

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione – DPSS

Corso di Laurea Magistrale in Psicologia Cognitiva Applicata

Tesi di Laurea Magistrale

L'OMEOPATIA È UN EFFETTO PLACEBO?

HOMEOPATHY IS A EFFECT PLACEBO?

Relatore: Prof. Simone Cutini

Laureanda: Anna Lorusso

Matricola: 2021207

Anno Accademico 2022/2023

A mio nonno Michele, con affetto.

Indice

Introduzione	1
Capitolo 1. L'Omeopatia	5
1.1 La nascita dell'Omeopatia	5
1.2 La Memoria dell'Acqua	6
1.2.1 Il processo dei rimedi omeopatici	6
1.2.2 I fenomeni della risonanza	9
1.2.3 La dimostrazione dei fenomeni	10
1.3 La Legge dei Simili	15
1.3.1 Effetti terapeutici dei rimedi omeopatici	15
1.3.2 Effetti terapeutici dei rimedi basati sulla Legge dei Simili	15
1.3.3 Effetti terapeutici dei rimedi omeopatici che non seguono la Legge dei Simili	23
Capitolo 2. Gli effetti placebo	25
2.1 L'origine del placebo	25
2.2 L'effetto placebo in psicologia	25
2.3 Meccanismi alla base dell'effetto placebo	26
2.3.1 Il condizionamento classico	26
2.3.2 L'aspettativa e il contesto psicosociale	27
2.3.2.1 Altri processi di auto-regolazione	28
2.3.3 L'apprendimento	30
2.3.4 Alcuni tratti della personalità associati alla reattività al placebo	31
2.3.5 La genetica può influenzare la risposta al placebo	33
2.3.6 Altre possibili spiegazioni	34

2.4 L'effetto placebo nel contesto della relazione medico-paziente	36
2.4.1 La relazione medico-paziente: evoluzione di un'interazione sociale speciale rispetto alle altre	36
2.4.2 I quattro stadi della relazione medico-paziente	37
2.4.3 Le risposte placebo associate all'interazione medico-paziente	38
Capitolo 3. Articoli scientifici omeopatici	41
3.1 Dolore fisico	41
3.1.1 Prevenzione febbrile a seguito di vaccinazione	41
3.1.2 Trattamenti per vampate o altro durante la menopausa	43
3.1.3 Prevenzione da COVID-19	47
3.1.4 Dolore dopo la sequestrectomia spinale monosegmentale	50
3.1.5 Dolore da spondilosi cervicale	54
3.1.6 Trattamenti chirurgici dentali	56
3.2 Cancro	58
3.2.1 Trattamento complementare alternativo di routine per pazienti con cancro al seno	58
3.2.2 Trattamento omeopatico per la riduzione del sieroma in seguito a mastectomia e ricostruzione immediata del seno	60
3.2.3 Rimedi omeopatici predefiniti per mitigare effetti dermatologici avversi della radioterapia e del vomito della chemioterapia nel carcinoma mammario	64
Capitolo 4. Discussioni, conclusioni e prospettive future	67
4.1 Conclusioni: punti di forza e limiti degli studi omeopatici	71
Bibliografia	73

Introduzione

L'Omeopatia, dal greco ὁμοιος, òmoios, "simile" e πάθος, pàthos, "sofferenza", è un sistema di medicina basato fondamentalmente sul "Principio dei Simili", formulato dal medico tedesco Samuel Hahnemann nella prima metà del XIX secolo. Seppur l'Omeopatia fosse un sistema di medicina molto giovane, sta prendendo sempre più piede nel mondo. Infatti, soltanto in Europa sono più di 100 milioni le persone che si curano e l'utilizzano l'Omeopatia. Sempre in Europa i medici che la esercitano sono attualmente circa 50 mila. Nel mondo i medici omeopatici sono più di 500.000 e le persone che la utilizzano e che si curano sono più di 600 milioni (secondo l'OMS), distribuiti in più di 100 Paesi. La maggior parte dei medici omeopatici proviene dall'India, infatti, sono quasi 350 mila medici. In letteratura si può notare come la maggior parte degli studi siano condotti e finanziati proprio dal governo indiano. In Italia, grazie al sondaggio EMG Acqua 2016, si è potuto notare come, il 4,5% della popolazione ossia 2 milioni e 700 mila cittadini si affidi alle cure mediche omeopatiche quotidianamente o settimanalmente. Sono più del 20%, invece, gli italiani che assumono i medicinali omeopatici minimo una volta l'anno. In generale, l'80% delle persone intervistate in questo sondaggio sostiene di conoscere l'Omeopatia. Inoltre, a scegliere l'Omeopatia sono soprattutto le donne (dati dell'Osservatorio Nazionale sulla Salute della Donna – Ottobre 2013) con una fascia d'età compresa tra i 25 e i 54 anni, laureate, che fanno parte di un ceto medio-alto e sono residenti in Italia soprattutto nelle regioni del nord-est e nel centro. Secondo i dati della letteratura scientifica internazionale, le problematiche cliniche più trattate frequentemente con l'Omeopatia sono le seguenti: allergie respiratorie o dermatologiche di vario grado; disturbi funzionali e/o organici dell'apparato gastrointestinale; malattie ostetrico-ginecologiche; malattie otorinolaringoiatriche; malattie dermatologiche; sindromi infiammatorie (inclusa reumatologia); malattie respiratorie; disturbi circolari; cefalee e disturbi di origine traumatica. Inoltre, da sempre c'è questo dibattito scientifico se l'Omeopatia fosse un effetto placebo oppure no. Se la pianificazione generale degli oppositori dell'Omeopatia deriva dall'impostazione che tutta la sua azione terapeutica ci sia grazie all'effetto placebo, se ne deduce che il placebo è di per sé molto potente e curativo. Ma se, come riporta il Dott. Valeri (Giarelli G., et al., 2007), il "potente placebo" cura o migliora il 35% dei pazienti, non si spiega il motivo per cui l'Omeopatia curi o migliori l'80% dei pazienti, cioè sarebbe addirittura un "placebo super-potente". Secondo

le antiche visioni, invece, tutto questo contraddice la teoria stessa del placebo, la quale secondo la sua stessa spiegazione e natura in realtà non cura nulla. Dato ciò, inizialmente si era prefissato di fare una metanalisi che approfondisse determinate problematiche cliniche in toto con caratteristiche fisse come double-blind, randomized controlled trial, treatment non individualized. Non è stato possibile in quanto la letteratura attuale è scarna di lavori omeopatici che abbiano tali caratteristiche e che trattino una problematica clinica in particolare come ad esempio, il cancro, con più studi sia con risultati statisticamente significativi che no. Quindi, il presente lavoro ha lo scopo di approfondire nel concreto grazie a studi scientifici con caratteristiche, elencate precedentemente, se l'Omeopatia è un effetto placebo o no. In particolare, nel primo capitolo, viene descritta l'origine e la nascita dell'Omeopatia, le forme distinte presenti in letteratura ossia "Omeopatia individualizzata", "Omeopatia clinica" e "Isopatia". In seguito, vengono approfonditi i due importanti pilastri dell'Omeopatia. Il primo è che non c'è una molecola di sostanza originale nella maggior parte dei prodotti e la seconda è la Legge dei Simili. Inoltre, viene fatto un excursus sulla Memoria dell'Acqua dove viene spiegata nel concreto grazie al modello ideato da Shahram Shahabi et al., riportato anche attraverso due figure. Nel secondo capitolo il protagonista è l'effetto placebo, anzi per meglio dire, gli effetti placebo. Ad aver dato un contributo molto importante sono stati sicuramente gli studi di Shapiro e Shapiro. Vengono riportati i meccanismi alla base dell'effetto placebo ossia il condizionamento classico, l'aspettativa e il contesto psicosociale, altri processi di autoregolazione, l'apprendimento, alcuni tratti della personalità, la genetica etc. Inoltre, grande ruolo riveste la relazione medico-paziente. Infatti, l'Omeopatia si distingue dalla medicina tradizionale soprattutto per questa caratteristica molto importante. La relazione medico-paziente ha quattro stadi: il primo è il "sentirsi malato", il secondo è il "cercare sollievo", il terzo è l'"incontro con il terapeuta" e il quarto è il "paziente riceve la terapia". Nel terzo capitolo vengono elencati e riportati i risultati, con figure e tabelle annesse, di dieci studi tutti double-blind, randomized controlled trial, treatment non individualized. Essi sono stati divisi in due sezioni ossia sette studi facenti parte del dolore fisico e tre che trattano, invece, il cancro. Nel quarto e ultimo capitolo, vengono discussi i risultati ossia gli unici due studi ad aver riportato risultati statisticamente significativi per quanto riguarda la sezione del dolore fisico, sono stati quelli che si sono occupati della menopausa (Sepia dopo 6 mesi dal trattamento). Per quanto riguarda, invece, la sezione

sul cancro ci sono due studi che hanno riportato risultati statisticamente significativi ossia quello che vede pazienti e sopravvissute al cancro al seno con disregolazione dell'attenzione che seguono un trattamento complementare alternativo di routine e lo studio che ha utilizzato medicinali omeopatici predefiniti per mitigare gli effetti dermatologici avversi della radioterapia e del vomito della chemioterapia nel carcinoma mammario. Alla luce dei risultati emersi, attualmente si può affermare che l'Omeopatia fosse effettivamente un effetto placebo ma vanno affinati tutti gli studi e indagate meglio le varie problematiche cliniche che vengono curate con l'Omeopatia.

Capitolo 1

L'Omeopatia

1.1 La nascita dell'Omeopatia

L'Omeopatia, dal greco ὅμοιος, òmoios, “simile” e πάθος, pàthos, “sofferenza”, è un sistema di medicina basato fundamentalmente sul “Principio dei Simili”, formulato dal medico tedesco Samuel Hahnemann nella prima metà del XIX secolo. In letteratura esistono diverse forme distinte di Omeopatia e le principali sono “Omeopatia individualizzata”, “Omeopatia clinica” e “Isopatia”. Nell’Omeopatia individualizzata”, in genere un singolo medicinale omeopatico viene selezionato sulla base del “quadro sintomatologico totale” di un paziente, inclusi i suoi sintomi mentali, generali e di tipo costituzionale. Nell’Omeopatia clinica” vengono somministrati uno o più medicinali omeopatici per situazioni cliniche standard o diagnosi convenzionali; quando più di un medicinale viene utilizzato in una preparazione fissa, si parla di “combinazione” (ideata dai ricercatori) o medicinale omeopatico “complesso” (disponibile come formulazione proprietaria da banco). L’Isopatia” è l’uso di diluizioni omeopatiche dall’agente eziologico della malattia stessa, o da un prodotto del processo patologico, per trattare la condizione: i medicinali isopatici includono organismi e allergeni prescritti su una base diversa dalla prescrizione omeopatia individualizzata in senso classico (Robert T. Mathie et al., 2017). L’Omeopatia ha due importanti pilastri: il primo è, che non c’è una molecola di sostanza originale nella maggior parte dei prodotti omeopatici e la seconda è la Legge dei Simili. La Legge dei Simili è il principio omeopatico principale che afferma, che basse dosi di una sostanza, che induce una serie di sintomi in una persona sana, possono curare una malattia con sintomi simili (Bellavite P., Conforti A., Piasere V., Ortolani R., 2005). La comprensione dei meccanismi alla base di questi due pilastri non solo aiuterebbe a convalidare la pratica dell’Omeopatia, ma contribuirebbe alla comprensione delle influenze fisiche e chimiche della biologia. La capacità dei rimedi omeopatici altamente diluiti di avere un’attività biologica nonostante la mancanza di qualsiasi quantità di molecole originali, è stata denominata “Memoria dell’Acqua” (Benveniste J., Ducot B., Spira A., 1994; Davenas E., Beauvais F., Amara J., Oberbaum M., Robinzon B., Miadonna A. et al., 1988).

