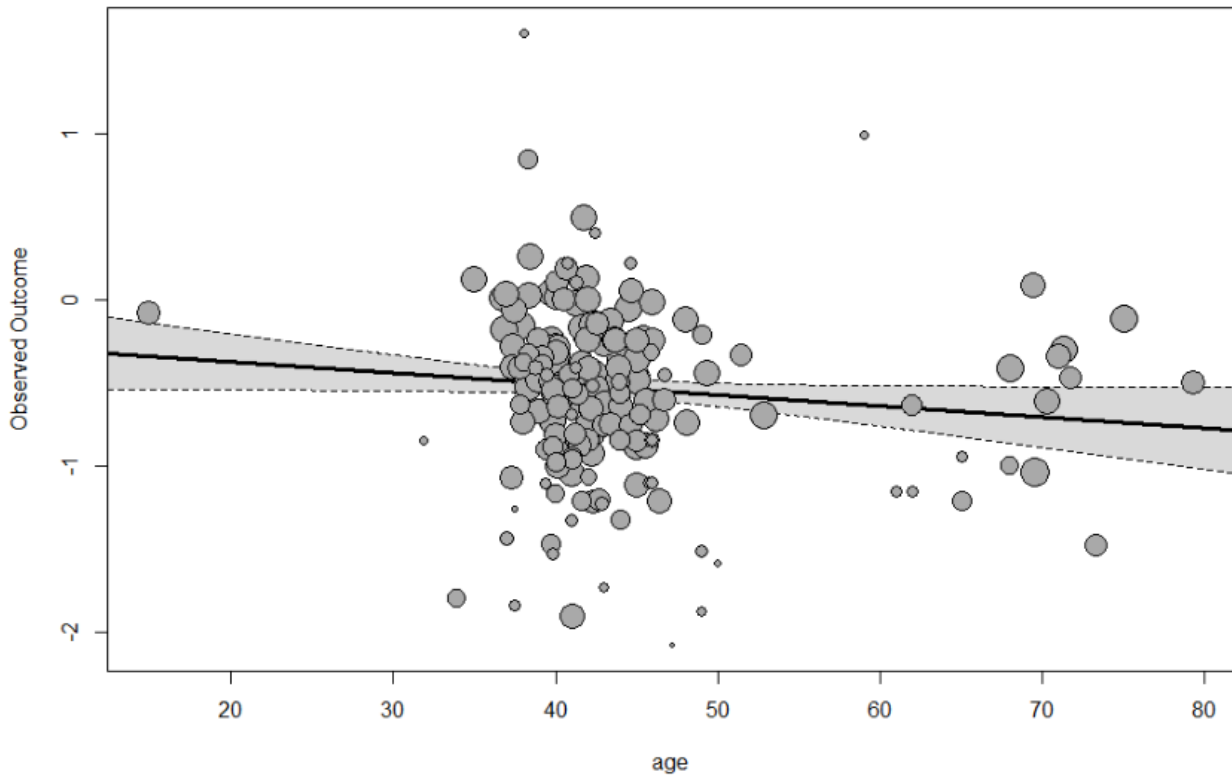


Fig. 4: Andamento della % di risposta all'avanzare dell'età.

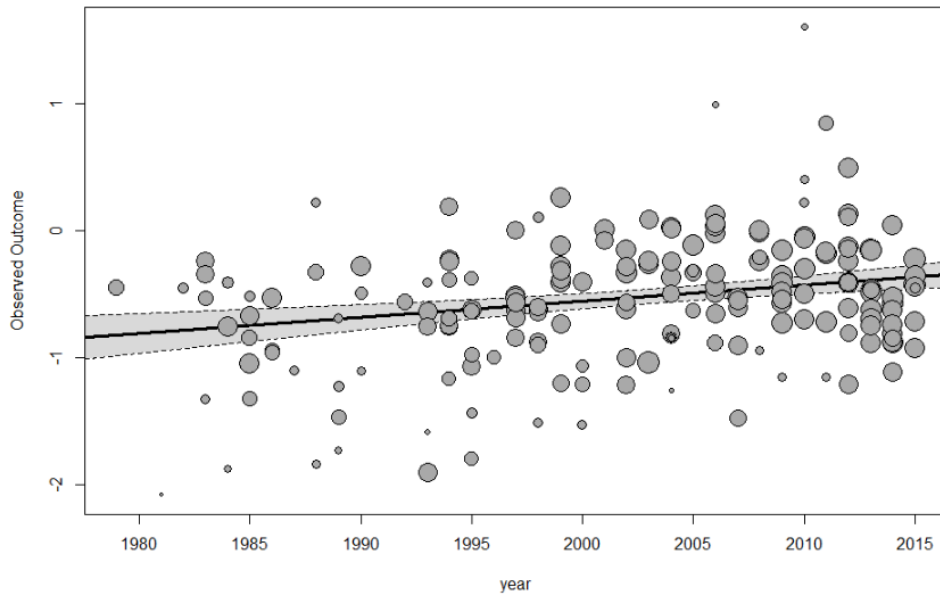


Fig. 5: *Andamento della % di risposta all'avanzare dell'anno di pubblicazione.*

Sembrano emergere due principali dati dalla rappresentazione grafica della relazione fra età e percentuale di risposta al placebo. In primo luogo, si rende evidente una mancanza di dati rappresentante la fascia di età compresa fra i 50 e 60 anni; in seconda istanza si può notare che la disposizione degli studi presenti nel nostro dataset sembra assumere una forma leggermente quadratica, andando in questo modo a ricalcare quella tipica forma definita “U-shaped” già ampiamente descritta ed analizzata nell’introduzione del nostro progetto, e riscontrabile in altri fenomeni tipici della vita umana quali l’andamento dell’optimism bias e della felicità percepita.

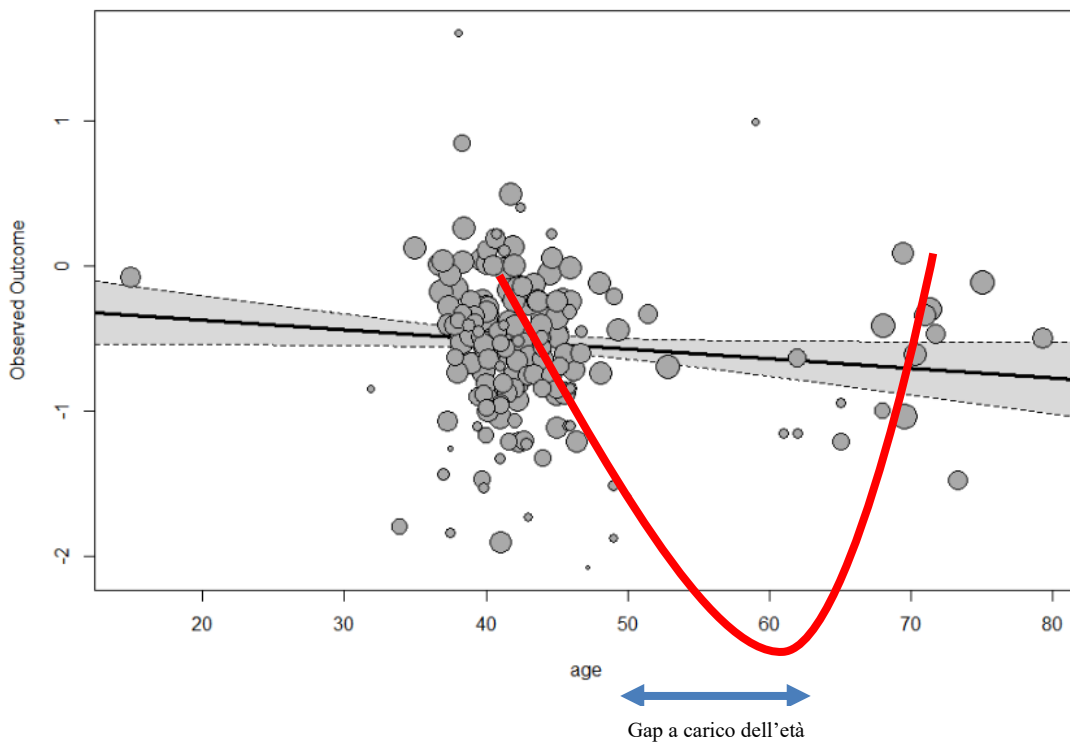


Fig. 6: Visualizzazione grafica del gap a carico dell'età presente nei nostri dati e dell'andamento quadratico della relazione.

