



**UNIVERSITÀ
DI PARMA**

DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN PSICOBIOLOGIA E
NEUROSCIENZE COGNITIVE**

**L'EFFETTO PLACEBO: COME GLI EVENTI MENTALI
INFLUENZANO IL NOSTRO CORPO.**

Relatore:

Prof.ssa MARIA PIA ADORNI

Laureanda:

SONIA COSSU

ANNO ACCADEMICO 2021-2022

SOMMARIO

ABSTRACT.....	4
INTRODUZIONE.....	6
1.EFFETTO PLACEBO	8
1.1 Storia e origine del placebo.....	8
1.1.1 Classificazione placebo.....	13
1.1.2 Meccanismi placebo.....	13
1.1.3 Responsività al placebo.....	18
1.2 Effetto nocebo.....	21
1.3 Aspetti etici	25
2. IL DOLORE.....	29
2.1 Analgesia placebo.....	29
2.2 Sistemi coinvolti	29
2.2.1 Oppioidi e cannabinoidi.....	29
2.2.2 Ruolo dell'aspettativa e dopamina.....	37
2.2.3 Ciclossigenasi.....	40
2.3 Sistema di controllo discendente.....	41
2.4 Evidenze dell'analgesia placebo in bambini e anziani.....	45

2.5 Differenze di genere.....	46
2.6 Dolore sociale	47
2.7 Possedere un placebo è sufficiente per indurre risposte analgesiche	49
2.8 Realtà virtuale e analgesia placebo	51
2.9 Analgesia placebo e sonno	52
3. EFFETTO PLACEBO NELLE DIVERSE PATOLOGIE.....	56
3.1 Il morbo di Parkinson.....	56
3.1.1 Ruolo dell'aspettativa	56
3.1.2 Ruolo dell'apprendimento.....	58
3.2 Depressione.....	60
3.3 L'ansia.....	63
DISCUSSIONE.....	63
BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA	63

ABSTRACT

Placebo è il termine comunemente utilizzato per indicare una sostanza priva di effetti farmacologici; in ambito strettamente scientifico il placebo è la sostanza comunemente utilizzata nei test clinici come confronto col farmaco oggetto di valutazione. *L'effetto placebo*, di conseguenza si riferisce al risultato dell'assunzione di una molecola senza effetti biologici: il paziente, convinto dell'efficacia del rimedio, riferisce/ottiene miglioramenti in termini di salute pur senza assumere alcun farmaco. In senso più ampio, l'effetto placebo identifica un miglioramento della salute del paziente raggiunto, di fatto, grazie ad un atteggiamento positivo e alla partecipazione attiva e consapevole al trattamento. Per contro, si definisce effetto nocebo quello provocato da una sostanza nei confronti della quale il paziente manifesta atteggiamento negativo, aspettandosi e manifestando effetti collaterali o un peggioramento dello stato di salute. Quando un soggetto riceve un trattamento, infatti, intervengono un insieme di stimoli che costituiscono il contesto psicosociale, il quale viene attivamente elaborato dal cervello. La presenza di un clima positivo, caratterizzato da interesse ed empatia favorisce lo sviluppo di aspettative e speranze che producono un miglioramento nella sintomatologia del paziente; al contrario, uno scenario ricco di incertezze e ridotte attenzioni, induce aspettative negative che suscitano sconforto e determinano un peggioramento del quadro clinico, ricadendo nell'opposto fenomeno nocebo. La creazione di tali effetti è dovuta a due meccanismi cardine: *l'apprendimento* e le *aspettative*. Questi elementi psicologici hanno dimostrato di svolgere una funzione decisiva soprattutto nell'ambito del dolore attraverso l'attivazione del sistema degli oppioidi endogeni e altri sistemi non oppioidi, sebbene ci siano sempre più evidenze di tali effetti anche su altre condizioni quali ad esempio il Parkinson e la depressione.

ABSTRACT

Placebo is the term commonly used for a substance with no pharmacological effect; in the strictly scientific field, the placebo is the substance commonly used in clinical trials as a comparison with the drug being evaluated. The placebo effect, accordingly, refers to the result of taking a molecule without any biological effects: the patient, convinced of the efficacy of the remedy, reports/obtains improvements in health without taking any medication. In a broader sense, the placebo effect identifies an improvement in the patient's health achieved, in fact, through a positive attitude and active and conscious participation in the treatment. Conversely, a nocebo effect is defined as that caused by a substance towards which the patient displays a negative attitude, expecting and experiencing side effects or a worsening of the state of health. When a subject receives treatment, in fact, there is a set of stimuli that constitute the psychosocial context, which is actively processed by the brain. The presence of a positive climate characterised by interest and empathy fosters the development of expectations and hopes that produce an improvement in the patient's symptoms; on the contrary, a scenario full of uncertainty and reduced attention induces negative expectations that cause discouragement and lead to a worsening of the clinical picture, falling into the opposite nocebo phenomenon. The creation of such effects is due to two pivotal mechanisms: learning and expectations. These psychological elements have been shown to play a decisive role primarily in the area of pain through activation of the endogenous opioid system and other non-opioid systems, although there is increasing evidence of such effects on other conditions such as Parkinson's and depression.

INTRODUZIONE

Lo scenario di grande caos e smarrimento generato dalla pandemia globale ha portato allo sviluppo di una nuova consapevolezza circa l'importanza e i benefici della socializzazione; entrare in contatto con le altre persone, infatti, incide sul benessere di ogni individuo. Attraverso la socializzazione è possibile condividere pensieri ed emozioni così che la persona che ci ascolta può sintonizzarsi con i nostri aspetti più intimi. Questo è ancora più importante negli ambienti ospedalieri; la condizione di malattia, infatti, genera timori e ansie che inducono il paziente a cercare conforto e tranquillità nella figura del medico. Gli stimoli che fanno da cornice al trattamento, inclusa la diade medico-paziente, sono fondamentali per lo sviluppo di speranze e fiducia che influenzano la terapia e i suoi esiti. L'impatto e i cambiamenti che la componente psicologica determina vanno sotto il nome di effetto placebo, un fenomeno concreto che negli ultimi anni sta suscitando una crescente attenzione. Sebbene esistano delle condizioni in cui l'effetto placebo è minimo o assente, ci sono invece altre situazioni in cui gli aspetti psicologici sono fondamentali.

Lo scopo del presente lavoro è stato quello di esplorare diverse patologie in cui l'effetto placebo si è dimostrato avere un ruolo significativo. Risultati di studi clinici hanno infatti sottolineato il potere della componente psicologica nel generare benefici nel paziente, al fine di supportare quest'ultimo nella gestione della malattia, attraverso procedure trasparenti che rappresentano il buon compromesso per superare i problemi etici che, ancora oggi, costituiscono la ragione principale del suo ridotto utilizzo.

L'elaborato è organizzato in tre capitoli.

Nel primo capitolo viene affrontata l'evoluzione del termine placebo, il suo utilizzo nei trial clinici e nella pratica medica focalizzando l'attenzione sul contesto psicosociale che funge da sfondo ad un trattamento, il quale determina importanti conseguenze che prendono il nome di effetto placebo. In seguito a una breve classificazione dei placebo, viene fatta un'analisi sui meccanismi che favoriscono l'insorgenza di tali effetti: l'apprendimento, tramite condizionamento classico, e l'aspettativa. Il ruolo dell'aspettativa viene spiegato attraverso il confronto tra somministrazioni aperte e nascoste di un trattamento e la sua controparte, relativa alla sospensione dello stesso. Poiché esiste una grande variabilità circa la reattività al placebo, vengono poi affrontati alcuni aspetti che giocano un ruolo importante nel generare tali risposte. Segue un approfondimento relativo al fenomeno nocebo e alle possibili strategie al fine di prevenirne l'insorgenza, per poi concludere affrontando le questioni etiche, principale ragione del ridotto utilizzo del placebo.

Il secondo capitolo si incentra sul tema del dolore e più nello specifico, sull'analgesia placebo ovvero sia, il miglioramento del quadro clinico o della sintomatologia che deriva dalla somministrazione di un placebo. Viene dedicato un ampio spazio ai sistemi coinvolti; in seguito all'assunzione di un placebo, infatti viene attivato il rilascio di oppioidi endogeni, endocannabinoidi e dopamina. Tramite le sofisticate tecniche di neuroimmagine è stato possibile individuare le aree cerebrali implicate nella modulazione di questo fenomeno. Vengono quindi esaminate tali regioni che nel complesso danno origine al sistema di controllo discendente. Successivamente, si sono prese in considerazione le principali evidenze di questi effetti su bambini e anziani e possibili differenze di genere. Si è poi indagato se anche nella condizione di dolore sociale, si possono ottenere risposte analgesiche placebo paragonabili a quelle del dolore fisico. Infine, dopo aver riportato evidenze dell'effetto placebo in condizioni inusuali come la situazione di solo possesso del placebo senza il suo utilizzo e la realtà virtuale, il capitolo si conclude con la relazione tra analgesia placebo e sonno.

Il terzo capitolo affronta le evidenze placebo in altre condizioni in cui la componente psicologica riveste un ruolo determinante. Vengono riportati i principali studi che dimostrano la presenza di questi effetti straordinari nella condizione del morbo di Parkinson e poi relativamente al dominio psichiatrico, nella depressione e nell'ansia.

1. EFFETTO PLACEBO

1.1 Storia e origine del placebo.

La storia del placebo è piuttosto lunga e, tornando indietro nel tempo, è possibile trovare testimonianze di tentativi e rimedi terapeutici per alleviare la sofferenza di un proprio simile.

Per questo scopo, si sono diffuse varie pratiche e sono state create diverse miscele con all'interno gli ingredienti più diversi (ad esempio: insetti, peli, corna, piume).

La cosa sorprendente è che nonostante tutto questo fosse privo di una vera azione terapeutica, spesso i pazienti mostravano dei miglioramenti che incrementavano le credenze circa i benefici di queste pratiche. Una delle possibili spiegazioni di questo fenomeno era la remissione spontanea della malattia per cui, indipendentemente dalla sostanza che veniva assunta, la persona ripristinava il suo stato di salute a causa del decorso naturale della malattia. Un altro aspetto importante era costituito dallo stato emotivo del soggetto; è noto, infatti, che gli stessi sintomi possono essere percepiti in maniera più o meno intensificata a seconda che il soggetto si trovi in uno stato ansioso o rilassato. Trovarsi a contatto con una persona disposta ad offrire il suo aiuto è di per sé sufficiente a indurre nell'altro uno stato di benessere (Benedetti, 2021).

Se poniamo uno sguardo a come il comportamento sociale si è sviluppato, anche nella specie animale emergono varie testimonianze di frequenti contatti ravvicinati tra i membri appartenenti allo stesso gruppo, che vanno oltre lo scopo per cui vengono messi in pratica. Un esempio è il grooming, un comportamento in cui gli animali non solo passano del tempo a strofinarsi e a grattarsi ma soprattutto dedicano tante ore della loro giornata a praticare la stessa attività nei confronti dei loro compagni (Spruijt et al., 1992). Sebbene non siano più presenti dei parassiti, queste condotte vengono comunque eseguite, il che sta ad indicare che si tratta di un importante comportamento di regolazione delle relazioni sociali. In queste pratiche abbiamo due protagonisti coinvolti: da una parte c'è colui che effettua le cure e dall'altra colui che le riceve. Mentre questa pratica risulta essere molto vantaggiosa per il ricevente, che gode di piacere e rilassamento, i benefici di colui che svolge le cure sembrano essere assenti; infatti, quest'ultimo investe molto del suo tempo e delle risorse verso il suo conspecifico senza ottenere alcun vantaggio immediato. Tuttavia, in seguito questo comportamento si può rivelare utile per giovare a sua volta delle stesse cure; per questo motivo possiamo considerare questo rituale, diffuso tra diverse specie di animali, come una forma primordiale di comportamento altruistico (Benedetti, 2013).

Nell'uomo il comportamento prosociale si è evoluto in varie forme e modi; per esempio,

la presenza di persone anziane o soggetti che vivono una condizione di malattia, che dunque richiedono un'assistenza costante, ha favorito la nascita di relazioni che superano di gran lunga il semplice legame di parentela. Con il passare del tempo, si è affermata la figura all'interno del gruppo sociale di una persona che aveva il compito di assistere e prendersi cura dei malati; il fenomeno prende il nome di sciamanesimo e vede coinvolti due protagonisti: lo sciamano (da cui il nome di sciamanesimo) e il paziente. Quest'ultimo decide di affidarsi totalmente alla figura dello sciamano mostrando piena fiducia nelle sue capacità terapeutiche. Le pratiche sciamaniche hanno avuto un grande successo e si sono diffuse rapidamente in varie culture. Tuttavia, mentre queste pratiche si basavano essenzialmente su credenze religiose e sull'origine soprannaturale delle malattie, con il passare del tempo si sono affermate delle altre pratiche che prevedevano l'utilizzo di vari materiali quali il fango, l'argilla, le pelli animali (Benedetti, 2013, 2021).

Di fronte all'esistenza di numerose pratiche e alle maggiori conoscenze che si stavano sviluppando in ambito anatomico e fisiologico, si diffuse presto un atteggiamento di scetticismo sulla reale efficacia di questi trattamenti. Tra le pratiche più bizzarre che hanno riscontrato maggior successo si può citare il magnetismo animale e i trattamenti omeopatici. Intorno alla seconda metà del Settecento Franz Anton Mesmer sviluppò la teoria del *Magnetismo Animale*. Mesmer aveva conseguito una laurea in medicina a Vienna, dove ebbe inizio la sua pratica medica; Mesmer nella sua teoria sosteneva l'esistenza di un fluido di straordinaria efficacia terapeutica. Il corpo umano e, in generale, quello di un qualsiasi animale è provvisto di una sua energia definita "magnetica" e ogni qual volta ci troviamo in uno stato di malattia significa che c'è stata una perdita di questa energia o non si è verificata una distribuzione omogenea tra i vari organi. Il medico può quindi intervenire, attraverso il suo magnetismo, per il recupero della salute del paziente servendosi, se necessario, di magneti metallici. Visto il successo di tale pratica, il re Luigi XVI di Francia ordinò una commissione di indagine al fine di indagare sulle teorie di F. Mesmer; tale commissione con a capo Benjamin Franklin, condusse quello che si può definire un primo studio scientifico rigoroso attraverso l'utilizzo di un placebo, cioè di un trattamento finto. Venne condotto uno studio su soggetti femminili in due condizioni: in un primo caso alle donne era concesso di vedere mentre nel secondo venne applicata loro una benda. La commissione chiese di riferire dove l'energia veniva applicata e quello che emerse fu che nella condizione senza benda i soggetti erano molto precisi nell'individuare il punto; al contrario, coloro che non potevano vedere, commettevano errori frequenti. Inoltre, in seguito a un trattamento di mesmerismo simulato, i soggetti riportarono gli stessi effetti positivi del trattamento autentico. Questi studi smentirono l'efficacia terapeutica del

mesmerismo ed in particolare negarono l'esistenza di un fluido magnetico dalle proprietà straordinarie sostenendo che le conseguenze delle pratiche di Mesmer erano riconducibili all'immaginazione e in particolare alla suggestione (Armando, 2005; Benedetti, 2021).

Siamo agli inizi dell'Ottocento quando Trousseau sperimenta l'efficacia dell'*omeopatia*, introdotta da Hahnemann, che si fonda su un principio definito -legge di similitudine- secondo cui una malattia può essere curata somministrando al paziente ridotte dosi delle stesse sostanze che la causano, cioè, quella sostanza, definita anche "rimedio", che nel soggetto sano produce i sintomi tipici della malattia. Trousseau osservò che delle molliche di pane, presentate ai soggetti come compresse omeopatiche, si dimostravano ugualmente efficaci. Pertanto, Trousseau concluse i suoi studi affermando che i benefici dei trattamenti omeopatici erano in realtà attribuibili a fattori mentali o alla naturale regressione della malattia (Bellavite, 1990; Benedetti, 2021).

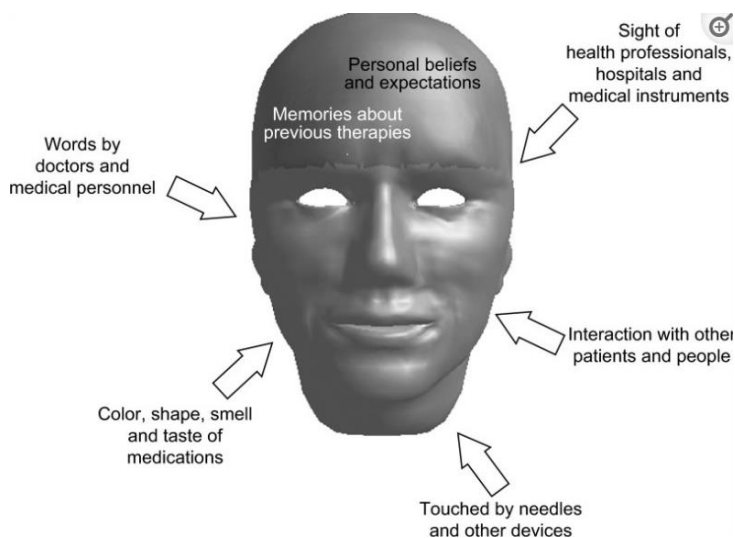
È chiaro che la diffusione di questi trattamenti, insieme al progresso scientifico, portarono alla necessità di introdurre e applicare dei metodi di studio rigidi che testimoniassero il reale funzionamento di tali pratiche. È così che i ricercatori introdussero lo studio in doppio cieco basato su un confronto tra un trattamento vero e un trattamento finto, definito appunto placebo. Si chiama -in doppio cieco- in quanto né lo sperimentatore né il soggetto sono a conoscenza di ciò che viene loro somministrato al fine di evitare qualsiasi influenza di tipo psicologico. Ad oggi, lo studio dell'efficacia di una terapia prende il nome di *trial clinico in doppio cieco* che si articola in quattro fasi distinte e, in particolare, nella seconda fase viene effettuato il confronto tra il nuovo farmaco e il placebo per esaminare la sua vera efficacia e i possibili effetti avversi. Affinché il paziente sia del tutto ignaro della sostanza che sta assumendo, è importante che il farmaco e il placebo siano, almeno dall'esterno, del tutto identici, facendo attenzione che le due compresse abbiano la stessa forma, colore, dimensione e sapore.

Anche nella pratica medica quotidiana si fa ricorso a pillole o trattamenti placebo. La differenza tra un trial clinico e la pratica medica riguarda la consapevolezza del paziente dell'assunzione o meno del placebo; infatti, nei trial clinici il soggetto sa che avrà una probabilità pari al 50% di ricevere il farmaco o il placebo, nel secondo caso il paziente assume un placebo che crede essere un farmaco, pertanto, il paziente non conosce la verità. L'utilizzo del placebo si è quindi sviluppato nel corso del tempo per descrivere il gruppo di controllo a cui viene somministrato un "trattamento finto", analogamente a quanto è stato fatto con la pratica del mesmerismo e dei trattamenti omeopatici; d'altra parte, è emersa una maggiore consapevolezza circa la suscettibilità all'immaginazione e altri fattori psicologici dei medici, oltre che dei pazienti, portando così allo studio in doppio cieco che

attualmente rappresenta il metodo di convalida di una terapia.

La parola placebo deriva dal latino e, tradotta, significa -piacerò-; inizialmente il medico si serviva infatti di trattamenti, pillole placebo con lo scopo di compiacere il paziente, dunque calmare il suo stato ansioso, entrando peraltro anche a far parte del vocabolario medico. Sebbene non siano presenti componenti attivi, è possibile che il paziente tragga beneficio dal trattamento; la somministrazione di un placebo, infatti, è carica di una forte valenza simbolica, la quale induce nel soggetto ammalato un'aspettativa positiva nei confronti della terapia che potrà produrre un vantaggio alla salute del paziente stesso. Quando un soggetto viene sottoposto ad un trattamento, finto o reale, agiscono un insieme di stimoli che costituiscono il contesto psicosociale dove la terapia avviene. Questo contesto viene elaborato attivamente dal cervello e riveste la stessa importanza del risultato specifico del farmaco. Gli stimoli ambientali riguardano la forma, le dimensioni, il colore della pillola, il contesto sanitario che comprende la casa del paziente, se il trattamento avviene presso la sua abitazione, o la stanza dell'ospedale, le siringhe, i macchinari e certamente i medici e tutti gli operatori sanitari (Benedetti, 2013).

Figura 1: Il contesto psicosociale che circonda il paziente viene elaborato dal cervello e ricopre lo stesso peso dell'azione farmacologica del farmaco.



Fonte: Placebo and the New Physiology of the Doctor-Patient Relationship. Benedetti (2013). doi: 10.1152/physrev.00043.2012

Uno dei fattori più importanti riguarda il rituale del trattamento, le parole e tutte le informazioni fornite dai medici e da tutto il personale sanitario.

Le interazioni sociali ed i rapporti interpersonali hanno il potere di influenzare anche gli aspetti fisiologici. Questo aspetto richiama il concetto di *sintonizzazione affettiva* (Stern,

1985) che è stato sviluppato per riferirsi alla prima relazione madre-bambino, caratterizzata da continui scambi di stati affettivi che vengono reciprocamente condivisi e che servono al neonato per la regolazione dei propri stati verso livelli più elevati di complessità che contribuiscono alla costruzione della propria identità. Il legame sicuro ed emotivo che nasce può giocare un ruolo decisivo nella creazione di sentimenti di empatia nella figura del caregiver. L'empatia può essere vista come una risposta neurobiologica: uno studio, tramite il ricorso alla tomografia a emissione di positroni (PET), ha dimostrato che quando si prova empatia in un contesto di sofferenza si verifica un'attivazione importante di specifiche reti neurali (Adler, 2007; Blasini et al., 2018; Shamay-Tsoory et al., 2005).

L'empatia gioca un ruolo fondamentale anche nel contesto clinico e in particolare nella relazione che si instaura tra il medico e il paziente la quale, è articolata in quattro fasi. La prima è quella del "*sentirsi male*" che vede coinvolti diversi sistemi sensoriali, i quali informano le aree periferiche e differenti aree cerebrali che consentono la percezione cosciente del dolore e svolgono un'azione di modulazione. La seconda fase deriva dalla motivazione da parte del paziente di cercare consolazione dal suo dolore. È la fase denominata "*del cercare sollievo*" e interessa gli stessi meccanismi di ricompensa che entrano in azione quando abbiamo fame e sete. A questo punto il paziente è spinto a cercare la figura del medico perché possa offrire lui conforto. Inizia quindi la terza fase, in cui il paziente "*incontra il terapeuta*" e si viene a creare un'interazione speciale in cui il paziente si affida totalmente al medico. La condizione di malattia genera infatti timore e sofferenza che determinano inevitabilmente l'attivazione del sistema nervoso simpatico, specie l'asse ipofisi-surrene, il sistema maggiormente coinvolto nello stress. L'ansia e la suscettibilità, che sono tipiche di chi vive questa condizione, portano il paziente a cercare sicurezza e conforto nella figura del medico il quale, grazie alle sue capacità empatiche e tramite parole rassicuranti, sarà in grado di placare l'attivazione simpatica e riportarla ai livelli fisiologici normali. L'ultima fase è quella in cui il paziente "*riceve la sua terapia*" e rappresenta un passaggio cruciale; infatti, il semplice rituale terapeutico scatena delle risposte da parte del paziente che sviluppa delle credenze e aspettative nei confronti della terapia che sono fondamentali ed efficaci quanto il trattamento medico. Anche se la terapia farmacologica non sembra funzionare, il rituale della terapia, con tutto il contesto, sono sufficienti alla creazione di aspettative che, da sole, possono costituire un beneficio per lo stato di salute del paziente (Benedetti, 2013).

Bisogna prestare attenzione al fatto che empatizzando con il paziente, il dottore può rimanere coinvolto e provare lui stesso un certo grado di vulnerabilità che scatena uno squilibrio emotivo (Brody, 1997) che può sfociare nell'ormai diffuso fenomeno del burn

out. Risulta auspicabile affiancare alla figura del medico la presenza di altri operatori al fine di contrastare le conseguenze negative legate all'eccesso di empatia che inevitabilmente si riversano anche nella salute del paziente (Blasini et al., 2018).

Affinché l'incontro con il medico sia piacevole e vantaggioso, è bene stabilire una relazione in cui risulta fondamentale un elevato coinvolgimento e interesse da parte del professionista clinico, il quale deve sempre mostrarsi preoccupato e gentile nei confronti del paziente. Vi sono inoltre aspetti fondamentali del linguaggio corporeo e del linguaggio non verbale: utilizzare un tono di voce calmo e dolce produrrà degli effetti diversi rispetto ad un tono scontroso e arrogante. Tutte queste caratteristiche determinano un miglioramento nella qualità della vita, diminuiscono i livelli di ansia e creano soddisfazione nel paziente che aderirà con maggiore probabilità al trattamento. Una relazione con il medico positiva che genera conforto e calma lo stato ansioso del paziente può influire anche sulla quantità di farmaci utilizzati e, di conseguenza, sugli effetti collaterali ad essi associati. Al contrario, interazioni che generano dubbi e incertezze, in cui la figura del medico mostra scarsa sensibilità e preoccupazione, possono invece ridurre l'effetto placebo o addirittura produrre effetti nocebo.