1.2 La Memoria dell'Acqua

1.2.1 Il processo dei rimedi omeopatici

I rimedi omeopatici altamente diluiti contengono nanostrutture acquose che, sono in grado di produrre onde EM rilevabili, tramite fenomeni di risonanza. Considerando il fatto che, i rimedi omeopatici sono virtualmente privi di qualsiasi residuo del materiale di partenza, sono stati condotti numerosi studi in vitro e in vivo per determinare se vi siano segnali fisico-chimici generati e/o trattenuti in questi preparati (Bonamin L.V., 2008; Demangeat J-L., 2010). Barnard è stato il primo a cercare di rispondere a questa domanda ossia quanto i rimedi omeopatici funzionassero nonostante l'alto grado di diluizione. Egli ha suggerito, che il processo di diluizione sequenziale e di successione nella preparazione dei rimedi omeopatici porta alla formazione di polimeri d'acqua, le cui configurazioni dipendono dalla natura chimica della sostanza originale (Barnard G.O., 1965; Malik N., 2011). George Vithoukaskas è stato il primo a introdurre il concetto di risonanza per spiegare il funzionamento dei rimedi omeopatici. Egli ha suggerito, che la risonanza si verifica quando c'è la frequenza vibrazionale del rimedio e quella del meccanismo di difesa del paziente (Vithoukaskas G., 1891). Jacques Benveniste è stato il primo, i cui studi sperimentali hanno dimostrato, che il meccanismo degli effetti biologici dei rimedi omeopatici è spiegabile scientificamente. Il gruppo di Benveniste ha dimostrato, che i campioni altamente diluiti di anticorpi anti-IgE erano in grado di provocare degranolazioni nei basofili (Benveniste J., Ducot B., Spira A., 1994; Davenas E., Beauvais F., Amara J., Oberbaum M., Robinzon B., Miadonna A. et al., 1988). Benveniste riteneva, che le bioinformazioni esistenti nel solvente causassero la degranolazione delle basofile; di conseguenza, ha utilizzato la nozione di "Memoria dell'Acqua" per spiegare i risultati. Benveniste ha sottolineato la possibilità, che i segnali EM emessi dalla soluzione potessero essere la causa degli effetti biologici segnalati (Benveniste J., Aïssa J., Litime M.H., Tsangaris G.T., Thomas Y., 1994; Thomas Y., Schiff M., Belkadi L., Jurgens P., Kahhak L., Benveniste J., 2000; Aïssa J., Litime M.H., Attias E., Benveniste J., 1993). Gli sforzi di altri ricercatori per riprodurre i risultati di Benveniste hanno portato ad alcune controversie; mentre alcuni gruppi sono stati in grado di confermare i risultati di Benveniste (Endler P.C., Pongratz W., Smith C.W., Schulte J., 1995; Senekowitsch F., Endler P.C., Pongratz W., Smith C.W., 1995), altri hanno riferito

di non aver ottenuto gli stessi risultati (Jonas W.B., Ives J.A., Rollwagen F., Denman D.W., Hintz K., Hammer M. et al., 2006). Benveniste ha suggerito anche un nuovo meccanismo di comunicazione tra molecole:

...La modalità di comunicazione tra le molecole, che è essenziale per la vita, è di natura elettromagnetica. Le molecole comunicano come un apparecchio radiofonico, che riceve forme d'onda che trasportano informazioni specifiche dalla stazione su cui è sintonizzato a nessun'altra. Questa comunicazione avviene attraverso le molecole d'acqua, che circondano tutte le molecole biologiche. L'acqua può avere un ruolo di amplificazione. Alcuni dei nostri dati indicano, che il segnale è effettivamente emesso dalle molecole, ma viene infine trasmesso dall'acqua, in modo del tutto simile alle corde di un violino, che non creano musica se non vengono applicate alla cassa di legno risonante (Benveniste J., 2004).

Secondo il modello proposto da Benveniste, un recettore può essere attivato dal suo ligando quando le frequenze dei loro segnali EM emessi sono simili (Benveniste J., 2004; Rosch P.J., 2009). Luc Montagnier è stato il secondo scienziato, le cui scoperte hanno avuto un grande impatto sulla rivelazione del contenuto dei rimedi omeopatici. Montagnier e colleghi hanno scoperto, che una particolare classe di onde elettromagnetiche è presente in alte diluizioni acquose di una varietà di microrganismi patogeni (Montagnier L., Aissa J., Del Giudice E., Lavalley C., Tedeschi A., Vitiello G., 2011; Montagnier L., Aissa J., Lavalley C., Mbamy M., Varon J., Chenal H., 2009). Inizialmente hanno dimostrato, che i filtrati dell'essere umano surnatanti di coltura di linfociti infettati da un batterio chiamato Mycoplasma pirum, anche se apparentemente sterile a causa dei pori del filtro e delle dimensioni del microrganismo, potrebbero portare alla rigenerazione dell'organismo dopo l'incubazione con colture di linfociti prive di Mycoplasma. I risultati sono stati inaspettatamente altamente riproducibili. È interessante notare che soluzioni altamente diluite (in un particolare intervallo compreso tra 10 alla meno 8 e 10 alla meno 12) derivate dai filtrati sterili hanno emesso distintive onde EM a bassa frequenza. Da notare che diluizioni inferiori (i.e., 10 alla meno 3) non hanno mostrato l'emissione di onde EM rilevabili dallo strumento. Il trattamento dei filtrati

diluiti con DNasi, RNasi o proteasi non ha ridotto l'emissione di onde EM (Montagnier L., Aissa J., Del Giudice E., Lavallee C., Tedeschi A., Vitiello G., 2011). Tuttavia, il riscaldamento dei campioni a temperature superiori a 70°C per 30 minuti o il congelamento per 1 ora a -20°C o -60°C hanno soppresso le emissioni. Gli altri aspetti di questo processo erano la necessità di un'agitazione vigorosa a ogni fase di diluizione e la necessità di essere stimolati da onde EM naturali o artificiali di fondo a bassa frequenza. In un esperimento separato, Montagnier e colleghi sono riusciti a trasferire la nozione di emettere onde EM da una provetta contenente una diluizione positiva dell'acqua pura di un'altra provetta posta in prossimità della provetta positiva. Questa procedura richiedeva l'eccitazione di entrambe le provette con un campo magnetico di 7 Hz per l'intera durata dell'esperimento (Montagnier L., Aissa J., Del Giudice E., Lavallee C., Tedeschi A., Vitiello G., 2011). Gli esperimenti di Montagnier e colleghi sono stati in grado di trasferire la capacità di emettere onde EM da una provetta contenente una diluizione positiva. Gli esperimenti di Montagnier e colleghi hanno supportato l'idea, che le nanostrutture acquose possano essere coinvolte nella generazione di onde EM. I loro risultati hanno anche suggerito, che le interazioni tra le molecole d'acqua attraverso i legami di idrogeno sono fondamentali per l'esistenza delle nanostrutture. La necessità dell'esistenza di un campo magnetico di fondo per l'emissione di onde EM da soluzioni diluite e per il trasferimento della capacità di produzione di onde EM da una provetta diluita all'acqua pura ha dimostrato, che un fenomeno di risonanza ha giocato un ruolo importante in questi risultati. I risultati di Montagnier e colleghi hanno confermato quelli di Benveniste e colleghi. Questi risultati sono stati considerati a sostegno dell'Omeopatia (Johnson C., 2013), in particolare l'importante ruolo delle nanostrutture d'acqua e del fenomeno della risonanza del meccanismo d'azione dei rimedi omeopatici. Considerando le scoperte di Montagnier, Benveniste e degli altri scienziati (Benveniste J., Ducot B., Spira A., 1994; Benveniste J., 2004; Benveniste J., Guillonnet D., 2004), è possibile suggerire, che i rimedi omeopatici altamente diluiti contengano nanostrutture acquose. Queste nanostrutture sono in grado di produrre onde EM quando risuonano con un campo di fondo ELF-EM naturale o artificiale.

1.2.2 I fenomeni della risonanza

Questo campo ELF-EM può essere prodotto da cellule o tessuti viventi. Pertanto, prima della somministrazione, i rimedi omeopatici non producono onde EM con un'energia degna di nota. Possono produrre onde EM ultra-deboli che non sono rilevabili dagli strumenti attuali. I rimedi omeopatici altamente diluiti agiscono sulle cellule viventi attraverso i fenomeni di risonanza. Le onde EM generate dalle nanostrutture acquose esistenti in un rimedio omeopatico risuoneranno per generare onde EM a più alta frequenza se le loro frequenze si trovano in un intervallo distinto, che può essere risuonato dal campo ELF-EM di fondo prodotto dalle cellule adiacenti alle nanostrutture. Il fenomeno della risonanza è solo un prerequisito per gli effetti biologici dei rimedi omeopatici. Gli effetti biologici del rimedio omeopatico inizieranno se l'energia delle onde EM generate dal fenomeno della risonanza, raggiunge un livello superiore alla soglia necessaria per influenzare le cellule adiacenti. Come per le altre onde EM a bassa frequenza, questo sarà vero a meno che, la soglia necessaria non venga abbassata o che la durata dell'esposizione non sia sufficientemente lunga da causare un accumulo degli effetti (Sonnier H., Marino AA., 2001; Kaune WT., Stevens RG., Callahan NJ., Severson RK., Thomas DB., 1987). Come menzionato precedentemente, Montagnier e colleghi potrebbero trasferire la capacità di emettere onde EM da una provetta contenente una diluizione positiva a un'altra provetta di acqua pura, che è stata posta vicino alla provetta positiva per almeno 18 ore. Questa procedura richiedeva l'eccitazione di entrambe le provette con un debole campo magnetico per tutta la durata dell'esperimento (Montagnier L., Aissa J., Del Giudice E., Lavallee C., Tedeschi A., Vitiello G., 2007). Questa scoperta fa emergere la possibilità che le nanostrutture di un rimedio omeopatico, dopo essere entrate in un corpo vivente, possano essere in grado di indurre la formazione di nuove nanostrutture simili nei fluidi corporei con l'aiuto dell'eccitazione da parte di campi di fondo ELF-EM delle cellule e dei tessuti del corpo. Questo, a sua volta, moltiplica un numero di nanostrutture nell'organismo che garantisce l'accesso di queste nanostrutture a tutti i tessuti del corpo. Dopo un po' di tempo, le nanostrutture possono rompersi e scomparire dai fluidi corporei per effetti di agenti di rottura della struttura o agenti caotropici dell'organismo, che si oppongono alle interazioni tra le molecole d'acqua (Le Bihan D., 2007). Come detto in precedenza, interazioni tra le molecole d'acqua sono