Abbiamo quindi rielaborato il nostro modello mantenendo l'anno di pubblicazione degli studi e sostituendo al parametro età il parametro "età_sq", precedentemente calcolato elevando al quadrato l'età e di seguito riportato.

Tabella 5.

Studio	Età_sq	Studio	Età_sq
Lopez Rodriguez	1017,61	Loo (CL2-014)	1789,29
Sramek	1149,21	Detke a (HMBH - Study Group A)	1792,676
Clayton b (WELL AK130927)	1225	Khan (CLDA-07-DP-02 FDA) (NCT00683592)	1797,76
Coleman (AK1A4007)	1346,89	Mahableshwarkar a (315, NCT01153009)	1797,76
Higuchi (PCR112810, NCT00866294)	1354,24	Jain (303, NCT00672958)	1797,76

Mynors-Wallis	1369	Hunter a	1797,76
Clayton a (WELL AK130926)	1369	Nierenberg (F1J-MC-HMCR, NCT00073411, Pigott2007)	1806,25
Fabre (SER 103 FDA)	1391,29	Mahableshwarkar (304, NCT00672620)	1814,76
Stahl	1391,29	Kasper (NCT00807248)	1814,76
Croft (AK1A4001)	1398,76	Mendels (Study 85A - FDA)	1823,29
Byerley	1406,25	Miller (MDUK/29060/III/82/006 (PAR-274) PAR UK 06 - FDA)	1838,694
Tomarken	1406,25	Edwards (MD/PAR/009 PAR-276)	1849
Dube (NCT00420004)	1406,25	Stahl (CAGO178A2302)	1849
Fava	1428,84	Lepola (ESC 99003)	1849
Mundt (NCT00406952)	1428,84	Rickels (FDA CN104-005)	1883,56
Koshino(NCT01138007)	1436,41	Baldwin (11984A, NCT00635219)	1883,56
Feighner (Study 91206 FDA)	1444	Gommoll (LVM-MD-02, NCT00969150)	1909,69
Lam	1451,61	Detke (HMAY Study Group A)	1909,69
Hunter c	1451,61	Oakes a (NCT00536471)	1909,69
Zhang	1466,89	Zajacka (CAGO178A2301) (NCT00411099)	1918,44
Barber	1466,89	Olie	1927,21
Paykel	1470,723	Roth	1927,21
Trivedi (29060/810)	1474,56	Oakes b (NCT00536471)	1927,21
Coleman (AK1A4002)	1482,25	Cohn a	1936
Norton	1505,44	Katz b	1936
Rickels	1521	Bakish	1936
Tourian (NCT00384033)	1521	Sheehan b (NCT00775203)	1936
Heiligenstein	1536,64	Bosc a (Study 014 - Andreoli2002)	1944,81
Claghorn	1536,64	Hewett b (AK130939)	1980,25
March	1552,36	Katz a	1998,09
Feighner	1560,25	Perahia (HMAY - Study Group B)	1998,09
Georgotas	1560,25	Hunter b	1998,09
Feighner a	1576,09	Kennedy (EudraCT 2009-011238-84, CL3-20098-069)	2025
Settle (WELL212)	1576,09	Sambunaris (LVM-MD-03, NCT01034462)	2025
Wang (EUCTR2005-005052-40, NCT00351169, D1448C00004)	1576,09	Mischoulon (NCT00101452)	2025
Rickels (GNSC-04-DP-02 FDA) (NCT00285376)	1584,04	Liebowitz (NCT00863798)	2025

Jefferson	1584,04	Montgomery (F02695LP202, EudraCT2006-002404-34)	2025
Clayton (Study 050)	1584,04	Mahableshwarkar c (NCT01564862)	2025
Versiani (Study 091)	1592,01	Vartiainen (MIR 84023 FDA)	2043,04
Dimidjian	1592,01	Doogan	2061,16
Cunningham (VEN XR 208 - FDA)	1592,01	McIntyre (NCT01422213)	2079,36
Sheehan a	1592,01	Olie (CL3-20098-042)	2079,36
Wilcox	1600	Lapierre	2097,64
Claghorn (MIR 003-002 (FDA))	1600	Moreno	2106,81
DeMartinis (Study 306, NCT00072774)	1600	Katz	2116
Goldstein b (HMAT - Study Group B, ID#4091)	1600	Boyer (Study 333, NCT00300378)(EUCTR2005-005463-28, 3151A1-333-EU)	2116
Iwata (NCT00798707)	1600	Mahableshwarkar b (317, NCT01179516)	2134,44
Alexopoulos (poster SCT-MD-27)	1600	Henigsberg (305, NCT00735709)	2152,96
Wade (ESC Study 99001 - FDA)	1600	Ban (Study 008)	2180,89
Rudolph	1600	Mao (NCT01098318)	2180,89
Moscovitch	1600	Mann	2227,84
Burke (SCT-MD-01)	1608,01	Boulenger (13267A, NCT01140906)	2313,61
Davidson (HDTSG) (NCT00005013)	1608,01	Feighner	2401
Griebel b (Study DF15879) (NCT00361491)	1608,01	Binnemann (NCT00143091)	2401
Khan	1616,04	Gastpar2006	2440,36
Reimherr (WELL203, FDA203)	1616,04	Bjerkenstedt	2641,96
Lydiard	1616,04	Clayton (NCT01121484)	2787,84
Nemeroff	1632,16	Halikas (MIR 003-023 - FDA)	3844
Lecrubier	1640,25	Rapaport (BRL-29060/874) (NCT00067444)	4624
Cunningham (VEN 600A-302 FDA)	1656,49	Rapaport (PAR487)	4816,36
Hicks	1664,64	Schneider	4844,16
Feighner	1672,81	Katona (12541A, NCT00811252)	4942,09
Stark (Study 27 - FDA)	1681	Schatzberg a	5041
Amsterdam	1681	Hewett a (AK130940) (NCT00093288)	5083,69

Feighner b	1681	Heun (ISRCTI\I57507360)	5140,89
Detke b (HMBH - Study Group B)	1681	Raskin (HMBV) (NCT00062673)	5372,89
Croft (NCT01473394)	1689,21	Kasper a (Study 99024)	5625
Griebel (Study DF15878) (NCT00358631)	1697,44	Roose (CIT-MD-03)	6288,49
Asnis (LVM-MD-01, NCT00969709)	1705,69	Keller	225
Kusalic	1705,69	Kasper	1849
Keller c (Study062) (NCT00048607)	1705,69	Menza	3721
Fava	1705,69	Reimherr	1600
Goldstein (HMAQ - Study Group A)	1713,96	Claghorn	1521
Rudolph (VEN 600A-203 (FDA))	1722,25	Feighner	1681
McGrath	1730,56	Lydiard	1600
Silverstone	1730,56	Itil	1681
Dunlop (NCT00824291)	1730,56	Amsterdam	1681
Clayton	1738,89	Amin	1764
Hewett (WXL101497)	1747,24	Cassano	1764
Learned b (NCT00420641)	1747,24	LaPierre	2116
Learned a (EUCTR2005-003401-87, SND103285, NCT00448058)	1755,61	Cohn & Wilcox	1936
Corrigan	1764	Ottevanger	1849
Thase (VEN XR 209 FDA)	1764	Merideth & Feighner	1681
Alvarez (11492A, NCT00839423)	1764	Katz	2116
Lieberman b (Study 317)	1764	Thompson	2116
Liebowitz (Study 332, NCT00277823)	1764	Doogan	2025
Mathews (NCT01473381)	1764	Johnson	2500
Lieberman a (Study 309)(EUCTR2004-000562-13, 3151A1-309-EU, NCT00090649)	1764	Malt	2304
Cassano	1772,41	Elliott	2401
Kennedy (CL3-20098-043)	1780,84	Musselman	3481
Jacobsen (316, NCT01163266)	1789,29	Dobkin	3844
Bakish (LVM-MD-10, NCT01377194)	1789,29	Devos	4225
Cutler	1789,29	McGrath	4225
Hormazabal	1789,29	Claghorn	4624