Il contesto di cura, quindi, può essere costruito ponendo l'attenzione a tutti questi elementi e promuovendo la formazione di aspettative positive che costituiscono infatti l'altro aspetto cruciale all'interno di una relazione medico-paziente (Blasini et al., 2018).

1.1.1 Classificazione placebo

I placebo li possiamo classificare in *puri* e *impuri* (Asai e Kadooka, 2013). I primi fanno riferimento a delle compresse di zucchero o somministrazioni di soluzione fisiologica che quindi non contengono nessun principio attivo ma che vengono prescritti ai pazienti facendo credere loro che si tratta di un vero trattamento farmacologico per il sintomo da essi provato. I placebo impuri sono invece dei farmaci, che quindi possiedono un principio attivo, ma che non è specifico per quella malattia; l'esempio più rappresentativo è dato dall'antibiotico nel caso in cui il soggetto abbia l'influenza: è ormai noto che l'antibiotico viene impiegato e mostra la sua efficacia contro i batteri mentre, nel caso dell'influenza, che è di origine virale, si dimostra del tutto inefficace (Posocco e Falanga, 2013; Fässler, Meissner, Schneider e Linde, 2010).

1.1.2 Meccanismi placebo

Uno dei principali meccanismi coinvolti nell'effetto placebo è *l'apprendimento*, pertanto, le persone possono imparare a reagire ad un placebo tramite il condizionamento classico ad esempio (Benedetti, 2021). Il modello del condizionamento classico prevede che dopo

la ripetuta associazione tra uno stimolo neutro, nel caso del cane di Pavlov il suono del campanello, e uno stimolo incondizionato, per Pavlov il cibo, che determina la risposta incondizionata di salivazione, la presentazione dello stimolo neutro da solo sarà sufficiente per determinare la risposta della salivazione (Pavlov, 1903). Questo principio vale anche per il fenomeno placebo: se si prende in esame una qualsiasi pillola, questa si caratterizza per una forma, un colore, un gusto e una dimensione particolare, insieme ovviamente, al principio attivo del farmaco specifico; pertanto, in seguito alla continua somministrazione di una compressa, questo si traduce nell'associazione ripetuta della forma -ad esempio- tonda, di un colore arancione, dalle dimensioni ridotte e dal gusto di arancia. Dopo varie ripetizioni, basterà somministrare una qualsiasi compressa che abbia quelle stesse caratteristiche (forma tonda, colore arancione, dimensioni ridotte e gusto arancia) per produrre gli stessi effetti del farmaco, anche se contiene semplicemente zucchero. Questo apprendimento può avvenire anche al di fuori della nostra consapevolezza (Benedetti, 2021).

Ci sono dimostrazioni del fatto che il fenomeno placebo è riconducibile a meccanismi di apprendimento in cui un ruolo rilevante è svolto dalle esperienze passate. In uno studio (Colloca e Benedetti, 2006) i partecipanti appartenenti al primo gruppo sono stati sottoposti a una procedura di condizionamento in cui l'entità del dolore veniva diminuita di nascosto così da indurre nei soggetti credenze circa un trattamento efficace contro il dolore. Le potenti risposte placebo si sono protratte fino a quattro/sette giorni. Il secondo gruppo è stato esposto allo stesso processo di condizionamento in seguito però ad un intervento poco efficace determinando risposte al placebo significativamente minori rispetto al primo gruppo. Dunque, questo studio suggerisce come le esperienze passate possano dare origine a fenomeni placebo e come questi effetti possano perdurare nel tempo.

Esiste poi un'altra forma di apprendimento -*apprendimento per osservazione*- che funziona bene anche in un contesto di malattia, osservare una scena infatti è sufficiente a creare una risposta placebo: in seguito alla somministrazione di una pillola placebo, o di un qualsiasi trattamento placebo, si possono ottenere gli stessi effetti positivi provati da altri pazienti, ai quali è stata somministrata una terapia reale, perché semplicemente assistendo alla scena in prima persona, si sono visti dei risultati efficaci (Benedetti, 2021).

Uno studio (Hunter et al., 2014) ha comparato la responsività al placebo, nell'ambito del dolore, determinata dall'osservazione sociale diretta e quella registrata, quindi osservata tramite video. Inoltre, è stata esaminata la possibile presenza di una relazione tra effetti analgesici ed empatia nelle due condizioni. I partecipanti sono stati suddivisi in quattro gruppi. Il gruppo osservazione sociale attraverso un video (SOV) era esposto

all'osservazione di un modello tramite video, il gruppo osservazione sociale di persona (SOP) vedeva quest'ultimo in maniera diretta. Vi era poi il gruppo che riceveva le suggestioni verbali (VS) e infine il gruppo di storia naturale (NH). I gruppi SOV e SOP sono stati esposti a un trattamento placebo e stimoli che producevano dolore, dopo aver osservato, nella prima condizione dal video, nella seconda dal vivo, un soggetto che provava effetti benefici quando il dolore veniva proposto in presenza di una luce verde e non rossa. Il terzo gruppo era sottoposto a stimoli dolorosi dopo aver ricevuto suggerimenti verbali che inducevano loro a sentire meno dolore in corrispondenza della luce verde. I soggetti del gruppo NH erano esposti alla stessa tipologia di stimoli ma non venivano fornite loro spiegazioni circa le luci. Per ogni partecipante, venivano poi esaminati i punteggi relativi al dolore rapportati a quelli che misuravano l'empatia. Dai risultati si evince che le risposte placebo dovute all'osservazione sociale non erano significativamente differenti nella condizione del video rispetto a quelle dell'osservazione diretta. Tuttavia, è emersa una importante correlazione tra le risposte analgesiche e i punteggi relativi all'empatia nel gruppo esposto all'osservazione dal vivo ma non in quello in cui i soggetti vedevano il dimostratore tramite video; dunque, non solo l'osservazione sociale, ma anche l'empatia sembra giocare un ruolo su questi effetti.

L'altro meccanismo implicato nell'effetto placebo è *l'aspettativa*. Aspettarsi qualcosa significa sapere ciò che accadrà sulla base di quello che abbiamo vissuto in passato. Questo è un processo fondamentale perché ci aiuta a guidare i nostri comportamenti nella vita di ogni giorno. Per esempio, in base al tipo di situazione in cui ci si trova, si può decidere se evitare di compiere un dato comportamento, in quanto in passato si è rivelato pericoloso, prevenendo in questo modo delle conseguenze negative, oppure al contrario è possibile promuovere un certo comportamento perché precedentemente è stato vantaggioso e ha prodotto delle conseguenze positive; quindi, le aspettative sono fondamentali per la nostra sopravvivenza. Quando ci troviamo in una condizione di malattia e si intraprende una cura, le aspettative ricoprono un ruolo decisivo, in particolare la speranza di guarigione nei confronti della terapia determinerà un miglioramento del quadro clinico; viceversa, se non si ha nessuna speranza o addirittura, si crede che la cura porterà ad un peggioramento della malattia, questo aggraverà la situazione inducendo potenzialmente ansia e depressione. Il modello dell'aspettativa sostiene che le credenze e le speranze che il soggetto sviluppa in un contesto terapeutico producano dei veri e propri effetti placebo e nocebo. Esistono diversi aspetti riconducibili al contesto che hanno un effetto potente sulla creazione delle aspettative: le interazioni tra i medici, infermieri e, in generale tutto il personale sanitario, e il paziente; le suggestioni verbali a cui quest'ultimo è sottoposto; lo stato emotivo del

soggetto e l'esperienza pregressa. Se infatti in passato quella medicina si è dimostrata efficace, si nutriranno grandi speranze anche nella condizione attuale, perciò, si avranno delle grandi aspettative; se, al contrario, quella pillola in passato è stata del tutto inefficace, attualmente si avrà un grande scetticismo sulla sua efficacia, proprio perché si resta influenzati dall'esperienza passata. Le aspettative determinano un reale cambiamento dei sintomi dei pazienti agendo tramite due modi: l'ansia e la ricompensa. È ormai riconosciuto che le aspettative, che si nutrono nei confronti della terapia, influenzano lo stato ansioso del paziente: se si hanno elevate aspettative e quindi si crede fortemente nella cura, l'ansia diminuirà; se invece si ha la forte convinzione che la terapia causerà un incremento del dolore, allora lo stato ansioso sarà amplificato. Un esempio è dato dall'ansia anticipatoria nell'ambito dell'effetto nocebo, in cui il soggetto sapendo che proverà dolore, entra in uno stato d'ansia ben prima di sperimentare la sensazione dolorifica che ne aumenterà la percezione. Gli studi inoltre dimostrano che esiste un aumento o, nel caso contrario, una diminuzione dell'attività delle regioni che sono implicate nell'ansia.

Per quanto concerne i meccanismi di ricompensa, questi sono fondamentali perché consentono di mettere in atto un comportamento che procura piacere; il cibo, ad esempio, è una delle cose che ci procura maggior piacere. Quando lo introduciamo, questo determina l'attivazione di una regione del cervello, il nucleo accumbens, dove viene rilasciata una notevole quantità di dopamina. Maggiore è la ricompensa e maggiore sarà la dose di dopamina rilasciata. Lo stesso principio vale durante la somministrazione di un placebo: quando si sta male e viene prescritto un placebo, si creano delle aspettative di guarigione, le quali determinano l'attivazione del nucleo accumbens: maggiore è il beneficio che il paziente si attende dalla terapia, maggiore sarà il rilascio di dopamina, la quale agisce sulle vie biochimiche responsabili del dolore, inibendolo (Benedetti, 2021).

Per capire il ruolo dell'aspettativa è necessario fare riferimento ai trattamenti che sono effettuati senza che il paziente ne sia consapevole.

Quando viene somministrato un qualsiasi trattamento questo è costituito da due componenti: nel caso di una terapia farmacologica, la prima riguarda il farmaco stesso, quindi, tutti gli effetti dovuti al principio attivo contenuto in esso; il secondo riguarda il fatto che, in seguito ad una terapia, si costruiscono delle aspettative circa i benefici che si possono trarre da questo trattamento -effetto placebo-. Per dimostrare il ruolo dell'aspettativa bisogna confrontare due condizioni: una in cui il soggetto è consapevole che sta ricevendo il trattamento, quindi una somministrazione palese agli occhi del paziente, e l'altra quella in cui la somministrazione avviene di nascosto, il paziente riceve quindi la terapia ma non ne è a conoscenza. La differenza tra queste due condizioni risiede

nel fatto che nel primo caso, il soggetto, consapevole di essere sotto trattamento, si crea delle aspettative che possono essere positive o negative; nel secondo caso il soggetto, trattato di nascosto, non sa di ricevere la terapia e dunque non si crea neppure delle aspettative a riguardo. Se veramente i benefici di una terapia sono riconducibili alla sola componente farmacologica, non ci dovrebbero essere delle differenze nelle due situazioni e invece si è dimostrato che questo non sempre è vero.

Si prenda in esame la situazione in cui un paziente si trova ricoverato in ospedale e in seguito ad un intervento lamenta dei dolori. Il medico, o l'infermiere, arriva nella stanza e gli somministra un antidolorifico insieme a parole confortanti che assicurano il sollievo dal dolore entro poco tempo. Il soggetto quindi, in questa condizione, riceve il farmaco e contemporaneamente viene tranquillizzato dalle parole rassicuranti del personale sanitario che determineranno una diminuzione del suo stato ansioso, così che, dopo poco tempo, il dolore scomparirà. Se si considera la situazione in cui il paziente viene sottoposto allo stesso trattamento, quindi, dopo essere stato operato riceve lo stesso antidolorifico, con lo stesso dosaggio, ma in questo caso riceve la medicina tramite computer e non da una persona fisica, verrà meno la componente psicologica, dunque il paziente non nutrirà delle aspettative di beneficio proprio perché non sa di essere sotto trattamento. Il risultato è che nel primo caso l'efficacia del farmaco antidolorifico è più potente rispetto alla situazione in cui il paziente non sa di riceverlo. Questo dimostra chiaramente che l'efficacia di una terapia è dovuta, non soltanto al principio attivo contenuto nel farmaco, ma un ruolo importante è dato dalle aspettative e speranze che il paziente costruisce circa la terapia a cui è sottoposto.

Lo stesso principio vale se un paziente è sotto trattamento ma poi, per vari motivi, il trattamento viene interrotto. In un caso il paziente sta ricevendo l'antidolorifico tramite una grossa flebo, a un certo punto entra l'infermiere, il quale comunica al paziente che deve interrompere la somministrazione dell'antidolorifico ed esce dalla stanza. L'altra situazione prevede che il soggetto sta ricevendo lo stesso antidolorifico, alle stesse dosi, ma a un certo punto un computer interrompe la somministrazione del farmaco quindi il paziente non sa che l'antidolorifico è stato sospeso. Anche in questo caso emergono delle differenze importanti che confermano quanto detto in precedenza: nella prima condizione, il paziente, sapendo che da quel momento il trattamento verrà interrotto, inizia a sentire il dolore quasi subito, proprio a causa delle aspettative di peggioramento che si crea non appena l'infermiere esce dalla stanza. Nel secondo caso, non è più l'infermiere a comunicare al paziente la sospensione della terapia ma ciò avviene tramite un computer. Di conseguenza, il paziente non è a conoscenza della cessazione dell'antidolorifico; in

questo modo si vede che l'effetto di peggioramento è meno accentuato rispetto al primo caso proprio a causa dell'effetto placebo; quindi, le credenze che il paziente sviluppa, in questo caso negative perché di peggioramento, sono fondamentali anche in questo contesto (Benedetti, 2021).

1.1.3 Responsività al placebo

Non è possibile stabilire a priori chi risponderà o meno ad un placebo, infatti, esiste una grande variabilità: ci saranno dei soggetti che avranno una risposta al placebo, altri che non reagiranno, altri ancora che, in una data circostanza non risponderanno, ma testati in un'altra condizione mostreranno una certa reattività. I motivi non sono ancora chiari, tuttavia, sono state individuate alcune cause che certamente influiscono sulla risposta al placebo. Il già citato apprendimento gioca un ruolo cruciale: se una persona inizialmente non mostra una risposta, dopo una ripetuta associazione tra un dato trattamento (placebo) e la riduzione del dolore, può diventare reattiva al placebo.

La variabilità dipende anche dai circuiti di ricompensa ed in particolare il nucleo accumbens: se questa regione mostra una forte attivazione per un qualsiasi stimolo che dona gratificazione come ad esempio il cibo, allora, con alta probabilità risponderà anche nel caso di un placebo. Dunque, se il sistema dopaminergico generalmente mostra un'attivazione e quindi risponde in maniera efficace, allora mostrerà un'attivazione anche per un trattamento placebo (Benedetti, 2021).

Esistono anche dei polimorfismi genetici che determinano la probabilità di formare una risposta placebo analgesica o anche relativi allo stato ansioso. Ad esempio, ci sono dei soggetti che presentano delle varianti genetiche della serotonina che, in seguito alla somministrazione di un placebo, effettivamente percepiscono un'ansia minore in certe situazioni sociali come, ad esempio, tenere un discorso dinanzi ad un'ampia platea. Si è visto che, al contrario, chi non possiede queste varianti genetiche non ottiene benefici dal trattamento placebo (Benedetti, 2021).

Ci sono poi dei tratti di personalità che sembrano ricoprire un ruolo importante nella reattività al placebo. Ad esempio, aspetti come l'ottimismo, l'empatia, l'altruismo, la suggestionabilità, il pessimismo e il nevroticismo determinano un'influenza sulla possibilità di rispondere ad un placebo. Ci sono infatti studi che dimostrano come persone, che per loro natura sono ottimiste, mostrano maggiori risposte placebo se confrontate con persone pessimiste; in particolare, maggiore è il livello di ottimismo e maggiore sarà il beneficio di un trattamento placebo. Al contrario, i soggetti più pessimisti sono maggiormente suscettibili e quindi subiscono una maggiore influenza se sottoposti a dei trattamenti che fanno credere loro di intensificare il dolore. Anche l'empatia sembra

modulare le risposte placebo, infatti, anche lo studio citato sopra (Hunter et al., 2014) ha messo in evidenza che più forte è la preoccupazione empatica nei confronti di un soggetto sotto trattamento, altrettanto forti sono le risposte analgesiche in condizioni di osservazione sociale, dal vivo, e non ad esempio quando la stessa scena viene osservata tramite video con delle diapositive.

In uno studio (Geers et al., 2007) è stata indagata l'interazione tra l'ottimismo disposizionale e la risposta al placebo utilizzando dei sonniferi. I soggetti che hanno preso parte all'esperimento, che differivano nel loro grado di ottimismo, sono stati suddivisi in tre gruppi sottoposti a tre condizioni differenti: la prima prevedeva l'uso di una pillola placebo, la cui somministrazione veniva accompagnata a delle suggestioni verbali con lo scopo di far credere al partecipante che si trattasse di un potente sonnifero. Nella seconda condizione, veniva presentata la compressa, quindi è stato presentato lo stesso trattamento del sonno, senza però ricevere nessuna informazione circa le conseguenze positive (componente placebo). Nella terza condizione, i soggetti fungevano da gruppo di controllo e dunque non ricevevano né la compressa né il rinforzo verbale associato.

Dai risultati è emerso che il tratto dell'ottimismo è stato correlato positivamente con una qualità del sonno superiore solo nella prima condizione sperimentale. Diversamente, i punteggi di ottimismo erano dissociati dalla maggiore qualità del sonno nei partecipanti sottoposti alle altre due condizioni. Lo studio, quindi, dimostra che gli effetti delle aspettative placebo possono essere modulate da tratti disposizionali quali l'ottimismo.

Affinché si verifichi la risposta placebo è necessario il buon funzionamento dei lobi prefrontali proprio perché le aspettative relative al beneficio di una terapia rappresentano una funzione elevata riconducibile a questa parte del cervello in cui risiedono le funzioni di più alto livello. Il coinvolgimento delle aree prefrontali è stato dimostrato anche grazie a degli studi svolti nell'ambito dei deficit cognitivi e più in particolare alle demenze (Benedetti, 2021).

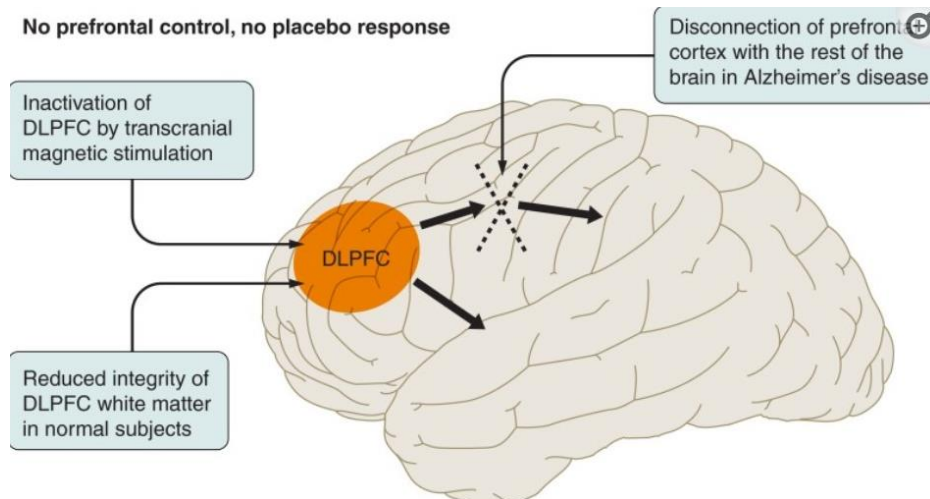
Una ricerca (Benedetti et al., 2006) ha dimostrato l'interruzione dei meccanismi analgesici associati all'aspettativa nei pazienti con la malattia di Alzheimer (AD). È stato somministrato un anestetico locale, in maniera aperta o nascosta, ai pazienti con AD per attenuare il dolore dopo la puntura venosa. L'elemento psicologico (placebo) è dato dalla sottrazione tra l'effetto analgesico, in seguito alla somministrazione avvenuta apertamente, e l'applicazione verificatasi di nascosto. Dai risultati si evince che i pazienti con bassi punteggi nel test relativo all'esame frontale hanno mostrato una limitata risposta placebo al trattamento analgesico. Inoltre, la sospensione dell'effetto placebo si è verificata quando era presente una bassa connettività dei lobi prefrontali con le restanti parti del cervello. La

ridotta reattività al placebo, che si è tradotta in una scarsa efficacia del trattamento, ha reso necessario un incremento delle dosi per generare un'appropriate analgesia. Pertanto, si può concludere che la componente relativa alle aspettative (placebo) di una terapia che mira a lenire il dolore, è strettamente connessa alle condizioni cognitive e alla connettività funzionale tra le diverse aree cerebrali, seguendo il principio che più è elevato il deterioramento circa la connettività prefrontale, più ridotto sarà l'effetto placebo. Inoltre, questi risultati impongono la necessità di rivedere l'approccio terapeutico nei confronti dei pazienti affetti dalla malattia di Alzheimer così da sopperire alla mancanza dell'aspettativa e dei meccanismi placebo considerando anche la possibilità di un aumento delle dosi di analgesici.

Successive ricerche hanno confermato il ruolo delle regioni prefrontali nel fenomeno placebo. Uno studio (Stein et al., 2012) ha dimostrato che l'effetto analgesico placebo individuale è associato all'integrità della sostanza bianca, all'interno e tra le aree implicate nella modulazione del dolore discendente (corteccia prefrontale dorsolaterale, corteccia cingolata anteriore rostrale sinistra e grigio periacqueduttale), prendendo in esame la misura dell'anisotropia frazionaria, con la risonanza magnetica del tensore di diffusione. Inoltre, gli effetti analgesici placebo più importanti erano collegati ad un incremento dei valori medi di anisotropia frazionaria internamente ai tratti di sostanza bianca che connettono il grigio periacqueduttale con aree coinvolte nella modulazione del dolore, tra cui la corteccia cingolata anteriore rostrale e la corteccia prefrontale dorsolaterale.

Analogamente, se si procede con l'inattivazione magnetica, utilizzando la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva, o l'inattivazione farmacologica, tramite l'antagonista oppioide naloxone nelle regioni prefrontali, si producono gli stessi risultati ottenuti nei pazienti con deficit cognitivo e nei soggetti con limitata integrità della sostanza bianca relative alle aree prefrontali (Krummenacher et al., 2010; Benedetti, 2010).

Figura 2: La compromissione dei lobi prefrontali elimina l'effetto placebo.



Fonte: *Placebo and the New Physiology of the Doctor-Patient Relationship*. Benedetti (2013). doi: 10.1152/physrev.00043.2012

1.2 Effetto nocebo

L'effetto nocebo è l'opposto dell'effetto placebo e origina dal fatto che il paziente si crea delle aspettative negative che portano ad un peggioramento clinico. Un esempio tipico è dato dagli effetti collaterali che sono presenti nel bugiardino quando ci viene prescritto un farmaco: leggere una serie di sintomi associati a quella medicina può indurre in noi delle aspettative negative così che effettivamente proviamo quei sintomi. Un altro esempio è rappresentato dalle diagnosi negative le quali, se non vengono effettuate con l'atteggiamento e le parole giuste, possono indurre potenti effetti nocebo (Benedetti, 2021). In ambito oncologico, un importante effetto nocebo riguarda la risposta anticipatoria alla chemioterapia: il paziente, una volta ricevuta la miscela di farmaci, sperimenta spesso nausea e vomito; nei giorni successivi si verifica un vero e proprio fenomeno di apprendimento per cui il soggetto associa il contesto ospedaliero con la nausea e il vomito e capita che, ancora prima di ricevere la terapia, o addirittura prima ancora che il paziente arrivi in ospedale, sperimenti questi effetti collaterali i quali sono riconducibili ad un forte effetto psicologico e non a una causa medica, poiché si verificano prima che il farmaco venga iniettato (Benedetti, 2021).

Il termine nocebo, che tradotto significa "Io nuocerò", viene quindi utilizzato per riferirsi agli effetti negativi dell'effetto placebo. La previsione di un evento negativo genera una situazione di malessere che diventa fattore di stress; per questo la risposta nocebo può rivelarsi utile nella comprensione del fenomeno dell'ansia, specialmente l'ansia anticipatoria (Benedetti, 2013).

Nel contesto clinico, la suggestione verbale può essere molto potente nel generare potenti effetti nocebo; spesso questo si verifica accidentalmente come durante la descrizione delle conseguenze di un trattamento.

È possibile trovare vari esempi che non si limitano all'ambito della medicina. Molte forme di impotenza sessuale sono riconducibili ad una causa psicologica: disturbi dell'eiaculazione, perdita del desiderio e disfunzione erettile, per esempio, sono alcuni degli effetti collaterali della finasteride, un farmaco che viene ampiamente utilizzato nel trattamento dell'aumento del volume della prostata.