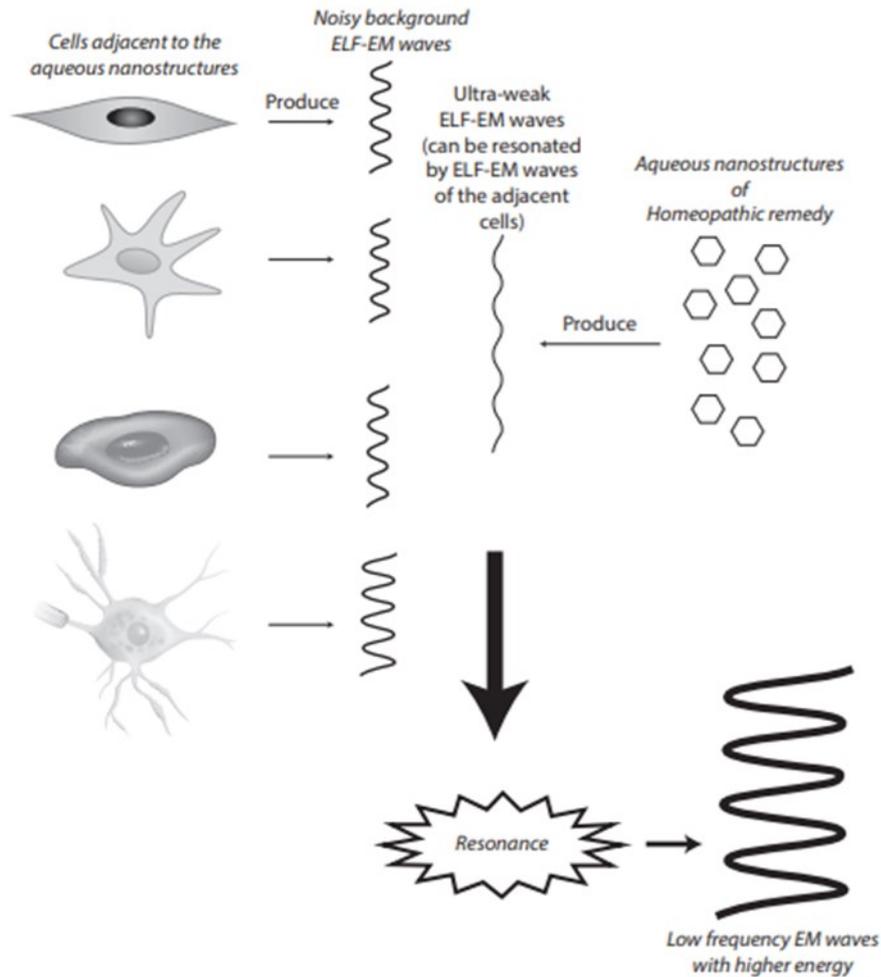
cruciali per l'esistenza delle nanostrutture acquose (Montagnier L., Aissa J., Del Giudice E., Lavallee C., Tedeschi A., Vitiello G., 2011).

1.2.3 La dimostrazione dei fenomeni

La sperimentazione dei rimedi omeopatici è uno dei pilastri dell'Omeopatia (Riley DS., 2012). Nella sperimentazione omeopatica, volontari sani consumano una sostanza, di solito preparata omeopaticamente, allo scopo di produrre sintomi temporanei specifici di quella sostanza. La disposizione di questi sintomi forma un quadro rimediale o uno schema sintomatologico specifico per la sostanza consumata (Riley, DS., 2012). In altre parole, "il profilo di un rimedio può essere identificato somministrando il rimedio ai volontari e registrando tutti i sintomi mentali, fisici ed emotivi sperimentati" (Hahnemann S., 2004). Secondo il modello di Shahram Shahabi et al., come illustrato nella Figura 1, quando un rimedio omeopatico altamente diluito viene somministrato a una persona sana, le onde ELF-EM ultra-deboli della nanostruttura acquosa del rimedio omeopatico saranno innescate a generare onde EM con livelli di energia relativamente più elevati se le onde ELF-EM ultra-deboli delle nanostrutture acquose risuonano con le onde ELF-EM generate dalle cellule adiacenti alle nanostrutture acquose (come campo ELF-EM di fondo) (Shahabi S., Kasariyans A., Noorbakhsh F., 2013). In base alle prove sopra citate, questo significa, che i due gruppi di onde ELM-EF, cioè le onde ELF-EM ultra-deboli delle nanostrutture acquose omeopatiche e quelle delle cellule adiacenti alle nanostrutture, dovrebbero trovarsi in intervalli distinti per dare luogo a fenomeni di risonanza. Questo porterebbe anche ad essere il motivo per cui nessun tessuto verrebbe colpito con la stessa probabilità da uno specifico rimedio omeopatico, poiché i campi ELF-EM di fondo dei diversi tessuti hanno caratteristiche di frequenza e ampiezza diverse. In altre parole, l'esistenza di "tessuti bersaglio" diversi per i diversi rimedi omeopatici può essere dovuta a questo meccanismo. Ciò è in linea con le prove sopra citate a favore del modello del fenomeno di risonanza (Benveniste J., 2004; Shigemitsu T., 2006; Jenrow K., Liboff AR., 2004; Wiesenfeld K., Moss F., 1995). A questo punto sorge spontanea una domanda: in che modo l'uso di un rimedio omeopatico altamente diluito, preparato a partire da una sostanza originaria, e utilizzando basse dosi della sostanza originaria stessa nella dimostrazione producano sintomi simili, mentre la sostanza originale contiene molecole, ma il rimedio omeopatico non contiene

molecole e presenta solo nanostrutture acquose? La risposta a questa domanda sarà possibile utilizzando il meccanismo proposto da Benveniste (Benveniste J., 2004).

Figura 1



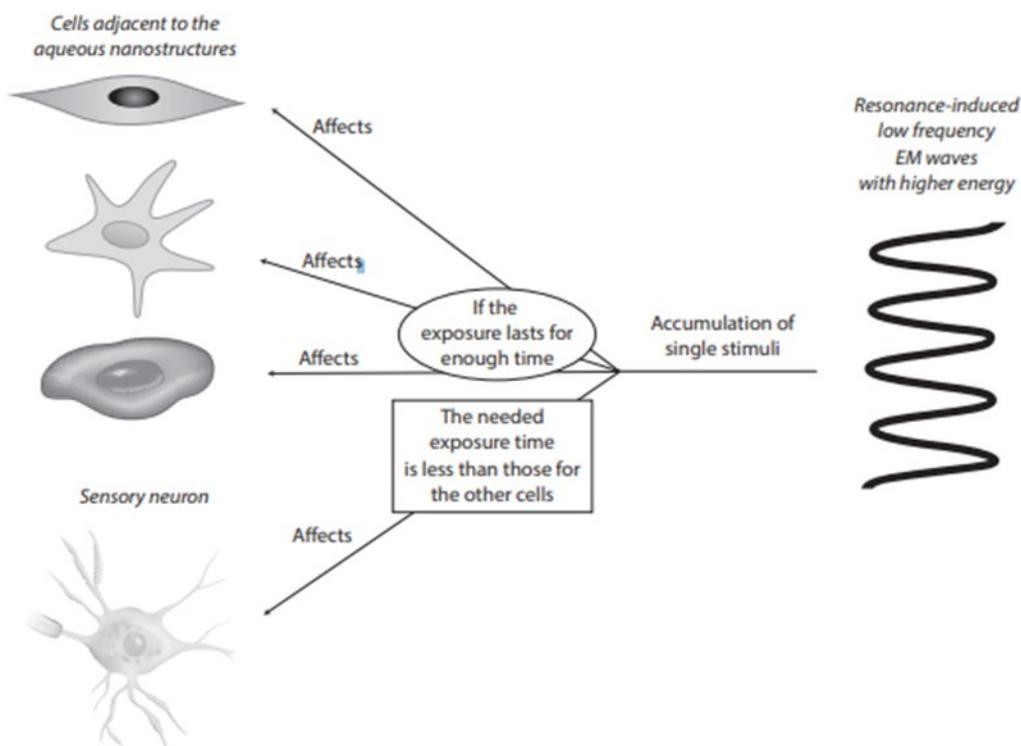
Se le onde elettromagnetiche a bassissima frequenza (ELF-EM) delle nanostrutture acquose omeopatiche potessero entrare in risonanza con le onde ELF-EM generate dalle cellule adiacenti, si produrrebbero onde EM con livelli di energia relativamente più elevati (Paul J. Rosch, 2015, p. 172).

Benveniste ha proposto, che un ligando attivi un recettore se il segnale EM emesso dal ligando ha una frequenza identica a quella della molecola del recettore (Benveniste J., 2004; Rosch PJ., 2009). In altre parole, si potrebbe dire, che se le caratteristiche di frequenza e di ampiezza delle onde EM emesse da una molecola sono simili a quelle delle

onde EM generate da un recettore, la molecola si legherà a quel recettore e lo stimolerà a trasdurre segnali. Questo è vero anche per le nanostrutture acquose che esistono nel rimedio omeopatico prodotto da questa sostanza. Tuttavia, poiché le onde EM prodotte da nanostrutture acquose omeopatiche sono troppo deboli per essere strumenti moderni, è probabilmente meglio dire se le caratteristiche di frequenza e ampiezza delle onde EM emesse dalle nanostrutture acquose sono tali che possono coesistere con le onde EM generate da un recettore, e se l'energia di queste onde EM risonate è sufficientemente alta, il recettore sarà stimolato a trasdurre segnali. Poiché il rimedio omeopatico è prodotto a partire dalla sostanza originale, si prevede che le onde EM emesse dalle nanostrutture acquose prodotte diluendo e agitando (potenziando) la sostanza originale siano molto simili ad almeno una parte delle onde EM prodotte dalle molecole della sostanza originale. Pertanto, le cellule e i tessuti bersaglio e le funzioni bersaglio del rimedio omeopatico saranno tra quelle della sostanza originale. Inoltre, le onde EM con energie relativamente più elevate, prodotte dalla risonanza delle onde ELF-EM di diversi rimedi omeopatici, e il campo ELF-EM di fondo di una cellula conterrebbero caratteristiche di frequenza e ampiezza diverse. Secondo la teoria di Benveniste, si può ipotizzare che questi diversi rimedi omeopatici agiscano su recettori e molecole di segnalazione nella stessa cellula. Questo può spiegare perché rimedi omeopatici diversi possono avere diverse funzioni bersaglio nella stessa cellula. Pertanto, sia le cellule bersaglio, sia le funzioni bersaglio di un rimedio omeopatico rappresentano indirettamente le caratteristiche di frequenza e ampiezza del rimedio omeopatico. Come già detto per le onde ELF-EM, i livelli di energia delle onde deboli EM prodotte dalle nanostrutture omeopatiche, anche dopo la risonanza con il campo ELF-EM di fondo delle cellule viventi, sono troppo bassi, se la durata dell'esposizione di una persona sana a un rimedio omeopatico è troppo breve, questo rimedio omeopatico non avrà alcun effetto biologico significativo. Pertanto, un piccolo numero di somministrazioni di un rimedio omeopatico a una persona sana di solito non ha effetti. Tuttavia, la somministrazione ripetuta del rimedio può portare all'accumulo di stimoli di deboli onde EM delle nanostrutture. Quando l'energia degli stimoli accumulati di onde ELF-EM prodotti dalle nanostrutture omeopatiche raggiunge un livello superiore alla soglia necessaria per influenzare le cellule adiacenti, il rimedio omeopatico può influenzare queste cellule e i suoi effetti biologici saranno avviati (**Figura 2**) (Shahabi S., Kasariyans A., Noorbakhsh

