



Università degli Studi di Padova

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN
SCIENZE RIABILITATIVE DELLE PROFESSIONI SANITARIE

PRESIDENTE: *Ch.ma Prof.ssa Luciana Caenazzo*

TESI DI LAUREA

IL RUOLO DEI MECCANISMI PLACEBO NEI PROCESSI DI RECUPERO: UNA
PROSPETTIVA ANTROPOLOGICA

-

THE ROLE OF PLACEBO MECHANISMS IN RECOVERY PROCESSES: AN
ANTHROPOLOGICAL PERSPECTIVE

RELATORE: Prof.ssa Marilena Frisone

LAUREANDO: Vincenzo Ragazzo

Anno Accademico 2022/2023

INDICE

ABSTRACT (ITALIANO).....	3
ABSTRACT (INGLESE).....	4
INTRODUZIONE	5
CAPITOLO 1 - L'EFFETTO PLACEBO: UNA VISIONE D'INSIEME	8
CAPITOLO 2 - UN AMBITO D'INDAGINE COMPLESSO: DIVERSI APPROCCI PER LO STUDIO DELL'EFFETTO PLACEBO ...	14
2.1 LA PROSPETTIVA NEUROBIOLOGICA	14
2.2 LA PROSPETTIVA PSICOLOGICA.....	19
2.3 LA PROSPETTIVA ANTROPOLOGICA.....	21
CAPITOLO 3 - IL PLACEBO ED IL SIGNIFICATO SIMBOLICO DELLA CURA	24
3.1 LA RISPOSTA DI SIGNIFICATO.....	24
3.2 IL RITUALE DELLA GUARIGIONE.....	26
3.3 LA TEORIA DEI SEGNI.....	28
3.4 IL SIGNIFICATO DELLA FORMA NEL CONTESTO DI CURA	30
3.5 CULTURA E BIOLOGIA: UNA RELAZIONE INSCINDIBILE.....	32
CAPITOLO 4 - L'EFFETTO PLACEBO NEL CONTESTO SANITARIO DI CURA E RIABILITAZIONE	39
4.1 ILLNESS, DISEASE, SICKNESS: DOVE SI COLLOCANO GLI EFFETTI PLACEBO?.....	39
4.2 LA RELAZIONE TERAPISTA-PAZIENTE: L'IMPORTANZA DEL NON DETTO	41
4.3 IL PAZIENTE ALL'INTERNO DEL CONTESTO TERAPEUTICO: L'IMPATTO DEI FATTORI NON SPECIFICI DEL TRATTAMENTO	43
4.4 IL DOLORE E LA DIMENSIONE SOCIOCULTURALE.....	46
4.5 PUNTI DI FORZA E PROSPETTIVE FUTURE	48
4.6 LIMITI DELL'UTILIZZO IN AMBITO TERAPEUTICO	51
CAPITOLO 5 – CONSIDERAZIONI ETICHE.....	52
CONCLUSIONI	55
BIBLIOGRAFIA	57

ABSTRACT (Italiano)

Nell'ambito della ricerca clinica i placebo vengono comunemente utilizzati come strumento di confronto utile a comprovare o meno l'efficacia di un determinato trattamento sperimentale, che sia esso di natura farmacologica o altra. Lo stupore di fronte i miglioramenti clinici delle persone appartenenti al gruppo placebo, trattate quindi con una sostanza inerte, ha suscitato notevole interesse da parte dei ricercatori, i quali negli ultimi anni hanno avviato numerose ricerche nei vari ambiti del sapere, con l'intento di comprendere i meccanismi che potessero fornire una spiegazione plausibile e scientifica del placebo. Nell'ambito delle neuroscienze, sono numerosi gli studi che hanno individuato diverse vie di attivazione cerebrale correlate con il rilascio di neurotrasmettitori ed ormoni, implicati nella percezione del dolore ed in generale in grado di impattare positivamente sullo stato di salute della persona che risponde al cosiddetto effetto placebo. L'antropologia medica ha permesso di ampliare le conoscenze sul placebo, fornendo una interpretazione che tiene conto delle dimensioni socioculturali, della relazione mente-corpo e del contesto in cui avviene il trattamento, contribuendo all'approccio interdisciplinare, necessario per lo studio di un fenomeno tanto complesso.

Le conoscenze relative all'impatto che gli effetti placebo potrebbero avere all'interno del contesto sanitario restano limitate tra i professionisti sanitari, mancando sufficienti lavori di ricerca, corsi di formazione e linee guida che ne permettano un utilizzo etico consapevole basato sulle attuali evidenze scientifiche e conoscenze antropologiche.

L'obiettivo del presente lavoro è quello di fornire una panoramica generale degli effetti placebo, mostrandone l'interpretazione antropologica ed il possibile valore terapeutico nel contesto di cura e riabilitazione, alla luce delle più attuali conoscenze neuroscientifiche ed antropologiche in materia e del codice etico professionale. Attraverso una revisione narrativa della letteratura, condotta su database quali Pubmed, Scopus, Taylor and Francis, Medical Anthropology Quarterly, Journal of Anthropological Research, libri di testo di autori esperti nel tema, ho raccolto dati provenienti sia da studi primari che secondari che potessero essere rilevanti a tale scopo.

Sintetizzando i dati raccolti in questa revisione, quello che emerge è che da un lato l'approccio neurobiologico delle scienze dure ha certificato l'effettiva azione del placebo sull'organismo umano, facendo emergere nuove ipotesi sui possibili impieghi clinici, con i dovuti limiti e problemi etici, dall'altro la ricerca antropologica ha mostrato come il significato derivante dagli elementi simbolici del contesto e dall'interazione verbale e non verbale con il terapeuta, siano coinvolti nell'espletarsi dell'effetto placebo, suggerendo di prestare particolare attenzione agli elementi impliciti nella relazione di cura e nel contesto in cui si svolge, evidenziando l'impatto dei fattori culturali sulla biologia dell'uomo.

ABSTRACT (Inglese)

In the field of clinical research, placebos are commonly used as a useful comparative tool to prove or fail the effectiveness of an experimental treatment, whether pharmacological or other. The surprising clinical improvements of people in the placebo group, treated with an inert substance, has aroused considerable interest among researchers, who, in recent years, have initiated numerous inquiries in various fields of knowledge, with the intention of understanding the mechanisms that could provide a plausible and scientific explanation for the placebo. To date, there are numerous studies that have identified various brain activation pathways correlated with the release of neurotransmitters and hormones, implicated in the perception of pain and in general capable of positively impacting the health status of the person responding to the so-called placebo effect. Medical anthropology has further expanded knowledge about placebos by providing an interpretation that considers sociocultural dimensions, the mind-body relationship, and the context in which the treatment takes place, contributing to the interdisciplinary approach which is necessary for the study of such a complex phenomenon.

Knowledge regarding the impact that placebo effects might have within the health care setting remains limited among health care professionals, lacking sufficient research, training courses, and guidelines to enable their informed ethical use based on current scientific evidence and anthropological knowledge.

The aim of this thesis is to provide a general overview of placebo effects, showing its anthropological interpretation, and its possible value in the context of care and rehabilitation, in light of the most current neuroscientific and anthropological knowledge on the subject and the professional code of ethics. Through a review of the literature, conducted on databases such as Pubmed, Scopus, Tailor and Francis, Medical Anthropology Quarterly, Journal of Anthropological Research, texts and articles by authors with expertise in the topic, i collected data from both primary and secondary studies that might be relevant to this end.

Summarizing the data collected in this review, what emerges is that: on the one hand, the neurobiological approach of the hard sciences has certified the effective action of placebo on the human organism, bringing forth new hypotheses on possible clinical uses, with due limitations and ethical problems; on the other hand, anthropological research has shown how symbolic factors arising from the context and verbal and nonverbal interaction with the therapist are significantly involved in the unfolding of the placebo effect, suggesting that special attention should be paid to the elements implicit in the healing relationship and the context in which it takes place, highlighting the impact of cultural factors on human biology.

INTRODUZIONE

«È più importante sapere che tipo di persona abbia una malattia che sapere che tipo di malattia abbia una persona.» (Ippocrate di Kos, 460-377 A.C.)

La meraviglia dei ricercatori dinanzi i risultati inattesi nello svolgere le sperimentazioni cliniche, è la stessa che provo anch'io nell'osservare i cambiamenti che i pazienti manifestano nel contesto ambulatoriale in cui lavoro oltre che nell'ambito della loro vita, e che restano solo parzialmente spiegabili secondo modelli di riferimento teorici basati sulle conoscenze attuali di una scienza prettamente biomedica. George Libman Engel, nel 1977 attraverso la stesura di un articolo pubblicato sulla rivista Science, suggeriva l'esigenza di adottare un modello che permettesse di considerare all'interno del rigore epistemologico della moderna scienza, i fenomeni complessi che per loro stessa natura non possono essere scomposti e ridotti a modelli semplicistici per poter essere studiati secondo i criteri metodologici che le scienze esatte ritengono necessari per riconoscere la valenza di scientificità. (Engel, 1977)

La rivoluzione scientifica, avvenuta tra la fine del '600 e la prima metà del '700, ha di fatto posto le basi per quella che è l'attuale concezione di scienza moderna, la cui ricerca verso la conoscenza ha abbracciato la corrente riduzionista ed il dualismo mente-corpo. Nel 1637, René Descartes nel suo discorso sul metodo formalizzò una separazione netta tra i fenomeni mentali (*res cogitans*) e quelli materiali (*res exstensa*), individuando nella ghiandola pineale il punto di interconnessione tra i due. Così facendo, basò le sue supposizioni in merito a qualcosa di anatomicamente osservabile. Tale metodo ha incentivato una ricerca condotta in termini razionali e quantitativi, propri di quell'epoca. In questo contesto ha trovato pertanto largo impiego l'approccio riduzionista, volto ad indagare i fenomeni fisici materiali (*res exstensa*), in quanto questi privati della componente mentale (*res cogitans*) la quale veniva considerata una entità a sé stante che si trovava altrove e la unica ad essere irriducibile. Il modello in medicina che ne è storicamente derivato, è stato pertanto quello di tipo biomedico, improntato su di una visione meccanicista dell'uomo.

Interpretando la malattia come una disfunzione biologica, gli interventi terapeutici secondo tale modello vengono strutturati tramite azioni il cui obiettivo, coerentemente con la diagnosi, è rivolto alla guarigione della disfunzione individuata nella materia organica. Engel caratterizza dunque un nuovo modello di medicina, definendolo bio-psico-sociale, con l'intento di umanizzare la scienza medica. Critica di fatto il modello di riferimento di quell'epoca che definiva nel modo seguente: "Il modello di malattia oggi dominante è quello biomedico, con la biologia molecolare come disciplina scientifica di base. Presuppone che la disfunzione sia interamente spiegata dalle

deviazioni dalla norma delle variabili biologiche (somatiche) misurabili. Non lascia spazio, all'interno della sua struttura, alle dimensioni sociali, psicologiche e comportamentali della malattia.” (Engel, 1977)

Oggi i numerosi progressi in ambito scientifico hanno segnato un netto cambiamento con il passato, acquisendo preziose conoscenze sul funzionamento dell'uomo, eppure le riflessioni di Engel appaiono ancora attuali. L'organizzazione mondiale della sanità, nel 1948 ha fornito una definizione di salute riferendosi non all'assenza di malattia biologica, bensì ad uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale, ampliando tale visione con la carta di Ottawa nel 1986, ha sottolineato l'importanza di considerare nel processo di cura la dimensione familiare, politica, sociale e culturale. Da questa prospettiva, una visione ampliata del modello bio-psico-sociale verrà discussa alla luce dei contributi che l'antropologia ha fornito sullo studio dell'uomo, considerando nella fattispecie i fattori culturali come determinanti per la salute così come per l'instaurarsi della malattia.

La possibilità di riflettere su come il paradigma relativo al dualismo mente-corpo proposto da Cartesio non sia più supportato dall'evidenza scientifica attuale, giustificando il nuovo paradigma secondo il quale la mente sia un'unità unica e inscindibile con il corpo, è offerta dagli studi sugli effetti placebo. Questi rendono inoltre possibile un aperto dialogo tra le scienze dure e quelle umane, che risulta necessario per giungere ad ipotesi esplicative che non tralascino aspetti significativi di un fenomeno tanto complesso.

Storicamente l'indagine sui meccanismi dell'effetto placebo è sorta per mezzo degli studi randomizzati controllati (RCT), che hanno messo in rilievo i miglioramenti clinici dei gruppi di persone alle quali viene somministrata la sostanza inerte e non il trattamento oggetto d'indagine. Tale fenomeno, che prende il nome di effetto placebo, nell'ambito delle neuroscienze ha aperto un filone di ricerca volto ad indagare i meccanismi neurofisiologici che sottendono i cambiamenti clinici in assenza dell'assunzione di una terapia specifica. Numerose pubblicazioni su riviste scientifiche autorevoli, grazie anche all'indagine tramite neuro imaging, concordano nel riconoscere il coinvolgimento di diverse aree cerebrali, oltre che sull'impatto che il contesto, la relazione con il terapeuta ed i fattori socioculturali hanno per il paziente. (Benedetti, 2021)

Qualsiasi trattamento (fisico, farmacologico o psicologico) per una condizione medica può potenzialmente avere un duplice effetto per il paziente: quello legato al trattamento stesso (ad esempio, la proprietà farmacologica intrinseca di un farmaco attivo) e quello inerente alla percezione del trattamento ricevuto. (De La Fuente-Fernández et al., 2002)

L'effetto placebo sembrerebbe essere correlato alle aspettative di guarigione che il paziente ha nei confronti di una determinata cura ed alla fiducia che egli ripone nella persona che gliela

somministra, senonché al significato simbolico che egli attribuisce ai vari atti terapeutici.

(Benedetti, 2021)

Il valore simbolico dell'atto terapeutico assume un ruolo centrale nel processo di guarigione, il quale è condizionato dalla cultura di provenienza e dal contesto sociale in cui l'individuo costruisce la sua personalità. (Hahn & Kleinman, 1983; Moerman et al., 1979a; Strauss, 1968)

Alla luce di queste conoscenze, nel nostro sistema sanitario, l'effetto placebo potrebbe rivestire notevole rilevanza nei processi di cura e riabilitazione, acquisendo un ruolo all'interno dell'organizzazione dei sistemi sanitari, della formazione e delle buone pratiche clinico assistenziali. Eppure, l'utilizzo consapevole dei fattori che incentivano gli effetti positivi del placebo e ne minimizzano quelli negativi, appare ancora limitato tra le professioni sanitarie. (Linde et al., 2018; Palese et al., 2019; Rossettini, Palese, et al., 2018)

Sarebbe auspicabile una maggiore comprensione del fenomeno per poterne delineare un utilizzo etico e rigoroso nell'ambito della clinica, in modo da garantire la validità epistemologica necessaria affinché vi sia un utilizzo scientifico. Nonostante le numerose acquisizioni, resta infatti un argomento particolarmente controverso e dibattuto tra gli esperti.

Nel primo capitolo verrà fatta chiarezza circa le diverse interpretazioni dell'effetto placebo, distinguendo il suo utilizzo in ambito di ricerca clinica dalla pratica medica. Nel secondo capitolo verranno invece approfonditi i meccanismi placebo secondo diverse prospettive, nel terzo capitolo verrà esposta la prospettiva antropologica più nel dettaglio. Nel quarto capitolo verrà discusso il ruolo del placebo nel contesto sanitario di cura e riabilitazione, facendo riferimento alla professione della fisioterapia nello specifico, considerando i problemi di natura etica derivanti. L'ultima parte sarà dedicata alle conclusioni finali.

CAPITOLO 1 - L'effetto placebo: una visione d'insieme

I placebo sono generalmente conosciuti per essere utilizzati nei trial clinici randomizzati controllati come sostanza inerte da somministrare al gruppo di controllo, di aspetto identico al vero farmaco da somministrare invece al gruppo sperimentale. I due gruppi a confronto vengono costituiti eleggendo anzitutto alcuni criteri di inclusione e di esclusione per stabilire il campione di persone che entreranno a far parte dello studio, successivamente vengono assegnati i trattamenti in maniera randomizzata, ovvero casuale, in modo da assicurarsi che l'unica differenza sostanziale tra i due gruppi sia soltanto il tipo di trattamento ricevuto, così da poter rispettare un confronto equo. Un secondo fattore importante in questo tipo di studio è il cieco, ovvero il non rivelare ai partecipanti dello studio quale trattamento hanno ricevuto, si parla invece di doppio cieco quando ad essere esclusi dalla conoscenza sono anche i medici che somministrano il farmaco, in modo da evitare potenziali bias che influenzerebbero la valutazione che i medici darebbero alle persone che sanno assumere un farmaco piuttosto che il placebo. Il randomized control trial (RCT), rappresenta oggi il gold standard della ricerca clinica finalizzata a convalidare una specifica terapia.

Moseley e colleghi (2002), hanno condotto uno studio randomizzato controllato con placebo, pubblicato sul New England Journal of Medicine, per valutare l'efficacia dell'intervento chirurgico in artroscopia per l'osteoartrite del ginocchio. Un totale di 180 pazienti con osteoartrite al ginocchio sono stati assegnati a tre gruppi in modo casuale, i cui partecipanti avevano caratteristiche individuali simili. Come trattamento, è stato assegnato un debridement artroscopico, un lavaggio artroscopico o un intervento placebo in modo casuale. I pazienti del gruppo placebo hanno ricevuto incisioni cutanee e sono stati sottoposti a un debridement simulato senza inserimento dell'artroscopio. I pazienti ed i valutatori erano in cieco rispetto all'assegnazione del gruppo di trattamento. Gli esiti sono stati valutati in più momenti nell'arco di 24 mesi con l'uso di cinque punteggi autovalutativi, tre su scale per il dolore e due su scale per la funzione ed un test oggettivo di deambulazione e salita delle scale. Un totale di 165 pazienti ha completato lo studio. In nessun momento è stato riportato in maniera statisticamente significativa un dolore minore o una migliore funzionalità nei gruppi che hanno ricevuto realmente l'intervento rispetto al gruppo placebo.

(Moseley et al., 2002)

I risultati suggeriscono che i miglioramenti clinici potrebbero essere dovuti a fattori diversi da quelli relativi alla tipologia di intervento chirurgico. Gli autori fanno una riflessione sottolineando come il fatto che i pazienti che hanno accettato di partecipare allo studio abbiano anche accettato il rischio di ricevere un intervento placebo, dimostri la notevole aspettativa di beneficio riposta nell'intervento artroscopico, tanta da accettare appunto il rischio di ricevere l'intervento finto. Questi potrebbero aver avuto maggiori aspettative di beneficio ed essere stati più suscettibili

all'effetto placebo rispetto a quelli che hanno scelto di non partecipare. Sebbene i pazienti dei gruppi placebo nei vari studi randomizzati presentino spesso miglioramenti, alla luce dei dati emersi dallo studio bisogna considerare che questi miglioramenti possano essere attribuiti o alla storia naturale della malattia oppure ad un effetto indipendente del placebo. (Moseley et al., 2002)

Per comprendere cosa siano gli effetti indipendenti del placebo, è necessario anzitutto caratterizzare le cause dei possibili miglioramenti clinici. Quando viene scoperto il blind negli RCT, i cambiamenti clinici del gruppo al quale è stato somministrato il placebo vengono confrontati con quello a cui è stato somministrato il farmaco o trattamento attivo. Qualora si verificano miglioramenti nel gruppo placebo, è molto comune trovare articoli dal titolo “analisi delle risposte placebo”, analizzando tali articoli si nota come la maggior parte degli studi analizza il decorso temporale di alcuni sintomi, ma la regressione di un sintomo all'interno del gruppo placebo può essere dovuta a diversi fattori che non hanno nulla a che vedere con il vero effetto placebo. (Benedetti, 2021)

Per effetto placebo la maggior parte dei ricercatori clinici intende ogni miglioramento che potrebbe manifestarsi nel gruppo placebo, senza distinguere se si tratta di una remissione spontanea o di un fenomeno psicobiologico. I miglioramenti osservabili nei pazienti che hanno assunto il placebo potrebbero essere dovuti a fattori molteplici: la remissione spontanea, bias, fluttuazione dei sintomi, l'abitudine, errore sistematico dell'osservatore, trattamento aggiuntivo, ecc... (Benedetti, 2021)

A differenza dei ricercatori clinici, la maggior parte degli psicologi intende invece per effetto placebo il fenomeno psicologico che coinvolge l'aspettativa e l'anticipazione di un miglioramento clinico (Kirsch, 1997). L'effetto placebo e la remissione spontanea della patologia sono due fenomeni distinti da non confondere. Se una persona assume un placebo poco prima che il sintomo cominci a regredire, la remissione potrebbe essere attribuita all'efficacia del placebo mentre, di fatto, sarebbe avvenuta comunque. In questi casi non si è di fronte ad un effetto placebo ma ad una interpretazione errata fra causa ed effetto, dove la causa è la remissione spontanea del sintomo. (Benedetti, 2014)

Inoltre, la specificità dell'effetto placebo dipende dalle informazioni fornite al paziente, le quali determinano il tipo di aspettativa che si crea. Per esempio, i placebo possono avere effetti opposti sulla frequenza cardiaca o sulla pressione sanguigna a seconda che vengano somministrati come tranquillanti o come stimolanti (Kirsch, 1997). Pertanto, la definizione precisa di "effetto placebo" è difficile da fornire.

L'esistenza dell'effetto placebo, prima ancora della nascita della medicina basata sulla scienza, secondo gli autori Shapiro e Shapiro (1997), sembra essere l'ipotesi più accreditata per giustificare l'utilizzo dei diversi rimedi curativi che le persone fin dall'antichità adoperavano per fronteggiare la

malattia. Nel loro libro “The Powerful Placebo: From Ancient Priest to Modern Physician”, essi passano in rassegna i diversi procedimenti e medicinali disponibili nelle varie epoche culturali e sociali relative alla storia dell’uomo e quindi della medicina. Quello che emerge è che i trattamenti non erano limitati alla somministrazione di pozioni e sostanze per via orale, parenterale o topica, bensì anche attraverso i rituali religiosi (come preghiere ed esorcismo), incantesimi, catarsi ed altri rituali rivolti a scacciare il male dal corpo. (DuPont & Steffen, 1997; Shapiro & Shapiro, 1997) Ciò che colpisce nell’osservare il modo in cui veniva concepita la medicina prima della nascita del metodo sperimentale, è il modo in cui trattamenti che oggi definiremo bizzari venissero normalmente utilizzati e tramandati nel tempo, con la convinzione che avessero davvero proprietà terapeutiche. Il loro utilizzo diffuso e tramandato nel tempo dimostra come per almeno una parte di popolazione producessero dei cambiamenti clinici effettivi. Tutt’oggi in diverse parti del mondo vengono utilizzate terapie inefficaci dal punto di vista della scienza occidentale, rientrando nella categoria di medicina alternativa o complementare, molte persone si fidano e le usano esattamente come accadeva secoli fa.

Le spiegazioni alla base di tali miglioramenti possono essere diverse. Anzitutto, la storia naturale della malattia nel suo normale percorso potrebbe indurre una remissione spontanea della sintomatologia, in concomitanza dell’assunzione di un determinato trattamento che di fatto non ha nessuna interazione diretta con la fisiopatologia, ma a cui viene attribuito il motivo della remissione della malattia scartando la guarigione spontanea. In questo caso la persona guarirebbe anche in assenza dell’assunzione del trattamento. (Benedetti, 2021)

Un’altra spiegazione potrebbe essere un resoconto non oggettivo delle condizioni cliniche da parte dei pazienti, condizionati dalla volontà di compiacere il proprio terapeuta.

Un’altra possibile spiegazione è che tali miglioramenti possano essere dovuti alle aspettative di beneficio clinico del paziente ed ai cambiamenti della loro condizione emotiva, il vero effetto placebo di natura psicobiologica. (Benedetti, 2021)

Definire cosa sia il vero effetto placebo è una impresa ardua data la complessità dei meccanismi coinvolti, oltre che i possibili fraintendimenti dovuti ad un uso improprio del termine. Attingendo alla banca dati Pubmed compaiono più di 200.000 risultati in cui la parola placebo è associata ad effetto e risposta in modo aleatorio.