In uno studio (Mondaini et al., 2007), 120 pazienti che presentavano una diagnosi di iperplasia prostatica benigna (IPB), sessualmente attivi, sono stati randomizzati a ricevere il farmaco finasteride con una dose di 5 mg sotto il nome "composto X di provata efficacia per il trattamento dell'IPB" per la durata di un anno con la differenza che il gruppo 1 riceveva la finasteride senza essere informato circa i possibili effetti collaterali associati al farmaco, il gruppo 2 veniva trattato con lo stesso farmaco, con gli stessi dosaggi ma veniva detto loro che potevano sperimentare impotenza sessuale utilizzando la seguente frase: ". . . Può causare disfunzione erettile, diminuzione della libido, problemi di eiaculazione ma questi sono rari".

La valutazione degli effetti indesiderati è stata effettuata a 6 e 12 mesi tramite il questionario sulla funzione sessuale maschile e un questionario autosomministrato.

Dallo studio è emerso che il secondo gruppo, il quale era a conoscenza dei possibili sintomi associati alla finasteride (N=55), lamentava problemi di impotenza in misura maggiore rispetto al primo gruppo (N=52) con una percentuale del 43,6% contro il 15,3% (Mondaini et al., 2007).

I pazienti spesso ricevono le informazioni non solo da figure mediche competenti ma spesso si confrontano con altri pazienti, familiari e amici: le influenze sociali come l'osservazione o l'interazione con gli altri possono essere responsabili di importanti effetti placebo ma soprattutto di effetti nocebo.

Uno studio (Benedetti, 2021) condotto su 121 studenti ha preso in esame la comparsa di cefalea a 3500 metri di alta quota. La particolarità di questo studio risiede nel fatto che solo un partecipante è stato informato della possibile insorgenza di mal di testa a 3500 metri di altitudine. Eppure, dopo sette giorni, 36 studenti hanno scoperto la notizia negativa, la quale, era stata evidentemente trasmessa da un soggetto all'altro. Arrivati a 3500 metri, i partecipanti che erano a conoscenza di questa informazione, lamentavano un mal di testa di maggiore intensità, rispetto a chi non era stato informato dell'effetto indesiderato. Questo studio dimostra chiaramente come i fenomeni di massa possano essere abbastanza

potenti da influenzare la mente umana.

Inoltre, talvolta le persone si affidano ai media o a internet, i quali rappresentano un mezzo pericoloso capace di indurre fenomeni nocebo che si riversano sugli esiti di un trattamento. Una prova della rilevanza di questi aspetti deriva da una recente ricerca (Krishnamurthy et al., 2022). Le statine sono potenti farmaci impiegate nel trattamento della malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD); una patologia in continua crescita che è tra le più importanti cause di mortalità. Sebbene questo gruppo di farmaci si sia dimostrato altamente efficace, la preoccupazione circa i suoi effetti collaterali fa sì che il suo utilizzo si mantenga basso. Le statine infatti sono associate a diversi effetti indesiderati che interessano soprattutto muscoli e articolazioni (mialgia). A dire il vero, nonostante gli effetti collaterali siano spesso dovuti all'azione specifica del farmaco, non è possibile stabilire con esattezza il reale impatto delle conseguenze negative associate alle statine in quanto un ruolo decisivo è svolto dall'*effetto nocebo*; infatti, la disinformazione da parte dei media e le aspettative da parte dei pazienti, contribuiscono ad intensificare la gravità dei sintomi che inducono il paziente a sospendere il trattamento e di conseguenza, peggiorare il quadro clinico.

Tramite studi clinici randomizzati e studi n-of-1 che hanno coinvolto il paziente singolo all'alternanza del trattamento sperimentale e trattamento con placebo in cieco, è stato dimostrato che i due trattamenti portavano agli stessi esiti: la condizione con statina non ha provocato incrementi significativi circa la sintomatologia della mialgia rispetto al placebo.

Lo studio SAMSON ha coinvolto 60 pazienti che in una fase precedente hanno mostrato un'intolleranza alle statine. Questi sono stati sottoposti a una condizione con atorvastatina (20mg), placebo o nessun farmaco. Ogni trattamento è durato 30 giorni in ordine casuale per un periodo totale di un anno sebbene si potesse sospendere il trattamento qualora i sintomi fossero stati insopportabili. I soggetti sono stati istruiti a segnare l'intensità dei sintomi giorno per giorno tramite una scala su un'applicazione installata sul proprio cellulare che aveva un range da 0 (assenza di sintomi) a 100 (sintomi intollerabili). Dai risultati è emerso che il rapporto di nocebo era di 0,90 vale a dire che il 90% della sintomatologia nella condizione con statina si è verificata anche nella condizione in cui è stato utilizzato il placebo. I punteggi della scala sono stati nettamente inferiori nella condizione con nessun farmaco rispetto agli altri due trattamenti; mentre, atorvastatina e placebo non hanno prodotto differenze significative relative ai punteggi dell'entità dei sintomi. Inoltre, osservando il numero di sospensioni a causa della forte sintomatologia

non si sono riscontrate differenze tra la condizione con statina e placebo.

Un altro aspetto determinante riguarda il comportamento non verbale: osservare il linguaggio del corpo dei medici o prestare attenzione a dei sintomi dovuti a una terapia che, non per forza riguardano il paziente stesso, ma anche e soprattutto un altro soggetto che si trova a vivere la stessa condizione, può produrre potenti effetti nocebo.

Anche le esperienze passate, come già detto sopra, possono influire sull'esito di una terapia attraverso il meccanismo dell'apprendimento e del condizionamento. Se il trattamento passato non ha prodotto gli esiti sperati, è molto probabile che il paziente creerà delle aspettative e atteggiamenti negativi che incideranno su trattamenti futuri. Mostrare un atteggiamento negativo nei confronti di un trattamento o della figura del medico può generare spiacevoli effetti nocebo. Inoltre, talvolta si ha la convinzione che utilizzare dei farmaci generici porti a risultati meno efficaci dei farmaci di una nota marca; spesso i medici stessi mostrano scarsa fiducia verso tali medicine e il rischio è che accidentalmente trasmettono questo atteggiamento di sfiducia ai loro pazienti che inciderà sui risultati del trattamento stesso potenziando l'effetto nocebo (Chamsi-Pasha, Albar e Chamsi-Pasha, 2017).

A causa delle uniche conseguenze sfavorevoli che si possono ricondurre al nocebo occorre ridurre al minimo le aspettative negative da parte dei pazienti e cercare di prevederne di nuove. Una misura utile può essere non comunicare sintomi negativi quando il paziente non li richiede o omettere segnali negativi che non hanno una particolare importanza clinica come mal di testa o nausea. Risulta tuttavia fondamentale avvertire i pazienti se possono verificarsi effetti collaterali di una certa gravità associati a un trattamento o a un farmaco prescritto dando loro dei consigli come, ad esempio, non mettersi alla guida se le proprietà di un farmaco causano sonnolenza.

Un'altra soluzione vantaggiosa può essere quella di offrire un inquadramento positivo delle informazioni fornite al paziente focalizzandosi sulle possibilità di miglioramento e sopravvivenza. È bene poi lasciare che il paziente esprima le credenze ed eventuali dubbi relativi ad un trattamento o comunicare le esperienze passate. Se ad esempio un paziente crede di essere intollerante ad un farmaco, è probabile che mostrerà un atteggiamento scettico sulla sua efficacia o chiederà la sospensione totale del farmaco.

Ci sono dimostrazioni relative all'efficacia del possesso di informazioni da parte dei pazienti sull'effetto nocebo, nella gestione degli eventi avversi.

In particolare, uno studio (Michnevich et al., 2022) ha coinvolto dei pazienti con una diagnosi di cancro gastrointestinale che dovevano sottoporsi alla chemioterapia. È stato esaminato se il venire a conoscenza dell'effetto nocebo potesse rivelarsi efficace

nell'esperienza degli effetti collaterali. Nello specifico, i partecipanti allo studio sono stati assegnati alla condizione di educazione nocebo o alla condizione di controllo dell'attenzione prima di sottoporsi alla chemioterapia. I soggetti appartenenti alla sessione di educazione nocebo sono stati invitati a raccontare delle esperienze circa gli effetti spiacevoli dovuti a dei farmaci o altri trattamenti; in seguito, l'operatore sanitario ha fornito un esempio di effetto nocebo e consegnato un libretto che spiegava il fenomeno nocebo. I soggetti hanno così riportato le loro precedenti esperienze con l'effetto nocebo e discusso su come utilizzare al meglio le informazioni acquisite per la gestione dei loro effetti indesiderati associati alla chemioterapia. È stata presa in esame la differenza tra le due condizioni negli effetti collaterali riportati dai soggetti, a distanza di dieci giorni e dopo dodici settimane dalla seduta di chemioterapia; in particolare, le valutazioni riguardavano alcuni sintomi specifici quali nausea, vomito, diarrea e stanchezza e dei sintomi non specifici come mal di testa, mancanza di respiro ed eruzione cutanea. Infine, gli esiti secondari riguardavano il controllo percepito degli eventi negativi, la tendenza all'attribuzione sbagliata della sintomatologia e il ricorso ad altri farmaci per ostacolare gli effetti collaterali. Dai risultati è emerso che a seguito delle dodici settimane, i pazienti appartenenti alla condizione di educazione nocebo hanno provato minori effetti collaterali rispetto alla condizione di controllo, soprattutto per quanto riguarda i sintomi non specifici; mentre, i due gruppi non hanno riportato differenze relative agli esiti secondari. Questi risultati possono essere riconducibili a un effetto di apprendimento; infatti, per ogni dose di chemioterapia il nesso che lega quest'ultima agli effetti collaterali specifici è stato potenziato inducendo, probabilmente, i pazienti a differenziare meglio questi ultimi dagli effetti non specifici.

1.3 Aspetti etici

La discussione etica in merito al fenomeno del placebo è tuttora aperta e riguarda non solo la somministrazione del placebo, inteso come pillola o procedura placebo, ma si riferisce a tutto il contesto che fa da cornice all'effetto placebo stesso. Il dibattito riguarda sia l'utilizzo del placebo nei trial clinici sia il suo utilizzo nella pratica medica.

Considerando l'ambito dei trial clinici, si consideri la *Dichiarazione di Helsinki* (1964) che racchiude un complesso di principi etici con lo scopo di guidare l'intera comunità medica nella sperimentazione umana (Treccani). Inizialmente tale Dichiarazione riteneva non giustificato il ricorso al placebo in presenza di un trattamento efficace. Pertanto, la nuova terapia doveva essere paragonata alla migliore terapia disponibile. Se tuttavia, non esiste una terapia che si è dimostrata efficace, è possibile ricorrere al placebo. In seguito, c'è stata una revisione e si è aggiunta la possibilità di ricorrere al placebo, sebbene esista una terapia

di comprovata efficacia, quando esistono le seguenti condizioni: la prima è relativa a quando sussistono delle motivazioni valide e fondate dal punto di vista scientifico in cui si rende necessario il suo utilizzo per stabilire il funzionamento e la sicurezza del trattamento; la seconda fa riferimento a quando un trattamento è pensato per una patologia di lieve entità e i pazienti a cui si somministra il placebo non rischiano di essere esposti a rischi aggiuntivi (Benedetti, 2021).

I punti di vista delle organizzazioni nelle diverse parti del mondo sono i più diversi e attualmente il dibattito è ancora in corso tra gli esperti di etica, che si oppongono all'utilizzo dei placebo, e i sostenitori, che invece promuovono la necessità del loro impiego nel campo della ricerca.

Più nello specifico, mentre i primi affermano che la tutela del singolo ha la priorità sulla società e sullo sviluppo scientifico, i ricercatori approvano l'uso del placebo in quanto i nuovi pazienti potranno beneficiare delle nuove scoperte. Un'altra questione di acceso dibattito riguarda la sintomatologia di lieve entità: anche in questa eventualità, gli oppositori ribadiscono la loro posizione e sostengono la non approvazione dell'uso del placebo, a prescindere dalla gravità dei sintomi. D'altro canto, i ricercatori, promuovono il ricorso al placebo in queste condizioni, ritenendo che sia assolutamente accettabile.

Inoltre, questi ultimi ritengono che l'autorizzazione della sperimentazione da parte dei comitati etici e il consenso informato firmato dal soggetto siano sufficienti. Di contro, coloro che si oppongono al placebo, segnalano la difficile comprensione di vari consensi informati che non permettono al paziente di valutare la condizione sperimentale; di fatto, talvolta accade che il partecipante alla ricerca non capisca il modulo del consenso in quanto, ad esempio, ricorrono frequenti termini tecnici di difficile accesso per una persona inesperta in materia e la firma si basa sulla fiducia e credibilità nei confronti degli sperimentatori (Benedetti, 2021).

Un altro tema riguarda gli aspetti metodologici; in un trial clinico, difatti, il confronto con il gruppo che riceve il placebo è essenziale. Quando si vuole testare l'efficacia di una nuova terapia e la si paragona con quella già disponibile due sono gli esiti possibili: se la novità si dimostra più efficace di quella preesistente, allora non esistono difficoltà riguardo l'interpretazione dei risultati; nel caso in cui il nuovo trattamento fosse meno efficace rispetto a quello già disponibile, occorre prestare attenzione all'interpretazione dei dati; infatti, la nuova terapia, pur essendo peggiore della vecchia, si può dimostrare comunque efficace se confrontata con una terapia placebo o totalmente inefficace perché produce gli stessi risultati del placebo. Se poi il trattamento già disponibile si dimostra fortemente efficace ma determina gravi effetti collaterali, si può scegliere di preferire il nuovo

trattamento, sebbene peggiore nella risoluzione del quadro clinico, poiché comporta pochissimi e lievi conseguenze. Per testare tutte queste ipotesi però, è necessario avere una condizione placebo che funga da riferimento, senza la quale non è possibile arrivare a tali conclusioni (Benedetti, 2021).

Un altro ambito in cui emergono importanti dibattiti etici, riguarda la chirurgia e i motivi sono comprensibili se si pensa all'aspetto fortemente invasivo e alle possibili conseguenze rischiose di questo tipo di interventi: una chirurgia placebo, infatti, comporta la fase di anestesia, l'utilizzo di strumenti per aprire il corpo o cranio, il far finta di effettuare qualche operazione, ricucire e risvegliare il paziente per poi monitorare i suoi valori nel post-intervento. Dai finti interventi chirurgici effettuati però, si evince che non ci sono differenze fra un intervento chirurgico reale e un intervento chirurgico simulato nell'operazione dell'articolazione al ginocchio. Pertanto, è plausibile pensare che sebbene molti interventi sembrino assolutamente validi ed efficaci, in realtà non servirebbero a niente poiché il miglioramento è un effetto riconducibile ad effetti psicologici (Benedetti, 2021).

Nella pratica medica, le cose si complicano ulteriormente e la discussione etica si focalizza principalmente sul tema dell'inganno: infatti, quando si somministra un qualsiasi trattamento placebo, quest'ultimo viene presentato al paziente, in modo ingannevole, come un intervento efficace per curare la sua condizione. In questo modo, il consenso informato viene leso; inoltre, se il soggetto, o un suo familiare, venisse a scoprire dell'utilizzo di un trattamento finto, questa scoperta metterebbe a repentaglio la credibilità del medico e di tutto il personale sanitario, aspetto fondamentale all'interno dell'ambiente clinico (Finniss et al., 2010).

In realtà, si può affermare che l'inganno può anche venire meno e cioè, possono essere prodotti effetti placebo senza necessariamente mentire al paziente, sfruttando modalità trasparenti per garantire la creazione di aspettative positive nei soggetti (Brody, 1982).

Anzitutto, si può potenziare il contesto psicosociale che circonda il soggetto, prestando attenzione all'interazione tra il medico, e l'equipe sanitaria in generale, e il paziente promuovendo un clima di assistenza fondato sull'empatia e sull'interesse da parte del clinico che miri a placare lo stato ansioso e le preoccupazioni che la condizione di malattia comporta, al fine di incentivare atteggiamenti fiduciosi e ottimisti nei confronti della terapia (Blease et al., 2016; Finniss et al., 2010).

Inoltre, in diversi studi, una comunicazione onesta, senza segreti si è dimostrata efficace suggerendo che, anche senza la componente dell'inganno, è possibile promuovere effetti placebo; alcuni chiamano questa procedura "*metaplacebo*". Mentre si effettua un

trattamento placebo, si può ad esempio spiegare al soggetto che verrà sottoposto ad un intervento finto, il quale determinerà delle conseguenze psicologiche a livello celebrale che stimolerà, a sua volta, il rilascio di sostanze chimiche con azione analgesica. I pazienti, pur conoscendo la verità, possono comunque mostrare effetti placebo superando la questione etica relativa alla sua assunzione (Benedetti, 2021).

Un altro aspetto importante da considerare riguarda la somministrazione di placebo nei casi in cui il soggetto assuma dei farmaci con elevata tossicità quale, ad esempio, la morfina: il medico che ricorre al suo utilizzo può essere esposto a critiche e atteggiamenti di sfiducia da parte del paziente, nel caso in cui quest'ultimo scopra la terapia finta a cui è stato sottoposto, sebbene le intenzioni da parte del professionista siano buone e giustificate. Tuttavia, è necessario sottolineare la rilevanza di avvalersi di procedure placebo, specie in questi casi, in quanto tramite i meccanismi di condizionamento è possibile ridurre l'assunzione di farmaci nocivi (Benedetti, 2021).

2. IL DOLORE

2.1 Analgesia placebo.

Uno dei campi più indagati nell'effetto placebo che ha ottenuto risultati sorprendenti è indubbiamente il dolore. Quest'ultimo, infatti, rispetto ad altre condizioni, comporta l'intervento di fattori psicologici capaci di modulare l'esperienza dolorifica stessa. Quando un soggetto riceve uno stimolo che induce dolore, la sua percezione sarà influenzata dallo stato emotivo prevalente in quella circostanza: più forte è la preoccupazione e lo stress che il soggetto sta provando, maggiormente amplificata sarà la sua percezione dolorifica (Benedetti, 2021). Inoltre, il medesimo stimolo doloroso può essere vissuto in modo differente a seconda del contesto considerato: comunicare al paziente che verrà sottoposto a un trattamento di comprovata efficacia, all'interno di un ambiente positivo e confortante, è in grado di generare sollievo e attenuazione dal dolore. Al contrario, un ambiente sfavorevole è capace di incrementare il dolore e aggravare la situazione clinica. È poi noto che a seconda che il trattamento, o la sospensione di quest'ultimo, venga svolto in maniera aperta o nascosta, le reazioni da parte del paziente saranno differenti (Carlino et al., 2016). Con l'espressione *analgesia placebo* si fa riferimento a quella circostanza in cui il soggetto riceve una sostanza che non ha potere analgesico ma che è in grado di produrre sollievo e quindi, di contrastare il dolore grazie a un complesso sistema che integra le aspettative, le emozioni e il contesto tipiche del trattamento. Viceversa, l'iperalgia nocebo riguarda un peggioramento del dolore attribuibile agli stessi meccanismi psicosociali (Atlas, 2021).

2.2 Sistemi coinvolti

2.2.1 Oppioidi e cannabinoidi

Lo scenario che sta dietro ad un trattamento analgesico è in grado di attivare gli oppioidi endogeni e in particolare, le endorfine, le quali sono sostanze che il nostro sistema nervoso produce e che funzionano in maniera analoga alla morfina. Il ruolo delle endorfine nel fenomeno placebo è stato dimostrato tramite l'utilizzo del naloxone, un farmaco che agisce a livello di queste sostanze e che ha il potere di contrastare l'effetto placebo. Questa scoperta risale a un famoso studio incentrato sul dolore postoperatorio dentale (Levine et al., 1978). In seguito all'intervento di estrazione dei terzi molari, ai pazienti è stato somministrato, in modo casuale e in doppio cieco, il naloxone o un placebo e il loro compito era riferire un giudizio riguardo l'entità del dolore provato. Coloro i quali hanno

ricevuto il naloxone, esprimevano livelli di dolore maggiori rispetto a chi ha ricevuto invece il placebo. I pazienti che hanno ricevuto il placebo come primo farmaco sono stati classificati in *responder* cioè coloro che hanno mostrato una reattività al placebo che hanno riportato un dolore più lieve o che non subiva cambiamenti e i *non responder* che al contrario non reagivano al placebo e in cui si sono verificati degli incrementi relativi all'entità del dolore. Somministrando come secondo farmaco il naloxone, questo non ha determinato nessun tipo di influenza sulla sensazione dolorifica nei soggetti non responder; di contro, nei soggetti reattivi al placebo ha alterato i giudizi, pertanto, i pazienti lamentavano un dolore maggiore. Confrontando i soggetti non responder al placebo e i soggetti responder che hanno ricevuto il naloxone come secondo farmaco, non sono emerse differenze circa l'intensità del dolore riportata.

Quindi, l'effetto del naloxone (aumento del dolore) avviene solo sui pazienti che sono reattivi al placebo e questo risultato è in linea con l'idea che le endorfine svolgono un ruolo cruciale nel fenomeno placebo.

Lipman e colleghi (1990) hanno indagato il livello di picco B endorfina (oppioide endogeno) nel liquido cefalorachidiano, il quale è stato prelevato dai soggetti appartenenti a due gruppi, prima e in seguito all'iniezione salina che fungeva da placebo. In seguito, è stato possibile classificare i soggetti in due gruppi: i *non responder* non hanno riportato nessun cambiamento per quanto riguarda l'entità del dolore, mentre il gruppo dei *responder* ha riportato sollievo dal dolore completo o comunque superiore al 50%. Osservando i livelli iniziali di picco B, nei pazienti con dolore cronico che hanno risposto al placebo, questi erano inferiori rispetto ai soggetti in una condizione di controllo, i quali non provavano dolore; dallo studio emerge un notevole incremento dell'oppioide endogeno in concomitanza con il sollievo dal dolore. Di contro, i soggetti che non hanno mostrato una risposta al placebo, hanno mantenuto la concentrazione di endorfine costante prima e dopo il trattamento placebo.

Studi successivi hanno confermato il ruolo degli oppioidi nell'analgesia placebo. In particolare, un altro studio (Benedetti et al., 2007) ha sostenuto il coinvolgimento di questo sistema estendendolo all'ambito delle prestazioni sportive. È noto che la morfina, essendo un efficace analgesico, produce effetti sulla tolleranza al dolore determinando un incremento delle prestazioni fisiche. Sfruttando sostanze placebo si possono ottenere effetti analoghi evitando l'utilizzo della morfina. Nelle gare sportive la morfina è vista come una droga illegale nel momento della competizione vera e propria ma è consentito il suo utilizzo al di fuori della gara. In questo studio, i soggetti sono stati suddivisi in quattro squadre che dovevano sfidarsi tra di loro in una prova di resistenza al dolore. La squadra

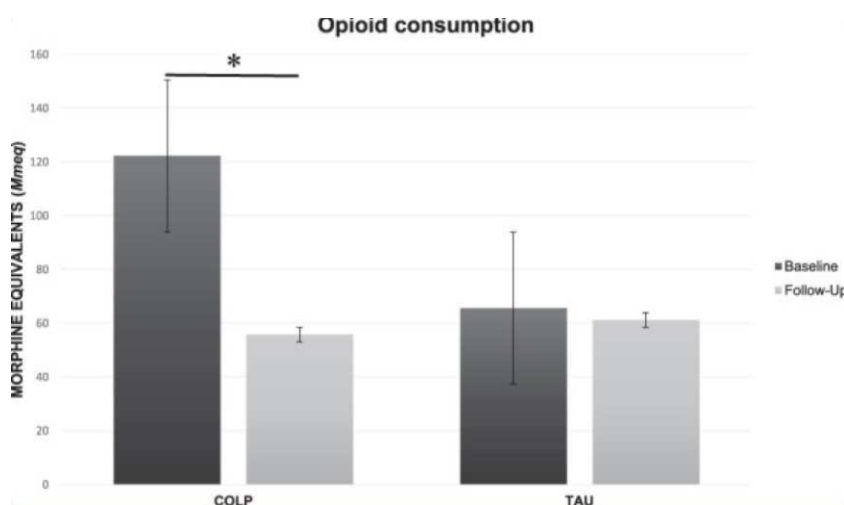
A e B ha eseguito la fase di allenamento senza l'utilizzo di nessun farmaco mentre le squadre C e D si sono sottoposte alla fase di allenamento ricevendo nella terza e quarta settimana la morfina. Durante il giorno della competizione, la squadra A doveva resistere per quanto più tempo possibile alla prova del laccio emostatico in maniera del tutto analoga alla fase di allenamento. La squadra B ha ricevuto un placebo un'ora prima della gara presentata come morfina, così da creare delle aspettative circa un incremento della sopportabilità del dolore. La squadra C ha ricevuto ugualmente il placebo con l'indicazione che si trattava di morfina analogamente alla fase di allenamento. La squadra D ha ricevuto un placebo con naloxone ma i soggetti credevano che si trattasse di morfina così come nella fase pre-gara. Il test di tolleranza al dolore è stato ripetuto anche in seguito alla competizione a distanza di una settimana. Dalla media dei tempi di tolleranza tra i soggetti, la squadra C è risultata vincente. La somministrazione del placebo il giorno della competizione ha determinato un incremento della tolleranza al dolore nelle squadre B e C ma poiché solo il gruppo C è stato sottoposto a una procedura di preconditionamento con la morfina nella fase di allenamento, questo è stato cruciale affinché si verificasse un incremento maggiore rispetto alla squadra B. Tuttavia, la risposta di tolleranza al dolore in seguito al placebo nella squadra C è stata inferiore rispetto a quando utilizzata la morfina nella fase di allenamento. La squadra D non ha riportato delle differenze rispetto alla squadra A e B, segno che il naloxone ha agito inibendo gli effetti del condizionamento della morfina. A distanza di una settimana però i risultati sono tornati al livello basale in tutte le quattro squadre.