F., 2013). I neuroni sensoriali sono i principali rilevatori di onde elettromagnetiche e la loro sensibilità alle onde ELF-EM è maggiore di quelle di altre cellule (Anderson LE., 1993; Carrubba S., Frilot C., 2nd, Chesson AL., Jr., Marino AA., 2007; Sonnier H, Marino AA., 2001). Pertanto, si può ipotizzare che durante la dimostrazione con un rimedio omeopatico altamente diluito invece che con basse dosi della sostanza originale, soprattutto nelle fasi iniziali, i neuroni sensoriali che esistono nel tessuto e adiacenti alle nanostrutture sono più colpiti rispetto alle cellule adiacenti. Tuttavia, se la sperimentazione continua, allora altri tipi di cellule avranno una maggiore possibilità di essere influenzate dal rimedio omeopatico altamente diluito (Figura 2) (Shahabi S., Kasariyans A., Noorbakhsh F., 2013). È possibile che le onde ELF-EM prodotte in un tessuto possano risuonare con le onde ELF-EM di diversi rimedi omeopatici. Tuttavia, come già detto, a seconda delle caratteristiche originali di frequenza e ampiezza delle onde ELF-EM ultra-deboli delle nanostrutture acquose, le EM a più alta energia prodotte dalla risonanza avranno caratteristiche di frequenza e ampiezza diverse. Possono colpire neuroni sensoriali diversi oppure gli stessi neuroni sensoriali ma con gravità diversa. Di conseguenza, possono manifestarsi sintomi diversi. Per esempio, sintomi come dolore, prurito e disturbo dell'udito, della vista e del gusto possono comparire a causa della stimolazione dei neuroni sensoriali somatici. La stimolazione dei neuroni sensoriali autonomi può provocare una perturbazione dell'equilibrio autonomo dei tessuti bersaglio o dell'intero organismo. La stimolazione del nervo vago può portare a sintomi mentali ed emotivi (Bercik P., Verdu E.F., Foster J.A., Macri J., Potter M., Huang X. et al., 2010; Siegel A., Zalcman S.S., 2008). Le scoperte che dimostrano, che la somministrazione di rimedi omeopatici influisce sulla variabilità della frequenza cardiaca, un parametro per la valutazione dell'attività del sistema nervoso autonomo, supportano l'ipotesi, che il sistema nervoso sia il bersaglio primario dei rimedi omeopatici nella dimostrazione omeopatica (Mishra N., Muraleedharan K.C., Paranjpe A.S., Munta D.K., Singh H., Nayak C., 2011; Mishra N., Muraleedharan K.C., Paranjpe A.S., Munta D.K., Singh H., Nayak C., 2012). Come accennato, cellule diverse dai neuroni sensoriali possono essere influenzate se l'esposizione alle onde EM a bassa frequenza prodotte dalle nanostrutture omeopatiche si protrae per un tempo. In questa situazione, le cellule colpite, neuroni sensoriali o altri tipi di cellule, entrano inizialmente in uno stato di stress. Una durata maggiore dell'esposizione può portare a un malfunzionamento.

Figura 2



Quando l'energia degli stimoli accumulati di onde elettromagnetiche a bassissima frequenza (ELF-EM) prodotti dalle nanostrutture omeopatiche raggiunge un livello superiore alla soglia necessaria per influenzare le cellule adiacenti, il rimedio omeopatico può influenzare queste cellule. Durante la somministrazione di un rimedio omeopatico altamente diluito, soprattutto nelle fasi iniziali, i neuroni sensoriali che esistono nel tessuto e nelle zone adiacenti alle nanostrutture sono colpiti con maggiore probabilità rispetto alle altre cellule adiacenti. Tuttavia, se la dimostrazione continua, gli altri tipi di cellule avranno maggiori possibilità di essere influenzati dal rimedio omeopatico altamente diluito somministrato (Paul J. Rosch, 2015, pag. 173).

Contemporaneamente, può verificarsi un'inflammatione dovuta allo stato di stress o al malfunzionamento delle cellule infiammatorie locali, e questo a sua volta può danneggiare il tessuto. Se l'esposizione si protrae per un lungo periodo, possono verificarsi morte cellulare e apoptosi (Wolf F.I., Torsello A., Tedesco B., Fasanella S., Boninsegna A., D'Ascenzo M. et al., 2005; Simko M., Mattsson M.O, 2004). Durante la prova, oltre alla stimolazione del nervo vago, l'effetto sulle cellule cerebrali può essere la causa delle presentazioni emotive e mentali. La prova spesso dura fino alla comparsa

delle presentazioni primarie, tra cui la stimolazione dei neuroni sensoriali, gli stati di stress e le lievi disfunzioni. Se nel profilo di un rimedio omeopatico sono presenti informazioni su gravi disfunzioni e lesioni dei tessuti, di solito si tratta di un effetto collaterale documentato derivante dall'abuso o dall'intossicazione della sostanza, che è all'origine del rimedio. Come già detto, l'esposizione di un tessuto a due campi EM a bassa frequenza con caratteristiche di frequenza e ampiezza diverse può dare luogo a sintomi diversi, perché i neuroni sensoriali somatici e autonomi e altri tipi di cellule possono essere colpiti da questi due campi EM (Rosch P.J., 2009). Oltre alle diverse cellule bersaglio, le onde EM a bassa frequenza prodotte dai diversi rimedi omeopatici, possono giocare un ruolo nella produzione di sintomi diversi durante la sperimentazione di diversi rimedi omeopatici. L'esistenza di diverse cellule bersaglio e funzioni bersaglio diverse per le onde EM a bassa frequenza prodotte da rimedi omeopatici diversi può anche spiegare come sintomi simili con qualità diverse, possano essere generati durante la prova con due rimedi omeopatici diversi (Shahabi S., Kasariyans A., Noorbakhsh F., 2013). Per esempio, un rimedio può generare un dolore epigastrico, che viene migliorato dall'applicazione di calore, mentre un altro rimedio può generare un dolore epigastrico, che peggiora con l'applicazione del calore. Altri sintomi fisici, emotivi o mentali indotti dalla prova possono presentare differenze qualitative di questo tipo (Riley D.S., 2012; Phatak S.R., 2002; Dubey S., 2006).

1.3 La Legge dei Simili

1.3.1 Effetti terapeutici dei rimedi omeopatici

I rimedi omeopatici hanno due tipi di effetti terapeutici. Il primo, che è anche quello più famoso, si basa sulla Legge dei Simili. La Legge dei Simili prevede, che basse dosi di una sostanza che è in grado di indurre una serie di sintomi in una persona sana, è in grado di curare una malattia con sintomi simili. Il secondo tipo di effetti terapeutici non segue la Legge dei Simili (Khanaj V.R., 2006).

1.3.2 Effetti terapeutici dei rimedi omeopatici basati sulla Legge dei Simili

Grazie al modello di Shahram Shahabi et al., i risultati dei loro esperimenti indicano che, l'applicazione di una lieve ipertermia locale immediatamente dopo una lesione acuta da

ustione cutanea riduceva sia le lesioni tissutali e l'infiammazione indotte dall'ustione (Shahabi S., Hashemi M., Hassan Z.M., Javan M., Bathaie S.Z., Toraihi T. et al., 2006; Shahabi S., Hassan Z.M., Jazani N.H., 2009). L'ipertermia locale dovrebbe essere applicata alla zona periferica non bruciata della lesione da ustione per inibire la progressione della lesione. L'effetto protettivo di una lieve ipertermia locale post ustione è stato inibito dalla somministrazione sistemica di naloxone, un antagonista dei recettori oppioidi, il che ha suggerito il possibile ruolo dei meccanismi antinocicettivi in questo effetto (Shahabi S., Hashemi M., Hassan Z.M., Javan M., Bathaie S.Z., Toraihi T. et al., 2006; Shahabi S., Hassan Z.M., Jazani N.H., 2009). Questo esperimento può essere considerato come un paragone della Legge dei Simili: applicazione di un simile lieve stress subletale dopo il grave stress letale diminuisce il grave stress letale indotto da lesioni. È stato ipotizzato che una lieve ipertermia locale post ustione stimoli i neuroni sensoriali sensibilizzati presenti nell'area iperestetica intorno alla regione (Shahabi S., Hassan Z.M., Jazani N.H., 2009) della lesione da ustione che, a sua volta, determina la stimolazione di un meccanismo discendente antinocicettivo e antinfiammatorio, che inibisce la progressione della lesione da ustione (Shahabi S., Hashemi M., Hassan Z.M., Javan M., Bathaie S.Z., Toraihi T. et al., 2006; Shahabi S., Hassan Z.M., Jazani N.H., 2009). In altre parole, mentre una leggera ipertermia, che può essere considerata come una dose minima di calore, non danneggia le cellule, ma stimola i meccanismi di regolazione discendenti, che sono in grado di ripristinare l'omeostasi perturbata a causa dell'ustione, che può essere considerata come un disturbo dovuto a un'alta dose di calore. Questi risultati sono stati l'ipotesi, che almeno una parte dell'azione dei rimedi omeopatici possa essere dovuta all'attivazione di risposte regolatorie attraverso un meccanismo simile a quello della lieve ipertermia locale post-ustione. Secondo i loro risultati, la diminuzione della soglia di attivazione dei neuroni sensoriali a causa di stimoli nocivi, in particolare quelli che innescano i meccanismi regolatori discendenti, ha svolto un ruolo importante negli effetti benefeci dell'ipertermia locale leggera post ustione. Pertanto, è possibile che un meccanismo simile abbia giocato un ruolo negli effetti terapeutici dei rimedi omeopatici. Oltre agli stimoli nocivi, ci sono altri candidati che possono diminuire la soglia di attivazione dei neuroni sensoriali, in particolare quelli che innescano meccanismi di regolazione discendente in condizioni non omeostatiche. L'infiammazione è la conseguenza più nota della perturbazione