Fabrizio Benedetti, docente di fisiologia e neuroscienze all’università di medicina e chirurgia di Torino, è uno dei ricercatori nell’ambito dell’effetto placebo più autorevoli in campo mondiale. Il New England Journal of Medicine in una recensione del suo libro: “Placebo Effects:

Understanding the Other Side of Medical Care”, ha definito il suo laboratorio di ricerca come il più importante al mondo per lo studio dell’effetto placebo. Egli sostiene che la confusione in letteratura

scientifica in merito ad una definizione precisa del placebo, derivi dal fatto che somministrare un placebo ad un gruppo di pazienti significa dare loro un trattamento medico finto, di conseguenza l'esito terapeutico è chiamato effetto placebo, cioè l'effetto che segue la somministrazione del placebo quale sostanza inerte priva di qualsiasi proprietà terapeutica. (Benedetti, 2021)

Nell'ambito della prima conferenza della Society for Interdisciplinary Placebo Studies (SIPS), a cui hanno partecipato ventinove ricercatori sul placebo riconosciuti a livello internazionale, si è recentemente giunti ad un consenso riguardo la corretta definizione dei termini. La risposta placebo si riferisce a tutte le modificazioni che si verificano dopo somministrazione di un trattamento inerte, tra cui tutti i fattori precedentemente citati. Per effetto placebo si intendono invece quei cambiamenti specificamente attribuibili ai meccanismi placebo, ovvero quelli neurobiologici, psicologici e simbolici. (Evers et al., 2018)

Il lavoro di autori come Shapiro e Shapiro, Brody, Hahn, Moerman è stato determinante nel contribuire alla definizione di placebo in termini di interazione mente-corpo e fattori socioculturali. (Brody & Miller, 2011; Hahn, 1997; Moerman, 2002; Shapiro, 1959)

Secondo Artur K. Shapiro ed Elaine Shapiro, per placebo si intende “qualsiasi terapia prescritta consapevolmente o inconsapevolmente da un terapeuta, o utilizzata dai profani, per il suo effetto terapeutico su un sintomo o una malattia, ma che in realtà è inefficace o non specificamente efficace per il sintomo o il disturbo trattato. Definiamo l'effetto placebo come l'effetto terapeutico aspecifico, psicologico o psicofisiologico prodotto da un placebo, o l'effetto del miglioramento spontaneo attribuito al placebo.” (Harrington, 1997)

Brody invece enfatizza il ruolo del significato simbolico definendo l'effetto placebo come una modificazione del corpo o dell'unità mente-corpo, che si manifesta in conseguenza del significato simbolico che ognuno di noi attribuisce a un evento o a un oggetto che appartiene al contesto di cura. (Brody & Miller, 2011)

Per D. Moerman la visione di Shapiro risulta troppo semplicistica, sostenendo che egli propone una relazione di causa effetto tra la sostanza inerte somministrata e l'effetto derivante, sottolineando come ciò diventi un paradosso dato che per definizione una sostanza inerte è incapace di provocare una risposta in chi la riceve. Propone quindi di sostituire il termine “effetto placebo” con “risposta sulla base del significato”, riferendosi agli effetti psicologici e fisiologici del significato nel trattamento delle malattie. Questa visione include alcuni concetti che non fanno parte dell'effetto placebo come tradizionalmente inteso; la risposta di senso è legata non solo alla prescrizione di farmaci inerti, ma anche a quelli attivi. (Moerman, 2002)

Dell'interazione tra i fattori esterni ed interni, se ne è occupato Hahn (1997) proponendo un modello socioculturale di malattia e guarigione in cui i placebo ed i nocebo svolgono un ruolo

sostanziale. La sua analisi antropologica mostra come le credenze, i valori, i comportamenti di una determinata società abbiano un ruolo cruciale nell'istaurarsi della malattia così come nell'incentivare la guarigione. Nei capitoli successivi verrà posto risalto a questa prospettiva che ben si inserisce nel mondo della riabilitazione. (Hahn, 1997)

Il contesto psicosociale che circonda il paziente gioca dunque un ruolo cruciale nell'azione dell'effetto placebo. Quando viene somministrato un placebo, ad esempio una sostanza inerte, ciò che permette l'attivazione dei meccanismi neurofisiologici non è la sostanza in sé piuttosto il significato simbolico che questo ha per la persona che lo assume. I meccanismi alla base dell'effetto placebo possono essere di natura molteplice, includendo il ruolo dell'aspettativa, del condizionamento oltre che appunto il valore simbolico. L'aspettativa si riferisce ai cambiamenti nel nostro sistema corporeo che accadono per il fatto di prevedere che essi si verificheranno. Il condizionamento si riferisce al modo in cui esperienze passate ripetute possono essere replicate nel presente. Il significato simbolico è relativo al fatto che interpretiamo e cerchiamo di dare un senso agli eventi che ci accadono. (Brody & Miller, 2011)

Riassumendo, nella sperimentazione clinica la concettualizzazione del placebo si riferisce maggiormente ai fattori esterni, come i trattamenti e le sostanze inerti, nel contesto della psicologia ed antropologia il concetto di placebo si concentra invece su fattori interazionali, considerando l'interazione mente-corpo ed il ruolo dei fattori socioculturali legati alla rappresentazione simbolica. Il fenomeno contrario a quello placebo è definito effetto nocebo, il cui termine è stato originariamente coniato per indicare la controparte negativa dell'effetto placebo e per distinguere gli effetti avversi da quelli benefici del placebo. (Colloca et al., 2008)

L'effetto è stato riconosciuto da Walter Cannon (1942) nei rituali voodoo di Haiti, definendolo come una reazione psicologica e fisiologica legata ai meccanismi di stress e paura connessi alla risposta "lotta o fuga" del sistema nervoso autonomo. (Cannon, 1942)

Anche in questo caso è utile distinguere la risposta nocebo dall'effetto nocebo. Il primo si riferisce ai cambiamenti indotti dalle aspettative nell'unità corpo-mente del paziente, mentre il secondo si riferisce al contesto psicosociale negativo che circonda il paziente ed il trattamento, considerando le basi neurobiologiche. Le aspettative negative che inducono una risposta nocebo si verificano spesso senza la somministrazione di sostanze inerti. (Colloca et al., n.d.)

I nocebo sono usati nella ricerca, ma a differenza dei placebo non sono usati nella pratica clinica, se non per disincentivarne l'attivazione. Mentre la promozione di risposte placebo può essere un aspetto intenzionale e desiderabile della pratica clinica, i medici non producono intenzionalmente risposte nocebo perché ciò sarebbe contrario alle norme etiche fondamentali di beneficenza e non-maleficenza. La maggior parte degli studi sull'effetto nocebo proviene dal campo dell'elaborazione

del dolore in soggetti sani, grazie alla possibilità di fornire stimoli dolorosi controllati e alla disponibilità di sofisticate tecniche di imaging cerebrale. I meccanismi psicologici fondamentali alla base della formazione di aspettative negative e quindi di risposte nocebo sono l'anticipazione e l'informazione su esiti negativi (Colloca et al., 2008; van Laarhoven et al., 2011), la precedente esperienza di esiti terapeutici negativi (Colloca et al., 2008, 2010) e l'osservazione degli esiti negativi di altri pazienti.

CAPITOLO 2 - Un ambito d'indagine complesso: diversi approcci per lo studio dell'effetto placebo

2.1 La prospettiva neurobiologica

Negli ultimi anni l'effetto placebo ha suscitato notevole interesse in ambito scientifico dopo la pubblicazione di alcuni interessanti studi che si sono occupati di indagare i meccanismi neurobiologici alla base dell'effetto stesso. L'approccio neuroscientifico sta dando credibilità a vecchi concetti che erano in attesa di validazione scientifica. In particolare, le influenze psicosociali sull'esito terapeutico, tipiche dell'effetto placebo, sono state studiate in relazione alle funzioni cerebrali del paziente ed alla pratica clinica. (Benedetti, 2021)

Per i neuroscienziati gli studi sull'effetto placebo permettono di indagare il modo in cui i fattori provenienti dall'ambiente esterno modifichino i sistemi dei circuiti neuronali e gli outcome clinici dei pazienti affetti da patologie di diversa natura. (Wager & Atlas, 2015)

La relazione esistente tra la dimensione psicologica, culturale e biologica, in una visione sistemica dell'uomo, è l'oggetto di studio della psiconeuroendocrinoimmunologia (PNEI), la quale ha contribuito a rivelare l'interazione reciproca esistente tra i diversi apparati del copro umano, come quello nervoso, endocrino ed immunitario. Ader e Cohen (1975), hanno indotto una risposta di immunosoppressione condizionata, associando una soluzione di acqua saccarinata ad un'iniezione di citoxan, un immunosoppressore, portando successivamente alla scoperta dei meccanismi neuropeptidici che sottendono la connessione tra il sistema immunitario e quello nervoso. (Pert et al., 1985; J. M. Williams et al., 1981)

Questa visione sistemica ha aperto una nuova strada sulla comprensione di come i fattori psicologici, culturali e religiosi abbiano un'influenza sulla malattia, impattando fortemente sul processo fisiopatologico del paziente e sul suo benessere, attraverso meccanismi correlabili alla risposta placebo o nocebo. (Cohen & Herbert, 1996; Koenig & Cohen, 2002)

L'approccio neurobiologico allo studio dell'effetto placebo è sorto nel 1978, quando si è visto che il naloxone poteva bloccare l'analgesia da placebo, il che ha mostrato un coinvolgimento degli oppioidi endogeni (Levine et al., 1978). Gli autori hanno reclutato giovani ai quali erano stati rimossi i denti del giudizio, ed hanno somministrato loro diversi farmaci per trattare il dolore. I farmaci sono stati somministrati in doppio cieco attraverso una flebo endovenosa, in modo che nessuno sapesse chi stava ricevendo cosa. Alla maggior parte dei pazienti è stato somministrato un placebo come primo trattamento del dolore circa due ore dopo l'intervento. Poi, un'ora dopo, è stato somministrato un altro trattamento, un secondo placebo o il naloxone. Sebbene non vi fossero differenze nel dolore riferito dai due gruppi al momento del secondo trattamento, un'ora dopo i pazienti che avevano ricevuto il naloxone hanno riferito un dolore significativamente maggiore

rispetto a quelli che avevano ricevuto un secondo placebo. Il naloxone ha invertito l'analgesia del placebo. (Levine et al., 1978)

Utilizzando l'approccio farmacologico con il naloxone, ulteriori studi hanno confermato ed ampliato tali conoscenze. In un modello sperimentale è stato dimostrato come la risposta placebo possa essere bloccata dal naloxone se associata a forti aspettative, le risposte al naloxone erano quasi nulle in assenza di aspettative. (Benedetti et al., 1999, 2005)

Questi studi hanno iniziato ad evidenziare come l'aspettativa di un beneficio clinico fosse correlata al beneficio clinico stesso, individuando nel processo mentale dell'anticipazione un fattore determinante per la risposta placebo. Una fruttuosa opportunità di comprensione dei meccanismi neurobiologici del placebo è stata di fatto offerta da studi condotti su persone affette da disturbi neurologici. I disturbi maggiormente studiati in cui l'effetto placebo ha prodotto modificazioni cliniche significative sono il dolore (J. A. Turner et al., 1994), la depressione (Enserink, 1999) ed il morbo di Parkinson. (De La Fuente-Fernández et al., 2002) Questi tre disturbi sono talvolta associati ed è interessante notare che tutti e tre sono correlati a disfunzioni dei neurotrasmettitori e dei neuropeptidi nel SNC, (O'donnell, 1992) e possono quindi essere candidati ideali per esplorare i meccanismi alla base dell'effetto placebo. (De La Fuente-Fernández et al., 2002)

Nel 2001 de la Fuente-Fernández et al. (2001) hanno condotto il primo studio di imaging cerebrale sull'effetto placebo, ricorrendo alla tomografia ad emissione di positroni. I ricercatori hanno valutato il rilascio di dopamina endogena usando la raclopride, un radiotracciante che si lega ai recettori di dopamina D2 e D3 competendo quindi con la dopamina endogena. In questo studio i pazienti erano consapevoli che avrebbero potuto ricevere un'iniezione di farmaco attivo o il placebo (iniezione salina). Dopo la somministrazione del placebo si è visto che la dopamina veniva rilasciata nello striato in maniera considerevole, a dimostrazione di come l'aspettativa del miglioramento motorio indotta dal placebo attiva le vie endogene della dopamina a livello dello striato. L'effetto placebo è biochimicamente mediato dall'attivazione del sistema danneggiato (la via dopaminergica nigrostriatale), che porta al rilascio di dopamina nello striato (figura 1). (de la Fuente-Fernández et al., 2001; De La Fuente-Fernández et al., 2002)

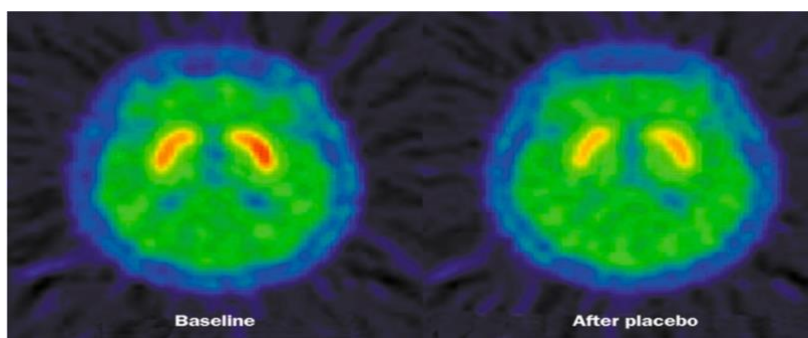


Fig.1 (de la Fuente-Fernández et al.,

2001)

Il sistema dopaminergico è coinvolto nella regolazione di diverse funzioni cognitive, comportamentali e sensomotorie, in particolare nei meccanismi di ricompensa (Ikemoto & Panksepp, 1999; Wise, 1980). Gli autori dello studio concludono dunque che il rilascio di dopamina nel sistema nigrostriatale è legato all'aspettativa di una ricompensa, nello specifico all'anticipazione di un beneficio terapeutico. (de la Fuente-Fernández et al., 2001)

Numerosi studi sono succeduti a quello appena descritto. Una revisione sistematica del 2018 ha raccolto 143 articoli selezionandone 19, relativi alle basi neurobiologiche dell'effetto placebo nella sindrome di Parkinson. (Quattrone et al., 2018)

Gli autori interpretano i dati fornendo tre chiavi di lettura. In primo luogo, i benefici clinici per i sintomi motori dipendono dall'attivazione dell'intera via nigrostriatale indotta dal rilascio di dopamina nello striato dorsale, che si estende oltre il noto anello striato-talamico. In secondo luogo, l'entità degli effetti indotti dal placebo è modulata dall'aspettativa di miglioramento: il rilascio di dopamina endogena nello striato ventrale e nello striato dorsale è maggiore quando c'è una maggiore probabilità di miglioramento, ma solo quando c'è un elemento di incertezza. In ultimo, il funzionamento delle vie neurali alla base della risposta al placebo può essere regolato dall'esposizione precedente e dalle strategie di apprendimento. (Quattrone et al., 2018)

Relativamente al disturbo depressivo, uno studio dal titolo “The functional neuroanatomy of the placebo effect” (Mayberg et al., 2002), ha indagato i meccanismi cerebrali coinvolti nella risposta clinica dopo somministrazione del farmaco attivo e del placebo relativamente al disturbo depressivo. Sono stati misurati i cambiamenti cerebrali relativi al metabolismo del glucosio con la tomografia ad emissione di positroni, di alcuni pazienti ospedalizzati e con diagnosi di disturbo depressivo unipolare ai quali è stato somministrato un trattamento placebo nell'ambito di uno studio condotto per valutare gli effetti reali della fluoxetina. I soggetti sono stati assegnati in modo casuale ai due gruppi, utilizzando uno studio in double-blind con somministrazione o di fluoxetina 20mg/day monodose, o il placebo. L'analisi a 6 settimane vs baseline e a 1 settimana vs baseline è stata osservata in maniera separata tra i due gruppi, la misurazione della risposta dell'effetto placebo a sei settimane dalla somministrazione è stato l'obiettivo principale dello studio. (Mayberg et al., 2002).

La remissione dei sintomi è stata osservata in 8 dei 15 soggetti partecipanti alla fine dello studio e l'apertura del blind ha rivelato che 4 degli otto pazienti erano stati trattati col placebo mentre 4 con il farmaco attivo. Sia il trattamento con placebo che con la fluoxetina hanno prodotto un cambiamento metabolico nell'area prefrontale, del cingolo anteriore, premotoria, parietale, dell'insula posteriore e del cingolo posteriore, e una diminuzione dell'attività metabolica nell'area subgenuale, nel paraippocampo e nel talamo, come mostrato nella figura 2.

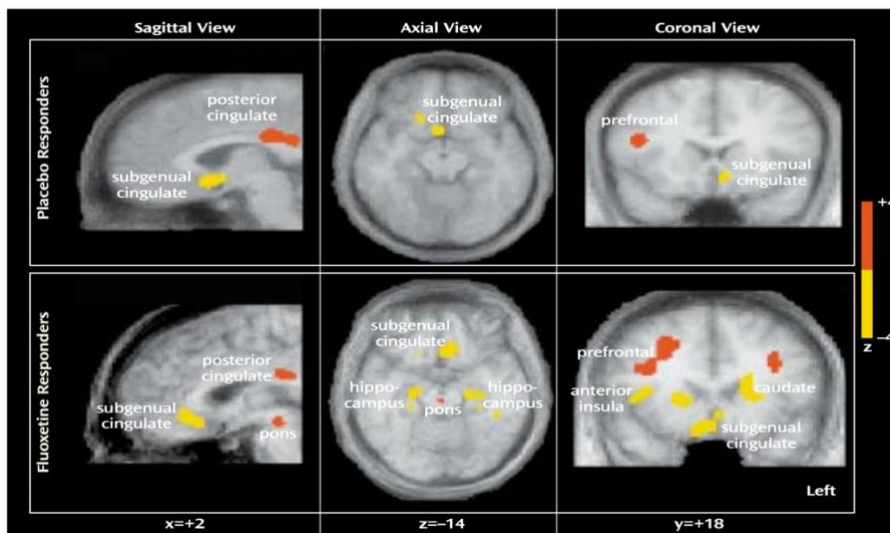


Fig.2 (Mayberg et al., 2002)

La localizzazione dei cambiamenti cerebrali mostra una notevole concordanza tra i due gruppi; tuttavia, i cambiamenti con la fluoxetina sono generalmente migliori, il numero di pixel mostra un significativo cambiamento alcune regioni, le quali hanno un volume maggiore rispetto a quelle analoghe dei pazienti con una risposta placebo come nella figura 3.

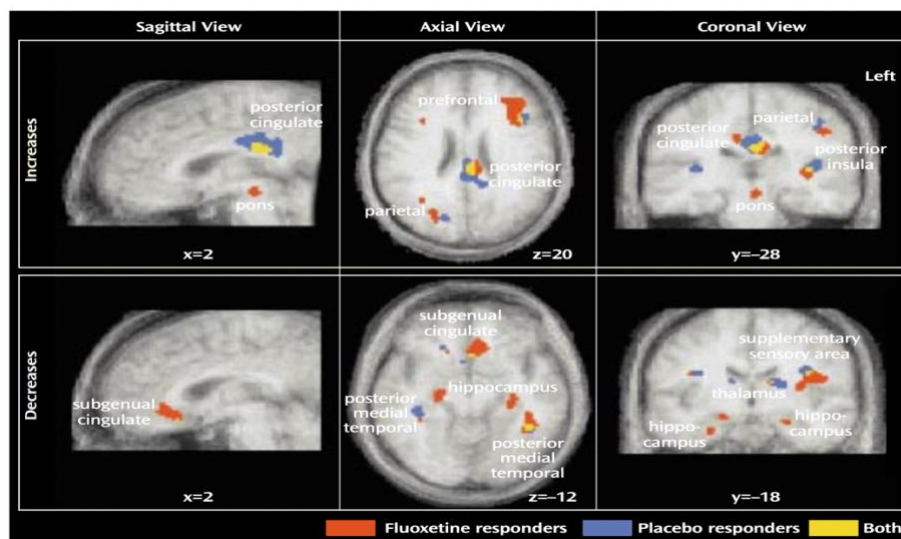


Fig.3 (Mayberg et al., 2002)

Gli autori dell'articolo concludono individuando due chiavi di lettura per questo piccolo ma originale studio, la prima è che la risposta placebo è correlata a dei cambiamenti ben precisi a livello cerebrale. La seconda è che nonostante i cambiamenti tra i due gruppi siano simili e che i pazienti trattati con la fluoxetina hanno registrato maggiori cambiamenti cerebrali, dal punto di vista clinico, indipendentemente dal tipo di trattamento, ci sono dei pattern di attivazione comuni in regioni corticali e paralimbiche. (Mayberg et al., 2002) Come detto precedentemente, gli studi sul dolore e sull'analgesia hanno permesso di ampliare considerevolmente le conoscenze dei meccanismi neurobiologici dell'effetto placebo. Petrovic et al., (2002) hanno descritto una

correlazione relativa agli aumenti del flusso sanguigno cerebrale regionale (CBF) con la somministrazione sistemica di un agonista dei recettori oppioidi, il remifentanil, ed il placebo con l'aspettativa di analgesia nella corteccia cingolata anteriore rostrale. I soggetti che rispondevano al placebo hanno mostrato inoltre risposte di flusso sanguigno regionale del cingolo anteriore rostrale più pronunciate al remifentanil. Questi risultati hanno quindi suggerito l'implicazione dei recettori oppioidi nella risposta placebo. (Petrovic et al., 2002)

Wager et al. (2004) hanno usato la risonanza magnetica funzionale (fMRI) per misurare indirettamente l'attività neuronale durante la somministrazione di un placebo con aspettativa di analgesia. La somministrazione di placebo è stata associata a riduzioni dell'attività delle regioni che rispondono al dolore, mentre i soggetti erano sottoposti a uno stimolo doloroso di calore. Le regioni coinvolte includevano il cingolo anteriore rostrale, la corteccia insulare e il talamo. Questo studio ha utilizzato una manipolazione delle aspettative per suscitare una risposta al placebo le quali aumentano la fiducia nel placebo. Anche se la metodologia utilizzata non esamina i meccanismi neurochimici che inducono l'effetto analgesico del placebo, le regioni coinvolte presentano alte concentrazioni di recettori oppioidi e dimostrano aumenti del flusso sanguigno regionale dopo la somministrazione esogena di agonisti dei recettori oppioidi. (Benedetti et al., 2005)

Uno studio recente (Zubieta et al., 2005) ha quindi indagato la relazione tra la somministrazione di un placebo correlato l'aspettativa di analgesia e le vie di neurotrasmissione degli oppioidi endogeni, utilizzando la PET e un radiotracciante selettivo del recettore oppioide. In queste condizioni, l'attivazione di questo sistema di neurotrasmissione è evidenziata da riduzioni della disponibilità in vivo dei recettori sinaptici oppioidi per legare il tracciante radiomarcato. Le regioni in cui la somministrazione di placebo ha aumentato la neurotrasmissione oppioide endogena coincidono principalmente con quelle osservate da Wager et al. (2004) come riduzioni delle richieste metaboliche indotte dal dolore, misurate dalla fMRI durante la somministrazione di placebo. I risultati del lavoro dimostrano dunque come l'attivazione del sistema oppioide rappresenti uno dei substrati neurali alla base dell'analgesia indotta dal placebo. Questi dati confermano che specifici circuiti neurali e sistemi di neurotrasmissione rispondono all'aspettativa di beneficio durante la somministrazione di placebo, inducendo cambiamenti fisiologici misurabili. (Benedetti et al., 2005; Zubieta et al., 2005; Zubieta & Stohler, 2009) Inoltre, sono stati testati gli effetti di un antagonista della colecistochinina (CCK), la proglumide, sull'analgesia da placebo, con l'azione antioppiode della CCK. È stato riscontrato che la proglumide potenzia l'analgesia da placebo, il che ha rappresentato un modo nuovo e indiretto per testare l'ipotesi degli oppioidi. (Benedetti, 1996, 2013) Ulteriori studi hanno dimostrato come l'attivazione dei recettori CCK per mezzo dell'agonista pentagastrina sia in grado di bloccare la risposta analgesica del placebo, sottolineando così il ruolo

della CCK come agente antiopioide che può interferire con le risposte al placebo. (Benedetti, Amanzio, et al., 2011) I meccanismi legati al placebo ed al nocebo possono inoltre influenzare la risposta ormonale dell'asse ipotalamo-ipofisario. L'aspettativa che un determinato trattamento possa portare ad un incremento del dolore può incrementare i livelli periferici di colesterolo. L'effetto viene bloccato dall'ansiolitico benzodiazepina diazepam. (Johansen et al., 2003a, 2003b) L'agonista del recettore della serotonina, il sumatriptan, aumenta i livelli ematici di cortisolo e di ormone della crescita. Dopo iniezioni ripetute di sumatriptan, le iniezioni di sola soluzione salina possono indurre un aumento dei livelli di entrambi gli ormoni, dimostrando come l'apprendimento associativo sia determinante. (Benedetti et al., 2006) Questi effetti ormonali hanno anche dei paralleli nei modelli animali, che utilizzano il condizionamento farmacologico per associare le informazioni contestuali agli effetti del farmaco. Nei ratti, dopo iniezioni ripetute di morfina, le iniezioni di sola soluzione salina riducono i comportamenti dolorosi e i livelli di ormone adrenocorticotropo e di corticosterone. (Guo et al., 2011) In accordo con il celebre lavoro condotto da Pavlov, in cui gli animali erano stati condizionati a sperimentare gli effetti della morfina. (Pavlov, 1927)