Le sostanze placebo possono causare gli stessi effetti collaterali specifici dei farmaci, come ad esempio la depressione respiratoria scatenata dalla morfina; uno studio (Benedetti et al., 1999) ha dimostrato che, in seguito a diverse somministrazioni di buprenorfina (agonista oppioide parziale) anche un placebo era in grado di generare una depressione respiratoria, la quale è stata completamente bloccata dal naloxone. Questi risultati rappresentano la conferma che i placebo operano sui meccanismi del dolore attraverso gli oppioidi endogeni e sono in grado di riprodurre i possibili effetti collaterali come il coinvolgimento dei centri respiratori. Le spiacevoli conseguenze sperimentate dai partecipanti, non erano riconducibili a dei meccanismi cognitivi, infatti, i soggetti non sono stati messi nella condizione di crearsi delle aspettative sulla depressione respiratoria; quanto semmai, sembra essere un effetto legato all'apprendimento e più esattamente, al condizionamento mediante il sistema degli oppioidi endogeni.

Un punto a favore dei trattamenti placebo risiede nel fatto che questi possono incidere sulla quantità di farmaci oppioidi utilizzati per la gestione del dolore post-operatorio, i quali

presentano importanti effetti collaterali primo fra tutti la depressione respiratoria e il rischio di dipendenza; inoltre, il loro utilizzo incide sulla fase di recupero e di riabilitazione in maniera negativa compromettendo la qualità della vita. Il principio risiede nel ridurre il dosaggio di oppioidi esogeni attraverso il reclutamento di oppioidi endogeni sfruttando l'analgesia provocata dal placebo. Un recente studio (Morales-Quezada et al., 2020) ha sfruttato un approccio *conditioning open-label placebo* (COLP) ovvero una procedura di condizionamento placebo in aperto in ambito di riabilitazione ospedaliera su pazienti che presentavano lesioni al midollo spinale e politrauma con un'entità del dolore che andava da lieve a grave. In particolare, la metà dei pazienti riceveva questo tipo di procedura (COLP) mentre l'altra metà seguiva il classico trattamento per una durata di sei giorni consecutivi (gruppo TAU). La procedura di condizionamento ha sfruttato il meccanismo di condizionamento classico che prevede una fase di apprendimento in cui l'oppioide, che rappresenta lo stimolo incondizionato, viene abbinato con uno stimolo neutro che funge da placebo che poi assume la valenza di stimolo condizionato il quale dopo varie associazioni ripetute, diventa in grado di produrre la risposta analgesica. Per rafforzare il condizionamento si è utilizzato uno stimolo olfattivo. In questo caso, i pazienti che ricevevano il COLP assumevano durante i primi tre giorni la dose di ossicodone abbinata alla capsula placebo e lo stimolo odoroso utilizzato era l'olio di cardamomo. Seguiva poi una fase di evocazione dove il farmaco è stato rimosso nel quarto e sesto giorno durante i quali però, se richiesto dai pazienti, si somministrava il placebo accoppiato con lo stimolo olfattivo in maniera aperta. Durante la quinta giornata, che fungeva da rinforzo del condizionamento, si reintroduceva l'ossicodone. La procedura svolta apertamente agli occhi del paziente prevede dei chiarimenti circa il fine e i potenziali vantaggi di questa operazione che oltretutto elimina la componente dell'inganno. Per misurare gli oppioidi utilizzati, si sfruttavano gli equivalenti di morfina tramite la conversione della dose corrispondente di morfina. L'entità del dolore è stata valutata per mezzo di una scala analogica visiva numerica. Dai risultati si evince che, per quanto riguarda il gruppo COLP, si è registrato un calo di oltre il 65% nel consumo totale di oppioidi. Di contro, il gruppo TAU non ha portato a risultati significativi con una riduzione del solo 4%.

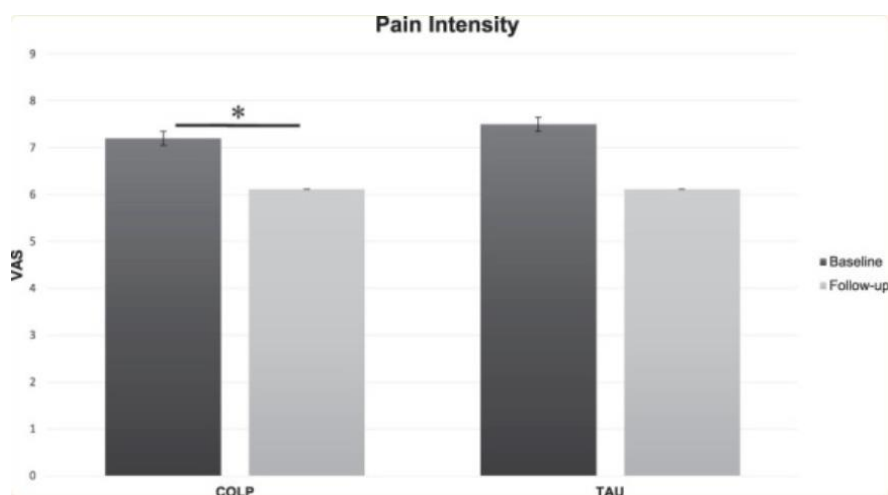
Figura 3: Consumo di oppioidi misurato sfruttando gli equivalenti di morfina. COLP, procedura di condizionamento placebo in aperto; TAU, trattamento classico. *($P= 0.0094$).



Fonte: Conditioning open-label placebo: a pilot pharmacobehavioral approach for opioid dose reduction and pain control. Morales-Quezada et al. (2020). doi: 10.1097/PR9.0000000000000828

Per quanto riguarda l'entità del dolore, si è registrata una riduzione del dolore significativa nel gruppo COLP mentre il gruppo TAU ha mostrato una tendenza verso la riduzione del dolore.

Figura 4: Entità del dolore. COLP procedura di condizionamento placebo in aperto; TAU, trattamento classico; VAS, scala analogica visiva. *($P = 0.005$)



Fonte: Conditioning open-label placebo: a pilot pharmacobehavioral approach for opioid dose reduction and pain control. Morales-Quezada et al. (2020). doi: 10.1097/PR9.0000000000000828

Oltre al ruolo delle sostanze oppioidi, è stato dimostrato che esistono altri meccanismi che svolgono una funzione determinante nell'analgia placebo. Una prova di questo è emersa

da uno studio incentrato sull'analgesia placebo tramite il modello del dolore ischemico sperimentale al braccio (Amanzio e Benedetti, 1999). Le risposte analgesiche placebo sono state indotte ricorrendo all'aspettativa cognitiva, al condizionamento con la morfina (oppioide) o la ketorolac trometamina (non oppioide) o sfruttando l'aspettativa e il condizionamento associati dal quale è emerso che quando si ricorreva al solo condizionamento utilizzando la morfina, o il condizionamento con la morfina in aggiunta all'aspettativa, il naloxone era capace di contrastare le risposte al placebo. Quando si procedeva al condizionamento con il ketorolac in combinazione con la componente dell'aspettativa, il naloxone ha bloccato l'effetto placebo solo in parte, mentre il solo condizionamento con il farmaco non oppioide non era sufficiente affinché il naloxone impedisse le risposte placebo. Si può concludere affermando che le risposte placebo generate dalla sola componente cognitiva (aspettativa), sono regolate da meccanismi oppioidi endogeni mentre per quanto riguarda le risposte placebo in seguito al condizionamento, queste sono mediate da meccanismi differenti (recettori oppioidi o non oppioidi) a seconda del farmaco utilizzato (morfina o ketorolac).

Studi successivi hanno dimostrato il ruolo degli endocannabinoidi nella modulazione dell'effetto placebo quando non sono coinvolti i meccanismi oppioidi. In particolare, uno studio (Benedetti et al., 2011) ha indagato le conseguenze del rimonabant, un antagonista del recettore cannabinoidi CB1. I soggetti sono stati suddivisi in gruppi e sottoposti a procedure di condizionamento al fine di valutare gli effetti del rimonabant a seconda che il condizionamento avvenisse utilizzando la morfina o il ketorolac. Dai risultati è emerso che in seguito al condizionamento con la morfina (oppioide), la somministrazione di rimonabant non ha prodotto nessun effetto sulla risposta analgesica placebo. Al contrario, somministrando il rimonabant nella condizione di condizionamento con il ketorolac (non oppioide), si è verificato un notevole blocco della risposta analgesica placebo. Di conseguenza, gli effetti placebo nell'ambito del dolore derivate dal condizionamento con un farmaco non oppioide sottolineano il ruolo dei recettori cannabinoidi CB1, i quali si trovano in particolare a livello dello striato che ricopre una funzione fondamentale nel fenomeno placebo.

L'importanza dei sistemi oppioidi e cannabinoidi è stata dimostrata in un altro studio che ha illustrato come modificando la valenza dell'esperienza dolorifica in positivo, si è verificata la co-attivazione di questi due sistemi i quali, hanno determinato livelli di sopportazione al dolore più elevati (Benedetti et al., 2013). Nello specifico, i soggetti sottoposti all'esperimento avevano come compito quello di resistere al dolore ischemico applicato al braccio il massimo del tempo possibile. Il campione è stato suddiviso in due

gruppi, i quali ricevevano delle informazioni differenti: al primo è stata comunicata la natura ostile del compito, al secondo è stato detto che l'ischemia conferiva più forza ai muscoli. Dai risultati è emerso che il secondo gruppo mostrava una maggiore tolleranza al dolore che era significativamente più alta rispetto a quella del primo gruppo. Inoltre, questo risultato veniva ostacolato in parte dal naltrexone (antagonista oppioide) da solo e dal rimonabant (antagonista cannabinoide) da solo mentre, utilizzando gli antagonisti combinati insieme, si assisteva ad un blocco completo della maggiore sopportazione del dolore. Pertanto, sapere di sperimentare del dolore associato a imminenti benefici, permette di vivere un'esperienza dolorifica più positiva tramite il reclutamento dei sistemi oppioidi e cannabinoidi.

Intervenendo sui recettori della colecistochina, si può incrementare l'effetto analgesico placebo (Benedetti e Amanzio, 1997).

Infatti, somministrare la proglumide, farmaco antagonista della colecistochina, potenzia le risposte analgesiche al placebo e sembra giocare un ruolo nella sospensione dell'iperalgia nocebo.

Uno studio (Benedetti et al., 1997) ha coinvolto dei soggetti che provavano del dolore trascurabile in seguito ad un intervento e, nei quali è stata indotta una risposta nocebo tramite l'iniezione di soluzione salina che è stata presentata ai soggetti come una sostanza capace di intensificare l'entità del dolore. Effettivamente i pazienti, in seguito a questa somministrazione, affermavano di provare maggiore dolore rispetto al momento precedente all'iniezione. Se però in combinazione alla soluzione salina, veniva somministrato il proglumide, la risposta nocebo veniva arrestata. Inoltre, se in seguito veniva somministrato il naloxone, quest'ultimo non era capace di ripristinare la condizione di iperalgesia nocebo. Quindi, la colecistochina potenzia l'esperienza dolorifica e il proglumide contrasta l'effetto nocebo agendo su sistemi non oppioidi.

È stato condotto uno studio sull'iperalgia nocebo (Benedetti et al., 2006) che ha coinvolto 49 soggetti sani, ai quali è stato presentato un modulo di consenso informato che esplicava l'iter sperimentale circa l'utilizzo di più farmaci. Dopo aver sottoposto ogni partecipante ad un esame clinico completo per escludere delle patologie importanti, sono stati selezionati solamente quei soggetti all'interno di un intervallo fissato a priori di concentrazioni plasmatiche ormonali limitando così la variabilità: una concentrazione plasmatica di ACTH tra 14 e 30 pg/ml e una concentrazione di cortisolo tra 90 µg/L e 130 µg/L. I volontari sono stati randomizzati in quattro gruppi ed è stato indotto loro del dolore sperimentalmente con la tecnica del laccio emostatico. La banda di Esmarch, utilizzata per drenare il sangue venoso, è stata mantenuta intorno all'avambraccio; dopodiché i soggetti

hanno iniziato a stringere un esercizio a molla a mano per dodici volte provocando così dolore ischemico che aumentava velocemente nel tempo diventando insopportabile per una durata complessiva del dolore di dieci minuti. Simultaneamente ai volontari veniva richiesta una valutazione relativa all'intensità del dolore provato tramite una scala numerica che andava da 0 (nessun dolore) a 10 (dolore insopportabile) per ogni minuto della durata complessiva.

Tutti i gruppi sono stati testati due volte con un intervallo di 4 d tra le due prove: al primo gruppo è stato applicato il laccio emostatico senza ricevere nessun trattamento. I soggetti del secondo gruppo, che nel primo test non hanno ricevuto nessun trattamento, durante il secondo test sono stati sottoposti a una procedura nocebo, la quale prevedeva la somministrazione di una pillola, contenente talco, 5 minuti prima del laccio emostatico insieme a delle informazioni verbali che spiegavano ai soggetti che si trattava di un efficace vasocostrittore che incrementava l'ischemia dovuta al laccio emostatico portando di conseguenza ad un rapido incremento del dolore inducendo nei soggetti l'aspettativa di un potente effetto iperalgesico. I soggetti venivano inoltre informati della possibilità di rinunciare all'esperimento in qualsiasi momento. Il terzo e il quarto gruppo hanno ricevuto rispettivamente un pretrattamento con diazepam e proglumide, mezz'ora prima del laccio emostatico, seguito da una procedura nocebo.

Le concentrazioni plasmatiche di ACTH e cortisolo sono state esaminate prima del laccio emostatico e trascorsi i primi 5 e 10 minuti durante il test del laccio.

Dai risultati non è emersa alcuna differenza nei diversi gruppi per sesso, età, peso e concentrazioni plasmatiche basali di ACTH e cortisolo.

Nel gruppo senza trattamento, il dolore è aumentato nel tempo insieme ad incrementi nelle concentrazioni plasmatiche sia di ACTH che di cortisolo. Non sono emerse diversità tra i due test per tutte le misure indagate (ACTH, cortisolo e valutazione del dolore) dunque, le condizioni sperimentali erano stabili nei due test.

Nel secondo gruppo, le aspettative negative indotte nei soggetti hanno prodotto, in entrambi i test, un importante incremento della valutazione soggettiva del dolore e una maggiore attivazione dell'asse HPA come dimostra l'aumento delle concentrazioni plasmatiche indagate. Tuttavia, la condizione di nocebo nella seconda prova ha registrato punteggi più elevati rispetto alla prima per tutte le misure prese in esame.

Nel terzo gruppo, il diazepam ha interrotto l'iperalgia dovuta al nocebo e l'iperattività indotta da nocebo dell'asse HPA. Non è emersa nessuna differenza tra la prima e la seconda prova, sia per le valutazioni del dolore che per le concentrazioni di ACTH e cortisolo.

Diversamente, il gruppo che ha ricevuto la proglumide vedeva interrotta solo l'iperalgia

da nocebo ma non aveva alcun effetto nella riduzione dell'iperattività dovuta al nocebo dell'asse HPA registrando un aumento significativo dei due ormoni in entrambe le prove.

2.2.2 Ruolo dell'aspettativa e dopamina

Come è già stato affermato, l'aspettativa è uno dei meccanismi chiave implicato nella genesi del fenomeno placebo; infatti, le credenze e le aspettative che il soggetto nutre in merito agli effetti del trattamento inciderà sull'efficacia terapeutica.

Benedetti e colleghi (1999) hanno dimostrato l'esistenza di un'attivazione somatotopica efficientemente organizzata dei sistemi endogeni oppioidi, dovuta ad aspettative specifiche di analgesia. Nello specifico, la ricerca ha indagato il sito in cui gli oppioidi vengono rilasciati dall'aspettativa la quale, può dare origine a una risposta più generica, condizionando la sensibilità dolorifica e reattività di tutto il corpo o viceversa, agire a un livello più locale generando risposte placebo mirate. Ai soggetti è stata iniettata la capsaicina in maniera simultanea nella parte dorsale della mano sinistra e destra, del piede sinistro e destro, la quale induce una sensazione di bruciore dolorosa. I partecipanti dovevano fornire un giudizio relativo all'entità dolorifica, in base alla parte del corpo stimolata. Dai risultati è emerso che quando veniva applicata la crema placebo esclusivamente sulla mano sinistra, si verificava un importante effetto placebo limitato a questa zona del corpo, infatti, le restanti parti del corpo non hanno subito alcuna influenza. Se però in seguito al trattamento placebo si iniettava del naloxone, quest'ultimo bloccava la risposta placebo sulla mano sinistra. Quando la crema placebo veniva applicata su due parti del corpo (mano destra e piede sinistro), si osservava un effetto placebo limitato a queste due zone; Se tuttavia, insieme alla stimolazione di queste zone si iniettava del naloxone, scomparivano le differenze rispetto alla storia naturale, segno che il naloxone ostacolava l'effetto placebo.

Uno studio (Zubieta et al., 2005) ha verificato se, in seguito alla somministrazione di una sostanza placebo associata ad aspettative di sollievo, questo poteva avere un impatto sulla neurotrasmissione endogena degli oppioidi. Attraverso la tomografia ad emissione di positroni (PET) e l'imaging molecolare e utilizzando un radiotracciante specifico per il recettore μ -oppioidi, si è potuta constatare una spiccata attivazione della trasmissione endogena degli oppioidi e dei recettori μ -oppioidi in diverse aree cerebrali tra cui il cingolato anteriore dorsale, la corteccia prefrontale mediale, la corteccia insulare destra, i gangli della base ventrale, bilateralmente (nucleo accumbens che si estende fino al pallido ventrale), talamo mediale, amigdala destra, corteccia temporale subamigdalare sinistra e grigio periacqueduttale. Pertanto, la somministrazione di un placebo con proprietà

calmanti associate, determina un'attivazione del sistema oppioide endogeno, responsabile dell'inibizione del dolore, agendo in maniera specifica sui recettori μ -oppioidi in concomitanza ad una attenuazione delle caratteristiche fisiche ed emotive legate al dolore sostenuto.

Bingel e colleghi (2011) hanno esplorato le conseguenze di una quantità fissa del potente remifentanil (agonista μ -oppiode) sulla stimolazione dolorifica termica di intensità costante valutato in tre condizioni sperimentali differenti: in assenza di aspettativa di analgesia, in presenza di un'aspettativa di un effetto analgesico positivo e con aspettativa di iperalgesia. Tramite la risonanza magnetica funzionale, è stata poi misurata l'attività cerebrale in funzione delle aspettative generate; da cui è emerso che, in condizioni di aspettativa positiva si osservava un miglioramento del beneficio analgesico, dovuto al remifentanil, che si accompagnava a una maggiore attività cerebrale del sistema endogeno deputato alla regolazione del dolore. Al contrario, nella condizione di aspettativa negativa, l'analgesia veniva abolita e si registrava una maggiore attività ippocampale.

Ricerche sostengono il ruolo del neurotrasmettitore della dopamina nell'analgesia placebo. In particolare, uno studio (Scott et al., 2008) ha dimostrato che, in un setting in cui i partecipanti venivano impegnati in un compito di resistenza al dolore, in condizioni di assenza e presenza di un placebo presentato come un potente analgesico, si verificava un'attivazione del sistema oppioide endogeno a livello della corteccia cingolata anteriore e orbitofrontale, insula, amigdala, nucleo accumbens e grigio periacqueduttale insieme a un'attivazione del sistema dopaminergico nei gangli della base ventrale, compreso il nucleo accumbens. Il coinvolgimento dei due neurotrasmettitori è stato associato all'efficacia prevista e percepita del trattamento placebo e ai giudizi più lievi riguardanti l'entità del dolore. Risposte placebo più forti si accompagnavano a una maggiore attivazione di entrambi i sistemi coinvolti che venivano invece inibiti durante le risposte nocebo.

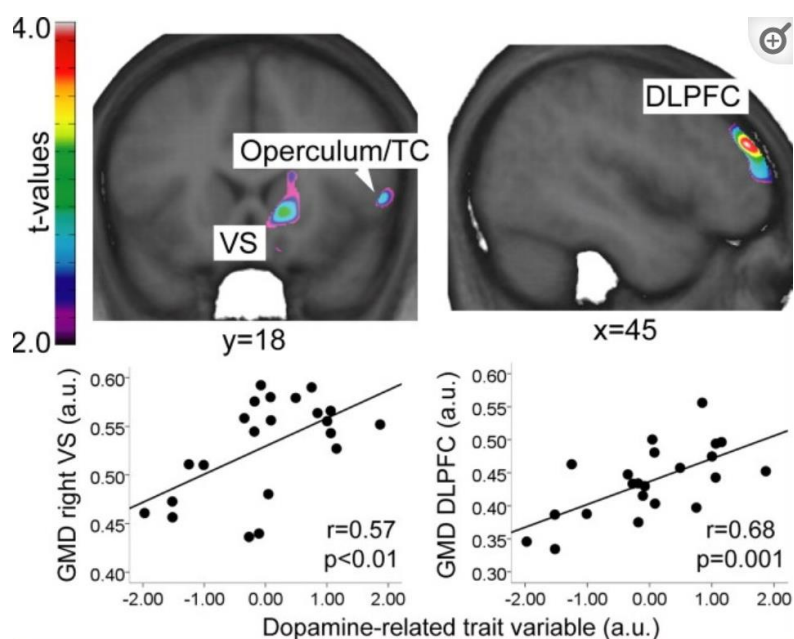
Wrobel e colleghi (2014) hanno indagato il ruolo funzionale del sistema dopaminergico nell'analgesia placebo su partecipanti sani, attraverso la somministrazione dell'antagonista dei recettori della dopamina (D2/D3) *aloperidolo*, tramite la risonanza magnetica funzionale. Dai risultati si evince che l'aloperidolo agiva riducendo notevolmente la correlazione tra l'attività dello striato dorsale e la risposta placebo individuale; tuttavia, dall'attività delle aree sensoriali e quelle implicate nella regolazione dolorifica, non è emerso alcun effetto sull'analgesia placebo a livello comportamentale o neurale. Pertanto, il ruolo della dopamina può non essere coinvolto in maniera causale nell'analgesia indotta da placebo, ma sembra essere associato ad aspetti legati all'analgesia placebo come

l'apprendimento della ricompensa.

Un altro studio (Skyt et al., 2018) ha esaminato se la neurotrasmissione di dopamina faciliti l'analgesia placebo nel dolore neuropatico. In seguito a un intervento chirurgico toracico, i pazienti sono stati esaminati durante un trattamento placebo che prevedeva somministrazioni in modalità aperta o nascosta dell'antidolorifico lidocaina e nessuna terapia. Al fine di indagare il ruolo della dopamina, i pazienti hanno ricevuto l'antagonista della dopamina aloperidolo e l'agonista levodopa/carbidopa. Dai risultati è emerso che né l'antagonista (aloperidolo) né l'agonista (L-dopa) influivano sull'entità del dolore neuropatico. Quindi, anche nell'ambito del dolore neuropatico cronico, la dopamina sembra essere legata ad aspetti connessi all'analgesia placebo come il desiderio e l'aspettativa.

Schweinhardt e colleghi (2009) hanno dimostrato che il livello di sollievo dal dolore determinato da un trattamento placebo è correlato con la materia grigia a livello dello striato ventrale e che esiste una correlazione tra i tratti di personalità associati alla dopamina (ricerca di novità, evitamento del danno, pulsione comportamentale, ricerca del divertimento e reattività alla ricompensa) e l'entità delle risposte analgesiche placebo. Oltretutto, è emerso che questi ultimi mostrano una correlazione con la materia grigia dello striato ventrale, DLPFC e opercolo/ corteccia temporale in accordo a ricerche precedenti che hanno evidenziato una correlazione di segno negativo tra la materia grigia a livello del nucleo caudato anteriore/ striato ventrale e l'anedonia.