Di seguito sono riportati i valori del modello rielaborato; in questa situazione si osserva come il modello mantenga la propria significatività ($p < 0.0001$), e così anche l'anno di pubblicazione ($p < 0.0001$), mentre il valore della significatività inerente il parametro "età_sq" risulta avere un trend quadratico ($p = 0.09$).

Tabella 6.

	μ^{\wedge}	SE	Z - value	P - value	CI95% LI	CI95% LS
Intercept	-25.5421	6.4599	-3.9540	<.0001	-38.2032	-12.8811
Età	-0.0001	0.0000	-1.6692	0.0951	-0.0001	0.0000
Anno di pubblicazione	0.0125	0.0032	3.8860	0.0001	0.0062	0.0189

A conclusione della nostra meta-regressione, sono stati controllati i fattori d'inflazione della varianza (VIF), che risultano nella norma.

Tabella 7.

	Età	Anno di pubblicazione
VIF	1.0206	1.0206

3.4. Individual Patients Data Meta Analysis

Per ovviare alla nostra mancanza di dati riguardante la fascia d'età compresa fra i 50 e 60 anni, abbiamo deciso di utilizzare un database prodotto da Devos e colleghi per uno studio nel 2008, e di andare a verificare in quel campione se fosse rintracciabile un'influenza dell'età sulla risposta al trattamento placebo, utilizzando per tale analisi il software SPSS.

I pazienti che all'interno del progetto del 2008 avevano ricevuto trattamento con il placebo erano 14, e di questi abbiamo estratto i parametri presenti nella seguente tabella.

Tabella 8.

ID	Età	Sesso	MADRS V0	MADRS V1	MADRS V2	MADRS V3	MADRS V4	MADRS V5
1	67	F	33	14	10	10	10	10
2	71	F	27	21	21	20	17	17
3	65	F	20	20	22	18	18	18
4	75	F	20	20	19	17	17	17
5	64	F	27	24	19	15	16	10
6	50	M	32	30	23	19	11	11
7	64	M	34	30	26	28	20	24
8	72	M	25	22	19	19	19	19
9	74	F	24	20	18	19	18	16
10	41	M	34	30	26	26	26	25
11	57	F	21	21	18	18	17	18
12	67	M	24	25	20	10	12	10
13	67	F	28	32	31	28	28	26
14	56	F	30	22	15	19	18	19

Successivamente abbiamo calcolato e introdotto dei nuovi parametri: delta_1, delta_2, delta_3, delta_4, delta_5, intesi come la differenza nel punteggio alla scala MADRS al baseline e alla settimana 1,2,3,4 o 5, e delta_t2, delta_t3, delta_t4 e delta_t5, intesi come la differenza fra lo score alla scala alla settimana in questione e quella precedente.

Tabella 9.

<i>ID</i>	<i>Delta _1</i>	<i>Delta _2</i>	<i>Delta _3</i>	<i>Delta _4</i>	<i>Delta _5</i>	<i>Delta _t2</i>	<i>Delta _t3</i>	<i>Delta _t4</i>	<i>Delta _t5</i>
1	19,00	23,00	23,00	23,00	23,00	-4,00	,00	,00	,00
2	6,00	6,00	7,00	10,00	10,00	,00	-1,00	-3,00	,00
3	,00	-2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	-4,00	,00	,00
4	,00	1,00	3,00	3,00	3,00	-1,00	-2,00	,00	,00
5	3,00	8,00	12,00	11,00	17,00	-5,00	-4,00	1,00	-6,00
6	2,00	9,00	13,00	21,00	21,00	-7,00	-4,00	-8,00	,00
7	4,00	8,00	6,00	14,00	10,00	-4,00	2,00	-8,00	4,00
8	3,00	6,00	6,00	6,00	6,00	-3,00	,00	,00	,00
9	4,00	6,00	5,00	6,00	8,00	-2,00	1,00	-1,00	-2,00
10	4,00	8,00	8,00	8,00	9,00	-4,00	,00	,00	-1,00
11	,00	3,00	3,00	4,00	3,00	-3,00	,00	-1,00	1,00
12	-1,00	4,00	14,00	12,00	14,00	-5,00	-10,00	2,00	-2,00
13	-4,00	-3,00	,00	,00	2,00	-1,00	-3,00	,00	-2,00
14	8,00	15,00	11,00	12,00	11,00	-7,00	4,00	-1,00	1,00

Il modello ANOVA a misure ripetute applicato ai nostri dati risulta significativo ($F=18.043$; $p=0.001$); ne deduciamo quindi che i soggetti in questione aumentino la loro risposta al placebo al passare del tempo (misurato sulla base dei punteggi ottenuti alla scala MADRS nelle diverse settimane di valutazione). Tale andamento è visualizzato in Figura 7.

Tabella 10.

<i>Origine</i>	<i>Somma dei quadrati di tipo III</i>	<i>df</i>	<i>Media quadratica</i>	<i>F</i>	<i>Sig.</i>
Intercetta	1747,389	1	1747,389	18,074	,001
age	209,209	1	209,209	2,164	,167
Errore	1160,124	12	96,677		

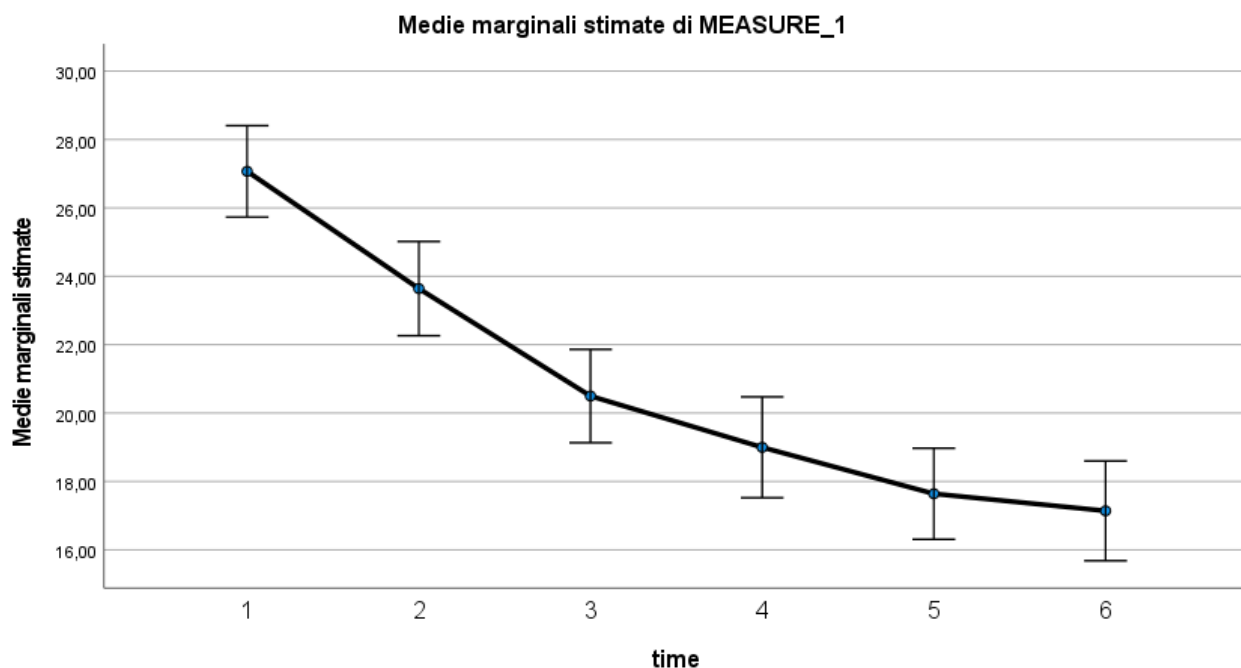


Fig. 7: Andamento della risposta al placebo in funzione del tempo.