2.2 La prospettiva psicologica

Il ruolo del condizionamento classico implicato nella risposta placebo è stato descritto da Wickramasekera (1980), succeduto poi dal lavoro di G. H. Montgomery & Kirsch (1997), sostenendo che è possibile evocare una risposta placebo tramite l'apprendimento. Utilizzando sostanze attive (stimolo incondizionato) abbinate a un placebo (stimolo condizionato) è possibile provocare una risposta condizionata. Una volta che l'individuo ha associato il placebo alla risposta, sarebbe possibile ridurre o addirittura eliminare la sostanza attiva e mantenere solo il placebo per il verificarsi di quella risposta. Attraverso l'associazione tra il principio attivo (stimolo incondizionato), ed il rituale di somministrazione di un placebo (il terapeuta, l'ambiente, il metodo di somministrazione), il placebo può diventare uno stimolo condizionato in grado di impattare sui processi neurobiologici che influenzano la sintomatologia. Ciò è correlato alla aspettativa di beneficio in presenza dello stimolo condizionato, la quale come visto precedentemente è in grado di produrre il rilascio di ormoni e neurotrasmettitori in grado di mediare ad esempio sulla percezione del dolore. Colloca & Miller (2011) hanno proposto il modello di apprendimento degli effetti placebo includendo tre diverse modalità di attivazione del placebo, ovvero il condizionamento classico, l'apprendimento osservativo e le suggestioni verbali, avendo come minimo comune denominatore il meccanismo dell'aspettativa. In linea con questo concetto, Colloca et al. (2016) hanno descritto in una scoping review il potenziale dell'applicazione del condizionamento

farmacologico usandolo come booster degli agenti attivi, imitando l'azione dei farmaci attraverso l'impiego del placebo e dei meccanismi modulatori endogeni. Il condizionamento classico non è l'unico tipo di condizionamento che può influenzare gli effetti placebo. A differenza delle risposte condizionate classiche, che sono suscitate o indotte da stimoli che precedono il comportamento, i comportamenti operanti sono modellati e mantenuti dalle loro conseguenze, cioè dagli eventi che seguono la risposta. (Bābel, 2020) Nel condizionamento classico, uno stimolo precedentemente neutro (ad esempio, un placebo) che viene costantemente abbinato a uno stimolo condizionato (ad esempio, un potente analgesico) diventa in grado di diminuire le risposte al dolore. Nel condizionamento operante, un comportamento (ad esempio, l'assunzione di un placebo) che è contingentemente seguito da un rinforzo (ad esempio, l'analgesia) in presenza di uno stimolo antecedente (nella clinica) è più probabile che si verifichi in futuro. Nel condizionamento operante, un comportamento (l'assunzione di un placebo) che è immediatamente seguito da un rinforzo ha maggiori probabilità di ripetersi in futuro, mentre un comportamento seguito da una punizione diminuisce le probabilità del verificarsi dello stesso. Questo tipo di comportamento viene detto comportamento operante. (Bābel, 2020; Pierce & Cheney, 2013; Skinner, 1953) Per indagare il ruolo del condizionamento operante, recentemente è stato condotto uno studio apposito. (Bābel, 2020) Tre gruppi di partecipanti hanno ricevuto stimoli dolorosi tramite un meccanismo elettrocuteo, con la stessa intensità ma preceduti dalla visione di un colore arancione o blu. Nella fase di condizionamento dello studio, i partecipanti del gruppo sperimentale sono stati premiati sia quando riportavano una risposta bassa al dolore in seguito a uno dei due colori (placebo) sia per le risposte di alto dolore in seguito alla visione dell'altro colore (non placebo). Inoltre, sono stati puniti quando le loro risposte al dolore erano alte dopo gli stimoli (colore) con placebo e basse dopo gli stimoli (colore) senza placebo. Per indagare il ruolo del contesto, cioè della relazione dipendente tra premi/punizioni e risposte al dolore, il gruppo di controllo casuale ha ricevuto premi e punizioni in modo non contingente. L'altro gruppo di controllo non ha ricevuto premi o punizioni per controllare l'apprendimento non associativo. Le valutazioni dell'intensità del dolore sono state utilizzate come misurazione dell'esito ed il feedback verbale sulle valutazioni del dolore è stato utilizzato come premio o punizione. Quando la ricompensa e la punizione sono state interrotte, solo i partecipanti del gruppo sperimentale hanno provato meno dolore dopo il placebo rispetto agli stimoli non placebo; in altre parole, in questo gruppo è stata riscontrata un'analgesia da placebo. Questo effetto non si è estinto durante lo studio. (Bābel, 2020) Alla luce di quanto esposto circa la prospettiva psicologica del condizionamento, l'effetto placebo risulta essere fortemente correlato alla modalità in cui gli stimoli vengono somministrati al paziente, poichè dal suo processo di apprendimento deriva una determinata aspettativa. I meccanismi di apprendimento sia impliciti che espliciti sono in

grado di suscitare effetti placebo. Le aspettative implicite possono essere modificate e costruite attraverso i principi del condizionamento classico e di apprendimento associativo, mentre le aspettative esplicite possono essere modellate attraverso suggerimenti e istruzioni verbali. (Bartels et al., 2014; Kirsch et al., 2004; Martin-Pichora et al., 2011)

2.3 La prospettiva antropologica

Umberto Galimberti nella prefazione al libro “The physicians in the technological age” di K. Jasper (1989) sostiene che a differenza del fatto oggettivo, il significato è estremamente variabile a seconda del soggetto che lo vive, e “fintanto che la medicina considera il corpo nel suo isolamento organico (Körper) e non come corpo vivente in un mondo (Leib), si limiterà a raccogliere dei dati insignificanti, per seguire la corrente positivista dove i significati sono esclusi, poiché il metodo esige che ci si attenga esclusivamente ai fatti.” (Jaspers, 1989)

In questo senso quindi i significati sono qualcosa che prescindono dal fatto oggettivo in sé, ma hanno un carattere estremamente soggettivo e quindi culturale che rischierebbe di essere trascurato da una scienza oggettiva che raccoglie solamente i fatti. L’antropologia medica si è recentemente inserita nel dibattito medico scientifico in contrapposizione ai modelli riduzionisti della biomedicina, negli anni 80’, con l’obiettivo di ampliare la visione biologica e di considerare la malattia come un evento legato ad un contesto, nella polarità tra spiegazione (Erklärung) e comprensione (Verstehen). Karl Jaspers afferma che “conoscenza scientifica e abilità tecnica si trovano sempre nella condizione di spiegare qualcosa senza nulla comprendere, a meno di non considerare compreso un fenomeno per il solo fatto che gli si è assegnato un nome”. (Jaspers, 1989)

Viene quindi posto risalto all'aspetto soggettivo dei problemi di salute: le narrazioni di malattia, il contesto culturale, le esperienze di malattia ed il denominare le malattie. (Apud & Romani, 2020) Tuttavia, tale approccio, contrario al riduzionismo biomedico, ha fatto sì che alcuni antropologi trascurassero la dimensione biologica e oggettiva della realtà in favore di una visione prioritariamente incentrata sulla cultura come campo di analisi, recentemente invece l’antropologia medica ha ampliato la sua prospettiva. (Apud & Romani, 2020)

Il modello interpretativo dell’effetto placebo che l’antropologia offre è in sostanza basato sul significato dei simboli e dei rituali che le varie culture attribuiscono alla guarigione, allontanandosi dalle prospettive etnocentriche, per non ridurre il fenomeno secondo le prospettive occidentali. Tuttavia, appare estremamente difficile per l’antropologia stessa cogliere il reale punto di vista sulla concezione cosmologica che le popolazioni native hanno, in quanto le culture studiate non considerano di solito le loro visioni del mondo come finzione metafisica basata sui simboli, per cui

pensare alla loro realtà come a una finzione è etnocentrico quanto pensarla da una prospettiva evoluzionistica o positivistica. (Apud & Romaní, 2020)

Un'altra riflessione che gli autori Apud e Romaní fanno riguarda la possibilità o meno di sfuggire alla rappresentazione ed alla riduzione, in quanto l'atto stesso di pensare riduce sempre la realtà a modelli astratti, tanto nell'antropologia postmoderna che nelle tradizioni positivistiche e, di fatto, nelle tradizioni culturali autoctone. Essi concludono che bisogna soffermarsi sul chiedersi se il modello rappresentativo che costruiamo sia adatto ad accogliere le conoscenze empiriche della realtà complessa, andando oltre il riduzionismo biologico e culturale mantenendo un rigore epistemologico. (Apud & Romaní, 2020) Lo studio di un fenomeno tanto complesso come quello dell'effetto placebo rappresenta dunque una sfida metodologica in questo senso.

L'antropologia può essere definita come “la più scientifica delle scienze umane e la più umanista delle scienze”. (Wolf, 1964) Questa definizione racchiude l'approccio globale che l'antropologia adotta nell'incedere verso la conoscenza relativa agli esseri umani. La frase è stata citata da Eric Wolf per sostenere che l'antropologia è “less subject matter than a bond between subject matters. It is in part history, part literature; in part natural science, part social science.” (Panter-Brick & Eggerman, 2018)

L'antropologia medica, come branca dell'antropologia socioculturale, attinge ai principali sottocampi della disciplina: antropologia biologica, culturale e linguistica, archeologia e antropologia applicata. Essa “describe, interpreta e valuta criticamente le relazioni tra cultura, comportamento, salute e malattia e colloca la salute e la malattia nel contesto più ampio dei processi culturali, sociali, politici, economici e storici.” (Pool & Geissler, 2005) Ancora prima della nascita della moderna antropologia medica, gli antropologi si erano occupati nell'ambito della ricerca etnografica, di raccogliere informazioni circa le credenze le pratiche relative le malattie delle società studiate, in quanto facenti parte della cultura. WHR Rivers, antropologo, neurologo e biologo inglese, fu uno dei pionieri in questo tipo di indagine. Egli sostiene che le pratiche mediche indigene, che possono sembrare irrazionali agli occidentali, sono invece razionali se inserite nel contesto più ampio delle credenze e della cultura locale. (Rivers, 1924)

Bronislaw Malinowski, considerato il padre dell'indagine etnografica, in Argonauti del Pacifico Occidentale, aveva dimostrato che l'elaborato e apparentemente irrazionale sistema di scambio di beni economicamente inutili tra un gruppo di isole melanesiane era in realtà altamente razionale e sensato in un contesto economico basato proprio sullo scambio simbolico di doni (Kula). (Malinowski, 1922)

Foster e Anderson considerano l'interesse internazionale per la salute pubblica, in concomitanza con la nascita dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, la principale radice della nascita

dell'antropologia medica, in quanto questa capace di informare clinici e ricercatori, arricchendo il dibattito scientifico, su come i fattori sociali e culturali possano influenzare la salute ed i comportamenti delle persone appartenenti ad etnie diverse. (Foster, 1978; Pool & Geissler, 2005)

Per comprendere il legame tra l'antropologia e la medicina è utile distinguere due differenti terminologie che fanno riferimento a campi di ricerca diversi. L'antropologia in medicina si riferisce all'indagine antropologica condotta per integrare quella biomedica, relativamente a studi condotti da professionisti sanitari. L'antropologia della medicina si riferisce invece al campo di indagine strettamente antropologico il quale ha come oggetto di studio la medicina in senso ampio, da quella biomedica a quella appartenente alle culture locali non occidentali. "Un modo di vedere questo aspetto è quello di considerare l'antropologia della medicina come parte dell'antropologia, e l'antropologia in medicina come parte della medicina." (Pool & Geissler, 2005)

Attualmente l'indagine dell'antropologia medica per lo studio della salute e della malattia si fonda su quattro approcci teorici diversi: L'approccio applicato si occupa dello studio relativo alle credenze relative alla malattia nelle diverse culture con l'obiettivo di contribuire agli interventi sanitari. L'approccio cognitivo è interessato a descrivere gli schemi culturali che strutturano le interpretazioni della malattia da parte delle persone. L'approccio basato sul significato si concentra sulla prospettiva emica delle popolazioni native, con l'obiettivo di comprendere la loro esperienza di malattia. Infine, la prospettiva critica pone l'accento sui fattori strutturali più ampi che determinano la salute e la malattia con riferimenti alle influenze sociopolitiche. (Pool & Geissler, 2005)

L'effetto placebo, come discusso precedentemente, riconosce diversi meccanismi implicati nel suo espletarsi, come l'apprendimento, l'aspettativa e la risposta di significato. (Benedetti et al., 2005; Kirsch, 1997; Moerman, 2002) La risposta di significato è correlata al concetto di "illness representation", ovvero alla rappresentazione della malattia, la quale può modificare il decorso della malattia stessa. L'argomento è stato trattato nel testo "Mental Representation, Health, and Illness" (Skelton & Croyle, 1991). Kleinman ha definito il sistema medico un "sistema culturale" e quindi avente terreno fertile per l'indagine antropologica. Egli sostiene che le rappresentazioni della malattia possono essere intese come "modelli esplicativi" della malattia che ogni persona possiede, sia i malati che i clinici, e che derivano dalle culture mediche popolari, folkloristiche e biomediche. Questi modelli permettono di razionalizzare l'eziologia, il tipo e l'insorgenza dei sintomi, nonché la fisiopatologia, la prognosi ed i relativi trattamenti ritenuti più appropriati. I modelli cambiano però in relazione al decorso della malattia ed all'esperienza fenomenologica che ognuno ne fa. Entrano in gioco quando le persone cercano di interpretare un'esperienza somatica, psicologica o sociale disturbante. (Farmer & Good, 1991) L'effetto placebo è di particolare interesse per gli antropologi

perché è un chiaro caso di come eventi simbolici e significativi che coinvolgono relazioni, discorsi, forme, credenze, conoscenze, impegni, storia, abbiano un effetto sulla biologia dell'uomo.

(Moerman, 2000) Nella cornice di riferimento dell'antropologia medica secondo l'approccio incentrato sul significato, nel successivo capitolo verrà discusso il meccanismo dell'effetto placebo basato sulla guarigione simbolica.

CAPITOLO 3 - Il placebo ed il significato simbolico della cura

Uno dei temi che ha da sempre impegnato l'antropologia nella sua ricerca è relativo alle credenze apparentemente irrazionali dei miti ed al pensiero magico da parte dei popoli indigeni. James Frazer riteneva ci fosse un legame stretto tra scienza, magia e religione, in quanto queste collegate dal tentativo dell'uomo di spiegare l'origine dei fenomeni e la relazione tra di essi. (Fabietti, 2015)

Malinowski invece divide nettamente i tre ambiti, poiché riteneva che la religione fosse chiamata non tanto a spiegare i fenomeni quanto a fornire certezze di fronte ciò che nella vita pare razionalmente inspiegabile, mentre la magia come aveva osservato nelle sue indagini etnografiche nelle isole Trobriand, veniva utilizzata per finalità operative come le pratiche agricole, di artigianato, partenze per lunghi viaggi, per cui riteneva fosse un mezzo per far fronte a situazioni che potevano generare stati emotivi ansiogeni, quindi veniva adoperata come un meccanismo di difesa. (Fabietti, 2015) La magia rappresenta un "tratto primordiale che afferma il potere autonomo dell'uomo" (Malinowski & Ariotti, 1976)

Utilizzando diversi esempi etnografici, Lévi-Strauss ha analizzato l'effetto dei simboli nelle pratiche mediche sciamaniche, descrivendo come la guarigione sia prodotta dall'impatto psicologico del racconto e del rituale terapeutico sul paziente. Strauss ritiene che il potere curativo dello sciamano risieda nel fatto che riesce a fornire al paziente un modo per interpretare gli stati mentali e le esperienze di malattia, trovando un linguaggio ed una spiegazione, così da produrre effetti terapeutici. Le narrazioni dei rituali forniscono un sistema cognitivo per interpretare situazioni difficili, governate dall'incertezza, dal dolore o dalla disperazione. (Strauss, 1968) In questo senso l'accostamento è analogo al lavoro psicoterapeutico, tant'è che Carl G. Jung fu il primo a considerare miti, favole, e narrazioni religiose come storie terapeutiche. (Apud & Ismael, 2020) Da un punto di vista medico appare quindi ragionevole domandarsi se sia utile considerare la dimensione culturale e simbolica della guarigione all'interno della pratica professionale, giacché questa appartiene all'uomo sin dagli arbori della sua esistenza.

3.1 La risposta di significato

Moerman sostiene che la struttura metaforica, il sistema di significato, di una pratica curativa ha un ruolo determinante per la sua efficacia, al pari del meccanismo fisiologico innescato da un principio

attivo farmacologico. Durante un suo lavoro di ricerca sul campo, sull'isola di Sant'Elena, nella Carolina del Sud, ha descritto un sistema di salute e di guarigione basato sulla somministrazione di varie medicine a base di erbe, volte a stabilire il giusto "sapore", cioè il corretto equilibrio tra "dolcezza" e "amarezza", nel sangue. Un certo numero di malattie comuni, in particolare le febbri infantili, i raffreddori degli adulti e l'ipertensione sono intese come causate da un'eccessiva "dolcezza" del sangue. (Moerman et al., 1979b)

All'interno della condotta terapeutica, vi sono elementi generali legati al contesto con i quali il malato viene inevitabilmente a contatto, recependo l'insieme dei simboli contestuali che possono variare in base al tipo di trattamento curativo. Quest'ultimo può avere degli elementi specifici come le tecniche manipolative, la somministrazione farmacologica, l'agopuntura, i massaggi, la chirurgia ecc.. La maggior parte della ricerca biomedica è impegnata a comprendere i meccanismi alla base dell'efficacia dei trattamenti specifici, per comprovarne l'utilizzo. I meccanismi invece alla base della guarigione legata ai fattori simbolici derivanti dal contesto e dall'interazione verbale e non verbale con il terapeuta, è invece il campo d'indagine dell'antropologia. (Moerman et al., 1979b)

Per spiegare il modo in cui i fenomeni mentali, con i connotati simbolici e culturali, influenzino lo stato fisiologico dell'individuo, Moerman in un suo articolo passa in rassegna tre esempi vicini alla tradizione biomedica; le malattie psicosomatiche, il biofeedback, l'interazione ospite-patogeno, riportandone alcuni studi significativi in questo senso. Alcuni di questi mostrano come le ricerche sull'eziologia e sul trattamento dei disturbi definiti psicosomatici, indicano la presenza di una sostanziale interazione tra eventi mentali e fisici. (Moerman et al., 1979a)

Ad esempio, alcuni ricercatori hanno caratterizzato i deficit dello sviluppo infantile in relazione alla presenza di una perturbazione ambientale psicosociale ed in assenza di cause organiche evidenti, mostrando come l'interazione psicosociale possa influenzare funzioni fisiologiche come la crescita. (Barbero & Shaheen, 1967) Altri studi condotti sul rapporto tra eventi di vita, stress e malattia indicano che questa è più probabile in seguito a eventi di vita significativi come il matrimonio, il divorzio, un nuovo lavoro, il licenziamento. (Moerman et al., 1979b; Rabkin & Struening, 1976)

Relativamente al biofeedback, attraverso degli strumenti il soggetto può prendere consapevolezza di quei processi autonomi che avvengono al di fuori della coscienza e quindi consapevolezza, come la frequenza cardiaca, la pressione sanguigna, la temperatura corporea interna, la risposta galvanica della pelle, la salivazione, il rilassamento profondo muscolare. Una linea di ricerca ha correlato la capacità di diverse persone, tipicamente orientali, di controllare processi fisiologici di base, con il meccanismo biofeedback. Gli sforzi più riusciti in questo campo hanno riguardato la regolazione della pressione sanguigna; alcune tecniche sono state adottate da alcuni medici come coadiuvanti nel controllo dell'ipertensione. (Datey et al., 1969; Majkowski et al., 1974; Moerman et al., 1979b)

Riguardo le malattie infettive, l'agente patogeno virale o batterico è in grado di provocare un danno all'organismo ospite ed il decorso della malattia è condizionato dalla resistenza che l'ospite oppone all'infezione, attraverso il sistema immunitario. Diversi studi indicano che questa resistenza immunologica è influenzata da un'ampia gamma di fattori psicologici e sociali. (Moerman et al., 1979b; Solomon, 1969)

Moerman sottolinea come esistano meccanismi che collegano gli stati fisiologici e cognitivi, affermando che “affinché i simboli non abbiano conseguenze fisiologiche, si dovrebbe postulare che non ci sia comunicazione tra la corteccia cerebrale e la parte inferiore del cervello. Eppure, una risposta così comune come il rossore dimostra che tale comunicazione esiste.” (Moerman et al., 1979b)

Assumendo come premessa l'interazione mente-corpo, la forma ovvero il valore simbolico e metaforico che assume l'atto terapeutico, agendo sui livelli cognitivi e psicologici agisce dunque sui livelli fisiologici. La conseguenza di questa interazione viene definita effetto placebo. Da questa prospettiva è possibile dunque considerare la dimensione simbolica e metaforica che accompagna le più comuni pratiche mediche come la chirurgia, le tecniche manipolative, le iniezioni ecc.. alla stregua dei rituali storicamente praticati dalle popolazioni indigene, avendo entrambe una radice culturale comune legata alla fiducia riposta nel potere curativo di determinati rituali.

3.2 Il rituale della guarigione

Il guaritore fornisce al malato input immaginativi, emotivi, sensoriali, morali ed estetici derivati dai simboli e dalle procedure del processo rituale, la ricerca sperimentale sugli effetti placebo dimostra come anche i trattamenti biomedici scientificamente validati e comunemente utilizzati dai professionisti sanitari, conservino gli aspetti caratteristici dei rituali. (Kaptchuk, 2011) I rituali possono essere definiti come "comportamenti formali definiti e ripetitivi", che condividono "un ordine o una procedura che li struttura, con lo scopo di raggiungere un particolare obiettivo. Mentre i simboli sono le unità più piccole del rituale che conservano le sue proprietà specifiche. Il rituale è inserito in un contesto culturale o in un mito avente una "struttura narrativa generale". (Bell, n.d.; V. Turner, 1967)

Kaptchuk ha condotto una analisi comparativa di tre sistemi di guarigione: i canti cerimoniali Navajo, i trattamenti di agopuntura nel mondo occidentale e la visione biomedica dell'assistenza sanitaria. I Navajo sono un gruppo indigeno dell'America settentrionale, i quali hanno all'interno della loro pratica sanitaria i rituali definiti “chantway”, a cui ricorrono quando altre procedure terapeutiche come le erbe medicinali, non forniscono miglioramenti. Viene coinvolta tutta la comunità a partecipare al rituale, compresi i familiari della persona da guarire, rievocando con parole, canti, iconografia e azioni l'avventura e gli episodi di guarigione originariamente eseguiti dal

“Popolo Santo” e insegnati ai Navajo. Il paziente viene purificato con sapone di yucca, cosparso di polline, o strofinato con fragranze a base di erbe. Al culmine del canto, il curatore tocca i piedi dipinti di sabbia dell'eroe (appartenente al Popolo Santo) e poi quelli del paziente, così fa lo stesso per le altre parti del corpo, ed il paziente recita una sorta di mantra. (Kaptchuk, 2011)

Descrivendo la funzione del rituale di guarigione, l'autore mette in risalto l'importanza di ogni dettaglio nello svolgere la pratica stessa, poiché tutto ha un significato ben preciso per quella cultura, per quanto possa apparire irrazionale. È proprio la carica di significato simbolico per quella cultura ad evocare la guarigione che in altre culture, come quella occidentale, viene definita placebo. Per quanto riguarda la pratica dell'agopuntura, a differenza del rituale Navajo, il contesto varia essendo perpetrata generalmente in maniera individuale ed in uno studio. Lo studio a sua volta assume dei connotati simbolici caratteristici e simili per ogni agopuntore, a partire dai diplomi appesi al muro, agli attrezzi messi in vista, l'utilizzo degli incensi alle erbe, ai riferimenti culturali asiatici ed alla medicina alternativa (per i pazienti occidentali). I pazienti insieme alla patologia da trattare, si rivolgono all'agopuntore con una carica emotiva fatta di speranze, aspettative, dubbi, paure, ansie e poca conoscenza nello specifico del trattamento. La narrazione che viene fatta dagli agopuntori rispetto i loro trattamenti di solito riguarda il bilanciamento di varie "energie" per portare armonia al paziente. Gli elementi a cui fanno affidamento i pazienti sono simili a quelli dei canti Navajo, in quanto l'agopuntore fa da tramite tra il mondo naturalistico spirituale (a cui ambire per la guarigione) e quello empirico. (Kaptchuk, 2002; Kaptchuk et al., 2009)

Nel trattamento biomedico, il paziente si presenta nello studio del medico, il quale attingendo dalla conoscenza scientifica è chiamato a trovare rimedio per la malattia del paziente. Per quest'ultimo, tuttavia, spesso il medico in quanto tale assume un valore simbolico che va ben oltre la scienza, riponendo in essi una fiducia quasi teleologica. Il rapporto che viene a crearsi tra terapeuta e malato è anch'esso un rituale stereotipato, al di là degli interventi scientifici utilizzati. Anzitutto, tra paziente e terapeuta si instaurano dei comportamenti formali che comprendono pratiche, convenzioni e regole procedurali basate sui codici etici e deontologici caratteristici di quella professione sanitaria e che fanno parte della antichissima cultura medico-sanitaria. (Goffman, 2017; Kaptchuk, 2011)

Il camice bianco, lo stetoscopio del medico ed il suo comportamento sicuro di sé inducono nel paziente una certa deferenza. Per una buona riuscita della terapia è fondamentale che tra paziente e medico vi sia una alleanza terapeutica, e qualsiasi discostamento significativa dai “codici rituali”, come uno sguardo sgarbato, un cambiamento momentaneo nel tono di voce, possono assumere con un significato giudicante e minacciare la relazione. A questi elementi verbali e non verbali si aggiungono l'esame obiettivo fatto di palpazione, auscultazione così come la prescrizione di esami

strumentali dai nomi altisonanti come la risonanza magnetica nucleare, tomografia ad emissione di positroni ecc., a cui poi segue una terapia in prima istanza farmacologica ed eventualmente poi chirurgica. Kaptchuk fa notare come nonostante il suo orientamento scientifico, il trattamento biomedico e la tecnologia, possono conservare una componente misteriosa per il paziente. Come la guarigione Navajo e l'agopuntura, il trattamento biomedico per il malato ricorre a forze universali, descritte in termini scientifici, che intervengono in maniera unica per la sua sofferenza. (Kaptchuk, 2011) Il rituale ed i suoi simboli permettono dunque al paziente di sentirsi al centro del processo di guarigione, incentivandone l'empowerment. Il paziente "non è passivamente coinvolto nel processo cerimoniale, ma è posseduto dalla speranza, dalla frustrazione, dalla confusione, dall'incertezza, dalla comprensione e dal sollievo". (Csordas, 2004) I rituali si concentrano sulla "condivisione di stati emotivi, cognitivi e attentivi e sul coordinamento di azioni pertinenti a tali stati". (Kaptchuk, 2011) I comportamenti messi in atto dai pazienti, per la ricerca della salute, sono guidati dal desiderio di miglioramento e questo rappresenta una spinta propositiva al cambiamento ed alla partecipazione attiva al processo di cura. In alcune circostanze, l'aderenza o "compliance" dei pazienti al regime farmacologico o al placebo può influenzare in modo sostanziale l'esito del trattamento. In uno studio sui betabloccanti per prevenire l'infarto del miocardio dopo un evento acuto, è emerso che i pazienti aderenti al trattamento, ovvero coloro che assumevano più dell'80% dei farmaci prescritti, avevano un tasso di mortalità a cinque anni del 15% rispetto ai "cattivi aderenti", cioè quelli che assumevano meno dell'80% dei farmaci, i quali avevano un tasso di mortalità a cinque anni del 25%. Il dato rilevante è che "i risultati sono stati praticamente identici per i pazienti che hanno ricevuto un placebo (15 per cento di mortalità per i buoni aderenti e 28 per cento per i cattivi aderenti)". (Horwitz et al., 1990; Moerman, 2000)