Figura 5: Regioni cerebrali implicate nella correlazione tra la variabile relativa al tratto correlato alla dopamina e la densità della materia grigia (GMD). Nei grafici a dispersione vengono illustrate le relazioni tra la GMD e la variabile del tratto connesso alla dopamina. VS: striato ventrale; TC, corteccia temporale; DLPFC, corteccia prefrontale dorsolaterale;



Fonte: *The anatomy of the mesolimbic reward system: a link between personality and the placebo analgesic response.* Schweinhardt et al. (2009). doi: 10.1523/JNEUROSCI.5634-08.2009

2.2.3 Ciclossigenasi

Quando si assume una compressa di aspirina, questa va ad agire sull'enzima ciclossigenasi (COX) inibendolo che, come conseguenza, determinerà un'attenuazione del dolore. Mettendo a confronto gli effetti dell'aspirina con quelli del placebo, è stato dimostrato che quest'ultimo riproduce gli stessi effetti dell'aspirina, anche se in maniera meno forte (Benedetti, 2021).

Benedetti e colleghi (2014) hanno dimostrato che l'aspettativa negativa per il dolore relativo al mal di testa, ha determinato un incremento della via ciclossigenasi-prostaglandine, che ha causato un peggioramento dell'intensità del dolore. Nello specifico, si è utilizzato il modello della cefalea da ipossia ipobarica ad alta quota e i partecipanti sono stati suddivisi in due gruppi: il gruppo *nocebo*, che è venuto a conoscenza delle

informazioni negative tramite un solo individuo, il quale ha ricevuto la notizia della possibile insorgenza del mal di testa, e il gruppo *di controllo* che non ha avuto accesso a quest'informazione. I risultati mostrano che nel gruppo nocebo si è verificato un notevole incremento del mal di testa tra i partecipanti e delle prostaglandine salivari e trombossano rispetto al gruppo che fungeva da controllo, evidenziando quindi la correlazione tra le aspettative negative e l'attività cicloossigenasi. Di contro, in seguito alla somministrazione di un placebo, si è verificata un'inibizione della cicloossigenasi; pertanto, la cicloossigenasi può essere regolata con effetti opposti, a seconda che si tratti di una condizione placebo o nocebo.

2.3 Sistema di controllo discendente

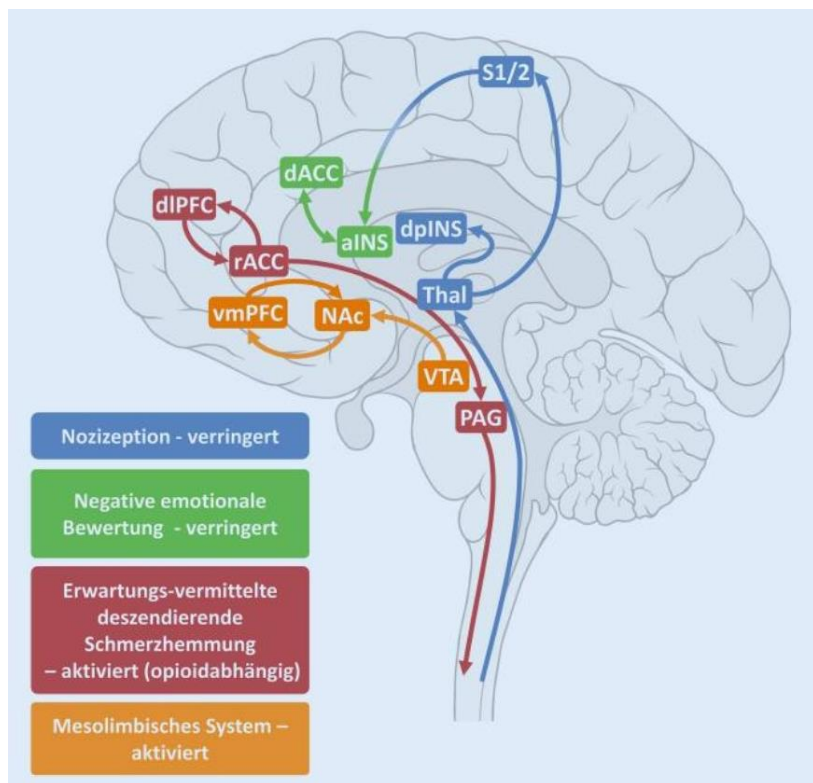
Tramite la risonanza magnetica funzionale (fMRI) si è osservato che, successivamente alla somministrazione di un placebo, si verificano delle riduzioni del segnale in quelle aree che sono abitualmente implicate nell'esperienza dolorifica quali il talamo, l'insula e la corteccia cingolata anteriore dorsale e un incremento dell'attività nella corteccia prefrontale dorsolaterale (dlPFC). Più forte è l'attivazione a livello prefrontale, maggiori sono i benefici di sollievo dal dolore derivante dal trattamento placebo (Wager et al., 2004). Price e colleghi (2007) hanno indagato se l'analgesia mediante placebo, nei pazienti con sindrome dell'intestino irritabile, fosse associata a una diminuzione del segnale in quelle regioni cerebrali attive durante l'esperienza dolorifica. I risultati dimostrano che quando i soggetti sono stati testati nella condizione placebo, si è registrata una notevole attenuazione del dolore e dell'attività neurale a livello del talamo, insula, corteccia cingolata anteriore e corteccie somatosensoriali.

La somministrazione di naloxone ha prodotto delle risposte significative a livello comportamentale e neuronale. Nello specifico, si è verificato un decremento degli effetti placebo e registrate importanti riduzioni relative alle regioni corticali implicate nella modulazione del dolore, prima fra tutte la parte rostrale della corteccia cingolata anteriore (rACC). Simili effetti sono stati trovati anche a livello del tronco encefalico, in quelle aree che costituiscono il sistema di controllo discendente come l'ipotalamo, il grigio periacqueduttale (PAG) e il midollo rostroventromediale (RVM). Il naloxone ha poi bloccato l'accoppiamento tra rACC e PAG, originato dall'analgesia placebo che da cui deriva l'attivazione di RVM (Eippert et al., 2009). Inoltre, anche a livello spinale è emerso che l'attività determinata dal dolore, è notevolmente ridotta in concomitanza di un trattamento placebo. Pertanto, l'inibizione a livello spinale sembra essere un importante meccanismo coinvolto nell'analgesia placebo (Eippert et al.2009).

Quindi, da questi e successivi studi è emerso che, oltre a una via ascendente, responsabile

della trasmissione dell'informazione di natura dolorifica ai centri superiori, la quale produce la percezione complessiva del dolore, è coinvolta, una via discendente inibitoria che parte dalla corteccia cerebrale e giunge fino al midollo spinale che va sotto il nome di “*sistema di controllo discendente*”.

Figura 6: Meccanismi cerebrali dell'analgesia placebo.



Fonte: *Neurobiological and neurochemical mechanisms of placebo analgesia*. Asan et al. (2022). doi: 10.1007/s00482-022-00630-4

Le aree coinvolte si trovano nella corteccia prefrontale e parietale tra cui la corteccia cingolata anteriore rostrale (rACC), la corteccia orbitofrontale (OrbC), la corteccia somatosensoriale primaria e secondaria. Sono poi coinvolte regioni sottocorticali quali talamo, ipotalamo e amigdala; tuttavia, gli effetti analgesici più importanti interessano le aree del tronco encefalico quali la sostanza grigia periacqueduttale, il tegmento ponto-mesencefalico dorsolaterale e il bulbo rostroventromediale nelle quali sono state individuate diverse tipologie di neuroni, in particolare le cellule ON e OFF, le quali sono presenti anche a livello spinale. Le prime sembrano promuovere la trasmissione del dolore, le seconde sembrano invece essere impegnate nel blocco della trasmissione dolorifica (Benedetti, 2021).

Di recente sono stati individuati i meccanismi che svolgono un ruolo cruciale nella

modulazione del dolore a livello del tronco dell'encefalo, nelle condizioni di analgesia placebo e iperalgesia nocebo.

Uno studio (Crawford et al., 2021) ha esaminato, sfruttando la risonanza magnetica funzionale (fMRI) ad altissimo campo, le differenze relative ai circuiti neuronali coinvolti a livello del tronco cerebrale nell'analgesia placebo e iperalgesia nocebo. I partecipanti sono stati sottoposti a tre sessioni che si sono svolte nell'arco di due giorni consecutivi: il primo giorno i soggetti sono stati sottoposti a una procedura di condizionamento articolata in due cicli, mentre il giorno successivo, hanno ricevuto la sessione di rinforzo e scansione MRI. Durante la prima sessione, sono stati applicati degli stimoli dolorosi sulla superficie volare degli avambracci destro e sinistro; al seguito dei quali, i soggetti hanno fornito un giudizio circa il dolore provato per mezzo di una scala analogica visiva (VAS) che andava da 0 (nessun dolore) a 100 (massimo dolore immaginabile).

I partecipanti sono stati informati dell'utilizzo di due creme al fine di studiare i loro effetti modulatori: una veniva presentata come un anestetico contenente lidocaina e l'altra veniva descritta come un iperalgesico a base di capsaicina. È stata poi presentata una terza crema contenente pura vaselina che fungeva da controllo. In verità, tutte le creme erano a base di vaselina ma differivano per il colore e la descrizione delle proprietà. Gli sperimentatori hanno sfruttato i giudizi ottenuti, per applicare tre stimoli che differivano per la temperatura: valutazione VAS 20-30 (bassa temperatura del dolore), valutazione 40-50 (moderata temperatura del dolore), valutazione VAS 60-70 (alta temperatura del dolore) nei diversi siti di crema durante il corso delle prime due sessioni, ad insaputa del soggetto. Le creme sono state applicate su tre quadrati contigui sulla parte volare dell'avambraccio destro dei partecipanti. La crema con la vaselina veniva applicata sempre nella parte centrale, le altre due erano controbilanciate tra i partecipanti affinché occupassero le zone distali o prossimali per limitare gli effetti di sensibilità. I soggetti sono stati indotti a credere che avrebbero ricevuto otto stimoli termici uguali di moderata entità. Prima della stimolazione, i partecipanti sono stati invitati a indicare la loro aspettativa sul dolore che avrebbero provato al fine di testare le credenze circa il buon funzionamento delle creme e in particolare, la loro efficacia antidolorifica.

Durante la sessione di condizionamento, è stata applicata, una temperatura lieve sulla zona centrale (crema con vaselina), una temperatura più bassa nel sito in cui veniva applicata la crema che i soggetti credevano con lidocaina, una temperatura più elevata nel sito in cui veniva applicata la crema presentata ai partecipanti con capsaicina. Le sessioni 2 (rinforzo) e 3 (test) sono state effettuate con i partecipanti all'interno della macchina MRI ricorrendo agli stessi stimoli con temperature basse, moderate ed elevate e alle creme nello stesso

ordine e posizione del giorno precedente sull'avambraccio volare sinistro dei partecipanti. Nel corso dell'ultima sessione, ogni partecipante è stato istruito a esprimere un'aspettativa media dell'entità del dolore prima della stimolazione e segnalare l'intensità del dolore sperimentata durante la scansione. È stata poi effettuata una classificazione dei partecipanti divisi tra responder e non responder per placebo e nocebo.

Per quanto riguarda le aspettative sulla modulazione del dolore precedenti alla scansione fMRI, tutti i gruppi credevano che le creme influenzassero l'intensità del dolore. Pertanto, sia i responder che i non responder al placebo pensavano che il dolore venisse alleviato nella zona di applicazione della crema contenente lidocaina rispetto alla zona in cui veniva applicata la crema con vaselina; alla stessa maniera, sia i responder che i non responder al nocebo credevano che l'entità del dolore aumentasse nel sito di applicazione della crema con capsaicina rispetto al controllo. Di contro, durante la fase di stimolazione, nella zona in cui veniva applicata la crema con lidocaina, i soggetti reattivi al placebo segnalavano un dolore di minore intensità rispetto alla zona relativa alla crema di controllo, mentre coloro che non reagivano al placebo affermavano un incremento dell'intensità del dolore. Coloro che erano reattivi al nocebo, hanno segnalato un aumento del dolore nel sito in cui veniva applicata la crema con capsaicina rispetto al controllo mentre i non responder nocebo non hanno riportato grandi variazioni nell'intensità del dolore.

Relativamente ai risultati fMRI, la risposta al placebo era correlata a variazioni di intensità del segnale in vari nuclei differenti del tronco encefalico. I soggetti che rientravano nel gruppo dei responder hanno registrato degli aumenti del segnale in relazione al placebo (un incremento nel sito "trattato" e un decremento nel sito di controllo), nella parte controlaterale all'avambraccio stimolato, nel vIPAG e nel midollo ventrolaterale rostrale (RVLM), e nella zona omolaterale all'avambraccio stimolato della substantia nigra (SN) e sulla linea mediana nel midollo ventromediale rostrale (RVM). L'intensità del segnale nel sottonucleo controlaterale reticularis dorsalis (SRD) ha subito un incremento nella zona in cui veniva somministrata la crema con lidocaina, ma è rimasta costante per la stimolazione del sito di controllo. Durante l'analgia placebo, inoltre, si è verificato un decremento del segnale nella zona che comprende il locus coeruleus (LC) nella parte controlaterale alla stimolazione nociva. Per il sito di controllo, coloro che non hanno reagito al placebo, hanno riportato incrementi del segnale bilaterale nel vIPAG, mentre per quanto riguarda la stimolazione del sito di applicazione della crema con lidocaina, era associata a un decremento del segnale nella RVM, nella RVLM controlaterale e nella SRD, nella SN bilateralmente e nell'area tegmentale ventrale (VTA).

È stata eseguita l'analisi di correlazione relativa alle differenze di cambiamento

dell'intensità del segnale tra le scansioni relative al controllo e alla lidocaina e il cambiamento medio dell'entità del dolore (capacità placebo) da cui si è osservato che all'aumentare della grandezza del placebo, le differenze di cambiamento del segnale erano più piccole nel dl/IPAG omolaterale, LC controlaterale e a livello del nucleo parabrachiale (PB) (correlazione negativa). Mentre, si è verificata una correlazione positiva tra capacità del placebo e cambiamenti del segnale a livello del SN omolaterale e controlaterale, nella RVM e nella SRD controlaterale.

Relativamente all'iperalgia da nocebo, nei soggetti classificati come responder, si sono registrate delle diminuzioni del segnale (capsaicina) e degli incrementi (vaselina), a livello dell'IPAG bilateralmente, nel SN controlateralmente all'avambraccio stimolato e nella linea mediana nella RVM. Invece, i soggetti non responder nella condizione di applicazione della crema con capsaicina hanno registrato degli incrementi dell'intensità del segnale nel IPAG controlaterale, bilateralmente in SN, RVM e VTA, LC omolaterale e nella regione del nucleo cuneiformis (NCF) mentre un decremento del segnale si è verificato nel PB omolaterale. L'analisi di correlazione ha evidenziato una correlazione positiva tra la capacità nocebo e la variazione del segnale tra il controllo e la capsaicina a livello del dl/IPAG e PB omolaterale all'avambraccio stimolato e nella parte bilaterale nel SN. Mentre è emersa una correlazione negativa con le variazioni dei segnali nella RVM e nella LC omolaterale.

Quindi, per confermare il coinvolgimento dell'asse PAG-RVM nella modulazione del dolore discendente, questo studio ha dimostrato il ruolo del midollo ventromediale rostrale e del grigio periacqueduttale che risultano correlate rispettivamente in maniera positiva e negativa per quanto riguarda la risposta placebo e viceversa per il fenomeno nocebo. Tuttavia, l'attività di queste aree si accompagna a quella di altre regioni quali il complesso parabrachiale, il locus ceruleus e la substantia nigra che svolgono un ruolo regolatorio nella percezione dolorifica.

2.4 Evidenze dell'analgia placebo in bambini e anziani

Poche ricerche hanno documentato l'esistenza dell'analgia placebo anche all'interno della fascia evolutiva.

Krummenacher e colleghi (2014) hanno dimostrato che in un paradigma che sfruttava stimoli termici dolorifici, la componente dell'aspettativa era in grado di produrre notevoli risposte analgesiche placebo anche nei bambini e queste risultavano superiori se confrontate con quelle degli adulti all'interno di un disegno che testava i soggetti sempre utilizzando dolore da calore. Inoltre, l'incremento della soglia causata dal placebo è risultata maggiore nelle femmine rispetto ai maschi.

Studi successivi si sono occupati di capire se esistono delle differenze relative all'entità degli effetti nell'analgia placebo nei bambini e negli adulti. Wrobel e colleghi (2015) hanno cercato di trovare una risposta a questo quesito, tramite un disegno che combinava il condizionamento classico con le aspettative, da cui si è osservato che anche nei bambini erano presenti risposte analgesiche scatenate dal placebo, che sembravano non differire dalle risposte degli adulti. Tuttavia, è emerso che l'impatto delle esperienze precedenti sull'esito del prossimo trattamento era più marcato nei bambini piuttosto che negli adulti a sostegno del fatto che i processi legati all'apprendimento sui risultati del trattamento influiscano maggiormente in questa fascia d'età.

Relativamente agli anziani, un pensiero generalmente condiviso riguarda il fatto che con il passare dell'età, la modulazione del dolore endogeno vada diminuendo. Uno studio (Wrobel et al., 2016) ha esaminato se l'analgia placebo, un'altra forma di modulazione dolorifica, vada attenuandosi con l'età. Confrontando un campione di soggetti adulti più giovani con un campione di soggetti anziani in un paradigma basato su una procedura di condizionamento classico e aspettativa, è emerso che la risposta analgesica placebo era sostanzialmente analoga tra i due gruppi; questo risultato suggerisce il possibile utilizzo di questo trattamento analgesico in alternativa ad altre procedure che comportano invece il ricorso a farmaci, evitando così numerosi effetti collaterali di diversa entità.

2.5 Differenze di genere

Esistono poche ricerche che hanno preso in esame la possibile esistenza di una differenza legata al genere nel fenomeno dell'analgia placebo.

Uno studio (Aslaksen et al., 2011) ha provato a rispondere a questo interrogativo sfruttando i potenziali evento correlati (ERP) in seguito all'applicazione di stimoli di calore dolorosi e dopo aver ricevuto un placebo. I risultati hanno mostrato che si è verificata una notevole riduzione della sgradevolezza e delle componenti N2 e P2 nella condizione placebo e non nella condizione di storia naturale; tuttavia, solo gli uomini hanno riportato risposte placebo relative all'entità del dolore e alla componente P2. Inoltre, è emerso che lo stress anticipatorio ha subito un importante declino in seguito alla somministrazione del placebo che è risultato, peraltro, fortemente correlato con la risposta analgesica placebo. Questa scoperta fa riflettere sul possibile ruolo dello stress ridotto sulla modulazione dell'analgia placebo, sebbene in questo studio, l'effetto fosse limitato ai soggetti di sesso maschile.

2.6 Dolore sociale

Uno studio (Koban et al., 2017) ha utilizzato la risonanza magnetica funzionale (fMRI) per esaminare gli effetti placebo riguardanti il dolore generato da un rifiuto romantico (dolore sociale) per poi metterli a confronto con le risposte placebo specifiche del dolore fisico. Tutti i soggetti reclutati, provenivano da una recente rottura della loro relazione romantica e sono stati sottoposti a prove riguardanti un compito di rifiuto sociale o un compito di dolore da calore in ordine controbilanciato prima e dopo un intervento placebo o di controllo. Il compito di rifiuto sociale prevedeva che in seguito alla presentazione di una foto dell'ex partner (*condizione ex-partner*) o di un amico (*condizione amico*) ogni partecipante doveva esprimere un giudizio sul suo stato tramite una scala Likert (da 1 = molto male a 5 = molto bene) Dopo ogni prova veniva presentato un compito di controllo visuospatiale per limitare possibili effetti di trascinamento. Il compito del dolore fisico seguiva una procedura parallela con il ricorso a uno stimolo termico doloroso o non doloroso applicato sull'avambraccio volare sinistro seguito da una valutazione relativo allo stato del partecipante e dal compito di controllo visuospatiale. In un secondo momento, i soggetti sono stati assegnati casualmente a un gruppo placebo o di controllo per poi essere sottoposti ad altri due cicli di ciascun compito. A tutti i partecipanti, è stato somministrato uno spray con all'interno della soluzione salina ma con suggerimenti verbali diversi per generare aspettative differenti: al gruppo placebo veniva comunicato che lo spray era un analgesico efficiente capace di attenuare anche il dolore emotivo e l'affetto negativo; il gruppo di controllo riceveva lo spray che era presentato come contenente soluzione salina che aveva lo scopo di migliorare la risoluzione delle immagini fMRI. Relativamente alle risposte comportamentali, in seguito al trattamento, si è verificata una riduzione del dolore sociale nel gruppo placebo, ma non in quello di controllo. L'effetto era limitato alla condizione ex partner. Analogamente, nella condizione di dolore somatico, il trattamento con placebo ha ridotto le valutazioni di influenza negativa durante il dolore da calore ma l'effetto era più lieve rispetto al dolore sociale.

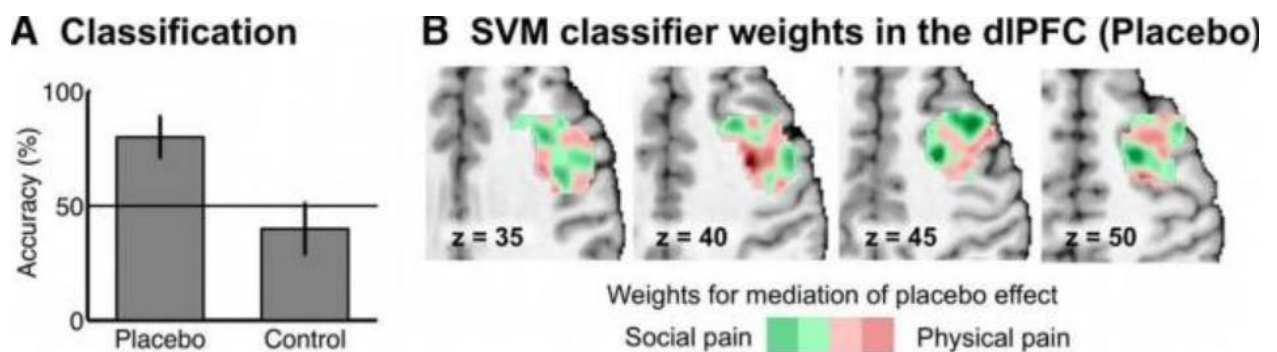
Guardando ai meccanismi cerebrali, nella condizione di dolore sociale, in seguito al trattamento, si è registrato un notevole incremento a livello del dlPFC destro nel gruppo placebo rispetto al gruppo di controllo. Inoltre, quest'attività è stata messa in correlazione con i giudizi più positivi nel gruppo placebo rispetto al gruppo di controllo suggerendo che il trattamento con placebo ha alterato la relazione funzionale tra l'attività ed esiti affettivi e che il contenuto delle rappresentazioni dlPFC attivate era maggiormente legato a un effetto positivo sotto placebo. Si sono poi registrate differenze di gruppo negli effetti di mediazione confermando un ruolo importante di quest'area nel mediare gli effetti del

trattamento sugli esiti comportamentali. Si sono registrate delle attivazioni anche nelle aree vmPFC/OFC/rACC sebbene questi effetti fossero più attenuati. È poi emersa una forte relazione positiva tra l'attività del PAG e affetto nel gruppo placebo ma una relazione di segno negativo tra la sua attività e affetto nel gruppo di controllo.

Analogamente al dolore sociale, l'attività del dlPFC destro era incrementata in seguito all'intervento nel gruppo placebo ma non nel gruppo di controllo. L'attività del dlPFC è stata correlata positivamente con un miglioramento dell'affetto quindi ad un'attenuazione del dolore nel gruppo placebo ma non in quello di controllo ed infine l'attività del dlPFC ha mediato gli effetti del trattamento sull'affetto nel gruppo placebo e non in quello di controllo. Questi effetti di mediazioni hanno riguardato anche un cluster nelle altre regioni indagate ad eccezione del PAG/ tronco cerebrale.

Procedendo al confronto tra le due tipologie di dolore è emerso che l'attività a livello del dlPFC destro ha mediato le risposte placebo sia per il dolore sociale che per quello fisico ma vi era una sovrapposizione debole dei cluster attivati. Infatti, allenando un classificatore SVM, al fine di differenziare i due modelli circa la mediazione nel dlPFC, quest'ultimo è stato in grado di identificare se le mappe degli effetti di mediazione dei singoli partecipanti fossero associate al dolore fisico o sociale con un'affidabilità dell'80% nella condizione placebo ma non in quella di controllo. Questo risultato di classificazione si è mantenuto stabile tra gli individui evidenziando che i modelli di mediazione dell'effetto placebo in questa regione sono preservati tra le persone all'interno di ciascuna modalità ma sono diversi tra le modalità.