Inserendo però il parametro età come covariata, il nostro modello perde di significatività ($F=1.917$, $p=0.105$), dimostrando come nel nostro campione di soggetti la risposta nel tempo al placebo non è influenzata dall'età dei soggetti.

Come ultimo passaggio del nostro progetto, abbiamo verificato l'esistenza di eventuali correlazioni fra i nostri parametri, individuandone una fra il tasso di risposta nelle prime due settimane di somministrazione del placebo (individuato dalla variabile delta_t2 , rappresentante la differenza presente fra i risultati allo score fra la seconda settimana e quella precedente) e l'età ($r=0.515$, $p=0.059$).

Tabella 11.

		Età	delta_1	delta_2	delta_3	delta_4	delta_5	delta_t2	delta_t3	delta_t4	delta_t5
Età	Correlazione di Pearson	1	-,023	-,219	-,176	-,269	-,236	0,515	-,110	,248	-,098
	Sign. (a due code)		,938	,453	,546	,352	,417	0,059	,707	,392	,739
	N	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14

Ciò significa che la risposta al placebo nelle prime due settimane condivide il 26,5% della varianza con l'età dei soggetti, e quindi che il 73,4% della varianza è derivabile da altri fattori.

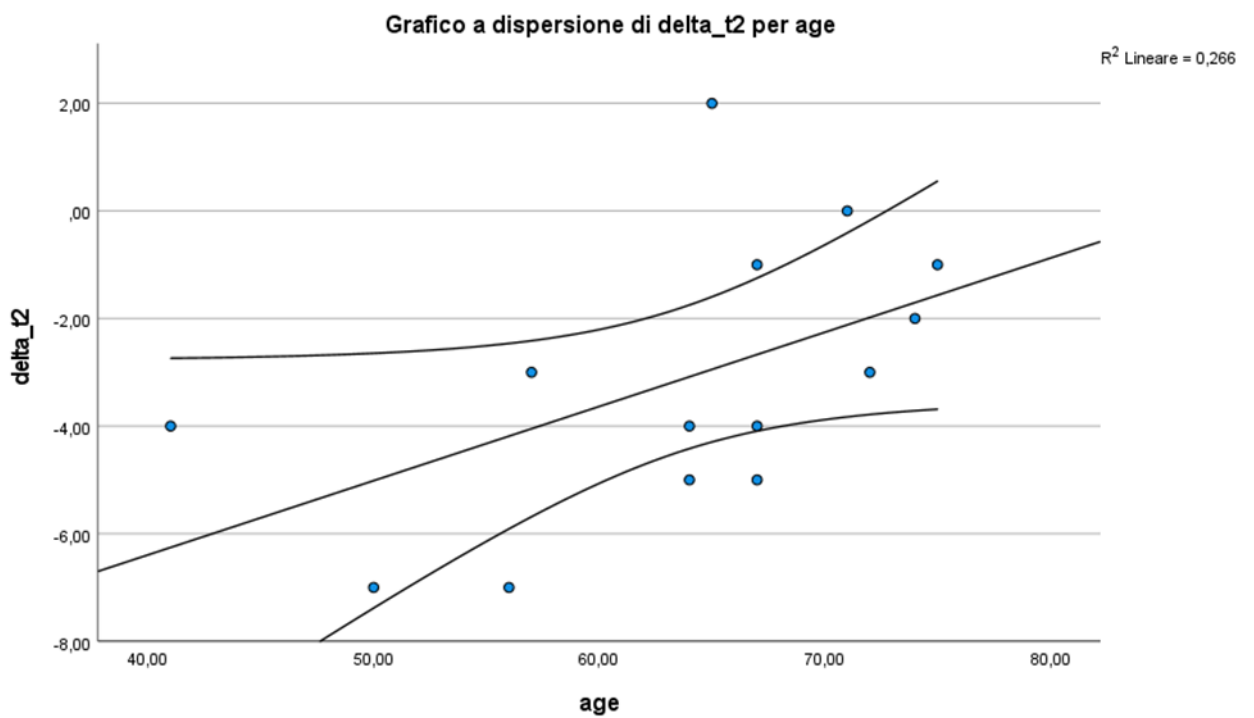


Fig. 8: Scatter plot della correlazione tra età e risposta nelle prime due settimane di trattamento.

4. DISCUSSIONE

La recente letteratura sul Disturbo Depressivo Maggiore dimostra un interesse crescente per questa patologia, almeno in parte da attribuire allo scenario futuro e già prospettato che la stessa possa diventare la prima causa di disabilità a livello mondiale entro il 2030 (*World Health Organization, 2017*). Sebbene il disturbo sia più frequente nella fascia di popolazione anziana (50-69 anni), si presenta in modo abbastanza omogeneo anche in fasce di età più giovani.

La nostra meta-analisi riporta studi di RCT di confronto tra gruppi sperimentali che avevano assunto farmaci antidepressivi e gruppi di controllo che assumevano placebo. Pertanto, l'obiettivo primario dello studio è stato quello di valutare se la risposta al placebo variasse in base all'età in trial clinici randomizzati di confronto per il trattamento della DDM. Come risultati ci aspettavamo quindi che la risposta al placebo fosse maggiore nei soggetti più giovani e di età più avanzata, per raggiungere una minor efficacia nella fascia di età compresa tra i 40 e i 60 anni.

Un primo dato da discutere, visualizzabile nel grafico in Figura 5, consiste nel graduale incremento della quota di pazienti responders al placebo in funzione dell'anno di pubblicazione dello studio incluso nella nostra selezione. Ciò risulta comprensibile se si pensa a quanto nel corso degli anni sia cambiata la considerazione e la classificazione della sintomatologia depressiva e di come in generale lo stesso quadro sia stato arricchito di numerose varianti differenti, spesso più lievi rispetto a ciò che viene comunemente intesa come depressione endogena, o ancora, depressione melanconica. Col passare del tempo, quindi, rispetto allo scenario presente negli scorsi anni, in cui era

più facile che all'attenzione dei clinici arrivassero quadri depressivi più gravi, è aumentata quella platea di soggetti con una sintomatologia più lieve ma che comunque accedono ai servizi sanitari. Di conseguenza risulta comprensibile come i responders aumentino al progredire dell'annata in cui si realizza uno studio, in virtù del fatto che negli studi più recenti risultano inclusi anche soggetti con quadri depressivi non propriamente melanconici, e che quindi raggiungono gravità minori e una conseguente maggior probabilità che vi sia risposta anche al trattamento placebo. I risultati andrebbero quindi anche interpretati in ragione della severità della depressione, poiché la relazione sussiste solo nei soggetti affetti da forme più lievi del disturbo; infatti, nelle forme più gravi, ci si aspetta che la risposta al placebo sia minima e indipendente dall'età (Marchesi et al., 2013).