3.3 La teoria dei segni

James Down sostiene che la principale componente terapeutica della guarigione non sia sempre simbolica, ma che l'aspetto simbolico della malattia sia sempre presente. Inoltre, la suggestione indotta dai simboli e dalla relazione col terapeuta è considerata terapeutica perché può alleviare l'ansia, offrire al paziente nuovi modi di affrontare una situazione problematica modificando un comportamento disadattivo in uno adattivo. (Dow, 1986; Frank, 1961)

Miller e Colloca hanno applicato la teoria dei segni sviluppata dal filosofo americano Charles Sanders Peirce, denominata semiotica, come modo per collegare le componenti neurobiologiche, psicologiche e culturali dell'effetto placebo con il concetto di significato. (Colloca & Miller, 2011a) Peirce ha sviluppato la teoria dei segni per dare forma a una comprensione sistematica dei fenomeni relativi alla logica, alla comunicazione ed all'apprendimento. In questo contesto, ha definito i segni come "qualcosa che stanno a qualcuno per qualcosa". (Peirce, 1940) La sua teoria descrive le

conseguenze e le influenze dei segni come una relazione tra tre componenti principali: il veicolo del segno che "porta" o trasmette un oggetto, il significato dell'oggetto rappresentato dal veicolo del segno e l'idea che l'interprete ha del veicolo e dell'oggetto associato. In queste circostanze, l'individuo che elabora il segno, interpreta consciamente e inconsciamente le informazioni da esso fornite. Inoltre, ha classificato i segni in tre tipi principali: icone, indici e simboli. Le icone forniscono un significato ai segni attraverso una somiglianza osservabile tra il segno e l'oggetto rappresentato e possono includere, ad esempio, diagrammi e immagini. (Franklin G. Miller & Luana Colloca, 2010; Peirce, 1940) Gli indici, invece, rappresentano un'associazione diretta tra un segno e un oggetto, che comprende anche i ricordi e i sensi dell'interprete. L'uso di stimoli condizionati e incondizionati per creare risposte condizionate, ovvero il condizionamento classico, rientra in questa categoria. Il riconoscimento e la risposta a un segno indice sono analoghi alla risposta condizionata provocata da uno stimolo condizionato. (Colloca & Miller, 2011a; Franklin G. Miller & Luana Colloca, 2010) Infine, Pierce definisce i simboli come segni che associano un concetto generale in virtù di regole convenzionali e delle concettualizzazioni e comprensioni dell'interprete, questo può includere, ad esempio, la comunicazione verbale. Nel contesto clinico, un simbolo può essere il linguaggio verbale del medico che afferma "questo aiuterà il suo dolore" prima dell'iniezione di un farmaco o trattamento, che sarà interpretato dal paziente come un simbolo che significa che ci si deve aspettare un sollievo dal dolore. (Colloca & Miller, 2011a; Franklin G. Miller & Luana Colloca, 2010; Peirce, 1940)

Secondo questa teoria, i segni forniscono informazioni sugli oggetti alla persona che gli interpreta, siano essi icone, indici o simboli, servono come veicolo contestuale per l'effetto placebo nel contesto clinico. Per il paziente, i segni interpretati possono funzionare come agenti terapeutici per le risposte che sono state apprese attraverso la continua elaborazione di ciò che i segni, all'interno del contesto clinico, trasmettono. Questa interpretazione da parte del paziente può essere modellata sia dall'emozione che dai processi cognitivi e può causare effetti positivi o negativi sulla salute o sull'esito del paziente, ovvero un effetto placebo o un effetto nocebo. (Colloca & Miller, 2011c; Franklin G. Miller & Luana Colloca, 2010) Di conseguenza, il modello semiotico aiuta a collegare gli elementi linguistici, socioculturali e neurobiologici del fenomeno placebo all'interno delle dinamiche di apprendimento, significato e fattori contestuali. (Blasini et al., 2018)

Come visto nei precedenti capitoli, la ricerca sul placebo ha descritto chiaramente i meccanismi psicologici coinvolti come ad esempio le aspettative, il condizionamento, la riduzione dell'ansia, l'apprendimento, così come i fattori neurofisiologici quali l'attivazione dei sistemi oppioidi, dopaminergici e serotoninergici. La ricerca antropologica sui simboli e sui rituali può ampliare la

conoscenza sul placebo descrivendo gli effetti prodotti dall'interazione tra la biologia dell'individuo e la dimensione socioculturale ambientale.

3.4 Il significato della forma nel contesto di cura

Un altro aspetto messo in rilievo dagli studi antropologici è relativo al ruolo che la forma del trattamento proposto, al di là del suo contenuto, svolge nella creazione della risposta di significato. Moerman riporta alcuni lavori come esempio esplicativo di tale concetto. Cinquantasette studenti del secondo anno di medicina dell'Università di Cincinnati hanno accettato di partecipare a quello che fu detto loro essere uno studio su due nuovi farmaci, negli anni 70'. (Blackwell et al., 1972) Ogni studente ha ricevuto uno stimolante o un sedativo, sono stati spiegati ai partecipanti gli effetti ordinari di questi farmaci. Per esempio, è stato detto loro che un farmaco sedativo di solito fa sentire l'individuo più rilassato, calmo e tranquillo, ma alcune persone reagiscono sentendosi sonnolente, fiacche o stanche o che tende a diminuire il battito cardiaco, le dimensioni delle pupille e la pressione arteriosa. Gli studenti sono stati divisi a caso in quattro gruppi, ricevendo rispettivamente una o due compresse rosa o blu; le compresse erano, di fatti, inerti. Gli studenti hanno compilato una scheda valutativa che descriveva il loro stato d'animo, si sono misurati la pressione sanguigna a vicenda, hanno preso le compresse, seguendo poi una lezione di un'ora, e sono tornati in laboratorio per compilare un'altra scheda di valutazione dell'umore e misurarsi nuovamente la pressione sanguigna. I risultati hanno mostrato come gli studenti che hanno ricevuto due pillole inerti hanno avuto effetti maggiori rispetto a quelli che hanno assunto una sola compressa. In generale dopo un'ora gli studenti hanno riportato maggiore stanchezza, attribuibile al tempo trascorso ed alla lezione, ma il 66% degli studenti che avevano assunto le compresse blu si sentiva meno vigile, rispetto al 26% di quelli che avevano assunto le compresse rosa; le prime sono risultate tranquillanti, mentre quelle di colore rosa avevano un effetto eccitante. Questi colori, il rosa e il blu, hanno dei "significati". Il rosa, il rosso e l'arancione sono tra i colori che vengono definiti caldi, mentre il blu ed il verde sono dei colori freddi, il loro significato può influenzare l'esito di un trattamento medico. (Blackwell et al., 1972; Moerman, 2002; Sahlins, 1976)

A supportare tali risultati, Ton de Craen ed i suoi colleghi hanno condotto uno studio pubblicato sul British Medical Journal, su quarantanove farmaci in vendita in Olanda che agiscono sul sistema nervoso, scoperto che i farmaci stimolanti tendono a essere commercializzati in compresse rosse, arancioni o gialle, mentre i depressivi o i tranquillanti tendono a essere commercializzati in compresse blu, verdi o viola. Ciò fa dunque pensare anche al ruolo del condizionamento classico. (de Craen et al., 1996) Uno studio canadese condotto su 29 pazienti ha dimostrato che il clordiazepossido (Librium) era più efficace contro l'ansia, le fobie ed il sonno interrotto quando l'assunzione del medicinale avveniva tramite capsula piuttosto che in una compressa. Inoltre, i

pazienti dovevano assumere le pillole tre volte al giorno e quando prendevano le capsule, assumevano le pillole statisticamente con maggiore regolarità. I pazienti hanno espresso una forte preferenza per le capsule: "Undici pazienti hanno chiesto di continuare lo stesso trattamento mentre erano in cura con le capsule, e alla sospensione del trattamento il gruppo delle capsule ha espresso più lamentele" (Hussain & Ahad, 1970). Gli autori concludono che entrambi i fattori, la preferenza e la compliance del paziente, spiegano la differenza di miglioramento. Altri studi interessanti esposti da Moerman, analogamente a quello riportato nel capitolo uno, provengono dai trials sulla chirurgia. In particolare, l'angina pectoris, un sintomo indice di una sofferenza cardiaca, risulta essere molto sensibile non solo ai nitrati e ai betabloccanti, ma anche ai trattamenti inerti.

(Bienenfeld et al., 1996) Alan G. Johnson ha pubblicato un articolo su *The Lancet*, osservando che "le macchine elettriche esercitano un grande fascino sui pazienti, e recentemente qualsiasi cosa a cui sia associata la parola 'laser' cattura l'immaginazione." (Johnson, 1994)

In uno studio svedese è stata effettuata un'analisi di tutti gli interventi chirurgici effettuati per sospetta ernia discale lombare tra il 1959 e il 1965 in Svezia, per un totale di 2.503 interventi. I pazienti hanno ricevuto diagnosi di ernia discale tramite indagine radiografica ed esame clinico, ed è stato osservato che in 346 pazienti aventi sintomi e segni patognomonic della lombosciatalgia, al momento dell'esposizione chirurgica non è stata rilevata alcuna alterazione patologica delle strutture discali e vertebrali a cui generalmente è associato il quadro sintomatologico riportato dai pazienti. In questi casi di "chirurgia esplorativa", ai pazienti non è stato eseguito nessun intervento sui dischi intervertebrali, richiedendo semplicemente le loro ferite chirurgiche. L'autore dello studio riporta che sei mesi dopo l'intervento, il 37% di questi pazienti ha avuto un sollievo completo dal dolore sciatico; altri 133 (38,4%) hanno avuto un sollievo parziale. Solo 85 pazienti (25%) erano uguali o peggiorati rispetto a prima dell'intervento. (Spangfort, 1972) Più della metà ha beneficiato dell'intervento chirurgico finto, resta dunque aperta la domanda se tale decorso sia stato conseguenza della storia naturale della malattia o sia dovuto alle conseguenze dell'aspettativa di beneficio ed al significato attribuito all'atto chirurgico, o ad entrambe le cose. Moerman conclude la rassegna dei studi qui proposti evidenziando come la forma del trattamento medico, non solo il suo contenuto, può avere un drastico effetto sul benessere umano. (Moerman, 2002)

La forma, nelle sue declinazioni, costituisce un elemento attorno al quale ruota il significato attribuito alla cura, fattore questo determinante per l'esito della cura stessa e che, nella sua accezione più ampia, non può essere dato per scontato, giacché ogni individuo ed ogni sistema socioculturale differisce nella costruzione del senso.

3.5 Cultura e Biologia: una relazione inscindibile

Daniel Moerman nei suoi lavori ha indagato il modo in cui i processi culturali e simbolici interagiscono con quelli biologici, proponendo un modo generale di pensare a questi temi e di fare ricerca su di essi. Ha proposto un modello di guarigione fondato su tre sistemi, secondo cui gli esseri umani rispondono alle lesioni secondo le risposte autonome, che avvengono spontaneamente e coinvolgono tutti quei processi a cui l'organismo ricorre per ritrovare l'omeostasi. Vi sono poi le risposte specifiche, come quelle derivanti dall'interazione con il trattamento medico chirurgico generale o farmacologico, ad esempio la pressione diretta di una benda su una ferita potrebbe facilitarne la guarigione. Infine, è possibile una ulteriore modalità di guarigione, ovvero le risposte di significato, le quali derivano dall'interazione con il contesto in cui avviene la guarigione.

(Moerman, 2002)

Per esporre questi meccanismi, Moerman illustra i risultati di alcune ricerche condotte sul dolore. In un esperimento, Kirsch ha arruolato studenti universitari come campione di ricerca per lo studio, ai quali è stato detto che il motivo dello studio era quello di testare un nuovo anestetico locale chiamato Trivaricane, che si era dimostrato efficace nel ridurre il dolore in altri studi preliminari. Il placebo era composto da una miscela di iodio, olio di timo e acqua che produceva un effetto brunoastro e profumato quando veniva applicato per via topica. Lo sperimentatore ha indossato un camice bianco ed è stato presentato agli studenti come "ricercatore di medicina comportamentale", ha indossato inoltre guanti chirurgici applicando il placebo, contenuto in un flacone di vetro, su un indice o sull'altro. Poi, dopo circa un minuto per dare al farmaco il tempo di "funzionare", è stato applicato uno stimolo doloroso a ciascun dito indice. Il dolore è stato applicato con un congegno meccanico che applicava una forza acuta al dito. Agli studenti è stato chiesto di valutare il dolore su ogni dito in base a uno dei diversi sistemi di valutazione del dolore; in una scala, zero rappresentava "nessun dolore" e 10 rappresentava "il dolore più intenso e spiacevole che si possa immaginare". Nella sperimentazione dello studio, il dolore è stato applicato ad un dito alla volta, a volte al primo dito trattato con placebo e a volte al secondo; in un'altra variante, lo stimolo doloroso è stato applicato contemporaneamente a entrambi i piedi. Gli studenti hanno sempre notato che sia l'intensità sia la sgradevolezza del dolore erano minori sulla gamba trattata con il Trivaricane.

(Moerman, 2002; G. Montgomery & Kirsch, 1996)

In un contesto di clinica reale, all'infuori del laboratorio, è difficile confrontare gli effetti del placebo contro quelli di nessun trattamento in quanto non è eticamente e praticamente possibile non trattare esplicitamente il paziente. Uno studio britannico condotto su 835 donne che facevano uso frequente di analgesici per il mal di testa, ha valutato gli effetti del marchio sia sull'aspirina che sul placebo. I ricercatori hanno scoperto che l'aspirina fornita in una scatola di marca funzionava

meglio della sua controparte non di marca e che il placebo di marca funzionava meglio del placebo non di marca, anche se il primo non superava l'efficacia dell'aspirina non di marca. (Branthwaite & Cooper, 1981; Moerman & Jonas, 2002) Su un totale di 435 mal di testa riferiti da coloro che hanno ricevuto il placebo di marca, un significativo 64% ha riportato un miglioramento dei sintomi dopo solo un'ora dalla somministrazione del farmaco, mentre sui 410 mal di testa riferiti dal gruppo del placebo non di marca, solo un 45% ha riportato un miglioramento nello stesso tempo. (Branthwaite & Cooper, 1981)

Moerman sottolinea l'incredibile capacità dell'organismo umano di tendere verso l'autoguarigione, tramite un repertorio ricco e complesso di processi. Questo parrebbe essere il risultato di decine di milioni di anni di evoluzione in quanto la selezione naturale ha favorito gli individui in grado di sopravvivere alle lesioni e di superare le infezioni. Le persone hanno inoltre sviluppato approcci culturali e comportamentali alle lesioni ed alle malattie, mettendo in atto azioni per incentivare la guarigione. Le persone fin dall'antichità erano in grado di pulire le ferite e di steccare le ossa rotte, di fornire nutrimento supplementare ai loro figli o amici malati ed avevano un'enorme esperienza con le medicine, come le piante medicinali, che probabilmente risale al Paleolitico. Molti di questi trattamenti altamente efficaci aumentano o potenziano i processi di guarigione autonomi. Come visto negli studi precedentemente esposti, il significato dei processi di guarigione possono anche migliorare impattando sulla guarigione spontanea migliorandola. Le risposte autonome, specifiche e di significato lavorano in maniera sinergica per aiutarci a superare la malattia. (Moerman, 2002)

L'effetto placebo parrebbe non essere emergente dalla sola variabile individuale del paziente, ma anche dalle variabili relative alle conoscenze del personale sanitario ed al tipo di informazioni che questi forniscono al paziente. Per una miglior comprensione della profonda relazione tra processi culturali e biologici, Moerman in un articolo dal titolo "Cultural Variations in the Placebo Effect: Ulcers, Anxiety, and Blood Pressure", conduce un esame etnografico relativo alla risposta di significato delle cure mediche nelle diverse società, premettendo che a causa della natura del fenomeno stesso, la sua misurazione non è un processo semplice o immediato poiché è difficile riconoscerlo e isolarlo per l'analisi. In parte, "la difficoltà di misurare gli effetti placebo è una conseguenza della complessità del processo di guarigione umano e della complessità di misurare i vari elementi di questo processo." (Moerman, 2000)

Moerman sintetizza dei dati interessanti analizzando la risposta ai trattamenti relativi alla malattia dell'ulcera, definita canonicamente come una malattia gastrointestinale ad eziologia idiopatica. Le spiegazioni comuni e popolari per questa malattia sono generalmente basate su problematiche di natura stressogena e su squilibri del valore di acidità; tuttavia, le prove a sostegno dell'uno o dell'altro fattore sono scarse. Recentemente è stata riconosciuta l'ipotesi infettiva legata al batterio

“*helicobacter pylori*” (Hp). Come opzione terapeutica negli anni sono stati utilizzati con poca efficacia gli antiacidi, mentre dagli anni 70’ in poi il gold standard è diventata la cimetidina, appartenente ai bloccanti dell'idrogeno, riuscendo a ridurre da parte dell'intestino la produzione ioni idrogeno, limitando così la quantità di acido che può essere prodotta. (Moerman, 2000) I nomi commerciali dei farmaci che sfruttato tale meccanismo negli Stati Uniti sono Tagament (cimetidina) e Zantac (ranitidina), entrambi oggetto di numerose sperimentazioni, sulla base di queste Moerman ha tratto delle conclusioni interessanti in merito. Moerman ha raccolto 72 studi provenienti da 28 Paesi diversi, nei quali le ulcere sono state diagnosticate tramite esame endoscopico, con assegnazione in modo casuale ed in condizioni di doppio cieco, avendo come trattamento la “cimetidina” o “il placebo”. L’esito dell’intervento era valutato sulla base della guarigione dei “crateri dell'ulcera osservati endoscopicamente”. A questi ha aggiunto altri 45 studi sulla “ranitidina” provenienti da 16 paesi, con caratteristiche simili a quelli per la cimetidina, per un totale di 117 studi distribuiti su 32 paesi. I risultati statistici individuano il tasso medio di guarigione da placebo, nel totale degli studi, essere del 35,3%, mentre la variazione dei tassi va dallo zero al 100%. Nel complesso l'efficacia del trattamento farmacologico e del trattamento placebo sono correlati: all'aumentare degli effetti placebo, aumentano anche gli effetti complessivi del farmaco. (Moerman, 2000) Sono state osservate una serie di variazioni significative nei risultati confrontando studi provenienti da Paesi diversi (e quindi culture diverse). Il tasso di placebo è risultato molto basso in Brasile e nel Nord Europa (Danimarca, Paesi Bassi), mentre in Germania è estremamente elevato. L’autore si chiede dunque se tale variazione culturale sia costante e generalizzabile, analizzando altre due condizioni mediche: l’ipertensione arteriosa ed il disturbo da ansia generalizzato. Nel primo caso è stato individuato che la Germania, con i più alti tassi di guarigione da placebo nella malattia dell'ulcera, mostra i minori miglioramenti nel trattamento placebo dell'ipertensione. Nel secondo caso sempre in Germania sono stati riportati tassi nella media di risposta placebo per il trattamento dell'ansia. “Solo perché gli effetti placebo sono elevati per una condizione in un certo contesto, non è detto che lo siano anche per altre condizioni in quel contesto.”(Moerman, 2000) Gli effetti placebo sembrerebbero variare sia tra le culture internazionali e sia all'interno delle stesse culture, mostrandosi estremamente variabili a prescindere dalla prospettiva da cui vengono analizzati. Sembrano realizzarsi, almeno in Germania, specificatamente in relazione al tipo di malattia e quindi non generalizzabile per tutte le patologie. Resta dunque aperta la domanda relativa alle possibili spiegazioni dei i bassi tassi di effetti placebo in Brasile e gli alti in Germania per la malattia dell’ulcera. Tra le varie ipotesi, viene proposto che la medicina tedesca è probabilmente la più olistica di tutti i Paesi dell'Europa occidentale mostrando grande interesse per l’equilibrio emotivo, ad esempio vengono erogate cure termali dal sistema

sanitario nazionale ed utilizzate spesso erbe medicinali. (Maretzki, 1987; Moerman, 2000). Una variabile che può spiegare alcune di queste variazioni culturali è l'aderenza, in quanti è possibile che ci siano differenze sistematiche tra pazienti dei diversi paesi (forse diverse per le diverse condizioni mediche) che potrebbero spiegare alcune delle variazioni di guarigione osservate in questo caso. Altri fattori che possono potrebbero avere condizionato i risultati potrebbero essere stati i differenti rapporti tra medico e paziente ed i differenti livelli di comprensione delle varie malattie da parte dei pazienti. (Moerman, 2000)

Più si ampliano le prospettive sull'effetto placebo, più risulta difficile giungere a delle conclusioni che siano universalmente vere. Quello che però appare chiaro considerando gli studi esposti fino ad ora, è che la dimensione culturale e sociale svolga un ruolo centrale in tale fenomeno, costituendo una radice comune nei processi di guarigione dell'uomo.

Robert Hahn analizza invece l'interazione tra i fattori socioculturali e quelli biologici, a partire dalla prospettiva analoga ed opposta a quella placebo, ovvero attraverso le risposte all'effetto nocebo. Egli ha contribuito alla stesura del libro "The Placebo Effect: An Interdisciplinary Exploration" di A.Harrington, il quale si compone dei lavori di autori operanti in diverse discipline. (Harrington, 1997) L'ipotesi nocebo propone che le aspettative di malattia e gli stati affettivi associati a tali aspettative siano fattori contribuenti al realizzarsi della malattia stessa. Poiché le aspettative sono in gran parte apprese dall'ambiente culturale, è probabile che gli effetti nocebo varino da un paese all'altro (così come suggerito da Moerman analogamente agli effetti placebo). Ciò che distingue sostanzialmente il nocebo è che la persona ha delle aspettative negative e a causa di queste sperimenta effettivamente un risultato negativo. Una caratteristica interessante osservata in questi casi è che la malattia o i sintomi possono manifestarsi anche quando un individuo osserva o viene a conoscenza della malattia o dei sintomi in altre persone. La conoscenza della malattia osservata negli altri genera nell'osservatore l'aspettativa di essere soggetto alla medesima condizione. Il fenomeno rientra in quelle che vengono definite le epidemie "sociogeniche, malattie psicogene o isteria di massa". (Hahn, 1997) Hahn esamina una serie di studi che mostrano come le aspettative negative, socialmente costruite, insieme alle associazioni emotive, facilitano la realizzazione dell'evento atteso. Il fenomeno nocebo rientra negli aspetti culturali di un popolo e può essere responsabile di una varietà sostanziale di patologie in tutto il mondo. "Esistono prove che gli stati mentali interiori influenzano i risultati patologici, indipendentemente da altri fattori di rischio; che i sintomi possono diffondersi nelle comunità grazie alla testimonianza e che questi possono essere causati da aspettative indotte sperimentalmente." (Hahn, 1997) La cultura di una società definisce le norme ed i codici di comportamento di un determinato popolo che permettono di dare senso agli eventi, da un punto di vista etico e morale, e permettono di giudicare anche il comportamento altrui.

Una branca dell'antropologia medica, l'etnomedicina, si occupa di definire, all'interno di una società, quali sono le malattie, come si acquisiscono, come si manifestano e come si curano. Hahn fa una considerazione sul fatto che le etnomedicine, compreso il nostro sistema biomedico, possano impattare anche negativamente sulla malattia. Il fenomeno nocebo, infatti, mostra come le categorie dettate dall'etnomedicina influiscano sensibilmente sulle aspettative ad esse correlate. "Così, un sistema culturale che si pensa comunemente abbia una funzione di guarigione può anche avere un risultato contrario, favorendo le stesse patologie che si intende curare." (Hahn, 1997)

La conoscenza, oltre che la comprensione, di questi fenomeni appare sempre più necessaria considerando la delicatezza del tema in relazione alla salute delle persone. La relazione di cura, se non soppesata, tenendo conto della pluralità dell'etnomedicina e soprattutto dei significati che per il paziente hanno talune pratiche mediche, può inficiare negativamente sullo stato di salute della persona che si intende curare.

Un esempio di come i fattori sociali e culturali possano impattare sulla percezione dell'"illness", è offerto dal lavoro etnografico di Margaret Lock riguardante le donne giapponesi di mezza età.

Intervistando più di cento donne provenienti da contesti sia urbani che rurali del Giappone, è emerso che la maggior parte delle donne vivano la menopausa in maniera differente rispetto alle donne del Nord America. I sintomi comunemente riscontrati in occidente, come le vampate di calore e le sudorazioni notturne, non possono essere considerati dunque universalmente riconducibili alla sintomatologia della menopausa. (Inhorn, 2006; *Margaret Lock - Encounters with Aging_ Mythologies of Menopause in Japan and North America*-University of California Press (1995), n.d.)