Figura 7: Mediazione differenziata delle risposte placebo sul dolore fisico e sociale a livello della corteccia prefrontale dorsolaterale destra (dlPFC). Il classificatore SVM dell'attività dlPFC è stato in grado di distinguere se gli effetti di mediazione dei singoli soggetti fossero attribuibili al dolore fisico o sociale con un'accuratezza dell'80% nella condizione placebo ma non in quella di controllo (40%)



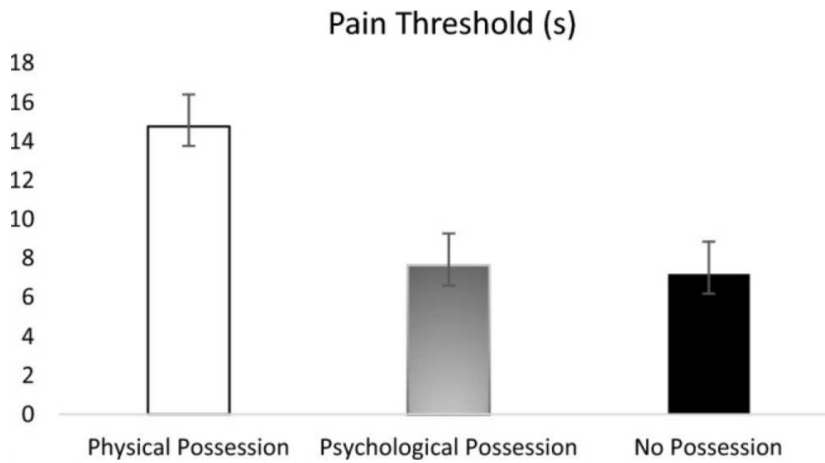
Fonte: *Frontal-Brainstem Pathways Mediating Placebo Effects on Social Rejection*. Koban et al. (2017). doi: 10.1523/JNEUROSCI.2658-16.2017

2.7 Possedere un placebo è sufficiente per indurre risposte analgesiche

Recenti ricerche hanno dimostrato che anche quando i partecipanti sono muniti di un placebo ma non è concesso il suo utilizzo, emergono risposte placebo migliori rispetto a chi invece ne è sprovvisto.

Uno studio (Yeung, 2022) ha indagato come l'aspettativa temporale, cioè ottenere dei benefici analgesici prima rispetto a dopo, nelle forme di possesso analgesico fisico (analgesico placebo tangibile) e psicologico (coupon da riscattare per un analgesico placebo) vada a influire sugli esiti del dolore. Le due forme di possesso differiscono perché mentre in un caso si ha l'acquisizione rapida dell'effetto del trattamento, nell'altro invece l'acquisizione è ritardata. È stata inclusa anche una condizione di controllo dove i partecipanti non hanno avuto accesso a nessun analgesico. In questo caso il placebo era rappresentato da una fiala di olio essenziale noto per le sue potenti capacità analgesiche attraverso l'inalazione, sebbene in realtà si trattasse di olio di oliva. Le risposte fisiche oggettive al dolore riguardavano la soglia del dolore e la tolleranza al dolore, mentre le risposte psicologiche soggettive sono state misurate tramite dei giudizi riguardanti l'intensità, la gravità, la qualità e la sgradevolezza. I partecipanti, randomizzati alle tre condizioni, sono stati sottoposti a un test pressorio a freddo (CPT) che consisteva nell'immersione della loro mano non dominante all'interno di un contenitore che conteneva acqua a temperatura ambiente per un tempo di 60 secondi al fine di standardizzare la temperatura di partenza della pelle tra i partecipanti. In seguito, la stessa mano è stata immersa nell'acqua fredda senza ricevere informazioni sulla temperatura dell'acqua. Dai risultati è emerso che, per quanto riguarda le misure del dolore di base non si sono registrate delle differenze nelle tre condizioni di possesso. Per le risposte fisiche oggettive si è osservato che, relativamente alla soglia dolorifica, i soggetti che appartenevano alla condizione di possesso fisico dell'olio analgesico, hanno impiegato molto più tempo a comunicare la loro consapevolezza circa la sensazione di dolore rispetto ai partecipanti delle altre due condizioni, mentre i soggetti della condizione di possesso psicologico e di non possesso non hanno presentato differenze tra di loro.

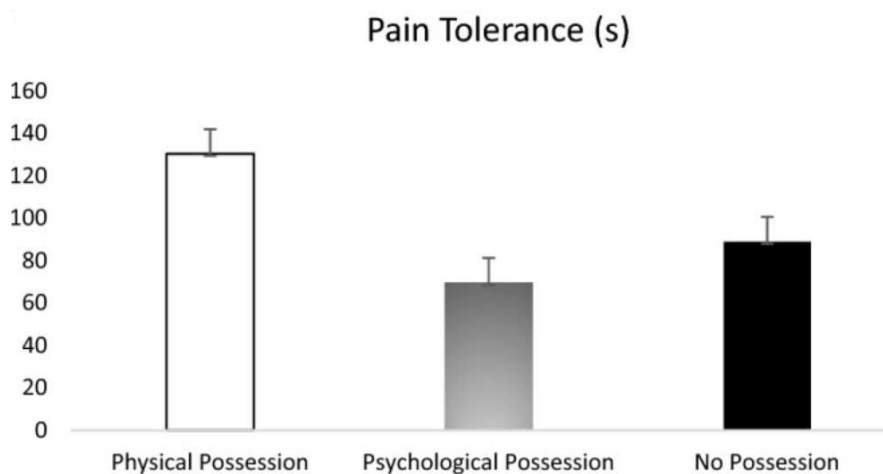
Figura 8: La condizione di possesso ha modulato la soglia del dolore. I soggetti appartenenti al gruppo di possesso fisico hanno provato una sensazione del dolore iniziale ritardata rispetto ai soggetti del gruppo possesso psicologico e del gruppo di non possesso.



Fonte: *Temporal expectancy induced by the mere possession of a placebo analgesic affects placebo analgesia: preliminary findings from a randomized controlled trial.* Yeung (2022). doi: 10.1038/s41598-022-05537-9

Riguardo alla tolleranza dolorifica, i soggetti appartenenti alla condizione di possesso fisico sono riusciti a sopportare più a lungo il dolore, in modo significativo rispetto alle altre due condizioni. Anche per questa misura, non si è verificata alcuna differenza tra le condizioni di possesso psicologico e di non possesso.

Figura 9: La condizione di possesso ha modulato la tolleranza dolorifica. I soggetti del gruppo di possesso fisico hanno manifestato una tolleranza dolorifica più lunga rispetto ai soggetti del gruppo di possesso psicologico e del gruppo di non possesso.



Fonte: *Temporal expectancy induced by the mere possession of a placebo analgesic affects placebo analgesia: preliminary findings from a randomized controlled trial.* Yeung (2022). doi: 10.1038/s41598-022-05537-9

I partecipanti sono stati liberi di levare la mano dall'acqua quando lo desideravano; a tale riguardo, è stata condotta un'altra analisi da cui è emerso che i soggetti che appartenevano alla condizione di possesso fisico hanno mostrato una probabilità più elevata di lasciare la mano a contatto con l'acqua fredda in maniera persistente rispetto a coloro che appartenevano alle altre due condizioni, mentre non si sono verificate delle differenze importanti tra le condizioni di possesso psicologico e di non possesso.

Per quanto concerne le misure soggettive auto-risportate, non si è verificato nessun effetto principale significativo della condizione di possesso su nessuna di queste misure prese in esame (intensità, gravità, qualità e sgradevolezza del dolore).

La marcata differenza tra la condizione di possesso fisico e psicologico può essere spiegata dal fatto che l'aspettativa temporale di ricevere una ricompensa immediata faciliti l'analgesia placebo; infatti, nonostante entrambe le condizioni prevedevano la medesima ricompensa, nel primo caso quest'ultima viene percepita come più immediata in quanto il suo accesso è istantaneo. Di contro, i soggetti della condizione di possesso psicologico hanno accesso alla ricompensa ma in modo tardivo perché riscattare un coupon richiede più tempo.

2.8 Realtà virtuale e analgesia placebo

Un recente studio (Ho et al., 2022) ha indagato il fenomeno dell'analgesia placebo nell'ambito della realtà virtuale, con lo scopo di capire se attraverso un placebo virtuale si possono indurre risposte analgesiche, anche su corpi virtuali. Si sono poi paragonati i risultati analgesici dei placebo virtuali open-label, quindi senza inganno con un placebo nascosto fondato sulla componente dell'inganno. Il principio alla base della ricerca prevedeva che successivamente alla somministrazione di un placebo, in questo caso un guanto dalle proprietà protettive-termiche capace di intervenire sulla sensazione dolorifica, questo avrebbe generato un'attenuazione del dolore nel gruppo con aspettativa di analgesia ma non in quello che fungeva da controllo, in tutti i contesti presi in esame ma con un effetto maggiore nella condizione in cui si è utilizzato un placebo fisico su un corpo fisico (PR), con un effetto moderato nella condizione con corpo fisico ma placebo virtuale (AR) e infine la condizione con corpo e placebo virtuale con gli effetti più deboli (VR) per via del minor grado di incarnazione, basato sull'idea che livelli di incarnazione più robusti determinano effetti placebo più intensi.

In seguito alla suddivisione dei partecipanti nei due gruppi (con aspettativa di analgesia e aspettative di controllo), si è proceduto alla somministrazione di tre stimoli così da ottenere una misurazione iniziale della soglia del dolore iniziale. Ogni setting comportava una

successione di tre stimolazioni al fine di quantificare la soglia dolorifica prima e in seguito all'intervento. I soggetti dovevano premere un tasto di stop nel momento in cui percepivano il passaggio dello stimolo da "molto caldo" a "doloroso". Inoltre, ricevevano quattro stimolazioni dolorifiche prima e dopo l'intervento per stimare l'intensità e la sgradevolezza del dolore attraverso una scala analogica visiva. Successivamente, si procedeva alla compilazione di un questionario per valutare il senso di embodiment sperimentato nelle sessioni di realtà virtuale e aumentata. Al fine di far credere ai partecipanti la natura efficace del guanto, è stato sufficiente ridurre la temperatura della stimolazione a loro insaputa.

I risultati hanno mostrato un incremento della soglia dolorifica in entrambi i gruppi tra il pre e il post-intervento sebbene coloro che appartenevano alla condizione di aspettativa analgesica hanno ottenuto delle soglie molto più elevate rispetto a chi apparteneva alla condizione di controllo; tuttavia, non sono emerse delle differenze tra corpo e placebo fisico (PR), corpo fisico e placebo virtuale (AR) e corpo e placebo virtuale (VR), quindi l'effetto del setting non è risultato significativo. Gli stessi risultati si possono estendere alle misure dell'intensità e della sgradevolezza del dolore che hanno registrato delle significative diminuzioni nella condizione di aspettativa di analgesia rispetto alla condizione di aspettativa di controllo senza alcun effetto del setting. Per quanto riguarda il confronto delle valutazioni riguardo il senso di incarnazione, si è verificata una differenza importante tra i due setting con i soggetti che si sentivano più incarnati nella condizione di realtà aumentata rispetto alla realtà virtuale sebbene gli effetti del placebo non siano stati modulati in maniera significativa dal livello di embodiment. Pertanto, questo studio dimostra il successo dell'analgesia placebo in forma virtuale e soprattutto il suo buon funzionamento anche quando applicato su corpi virtuali. Questi risultati possono rappresentare un punto di svolta per lo sviluppo di approcci innovativi non farmacologici e non invasivi che sfruttano la realtà virtuale incarnata come strumento per il trattamento del dolore.

2.9 Analgesia placebo e sonno

Dupont e colleghi (2009) hanno indagato il coinvolgimento del sonno nell'integrazione di nuove aspettative e la possibilità che questo incida sulla generazione di effetti placebo mediati dalle aspettative. I soggetti sono stati suddivisi in tre gruppi in cui gli stimoli dolorosi sono stati somministrati in più blocchi sperimentali (familiarizzazione, calibrazione, condizionamento e test placebo). Durante la fase di condizionamento, una successione di otto stimoli è stata applicata al sito di controllo e al sito placebo con la differenza che mentre nel primo caso il livello del dolore erogato era di moderata intensità,

nel secondo la temperatura è stata ridotta di qualche grado, ad insaputa dei partecipanti. Nel primo gruppo, la fase di condizionamento è iniziata alle 9 di sera, i soggetti si sono svegliati alle 7 del mattino e l'analgia placebo è stata testata alle 9 del mattino. Nel secondo gruppo, il condizionamento si è svolto alle 9 del mattino e l'analgia placebo è stata valutata alle 9 di sera; durante questo lasso di tempo, ai partecipanti si è raccomandato di non dormire. Il terzo gruppo seguiva un disegno sperimentale analogo al primo gruppo, con la differenza di un test di analgesia placebo anche prima di dormire, a una distanza di 30 minuti dopo il condizionamento. Tramite una scala analogica visiva, sono state poi registrate le valutazioni relative all'intensità e alla sgradevolezza del dolore attese, percepite immediatamente dopo aver completato il paradigma e a distanza ravvicinata. Dai risultati è emerso che tutti i partecipanti si aspettavano una riduzione dell'intensità e della sgradevolezza del dolore equiparabili. Il trattamento placebo (dolore concomitante) ha ridotto, senza effetti significativi o interazione tra i gruppi, l'intensità e le misure di sgradevolezza. Gli stessi risultati sono emersi per i giudizi relativi al dolore ricordato. Inoltre, il ritardo giornaliero tra la fase di condizionamento e la fase test non ha influenzato l'entità dell'analgia poiché confrontando gli effetti placebo nel terzo gruppo mezz'ora dopo il condizionamento (test 1) con quelli del secondo gruppo a distanza di dodici ore dal condizionamento, non si sono verificate delle differenze notevoli. Nonostante le risposte placebo siano state osservate sia nel primo che nel secondo gruppo, dall'analisi di correlazione si è dimostrato che l'effetto mediatore delle aspettative sull'analgia placebo era più marcato nel gruppo che dormiva (primo gruppo); infatti, mentre nel primo gruppo le aspettative prevedevano fino a quasi l'80% delle riduzioni di intensità del dolore, sia per il dolore concomitante che per quello ricordato, nel secondo gruppo il valore predittivo delle aspettative è sceso rispettivamente al 38 e 44%. Nel terzo gruppo, in seguito al primo test, effettuato a 30 minuti dal condizionamento, sono emerse comunque delle risposte analgesiche ma le aspettative erano associate solo al 24% delle riduzioni dell'intensità del dolore concomitante. Osservando gli esiti del secondo test del terzo gruppo si è registrata un'analgia di moderata entità sia per le misure del dolore concomitante e ricordato; ma le aspettative associate al placebo non hanno predetto in maniera significativa cambiamenti nel dolore concomitante e ricordato. Mettendo a confronto il primo e il terzo gruppo, si è visto che le correlazioni tra sollievo atteso e riduzioni dell'intensità e della sgradevolezza del dolore, erano molto diverse tra i due gruppi. Pertanto, l'aggiunta di un test immediatamente dopo il trattamento (prima di dormire) sembra ostacolare la creazione di effetti analgesici mediati dall'aspettativa al mattino seguente alterando la relazione tra le aspettative e le risposte analgesiche placebo.

Le registrazioni polisomnografiche tra i due gruppi notturni hanno messo in evidenza che i soggetti appartenenti al primo gruppo hanno trascorso una percentuale maggiore di sonno allo stadio 2 rispetto al terzo gruppo e una percentuale minore del loro tempo di sonno totale nella fase REM. Suddividendo i partecipanti in responder e non responder, si è osservato che solo chi ha mostrato una reazione al placebo nel primo gruppo, ha riportato una diminuzione significativa del tempo totale di sonno in fase REM. Correlando i punteggi di analgesia al mattino con la percentuale di sonno REM in tutti i soggetti, per ciascuno dei due gruppi notturni, è risultato che l'analgesia attesa, concomitante e ricordata era correlata in modo negativo con la proporzione di sonno REM e questo riguardava sia le valutazioni di intensità che quelle relative alla sgradevolezza del dolore. Sembra quindi che i partecipanti che hanno trascorso una proporzione minore del loro tempo di sonno totale nel sonno REM, si aspettassero, percepissero e ricordassero un maggior beneficio dal trattamento placebo eseguito la mattina successiva. Mentre il sonno REM nei soggetti del terzo gruppo era correlato in maniera positiva con l'analgesia attesa alla sera e al mattino ma le alterazioni nel sonno REM non erano correlati significativamente all'analgesia placebo concomitante o ricordata al mattino e solo in maniera sottile all'analgesia placebo concomitante misurata alla sera prima di dormire. Confrontando le correlazioni tra analgesia attesa al mattino e sonno REM nel primo e terzo gruppo, queste erano notevolmente differenti. Questo risultato suggerisce che la relazione che lega sonno REM, aspettative e analgesia placebo valutata al mattino, subisce l'influenza dalla esperienza trascorsa in precedenza (trattamento sera precedente).

In uno studio (Chouchou et al., 2015) è stata utilizzata la clonidina, un agonista del recettore adrenergico alfa-2 che agisce eliminando il sonno REM, al fine di testare la sua relazione con le aspettative di sollievo e la risposta al placebo. I soggetti reclutati per lo studio, sono stati suddivisi in due gruppi: uno sperimentale, a cui è stata somministrata la clonidina e uno di controllo che ha ricevuto la pillola di controllo. La procedura, analoga per i due gruppi, comportava la somministrazione degli stimoli in più blocchi sperimentali (familiarizzazione, calibrazione, condizionamento e test). Durante la procedura di condizionamento e placebo è stata utilizzata una crema inattiva sia nel sito placebo che in quello di controllo, la quale è stata descritta rispettivamente come un potente analgesico (sito trattato) e come del tutto inerte (sito di controllo). Seguiva poi una sequenza di otto stimoli ad entrambi i siti con la differenza che l'entità del dolore era moderato per il sito di controllo, mentre nel caso del sito placebo, era di una temperatura più bassa, ad insaputa dei partecipanti al fine di garantire un'analgesia efficace. Dopo aver ingerito la pillola (clonidina o controllo inattiva) e aver trascorso la notte, i soggetti sono stati svegliati alle

7 del giorno dopo e valutati dopo due ore al test di analgesia placebo che prevedeva l'applicazione di cinque stimoli termici su ciascun braccio. Le valutazioni del dolore atteso, concomitante e ricordato riguardavano l'intensità e la sgradevolezza che sono state misurate tramite una scala analogica visiva. Un dispositivo poligrafico è stato utilizzato per registrare i parametri legati al sonno. Le misure dell'intensità e della sgradevolezza relative al dolore atteso hanno mostrato che entrambi i gruppi si aspettavano un livello di analgesia equiparabile; difatti, l'intensità e la sgradevolezza del dolore attesa era moderata per il sito di controllo e bassa per il sito placebo. Relativamente al dolore concomitante invece, i partecipanti hanno espresso una minore intensità dolorifica nel sito placebo dopo REMSD se confrontati con i controlli (analgesia placebo più elevata dopo REMSD) e lo stesso vale per i giudizi relativi alla sgradevolezza. I partecipanti hanno anche affermato una intensità e una sgradevolezza del dolore ricordata inferiore dopo REMSD con un'analgesia superiore.

È stato inoltre osservato che il sonno REM ha mediato la relazione tra le aspettative di attenuazione dal dolore e l'analgesia placebo dove una durata inferiore del sonno REM determina una più ampia analgesia placebo correlata all'aspettativa.

Pare inoltre che i fenomeni placebo possano accadere anche durante il sonno. Laverdure-Dupont e colleghi (2018) hanno valutato se successivamente a un disegno di condizionamento con placebo effettuato prima di dormire, si verificasse un'attenuazione delle risposte alle stimolazioni dolorose applicate durante il sonno. Registrando i parametri relativi al sonno si è visto che i partecipanti valutati al mattino hanno registrato un dolore notturno inferiore insieme a minori disturbi associati al sonno e ansia se confrontati con la condizione di controllo. Non solo: il condizionamento al placebo ha determinato una percentuale minore dei risvegli corticali dovuti alle stimolazioni dolorose nella fase REM mentre si è verificato un incremento di questi ultimi nello stadio del sonno a onde lente.

3. EFFETTO PLACEBO NELLE DIVERSE PATOLOGIE

3.1 Il morbo di Parkinson

Il morbo di Parkinson è una patologia neurodegenerativa che interessa soprattutto il sistema motorio. In particolare, i sintomi principali sono il *tremore* che è massimo a riposo ma che diminuisce con il movimento, la *rigidità muscolare* e la *bradicinesia*. La causa è riconducibile a un decremento della dopamina a livello del corpo striato. Su questi pazienti si interviene farmacologicamente al fine di ripristinare i livelli di dopamina ma qualora il farmaco si dimostrasse inefficace, si ricorre all'intervento chirurgico che consiste nell'impianto di elettrodi a livello delle aree cerebrali adibite al controllo del movimento al fine di ostacolare i segnali che innescano i principali sintomi motori. In ambito neurologico, si sono verificati importanti effetti placebo in questi pazienti in cui gioca un ruolo determinante l'aspettativa e la neurotrasmissione dopaminergica: il beneficio del trattamento placebo si accompagna a un maggiore rilascio di dopamina nello striato (De la Fuente-Fernandez et al., 2001). In particolare, l'attivazione si verifica in due regioni: nella parte più dorsale, responsabile dei movimenti, che si associa ad un miglioramento della sintomatologia; e nella parte ventrale (o nucleo accumbens) in cui l'incremento della dopamina avviene in un momento precedente al beneficio clinico; quindi, nel momento in cui il paziente nutre delle speranze di miglioramento della sua situazione (Benedetti, 2021).

3.1.1 Ruolo dell'aspettativa

Lidstone e colleghi (2010) hanno esplorato il rilascio di dopamina dovuto al placebo in un paradigma in cui le aspettative dei pazienti parkinsoniani sono state manipolate tramite delle suggestioni verbali relative a una diversa probabilità di ottenere il farmaco levodopa sebbene in realtà venisse utilizzato un placebo. I risultati hanno mostrato che un'importante risposta dopaminergica si è verificata quando i pazienti credevano di avere una probabilità di almeno il 75% di ricevere il farmaco ma non quando le probabilità erano inferiori.

Uno studio (Benedetti et al., 2003) ha coinvolto un gruppo di pazienti con diagnosi di Parkinson, ai quali è stato impiantato un sistema di elettrodi a livello dei nuclei subtalamiici destro e sinistro. Sono state valutate le prestazioni motorie e, in particolare, la velocità relativa al movimento della mano destra poco prima e subito dopo aver ricevuto delle indicazioni verbali. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a tre condizioni sperimentali: nella prima condizione, lo stimolatore era acceso ma nessun suggerimento verbale veniva fornito

(condizione di non trattamento); nella seconda condizione, lo stimolatore era acceso ma i pazienti sono stati indotti a credere che fosse spento così da creare delle aspettative di peggioramento delle prestazioni (condizione nocebo); infine, nella terza condizione i soggetti sono stati informati di un incremento circa l'intensità dello stimolatore sebbene, in realtà questa si sia mantenuta costante; pertanto, i pazienti nutrivano delle grandi speranze di miglioramento (condizione placebo). Dai risultati è emerso che a seconda delle indicazioni verbali fornite, si generavano potenti effetti placebo o nocebo; difatti, quando i pazienti pensavano che lo stimolatore fosse spento, si registrava un declino delle prestazioni mentre in concomitanza di un finto aumento dell'intensità, si ottenevano fenomeni opposti.

Inoltre, osservando gli effetti relativi alla bradicinesia in seguito a stimolazioni aperte e nascoste, è stato dimostrato che quando l'intensità del trattamento viene ridotta rispetto ai parametri ottimali, davanti agli occhi del paziente, così che quest'ultimo ne sia consapevole, si verifica un maggiore decremento della velocità del movimento rispetto a quando lo stesso avviene in maniera nascosta. Di contro, l'incremento dell'intensità ai livelli ottimali, in maniera aperta, provoca un potenziamento della velocità che risulta essere maggiore rispetto a quando lo stesso avviene in maniera celata (Benedetti et al., 2004).