dell'omeostasi (Medzhitov R., 2008). Le risposte infiammatorie potrebbero essere innescate da tutte le condizioni non fisiologiche. Mentre lesioni tissutali o infezioni possono innescare una risposta infiammatoria rivelatrice, un'inflammatione di basso grado può comunque essere innescata dagli stati di stress e dalle disfunzioni in assenza di infezioni e lesioni tissutali. Questa risposta infiammatoria di basso grado è stata denominata para-inflammatione in alcuni testi. Questa inflammatione locale di basso grado si colloca tra una risposta infiammatoria classica e un normale stato omeostatico. La soglia di attivazione dei neuroni sensoriali è ridotta dall'inflammatione; tuttavia, diminuiscono la soglia di attivazione dei neuroni sensoriali che innescano i meccanismi di regolazione discendente più di quelli degli altri neuroni sensoriali (Shahabi S., Hassan Z.M., Jazani N.H., 2009; Andrew D., Greenspan J.D., 1999; Michaelis M., Vogel C., Blenk K.H., Arnarson A., Janig W., 1998). Oltre all'inflammatione e agli stimoli nocivi, i fattori che vengono prodotti in risposta alla perturbazione dell'omeostasi (intermedi reattivi dell'ossigeno, epinefrina, prostaglandina E2, bradichinina, ecc.), anche prima dell'induzione dell'inflammatione, agiscono come l'inflammatione e lo stimolo nocivo nel diminuire la soglia di attivazione dei neuroni sensoriali (Bolay H., Moskowitz M.A., 2002; Khasar S.G., Burkham J., Dina O.A., Brown A.S., Bogen O., Alessandri-Haber N. et al., 2008). Pertanto, qualsiasi perturbazione dell'omeostasi tissutale può diminuire la soglia di attivazione dei neuroni sensoriali, soprattutto quelli che innescano i meccanismi di regolazione discendente. Nel fenomeno della prova, la somministrazione di dosi minime di una sostanza può portare alla comparsa di alcuni sintomi e disfunzioni, soprattutto a causa della stimolazione dei neuroni sensoriali. Questi neuroni sensoriali non sono sensibilizzati perché nella prova i rimedi omeopatici sono somministrati a persone sane. Pertanto, la somministrazione di una sostanza durante il fenomeno della prova non porta alla stimolazione delle vie regolatorie discendenti. Inoltre, dal momento che una parte significativa dei sintomi del paziente sono dovuti alla stimolazione dei neuroni sensoriali dei tessuti bersaglio, i sintomi del paziente rappresentano quali neuroni sensoriali sono sensibilizzati dalla perturbazione dell'omeostasi tissutale. Pertanto, se i sintomi prodotti da una sostanza durante la prova sono simili a quelli del paziente, significa che, i neuroni sensoriali sensibilizzati dei pazienti sono simili ai neuroni sensoriali bersaglio della sostanza. Le dosi minime di una sostanza che vengono applicate in base alla Legge dei Simili per curare un paziente possono stimolare solo i neuroni

sensoriali altamente sensibilizzati, che sono i neuroni sensoriali che innescano le vie regolatorie discendenti, mentre la quantità di questa sostanza è troppo piccola per stimolare in modo efficiente altri neuroni sensoriali o essere la fonte di qualsiasi lesione. I rimedi omeopatici altamente diluiti, che non contengono alcuna molecola della sostanza originale, influiscono sui neuroni sensoriali sensibilizzati? A questa domanda verrà data risposta di seguito. Quando un rimedio omeopatico altamente diluito viene somministrato a un paziente, se le onde ELF-EM ultra-deboli delle nanostrutture acquose del rimedio omeopatico potessero essere risonanza con le onde ELM-EM delle cellule adiacenti, si verifica una risonanza e si producono onde EM con livelli di energia più elevati. Come già detto, analogamente a quanto avviene per tutte le onde EM a bassa frequenza, i neuroni sensoriali sono le cellule più sensibili a queste onde EM a bassa frequenza (Anderson L.E., 1993; Carrubba S., Frilot C., 2nd, Chesson A.L., Jr., Marino A.A., 2007; Sonnier H., Marino A.A., 2001). Inoltre, dal momento che una parte significativa dei sintomi del paziente è dovuta alla stimolazione dei neuroni sensoriali attraverso la perturbazione dell'omeostasi tissutale, se i sintomi del paziente sono simili a quella della dimostrazione di un rimedio omeopatico, allora significa che i neuroni sensoriali sensibilizzati del paziente sono gli stessi che vengono stimolati durante la dimostrazione del rimedio omeopatico. Pertanto, le onde EM con energie relativamente più elevate stimolano in modo preferenziale i neuroni sensoriali innescando meccanismi di regolazione perché la soglia di attivazione di questi neuroni in un ambiente con omeostasi perturbata è inferiore a quella degli altri neuroni sensoriali adiacenti (Shahabi S., Hassan Z.M., Jazani N.H., 2009; Andrew D., Greenspan J.D., 1999; Khasar S.G., Burkham J., Dina O.A., Brown A.S., Bogen O., Alessandri-Haber N. et al., 2008). Pertanto, la raccolta dei sintomi di un paziente e la qualità dei sintomi di un paziente potrebbero essere considerate una mappa guida per determinare quali neuroni sensoriali sono sensibilizzati o, in altre parole, quali neuroni sensoriali dovrebbero essere stimolati per innescare risposte regolatorie discendenti. Al contrario, la collezione di sintomi indotti dal rimedio omeopatico e le qualità dei sintomi sono una mappa, che determina quali neuroni sensoriali sono stimolati dal rimedio omeopatico. Se l'insieme dei sintomi di un paziente è un sottoinsieme dell'insieme dei sintomi di un rimedio omeopatico, si può dedurre che tutti i neuroni sensoriali sensibilizzati del paziente sono stimolati dal rimedio omeopatico. Di conseguenza, tutte le necessarie risposte regolatorie indotte dai neuroni sensoriali

saranno utili per ripristinare l'omeostasi. Quando un rimedio omeopatico scelto correttamente viene utilizzato per un paziente in base alla Legge dei Simili, le dosi necessarie sono molto più basse rispetto a quando il rimedio omeopatico viene utilizzato nella prova. Questo perché durante la prova i neuroni sensoriali non sono sensibilizzati, perché la persona, che usa il rimedio omeopatico è in buona salute; mentre i neuroni sensoriali di un paziente sono sensibilizzati, e quindi hanno soglie di attivazione più basse. Quindi, la dose necessaria del rimedio omeopatico scelto correttamente per stimolare i neuroni sensoriali è molto più bassa di quella della prova. Quando un paziente utilizza un rimedio omeopatico scelto correttamente, le risposte regolatorie discendenti dei neuroni sensoriali vengono attivate, ma questo evento non si verifica durante la prova. Se i neuroni sensoriali stimolati sono di tipo somatosensoriale o viscerosensoriali, allora i meccanismi regolatori discendenti attivati saranno vie discendenti locali antinocicettive che possiedono caratteristiche antinfiammatorie (Belevych N., Buchanan K., Chen Q., Bailey M., Quan N., 2010; Cortelli P., Pierangeli G., 2003). Per l'attivazione dei neuroni somatosensoriali o viscerosensoriali, è sufficiente che le caratteristiche di frequenza e ampiezza delle onde EM del rimedio omeopatico somministrato siano simili a quelle del/i tessuto/i bersaglio sofferente/i. Tuttavia, come anticipato, l'effetto antinocicettivo e antinfiammatorio innescato è locale e limitato a tessuti sofferenti; è solo in grado di ripristinare l'omeostasi locale. Le altre risposte regolatorie che potrebbero essere innescate dai rimedi omeopatici sono quelle stimulate dai nervi vagali sensoriali. Se le onde EM omeopatiche stimolano i nervi sensoriali vagali, si possono innescare due tipi di risposte regolatorie. La prima è denominata risposta colinergica antinfiammatoria. Questa risposta può essere sia umorale e neurale in natura (Oke S.L., Tracey K.J., 2008; Tracey K.J., 2007). La funzione pro-omeostatica della risposta colinergica antinfiammatoria può essere spiegata con la teoria delle citochine della malattia. Secondo la teoria delle citochine, mentre bassi livelli di citochine sono necessari per mantenere l'omeostasi, una sovrapproduzione locale o sistemica di citochine a livello locale o sistemico, causa una perturbazione dell'omeostasi (Tracey K.J., 2007). Pertanto, la stimolazione della risposta colinergica antinfiammatoria da parte dei rimedi omeopatici può ripristinare l'omeostasi in condizioni in cui la sovrapposizione di citochine è la causa dell'omeostasi perturbata. Al contrario, è stato dimostrato che la stimolazione della risposta colinergica antinfiammatoria normalizza la produzione completamente e non

provoca immunosoppressione (Tracey K.J., 2009). Oltre alla risposta colinergica antinfiammatoria, la stimolazione dei neuroni sensoriali vagali può stimolare altre risposte regolatorie. Per esempio, è stato dimostrato che la stimolazione del nervo vago può migliorare l'epilessia, l'umore e i disturbi cognitivi influenzando le strutture cerebrali (Kraus T., Hösl K., Kiess O., Schanze A., Kornhuber J., Forster C., 2007; Schachter S.C., 2004). Può anche ripristinare l'omeostasi del sistema cardiovascolare attraverso un'azione antinfiammatoria indipendente (Tracey K.J., 2009; De Ferrari G.M., Crijns H.J., Borggrefe M., Milasinovic G., Smid J., Zabel M. et al., 2011). Questo meccanismo suggerito è in linea con la letteratura omeopatica, secondo la quale la scelta del rimedio per un paziente richiede particolare attenzione ai sintomi fisici, che accompagnano i sintomi emotivi e mentali (Hahnemann S., 2004). Per esempio, se un paziente sente l'ansia nel cuore o nello stomaco, è un importante sintomo discriminante per la scelta di un rimedio omeopatico appropriato (Phatak S.R., 2002). Secondo il modello di Shahram Shahabi et al., ciò è dovuto alle connessioni trans-sinaptiche di molte fibre afferenti vagali, somatosensoriali o viscerosensoriali alle aree cerebrali, che si occupano di aree cerebrali che riguardano i processi emotivi e mentali (George M.S., Aston-Jones G., 2009). Quindi, quando un paziente si lamenta di avvertire la sua ansia nel cuore, significa che, speciali neuroni sensoriali vagali nel suo cuore sono sensibilizzati e un rimedio omeopatico adeguato può stimolare questi neuroni sensoriali vagali cardiaci, inviando così segnali alla regione cerebrale, che la sua omeostasi perturbata è responsabile di una sensazione di ansia. Questi segnali, a loro volta, possono migliorare la sensazione di ansia attraverso un meccanismo simile a quello della stimolazione terapeutica del nervo vago (Schachter S.C., 2004). Oltre a tutti i fattori in grado di ridurre la soglia di attivazione dei nervi somatosensoriali e viscerosensoriali (ad esempio, mediatori infiammatori, intermedi reattivi dell'ossigeno, epinefrina, prostaglandina E2, bradichinina, ecc.), la deviazione dei livelli di ossigeno, glucosio e altri metaboliti nell'ambiente extracellulare può diminuire la soglia di attivazione dei nervi sensoriali vagali (Tracey K.J., 2009; Matveyenko A.V., Donovan C.M., 2006). Pertanto, sembra che lo spettro di condizioni omeostatiche perturbate in grado di sensibilizzare i nervi sensoriali vagali sia superiore a quello dei nervi somatosensoriali e viscerosensoriali. Inoltre, le informazioni trasferite dalle afferenze somatosensoriali e viscerosensoriali al cervello possono indurre risposte autonome, comportamentali e mentali (Critchley H.D., 2005), ma la stimolazione dei