I fattori culturali sembrerebbero influenzare l'attribuzione dei connotati patologici o fisiologici ad un determinato evento che si verifica in maniera naturale nella vita. A differenza del Giappone, negli Stati Uniti i processi di invecchiamento sono stati "patologizzati" al punto da considerare la menopausa come una vera e propria malattia da trattare a tutti gli effetti. Ciò che ne consegue è che "l'esperienza dei cambiamenti corporei di una donna Nordamericana in menopausa, sarà necessariamente diversa da quella delle donne in Giappone, i cui "incontri con l'invecchiamento" assumono forme sociali, culturali e somatiche molto diverse." (Inhorn, 2006)

L'etnografia di Lock dimostra come il corpo stesso sia una costruzione culturale e che quindi il venga trattato dal punto di vista medico può variare a seconda dell'esperienza che ognuno ha del mondo. A variare sono quindi ancora una volta i simboli ed i significati attribuiti ai processi di cura o di malattia, poiché sulla base di differenti esperienze corporee, diverse saranno le interpretazioni e le valutazioni dei fenomeni. Le differenze culturali sono state indagate anche relativamente al comportamento umano secondo le teorie psicologiche che enfatizzano i meccanismi cognitivi o

affettivi. “La ricerca sulle neuroscienze culturali ha mostrato prove crescenti di modelli di attività cerebrale culturalmente specifici, come un'attività più forte nella corteccia prefrontale mediale dorsale, nella corteccia frontale laterale e nella giunzione temporo-parietale negli asiatici orientali, ma un'attività più forte nel cingolo anteriore, nella corteccia prefrontale mediale ventrale, nell'insula bilaterale e nel polo temporale negli occidentali. Questi risultati aiutano a creare un resoconto neurale coerente delle differenze comportamentali tra le culture occidentali e quelle dell'Asia orientale.” (Han, 2015)

Gli studi sul dolore hanno permesso di arricchire ulteriormente le conoscenze relative le interazioni socioculturali e neurobiologiche. È stata condotta una revisione sistematica della letteratura ed un'analisi degli studi che hanno utilizzato sperimentalmente degli stimoli dolorosi per valutarne le risposte in diversi gruppi etnici. (Rahim-Williams et al., 2012)

Lo studio comprendeva maggiormente confronti tra afroamericani e bianchi non ispanici, misurando la tolleranza al dolore attraverso molteplici modalità di stimolo; gli afroamericani hanno riportato in generale una tolleranza al dolore inferiore, mentre per la valutazione della soglia del dolore i risultati erano generalmente simili; tuttavia, a variare sono stati gli effetti riportati, spaziando da valori bassi a moderati tra i vari gruppi etnici. Gli autori hanno concluso che “esistono differenze potenzialmente importanti tra gruppi etnici nella percezione sperimentale del dolore. Chiarire le differenze tra gruppi etnici ha un valore traslazionale per un'assistenza clinica culturalmente competente e per affrontare e ridurre le disparità di trattamento del dolore tra gruppi etnicamente diversi.” (Rahim-Williams et al., 2012)

Le strategie cognitive adottate per affrontare il dolore, come il coping, sembrerebbero essere modellate anch'esse da fattori sociali e culturali. (Anderson & Losin, 2017; Quartana et al., 2009) E' stato riscontrato che l'uso della catastrofizzazione, uno stile di coping negativo del dolore (analogamente ai processi nocebo di cui precedentemente discusso) varia in base alla cultura ed alla nazionalità di provenienza (Anderson & Losin, 2017; Hsieh et al., 2010).

Anche l'utilizzo della religione e più in generale della spiritualità come strategia di coping è stato osservato differire nelle diverse culture. Uno studio ha indagato il ruolo del coping, passivo e attivo, in riferimento al dolore ed all'adattamento psicologico in un campione di 200 latini con artrite, i quali hanno riferito un alto livello di utilizzo della religione come coping. L'analisi dei dati ha indicato che il coping religioso era correlato al coping attivo ma non a quello passivo. Il coping attivo ha l'obiettivo di eliminare il problema, mentre quello passivo di gestire l'emotività ad esso correlata. Il coping religioso era inoltre direttamente connesso al benessere psicologico; infatti, mentre il coping passivo era associato ad un dolore maggiore e ad un adattamento generale peggiore, “gli effetti del coping attivo sul dolore, sulla depressione e sul benessere psicologico

erano del tutto indiretti, mediati dall'accettazione della malattia e dall'autoefficacia. Questi risultati giustificano ulteriori ricerche sui meccanismi che mediano la relazione tra coping e salute. Questo studio contribuisce alla crescente letteratura sul coping religioso tra le persone con malattie croniche.” (Abraído-Lanza et al., 2004) I dati di questo studio corroborano indirettamente la tesi secondo cui esista una forte relazione tra l'effetto placebo e l'aspettativa costruita sulla base culturale e di significato, in quanto la religione stessa può essere considerata un sistema culturale. Considerando la cultura come un insieme di elementi simbolici che influiscono sul determinare un certo tipo di comportamento piuttosto che un altro, possiamo definirla come “il legame tra ciò che gli uomini sono intrinsecamente capaci di diventare e ciò che effettivamente, uno per uno, sono diventati...il concetto di cultura ha un impatto sul concetto di uomo.” (Geertz, 1973)

Geertz afferma infatti che “diventare uomini significa diventare individui, e noi diventiamo individui sotto la guida di modelli culturali, sistemi di significato storicamente creati in base ai quali diamo forma, ordine, senso e direzione alle nostre vite.” (Geertz, 1973)

Egli suggerisce che per conoscere davvero l'uomo bisogna superare le etichette fuorvianti, affinché si possa “cogliere il carattere essenziale non solo delle varie culture, ma dei vari tipi di individui all'interno di ciascuna cultura.” Per farlo da un punto di vista scientifico, ritiene necessaria un'organizzazione del sapere tale che prenda in considerazione non solo le singole discipline come quelle fisiche, psicologiche, neurobiologiche, dell'organizzazione sociale e dei modelli culturali, ma soprattutto le relazioni tra di esse. “Come ogni autentica ricerca, la strada si snoda attraverso una terrificante complessità.”(Geertz, 1973)

CAPITOLO 4 - L'effetto placebo nel contesto sanitario di cura e riabilitazione

Il ministero della salute definisce la riabilitazione come “un processo nel corso del quale si porta una persona con disabilità a raggiungere il miglior livello di autonomia possibile sul piano fisico, funzionale, sociale, intellettuale e relazionale, con la minor restrizione delle sue scelte operative, pur nei limiti della sua menomazione.” (Ministero della salute, 2019) L'organizzazione Mondiale della sanità sottolinea invece genericamente l'impatto della dimensione ambientale, descrivendo la riabilitazione come "un insieme di interventi progettati per ottimizzare il funzionamento e ridurre la disabilità in individui le cui condizioni di salute sono interconnesse con il loro ambiente". (World Health Organization, 2023)

L'interazione con l'ambiente resta dunque un punto cardine dell'intervento riabilitativo, il che rende imprescindibile considerare in modo unitario l'aspetto fisiopatologico e quello culturale e sociale nel progetto riabilitativo per la persona con disabilità. Tuttavia, alla luce di quanto fin qui esposto, la relazione tra la dimensione socioculturale e quella biologica rappresenta non solo l'oggetto del lavoro riabilitativo per ridurre al minimo la disabilità, ma è essa stessa capace di impattare positivamente o negativamente sull'esperienza di malattia in generale.

4.1 Illness, Disease, Sickness: dove si collocano gli effetti placebo?

L'esperienza di malattia viene caratterizzata con l'introduzione del concetto di “illness”, “sickness” e “disease”, i quali nel loro insieme definiscono lo stato di salute o di malattia dell'individuo. Il disease si riferisce al processo patologico in sé che porta l'individuo a discostarsi dalla norma biologica, la patologia può essere quindi oggettivata dai medici quantificandola secondo i vari criteri diagnostici ed esami strumentali. L'illness fa invece riferimento all'aspetto fenomenologico della patologia, ovvero a come la persona vive in prima persona quel determinato processo patologico, coinvolgendo quindi la sfera psicologica ed emotiva. Sickness si riferisce alla dimensione sociale con la quale il paziente si confronta nel momento in cui gli viene riconosciuta dalla società lo status di persona malata, così come accade in Giappone relativamente la condizione menopausale, il che rende tale percezione un fattore culturale oltre che sociale. (Boyd, 2000) Spesso il bisogno di salute dei pazienti rientra nella dimensione dell'“illness”, mentre i professionisti sanitari lo interpretano secondo il modello del “disease”, generando quindi degli interventi inefficaci, dalla diagnosi al trattamento, che non modificano in meglio la condizione di salute. (Eisenberg, 1977)

La malattia intesa come “disease” spesso è inevitabilmente correlata all'illness, specie nelle fasi avanzate, come ad esempio la fase terminale di un tumore maligno. Mentre l'illness può essere indipendente dal disease, ad esempio la persona affetta da ipertensione (disease) può non sentirsi

effettivamente malata (illness) non assumendo i farmaci prescritti dal medico per la sua condizione. Quando l'ipertensione provoca un'emiplegia, allora la persona può diventare effettivamente “paziente” concordando con il medico sul fatto di essere malata. Ma anche in quest'ultimo caso può sussistere una percezione ed una attribuzione di significato (così come discusso nel capitolo 3) relativa alla malattia diversa tra il medico ed il paziente, il che rende l'illness estremamente variabile anche considerando il medesimo grado di severità del disease. (Eisenberg, 1977) Possiamo affermare quindi che il disease riguarda l'organismo nella sua dimensione organica e fisiopatologica, mentre l'illness si riferisce alla persona nella sua dimensione emotiva, esistenziale, sociale, culturale. Giacchè il modello medico di riferimento occidentale considera la malattia prioritariamente in termini di disease, il ruolo dell'effetto placebo nella pratica clinica è stato trascurato in quanto la sua manifestazione abbraccia ampiamente le componenti (sociali, culturali, psicologiche) che definiscono l'illness.

Il sollievo dalla sofferenza rappresenta uno dei principali obiettivi della medicina e dell'intervento riabilitativo ma spesso “la malattia viene trattata con interventi tecnici (compresi i farmaci, le procedure mediche, i dispositivi impiantati e la chirurgia), con un'attenzione relativamente minore alla malattia alleviata dal contesto e dalla relazione medico-paziente.”(Miller et al., 2009)

S. Oken in un articolo pubblicato sulla rivista Brain conclude che “esistono fattori legati a un'interazione clinica che possono produrre un miglioramento dei risultati del paziente senza influenzare direttamente la fisiopatologia di base di una malattia.” (Oken, 2008)

Diverse revisioni sistematiche condotte con lo scopo di indagare gli effetti prodotti dal placebo nell'ambito della clinica medica, hanno concluso che il miglioramento indotto è osservabile solo quando si adottano unità di misure soggettive per valutare la malattia, ma non quando si applicano misure binarie soggettive o oggettive. (Hróbjartsson & Gøtzsche, 2001, 2004, 2010) Questi dati raccolti ci dicono che il placebo impatta sulla dimensione di illness e sickness, ma non su quella del disease. (Miller et al., 2009)

Tuttavia, l'influenza dell'effetto placebo sulla fisiopatologia, se non ad oggi dimostrabile in maniera scientifica per via diretta, è riconoscibile analizzandone gli effetti indiretti.

La maggior parte dei contributi scientifici in merito al funzionamento del placebo, ha dimostrato come questo impatti significativamente sulla percezione della sintomatologia, riportando miglioramenti clinici a breve e lungo termine. (Benedetti, Amanzio, et al., 2011; Benedetti et al., 1999; Wager, 2005) Tuttavia, non si può escludere che l'effetto placebo incida non solo sulla percezione del sintomo alleviando ad esempio il dolore o la percezione del malessere, ma anche sulla fisiopatologia della malattia stessa. (Ader, 1997) Appare ragionevole considerare nel target dell'effetto placebo, l'influenza reciproca della dimensione fenomenologica con quella organica

poiché diversamente si considererebbe la mente ed il corpo nel dualismo Cartesiano. D'altronde le manifestazioni sintomatiche vengono descritte dai pazienti in maniera "incarnata", riferendosi castamente al corpo, sia attraverso il linguaggio verbale che quello non verbale. (Gibbs Jr, 2005; Heath & Nicholls, 1986) I dati raccolti da Moerman sulle ulcere rappresentano una ulteriore testimonianza in questo senso, in quanto la rilevazione tramite indagine endoscopica della guarigione organica delle ulcere nei gruppi di pazienti sottoposti a placebo dimostra come a cambiare non sia stata solo la percezione del sintomo riferita ma la patologia stessa. (Moerman, 2000) In riferimento alla fisioterapia, partendo dall'ipotesi per cui l'effetto placebo impatti unicamente sull'alleviare il sintomo e non sul modificare l'eziopatogenesi che lo ha generato, si arriverebbe comunque a concludere un effetto finale sul meccanismo patologico alla base. Nel caso di un dolore articolare di natura artrosica correlato ad una degenerazione cartilaginea generata dal "non uso", ridurre la sintomatologia dolorosa permetterebbe alla persona di ripristinare la normale mobilità che in questi casi risulta essere ridotta a causa dei meccanismi di difesa che inducono il paziente a non utilizzare l'articolazione stessa, disincentivando il processo fisiopatologico da cui il dolore ha avuto origine tramite l'esercizio terapeutico che si è dimostrato avere effetti positivi sul miglioramento della matrice cartilaginea. (Bennell et al., 2011)

Nel valutare l'ipotesi secondo cui l'effetto placebo allevi prevalentemente la malattia piuttosto che guarirla, Miller suggerisce di non presumere che la malattia sia un fenomeno esclusivamente mentale o soggettivo, poiché "in quanto manifestazione sintomatica della malattia, il malessere ha dimensioni soggettive e oggettivamente misurabili, entrambe modificabili dagli effetti placebo. Per esempio, la riduzione del dolore artrite dovuto a un effetto placebo può anche essere associata a un miglioramento della mobilità. Di conseguenza, la tesi secondo cui l'effetto placebo agisce prevalentemente sulla percezione della malattia non implica che sia "tutto nella mente" o che coinvolga solo risultati soggettivi, basati interamente su un'esperienza di tipo psicologico." (Miller et al., 2009)

4.2 La relazione terapeuta-paziente: l'importanza del non detto

Un ulteriore meccanismo che spiegherebbe l'impatto dell'effetto placebo sulla fisiopatologia è relativo al concetto più generale dell'aderenza al trattamento e di alleanza terapeutica tra terapeuta e paziente. L'alleanza terapeutica si riferisce ai processi che entrano in gioco da un punto di vista relazionale durante il trattamento, che possono sussistere indipendentemente da interventi specifici impattando in maniera significativa sull'aderenza al trattamento terapeutico. (Babatunde et al., 2017)

Gli effetti non specifici legati all'interazione con il professionista sanitario sono relativi alla riduzione dello stress, alla diminuzione dell'ansia ed il miglioramento dell'umore. Alcuni terapeuti

sono percepiti dai pazienti come migliori clinici di altri a causa della loro personalità o della loro modalità di interagire con essi, questo può avere un impatto sui risultati indipendentemente da qualsiasi trattamento specifico.(Oken, 2008)

L'interazione tra paziente e terapeuta ha il potenziale per influenzare i risultati clinici attraverso il continuo processo psicosociale di relazione tra i due. La relazione rappresenta un insieme di interazioni complesse in cui le parti coinvolte influenzano reciprocamente il comportamento e l'esperienza dell'altro, considerando che ogni influenza psicosociale induce una successiva risposta psicofisiologica, questo processo continuo può anche impattare significativamente sui fattori rilevanti per i risultati clinici e di salute. L'interazione paziente-operatore può essere descritta come un processo emergente, reciproco e auto-organizzato che crea anelli di feedback che portano alla regolazione reciproca delle "risposte biopsicosociali" all'interno del contesto medico.(Adler, 2007)

L'ansia può avere un ruolo fondamentale nel processo di “illness”, durante il quale il paziente è vulnerabile ed intenzionalmente o involontariamente cerca sollievo e sicurezza psicobiologica legandosi a una figura di riferimento, in questo caso il medico o l'operatore sanitario. (Adler, 2007; Benedetti et al., 2007; Colloca & Benedetti, 2007) Questa vulnerabilità fa sì che una relazione empatica crei un miglioramento psicobiologico positivo durante l'incontro clinico, migliorando i risultati psicologici e fisiologici. Rimanendo nell'ambito della relazione terapeutica, come descritto nel terzo capitolo, un discostamento significativo dai “codici rituali” (elementi essenziali dell'effetto placebo) da parte del terapeuta, come uno sguardo sgarbato, un cambiamento momentaneo nel tono di voce, possono assumere un significato giudicante e minacciare l'alleanza terapeutica. Così come ignorare il significato che il paziente suole dare allo specifico rituale terapeutico, in riferimento al “non detto” della pratica riabilitativa, in quanto potrebbe differire da quello del terapeuta, per motivi legati tanto alla conoscenza tecnica quanto alla differente estrazione sociale e culturale. La possibilità di chiarire a cosa faccia riferimento il “non detto” nella prassi medica è offerta dall'analisi che Christiane Heath conduce in un suo saggio. Nel suo lavoro vengono analizzate le differenti modalità che i pazienti utilizzano per rendere conto al medico, durante la visita, della gravità e più in generale dell'esistenza dei loro sintomi. L'espressività dei gesti durante il consulto medico e l'utilizzo di un linguaggio metaforico, permette al medico di accedere all'esperienza del malato che, in quanto soggettiva, resterebbe inaccessibile analizzando unicamente la sua descrizione da un punto di vista grammaticale. Inoltre, viene messo in luce come il modo di definire corporeamente i sintomi attraverso i gesti è fortemente connesso all'interazione tra medico e paziente, in quanto si creano delle forme di negoziazione e compartecipazione tra di essi.(Heath & Nicholls, 1986)

È stato dimostrato, grazie alla descrizione del funzionamento dei neuroni specchio, che osservare i gesti degli altri permette di dedurre le loro intenzioni e, di conseguenza, di adattare il proprio comportamento. Questo sistema neuronale sembra svolgere un ruolo fondamentale sia nella comprensione delle azioni altrui che nell'imitazione, costituendo uno dei substrati biologici dell'empatia. (Rizzolatti & Craighero, 2004)

Adattare il proprio comportamento, in base a quello dell'altro, nella pratica medica e riabilitativa permette di personalizzare la terapia adattandola al singolo paziente, nell'ottica dell'attuale "medicina personalizzata". In questo senso, personalizzare la terapia potrebbe incentivare i potenziali benefici che l'effetto placebo, come ampiamente visto, indurrebbe nella guarigione, disincentivando inoltre gli effetti nocebo. La significazione dell'incontro con il terapeuta relativa alla comunicazione verbale e non verbale, o alla somministrazione di farmaci, terapie strumentali, esercizio terapeutico o terapia manuale ecc..., costituisce solo uno dei tanti elementi che compongono la dimensione psicosociale e culturale che avvolge il paziente inserito in un determinato processo di cura.

4.3 Il paziente all'interno del contesto terapeutico: l'impatto dei fattori non specifici del trattamento

La caratterizzazione psicologica ed antropologica dell'effetto placebo ha di fatto ridefinito il concetto stesso di placebo, modificando la concettualizzazione del placebo da "sostanza inerte" ad "effetto psicobiologico e simbolico" legato al tessuto sociale e culturale, nell'ottica relazionale di mente e corpo. In questo senso viene considerato avere una azione attiva, e non inerte, in un determinato contesto psicosociale. "Quando un trattamento viene somministrato a un paziente, sia esso sham o reale, non viene somministrato nel vuoto, ma in un complesso insieme di stati psicologici che variano da paziente a paziente e da situazione a situazione. Ad esempio, quando viene somministrato un placebo per alleviare il dolore, viene somministrato insieme a un complesso insieme di stimoli psico-sociali che indicano al paziente che un miglioramento clinico dovrebbe verificarsi a breve."(Benedetti, 2013)

I meccanismi placebo sussistono non solo in riferimento ad un trattamento "finto", inerte, sham, ma sono presenti anche in relazione agli elementi che compongono il contesto (psicologico, sociale, simbolico, culturale) terapeutico nel quale il trattamento si svolge e che fanno parte della prassi professionale. Tali elementi, alla luce degli studi esposti, hanno un impatto sostanziale sui meccanismi placebo che sono quindi presenti anche durante la somministrazione di un trattamento attivo di routine basato sulle evidenze. Nell'ambito della fisioterapia, un recente studio condotto su pazienti affetti da dolore cervicale cronico ha indagato la modulazione del dolore in base ai

cambiamenti contestuali. Ottantatré pazienti con dolore cronico al rachide cervicale sono stati assegnati in modo casuale a tre diverse suggestioni verbali (positive, negative, neutre) durante i trattamenti di fisioterapia. Gli outcome misurati sono stati cortisolo salivare, il dolore, la disabilità ed il range di movimento cervicale. Il risultato significativo emerso è che quando le suggestioni verbali positive erano associate alla manipolazione del distretto cervicale, i pazienti riferivano una significativa riduzione del dolore, mentre i livelli di cortisolo sono aumentati in risposta ad aspettative verbali neutre e negative. Questo si è verificato sia per la manipolazione reale che per quella finta. (Malfliet et al., 2019)

Per rendere l'idea dell'impatto che i fattori "contestuali" hanno all'interno della pratica riabilitativa, di seguito riporto i dati emersi dal lavoro di un gruppo di ricercatori italiani, impegnati nell'ambito della ricerca relativa alla terapia manuale e muscoloscheletrica. Nonostante lo studio sistematico dei fattori contestuali nella pratica clinica sia solo ad una fase iniziale e rappresenta una linea di sviluppo emergente, sono stati caratterizzati i possibili elementi contestuali che ottimizzano gli outcome riabilitativi relativi al miglioramento del dolore, della disabilità e delle condizioni di salute auto percepite dal paziente (illness). (Testa & Rossetini, 2016) Di seguito riporto una sintesi dei fattori contestuali da loro rilevati sulla base dei dati disponibili in letteratura:

- Le aspettative, preferenze ed esperienze precedenti del paziente, possono modificare l'esperienza di dolore. (Colloca & Miller, 2011b; Tracey, 2010)
- La comunicazione verbale è un prerequisito fondamentale per una buona relazione terapeutica. (Parsons et al., 2006) I fisioterapisti mediamente dedicano al dialogo con il paziente circa il doppio del tempo che dedicano al trattamento pratico "hands on". (L. Roberts & Bucksey, 2007; L. C. Roberts et al., 2013) Si è visto che l'ascolto attivo, le espressioni verbali di sostegno e incoraggiamento, l'umorismo e la simpatia, l'empatia, lo sguardo, la richiesta dell'opinione del paziente e la reciprocità nello scambio comunicativo sono correlate alla soddisfazione dei pazienti e possono impattare in modo significativo sull'esito del trattamento. (Hush et al., 2011; O'Keeffe et al., 2016; Oliveira et al., 2012; Pinto et al., 2012)
- La formulazione di una diagnosi che spiega al paziente i suoi disturbi e dà un senso alla sua "illness", è di per sé una forma di trattamento. (Hopayian & Notley, 2014) Inoltre, mostrare e comunicare ai pazienti che si sta applicando un trattamento è un aspetto importante per indurre la risposta placebo impattando sul risultato terapeutico. (Colloca et al., 2004a)
- L'ambiente in cui avviene la cura, considerando nel contesto terapeutico la presenza di "distrattori" positivi, può influenzare i risultati di salute del paziente, come il dolore, lo stress e l'ansia. (Ulrich et al., 2010) Dato che ogni elemento interagisce con la sfera di

percezione sensoriale del paziente, si è visto che ambienti con illuminazione naturale, livelli di rumore bassi, con musica rilassante e soft sono più gradevoli, modulando così gli outcome terapeutici. (Brown & Gallant, 2006; Dijkstra et al., 2006; Drahota et al., 2012; K, 2023; Malenbaum et al., 2008; Schweitzer et al., 2004) Le decorazioni e gli ornamenti hanno un loro impatto sulla salute del paziente. Gli elementi naturali, quali fiori o piante ed ornamenti da giardino, hanno un effetto calmante. Così come le colorazioni cromatiche basate su tonalità rilassanti sembrano modulare l'esperienza di cura del paziente. (Brown & Gallant, 2006; Dijkstra et al., 2006; K, 2023; Malenbaum et al., 2008; Schweitzer et al., 2004; Ulrich et al., 2008)

Possiamo sintetizzare la natura dei fattori contestuali distinguendoli in quelli di tipo interni, esterni o relazionali. I fattori interni sono costituiti dai ricordi, emozioni, aspettative e caratteristiche psicologiche del paziente; i fattori esterni comprendono gli aspetti fisici della terapia, come il tipo di trattamento (farmacologico o manuale) e il luogo in cui viene erogato. I fattori relazionali sono rappresentati da tutti gli elementi sociali che caratterizzano la relazione paziente-fisioterapista, come le informazioni verbali che il fisioterapista dà al paziente, lo stile di comunicazione o il linguaggio del corpo. (Rossetini, Carlino, et al., 2018; Wager & Atlas, 2015)

Come discusso nel capitolo terzo, la costruzione di senso e di significato attribuito alle cose che ci circondano, compresi gli elementi facenti parte di un contesto terapeutico, sono strettamente legati ai modelli culturali e sociali di riferimento. La capacità di innescare una risposta placebo non è tanto legata all'oggetto in sé, come potrebbe essere un fattore ornamentale, un determinato colore o atteggiamento del terapeuta, quanto il significato che questi assumono per il paziente. Questi possono quindi variare da persona a persona e non possiamo dare per scontato che il significato di un gesto o rituale o elemento sia uguale per tutti. Il terapeuta dovrebbe quindi conoscere la persona, oltre che la malattia, per potersi giovare dell'effetto placebo come strumento terapeutico.