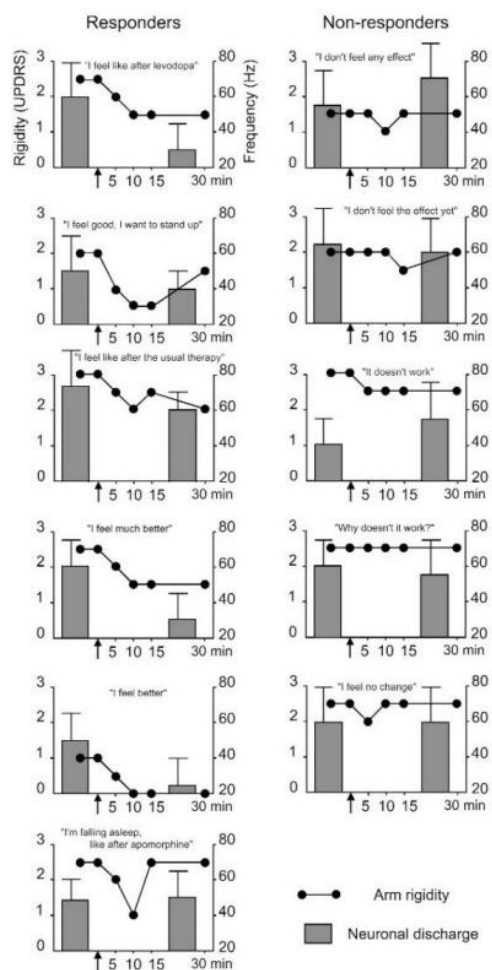
È noto che la stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico (STN-DBS) risulta molto efficace nel miglioramento dei movimenti prossimali piuttosto che distali. Tuttavia, un effetto collaterale spesso sperimentato dai pazienti riguarda un'alterazione della fluidità verbale. Una ricerca (Keitel et al., 2013) ha indagato il modo in cui le diverse aspettative circa il trattamento STN-DBS, agisce sulla *prestazione motoria* e la *fluidità verbale* in questa tipologia di pazienti in condizioni di assunzione e non assunzione di farmaci antiparkinsoniani. L'idea che le aspettative potessero modulare anche gli aspetti più cognitivi deriva da studi precedenti che documentano la simulazione da parte del placebo degli effetti collaterali specifici del trattamento reale. Il paradigma sperimentale comportava la partecipazione di ogni paziente ad un trattamento farmacologico durante la prima giornata (assunzione del farmaco antiparkinsoniano, MedON) e il giorno successivo in cui veniva sospeso il trattamento farmacologico per almeno 12 ore prima della stimolazione (MedOFF). In un momento precedente all'attivazione dello stimolatore, era prevista la fase di manipolazione delle aspettative relative all'effetto del trattamento. Nella condizione placebo, il paziente veniva informato dell'accensione dell'apparecchio utilizzando dei parametri che determineranno risultati efficaci sulla funzione motoria. Nella condizione nocebo, si faceva credere al paziente che i parametri dello stimolatore

fossero regolati in maniera da indurre un peggioramento della capacità motoria. Infine, nella condizione di controllo, veniva detto ai soggetti che le impostazioni dello stimolatore non avevano nessun impatto sui movimenti. In verità, l'intensità dello stimolatore è stata tenuta allo stesso livello per tutte le condizioni studiate, ad insaputa dei pazienti. Successivamente, sono state valutate le aspettative indotte relative alle conseguenze del trattamento mediante una scala di valutazione numerica che andava da +5 (aspettativa di miglioramento notevole della funzione motoria) a -5 (aspettativa di peggioramento della funzione motoria) passando per 0 (nessun cambiamento). Sono stati valutati i movimenti distali (tocco delle dita) e prossimali (diadococinesia) e la fluidità verbale per mezzo di quattro diversi test (test lessicale formale, test di categoria semantica, test di cambiamento di categoria lessicale formale e test di cambiamento di categoria semantica). I risultati hanno mostrato l'influenza delle aspettative sui movimenti prossimali ma non su quelli distali in MedOFF nella condizione placebo ma non in quella nocebo. Inoltre, le aspettative hanno determinato delle risposte cognitive nocebo; nello specifico, nella condizione placebo, relativamente al test lessicale formale, i pazienti hanno espresso un numero di parole inferiore rispetto alla condizione di controllo; segno che è avvenuto un apprendimento, in forma implicita, tra gli esiti della terapia e gli effetti collaterali associati. Il motivo per cui non si sono ottenuti effetti nocebo relativi alle funzioni motorie può essere dovuto al fatto che tipicamente il trattamento della stimolazione (STN-DBS) funziona abbastanza bene in tutti i pazienti così che questi ultimi nutrono delle grandi speranze a riguardo. Pertanto, pare più complesso indurre delle aspettative negative, a sostegno dell'importanza delle esperienze passate in questo tipo di fenomeni.

3.1.2 Ruolo dell'apprendimento

L'iperattività dei neuroni a livello del nucleo subtalamico spiega la rigidità muscolare di questa patologia. Benedetti e colleghi (2004) hanno condotto uno studio in cui è stata registrata l'attività di singole cellule nel STN dove, in seguito a una procedura di condizionamento con l'apomorfina, è stato fornito un placebo. In un momento precedente all'assunzione del placebo, è stata registrata l'attività di un gruppo di cellule prima di impiantare il primo elettrodo. Successivamente all'iniezione di soluzione salina insieme a indicazioni verbali (placebo), è stata registrata l'attività di un secondo gruppo di neuroni prima dell'impianto del secondo elettrodo. Dai risultati è emerso che i pazienti che hanno mostrato una risposta al placebo (ridotta rigidità) insieme a uno stato di benessere, hanno riportato anche un notevole decremento della scarica neurale rispetto al momento precedente alla soluzione salina.

Figura 10: Correlazione tra la rigidità (cerchi neri), scarica dei neuroni STN (barre) e stato di benessere soggettivo nei soggetti responder (a sinistra) e nei non responder (a destra). La freccia sull'asse delle x indica il momento della somministrazione del placebo. Dopo l'assunzione del placebo, si è verificato un decremento dell'attività cellulare nei soggetti responder ma non nei non responder. Il soggetto numero sei che ha risposto al placebo, non ha manifestato un decremento dell'attività neuronale, in quanto la registrazione a livello cellulare è stata rilevata dopo che la risposta al placebo era terminata.



Fonte: Placebo-responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus. Benedetti et al., (2004). doi: 10.1038/nn1250

Uno studio (Benedetti et al., 2016) ha esplorato il ruolo dell'apprendimento utilizzando la registrazione a livello di singoli neuroni nel morbo di Parkinson. Sono stati paragonati gli esiti di una prima somministrazione di placebo con quelli relativi alla stessa somministrazione a seguito di ripetuti condizionamenti con l'apomorfina. I pazienti sono stati suddivisi in sei gruppi. Il primo gruppo non ha ricevuto nessun trattamento (storia naturale) mentre il secondo gruppo ha ricevuto un trattamento placebo accompagnato da delle suggestioni verbali relative al miglioramento motorio, senza condizionamento con l'apomorfina. I restanti gruppi sono stati sottoposti a una fase di condizionamento ma differivano tra di loro per il numero di iniezioni di apomorfina (un'iniezione per il terzo gruppo, due per il quarto, tre per il quinto e quattro per il sesto). Sono stati presi in esame i sintomi e nello specifico, la rigidità muscolare del braccio. I risultati dimostrano la presenza di differenze notevoli relative al miglioramento della sintomatologia e alla velocità di attivazione delle cellule talamiche. In seguito alla prima stimolazione, non sono emersi dei miglioramenti circa la rigidità muscolare e cambiamenti a livello neurale; pertanto, le suggestioni verbali non sono state in grado, da sole, di generare risposte placebo. Mentre, un numero maggiore di iniezioni del farmaco è risultato correlato a maggiori incrementi dei benefici nella sintomatologia motoria e neuronale nonché alla sua durata. Dopo quattro fasi di condizionamento, il miglioramento motorio è stato paragonabile all'entità del miglioramento ottenuto con il farmaco attivo.

L'importanza dell'apprendimento è stata documentata anche da un'altra ricerca che ha utilizzato stimoli uditivi condizionati (Rätsep et al. 2016). In seguito a ripetute associazioni della stimolazione cerebrale profonda a livello subtalamico con uno stimolo sonoro, anche il semplice segnale proveniente da un telefono è stato in grado di produrre un miglioramento della rigidità muscolare.

3.2 Depressione

Anche in ambito psichiatrico, sono stati documentati notevoli fenomeni placebo. Nello specifico, la depressione ha ottenuto molti riscontri positivi; una condizione che, negli ultimi anni, sembra peraltro registrare un incremento di tali effetti.

Uno studio (Mayberg et al., 2002) ha sfruttato la tomografia ad emissione di positroni su pazienti con una diagnosi di depressione unipolare per valutare gli effetti cerebrali esclusivi e condivisi in seguito alla somministrazione di placebo o fluoxetina. Dai risultati è emersa una sovrapposizione dell'attivazione metabolica relativa al farmaco e al placebo: i pazienti che hanno mostrato una reattività al placebo hanno registrato incrementi relativi all'attività

metabolica a livello del cingolato prefrontale, anteriore, premotorio, parietale, parte posteriore dell'insula e del cingolato insieme a decrementi nel cingolato subgenuale, talamo e a nell'area paraippocampale sebbene, la risposta alla fluoxetina ha provocato alterazioni aggiuntive a livello del tronco encefalico, striato, parte anteriore dell'insula e ippocampo.

Uno studio (Peciña et al., 2015) ha indagato i meccanismi neurochimici implicati negli effetti placebo nel disturbo depressivo maggiore (MDD). La procedura sperimentale prevedeva due fasi distinte. Durante le prime due settimane (*prima fase*), i partecipanti sono stati suddivisi in due gruppi sottoposti alla stessa pillola placebo da assumere per via orale presentato in un caso come un potente antidepressivo ad azione rapida (placebo "attivo") o, viceversa come un controllo inerte (placebo "inattivo") a cui seguiva la prima scansione PET. Dopo aver sospeso le pillole per alcuni giorni, i soggetti destinati alla condizione di trattamento "attivo" durante la prima settimana, sono stati sottoposti alla condizione di trattamento "inattivo" e viceversa per gli altri partecipanti. Conclusa la seconda settimana, è stata condotta la seconda scansione PET. Inoltre, in seguito ed esclusivamente per la condizione di placebo "attivo", è stato somministrato un altro placebo "attivo" per via endovenosa, al fine di esaminare gli effetti placebo acuti. Successivamente alla somministrazione orale, sono stati misurati i sintomi della depressione (QIDS-SR16) mentre in seguito al trattamento endovenoso, sono stati presi in esame i giudizi relativi all'impressione della gravità dei pazienti (PIDS). Nella *seconda fase*, dalla durata di dieci settimane, i pazienti hanno assunto un antidepressivo. Prima dell'inizio del trattamento, a distanza di 2, 4, 8 e 10 settimane, sono stati valutati i sintomi depressivi (QIDS-SR16). Al termine del trattamento placebo "attivo", si è verificato un netto miglioramento della sintomatologia depressiva rispetto alla condizione di placebo "inerte". Il decremento dei sintomi è risultato correlato al rilascio di oppioidi in diverse regioni cerebrali implicate nella regolazione delle emozioni, dello stress e dell'umore: la parte subgenuale della corteccia cingolata rostrale, il nucleo accumbens, amigdala, linea mediana del talamo. Anche le valutazioni relative a un minor livello di gravità della sintomatologia (PIDS) sono state associate a un rilascio superiore di oppioidi nella zona subgenuale della corteccia cingolata rostrale e nell'amigdala. Il miglioramento dei sintomi, in seguito al trattamento con l'antidepressivo dopo dieci settimane, ha determinato l'incremento della neurotrasmissione μ -oppioidi nella stessa rete di aree attive durante il trattamento placebo "attivo". Inoltre, l'attivazione del sistema degli oppioidi generata dal placebo è risultata associata a una più forte risposta al farmaco antidepressivo (43% della varianza nella risposta all'antidepressivo; la risposta clinica soggettiva ha rappresentato il

46% della risposta al farmaco mentre le valutazioni cliniche insieme alla neurotrasmissione μ -oppioide hanno spiegato il 57% della varianza).

Gli stessi autori nel 2018 hanno condotto una ricerca che ha esplorato l'aspettativa relativa al miglioramento dell'umore e il suo rinforzo. A tal fine, i partecipanti sono stati informati di una pronta infusione di un antidepressivo ad azione rapida o della sua mancata somministrazione, mentre un neurofeedback fMRI finto, il quale segnalava un incremento o decremento dell'attività cerebrale a seconda della condizione, fungeva da rinforzo. I soggetti sono stati indotti a credere che l'attività incrementata rifletteva il buon funzionamento del farmaco ricevuto e che aveva, come conseguenza possibile, un miglioramento dell'umore; al contrario, la modulazione dell'attività al di sotto dello zero, in concomitanza della mancata infusione, poteva generare un peggioramento dell'umore. Dopo la fase di infusione, i partecipanti dovevano riferire un giudizio dell'umore atteso e provato tramite una scala Likert. I risultati hanno trovato che nella condizione di infusione del placebo, le aspettative dei pazienti circa il cambiamento dell'umore e il miglioramento dell'umore effettivo erano di gran lunga superiori rispetto alla condizione senza infusione. Anche in concomitanza di un tracciamento più elevato, indicato dal neurofeedback, i pazienti segnalavano un miglioramento dell'umore. A livello neurale, la maggiore attività rilevata dal neurofeedback ha generato una risposta metabolica della corteccia prefrontale laterale. Inoltre, in seguito alla somministrazione placebo si sono verificati incrementi dei livelli plasmatici di β endorfine che sono stati associati alle aspettative maggiori.

Questi risultati sono stati confermati da uno studio successivo (Peciña et al., 2021) basato ugualmente sulla manipolazione delle aspettative legate al placebo e sul rinforzo che analizza il miglioramento dell'umore atteso e sperimentato da parte dei pazienti; sebbene, gli effetti di modulazione delle aspettative e del rinforzo sui giudizi dell'umore, fossero minori sui soggetti con un più grave grado di depressione. Lo stesso studio, ha inoltre dimostrato che la somministrazione dell'antagonista naltrexone ha bloccato in parte gli effetti dell'aspettativa e del rinforzo sull'umore inibendo a livello neurale le risposte BOLD della corteccia orbitofrontale destra dovute al rinforzo.

Manipolando l'aspettativa di esito per mezzo di una maggiore probabilità di ricevere un trattamento attivo rispetto a uno finto (placebo), si è dimostrato che questo è legato a un decremento dell'attivazione dell'amigdala in concomitanza a espressioni facciali tristi rispetto a quelle neutre, in un compito in cui i partecipanti con disturbo depressivo maggiore dovevano valutare volti emotivi. Inoltre, la modulazione dell'attività dell'amigdala si è accompagnata a una più veloce attenuazione della sintomatologia

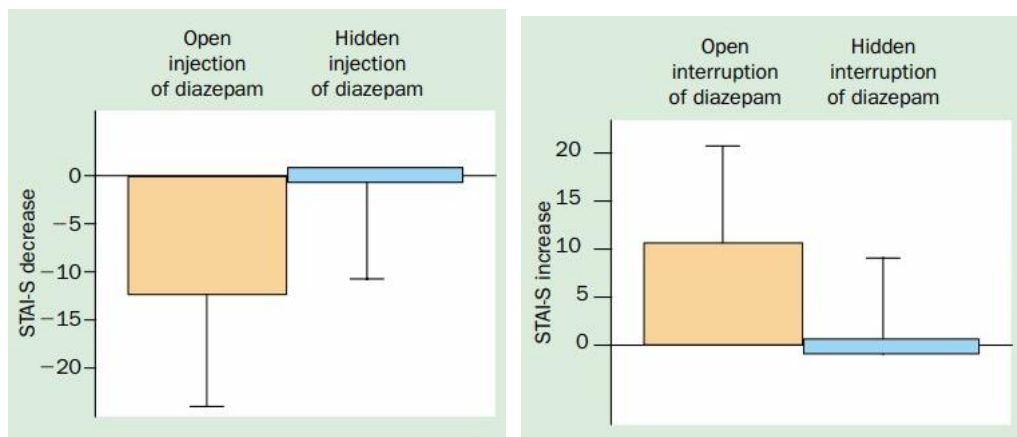
depressiva durante la procedura sperimentale (Zilcha-Mano et al., 2019).

3.3 L'ansia

È stato visto che confrontando una situazione in cui il medico somministra il diazepam apertamente, informando il paziente che si tratta di un potente ansiolitico che agisce nell'arco di poco tempo, con una situazione in cui è la macchina a somministrare in maniera nascosta la stessa dose del farmaco, ad insaputa del paziente, si verifica un'importante differenza tra le due condizioni già a distanza di poche ore: il gruppo che ha ricevuto la dose apertamente ha riportato minori livelli di ansia; di contro, nel gruppo in cui il diazepam è stato somministrato tramite un computer, questo si è rivelato totalmente inefficace. Nella condizione di sospensione del trattamento, quando questa è stata fatta apertamente, i livelli di ansia sono cresciuti notevolmente rispetto a quando la stessa è stata eseguita in maniera celata (Colloca et al., 2004).

Figura 11: A sinistra: Riduzione dell'ansia (STAI-S) dopo due ore dalla somministrazione di diazepam in modalità aperta e nascosta. L'iniezione nascosta non ha influenzato i livelli di ansia. A destra: Incremento dell'ansia (STAI-S) dopo otto ore dall'interruzione di diazepam in modalità aperta e nascosta.

L'interruzione nascosta non ha prodotto conseguenze sull'ansia.



Fonte: Overt versus covert treatment for pain, anxiety and Parkinson's disease. Colloca et al. (2004). doi: 10.1016/S1474-4422(04)00908-1

L'ansia sociale è una condizione molto diffusa in cui si nutre disagio e paura in situazioni sociali per timore di venire giudicati ridicoli e incapaci dalle altre persone. È stato documentato che polimorfismi genetici della serotonina sono fondamentali affinché si verifichino fenomeni placebo nel disturbo di ansia sociale (SAD): i pazienti affetti da questo disturbo mostrano un'iperattivazione dell'amigdala rispetto ai soggetti di controllo

durante condizioni ansiose e stressanti. Inoltre, chi possiede l'allele corto del gene 5-HTTLPR rispetto agli omozigoti per l'allele lungo o l'allele T nel gene TPH2 G-703T rispetto agli omozigoti allelici G, mostra un'ulteriore attivazione agli stimoli negativi. È stata presa in esame l'associazione tra i polimorfismi 5-HTTLPR e TPH2 G-703T, la risposta dell'amigdala dovuta allo stress e il minor livello di ansia dovuto al placebo nei pazienti con SAD (Furmark et al., 2008). È stata misurata l'attività cerebrale tramite la tomografia ad emissione di positroni durante un discorso tenuto in pubblico relativo a una vacanza compiuta dal paziente, in una fase precedente e successiva a un trattamento farmacologico o placebo di diverse settimane. Dai risultati è emerso che solo chi ha mostrato una risposta al placebo ha registrato una minore attivazione della regione dell'amigdala. Tuttavia, l'attenuazione dell'attività riguardava esclusivamente i soggetti omozigoti per l'allele lungo del 5-HTTLPR e l'allele G del gene TPH2 G-703T.

Uno studio (Faria et al., 2012) ha indagato le affinità e le diversità relative all'attività neurale, in seguito alla somministrazione degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e del placebo, nei pazienti con SAD. Sfruttando la tomografia a emissione di positroni, è stato valutato il flusso sanguigno cerebrale regionale (rCBF) durante una prova in cui i soggetti sono stati invitati a tenere un discorso su una vacanza di fronte a un pubblico, prima e in seguito a diverse settimane di trattamento. La risposta al trattamento è stata esaminata mediante la *Clinical Global Impressions* (CGI-I). Ulteriori misure relative alla sintomatologia sono state la *Liebowitz Social Anxiety Scale* (LSAS) e lo *Spielberger State Anxiety Inventory* (STAI-S). I risultati hanno evidenziato che i pazienti che hanno risposto al trattamento SSRI e al trattamento placebo hanno ottenuto un netto miglioramento se confrontati rispettivamente con i non responder SSRI e i non responder placebo. Tuttavia, non sono emerse differenze di miglioramento clinico tra la risposta al trattamento antidepressivo e la risposta al trattamento placebo. Per quanto riguarda il rCBF, si è osservato un decremento dell'attivazione dell'amigdala tra il pre e il post trattamento in tutti i sottogruppi (compresi i non responder), sebbene solo i responder (SSRI e placebo) hanno registrato una minor attivazione a livello dell'amigdala basomediale/basolaterale sinistra e ventrolaterale destra; pertanto, queste regioni risultano associate all'attenuazione dell'ansia. Le alterazioni relative al flusso sanguigno cerebrale erano correlate con i punteggi delle altre scale (LSAS; STAI-S). Quindi, il trattamento ansiolitico agisce sugli stessi bersagli neurali indipendentemente dalla modalità utilizzata (tramite farmaco o per mezzo di aspetti cognitivi come l'aspettativa).

DISCUSSIONE

Questo lavoro ha preso in esame *l'effetto placebo* e il fenomeno opposto, *effetto nocebo*. Il placebo è nato quando di fronte alla rapida diffusione di alcune pratiche mediche, si verificò un atteggiamento diffidente verso tali trattamenti dovuto ai progressi in ambito scientifico e alla nascita di una nuova coscienza circa l'influenza da parte dei pazienti e delle figure mediche, ad alcuni elementi psicologici. Ben presto si stabilì l'esigenza di adottare dei metodi di studio rigorosi e scrupolosi che certificassero l'autentica efficacia delle diverse pratiche. Si introdusse quindi lo studio in doppio cieco basato sul raffronto tra un trattamento vero e uno finto, chiamato appunto placebo. L'espressione -in doppio cieco- si riferisce al fatto che nessuna delle figure coinvolte nello studio (né i soggetti dell'esperimento né i ricercatori) sanno quale trattamento viene somministrato a ciascun soggetto. Attualmente, il trial clinico in doppio cieco rappresenta il metodo di convalida di un trattamento farmacologico. Il termine placebo significa -piacerò-; difatti, anche nella pratica medica si fa ricorso al placebo per assecondare il paziente e indurlo in uno stato di calma. L'assunzione di sostanze placebo, sebbene prive di principi attivi, può determinare dei vantaggi nel soggetto a causa della forte valenza simbolica. Oltre all'azione farmacologica del farmaco assunto, il contesto psicosociale che funge da sfondo all'intervento terapeutico è costituito da un insieme di stimoli che rivestono un ruolo altrettanto significativo. Un ruolo determinante è svolto dai medici e infermieri i quali, attraverso le informazioni e il loro atteggiamento, possono influenzare lo stato di salute del paziente: è fondamentale che il medico mostri interesse e preoccupazione nei confronti del paziente così da ridurre i livelli di ansia di quest'ultimo. In questo modo si favorisce la formazione di aspettative positive, aspetto cruciale della diade medico-paziente. Di contro, quando la relazione è ricca di dubbi e scarso interesse, il paziente si crea delle aspettative negative che determinano una situazione di malessere generando, in questo modo, un peggioramento del quadro clinico. In questo caso, si parla di effetto nocebo, un fenomeno piuttosto diffuso dovuto anche al fatto che i pazienti spesso ottengono le informazioni non solo dalle figure mediche ma anche da altre fonti come altri pazienti, familiari, amici o ancora tramite i media e internet (Krishnamurthy et al., 2022).

Questi fenomeni sono riconducibili a due meccanismi chiave. Il primo è l'*apprendimento* e, più nello specifico, il condizionamento associativo, dove in seguito alla ripetuta somministrazione di un farmaco in combinazione a una compressa inerte, quest'ultima

presentata da sola, è in grado di simulare le azioni del farmaco. Il secondo sono le *aspettative*; specie in un contesto di malattia, quando si intraprende una terapia, le speranze relative alla sua efficacia sono fondamentali.

Sono state poi approfondite le condizioni che hanno prodotto i maggiori risultati; prima fra tutte il *dolore*. L'analgesia placebo si verifica quando, in seguito all'assunzione di una sostanza inerte, si ottiene un'attenuazione del dolore attribuibile ad aspetti psicosociali (Atlas, 2021). Gli stimoli che fungono da sfondo alla terapia inducono il rilascio di oppioidi endogeni, in particolare le endorfine. Inoltre, è stato dimostrato che somministrando del naloxone si produce un'inibizione della risposta analgesica nei soggetti responder, che riportano un incremento della sensazione dolorifica, ma non in quelli non responder (Levine et al., 1978; Benedetti et al., 2007). Altri studi sostengono che quando si esegue il condizionamento con la morfina il naloxone blocca la risposta placebo mentre, procedendo con il condizionamento mediante un farmaco non oppioide (ketorolac), il naloxone non è in grado di arrestare la risposta placebo (Amanzio e Benedetti, 1999). Se, tuttavia, si utilizza il farmaco rimonabant, questo ostacola la risposta al placebo se il condizionamento avviene tramite il ketorolac e non mediante morfina, dimostrando il coinvolgimento del sistema degli endocannabinoidi (Benedetti et al., 2011; 2013). Oltre al ruolo degli oppioidi e dei cannabinoidi, sembra essere coinvolto anche il sistema dopaminergico; infatti, in seguito all'assunzione di un placebo e in presenza di alte aspettative, si verifica un'attivazione di questo sistema a livello dei gangli della base, in particolare, nel nucleo accumbens (Scott et al., 2008).

È stato poi preso in esame il *morbo di Parkinson*, che dopo il dolore, rappresenta la seconda condizione che ha riscontrato maggior successo nell'ambito dell'effetto placebo. Studi hanno dimostrato che a seconda delle suggestioni verbali fornite ai pazienti, si creano potenti effetti placebo o nocebo, anche quando l'intensità dello stimolatore è tenuta costante (Benedetti et al., 2003), agendo soprattutto sui movimenti prossimali. Il fatto che le aspettative negative non causino un peggioramento della sintomatologia è riconducibile al fatto che solitamente tutti i pazienti ottengono grandi benefici da questo tipo di trattamento, segno che anche l'esperienza pregressa incide sui risultati (Keitel et al., 2013). Inoltre, è stato dimostrato che l'esperienza pregressa e l'apprendimento sono associati a risposte placebo robuste che inducono un notevole miglioramento della sintomatologia (Benedetti et al., 2016).