nervi sensoriali vagali di solito porta a maggiori cambiamenti autonomici, mentali e comportamentali rispetto a quelli delle afferenze somatosensoriali e viscerosensoriali (Bercik P., Verdu E.F., Foster J.A., Macri J., Potter M., Huang X. et al., 2010; Siegel A., Zalcman S.S., 2008). Quindi, i cambiamenti autonomici, comportamentali e mentali indotti durante la prova di un rimedio omeopatico possono rappresentare il modello dei nervi vagali sensoriali, che vengono stimolati dal rimedio omeopatico somministrato durante la prova. Inoltre, la stimolazione dei nervi sensoriali vagali può giocare un ruolo più importante nei cambiamenti autonomici, comportamentali e mentali durante una malattia rispetto a quelli delle afferenze somatosensoriali e viscerosensoriali (Bercik P., Verdu E.F., Foster J.A., Macri J., Potter M., Huang X. et al., 2010; Siegel A., Zalcman S.S., 2008). Pertanto, se i sintomi autonomici, comportamentali e mentali di un rimedio omeopatico sono simili a quelli di un paziente, allora le caratteristiche di frequenza e ampiezza delle onde EM non fisiologiche del paziente e quelle delle onde prodotte dalle nanostrutture del rimedio omeopatico sono simili. Inoltre, è altamente possibile che neuroni sensoriali vagali stimolati durante la somministrazione del rimedio omeopatico siano gli stessi che vengono stimolati nel paziente. La somministrazione di questo rimedio omeopatico a questo paziente risulta nella stimolazione dei neuroni sensoriali vagali sensibilizzati che, a loro volta, attivano la regolazione colinergica antinfiammatoria. La risposta colinergica antinfiammatoria può essere locale o sistemica. Per innescare la risposta sistemica sono necessari segnali afferenti più gravi (Oke S.L., Tracey K.J., 2008; Tracey K.J., 2002; Tracey K.J., 2005; Borovikova L.V., Ivanova S., Zhang M., Yang H., Botchkina G.I., Watkins L.R. et al., 2000). Solo quando i sintomi del paziente e quelli del rimedio omeopatico, in particolare i sintomi emotivi, mentali e generali, sono sufficientemente simili, la risposta antinfiammatoria sistemica viene stimolata. In tale condizione, le deviazioni locali e sistemiche dall'omeostasi vengono ripristinate. Un rimedio omeopatico altamente abbinato può attivare le vie regolatorie discendenti, oltre alle risposte colinergiche e antinfiammatorie. Le risposte regolatorie, che possono essere innescate dai neuroni sensoriali stimolati dai rimedi omeopatici secondo la Legge dei Simili, non si limitano alle condizioni sopra menzionate. Per esempio, le condizioni di prurito e di emesi provocano una sensibilizzazione dei neuroni sensoriali che trasmettono i segnali, che producono questi sintomi. La somministrazione del rimedio omeopatico corretto porta alla stimolazione di questi neuroni sensoriali grazie alle onde EM

amplificate prodotte dalla risonanza tra le onde EM delle nanostrutture del rimedio omeopatico e quelle delle cellule adiacenti (Greaves M.W., 2007; Zabara J., Chaffee R.B., Jr., Tansy M.F., 1972). Questo, a sua volta, può innescare vie discendenti antiprurito e antiemicrania attraverso un meccanismo simile a quello dei nervi sensoriali vagali e ai nervi somatosensoriali e viscerosensoriali. Pertanto, è possibile suggerire che ogni perturbazione dell'omeostasi tissutale diminuisce la soglia di attivazione dei neuroni sensoriali, che innervano il tessuto, in particolare i neuroni sensoriali che innescano il meccanismo di regolazione per ripristinare l'omeostasi. L'altro parametro importante che determina il tasso di somiglianza richiesta è l'acutezza della perturbazione omeostatica. Nelle malattie acute, rispetto a quelle croniche, vi è una maggiore infiammazione e stimoli nocivi più gravi, un aumento più rapido di fattori prodotti in risposta alla perturbazione dell'omeostasi, o un aumento più rapido dei livelli dell'omeostasi, o una più rapida deviazione dei livelli di ossigeno, glucosio e altri metaboliti nell'ambiente extracellulare. Questi, a loro volta, riducono drasticamente la soglia di attivazione dei neuroni sensoriali, in particolare di quelli che innescano le risposte regolatorie. Pertanto, anche le onde EM non ad alta energia, che vengono prodotte dalla risonanza tra le onde EM parzialmente "simili" delle nanostrutture del rimedio omeopatico e delle cellule adiacenti, possono stimolare questi neuroni sensoriali. Questo concorda con la letteratura omeopatica: per il trattamento di una malattia acuta, non è necessario che tutti i sintomi del paziente corrispondano a quelli del rimedio omeopatico (Hahnemann S., 2004). Nel caso delle malattie croniche rispetto a quello delle malattie acute, i neuroni che stimolano le risposte regolatorie sono meno sensibilizzati. Inoltre, il trattamento delle malattie croniche rispetto a quello delle malattie acute necessita di una risposta regolatoria più sistemica. Queste potrebbero essere le ragioni per cui una forte somiglianza tra i sintomi del rimedio omeopatico e quelli del paziente (soprattutto per quanto riguarda i sintomi emotivi, mentali e generali) è necessaria per il trattamento delle malattie croniche (Hahnemann S., 2004). Tuttavia, alcuni degli effetti terapeutici di basse dosi o di preparati altamente diluiti di una sostanza, che seguono la Legge dei Simili, potrebbero essere dovuti ai loro effetti su cellule diverse dai neuroni sensoriali o agli effetti non stimolatori sui neuroni sensoriali.

1.3.3 Effetti terapeutici dei rimedi omeopatici che non seguono la Legge dei Simili

Il meccanismo sopra descritto vale solo per gli effetti terapeutici dei rimedi omeopatici, che seguono la Legge dei Simili. Tuttavia, alcuni effetti benefici dei rimedi omeopatici non seguono questo principio. Queste applicazioni dei rimedi omeopatici si basano su esperienze cliniche invece che su prove (Khanaj V.R., 2006). In queste condizioni, il meccanismo de “Effetti terapeutici dei rimedi omeopatici basati sulla Legge dei Simili” può spiegare l’affinità del rimedio con i tessuti specifici. Uno dei possibili meccanismi per gli effetti terapeutici dei rimedi omeopatici in queste condizioni può essere la stimolazione diretta dei recettori sulle cellule dalle onde EM amplificate, prodotte dalla risonanza tra le onde EM delle nanostrutture omeopatiche e quelle delle cellule adiacenti (Benveniste J., 2004). L’interazione con le vie di segnalazione intracellulare da parte di queste onde EM potrebbe essere uno degli altri meccanismi possibili (Aïssa J., Litime M.H., Attias E., Benveniste J., 1993). Questi meccanismi suggeriti possono spiegare alcuni degli effetti biologici dei rimedi omeopatici in vitro; tuttavia, non spiegano il meccanismo o i meccanismi alla base della Legge dei Simili.

Capitolo 2

Gli effetti placebo

2.1 L'origine del placebo

Il termine placebo deriva dal verbo futuro latino “placeo” e letteralmente significa “io piacerò”. Il “vero placebo” – sensu scripto – è una sostanza biologicamente inerte priva di qualsiasi principio attivo terapeutico intrinseco e di qualsiasi principio farmacologico. “Placebo” assume una connotazione medica nel 1785, anno della creazione della prima scuola di medicina americana. Infatti, nel libro “The Powerful Placebo: From Ancient Priest to Modern Physician” gli autori Shapiro e Shapiro sostengono che l'effetto placebo è essenzialmente la storia della terapia medica. Inoltre, è stato il medico anglofono Alexander Sutherland a introdurre l'espressione “placebo” nel linguaggio medico nel 1772, a differenza di quanto si pensi che fosse stato il medico scozzese William Cullen. Tale disinformazione si è creata in quanto è stato Cullen a diffondere il termine “placebo” negli ambienti medici. In particolare, nel 1772-1773 egli utilizzò tale termine per la prima volta all'interno delle sue conferenze cliniche all'Università di Medicina di Edimburgo (Jütte R., 2015). In forma scritta il termine “placebo” viene riportato per la prima volta nel Quincey's Lexicon del 1787 dove viene definito come medicamento più per piacere il malato che per giovarlo (Shapiro e Shapiro, 2000). In generale, l'effetto placebo è un fenomeno psicobiologico reale e il cervello è coinvolto attivamente anticipando un beneficio clinico. In letteratura è evidente che non c'è un solo effetto placebo ma tanti (Benedetti, 2008). Inoltre, studi più recenti hanno fatto una distinzione tra placebo puri e placebo impuri. I primi sono sostanze inerti dal punto di vista farmacologico, invece, i secondi sono sostanze attive dal punto di vista farmacologico, ma non efficaci per la cura della condizione clinica in esame, come l'utilizzo degli antibiotici in caso di infezioni virali. È emerso che i medici si fidano maggiormente dei placebo impuri (Kermen et al., 2010; Fent et al., 2011; Louhiala 2012; Howick et al., 2013).

2.2 L'effetto placebo in psicologia

Il concetto di placebo si è diffuso per molti anni nella letteratura scientifica in ambito psicologico (White et al., 1985) giocando un ruolo chiave in molti aspetti della psicoterapia. Se la maggior parte dei ricercatori clinici considera l'effetto placebo come

ogni miglioramento che potrebbe manifestarsi nel gruppo placebo, senza distinguere se si tratta di una remissione spontanea o di un fenomeno psicobiologico; invece, la maggior parte degli psicologi considera come effetto placebo il fenomeno psicologico che coinvolge l'aspettativa e l'anticipazione di un miglioramento clinico (Kirsch, 1999). Brody (2000) ha riposto l'importanza dell'interazione tra mente e corpo nell'effetto placebo. Egli, enfatizzando il ruolo del significato simbolico, definisce l'effetto placebo come: una modificazione del corpo, o dell'unità mente-corpo, che si manifesta a seguito del significato simbolico che ognuno di noi attribuisce a un oggetto che appartiene al contesto della cura o a un evento. Tale definizione rientra nel concetto che i simboli possono indurre delle aspettative riguardo a un evento e, così, sottolinea il ruolo fondamentale del significato e dell'aspettativa.