Considerare l'unicità culturale di un determinato popolo equivale a considerare l'unicità culturale di ogni persona individualmente. (Geertz, 1973)

In un articolo pubblicato su The Lancet negli anni 50', Balint definisce quella che è l'"atmosfera intorno al trattamento", a sottolineare come questo non venga mai somministrato in una situazione neutra, ma piuttosto in un complesso insieme di "fattori contestuali". (Balint, 1955) Seguendo questa definizione, si intuisce come i fattori contestuali possano agire indipendentemente dalla natura del trattamento. Poiché sono presenti in qualsiasi trattamento medico, hanno un significato sia quando viene somministrato un trattamento sham ma anche quando viene somministrato un trattamento attivo. Sempre su The Lancet, il ruolo dei fattori contestuali nell'ambito medico è stato indagato da Di Biasi e colleghi, attraverso una revisione sistematica il cui fine è stato quello di

individuare le evidenze empiriche che sottendono il valore terapeutico del rapporto medico-paziente, indipendentemente dalla prescrizione di un farmaco o trattamento. (Di Blasi et al., 2001) Sono stati identificati 25 studi randomizzati e controllati, di cui 19 hanno esaminato gli effetti delle aspettative dei pazienti riguardo al trattamento, riscontrando nella metà degli studi effetti significativi. Hanno definito l'”assistenza cognitiva” come la modalità capace di influenzare le aspettative dei pazienti sulla malattia o sul trattamento, distinguendola dall'”assistenza emotiva” che si riferisce invece al tipo di interazione (ad esempio, calda, empatica, distaccata) che mira a ridurre i sentimenti negativi come l'ansia e la paura. Nessuno degli studi ha esaminato gli effetti del solo supporto emotivo, mentre quattro studi hanno valutato sia l'assistenza da un punto di vista cognitivo che emotivo. Tre di questi studi hanno dimostrato che il miglioramento delle aspettative dei pazienti attraverso informazioni positive sul trattamento o sulla malattia, fornendo al contempo sostegno o rassicurazione, ha influenzato in modo significativo i risultati sulla salute. I professionisti che hanno instaurato un rapporto empatico ed amichevole con i pazienti, rassicurandoli circa le loro condizioni cliniche, sono risultati più efficaci di quelli che hanno mantenuto le visite impersonali, formali o incerte. (Di Blasi et al., 2001)

I fenomeni placebo e nocebo assumono notevole rilevanza nell'ambito della ricerca relativa ai meccanismi neurofisiologici dell'esperienza di dolore e quindi della gestione riabilitativa. Come visto nel capitolo due, l'effetto terapeutico indotto dal placebo, coinvolge le vie del sistema nervoso centrale implicate nella modulazione del dolore, attivate da diversi interventi “hands-on” (terapia manuale, esercizi terapeutici, agopuntura, iniezioni) e hands-off (educazione del paziente al dolore) comunemente applicate nella pratica clinica, in particolar relativamente alle patologie di tipo muscoloscheletrico. (Rossettini, Carlino, et al., 2018)

4.4 Il dolore e la dimensione socioculturale

Il dolore viene definito come una "esperienza spiacevole, associata a un danno tissutale reale o potenziale con componenti sensoriali, emotive, cognitive e sociali". (A. C. de C. Williams & Craig, 2016) Quando il dolore persiste oltre il normale tempo di guarigione, viene definito di tipo cronico, subentrando non più fattori legati al rilascio di sostanze infiammatorie locali, ma vi è il coinvolgimento della “neuromatrice” che elabora le informazioni dolorifiche, sensibile ai fattori di natura psicologica e sociale, collocabili nei sopracitati "fattori contestuali".(Gerdle et al., 2014; Melzack, 2001a; Pelletier et al., 2015)

Melzack e Casey hanno proposto tre dimensioni relative all'esperienza di dolore. Hanno definito la dimensione sensoriale-discriminativa relativa alle caratteristiche (meccaniche, chimiche e termiche, tra le altre) dello stimolo che induce un riflesso e l'attivazione dei recettori dolorifici nocicettivi per prevenire o limitare il danno tissutale. La dimensione affettivo-motivazionale, è associata invece

alle emozioni legate al dolore. Infine, la dimensione cognitiva-valutativa considera le conseguenze e i significati di uno stimolo nocicettivo. Insieme, queste dimensioni interagiscono tra loro determinando l'esperienza del dolore ed il comportamento correlato al dolore. (Melzack & Casey, 1968) La teoria della neuromatrice fornisce un nuovo quadro concettuale per interpretare il dolore, ovvero viene considerato come una informazione in uscita elaborata dal sistema nervoso centrale, e non come uno stimolo in entrata dalla periferia. Il dolore, quindi, è prodotto dall'output di una rete neurale ampiamente distribuita nel cervello piuttosto che da semplici input sensoriali evocati da lesioni, infiammazioni o altre patologie. (Figura 4) Il suo schema di uscita è determinato da molteplici influenze, di cui l'input sensoriale somatico è solo una parte. (Melzack, 2001b)

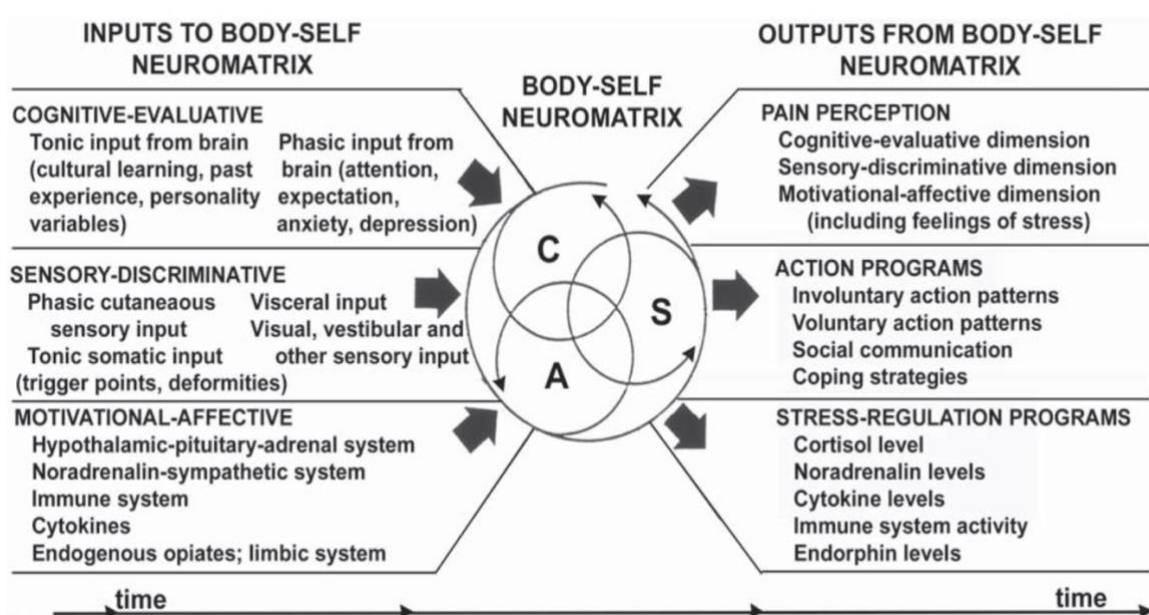


Fig.4 (Melzack, 2001a)

Tale modello si allontana quindi dal concetto cartesiano di dolore come sensazione prodotta da una lesione, un'inflammatione o un'altra patologia tissutale verso il concetto di dolore come esperienza multidimensionale prodotta da molteplici fattori. Nell'esperienza del dolore e nel comportamento che deriva da esso, hanno un ruolo centrale le dimensioni affettive, cognitive e sensoriali. (Melzack, 2001a) L'impatto che la dimensione socioculturale, relativa al contesto di vita del paziente, ha sulla percezione del dolore è tale anche nel contesto terapeutico, nel quale l'interazione con il terapeuta (positiva o negativa) e con l'ambiente circostante (interpretazione dei significati dei rituali) rappresentano gli "stimoli in entrata" potenzialmente in grado di modificare il processo patologico del paziente. Infatti, da un punto di vista clinico, la gestione del dolore nell'ambito della fisioterapia, si è storicamente avvalso dell'utilizzo della terapia manuale (MT), alla luce dei dati attualmente disponibili, l'utilizzo di un approccio multimodale, che include oltre l'intervento manuale anche l'esercizio terapeutico, l'educazione del paziente, considerando gli aspetti psicologici

e sociali dell'esperienza dolorosa, forniscono risultati migliori rispetto alla sola MT. (Bishop et al., 2015) Appare quindi più chiaro come la dimensione non specifica del trattamento, relativa al significato dei simboli, alle aspettative, all'apprendimento, ai fattori socioculturali, abbia una influenza considerevole sull'esperienza di malattia e sui risultati del trattamento stesso.

4.5 Punti di forza e prospettive future

Considerare l'effetto placebo come un fenomeno strettamente correlato all'interazione del paziente con i "fattori contestuali" compresi quelli sociali, simbolici e culturali, così come al contesto sanitario in generale, deriva dalle evidenze relative al fatto che un trattamento offre erogato in un contesto positivo produce risultati migliori rispetto a un trattamento erogato in una condizione neutra o in un contesto negativo, l'approccio "open-hidden" nella ricerca clinica è una delle migliori evidenze di come diminuisca l'efficacia di un trattamento medico quando viene eliminato un contesto significativo. (Benedetti, Carlino, et al., 2011) Nella condizione "open", durante una pratica medica di routine, un trattamento viene somministrato in piena vista del paziente, il quale è consapevole di ricevere un trattamento medico e sa quando viene somministrato. Nella condizione "nascosta", il trattamento viene invece somministrato all'insaputa del paziente. Diversi studi hanno riportato che i trattamenti aperti sono più efficaci di quelli nascosti, perché nella condizione nascosta il contesto circostante (riti di guarigione, interazione terapeuta-paziente, ecc.) è assente, perdendo così il suo significato positivo. (Amanzio et al., 2001; Colloca et al., 2004b)

In secondo luogo, il contesto psicosociale può influenzare i pazienti in modi diversi, poiché la responsività al contesto sembra essere un fattore altamente variabile, per cui lo stesso paziente può talvolta rispondere positivamente al contesto e talvolta no. (Horing et al., 2014) Quindi, se un paziente non è influenzato dal contesto terapeutico (i cosiddetti "non-responder al placebo") ha bisogno di maggiori attenzioni mediche perché minore è la responsività al placebo, minore è la responsività al trattamento. (Benedetti et al., 2016)

Uno dei punti di forza del tentativo di considerare nel ragionamento clinico il ruolo degli effetti placebo al fine di migliorare l'assistenza sanitaria, deriva dal considerare l'efficacia complessiva del trattamento come la somma della componente specifica del trattamento attivo più la componente aspecifica dovuta a tutti i fattori contestuali appartenenti alla dimensione culturale e psicosociale. E' stato misurato l'impatto che quest'ultima ha in diverse condizioni ed interventi sanitari. (Zhang & Doherty, 2018) In una meta analisi di studi RCT è stato dimostrato che il 75% dell'effetto complessivo del trattamento nell'osteoartrite era attribuibile agli effetti contestuali piuttosto che all'effetto specifico dei trattamenti (Zou et al., 2016). Nella fibromialgia, il 45% della risposta del farmaco attivo è attribuibile all'effetto contestuale (Häuser et al., 2011) e un rilevante effetto contestuale è stato dimostrato anche nella lombalgia aspecifica (Puhl et al., n.d.). Inoltre, una

recente meta-analisi sulle terapie manuali spinali ha mostrato che nel dolore acuto e nel dolore cronico, rispettivamente l'81 e il 66% della varianza del dolore è attribuibile ai fattori contestuali (Menke, 2014). (Rossetтини, Carlino, et al., 2018)

Nell'ottica dell'intervento sanitario che segue il modello biopsicosociale, il ruolo e l'impatto dei meccanismi che sottendono gli effetti placebo, potrebbero essere integrati nella pratica clinica per aumentare il numero di soluzioni terapeutiche, potenziarne l'efficacia e migliorare la qualità del processo decisionale (Testa & Rossetтини, 2016). Sulla base delle evidenze disponibili, si possono trarre alcune considerazioni per guidare un uso più consapevole dei fattori contestuali e dei meccanismi placebo che attivano l'analgesia ed evitano l'iperalgesia nocebo. Considerando la presa in cura globale del paziente, i medici e terapisti dovrebbero essere consapevoli che il risultato terapeutico complessivo è determinato dall'adeguatezza della terapia adottata ("cosa facciamo") e da come viene erogata ("come facciamo"). (Testa & Rossetтини, 2016) In questa prospettiva, ogni trattamento, soprattutto relativo al dolore, è composto da una componente specifica e da una componente contestuale. Entrambe sono in grado di produrre dei cambiamenti sulla modulazione del dolore a diversi livelli del sistema nervoso centrale. (De Felice & Ossipov, 2016)

Nella medicina occidentale, l'utilizzo della best evidence based practice rimane il riferimento su cui terapisti e medici organizzano la loro pratica clinica. L'EBP si compone di tre caratteristiche fondamentali volte ad integrare le migliori evidenze scientifiche con l'esperienza clinica e con i valori e circostanze individuali del paziente:

- 1) Utilizzo delle migliori evidenze scientifiche: studi validi e clinicamente rilevanti, occasionalmente dalle scienze di base (es. fisiopatologia), ma soprattutto dalla ricerca clinica centrata sul paziente relativa all'accuratezza e precisione dei test diagnostici e all'efficacia e sicurezza degli interventi preventivi, terapeutici, riabilitativi;
- 2) Esperienza clinica: capacità di utilizzare competenze ed esperienze pregresse per identificare rapidamente lo stato di salute e la diagnosi del paziente, i rischi e i benefici individuali dei potenziali interventi sanitari/ esposizioni/test diagnostici e i loro valori ed aspettative individuali. L'esperienza clinica è necessaria per integrare le evidenze scientifiche con i valori e le circostanze individuali dei pazienti.
- 3) Valori e circostanze individuali del paziente (sue preferenze, preoccupazioni, aspettative, speranze, punti di forza, limiti e fattori di stress al momento del consulto clinico che devono essere integrati nelle decisioni condivise se utili al paziente), oltre a condizioni cliniche individuali e setting assistenziale.

La pratica dell'EBP deve bilanciare e integrare queste componenti, utilizzando non solo le tradizionali competenze diagnostiche, ma anche l'applicabilità delle evidenze rilevanti e le preferenze e circostanze del paziente per scegliere quali azioni intraprendere. (GIMBE.org, n.d.)

Appare dunque ragionevole considerare all'interno del ragionamento clinico basato sulle evidenze il ruolo dei meccanismi placebo, in quanto, come ampiamente visto, il contesto che circonda il trattamento specifico, compresi gli elementi culturali individuali che inducono una differente interpretazione dei simboli contestuali, sono in grado di generare risposte placebo o nocebo e di indirizzare di conseguenza il percorso terapeutico verso un esito positivo o negativo. "Poiché è un dato di fatto che gli effetti placebo e nocebo sono sempre presenti nella pratica clinica di routine e possono essere innescati dai fattori contestuali, i clinici dovrebbero essere in grado di utilizzarli per ottimizzare i risultati e ridurre gli insuccessi". (Rossetтини, Carlino, et al., 2018)

Così come è necessario approfondire le questioni etiche che mergono dagli interrogativi sollevati dalla ricerca, come ad esempio stabilire il limite etico del somministrare placebo e dell'incentivare le aspettative di beneficio, chiedendosi se sia accettabile ogni mezzo disponibile come una pillola di zucchero o una qualsiasi altra sostanza, considerando inoltre i pazienti che preferiscono trattamenti placebo ai farmaci non convenzionali. (Benedetti, 2021)

Da una prospettiva manageriale, è possibile considerare l'impatto dei fattori contestuali, coinvolgendo gli stakeholders, data la loro rilevanza sull'esito terapeutico e sulla percezione della qualità dell'assistenza sanitaria ricevuta, in ottica di miglioramento dei processi assistenziali ed all'interno della analisi organizzativa delle strutture sanitarie. (Testa & Rossetтини, 2016)

Una meta-sintesi nell'ambito della ricerca qualitativa ha mostrato come i fattori che influenzano la soddisfazione dei pazienti siano legati ai risultati clinici, alle caratteristiche del fisioterapista e del paziente, alla relazione fisioterapista-paziente, alle caratteristiche del trattamento e quelle del contesto sanitario. (Rossetтини, Latini, et al., 2020)

Il contesto positivo aumenta inoltre l'aderenza ai trattamenti prescritti e ai follow-up, al contrario, un contesto sanitario negativo attorno al trattamento, come un ambiente rumoroso e sovraffollato, aumenta la probabilità che i pazienti siano insoddisfatti, abbandonando il percorso terapeutico. (Kringos et al., 2015; Rossetтини, Latini, et al., 2020)

Il ruolo dei fattori non specifici del trattamento che impattano sugli effetti placebo e nocebo (la relazione terapeuta-paziente, il contesto, ecc.), è rilevante anche all'interno della formazione universitaria, in quanto collimano con l'obiettivo di preparare gli studenti alla complessa realtà lavorativa, nella quale vi è una forte componente psico-sociale attorno al paziente. Le evidenze emergenti hanno mostrato che la consapevolezza del valore dei fattori contestuali correla con buone capacità diagnostiche e di ragionamento clinico, suggerendo così un ulteriore strumento didattico

per lo sviluppo delle competenze cliniche degli studenti. (McBee et al., 2015, 2018; Rossettini, Camerone, et al., 2020)

Il tentativo di ricerca su come integrare nella pratica riabilitativa i concetti emersi dagli attuali studi sugli effetti placebo, è solo ad una fase iniziale e costituisce pertanto un campo di indagine emergente. (Rossettini, Carlino, et al., 2018) I risultati di quest'area di ricerca potrebbero generare nuovi strumenti terapeutici, potenziare l'efficacia complessiva di quelli attuali e rappresenta quindi un'opportunità di crescita per le professioni sanitarie in generale e nello specifico per quelle della riabilitazione. Il compito di progettare uno studio adeguato continua a essere incerto tra gli studiosi. Gli studi primari dovrebbero seguire un'agenda di ricerca finalizzata a stimare l'effetto dei fattori contestuali sui trattamenti sanitari.

4.6 Limiti dell'utilizzo in ambito terapeutico

All'interno del nostro sistema culturale di riferimento, nel quale gli interventi sanitari poggiano le basi sulle conoscenze derivanti dalle scienze esatte, se da un lato la ricerca sui placebo ha offerto la possibilità di giungere ad una maggiore comprensione dei meccanismi cerebrali coinvolti nel processo di guarigione, così come ad una migliore progettazione dei trial clinici e comprensione della risposta generale al trattamento (Benedetti, 2021; Kaptchuk & Miller, 2018), ricorrendo alle scienze dure come l'anatomia, la fisiologia e le neuroscienze, dall'altro rischia di favorire le pseudoscienze se di tali scoperte viene fatto un utilizzo improprio, giustificando come valido qualsiasi intervento che ricorra all'attivazione dei meccanismi placebo per curare le persone, poiché in grado di attivare le vie biochimiche e le reti neuronali di cui la scienza ufficiale ha dimostrato l'esistenza. Molti trattamenti non convenzionali propongono interventi terapeutici in grado di indurre aspettative positive di miglioramento per curare malattie particolarmente dannose per l'organismo, come il cancro, le malattie infettive e pediatriche, o il dolore muscolo-scheletrico indipendentemente dalla sua origine. Per tale ragione occorre informare tanto i pazienti quanto gli operatori sanitari in modo da comprendere il fenomeno placebo nella sua complessità, incluse le problematiche e le limitazioni connesse. (Benedetti, 2021) Infatti, attualmente le evidenze disponibili hanno mostrato che i placebo possono impattare positivamente sulla qualità della vita agendo sulla sintomatologia connessa alla malattia, ma non vi sono sufficienti prove che possa modificare la malattia stessa, quanto meno per via diretta. Inoltre, occorre differenziare il tipo di malattia su cui il placebo intende agire, poiché vi sono differenze sostanziali tra malattie il cui meccanismo patogenico riconosce componenti psicologiche piuttosto che infettive o tumorali. (Benedetti, 2021)

CAPITOLO 5 – Considerazioni Etiche

Al centro del dibattito etico vi è il legittimo utilizzo del placebo a discapito del miglior trattamento disponibile nell'ambito della ricerca clinica, e della somministrazione senza un reale consenso informato nella pratica professionale sanitaria. Nell'ambito clinico vi è l'assunzione che il placebo venga somministrato ingannando il paziente. Le linee guida dell'American Medical Association (AMA) affermano che il trattamento con placebo implica necessariamente una forma di inganno per poter beneficiare dei suoi effetti terapeutici. (American Medical Association, 2008) Come conseguenza di questo assunto, storicamente il fulcro del dibattito sull'uso del trattamento placebo si è incentrato sullo stabilire se l'inganno sia giustificato o meno. (Blease et al., 2016) Nella pratica medica di routine, a differenza degli studi sperimentali, la somministrazione del placebo può avvenire senza una adeguata informazione del contenuto “inerte” della sostanza al paziente. Nei reparti, cliniche e studi medici, i pazienti ricevono sostanze inerti presentate loro come veri medicinali. Uno studio condotto negli Stati Uniti ha evidenziato il ruolo dell'inganno nella pratica clinica mostrando come circa il 55% degli internisti e dei reumatologi ha riferito di aver utilizzato un placebo. (Blease et al., 2016; Tilburt et al., 2008) Analogamente, un ulteriore studio condotto nel Regno Unito ha mostrato come il 97% dei medici di base ammette di aver usato un placebo nel corso della propria carriera, e il 77% dichiara di usare placebo almeno una volta alla settimana, a dimostrazione di come l'inganno intenzionale da parte dei medici nei confronti dei placebo sia molto diffuso. (Blease et al., 2016; Howick et al., 2013) La prescrizione di trattamenti placebo sembra essere comune e considerata eticamente ammissibile tra gli internisti e i reumatologi statunitensi intervistati. Le vitamine e gli analgesici da banco sono stati i trattamenti più comunemente utilizzati, i medici sembrano essere non del tutto trasparenti con i loro pazienti sull'uso dei placebo ed hanno riportato motivazioni contrastanti a sostegno del loro utilizzo. (Blease et al., 2016; Tilburt et al., 2008) Una revisione sistematica di 22 studi provenienti da 12 paesi diversi ha riportato che tra il 17% e l'80% dei medici intervistati ha somministrato pillole di zucchero o iniezioni saline nel corso della propria carriera. (Fässler et al., 2010)

Un lavoro pubblicato a riguardo da Bok negli anni Settanta ha messo in luce come la somministrazione del placebo non sia considerata etica in quanto comporta necessariamente qualche tipo di inganno, danneggiando la fiducia nei confronti dell'istituzione medica e della relazione terapeutica con il paziente. (Bok, 1974) Usare l'inganno viene invece giustificato nella visione medica paternalistica e dell'inganno a fin di bene, in cui lo scopo del medico non è ingannare ma fare il meglio per curare il paziente. (Rawlinson, 1985)

L'argomentazione a favore dell'utilizzo del placebo con l'inganno nella pratica medica clinica è rafforzata dagli studi che hanno dimostrato come in talune circostanze i placebo abbiano degli

effetti reali di miglioramento per il paziente, ad esempio si è visto come l'assunzione di narcotici per il dolore postoperatorio può essere ridotta se insieme il farmaco si somministra soluzione fisiologica al paziente, facendola passare come un potente analgesico. (Benedetti, 2021; Pollo et al., 2001) Il placebo permetterebbe dunque di ridurre la quantità di assunzione dei farmaci ed inoltre, considerando le acquisizioni neurobiologiche, potrebbe, in alcuni casi, addirittura sostituirsi al farmaco stesso in quanto gli effetti derivanti sono simili a quelli prodotti con il farmaco. Nel secondo capitolo sono stati riportati gli studi che hanno dimostrato come i placebo possono indurre l'attivazione di oppioidi endogeni e dopamina, agire a livello immunologico tramite il condizionamento comportamentale, e come i nocebo invece possano attivare i sistemi endogeni CCkenergici. (Benedetti, 2021) Un articolo riporta l'analisi di un caso medico legale in cui vi è stato un uso ingannevole del placebo come terapia analgesica, su un adolescente, il quale ha dato origine ad una indagine relativa alla cattiva condotta professionale, in quanto la madre del paziente ha denunciato il medico che aveva ordinato il placebo e alcuni infermieri che lo avevano somministrato. Il medico decide di sospendere la terapia a base di oppioidi a un ragazzo che lamenta forti mal di testa e sostituisce la morfina con un placebo. (Rich, 2003) La motivazione del medico è relativa al fatto che la morfina crea dipendenza e dà interazioni negative con altri farmaci, ma non informa né il ragazzo né la madre. Il risultato è positivo in quanto il dolore cessa ed il ragazzo viene dimesso dall'ospedale. L'ordine dei medici ha rifiutato di intraprendere un'azione disciplinare nei confronti del medico, mentre l'azione disciplinare dell'ordine degli infermieri è stata impugnata con successo da due degli infermieri incriminati in una revisione amministrativa, a seguito di un'udienza in cui i testimoni esperti hanno assunto posizioni contrastanti sull'accettabilità dell'uso ingannevole di un placebo. Sebbene esista una letteratura crescente che mette in discussione la liceità dell'uso dei placebo con inganno nella medicina del dolore, questa letteratura non è ancora stata riconosciuta come un criterio di riferimento assoluto per valutare la condotta professionale sanitaria. (Rich, 2003)