Come viene affermato in uno studio di alcuni anni fa, i quadri clinici depressivi che attualmente giungono più frequentemente all'osservazione clinica sono costituiti da depressioni sottosoglia che, seppur non corrispondano pienamente ai criteri del disturbo, hanno come conseguenza uno scarso o mancato funzionamento sociale o lavorativo. Inoltre, mentre precedentemente negli studi si tendeva a prendere in considerazione solamente la depressione maggiore, il cui nucleo centrale poteva essere rappresentato da sintomi quali la tristezza vitale, successivamente diverse sindromi con sintomatologia meno grave sono state raggruppate e fatte rientrare nel quadro più ampio della "depressione". Attualmente, infatti, tra le depressioni sottosoglia si considerano anche il disturbo disforico premestruale, il disturbo dell'adattamento con umore depresso, il disturbo misto ansioso-depressivo e il disturbo depressivo non altrimenti specificato (Carmignani et al., 2002).

Cercando di comprendere ancora meglio come sia cambiato nel corso degli anni

la concezione della patologia in questione, la tristezza della depressione con melanconia sembrerebbe essere avvertita dal soggetto in modo differente, a livello qualitativo, rispetto alla tristezza che si prova, ad esempio, durante un lutto o nel corso di un episodio depressivo senza melanconia. Oggigiorno si fa riferimento ad un approccio di tipo dimensionale della depressione, e più in generale delle malattie psichiatriche, dando molta importanza alla variabilità del fenomeno, ovvero tenendo conto della personalità, del significato causale, della storia individuale, e valorizzando l'importanza della reazione agli stress per correlare variabili di tipo psicologico, sociale o biologico (Carmignani et al., 2002). La sola tristezza vitale non è più il nucleo centrale obbligato della patologia depressiva, la quale si presenta anche con sintomi di insufficienza alle richieste sempre maggiori a cui i pazienti sono sottoposti, spesso superiori alle loro possibilità, con il risultato che il malessere è espresso anche attraverso l'inibizione psicomotoria, l'astenia o le somatizzazioni.

Il grafico in Figura 4 ci fornisce invece un dato inerente l'ipotesi per la quale si presupponeva che la risposta al placebo seguisse un andamento quadratico a U in base all'età. I risultati sembrerebbero confermare l'ipotesi, in quanto la risposta al placebo si manifesta maggiormente nei giovani e negli anziani piuttosto che in età adulta, il che potrebbe sottintendere una relazione ad esempio con la tendenza al maggior ottimismo dimostrato da queste due fasce d'età (fenomeno quest'ultimo concettualizzato da Sharot e colleghi nel concetto di optimism bias). Il grafico mostra come l'andamento della curva sembra avere una forma U-shaped, sebbene sia necessario tenere presente che negli studi utilizzati per questa meta-analisi mancano dati relativi alla fascia di età 50-60 anni (come mostrato in Figura 6).

Come già osservato ampiamente in letteratura (Blanchflower & Oswald, 2008;

Graham & Pozuelo, 2016; Sharot, 2011; Sharot & Garrett, 2016), l'andamento quadratico (U-shaped) riscontrato anche nel nostro progetto, con picchi durante la giovinezza e in vecchiaia, è condiviso da diversi fenomeni psicologici, quali l'ottimismo e la felicità; lo stress, al contrario, mostra un andamento inverso. Nei soggetti più giovani e in quelli più anziani, nei quali vi sarebbe, secondo la letteratura, un maggior livello di felicità e un maggior optimism bias, vi sarebbe quindi secondo le analisi da noi effettuate anche una maggior capacità di rispondere positivamente al placebo. Questo fenomeno potrebbe anche essere spiegato dal fatto che, come già detto in precedenza, tra i determinanti che interagiscono con l'effetto placebo è presente sia una componente di aspettativa (Haour, 2005), sia numerosi fattori individuali, fra i quali anche la sensazione di benessere e felicità personali (Lidstone et al., 2011).

La sovrapponibile distribuzione di questi fenomeni ci riporta inoltre ad un altro punto del discorso, ovvero alla probabile base neurobiologica condivisa; dal momento che la dopamina risulta essere coinvolta nel mediare il meccanismo dell'optimism bias e dell'aspettativa in generale, è ipotizzabile che la stessa sia coinvolta anche nella risposta al placebo, mediandone quindi almeno in parte gli effetti.

Considerata l'assenza di dati riguardanti la fascia d'età 50-60 anni negli studi considerati nella meta-analisi, e per confermare le nostre ipotesi a livello del singolo paziente e non più a livello dei singoli studi, abbiamo confrontato i nostri dati con quelli di un database proveniente da uno studio di Devos e colleghi (Devos et al., 2008). Lo studio operava un confronto tra farmaci antidepressivi e placebo in soggetti con Malattia di Parkinson (PD) che presentavano livelli più o meno elevati di depressione. La Malattia di Parkinson è una malattia neurodegenerativa, con evoluzione lenta e progressiva, che coinvolge funzioni quali il controllo dei movimenti e l'equilibrio. Si

manifesta quando la produzione di dopamina nel cervello diminuisce consistentemente a causa della degenerazione dei neuroni presenti nella substantia nigra del cervello. Un sintomo comune nel PD è proprio la presenza di sintomatologia depressiva, sia nelle fasi iniziali che in quelle avanzate di malattia, potendo inoltre manifestarsi anche molto prima dell'esordio dei disturbi motori. La diagnosi non è sempre facile, paradossalmente anche a causa del fatto che alcuni segni della malattia sono sovrapponibili per esempio a quelli degli stessi quadri depressivi. Ai pazienti del database Devos è stata somministrata, in momenti differenti, la scala MADRS (Montgomery & Asberg, 1979), che i pazienti hanno compilato al baseline, e ogni settimana fino a 5 settimane dal trattamento con placebo; sono state quindi registrate eventuali variazioni nei punteggi. Il grafico in Figura 7 mostra che nei soggetti con PD la risposta al placebo aumenta con il passare del tempo; i risultati mostrano una variazione dei punteggi ottenuti alla scala MADRS tra il baseline e le 5 settimane di valutazione dopo la somministrazione del placebo, dimostrando così anche in questo piccolo campione una significativa efficacia del trattamento con placebo.

Inserendo il parametro età come covariata all'interno del nostro modello, quest'ultimo invalidava la significatività del modello stesso, impedendoci di affermare che la distribuzione della risposta al placebo all'interno del nostro campione potesse essere influenzato dall'età. Una logica spiegazione potrebbe essere il fatto che i soggetti compresi nello studio sono affetti da una malattia neurodegenerativa che altera i meccanismi dopaminergici, gli stessi che medierebbero la risposta al placebo, e all'aumentare dell'età è normale aspettarsi un graduale peggioramento della sintomatologia neurologica, andandosi ad alterare sempre di più le funzioni cerebrali e i relativi meccanismi sottostanti. Coinvolgendo il PD in particolare i sistemi

dopaminergici, e causandone una progressiva degenerazione, è verosimile pensare che il mancato ritrovamento di un'influenza dell'età sulla risposta al placebo come quella riscontrata precedentemente (più precisamente nella fase della meta-regressione di questo studio) sia dovuto proprio al fatto che i meccanismi che comportano una risposta positiva al placebo siano mediati dalla dopamina. Nonostante ciò, è doveroso anche sottolineare come tali conclusioni siano almeno in parte contraddette da quanto ritrovato nell'ultimo dato a nostra disposizione, che metteva in risalto una correlazione significativa tra la risposta al placebo nelle prime due settimane di trattamento e l'età dei soggetti. L'utilizzo del parametro Δt_2 in quest'ultima parte dell'analisi come indicatore di risposta al trattamento placebo risulta motivato dal fatto che tale tempistica risulta logicamente sensata se ripensiamo all'importante ruolo che in tale contesto assume l'aspettativa del paziente e le informazioni fornite dallo sperimentatore allo stesso, e proprio a tal proposito è necessario ricordare come i farmaci antidepressivi richiedano in generale circa 15 giorni per una risposta iniziale apprezzabile. Il fatto che tale tipo di risposta si localizzi graficamente principalmente nei soggetti con età superiore ai 70 (Figura 8) sembrerebbe confermare almeno in parte la distribuzione U-shaped già visualizzata precedentemente nella meta-regressione, non permettendoci quindi di escludere che in tale fase dello studio (prendendo quindi in considerazione la risposta nelle prime due settimane, e quindi il parametro Δt_2) la presenza di una risposta nei soggetti giovani non sia presente per la semplice assenza di tale fascia d'età nel campione considerato.