2.3 Meccanismi alla base dell'effetto placebo

2.3.1 Il condizionamento classico

Quando le funzioni fisiologiche coinvolte sono di tipo conscio, aspettativa e anticipazione di un beneficio terapeutico giocano un ruolo fondamentale. Quando, invece, le funzioni fisiologiche coinvolte sono di tipo inconscio, il meccanismo d'azione principale è quello del condizionamento classico (Benedetti et al., 2003b). Per esempio, le aspettative non influenzano la secrezione ormonale, invece, i processi di condizionamento possono indurre risposte placebo condizionate proprio a tale livello. Di conseguenza, il placebo influenza sistemi e apparati diversi così come malattie e trattamenti diversi attraverso modalità differenti. Il condizionamento è un'operazione attraverso la quale si rende efficace uno stimolo che di solito non c'è con la produzione di un nuovo riflesso. Secondo tale teoria la risposta al placebo dipende dalle precedenti risposte ad altri medicinali attivi, la produzione di un riflesso condizionato e la sua forza dipendono da fattori personali, dal condizionamento condotto, dalla personalità del medico, che per vari motivi (dialettica, abilità di persuasione, aspetto fisico...) è in grado di produrre un placebo. Di fatto, la scuola steineriana ha mostrato come molte forme di apprendimento siano comprensibili in base al modello di condizionamento attivo. L'effetto placebo nonostante ormai stabilito in termini di cause e componenti, può essere compreso come un insieme di fattori in grado di agire a livello psichico producendo processi anche biologici di guarigione.

2.3.2 L'aspettativa e il contesto psicosociale

La maggior parte degli studi sul placebo si concentra sulle aspettative in quanto si tratta del fattore principale implicato nella reattività al placebo. Infatti, la letteratura è ricca di studi che analizzano le aspettative (Tracey, 2010; Colloca e Miller, 2011; Atlas e Wager, 2012) e i termini “effetto placebo” ed “effetti delle aspettative” sono spesso utilizzati in maniera interscambiabile. Nel singolo individuo oltre alle aspettative agiscono anche altri fattori quali la memoria, la motivazione (Price et al., 1985, 2000, 2001, 2008; Geers et al., 2005) e il significato dell'esperienza di malattia (Pennebaker, 1997; Brody 2000). Infatti, secondo Brody (2000), il significato si attiva prima di altri meccanismi causali come l'aspettativa. Inoltre, le aspettative possono essere efficaci anche sul cosiddetto effetto Hawthorne. Questo effetto descrive come un gruppo di partecipanti arruolati in un trial migliorano clinicamente per essere sotto osservazione (Last, 1983). Da un punto di vista neuroscientifico, l'aspettativa di un'azione futura può abbracciare diversi meccanismi cerebrali indispensabili a preparare il corpo ad anticipare questa situazione. Ad esempio, l'aspettativa di un evento positivo può diminuire l'ansia e/o attivare le reti neuronali dei processi della ricompensa, invece, l'aspettativa di un evento negativo può innescare un'anticipazione di una possibile minaccia, provocando in tal modo un innalzamento dei livelli dell'ansia. Infatti, in alcuni studi si è assistito ad una diminuzione dell'ansia in seguito alla somministrazione del placebo. In altre parole, se una persona si aspetta che un sintomo doloroso diminuisca in poco tempo, la sua ansia tende a diminuire. Come anticipato, le aspettative possono presentarsi anche attraverso i meccanismi della ricompensa, i quali garantiscono l'ottenimento di una ricompensa futura. In particolare, a giocare un ruolo fondamentale nel meccanismo della ricompensa è il nucleo accumbens mediato dalla dopamina, assieme all'area ventrale segmentale, all'amigdala, alla sostanza grigia periacqueduttale e ad altre aree localizzate nelle regioni talamiche, ipotalamiche e subtalamiche (globo pallido). Per quanto riguarda il contesto psicosociale che abbraccia la terapia può agire sul cervello del paziente attraverso meccanismi sia consci che inconsci. I primi abbracciano fattori cognitivi complessi, come aspettativa e anticipazione del beneficio, convinzione nella terapia, fiducia e speranza. I secondi, invece, abbracciano il condizionamento classico per cui, a seguito di continui abbinamenti di uno stimolo contestuale condizionato (ad esempio, la forma e il colore di una pillola) con uno stimolo

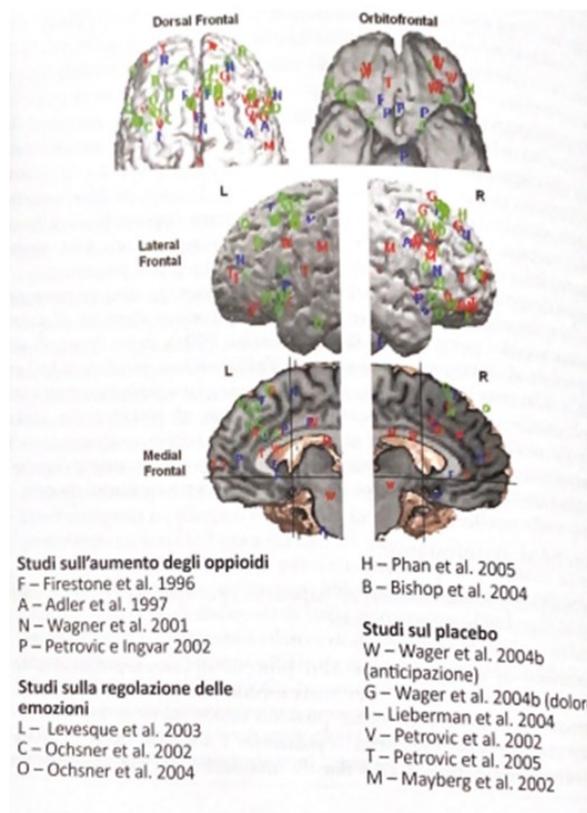
incondizionato (l'agente farmacologico in essa presente), il solo stimolo condizionato è in grado di dare un effetto (una risposta condizionata).

2.3.2.1 Altri processi di auto-regolazione

Considerando altri processi di auto-regolazione, le regioni cerebrali impegnate nei meccanismi placebo, che comportano la manipolazione delle aspettative, possono far parte di un circuito generale che è alla base della regolazione volontaria delle risposte affettive-emotive. La **figura 3** illustra una sintesi dei risultati ottenuti da 15 studi su effetto placebo, regolazione delle emozioni e attivazione da parte dei farmaci oppioidi. La sovrapposizione delle coordinate di picco, che coincidono con un'attivazione aumentata in ognuna di queste condizioni, dimostra che diverse aree frontali sono sempre impegnate durante i diversi compiti, che presuppongono la soppressione dei sentimenti negativi. Sulla superficie laterale, queste regioni comprendono la corteccia prefrontale dorsolaterale e ventrolaterale, e la corteccia prefrontale rostrale. Sulla superficie mediale, sono incluse la parte medio rostrale e dorsale della corteccia del cingolo anteriore e la vicina corteccia prefrontale mediale superiore. Sulla superficie orbitale, i picchi dell'attivazione aumentata sono posti bilateralmente attorno al solco mediale orbitale. Tutte queste regioni, con la chiara eccezione della corteccia orbitofrontale e della corteccia prefrontale ventrolaterale destra, si attivano successivamente alla somministrazione di un analgesico oppioide (Firestone et al., 1996; Adler et al., 1997; Wagner et al., 2001; Petrovic et al., 2002). Inoltre, è stato dimostrato, che sia la corteccia prefrontale dorsale che quella ventrale si attivano in maniera uniforme quando il significato di stimoli visivi ostili viene deliberatamente reinterpretato in forma positiva (Ochsner et al., 2002, 2004; Levesque et al., 2013; Phan et al., 2005) e che queste aree sono associate alla ridotta attivazione dell'amigdala (Lieberman et al., 2005) e all'ansia (Bishop et al., 2004). In uno studio su come il placebo regola le risposte emotive provocate dalle immagini, Petrovic et al., (2005) hanno notato che quest'ultimo provoca l'attivazione della corteccia prefrontale dorsolaterale e ventrolaterale, e del cingolo mediorostrale. Sia l'aumentata attivazione in queste regioni che l'attività ridotta dell'amigdala, prodotta dal placebo, erano implicate a un maggiore effetto placebo sulle emozioni riportate dai partecipanti. È interessante considerare che, Rainville et al. (1997) hanno individuato che la stessa regione della corteccia del cingolo era suscettibile alla

regolazione dell'analgesia condotta dall'ipnosi. Va sottolineato che queste diverse modalità di autoregolazione non sono state verificate nello stesso studio. Nonostante ciò, la localizzazione mostrata nella **figura 3** propone l'esistenza di un sistema generale incaricato all'autoregolazione, che concerne sia le emozioni che il dolore, così come le strategie volontarie e le valutazioni condotte dal contesto esterno che poi provocano gli effetti placebo. Tenendo conto di tutti questi elementi, c'è la possibilità che il placebo e gli effetti a esso correlati, in cui sono implicate le aspettative, siano condotti dal controllo esecutivo. Ad esempio, la corteccia prefrontale dorsale e ventrale si attivano per una grande categoria di situazioni difficili dal punto di vista cognitivo. Anche il distogliersi dal dolore induce l'attivazione di queste regioni (Petrovic e Ingvar, 2002), così come la memoria di lavoro e l'attenzione esecutiva hanno mostrato una simile via di attivazione (Wager e Smith, 2003; Wager et al., 2004a). Un'altra opzione è che questo network neuronale promuova il processo di realizzazione del significato degli eventi in corso e di quelli predetti, e la loro valutazione (Lazarus, 1991). Il trattamento placebo efficace può far insorgere una rivalutazione attiva dell'importanza del dolore, un processo che coinvolge sia la corteccia orbitofrontale sia i sistemi prefrontali laterali nel realizzare e rinforzare un contesto a breve termine che influisca sull'elaborazione dolorifica ed emotiva nel momento in cui è in azione (Miller e Cohen, 2001). Le funzioni esecutive delle aree prefrontali possono far insorgere questi processi di auto-regolazione, compresi gli effetti placebo legati alle aspettative; ciò è fortificato dalle risposte placebo nelle persone con Alzheimer, le quali hanno un danno a livello del proprio controllo esecutivo prefrontale (come confermato dal Frontal Assessment Battery) e la disconnessione funzionale dei lobi prefrontali (come confermato dall'analisi elettroencefalografica della correlazione (Benedetti et al., 2006). Pertanto, gli effetti placebo, e simili al placebo, che implicano i meccanismi dell'aspettativa possono essere dovuti dal momento che la rete prefrontale auto-regolatoria è in grado di sopprimere le emozioni negative.

Figura 3



Regioni dei lobi frontali che mostrano un aumento di attività secondo quanto riportato da studi recenti sull'autoregolazione. Gli aumenti si mostrano in corrispondenza di: somministrazione di analgesici oppiacei rispetto alle condizioni di controllo a riposo, senza farmaco (lettere blu); diminuzione dell'esperienza emotiva negativa (lettere verdi) per mezzo della riconsiderazione emotiva; effetti placebo in riferimento all'elaborazione del dolore e delle emozioni (lettere rosse). Alcuni picchi rinviano alle regioni in cui gli aumenti di attività sono collegati al ridimensionamento dell'esperienza emotiva del dolore o negativa. Un'eccezione è descritta dallo studio di Bishop et al. (2004), in cui l'attivazione frontale era correlata con un minor stato di ansia. Per una migliore comprensione di presentazione, è stata calcolata la media dei picchi riguardanti lo stesso studio e localizzati nello spazio di 12 mm. L= sinistra, R= destra (Benedetti, 2015, p. 72).