Il fatto che non sia necessario utilizzare l'inganno per evocare gli effetti positivi del placebo, è stato sottolineato anche durante la prima conferenza della Society for Interdisciplinary Placebo Studies (SIPS), nel 2017, in cui è stato formulato, da parte degli esperti internazionali che hanno preso parte, un documento che si prefigura essere un primo passo verso lo sviluppo di raccomandazioni etiche e basate sull'evidenza circa le implicazioni della ricerca sul placebo e sul nocebo per la pratica medica, basate sullo stato attuale dell'evidenza e sul consenso degli esperti. (Evers et al., 2018) C'è stato consenso sul fatto che massimizzare gli effetti del placebo e minimizzare gli effetti nocebo dovrebbe portare a migliori risultati del trattamento con meno effetti collaterali. Gli esperti hanno inoltre concordato in particolare sull'importanza di informare i pazienti sugli effetti placebo e

nocebo e di formare i professionisti sanitari alla comunicazione paziente-medico per massimizzare gli effetti placebo e minimizzare quelli nocebo. (Evers et al., 2018) Le raccomandazioni formulate sono le seguenti:

- Considerare gli effetti placebo come parte del trattamento regolare
- Informare i pazienti sugli effetti placebo e nocebo in modo da massimizzare gli effetti del trattamento e ridurre al minimo gli effetti collaterali
- Assicurare un rapporto paziente-clinico caratterizzato da fiducia, calore ed empatia per massimizzare gli effetti placebo e ridurre al minimo gli effetti nocebo
- Formare gli operatori sanitari sulla comunicazione paziente-clinico per massimizzare gli effetti placebo e ridurre al minimo gli effetti nocebo
- Preferire la prescrizione di placebo open-label piuttosto che quella di placebo nascosti nei casi in cui esistono prove di efficacia e in cui la prescrizione di un placebo è legale
- Non correre rischi (esempio prescrivere trattamenti invasivi) per massimizzare gli effetti placebo
- Non considerare l'inganno una componente necessaria degli effetti placebo. (Evers et al., 2018)

La Costituzione Etica delle professioni sanitarie sembrerebbe non lasciare spazio ad un utilizzo ingannevole del placebo a scopo terapeutico, poiché questo deve rispettare il diritto del paziente di essere informato in modo chiaro e trasparente sulla natura del trattamento posto in essere, in modo da poter esprimere un eventuale consenso realmente informato. Anche nei casi in cui il placebo somministrato con l'inganno possa produrre un effetto finale positivo per il paziente, allo stato attuale dei codici etici e delle linee guida, parrebbe essere un comportamento da evitare quello di somministrarlo senza il consenso del paziente che, per poterlo esprimere, necessita di essere informato, minando di conseguenza i possibili effetti terapeutici legati all'aspettativa ed all'attribuzione di un determinato significato, che potrebbero condurre anche ad un minor utilizzo di farmaci tossici e pericolosi per il paziente. Resta accettato invece l'utilizzo del placebo open-label in cui non vi è un inganno e sembrerebbe essere mantenuto l'effetto terapeutico del placebo. Nella pratica clinica, considerare l'effetto placebo dalla prospettiva antropologica, equivale a considerarlo come "risposta di significato" che per sua stessa natura è sempre presente nel contesto riabilitativo, indipendentemente dalle specifiche tecniche utilizzate. Riconoscere che gli effetti placebo non sono qualcosa di intrinsecamente basato sull'inganno, ma sul significato, offre la possibilità di ampliare la comprensione della salute e della guarigione umana, servendosi di nuovi e significativi strumenti clinici. "Distogliere lo sguardo da queste potenti interazioni umane non è solo miope e sciocco, ma assolutamente non etico." (Moerman, 2002)

CONCLUSIONI

Considerare l'uomo come sistema vivente complesso le cui dimensioni corporee e mentali, in reciproca relazione tra di loro e con l'ambiente circostante, costituiscono parte della medesima unità, consente alla medicina ed alla riabilitazione di interpretare la malattia e la guarigione come processi il cui campo di azione è ben più ampio della sola dimensione organica, coinvolgendo altresì quella psicologica, culturale e sociale, le quali a loro volta costituiscono le fondamenta teoriche su cui poggia le basi il nuovo modello di medicina proposto da Engel, che si prefigura essere l'attuale paradigma cui fare riferimento per la gestione dei problemi di salute.

Date queste premesse, i dati raccolti dai lavori esposti in questa revisione, che rappresentano lo stato dell'arte dell'indagine neuroscientifica ed antropologica sullo studio degli effetti placebo, permettono di inferire argomentazioni valide a sostegno dell'appropriatezza del loro utilizzo come strumento terapeutico atto a migliorare l'efficacia dei trattamenti sanitari.

Da un lato l'approccio neurobiologico delle scienze dure ha identificato numerosi meccanismi alla base del funzionamento dei placebo, certificandone l'effettiva azione sull'organismo ha fatto sì che emergessero nuove ipotesi sui possibili impieghi clinici, nonostante la strada per giungere ad una vera scienza del placebo resti lunga. Dall'altro la ricerca antropologica ha mostrato come i fattori simbolici derivanti dal contesto e dall'interazione verbale e non verbale con il terapeuta, siano coinvolti nell'espletarsi dell'effetto placebo, suggerendo di prestare particolare attenzione agli elementi impliciti nella relazione di cura e nel contesto in cui si svolge, evidenziando l'impatto dei fattori culturali sulla biologia dell'uomo.

Nella riflessione riguardante la condotta terapeutica nell'ambito della pratica clinica riabilitativa, come ampiamente emerso dall'esposizione degli studi citati, occorre distinguere in maniera sostanziale la risposta placebo, ovvero quella riferita a tutte le modificazioni che si verificano dopo la somministrazione di un trattamento inerte, che includono anche la regressione spontanea derivante dalla storia naturale della malattia e gli errori sistematici legati alla misurazione dei risultati, dall'effetto placebo che identifica invece i cambiamenti specificamente attribuibili ai meccanismi placebo, ovvero quelli neurobiologici, psicologici e simbolici.

Tale distinzione permette di traslare la comune interpretazione del placebo quale sostanza inerte, verso una visione che considera non già la sostanza in sé, quanto l'attribuzione di significato che ad essa viene data sulla base del substrato culturale e sociale appartenente ad ogni persona. La prospettiva antropologica offre una interpretazione dell'effetto placebo diversa da come tradizionalmente inteso; la risposta di significato è legata non solo alla somministrazione di farmaci inerti, ma anche a quelli comunemente utilizzati nella pratica medica di routine, poiché il contesto in cui viene perpetrato il trattamento non avviene in un ambiente neutro, ma composto da un

insieme di elementi diversi carichi di significato, tanto per il clinico quanto per il paziente, in cui la relazione tra i due costituisce un ulteriore elemento dell'insieme.

Per la stessa ragione, il setting terapeutico in cui si svolge il trattamento riabilitativo assume i connotati caratteristici dei rituali terapeutici, le cui peculiarità sono culturalmente tramandate in base alla specifica professione, tali da indurre nel paziente determinate aspettative positive o negative, in grado di impattare sull'esito del trattamento.

La possibilità di usare il placebo con finalità terapeutiche, attraverso sostanze o trattamenti il cui effetto, non supportato da evidenze empiriche, è potenzialmente in grado di impattare positivamente sullo stato di salute generale della persona, costituisce una linea di sviluppo futura per la ricerca sul placebo ed argomento di un complesso dibattito etico, specie considerando la somministrazione in "closed label" data la necessità di garantire il diritto al paziente di essere informato circa la natura del trattamento ricevuto, che rappresenta una criticità. L'utilizzo consapevole degli effetti placebo innescati invece dal contesto e dall'interazione con il terapeuta, se usati con scienza e coscienza, non pongono gli stessi problemi etici, giacchè questi sono elementi presenti nella normale routine in cui vengono somministrati interventi sanitari basati sulle evidenze.

Nella realtà riabilitativa, il contesto, i significati e l'interazione con il terapeuta sono parte integrante dell'esercizio terapeutico, risulta infatti difficile isolarli dalle altre variabili per comprovare l'efficacia della «tecnica» del miglior trattamento. Motivo per cui nella ricerca dell'intervento più efficace andrebbe integrata la ricerca su come sfruttare al meglio tutti i fattori implicati nella risposta di significato, incluso dunque il fattore placebo.

BIBLIOGRAFIA

- Abraído-Lanza, A. F., Vásquez, E., & Echeverría, S. E. (2004). En las Manos de Dios [in God's Hands]: Religious and Other Forms of Coping among Latinos with Arthritis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 72(1), 91–102. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.72.1.91>
- Ader, R. (1997). Processes underlying placebo effects: The preeminence of conditioning. *Pain Forum*, 6(1), 56–58. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1082-3174\(97\)80011-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1082-3174(97)80011-6)
- Ader, R., & Cohen, N. (1975). Behaviorally Conditioned Immunosuppression. *Psychosomatic Medicine*, 37(4). https://journals.lww.com/psychosomaticmedicine/Fulltext/1975/07000/Behaviorally_Conditioned_Immunosuppression.7.aspx
- Adler, H. M. (2007). Toward a biopsychosocial understanding of the patient-physician relationship: An emerging dialogue. In *Journal of General Internal Medicine* (Vol. 22, Issue 2, pp. 280–285). <https://doi.org/10.1007/s11606-006-0037-8>
- Amanzio, M., Pollo, A., Maggi, G., & Benedetti, F. (2001). Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids. *PAIN*, 90(3). https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2001/02150/Response_variability_to_analgesics__a_role_for.2.aspx
- American Medical Association. (2008). *AMA principles of Medical Ethics: I,II,III,V, VII*.
- Anderson, S. R., & Losin, E. A. R. (2017). A sociocultural neuroscience approach to pain. *Culture and Brain*, 5(1), 14–35. <https://doi.org/10.1007/s40167-016-0037-4>
- Apud, I., & Romani, O. (2020). Medical anthropology and symbolic cure: from the placebo to cultures of meaningful healing. *Anthropology and Medicine*, 27(2), 160–175. <https://doi.org/10.1080/13648470.2019.1649542>
- Apud, & Ismael. (n.d.). *Psicoanálisis del mito: del evolucionismo freudiano a una perspectiva terapéutica*. <https://www.aacademica.org>
- Babatunde, F., MacDermid, J., & MacIntyre, N. (2017). Characteristics of therapeutic alliance in musculoskeletal physiotherapy and occupational therapy practice: A scoping review of the literature. In *BMC Health Services Research* (Vol. 17, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12913-017-2311-3>
- Bábel, P. (2020). Operant conditioning as a new mechanism of placebo effects. In *European Journal of Pain (United Kingdom)* (Vol. 24, Issue 5, pp. 902–908). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1002/ejp.1544>
- Balint, M. (1955). THE DOCTOR, HIS PATIENT, AND THE ILLNESS. *The Lancet*, 265(6866), 683–688. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(55\)91061-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(55)91061-8)
- Barbero, G. J., & Shaheen, E. (1967). Environmental failure to thrive: A clinical view. *The Journal of Pediatrics*, 71(5), 639–644. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(67\)80198-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0022-3476(67)80198-7)
- Bartels, D. J. P., van Laarhoven, A. I. M., Haverkamp, E. A., Wilder-Smith, O. H., Donders, A. R. T., van Middendorp, H., van de Kerkhof, P. C. M., & Evers, A. W. M. (2014). Role of Conditioning and Verbal Suggestion in Placebo and Nocebo Effects on Itch. *PLOS ONE*, 9(3), e91727-. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091727>
- Bell, C. (n.d.). *Ritual: Perspectives and Dimensions--Revised Edition*.
- Benedetti, F. (1996). The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *PAIN*, 64(3). https://journals.lww.com/pain/Fulltext/1996/03000/The_opposite_effects_of_the_opiate_antagonist.17.aspx
- Benedetti, F. (2013). Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship. In *Physiological Reviews* (Vol. 93, Issue 3, pp. 1207–1246). <https://doi.org/10.1152/physrev.00043.2012>

- Benedetti, F. (2014). Placebo effects: From the neurobiological paradigm to translational implications. In *Neuron* (Vol. 84, Issue 3, pp. 623–637). Cell Press.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.10.023>
- Benedetti, F. (2021). Placebo effects: Understanding the other side of medical care, 3rd ed. In *Placebo effects: Understanding the other side of medical care, 3rd ed.* Oxford University Press.
- Benedetti, F., Amanzio, M., & Thoen, W. (2011). Disruption of opioid-induced placebo responses by activation of cholecystinin type-2 receptors. *Psychopharmacology*, 213(4), 791–797.
<https://doi.org/10.1007/s00213-010-2037-y>
- Benedetti, F., Amanzio, M., Vighetti, S., & Asteggiano, G. (2006). The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *Journal of 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*.
- Benedetti, F., Carlino, E., & Pollo, A. (2011). Hidden Administration of Drugs. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 90(5), 651–661.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1038/clpt.2011.206>
- Benedetti, F., Frisaldi, E., Carlino, E., Giudetti, L., Pampallona, A., Zibetti, M., Lanotte, M., & Lopiano, L. (2016). Teaching neurons to respond to placebos. *Journal of Physiology*, 594(19), 5647–5660. <https://doi.org/10.1113/JP271322>
- Benedetti, F., Lanotte, M., Lopiano, L., & Colloca, L. (2007). When words are painful: Unraveling the mechanisms of the nocebo effect. In *Neuroscience* (Vol. 147, Issue 2, pp. 260–271).
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.02.020>
- Benedetti, F., Mayberg, H. S., Wager, T. D., Stohler, C. S., & Zubieta, J. K. (2005). Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *Journal of Neuroscience*, 25(45), 10390–10402. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3458-05.2005>
- Bennell, K., Hinman, R. S., Wrigley, T. V., Creaby, M. W., & Hodges, P. (2011). Exercise and Osteoarthritis: Cause and Effects. In *Comprehensive Physiology* (pp. 1943–2008).
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/cphy.c100057>
- Bienenfeld, L., Frishman, W., & Glasser, S. P. (1996). The placebo effect in cardiovascular disease. *American Heart Journal*, 132(6), 1207–1221. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(96\)90465-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0002-8703(96)90465-2)
- Bishop, M. D., Torres-Cueco, R., Gay, C. W., Lluch-Girbés, E., Beneciuk, J. M., & Bialosky, J. E. (2015). What effect can manual therapy have on a patient's pain experience? *Pain Management*, 5(6), 455–464. <https://doi.org/10.2217/pmt.15.39>
- Blackwell, B., Bloomfield, Saul S., & Buncher, C. R. (1972). DEMONSTRATION TO MEDICAL STUDENTS OF PLACEBO RESPONSES AND NON-DRUG FACTORS. *The Lancet*, 299(7763), 1279–1282. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(72\)90996-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(72)90996-8)
- Blasini, M., Peiris, N., Wright, T., & Colloca, L. (2018). The Role of Patient–Practitioner Relationships in Placebo and Nocebo Phenomena. In *International Review of Neurobiology* (Vol. 139, pp. 211–231). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.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>
- Bok, S. (1974). *The Ethics of Giving Placebos*. 231(5), 17–23. <https://doi.org/10.2307/24950213>
- Boyd, K. M. (2000). Disease, illness, sickness, health, healing and wholeness: Exploring some elusive concepts. *Medical Humanities*, 26(1), 9–17. <https://doi.org/10.1136/mh.26.1.9>
- Branthwaite, A., & Cooper, P. (1981). Analgesic effects of branding in treatment of headaches. *BMJ*, 282(6276), 1576–1578. <https://doi.org/10.1136/bmj.282.6276.1576>
- Brody, H., & Miller, F. G. (2011). Lessons From Recent Research About the Placebo Effect—From Art to Science. *JAMA*, 306(23), 2612–2613. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1850>

- Brown, K. K., & Gallant, D. (2006). Impacting Patient Outcomes Through Design: Acuity Adaptable Care/Universal Room Design. *Critical Care Nursing Quarterly*, 29(4).
https://journals.lww.com/ccnq/Fulltext/2006/10000/Impacting_Patient_Outcomes_Through_Design_Acuity.6.aspx
- CANNON, W. B. (1942). "VOODOO" DEATH. *American Anthropologist*, 44(2), 169–181.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1525/aa.1942.44.2.02a00010>
- Cohen, S., & Herbert, T. B. (1996). Health psychology: psychological factors and physical disease from the perspective of human psychoneuroimmunology. *Annual Review of Psychology*, 47, 113–142.
- Colloca, L., & Benedetti, F. (2007). Nocebo hyperalgesia: how anxiety is turned into pain. *Current Opinion in Anesthesiology*, 20(5). https://journals.lww.com/co-anesthesiology/Fulltext/2007/10000/Nocebo_hyperalgesia__how_anxiety_is_turned_into.7.aspx
- Colloca, L., Enck, P., & DeGrazia, D. (2016). Relieving pain using dose-extending placebos: a scoping review. *PAIN*, 157(8).
https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2016/08000/Relieving_pain_using_dose_extending_placebos__a.6.aspx
- Colloca, L., Finniss, D., & Med, M. (n.d.). *Nocebo Effects, Patient-Clinician Communication, and Therapeutic Outcomes*. <https://jamanetwork.com/>
- Colloca, L., Lopiano, L., Lanotte, M., & Benedetti, F. (2004a). 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. (2004b). Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. In *Lancet Neurology* (Vol. 3, Issue 11, pp. 679–684). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00908-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00908-1)
- Colloca, L., & Miller, F. G. (2011a). How placebo responses are formed: a learning perspective. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 366(1572), 1859–1869.
- Colloca, L., & Miller, F. G. (2011b). Role of expectations in health. *Current Opinion in Psychiatry*, 24(2). https://journals.lww.com/co-psychiatry/Fulltext/2011/03000/Role_of_expectations_in_health.12.aspx
- Colloca, L., & Miller, F. G. (2011c). The Nocebo Effect and Its Relevance for Clinical Practice. *Psychosomatic Medicine*, 73(7).
https://journals.lww.com/psychosomaticmedicine/Fulltext/2011/09000/The_Nocebo_Effect_and_Its_Relevance_for_Clinical.12.aspx
- Colloca, L., Petrovic, P., Wager, T. D., Ingvar, M., & Benedetti, F. (2010). How the number of learning trials affects placebo and nocebo responses. *Pain*, 151(2), 430–439.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.08.007>
- Colloca, L., Sigauco, M., & Benedetti, F. (2008). The role of learning in nocebo and placebo effects. *PAIN*, 136(1).
https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2008/05000/The_role_of_learning_in_nocebo_and_placebo_effects.25.aspx
- Csordas, T. J. (2004). Healing and the Human Condition: Scenes from the Present Moment in Navajoland. *Culture, Medicine and Psychiatry*, 28(1), 1–14.
<https://doi.org/10.1023/B:MEDI.0000018095.54422.66>
- Datey, K. K., Deshmukh, S. N., Dalvi, C. P., Vinekar, S. L., & Datey, K. K. (1969). 'Shavasan': A yogic exercise in the management of hypertension. *Angiology*, 20(6), 325–333.
- de Craen, A. J. M., Roos, P. J., de Vries, A. L., & Kleijnen, J. (1996). Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and of their effectiveness. *BMJ*, 313(7072), 1624. <https://doi.org/10.1136/bmj.313.7072.1624>

- De Felice, M., & Ossipov, M. H. (2016). Cortical and subcortical modulation of pain. *Pain Management*, 6(2), 111–120. <https://doi.org/10.2217/pmt.15.63>
- de la Fuente-Fernández, R., Ruth, T. J., Sossi, V., Schulzer, M., Calne, D. B., & Stoessl, A. J. (2001). Expectation and Dopamine Release: Mechanism of the Placebo Effect in Parkinson's Disease. *Science*, 293(5532), 1164–1166. <https://doi.org/10.1126/science.1060937>
- De La Fuente-Fernández, R., Schulzer, M., & Stoessl, A. J. (2002). The placebo effect in neurological disorders. In *Lancet Neurology* (Vol. 1, Issue 2, pp. 85–91). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(02\)00038-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(02)00038-8)
- Di Blasi, Z., Harkness, E., Ernst, E., Georgiou, A., & Kleijnen, J. (2001). Influence of context effects on health outcomes: A systematic review. *Lancet*, 357(9258), 757–762. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04169-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04169-6)
- Dijkstra, K., Pieterse, M., & Pruyn, A. (2006). Physical environmental stimuli that turn healthcare facilities into healing environments through psychologically mediated effects: Systematic review. In *Journal of Advanced Nursing* (Vol. 56, Issue 2, pp. 166–181). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2006.03990.x>
- Dow, J. (1986). Universal Aspects of Symbolic Healing: A Theoretical Synthesis. *American Anthropologist*, 88(1), 56–69. <https://doi.org/10.1525/aa.1986.88.1.02a00040>
- Drahota, A., Ward, D., Mackenzie, H., Stores, R., Higgins, B., Gal, D., & Dean, T. P. (2012). Sensory environment on health-related outcomes of hospital patients. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2012, Issue 3). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005315.pub2>
- DuPont, H. L., & Steffen, Robert. (1997). *Textbook of travel medicine and health*. Decker.
- Eisenberg, L. (1977). Disease and illness Distinctions between professional and popular ideas of sickness. *Culture, Medicine and Psychiatry*, 1(1), 9–23. <https://doi.org/10.1007/BF00114808>
- Engel, G. L. (1977). The Need for a New Medical Model: A Challenge for Biomedicine. *Science*, 196(4286), 129–136. <https://doi.org/10.1126/science.847460>
- Enserink, M. (1999). Can the Placebo Be the Cure? *Science*, 284(5412), 238–240. <https://doi.org/10.1126/science.284.5412.238>
- Evers, A. W. M., Colloca, L., Blease, C., Annoni, M., Atlas, L. Y., Benedetti, F., Bingel, U., Büchel, C., Carvalho, C., Colagiuri, B., Crum, A. J., Enck, P., Gaab, J., Geers, A. L., Howick, J., Jensen, K. B., Kirsch, I., Meissner, K., Napadow, V., ... Kelley, J. M. (2018). Implications of placebo and nocebo effects for clinical practice: Expert consensus. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 87(4), 204–210. <https://doi.org/10.1159/000490354>
- Fabietti, U. (2015). *Elementi di antropologia culturale*. Mondadori Università. <https://books.google.it/books?id=g9BtjgEACAAJ>
- Farmer, P., & Good, B. J. (1991). Illness Representations in Medical Anthropology: A Critical Review and a Case Study of the Representation of AIDS in Haiti. In J. A. Skelton & R. T. Croyle (Eds.), *Mental Representation in Health and Illness* (pp. 132–162). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4613-9074-9_7
- Fässler, M., Meissner, K., Schneider, A., & Linde, K. (2010). *Frequency and circumstances of placebo use in clinical practice-a systematic review of empirical studies*. <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/8/15>
- Foster, G. , & A. B. (1978). *Medical Anthropology* (Foster George M & Barbara Gallatin Anderson, Ed.).
- Frank, J. D. (1961). Persuasion and healing: A comparative study of psychotherapy. In *Persuasion and healing: A comparative study of psychotherapy*. Johns Hopkins Univer. Press.
- Franklin G. Miller, & Luana Colloca. (2010). Semiotics and the Placebo Effect. *Perspectives in Biology and Medicine*, 53(4), 509–516. <https://doi.org/10.1353/pbm.2010.0004>
- Geertz, C. (1973). *THE INTERPRETATION OF CULTURES SELECTED ESSAYS*.
- Gerdle, B., Ghafouri, B., Ernberg, M., & Larsson, B. (2014). Chronic musculoskeletal pain: Review of mechanisms and biochemical biomarkers as assessed by the microdialysis technique. In

- Journal of Pain Research* (Vol. 7, pp. 313–326). Dove Medical Press Ltd.
<https://doi.org/10.2147/JPR.S59144>
- Gibbs Jr, R. W. (2005). *Embodiment and cognitive science*. Cambridge University Press.
- GIMBE.org. (n.d.). *Hand book 'competence core per l'evidence based practice'*.
www.evidence.it/e1000198.
- Goffman, E. (2017). *Interaction ritual: Essays in face-to-face behavior*. Routledge.
- Guo, J. Y., Yuan, X. Y., Sui, F., Zhang, W. C., Wang, J. Y., Luo, F., & Luo, J. (2011). Placebo analgesia affects the behavioral despair tests and hormonal secretions in mice. *Psychopharmacology*, 217(1), 83–90. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2259-7>
- Hahn, R. A. (1997). *REVIEW The Nocebo Phenomenon: Concept, Evidence, and Implications for Public Health*.
- Hahn, R. A., & Kleinman, A. (1983). PERSPECTIVES OF THE PLACEBO PHENOMENON: Belief as Pathogen, Belief as Medicine: “Voodoo Death” and the “Placebo Phenomenon” in Anthropological Perspective. *Medical Anthropology Quarterly*, 14(4), 3–19.
<https://doi.org/10.1525/maq.1983.14.4.02a00030>
- Han, S. (2015). Understanding cultural differences in human behavior: A cultural neuroscience approach. In *Current Opinion in Behavioral Sciences* (Vol. 3, pp. 68–72). Elsevier Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2015.01.013>
- Harrington, A. (1997). The placebo effect : an interdisciplinary exploration / editor Anne Harrington. In *The placebo effect : an interdisciplinary exploration*. Harvard university press.
- Häuser, W., Bartram-Wunn, E., Bartram, C., Reinecke, H., & Tölle, T. (2011). Systematic review: Placebo response in drug trials of fibromyalgia syndrome and painful peripheral diabetic neuropathy—magnitude and patient-related predictors. *PAIN*, 152(8).
https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2011/08000/Systematic_review__Placebo_response_in_drug_trials.9.aspx
- Heath, C., & Nicholls, K. (1986). *Body Movement and Speech in Medical Interaction*. Cambridge University Press. <https://books.google.it/books?id=7noK5nYnck0C>
- Hopayian, K., & Notley, C. (2014). A systematic review of low back pain and sciatica patients' expectations and experiences of health care. *The Spine Journal*, 14(8), 1769–1780.
<https://doi.org/10.1016/j.spinee.2014.02.029>
- Horing, B., Weimer, K., Muth, E. R., & Enck, P. (2014). Prediction of placebo responses: A systematic review of the literature. *Frontiers in Psychology*, 5(OCT).
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01079>
- Horwitz, R. I., Viscoli, C. M., Donaldson, R. M., Murray, C. J., Ransohoff, D. F., Berkman, L., Horwitz, S. M., & Sindelar, J. (1990). Treatment adherence and risk of death after a myocardial infarction. *The Lancet*, 336(8714), 542–545.
- Howick, J., Bishop, F. L., Heneghan, C., Wolstenholme, J., Stevens, S., Hobbs, F. D. R., & Lewith, G. (2013). Placebo Use in the United Kingdom: Results from a National Survey of Primary Care Practitioners. *PLoS ONE*, 8(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058247>
- Hróbjartsson, A., & Gøtzsche, P. C. (2001). Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *New England Journal of Medicine*, 344(21), 1594–1602.
<https://doi.org/10.1056/NEJM200105243442106>
- Hróbjartsson, A., & Gøtzsche, P. C. (2004). Is the placebo powerless? Update of a systematic review with 52 new randomized trials comparing placebo with no treatment. *Journal of Internal Medicine*, 256(2), 91–100. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01355.x>
- Hróbjartsson, A., & Gøtzsche, P. C. (2010). Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003974.pub3>
- Hsieh, A. Y., Tripp, D. A., Ji, L.-J., & Sullivan, M. J. L. (2010). Comparisons of catastrophizing, pain attitudes, and cold-pressor pain experience between Chinese and European Canadian young adults. *The Journal of Pain*, 11(11), 1187–1194.