In letteratura sono molti gli studi che hanno già indagato l'associazione tra il meccanismo di ricompensa e la risposta al placebo nei pazienti parkinsoniani; è stato osservato ad esempio un rilascio massiccio di dopamina nello striato in risposta alla

somministrazione di un placebo (Raúl de la Fuente-Fernández, 2009), nonché una proporzionalità tra l'aspettativa di miglioramento del proprio quadro clinico posseduta dal paziente e la quantità di neurotrasmettitore rilasciato in alcune aree cerebrali (Lidstone et al., 2011).

Anche negli studi condotti su pazienti con diagnosi di depressione unipolare, che potevano ricevere farmaci antidepressivi o placebo, si evidenziava che la risposta al placebo era influenzata dalla probabilità di ricevere un trattamento attivo (Marchesi et al., 2013). I meccanismi che sottostanno alla ricompensa sono mediati dall'aspettativa che si ha nei confronti del trattamento ed entrambi sono meccanismi sotto il controllo del sistema dopaminergico, ricordando come all'interno del circuito del reward risulti incrementata la liberazione del neurotrasmettitore proprio quando il soggetto riceve una "ricompensa" superiore alle proprie aspettative (Höflich et al., 2018). Se il paziente si aspetta di ricevere un antidepressivo quando invece è un placebo, la risposta a quest'ultimo aumenta; se invece si aspetta di ricevere un placebo quando in realtà si tratta di un antidepressivo, la risposta a quest'ultimo diminuisce (Marchesi et al., 2013).

4.1. Conclusioni

Alla luce degli studi analizzati si può quindi affermare che il nostro lavoro contiene validi risultati e importanti punti di riflessione. Possiamo affermare che il concetto di depressione si è modificato negli anni, evolvendo verso un continuum che va da forme depressive più lievi o sottosoglia, a forme depressive di grado moderato e severo. La depressione endogena, con sintomi corrispondenti a quelli della depressione melanconica, è stata affiancata quindi da diverse sfaccettature della stessa sintomatologia per definire meglio quadri distinti dello stesso spettro di disturbi. Questo

spiega il motivo per cui il numero dei responders al placebo sembra aumentare negli anni. Grazie ai nostri risultati siamo riusciti a individuare una curva U-shaped nella risposta al placebo, già caratteristica di diversi fenomeni psicologici e che tipicamente presenta picchi in corrispondenza della giovane età e dell'età più avanzata. Tutti questi fenomeni sono mediati dal circuito dopaminergico, che è responsabile anche dei meccanismi che sottendono l'effetto placebo.

Infine, con l'analisi dei singoli pazienti è stato possibile capire che mentre nei pazienti con DDM la risposta al placebo varia in funzione dell'età, per i soggetti con PD questo non è così evidente. A livello statistico il parametro età non risultava influenzare l'andamento della risposta totale al placebo, anche se il miglioramento presente nelle prime due settimane di trattamento con placebo sembra distribuirsi nei soggetti di età superiore ai 60 anni con una distribuzione che appare simile a quella forma U-shaped già più volte descritta. Per tale motivo potrebbe essere interessante ampliare il progetto dello studio assumendo un campione più ampio di pazienti con queste caratteristiche, non potendo noi al termine del nostro lavoro affermare con certezza che lo stesso fenomeno non si verifichi in soggetti con età inferiore ai 40 anni.

Concludendo, i risultati sembrerebbero confermare quanto da noi ipotizzato in precedenza, ovvero che la risposta al placebo nei soggetti con DDM varia in base all'età, apparendo più evidente nei soggetti più giovani e anziani, che hanno aspettative maggiori rispetto al trattamento, e che lo stesso fenomeno di risposta sembrerebbe mediato da meccanismi dopaminergici.

Si può quindi affermare che il placebo potrebbe avere un importante effetto clinico nel trattamento dei pazienti con DDM, in cui le forme lievi sono maggiormente responsive al trattamento con placebo rispetto alle forme caratterizzate da una maggiore gravità.

Occorre naturalmente una certa cautela nell'utilizzo di tale strategia terapeutica, rimanendo comunque presente la necessità di valutarne l'efficacia con estrema attenzione per i soggetti che hanno in comorbidità patologie mediche severe e per coloro che presentano o hanno presentato severi episodi di depressione maggiore, in quanto il solo placebo potrebbe risultare inefficace (Marchesi et al., 2013). A maggior ragione, ricordando l'utilità che questo tipo di trattamento potrebbe assumere nel campo delle sintomatologie depressive più lievi, appare ancora una volta doveroso sottolineare l'importanza che assume, in associazione al placebo somministrato, il rapporto complessivo di cura instaurato con il terapeuta o con lo sperimentatore. È infatti già stato evidenziato come sia la quantità di informazioni fornite al paziente riguardanti il farmaco che il placebo dovrebbe simulare (Flaten et al., 1999), sia lo stesso rapporto che in termini più ampi si viene a instaurare con il terapeuta siano in grado di influenzare positivamente la risposta al trattamento placebo (Colloca & Barsky, 2020; Wager & Atlas, 2015).

5. BIBLIOGRAFIA

- APA. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.).
- Barbui, C., Cipriani, A., Patel, V., Ayuso-Mateos, J. L., & Van Ommeren, M. (2011). Efficacy of antidepressants and benzodiazepines in minor depression: Systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, *198*(1), 11–16. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.076448>
- Barden, N., Reul, J. M. H. M., & Holsboer, F. (1995). Do antidepressants stabilize mood through actions on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system? *Trends in Neurosciences*, *18*(1), 6–11. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(95\)93942-Q](https://doi.org/10.1016/0166-2236(95)93942-Q)
- Benedetti, F., Frisaldi, E., Carlino, E., Giudetti, L., Pampallona, A., Zibetti, M., Lanotte, M., & Lopiano, L. (2016). Teaching neurons to respond to placebos. *Journal of Physiology*, *594*(19), 5647–5660. <https://doi.org/10.1113/JP271322>
- Blanchflower, D. G., & Oswald, A. J. (2008). Is well-being U-shaped over the life cycle? *Social Science and Medicine*, *66*(8), 1733–1749. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2008.01.030>
- Boyce, R. D., Handler, S. M., Karp, J. F., & Hanlon, J. T. (2012). Age-related changes in antidepressant pharmacokinetics and potential drug-drug interactions: A comparison of evidence-based literature and package insert information. *American Journal Geriatric Pharmacotherapy*, *10*(2), 139–150. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2012.01.001>
- Brody, H. (2018). Meaning and an overview of the placebo effect. *Perspectives in Biology and Medicine*, *61*(3), 353–360. <https://doi.org/10.1353/pbm.2018.0048>
- Carmignani, M., De Vanna, M., & Aguglia, E. (2002). La depressione oggi. *Rivista Di Psichiatria*, *37*(6), 275–283.
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. Z., Ogawa, Y., Leucht, S., Ruhe, H. G., Turner, E. H., Higgins, J. P. T., Egger, M., Takeshima, N., Hayasaka, Y., Imai, H., Shinohara, K., Tajika, A., Ioannidis, J. P. A., & Geddes, J. R. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, *391*(10128), 1357–1366. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Geddes, J. R., Higgins, J. P., Churchill, R., Watanabe, N., Nakagawa, A., Omori, I. M., McGuire, H., Tansella, M., & Barbui, C. (2009). Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*, *373*(9665), 746–758. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60046-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60046-5)
- Colloca, L., & Barsky, A. J. (2020). Placebo and Nocebo Effects. *New England Journal of Medicine*, *382*(6), 554–561. <https://doi.org/10.1056/nejmra1907805>
- De la Fuente-Fernández, R., Ruth, T. J., Sossi, V., Schulzer, M., Calne, D. B., & Stoessl, A. J. (2001). Expectation and dopamine release: Mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science*, *293*(5532), 1164–1166. <https://doi.org/10.1126/science.1060937>
- de la Fuente-Fernández, Raúl. (2009). The placebo-reward hypothesis: dopamine and the placebo effect. *Parkinsonism and Related Disorders*, *15*(SUPPL. 3), 72–74. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(09\)70785-0](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(09)70785-0)