Infine, l'altro campo esaminato è la *depressione*. Tramite la PET è stato possibile osservare che somministrando placebo o fluoxetina si registra un'estesa sovrapposizione dell'attivazione metabolica (Mayberg et al., 2002). In seguito alla somministrazione di un

placebo, si verifica un miglioramento della sintomatologia che è associato al rilascio di oppioidi nelle aree deputate alla regolazione delle emozioni, dello stress e dell'umore. Inoltre, se in seguito alla somministrazione di un placebo si assume un farmaco antidepressivo, l'attivazione del sistema oppioide dovuta al placebo correla positivamente con la risposta al farmaco antidepressivo (Peciña et al., 2015). Utilizzando un rinforzo questo determina una risposta metabolica della corteccia prefrontale laterale (Peciña et al., 2018). Inoltre, intervenendo con l'antagonista naltrexone si verifica un'inibizione parziale degli effetti dell'aspettativa e del rinforzo sull'umore (Peciña et al., 2021).

Questi studi, nel complesso evidenziano che gli effetti placebo e nocebo rappresentano eventi reali e altamente significativi segno che, quello che accade nella nostra mente, determina importanti reazioni anche nel nostro organismo. Sebbene l'argomento abbia suscitato forte interesse, soprattutto negli ultimi anni, le questioni etiche relative al suo utilizzo, restano ancora aperte sia nell'ambito della ricerca clinica ma soprattutto nella pratica medica. Tuttavia, di fronte alle forti evidenze del suo reale funzionamento, è auspicabile promuovere l'utilizzo del placebo, laddove ci sono le condizioni per farlo, attraverso modalità che non per forza si basano sull'inganno ma optando per procedure più trasparenti, lavorando per esempio sul contesto psicosociale e, in particolare sulla relazione tra il paziente e tutto il personale sanitario. A tale riguardo, è bene potenziare atteggiamenti empatici così che il medico possa sintonizzarsi con i pensieri e le emozioni del paziente e offrire a lui parole confortanti, capaci di alleviare le sue preoccupazioni e il suo stato ansioso. In questo modo, si promuove lo sviluppo di aspettative e speranze nei confronti della terapia, componenti fondamentali per la buona riuscita di quest'ultima. Un'altra procedura è quella che viene chiamata *-metaplacebo-* che consiste nello spiegare al paziente che riceverà un trattamento finto capace di innescare un rilascio di sostanze nel cervello che scatenano un'azione analgesica (Benedetti, 2021). Inoltre, il ricorso al placebo è auspicabile in tutte quelle condizioni che espongono il paziente all'assunzione di farmaci tossici: sfruttando procedure di condizionamento, è infatti possibile ridurre le dosi, tramite il sistema degli oppioidi endogeni. Future ricerche potrebbero approfondire questi aspetti sfruttando anche metodi innovativi come, ad esempio, la realtà virtuale che recentemente ha dimostrato riprodurre risposte analgesiche anche su corpi virtuali (Tian Ho et al., 2022). Sebbene questo lavoro si sia focalizzato sulle condizioni in cui sono stati documentati i maggiori risultati placebo, ci sono evidenze di questo fenomeno anche in altri ambiti che dovranno essere ulteriormente indagati. In ambito psichiatrico, oltre alla depressione, ci sono prove di effetti placebo anche nell'ansia; ad esempio, uno studio ha dimostrato che esistono delle varianti genetiche del neurotrasmettitore della serotonina che sono

indispensabili per ottenere una risposta al placebo nel disturbo di ansia sociale (Furmark et al., 2008). Ancora, l'aspettativa di avere accesso a sostanze quali alcol, nicotina o sostanze stupefacenti intensifica la risposta a questi farmaci potenziando l'esperienza edonica. Un altro aspetto rilevante riguarda la chirurgia; in passato, per il trattamento dell'angina pectoris, si interveniva chirurgicamente secondo una procedura in cui si legavano le arterie mammarie al fine di migliorare l'irrorazione sanguigna. Procedendo con un intervento placebo è stato dimostrato che questo replicava gli stessi risultati (Benedetti, 2021). Infine, recentemente è stato documentato l'effetto placebo in un compito di movimento diretto ad un bersaglio dove il compito dei partecipanti era quello di muovere nel modo più veloce e preciso possibile il braccio verso il target. I risultati hanno mostrato che il tempo di movimento si è ridotto notevolmente nella condizione placebo rispetto alla condizione di controllo (Fiorio et al., 2022). Questo studio costituisce la prova che l'utilizzo del placebo può essere sfruttato anche per la realizzazione delle nostre attività quotidiane aiutandoci a svolgere le diverse pratiche in maniera rapida ed efficiente.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- Adler H. M. (2007). Toward a biopsychosocial understanding of the patient-physician relationship: an emerging dialogue. *Journal of general internal medicine*, 22(2), 280–285. <https://doi.org/10.1007/s11606-006-0037-8>
- Amanzio, M., & Benedetti, F. (1999). Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 19(1), 484–494. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-01-00484.1999>
- Armando, D. (2005). Il magnetismo animale tra scienza, politica e religione. Nuove fonti e ipotesi di ricerca. *Laboratorio dell'ISPF*, 10-30.
- Asai, A., & Kadooka, Y. (2013). Reexamination of the ethics of placebo use in clinical practice. *Bioethics*, 27(4), 186–193. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8519.2011.01943.x>
- Asan, L., Bingel, U., & Kunkel, A. (2022). Neurobiologische und neurochemische Mechanismen der Placeboanalgesie [Neurobiological and neurochemical mechanisms of placebo analgesia]. *Schmerz (Berlin, Germany)*, 36(3), 205–212. <https://doi.org/10.1007/s00482-022-00630-4>
- Aslaksen, P. M., Bystad, M., Vambheim, S. M., & Flaten, M. A. (2011). Gender differences in placebo analgesia: event-related potentials and emotional modulation. *Psychosomatic medicine*, 73(2), 193–199. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3182080d73>
- Atlas L. Y. (2021). A social affective neuroscience lens on placebo analgesia. *Trends in cognitive sciences*, 25(11), 992–1005. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2021.07.016>
- Bellavite, P. (1990). Ricerca in omeopatia: Dati, problemi e prospettive. *Ann. Ist. Sup. Sanità*, 26, 179-187.
- Benedetti F. (2010). No prefrontal control, no placebo response. *Pain*, 148(3), 357–358. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.10.009>
- Benedetti F. (2013). Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship. *Physiological reviews*, 93(3), 1207–1246. <https://doi.org/10.1152/physrev.00043.2012>
- Benedetti, F. (2021) *L'effetto placebo. Breve viaggio tra mente e corpo*. Carocci editore.
- Benedetti, F., & Amanzio, M. (1997). The neurobiology of placebo analgesia: from endogenous opioids to cholecystokinin. *Progress in neurobiology*, 52(2), 109–125.

[https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(97\)00006-3](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(97)00006-3)

Benedetti, F., Amanzio, M., Baldi, S., Casadio, C., & Maggi, G. (1999). Inducing placebo respiratory depressant responses in humans via opioid receptors. *The European journal of neuroscience*, *11*(2), 625–631. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1999.00465.x>

Benedetti, F., Amanzio, M., Casadio, C., Oliaro, A., & Maggi, G. (1997). Blockade of nocebo hyperalgesia by the cholecystokinin antagonist proglumide. *Pain*, *71*(2), 135–140. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(97\)03346-0](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(97)03346-0)

Benedetti, F., Amanzio, M., Rosato, R., & Blanchard, C. (2011). Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nature medicine*, *17*(10), 1228–1230. <https://doi.org/10.1038/nm.2435>

Benedetti, F., Amanzio, M., Vighetti, S., & Asteggiano, G. (2006). The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *26*(46), 12014–12022. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2947-06.2006>

Benedetti, F., Arduino, C., & Amanzio, M. (1999). Somatotopic activation of opioid systems by target-directed expectations of analgesia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *19*(9), 3639–3648. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-09-03639.1999>

Benedetti, F., Arduino, C., Costa, S., Vighetti, S., Tarenzi, L., Rainero, I., & Asteggiano, G. (2006). Loss of expectation-related mechanisms in Alzheimer's disease makes analgesic therapies less effective. *Pain*, *121*(1-2), 133–144. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.12.016>

Benedetti, F., Colloca, L., Torre, E., Lanotte, M., Melcarne, A., Pesare, M., Bergamasco, B., & Lopiano, L. (2004). Placebo-responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus. *Nature neuroscience*, *7*(6), 587–588. <https://doi.org/10.1038/nn1250>

Benedetti, F., Durando, J., & Vighetti, S. (2014). Nocebo and placebo modulation of hypobaric hypoxia headache involves the cyclooxygenase-prostaglandins pathway. *Pain*, *155*(5), 921–928. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.01.016>

Benedetti, F., Frisaldi, E., Carlino, E., Giudetti, L., Pampallona, A., Zibetti, M., Lanotte, M., & Lopiano, L. (2016). Teaching neurons to respond to placebos. *The Journal of physiology*, *594*(19), 5647–5660. <https://doi.org/10.1113/JP271322>

Benedetti, F., Pollo, A., & Colloca, L. (2007). Opioid-mediated placebo responses boost pain endurance and physical performance: is it doping in sport competitions?. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *27*(44), 11934–11939. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3330-07.2007>

- Benedetti, F., Pollo, A., Lopiano, L., Lanotte, M., Vighetti, S., & Rainero, I. (2003). Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 23(10), 4315–4323. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-10-04315.2003>
- Benedetti, F., Thoen, W., Blanchard, C., Vighetti, S., & Arduino, C. (2013). Pain as a reward: changing the meaning of pain from negative to positive co-activates opioid and cannabinoid systems. *Pain*, 154(3), 361–367. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.11.007>
- Bingel, U., Wanigasekera, V., Wiech, K., Ni Mhuirheartaigh, R., Lee, M. C., Ploner, M., & Tracey, I. (2011). The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Science translational medicine*, 3(70), 70ra14. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001244>
- Blasini, M., Peiris, N., Wright, T., & Colloca, L. (2018). The Role of Patient-Practitioner Relationships in Placebo and Nocebo Phenomena. *International review of neurobiology*, 139, 211–231. <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2018.07.033>
- Blease, C., Colloca, L., & Kaptchuk, T. J. (2016). Are open-Label Placebos Ethical? Informed Consent and Ethical Equivocations. *Bioethics*, 30(6), 407–414. <https://doi.org/10.1111/bioe.12245>
- Brody H. (1982). The lie that heals: the ethics of giving placebos. *Annals of internal medicine*, 97(1), 112–118.
- Brody H. (1997). Placebo response, sustained partnership, and emotional resilience in practice. *The Journal of the American Board of Family Practice*, 10(1), 72–74.
- Carlino, E., & Benedetti, F. (2016). Different contexts, different pains, different experiences. *Neuroscience*, 338, 19–26. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.01.053>
- Chamsi-Pasha, M., Albar, M. A., & Chamsi-Pasha, H. (2017). Minimizing nocebo effect: Pragmatic approach. *Avicenna journal of medicine*, 7(4), 139–143. https://doi.org/10.4103/ajm.AJM_59_17
- Chouchou, F., & Lavigne, G. J. (2014). Analgésie placebo et sommeil [Placebo analgesia and sleep]. *Pathologie-biologie*, 62(5), 270–275. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2014.07.001>
- Chouchou, F., Chauny, J. M., Rainville, P., & Lavigne, G. J. (2015). Selective REM Sleep Deprivation Improves Expectation-Related Placebo Analgesia. *PloS one*, 10(12), e0144992. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144992>
- Colloca, L., & Benedetti, F. (2006). How prior experience shapes placebo

analgesia. *Pain*, 124(1-2), 126–133. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.04.005>

Colloca, L., Lopiano, L., Lanotte, M., & Benedetti, F. (2004). Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *The Lancet. Neurology*, 3(11), 679–684. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00908-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00908-1)

Colloca, L., Lopiano, L., Lanotte, M., & Benedetti, F. (2004). Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *The Lancet. Neurology*, 3(11), 679–684. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00908-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00908-1)

Crawford, L. S., Mills, E. P., Hanson, T., Macey, P. M., Glarin, R., Macefield, V. G., Keay, K. A., & Henderson, L. A. (2021). Brainstem Mechanisms of Pain Modulation: A within-Subjects 7T fMRI Study of Placebo Analgesic and Nocebo Hyperalgesic Responses. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 41(47), 9794–9806. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0806-21.2021>

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 (New York, N.Y.)*, 293(5532), 1164–1166. <https://doi.org/10.1126/science.1060937>

[Dichiarazione di Helsinki in "Enciclopedia della Scienza e della Tecnica" \(treccani.it\)](https://www.treccani.it/enciclopedia/dichiarazione-di-helsinki-in-enciclopedia-della-scienza-e-della-tecnica_(treccani).it)

Eippert, F., Bingel, U., Schoell, E. D., Yacubian, J., Klinger, R., Lorenz, J., & Büchel, C. (2009). Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. *Neuron*, 63(4), 533–543. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.07.014>

Eippert, F., Finsterbusch, J., Bingel, U., & Büchel, C. (2009). Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. *Science (New York, N.Y.)*, 326(5951), 404. <https://doi.org/10.1126/science.1180142>

Faria, V., Appel, L., Åhs, F., Linnman, C., Pissiota, A., Frans, Ö., Bani, M., Bettica, P., Pich, E. M., Jacobsson, E., Wahlstedt, K., Fredrikson, M., & Furmark, T. (2012). Amygdala subregions tied to SSRI and placebo response in patients with social anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 37(10), 2222–2232. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.72>

Fässler, M., Meissner, K., Schneider, A., & Linde, K. (2010). Frequency and circumstances of placebo use in clinical practice--a systematic review of empirical studies. *BMC medicine*, 8, 15. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-15>

Finniss, D. G., Kaptchuk, T. J., Miller, F., & Benedetti, F. (2010). Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet (London, England)*, 375(9715), 686–695. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61706-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61706-2)

Fiorio, M., Villa-Sánchez, B., Rossignati, F., & Emadi Andani, M. (2022). The placebo

effect shortens movement time in goal-directed movements. *Scientific reports*, 12(1), 19567. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23489-y>

Furmark, T., Appel, L., Henningsson, S., Ahs, F., Faria, V., Linnman, C., Pissioti, A., Frans, O., Bani, M., Bettica, P., Pich, E. M., Jacobsson, E., Wahlstedt, K., Oreland, L., Långström, B., Eriksson, E., & Fredrikson, M. (2008). A link between serotonin-related gene polymorphisms, amygdala activity, and placebo-induced relief from social anxiety. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 28(49), 13066–13074. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2534-08.2008>

Geers, A. L., Kosbab, K., Helfer, S. G., Weiland, P. E., & Wellman, J. A. (2007). Further evidence for individual differences in placebo responding: an interactionist perspective. *Journal of psychosomatic research*, 62(5), 563–570. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2006.12.005>

Ho, J. T., Krummenacher, P., Lesur, M. R., Saetta, G., & Lenggenhager, B. (2022). Real Bodies Not Required? Placebo Analgesia and Pain Perception in Immersive Virtual and Augmented Reality. *The journal of pain*, 23(4), 625–640. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2021.10.009>

Hunter, T., Siess, F., & Colloca, L. (2014). Socially induced placebo analgesia: a comparison of a pre-recorded versus live face-to-face observation. *European journal of pain (London, England)*, 18(7), 914–922. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2013.00436.x>

Keitel, A., Wojtecki, L., Hirschmann, J., Hartmann, C. J., Ferrea, S., Südmeyer, M., & Schnitzler, A. (2013). Motor and cognitive placebo-/nocebo-responses in Parkinson's disease patients with deep brain stimulation. *Behavioural brain research*, 250, 199–205. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.04.051>

Koban, L., Kross, E., Woo, C. W., Ruzic, L., & Wager, T. D. (2017). Frontal-Brainstem Pathways Mediating Placebo Effects on Social Rejection. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 37(13), 3621–3631. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2658-16.2017>

Krishnamurthy, A., Bradley, C., Ascunce, R., & Kim, S. M. (2022). SAMSON and the Nocebo Effect: Management of Statin Intolerance. *Current cardiology reports*, 24(9), 1101–1108. <https://doi.org/10.1007/s11886-022-01729-x>

Krummenacher, P., Candia, V., Folkers, G., Schedlowski, M., & Schönbachler, G. (2010). Prefrontal cortex modulates placebo analgesia. *Pain*, 148(3), 368–374. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.09.033>

- Krummenacher, P., Kossowsky, J., Schwarz, C., Brugger, P., Kelley, J. M., Meyer, A., & Gaab, J. (2014). Expectancy-induced placebo analgesia in children and the role of magical thinking. *The journal of pain*, *15*(12), 1282–1293. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.09.005>
- Laverdure-Dupont, D., Rainville, P., Montplaisir, J., & Lavigne, G. (2009). Changes in rapid eye movement sleep associated with placebo-induced expectations and analgesia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *29*(38), 11745–11752. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1224-09.2009>
- Laverdure-Dupont, D., Rainville, P., Renancio, C., Montplaisir, J., & Lavigne, G. (2018). Placebo analgesia persists during sleep: An experimental study. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, *85*, 33–38. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.03.027>
- Levine, J. D., Gordon, N. C., & Fields, H. L. (1978). The mechanism of placebo analgesia. *Lancet (London, England)*, *2*(8091), 654–657. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(78\)92762-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(78)92762-9)
- Li, W., Huang, L., Cai, W., Cao, S., Yuan, Y., Lu, S., Zhao, Y., & Lu, P. (2015). Relationship between serotonin transporter gene polymorphism and constipation in cancer patients. *Contemporary oncology (Poznan, Poland)*, *19*(1), 17–21. <https://doi.org/10.5114/wo.2014.41391>
- Lidstone, S. C., Schulzer, M., Dinelle, K., Mak, E., Sossi, V., Ruth, T. J., de la Fuente-Fernández, R., Phillips, A. G., & Stoessl, A. J. (2010). Effects of expectation on placebo-induced dopamine release in Parkinson disease. *Archives of general psychiatry*, *67*(8), 857–865. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.88>
- Lipman, J. J., Miller, B. E., Mays, K. S., Miller, M. N., North, W. C., & Byrne, W. L. (1990). Peak B endorphin concentration in cerebrospinal fluid: reduced in chronic pain patients and increased during the placebo response. *Psychopharmacology*, *102*(1), 112–116. <https://doi.org/10.1007/BF02245754>
- Matthiesen, S. T., Lunde, S. J., Wohler Kjaer, S., Carlino, E., & Vase, L. (2019). Placebo analgesia effects across central nervous system diseases: what do we know and where do we need to go?. *Pain reports*, *4*(3), e717. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000717>
- Mayberg, H. S., Silva, J. A., Brannan, S. K., Tekell, J. L., Mahurin, R. K., McGinnis, S., & Jerabek, P. A. (2002). The functional neuroanatomy of the placebo effect. *The American journal of psychiatry*, *159*(5), 728–737. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.5.728>
- Michnevich, T., Pan, Y., Hendi, A., Oechsle, K., Stein, A., & Nestoriuc, Y. (2022). Preventing adverse events of chemotherapy for gastrointestinal cancer by educating

- patients about the nocebo effect: a randomized-controlled trial. *BMC cancer*, 22(1), 1008. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10089-2>
- Mondaini, N., Gontero, P., Giubilei, G., Lombardi, G., Cai, T., Gavazzi, A., & Bartoletti, R. (2007). Finasteride 5 mg and sexual side effects: how many of these are related to a nocebo phenomenon?. *The journal of sexual medicine*, 4(6), 1708–1712. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2007.00563.x>
- Morales-Quezada, L., Mesia-Toledo, I., Estudillo-Guerra, A., O'Connor, K. C., Schneider, J. C., Sohn, D. J., Crandell, D. M., Kaptchuk, T., & Zafonte, R. (2020). Conditioning open-label placebo: a pilot pharmacobehavioral approach for opioid dose reduction and pain control. *Pain reports*, 5(4), e828. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000828>
- Pavlov, I. P. (1903). *Psicologia sperimentale e psicopatologia degli animali. I riflessi condizionati*.
- Peciña, M., Bohnert, A. S., Sikora, M., Avery, E. T., Langenecker, S. A., Mickey, B. J., & Zubieta, J. K. (2015). Association Between Placebo-Activated Neural Systems and Antidepressant Responses: Neurochemistry of Placebo Effects in Major Depression. *JAMA psychiatry*, 72(11), 1087–1094. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.1335>
- Peciña, M., Chen, J., Lyew, T., Karp, J. F., & Dombrovski, A. Y. (2021). μ Opioid Antagonist Naltrexone Partially Abolishes the Antidepressant Placebo Effect and Reduces Orbitofrontal Cortex Encoding of Reinforcement. *Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging*, 6(10), 1002–1012. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2021.02.009>
- Peciña, M., Heffernan, J., Wilson, J., Zubieta, J. K., & Dombrovski, A. Y. (2018). Prefrontal expectancy and reinforcement-driven antidepressant placebo effects. *Translational psychiatry*, 8(1), 222. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0263-y>
- Posocco, A., & Falanga, R. (2013). Implicazioni dell'effetto placebo nella pratica clinica. *Medicinae Doctor*, 20(6), 22-24.
- Price, D. D., Craggs, J., Verne, G. N., Perlstein, W. M., & Robinson, M. E. (2007). Placebo analgesia is accompanied by large reductions in pain-related brain activity in irritable bowel syndrome patients. *Pain*, 127(1-2), 63–72. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.08.001>
- Rätsep, T., & Asser, T. (2016). Placebo effects induced by auditory cues decrease parkinsonian rigidity in patients with subthalamic stimulation. *Behavioural Brain Research*, 301, 27-32. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.12.021>
- Schweinhardt, P., Seminowicz, D. A., Jaeger, E., Duncan, G. H., & Bushnell, M. C. (2009).

The anatomy of the mesolimbic reward system: a link between personality and the placebo analgesic response. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(15), 4882–4887. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5634-08.2009>

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>

Shamay-Tsoory, S. G., Lester, H., Chisin, R., Israel, O., Bar-Shalom, R., Peretz, A., Tomer, R., Tsitrinbaum, Z., & Aharon-Peretz, J. (2005). The neural correlates of understanding the other's distress: a positron emission tomography investigation of accurate empathy. *NeuroImage*, 27(2), 468–472. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.05.012>

[Sintonizzazione affettiva tra madre-bambino e in psicoterapia \(stateofmind.it\)](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.05.012)

Skyt, I., Moslemi, K., Baastrup, C., Grosen, K., Benedetti, F., Petersen, G. L., Price, D. D., Hall, K. T., Kaptchuk, T. J., Svensson, P., Jensen, T. S., & Vase, L. (2018). Dopaminergic tone does not influence pain levels during placebo interventions in patients with chronic neuropathic pain. *Pain*, 159(2), 261–272. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001089>

Spruijt, B. M., van Hooff, J. A., & Gispen, W. H. (1992). Ethology and neurobiology of grooming behavior. *Physiological reviews*, 72(3), 825–852. <https://doi.org/10.1152/physrev.1992.72.3.825>

Stein, N., Sprenger, C., Scholz, J., Wiech, K., & Bingel, U. (2012). White matter integrity of the descending pain modulatory system is associated with interindividual differences in placebo analgesia. *Pain*, 153(11), 2210–2217. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.07.010>

Wager, T. D., Rilling, J. K., Smith, E. E., Sokolik, A., Casey, K. L., Davidson, R. J., Kosslyn, S. M., Rose, R. M., & Cohen, J. D. (2004). Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain. *Science (New York, N.Y.)*, 303(5661), 1162–1167. <https://doi.org/10.1126/science.1093065>

Wrobel, N., Fadai, T., Brassens, S., & Bingel, U. (2016). Preserved capacity for placebo analgesia in the elderly. *The Journal of Pain*, 17(12), 1318–1324. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.08.012>

Wrobel, N., Fadai, T., Sprenger, C., Hebebrand, J., Wiech, K., & Bingel, U. (2015). Are children the better placebo analgesia responders? An experimental approach. *The Journal of Pain*, 16(10), 1005–1011. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.06.013>

Wrobel, N., Wiech, K., Forkmann, K., Ritter, C., & Bingel, U. (2014). Haloperidol blocks

dorsal striatum activity but not analgesia in a placebo paradigm. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 57, 60–73. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.02.023>

Yeung V. W. (2022). Temporal expectancy induced by the mere possession of a placebo analgesic affects placebo analgesia: preliminary findings from a randomized controlled trial. *Scientific reports*, 12(1), 1395. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05537-9>

Zilcha-Mano, S., Wang, Z., Peterson, B. S., Wall, M. M., Chen, Y., Wager, T. D., Brown, P. J., Roose, S. P., & Rutherford, B. R. (2019). Neural mechanisms of expectancy-based placebo effects in antidepressant clinical trials. *Journal of psychiatric research*, 116, 19–25. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.05.023>

Zubieta, J. K., Bueller, J. A., Jackson, L. R., Scott, D. J., Xu, Y., Koeppe, R. A., Nichols, T. E., & Stohler, C. S. (2005). Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid receptors. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 25(34), 7754–7762. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0439-05.2005>