- Hush, J. M., Cameron, K., & Mackey, M. (2011). Patient Satisfaction With Musculoskeletal Physical Therapy Care: A Systematic Review. *Physical Therapy*, 91(1), 25–36. <https://doi.org/10.2522/ptj.20100061>
- Hussain, M. Z., & Ahad, A. (1970). Tablet colour in anxiety states. *British Medical Journal*, 3(5720), 466. <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5720.466-d>
- Ikemoto, S., & Panksepp, J. (1999). The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking. *Brain Research Reviews*, 31(1), 6–41. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(99\)00023-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0165-0173(99)00023-5)
- Inhorn, M. C. (2006). Defining Women's Health: A Dozen Messages from More than 150 Ethnographies. In *Anthropology Quarterly* (Vol. 20, Issue 3).
- Jaspers, K. (1989). The physician in the technological age. *Theoretical Medicine*, 10(3), 251–267. <https://doi.org/10.1007/BF00489443>
- Johansen, O., Brox, J., & Flaten, M. A. (2003a). Placebo and nocebo responses, cortisol, and circulating beta-endorphin. *Psychosomatic Medicine*, 65(5), 786–790. <https://doi.org/10.1097/01.PSY.0000082626.56217.CF>
- Johansen, O., Brox, J., & Flaten, M. A. (2003b). Placebo and nocebo responses, cortisol, and circulating beta-endorphin. *Psychosomatic Medicine*, 65(5), 786–790. <https://doi.org/10.1097/01.PSY.0000082626.56217.CF>
- Johnson, A. G. (1994). Surgery as a placebo. *The Lancet*, 344(8930), 1140–1142. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)90637-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)90637-8)
- K, C. S. (2023). Designing Health Care Environments: Part I. Basic Concepts, Principles, and Issues Related to Evidence-Based Design. *The Journal of Continuing Education in Nursing*, 40(6), 280–288. <https://doi.org/10.3928/00220124-20090522-09>
- Kaptchuk, T. J. (2002). Acupuncture: theory, efficacy, and practice. *Annals of Internal Medicine*, 136(5), 374–383.
- Kaptchuk, T. J. (2011). Placebo studies and ritual theory: A comparative analysis of Navajo, acupuncture and biomedical healing. In *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* (Vol. 366, Issue 1572, pp. 1849–1858). <https://doi.org/10.1098/rstb.2010.0385>
- Kaptchuk, T. J., & Miller, F. G. (2018). Open label placebo: can honestly prescribed placebos evoke meaningful therapeutic benefits? *Bmj*, 363.
- Kaptchuk, T. J., Shaw, J., Kerr, C. E., Conboy, L. A., Kelley, J. M., Csordas, T. J., Lembo, A. J., & Jacobson, E. E. (2009). 'Maybe i made up the whole thing': Placebos and patients' experiences in a randomized controlled trial. *Culture, Medicine and Psychiatry*, 33(3), 382–411. <https://doi.org/10.1007/s11013-009-9141-7>
- Kirsch, I. (1997). Specifying nonspecifics: Psychological mechanisms of placebo effects. In *The placebo effect: An interdisciplinary exploration*. (pp. 166–186). Harvard University Press.
- Kirsch, I., Lynn, S. J., Vigorito, M., & Miller, R. R. (2004). The role of cognition in classical and operant conditioning. *Journal of Clinical Psychology*, 60(4), 369–392. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jclp.10251>
- Koenig, H. G., & Cohen, H. J. (2002). *The link between religion and health: Psychoneuroimmunology and the faith factor*. Oxford University Press.
- Kringos, D. S., Sunol, R., Wagner, C., Mannion, R., Michel, P., Klazinga, N. S., & Groene, O. (2015). The influence of context on the effectiveness of hospital quality improvement strategies: A review of systematic reviews Quality, performance, safety and outcomes. In *BMC Health Services Research* (Vol. 15, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12913-015-0906-0>
- Levine, JonD., Gordon, NewtonC., & Fields, HowardL. (1978). THE MECHANISM OF PLACEBO ANALGESIA. *The Lancet*, 312(8091), 654–657. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(78\)92762-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(78)92762-9)

- Linde, K., Atmann, O., Meissner, K., Schneider, A., Meister, R., Kriston, L., & Werner, C. (2018). How often do general practitioners use placebos and non-specific interventions? Systematic review and meta-analysis of surveys. In *PLoS ONE* (Vol. 13, Issue 8). Public Library of Science. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202211>
- Majkowski, J., Szwed, M., & Pisarski, W. (1974). The Cardiac-Somatic Conditioned Relationship in Cats With Mesencephalic Lesions. *Psychophysiology*, 11(1), 6–14. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1974.tb00816.x>
- Malenbaum, S., Keefe, F. J., Williams, A. C. de C., Ulrich, R., & Somers, T. J. (2008). Pain in its environmental context: Implications for designing environments to enhance pain control. In *Pain* (Vol. 134, Issue 3, pp. 241–244). <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.12.002>
- Malfliet, A., Lluch Gírbés, E., Pecos-Martin, D., Gallego-Izquierdo, T., & Valera-Calero, A. (2019). The Influence of Treatment Expectations on Clinical Outcomes and Cortisol Levels in Patients With Chronic Neck Pain: An Experimental Study. *Pain Practice*, 19(4), 370–381. <https://doi.org/10.1111/papr.12749>
- Malinowski. (1922). *Argonauts of the Wester Pacific* (Malinowski Bornislaw, Ed.).
- Malinowski, B., & Arioti, M. (1976). *Magia, scienza e religione, e Baloma, gli spiriti dei morti nelle isole Trobrians*. Newton Compton. <https://books.google.it/books?id=8t16zQEACAAJ>
- Maretzki, T. W. (1987). The Kur in West Germany as an interface between naturopathic and allopathic ideologies. *Social Science & Medicine*, 24(12), 1061–1068.
- Margaret Lock - *Encounters with Aging_ Mythologies of Menopause in Japan and North America*-University of California Press (1995). (n.d.).
- Martin-Pichora, A. L., Mankovsky-Arnold, T. D., & Katz, J. (2011). Implicit versus explicit associative learning and experimentally induced placebo hypoalgesia. *Journal of Pain Research*, 4, 67–77. <https://doi.org/10.2147/JPR.S15966>
- Mayberg, H. S., Arturo Silva, F. J., Brannan, S. K., Tekell, J. L., Mahurin, R. K., McGinnis, S., & Paul Jerabek, B. A. (2002). Article The Functional Neuroanatomy of the Placebo Effect. In *Am J Psychiatry* (Vol. 159, Issue 5).
- McBee, E., Ratcliffe, T., Picho, K., Artino, A. R., Schuwirth, L., Kelly, W., Masel, J., van der Vleuten, C., & Durning, S. J. (2015). Consequences of contextual factors on clinical reasoning in resident physicians. *Advances in Health Sciences Education*, 20(5), 1225–1236. <https://doi.org/10.1007/s10459-015-9597-x>
- McBee, E., Ratcliffe, T., Schuwirth, L., O'Neill, D., Meyer, H., Madden, S. J., & Durning, S. J. (2018). Context and clinical reasoning: Understanding the medical student perspective. *Perspectives on Medical Education*, 7(4), 256–263. <https://doi.org/10.1007/s40037-018-0417-x>
- Melzack, R. (2001a). Pain and the Neuromatrix in the Brain. *Journal of Dental Education*, 65(12), 1378–1382. <https://doi.org/10.1002/j.0022-0337.2001.65.12.tb03497.x>
- Melzack, R. (2001b). Pain and the Neuromatrix in the Brain. *Journal of Dental Education*, 65(12), 1378–1382. <https://doi.org/10.1002/j.0022-0337.2001.65.12.tb03497.x>
- Melzack, R., & Casey, K. L. (1968). Sensory, motivational, and central control determinants of pain: a new conceptual model. *The Skin Senses*, 1, 423–443.
- Menke, J. M. (2014). Do manual therapies help low back pain? A comparative effectiveness meta-analysis. *Spine*, 39(7). <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000000230>
- Miller, F. G., Colloca, L., & Kaptchuk, T. J. (2009). The placebo effect: illness and interpersonal healing. *Perspectives in Biology and Medicine*, 52(4), 518.
- Ministero della salute. (2019, January 30). *Riabilitazione*. Wwww.Salute.Gov.It.
- Moerman, D. E. (2000). Cultural Variations in the Placebo Effect: Ulcers, Anxiety, and Blood Pressure. *Medical Anthropology Quarterly*, 14(1), 51–72. <https://doi.org/10.1525/maq.2000.14.1.51>
- Moerman, D. E. (2002). *Meaning Medicine and the “Placebo Effect”*. Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511810855>

- Moerman, D. E., Benoist, J., Brody, E. B., Giovannini, M., Gracia, M. F., Hall, E. T., Heggenhougen, H. K., Jonas, D. F., Kearney, M., Kedenburg, D., Kemnitzer, L. S., Landy, D., Lex, B. W., Maretzki, T. W., Pfifferling, J.-H., Solomon, G. F., & Spodick, D. H. (1979a). Anthropology of Symbolic Healing [and Comments and Reply]. *Current Anthropology*, 20(1), 59–80. <https://doi.org/10.1086/202203>
- Moerman, D. E., Benoist, J., Brody, E. B., Giovannini, M., Gracia, M. F., Hall, E. T., Heggenhougen, H. K., Jonas, D. F., Kearney, M., Kedenburg, D., Kemnitzer, L. S., Landy, D., Lex, B. W., Maretzki, T. W., Pfifferling, J.-H., Solomon, G. F., & Spodick, D. H. (1979b). Anthropology of Symbolic Healing [and Comments and Reply]. *Current Anthropology*, 20(1), 59–80. <https://doi.org/10.1086/202203>
- Moerman, D. E., & Jonas, W. B. (2002). Deconstructing the Placebo Effect and Finding the Meaning Response. *Annals of Internal Medicine*, 136(6), 471–476. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-136-6-200203190-00011>
- Montgomery, G. H., & Kirsch, I. (1997). *Classical conditioning and the placebo effect*.
- Montgomery, G., & Kirsch, I. (1996). Mechanisms of Placebo Pain Reduction: An Empirical Investigation. *Psychological Science*, 7(3), 174–176. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.1996.tb00352.x>
- Moseley, J. B., O'Malley, K., Petersen, N. J., Menke, T. J., Brody, B. A., Kuykendall, D. H., Hollingsworth, J. C., Ashton, C. M., & Wray, N. P. (2002). A Controlled Trial of Arthroscopic Surgery for Osteoarthritis of the Knee. *New England Journal of Medicine*, 347(2), 81–88. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013259>
- O'donnell, J. M. (1992). The biochemical basis of neuropharmacology, sixth edition. By J R. Cooper, F. E. Bloom and R. H. Roth. Oxford University Press, New York. 454 pp. £35 (£15 pbk.). *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 7(5), 356–357. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/hup.470070512>
- O'Keeffe, M., Cullinane, P., Hurley, J., Leahy, I., Bunzli, S., O'Sullivan, P. B., & O'Sullivan, K. (2016). What Influences Patient-Therapist Interactions in Musculoskeletal Physical Therapy? Qualitative Systematic Review and Meta-Synthesis. *Physical Therapy*, 96(5), 609–622. <https://doi.org/10.2522/ptj.20150240>
- Oken, B. S. (2008). Placebo effects: Clinical aspects and neurobiology. In *Brain* (Vol. 131, Issue 11, pp. 2812–2823). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/brain/awn116>
- Oliveira, V. C., Refshauge, K. M., Ferreira, M. L., Pinto, R. Z., Beckenkamp, P. R., Negrao Filho, R. F., & Ferreira, P. H. (2012). Communication that values patient autonomy is associated with satisfaction with care: a systematic review. *Journal of Physiotherapy*, 58(4), 215–229. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1836-9553\(12\)70123-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1836-9553(12)70123-6)
- Palese, A., Cadorin, L., Testa, M., Geri, T., Colloca, L., & Rossetini, G. (2019). Contextual factors triggering placebo and nocebo effects in nursing practice: Findings from a national cross-sectional study. *Journal of Clinical Nursing*, 28(9–10), 1966–1978. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jocn.14809>
- Panter-Brick, C., & Eggerman, M. (2018). The field of medical anthropology in Social Science & Medicine. *Social Science and Medicine*, 196, 233–239. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2017.10.033>
- Parsons, S., Harding, G., Breen, A., Foster, N., Pincus, T., Vogel, S., & Underwood, M. (2006). *The Influence of Patients' and Primary Care Practitioners' Beliefs and Expectations About Chronic Musculoskeletal Pain on the Process of Care A Systematic Review of Qualitative Studies*.
- Pavlov, I. P. (1927). Conditioned reflexes: an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. In *Conditioned reflexes: an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex*. Oxford Univ. Press.
- Peirce, C. S. (1940). *Philosophical Writings of Peirce*. Dover Publications.

- Pelletier, R., Higgins, J., & Bourbonnais, D. (2015). Is neuroplasticity in the central nervous system the missing link to our understanding of chronic musculoskeletal disorders? *BMC Musculoskeletal Disorders*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0480-y>
- Pert, C. B., Ruff, M. R., Weber, R. J., & Herkenham, M. (1985). *Neuropeptides and their receptors: a psychosomatic network*.
- Petrovic, P., Kalso, E., Petersson, K. M., & Ingvar, M. (2002). Placebo and Opioid Analgesia--Imaging a Shared Neuronal Network. *Science*, 295(5560), 1737–1740. <https://doi.org/10.1126/science.1067176>
- Pierce, W. D., & Cheney, C. D. (2013). Behavior analysis and learning, 5th ed. In *Behavior analysis and learning, 5th ed*. Psychology Press. <https://doi.org/10.4324/9780203441817>
- Pollo, A., Amanzio, M., Arslanian, A., Casadio, C., Maggi, G., & Benedetti, F. (2001). Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance. *PAIN*, 93(1). https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2001/07000/Response_expectancies_in_placebo_analgesia_and.10.aspx
- Pool, R., & Geissler, P. (2005). *Medical Anthropology*.
- Puhl, A. A., Reinhart, C. J., Rok Bsc, E. R., Stephen, H., & Phd, I. (n.d.). An examination of the observed placebo effect associated with the treatment of low back pain-a systematic review. In *Pain Res Manage* (Vol. 16, Issue 1).
- Quartana, P. J., Campbell, C. M., & Edwards, R. R. (2009). Pain catastrophizing: a critical review. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 9(5), 745–758. <https://doi.org/10.1586/ern.09.34>
- Quattrone, A., Barbagallo, G., Cerasa, A., & Stoessl, A. J. (2018). Neurobiology of placebo effect in Parkinson's disease: What we have learned and where we are going. In *Movement Disorders* (Vol. 33, Issue 8, pp. 1213–1227). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/mds.27438>
- Rabkin, J. G., & Struening, E. L. (1976). Live events, stress, and illness. *Science*, 194 4269, 1013–1020.
- Rahim-Williams, B., Riley III, J. L., K Williams, A. K., Fillingim, R. B., & Professions, H. (2012). *A Quantitative Review of Ethnic Group Differences in Experimental Pain Response: Do Biology, Psychology, and Culture Matter?* *p me* 1336 522..540. <https://academic.oup.com/painmedicine/article/13/4/522/1872869>
- Rawlinson, M. C. (1985). *Truth-telling and paternalism in the clinic: philosophical reflections on the use of placebos in medical practice*.
- Rich, B. A. (2003). A placebo for the pain: A medico-legal case analysis. *Pain Medicine*, 4(4), 366–372. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2003.03046.x>
- Rivers. (1924). *Medicine, Magic and Religion (1st ed.)* (Rivers William Halse, Ed.; 1st ed.).
- Rizzolatti, G., & Craighero, L. (2004). The mirror-neuron system. In *Annual Review of Neuroscience* (Vol. 27, pp. 169–192). <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144230>
- Roberts, L., & Bucksey, S. J. (2007). *Communicating With Patients: What Happens in Practice? Background and Purpose*. <https://academic.oup.com/ptj/article/87/5/586/2742212>
- Roberts, L. C., Whittle, C. T., Cleland, J., & Wald, M. (2013). *Measuring Verbal Communication in Initial Physical Therapy Encounters*. <https://academic.oup.com/ptj/article/93/4/479/2735368>
- Rossettini, G., Camerone, E. M., Carlino, E., Benedetti, F., & Testa, M. (2020). Context matters: the psychoneurobiological determinants of placebo, nocebo and context-related effects in physiotherapy. In *Archives of Physiotherapy* (Vol. 10, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s40945-020-00082-y>
- Rossettini, G., Carlino, E., & Testa, M. (2018). Clinical relevance of contextual factors as triggers of placebo and nocebo effects in musculoskeletal pain. In *BMC Musculoskeletal Disorders* (Vol. 19, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-1943-8>
- Rossettini, G., Latini, T. M., Palese, A., Jack, S. M., Ristori, D., Gonzatto, S., & Testa, M. (2020). Determinants of patient satisfaction in outpatient musculoskeletal physiotherapy: a systematic,

- qualitative meta-summary, and meta-synthesis. *Disability and Rehabilitation*, 42(4), 460–472.
<https://doi.org/10.1080/09638288.2018.1501102>
- Rossetтини, G., Palese, A., Geri, T., Fiorio, M., Colloca, L., & Testa, M. (2018). Physical therapists' perspectives on using contextual factors in clinical practice: Findings from an Italian national survey. In *PLoS ONE* (Vol. 13, Issue 11). Public Library of Science.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208159>
- Sahlins, M. (1976). Colors and cultures. *Semiotica*, 16(1).
- Schweitzer, M., Gilpin, L., & Frampton, S. (2004). Healing spaces: elements of environmental design that make an impact on health. *Journal of Alternative & Complementary Medicine*, 10(Supplement 1), S-71.
- SHAPIRO, A. K. (1959). THE PLACEBO EFFECT IN THE HISTORY OF MEDICAL TREATMENT IMPLICATIONS FOR PSYCHIATRY. *American Journal of Psychiatry*, 116(4), 298–304. <https://doi.org/10.1176/ajp.116.4.298>
- Shapiro, A. K., & Shapiro, E. (1997). The powerful placebo: From ancient priest to modern physician. In *The powerful placebo: From ancient priest to modern physician*. Johns Hopkins University Press.
- Skelton, J. A., & Croyle, R. T. (1991). *Mental representation, health, and illness: An introduction*. Springer.
- Skinner, B. F. (1953). Science and human behavior. In *Science and human behavior*. Macmillan.
- Solomon, G. F. (1969). EMOTIONS, STRESS, THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM, AND IMMUNITY. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 164(2), 335–343.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1969.tb14048.x>
- Spangfort, E. V. (1972). The Lumbar Disc Herniation: A Computer-Aided Analysis of 2,504 Operations. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 43(sup142), 1–99.
<https://doi.org/10.3109/ort.1972.43.suppl-142.01>
- Strauss, L. (1968). *The Sorcerer and His Magic*.
- Testa, M., & Rossetтини, G. (2016). Enhance placebo, avoid nocebo: How contextual factors affect physiotherapy outcomes. *Manual Therapy*, 24, 65–74.
<https://doi.org/10.1016/j.math.2016.04.006>
- Tilburt, J. C., Emanuel, E. J., Kaptchuk, T. J., Curlin, F. A., & Miller, F. G. (2008). Prescribing 'placebo treatments': Results of national survey of US internists and rheumatologists. *BMJ*, 337(7678), 1097–1100. <https://doi.org/10.1136/bmj.a1938>
- Tracey, I. (2010). Getting the pain you expect: Mechanisms of placebo, nocebo and reappraisal effects in humans. In *Nature Medicine* (Vol. 16, Issue 11, pp. 1277–1283).
<https://doi.org/10.1038/nm.2229>
- Turner, J. A., Deyo, R. A., Loeser, J. D., Von Korff, M., & Fordyce, W. E. (1994). The Importance of Placebo Effects in Pain Treatment and Research. *JAMA*, 271(20), 1609–1614.
<https://doi.org/10.1001/jama.1994.03510440069036>
- Turner, V. (1967). The forest of symbols: aspect of Ndembu ritual. *Cornell University Press*.
- Ulrich, R. S., Berry, L. L., Quan, ; Xiaobo, & Parish, J. T. (2010). A CONCEPTual fRAMEwORK fOR THE DOmAiN Of EViDENCE-bAsED DESigN. In *HEALTH ENVIRONMENTS RESEARCH & DESIGN JOURNAL* (Vol. 4, Issue 1).
- Ulrich, R. S., Zimring, C., Zhu, X., DuBose, J., Seo, H.-B., Choi, Y.-S., Quan, X., Joseph, A., Bosch, S., Ghannadian, J., & Herndon, M. (2008). A REViEw of tHE REsEARCH litERAtURE oN EViDENCE-bAsED HEAlthCARE DESigN. In *HEALTH ENVIRONMENTS RESEARCH & DESIGN JOURNAL* (Vol. 1, Issue 3).
- van Laarhoven, A. I. M., Vogelaar, M. L., Wilder-Smith, O. H., van Riel, P. L. C. M., van de Kerkhof, P. C. M., Kraaijmaat, F. W., & Evers, A. W. M. (2011). Induction of nocebo and placebo effects on itch and pain by verbal suggestions. *PAIN*, 152(7).
https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2011/07000/Induction_of_nocebo_and_placebo_effects_on_itc.11.aspx

- Wager, T. D. (2005). *The Neural Bases of Placebo Effects in Pain*.
- Wager, T. D., & Atlas, L. Y. (2015). The neuroscience of placebo effects: Connecting context, learning and health. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 16, Issue 7, pp. 403–418). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrn3976>
- 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*, 303(5661), 1162–1167. <https://doi.org/10.1126/science.1093065>
- Wickramasekera, I. (1980). A conditioned response model of the placebo effect. *Biofeedback and Self-Regulation*, 5(1), 5–18. <https://doi.org/10.1007/BF00999060>
- Williams, A. C. de C., & Craig, K. D. (2016). Updating the definition of pain. *PAIN*, 157(11). https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2016/11000/Updating_the_definition_of_pain.6.aspx
- Williams, J. M., Peterson, R. G., Shea, P. A., Schmedtje, J. F., Bauer, D. C., & Felten, D. L. (1981). Sympathetic innervation of murine thymus and spleen: Evidence for a functional link between the nervous and immune systems. *Brain Research Bulletin*, 6(1), 83–94. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(81\)80072-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0361-9230(81)80072-X)
- Wise, R. A. (1980). The dopamine synapse and the notion of ‘pleasure centers’ in the brain. *Trends in Neurosciences*, 3(4), 91–95. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0166-2236\(80\)90035-1](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0166-2236(80)90035-1)
- World Health Organization. (2023). *Rehabilitation*. Wwww.Who.Int.
- Zhang, W., & Doherty, M. (2018). Efficacy paradox and proportional contextual effect (PCE). *Clinical Immunology*, 186, 82–86. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2017.07.018>
- Zou, K., Wong, J., Abdullah, N., Chen, X., Smith, T., Doherty, M., & Zhang, W. (2016). Examination of overall treatment effect and the proportion attributable to contextual effect in osteoarthritis: Meta-Analysis of randomised controlled trials. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(11), 1964–1970. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208387>
- 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 μ -opioid receptors. *Journal of Neuroscience*, 25(34), 7754–7762. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0439-05.2005>
- Zubieta, J. K., & Stohler, C. S. (2009). Neurobiological mechanisms of placebo responses. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1156, 198–210. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04424.x>