- De Neve, J. E., & Oswald, A. J. (2012). Estimating the influence of life satisfaction and positive affect on later income using sibling fixed effects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *109*(49), 19953–19958. <https://doi.org/10.1073/pnas.1211437109>
- Delgado, P. L., & Moreno, F. A. (2000). Role of norepinephrine in depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, *61*(SUPPL. 1), 5–12.
- Devos, D., Dujardin, K., Poirot, I., Moreau, C., Cottencin, O., Thomas, P., Destée, A., Bordet, R., & Defebvre, L. (2008). Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Movement Disorders*, *23*(6), 850–857. <https://doi.org/10.1002/mds.21966>
- Flaten, M. A., Simonsen, T., & Olsen, H. (1999). Drug-related information generates placebo and nocebo responses that modify the drug response. *Psychosomatic Medicine*, *61*(2), 250–255. <https://doi.org/10.1097/00006842-199903000-00018>
- Garrett, N., González-Garzón, A. M., Foulkes, L., Levita, L., & Sharot, T. (2018). Updating beliefs under perceived threat. *Journal of Neuroscience*, *38*(36), 7901–7911. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0716-18.2018>
- Garrett, N., & Sharot, T. (2017). Optimistic update bias holds firm: Three tests of robustness following Shah et al. *Consciousness and Cognition*, *50*, 12–22. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2016.10.013>
- GLIEDMAN, L. H., GANTT, W. H., & TEITELBAUM, H. A. (1957). Some implications of conditional reflex studies for placebo research. *The American Journal of Psychiatry*, *113*(12), 1103–1107. <https://doi.org/10.1176/ajp.113.12.1103>
- Graham, C., Eggers, A., & Sukhtankar, S. (2004). Does happiness pay? An exploration based on panel data from Russia. *Journal of Economic Behavior and Organization*, *55*(3), 319–342. <https://doi.org/10.1016/j.jebo.2003.09.002>
- Graham, C., & Pozuelo, J. R. (2016). *Happiness, Stress, and Age: How the U-Curve Varies across People and Places Forthcoming in the Journal of Population Economics*, *30 th Anniversary Issue*. August. <http://dx.doi.org/10.1007/s00148-016-0611-2>.
- Guyenet, P. G., Beaujouan, J. C., & Glowinski, J. (1975). Ontogenesis of neostriatal cholinergic neurones in the rat and development of their sensitivity to neuroleptic drugs. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, *288*(2–3), 329–334. <https://doi.org/10.1007/BF00500539>
- Hafliðadóttir, S. H., Juhl, C. B., Nielsen, S. M., Henriksen, M., Harris, I., Bliddal, H., & Christensen, R. (2021). *Placebo response and effects in randomized clinical trials: protocol for a meta-analysis with focus on contextual effects*. 1–15.
- Hamilton, M. (1960). Scale for depression. *Matrix*, 56–63.
- Haour, F. (2005). Mechanisms of the placebo effect and of conditioning. *NeuroImmunoModulation*, *12*(4), 195–200. <https://doi.org/10.1159/000085651>
- Hjorth, O. R., Frick, A., Gingnell, M., Hoppe, J. M., Faria, V., Hultberg, S., Alaie, I., Månsson, K. N. T., Rosén, J., Reis, M., Wahlstedt, K., Jonasson, M., Lubberink, M., Antoni, G., Fredrikson, M., & Furmark, T. (2021). Expectancy effects on serotonin and dopamine transporters during SSRI treatment of social anxiety disorder: a randomized clinical trial. *Translational Psychiatry*, *11*(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01682-3>

- Höflich, A., Michenthaler, P., Kasper, S., & Lanzenberger, R. (2018). Circuit mechanisms of reward, anhedonia, and depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *22*(2), 105–118. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy081>
- Holper, L., & Hengartner, M. P. (2020). Comparative efficacy of placebos in short-term antidepressant trials for major depression: A secondary meta-analysis of placebo-controlled trials. *BMC Psychiatry*, *20*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02839-y>
- Hrobjartsson, A., & Gøtzsche, P. C. (2001). Is the Placebo Powerless? An Analysis of Clinical Trials Comparing Placebo With no Treatment. *Obstetrical and Gynecological Survey*, *56*(10), 628–629. <https://doi.org/10.1097/00006254-200110000-00021>
- Jay C Fournier. (2008). Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA*, *23*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1943>. Antidepressant
- Kirsch, I. (2017). Response expectancy as a determinant of experience and behavior. *Hypnosis: Theory, Research and Application*, 199–212. <https://doi.org/10.4324/9781315252858-20>
- Kringelbach, M. L., & Berridge, K. C. (2009). Towards a functional neuroanatomy of pleasure and happiness. *Trends in Cognitive Sciences*, *13*(11), 479–487. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.08.006>
- Kuehner, C. (2003). Gender differences in unipolar depression: An update of epidemiological findings and possible explanations. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *108*(3), 163–174. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2003.00204.x>
- Larsen, B., Olafsson, V., Calabro, F., Laymon, C., Tervo-Clemmens, B., Campbell, E., Minhas, D., Montez, D., Price, J., & Luna, B. (2020). Maturation of the human striatal dopamine system revealed by PET and quantitative MRI. *Nature Communications*, *11*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14693-3>
- Lidstone, S. C., Schulzer, M., & Dinelle, K. (2011). Effects of expectation on placebo-induced dopamine release in Parkinson's disease. *Focus on Parkinson's Disease*, *22*(1), 22–24.
- Marchesi, C., De Panfilis, C., Tonna, M., & Ossola, P. (2013). Is placebo useful in the treatment of major depression in clinical practice? *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *9*, 915–920. <https://doi.org/10.2147/NDT.S44519>
- Meltzer, C. C., Smith, G., Dekosky, S. T., Pollock, B. G., Mathis, C. A., Moore, R. Y., Kupfer, D. J., & Reynolds, C. F. (1998). Serotonin in aging, late-life depression, and Alzheimer's disease: The emerging role of functional imaging. *Neuropsychopharmacology*, *18*(6), 407–430. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(97\)00194-2](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(97)00194-2)
- Mental Health and Substance Use. (2017). *Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates*. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/depression-global-health-estimates>
- Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry*, *134*(4), 382–389. <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>

- Moret, C., & Briley, M. (2011). The importance of norepinephrine in depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 7(SUPPL.), 9–13. <https://doi.org/10.2147/NDT.S19619>
- Murray, L., Dunne, M. P., Van Vo, T., Anh, P. N. T., Khawaja, N. G., & Cao, T. N. (2015). Postnatal depressive symptoms amongst women in Central Vietnam: A cross-sectional study investigating prevalence and associations with social, cultural and infant factors. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 15(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12884-015-0662-5>
- Murrin, L. C., Sanders, J. D., & Bylund, D. B. (2007). Comparison of the maturation of the adrenergic and serotonergic neurotransmitter systems in the brain: Implications for differential drug effects on juveniles and adults. *Biochemical Pharmacology*, 73(8), 1225–1236. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.01.028>
- Naismith, S. L., Norrie, L. M., Mowszowski, L., & Hickie, I. B. (2012). The neurobiology of depression in later-life: Clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathophysiological features. *Progress in Neurobiology*, 98(1), 99–143. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2012.05.009>
- Pessiglione, M., Seymour, B., Flandin, G., Dolan, R. J., & Frith, C. D. (2006). Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature*, 442(7106), 1042–1045. <https://doi.org/10.1038/nature05051>
- Rutledge, R. B., Skandali, N., Dayan, P., & Dolan, R. J. (2015). Dopaminergic modulation of decision making and subjective well-being. *Journal of Neuroscience*, 35(27), 9811–9822. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0702-15.2015>
- Schultz, W. (2006). Behavioral theories and the neurophysiology of reward. *Annual Review of Psychology*, 57, 87–115. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.56.091103.070229>
- Scott, D. J., Stohler, C. S., Egnatuk, C. M., Wang, H., Koeppe, R. A., & Zubieta, J. K. (2008). Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Archives of General Psychiatry*, 65(2), 220–231. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2007.34>
- Sharot, T. (2011). The optimism bias. *Current Biology*, 21(23), R941–R945. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.10.030>
- Sharot, T., & Garrett, N. (2016). Forming Beliefs: Why Valence Matters. *Trends in Cognitive Sciences*, 20(1), 25–33. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.11.002>
- Sharot, T., Shiner, T., Brown, A. C., Fan, J., & Dolan, R. J. (2009). Dopamine Enhances Expectation of Pleasure in Humans. *Current Biology*, 19(24), 2077–2080. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.10.025>
- Sheline, Y. I., Pieper, C. F., Barch, D. M., Welsh-Boehmer, K., McKinstry, R. C., MacFall, J. R., D'Angelo, G., Garcia, K. S., Gersing, K., Wilkins, C., Taylor, W., Steffens, D. C., Krishnan, R. R., & Doraiswamy, P. M. (2010). Support for the vascular depression hypothesis in late-life depression: Results of a 2-site, prospective, antidepressant treatment trial. *Archives of General Psychiatry*, 67(3), 277–285. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.204>
- Sneed, J. R., Rutherford, B. R., Rindskopf, D., Lane, D. T., Sackeim, H. A., & Roose, S. P. (2008). Design makes a difference: A meta-analysis of antidepressant response rates in placebo-controlled versus comparator trials in late-life depression. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 16(1), 65–73. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181256b1d>

- Steptoe, A., Deaton, A., & Stone, A. A. (2015). Subjective wellbeing, health, and ageing. *The Lancet*, *385*(9968), 640–648. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61489-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61489-0)
- Strafella, A. P., Ko, J. H., & Monchi, O. (2006). Therapeutic application of transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: The contribution of expectation. *NeuroImage*, *31*(4), 1666–1672. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.005>
- Strunk, D. R., & Adler, A. D. (2009). Cognitive biases in three prediction tasks: A test of the cognitive model of depression. *Behaviour Research and Therapy*, *47*(1), 34–40. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2008.10.008>
- Tarazi, F. I., Tomasini, E. C., & Baldessarini, R. J. (1998). Postnatal development of dopamine and serotonin transporters in rat caudate-putamen and nucleus accumbens septi. *Neuroscience Letters*, *254*(1), 21–24. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(98\)00644-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(98)00644-2)
- Teicher, M. H., Andersen, S. L., & Hostetter, J. C. (1995). Evidence for dopamine receptor pruning between adolescence and adulthood in striatum but not nucleus accumbens. *Developmental Brain Research*, *89*(2), 167–172. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(95\)00109-Q](https://doi.org/10.1016/0165-3806(95)00109-Q)
- Waage et al. (2017). Patient Practitioner Relationships. *Physiology & Behavior*, *176*(1), 139–148. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2018.07.033>
- Wager, T. D., & Atlas, L. Y. (2015). The neuroscience of placebo effects: Connecting context, learning and health. *Nature Reviews Neuroscience*, *16*(7), 403–418. <https://doi.org/10.1038/nrn3976>
- Wang, L. Y., Murphy, R. R., Hanscom, B., Li, G., Millard, S. P., Petrie, E. C., Galasko, D. R., Sikkema, C., Raskind, M. A., Wilkinson, C. W., & Peskind, E. R. (2013). Cerebrospinal fluid norepinephrine and cognition in subjects across the adult age span. *Neurobiology of Aging*, *34*(10), 2287–2292. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.04.007>
- Weiss, A., King, J. E., Inoue-Murayama, M., Matsuzawa, T., & Oswald, A. J. (2012). Evidence for a midlife crisis in great apes consistent with the U-shape in human well-being. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *109*(49), 19949–19952. <https://doi.org/10.1073/pnas.1212592109>
- Yager, L. M., Garcia, A. F., Wunsch, A. M., & Ferguson, S. M. (2015). NEUROSCIENCE FOREFRONT REVIEW THE INS AND OUTS OF THE STRIATUM : ROLE IN DRUG ADDICTION. *NEUROSCIENCE*, *301*, 529–541. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.06.033>

RINGRAZIAMENTI

Giunta al termine di questo mio percorso accademico, desidero ringraziare l'intero corpo docenti del Corso di Laurea in Psicobiologia e Neuroscienze Cognitive, per avermi garantito una formazione d'eccellenza, attraverso i contributi dei migliori scienziati di cui il nostro paese dispone.

Ringrazio il mio relatore il Prof. Carlo Marchesi per avermi offerto l'opportunità di confrontarmi con un progetto di ricerca molto affascinante ma altrettanto impegnativo, che ho accettato con piacere. La stesura di questa meta-analisi è stata inoltre resa possibile dal Prof. Ossola e dal Dott. Lorenzo Luvì, che hanno contribuito a dare forma al mio lavoro di tesi, grazie al loro supporto attento e costante.

La mia gratitudine va anche alla Dott.ssa Cinzia Bendin, psicoterapeuta del CSM di San Benedetto del Tronto, che sin dall'inizio mi ha fatta sentire a mio agio e parte integrante dell'équipe di lavoro, assegnandomi ruoli compatibili con le conoscenze e le competenze maturate nel mio percorso di studi.

Un ringraziamento affettuoso ai colleghi di corso, con i quali ho condiviso questi anni di studio, crescita personale ma anche di svago e leggerezza. E agli amici di sempre, vicini anche quando lontani, in particolare Gianluigi, amico e complice con cui ho vissuto momenti di autentica felicità, e che ha sempre avuto fiducia in me e nelle mie potenzialità, spronandomi a guardare oltre ogni difficoltà.

Vorrei ringraziare inoltre i miei genitori, Anna Maria e Giancarlo, nonché il mio dolcissimo nonno Pippo, per aver contribuito a esaudire questo sogno che nutro sin da bambina e ai quali dedico con riconoscenza il mio lavoro, sperando un domani di poter contraccambiare i loro sacrifici.

Infine, il mio grazie va alla meravigliosa città di Parma, capitale italiana della cultura, in cui ho avuto il piacere di abitare per più di due anni *saziandomi* di infinita bellezza!

La vita non è facile ma a volte basta un complice e tutto è già più semplice.

Vasco Rossi, 1987