2.3.3 L'apprendimento

Oltre al condizionamento, un altro fenomeno che può essere coinvolto nel placebo è l'apprendimento. L'apprendimento sociale presume che le persone imparino dagli altri attraverso una forma di apprendimento incentrata sull'osservazione e sull'imitazione. L'effetto placebo può implicare anche l'apprendimento sociale in quanto l'aspettativa di

un evento futuro positivo o negativo può avere un effetto fondamentale su tale forma di apprendimento (Bootzin e Caspi, 2002). Infatti, Colloca e Benedetti (2009) hanno messo a confronto l'analgia da placebo indotta attraverso l'osservazione sociale (gruppo 1) con: l'esperienza in prima persona effettuata grazie ad una procedura tipica di apprendimento (gruppo 2) e le sole suggestioni verbali (gruppo 3). Nel gruppo 1, i partecipanti sono stati sottoposti a stimoli dolorosi e trattamento placebo dopo l'osservazione di un dimostratore che percepiva l'effetto analgesico quando lo stimolo doloroso era abbinato a una luce verde. Nel gruppo 2, i partecipanti sono stati condizionati attraverso la classica associazione fra la riduzione dell'intensità dello stimolo compiuta a loro insaputa, per fargli credere che il trattamento fosse efficace e una luce verde. Nel gruppo 3, i partecipanti hanno ricevuto degli stimoli dolorosi e gli è stato insegnato loro di aspettarsi un beneficio dalla luce verde. Gli autori hanno dimostrato che l'osservazione degli effetti benefici avvertiti dal dimostratore permetteva notevoli risposte placebo di tipo analgesico, associate positivamente con le valutazioni sull'empatia. Inoltre, l'apprendimento sociale verificato attraverso tale osservazione forniva risposte placebo simili a quelle indotte dal sentire il beneficio tramite la procedura di condizionamento, mentre le sole suggestioni verbali producevano effetti nettamente inferiori. Dunque, l'analgia da placebo è fortemente associata all'osservazione sociale, a dimostrazione del fatto che forme diverse di apprendimento contribuiscono a produrre il fenomeno del placebo.

2.3.4 Alcuni tratti della personalità associati alla reattività al placebo

Alcuni studi dimostrano che alcuni tratti della personalità possono predire la reattività al placebo, nonostante ci siano alcune incongruenze nei risultati che riguardano tale relazione (Geers et al., 2005b). Ad esempio, De Pascalis et al. (2002) hanno scoperto che il grado di suggestionabilità individuale contribuisce notevolmente alle dimensioni dell'analgia da placebo. I partecipanti molto suggestionabili, che avevano avuto delle informazioni verbali con il fine di creare delle alte aspettative riguardo all'efficacia del farmaco, hanno poi manifestato il massimo effetto placebo. Altri studi, che preferiscono un possibile meccanismo comune tra ipnosi e risposta placebo, hanno mostrato una relazione specifica tra suggestionabilità, suscettibilità all'ipnosi e analgia da placebo (Derbyschire e Oakley, 2013; Huber et al., 2013). Geers et al. (2005b) hanno scoperto

che le variabili legate al contesto e la personalità interagiscono fra loro per definire il grado di risposta al placebo. In questo studio, ottimisti e pessimisti sono stati assegnati in maniera randomizzata a uno dei seguenti tre gruppi. Alle persone del primo gruppo è stato riferito che avrebbero assunto una pillola che li avrebbe fatti sentire poco bene (falsa aspettativa); a quelle del secondo, che avrebbero assunto o la pillola attiva o una pillola inattiva (aspettativa condizionata); a quelle del terzo gruppo, che avrebbero assunto una pillola inattiva (controllo). Davanti ad una falsa aspettativa, ma non a un'aspettativa condizionata, i partecipanti pessimisti avevano una maggiore inclinazione a seguire l'aspettativa di un effetto placebo negativo (nocebo) rispetto a quelli ottimisti. Ciò suggerisce che, solo quando ai partecipanti viene data una falsa aspettativa, e non una condizionata, la variabile personalità "ottimista-pessimista" entra in rapporto con la risposta al placebo. Di conseguenza, personalità e variabili legate al contesto sembrano rapportarsi nel determinare la risposta placebo. In un successivo studio, Geers et al. (2007) hanno esaminato un gruppo di soggetti dal livello di ottimismo variabile. Nella prima condizione, veniva data a questi soggetti l'aspettativa che una terapia avrebbe migliorato la loro qualità del sonno. Nella seconda, questi soggetti erano stati sottoposti allo stesso trattamento, ma senza il fattore placebo dato dalle aspettative positive. Nella terza, questi soggetti non avevano ricevuto né il trattamento placebo per il sonno né l'aspettativa placebo positiva. Unicamente nella prima condizione gli ottimisti hanno mostrato una migliore qualità del sonno, indicando che l'ottimismo è associato alle risposte placebo. Questi risultati sono stati confermati da un altro studio effettuato dallo stesso gruppo (Geers et al., 2010) e da Morton et al. (2009) i quali hanno scoperto che sia l'alta predisposizione ottimistica che i bassi livelli di ansia prevedono considerevolmente il grado di risposta al placebo. Schweinhardt et al. (2009) hanno esaminato la relazione tra materia grigia del cervello, risposta analgesica dovuta al placebo e tratti della personalità legati alla neurotrasmissione dopaminergica, i quali di solito correlano con un atteggiamento più positivo e una maggiore sensibilità agli incentivi e alle ricompense ossia maggiore desiderio di avere risultati o ricompense come cibo, sesso, denaro, meriti scolastici o risultati professionali. Tali ricercatori hanno sostenuto che, i tratti della personalità legati alla dopamina sono in grado di prevedere una parte importante della diminuzione del dolore, che una persona prova subito dopo la somministrazione di un finto trattamento. La morfometria basata sui voxel, calcolata a partire da immagini di

risonanza magnetica, ha mostrato che in diverse regioni del cervello, incluse lo striato ventrale, l'insula e la corteccia prefrontale, la grandezza dell'effetto analgesico dovuto al placebo correlava con la densità della materia grigia. Similmente la densità della materia grigia nello striato ventrale e nella corteccia prefrontale correlava con i tratti di personalità legati alla dopamina. In uno studio di tipologia diversa, Peciña et al. (2013) hanno esaminato se i tratti psicologici di un gruppo di controlli sani erano in grado di predire: gli effetti analgesici dovuti al placebo, l'attivazione della neurotrasmissione degli oppioidi μ indotta dal placebo e le variazioni dei livelli plasmatici di cortisolo durante una stimolazione dolorifica di tipo sperimentale, con e senza somministrazione del placebo. I risultati hanno mostrato che, il totale dei punteggi ottenuti dalle scale di Ego-Resilienza, Altruismo, Schiettezza (predittori positivi) e da quella di Ostilità Rabbiosa (predittore negativo) spiega il 25% della variabilità delle risposte placebo di tipo analgesico. I partecipanti che nel totale di queste misurazioni dei tratti di personalità registravano un punteggio superiore alla mediana mostravano anche una maggiore attivazione della neurotrasmissione degli oppioidi μ indotta dal placebo nella parte subgenuale della corteccia del cingolo e in quella dorsale anteriore, nella corteccia orbitofrontale, nell'insula, nel nucleo accumbens, nell'amigdala e nella sostanza grigia periacqueduttale. Durante la somministrazione del placebo è stata accertata una riduzione significativa dei livelli plasmatici di cortisolo, a sua volta correlata in modo positivo con la riduzione della percezione del dolore, l'attivazione del sistema degli oppioidi μ nella corteccia del cingolo dorsale anteriore e nella sostanza grigia periacqueduttale e, come tendenza, correlata in modo negativo con i punteggi della scala di Ostilità Rabbiosa. Ciò significa che, i tratti della personalità spiegano una porzione importante della variabilità delle risposte placebo di tipo analgesico e sono associati all'attivazione della neurotrasmissione degli oppioidi endogeni, e come tendenza, ai livelli plasmatici di cortisolo.

2.3.5 La genetica può influenzare la risposta al placebo

Per alcune varianti genetiche, ma non per altre, sono state registrate risposte placebo significative, ad esempio in alcune malattie psichiatriche (Rausch et al., 2002; Furmark et al., 2008). In uno studio effettuato da Furmark et al. (2008) le persone con disturbo d'ansia sociale sono stati genotipizzati per la regione polimorfica (5-HTTLPR) del trasportatore della serotonina e per il polimorfismo G-703T posto nel promotore del gene

che codifica per il triptofano idrossilasi-2 (TPH2). Gli autori hanno individuato che solo coloro che erano omozigoti per l'allele lungo del polimorfismo 5-HTTLPR del trasportatore della serotonina o per la variante G del polimorfismo G-703T della TPH2 mostravano importanti risposte placebo e una diminuzione dell'attività dell'amigdala, come dimostrato dalle immagini della risonanza magnetica funzionale. A differenza dei portatori sia dell'allele corto, che dell'allele T che non mostravano risposte placebo. Per quanto riguarda le persone con depressione endogena (Leuchter et al., 2009), sono stati presi in carico i polimorfismi all'interno dei geni che codificano per gli enzimi catabolici catecol-O-metiltransferasi (COMT) e monoammino ossidasi A. Gli autori hanno accertato che le persone con i polimorfismi G/T (rs6323) della monoammino ossidasi A, che codificano per la forma più attiva dell'enzima (G- o G/G), sviluppavano risposte placebo di entità piccola. Allo stesso modo, le persone con i polimorfismi ValMet della catecol-O-metiltransferasi, che codificavano per una forma meno attiva dell'enzima (2 alleli Met), mostravano risposte placebo minori rispetto ai pazienti con altri genotipi. Inoltre, il polimorfismo funzionale val158met a carico del gene che codifica per la COMT è stato associato all'effetto placebo nella sindrome dell'intestino irritabile; la risposta placebo più significativa avveniva negli omozigoti met/met (Hall et al., 2012). Dunque, il ruolo dei fattori genetici nella risposta placebo sembra giocare un ruolo molto importante in numerose patologie che variano dai disturbi neuropsichiatrici a quelli gastrointestinali/psicosomatici.

2.3.6 Altre possibili spiegazioni

Negli ultimi anni sono stati proposti molti altri modelli, meccanismi ed ipotesi che, nella loro totalità, possono spiegare le diverse risposte placebo in una molteplicità di condizioni di salute o patologiche. Se alcune di queste proposte hanno una prospettiva filosofica e antropologica, altre, invece, hanno più un approccio neuroscientifico. Seppur interessanti, queste teorie e ipotesi devono essere confermate. In questo paragrafo vengono presentate alcune. Gli antropologi medici hanno presentato una prospettiva costruzionista dell'esperienza del placebo, che al suo centro ha la nozione di personificazione (inclusione, incarnazione, incorporamento). In linea con questo pensiero, la mente umana è molto influenzata e plasmata dagli aspetti del corpo, quali i sistemi sensoriali e le interazioni con la società e con l'ambiente. Quindi, le esperienze non possono essere

soltanto archiviate consciamente sotto forma di ricordi; esse lasciano un segno direttamente anche nel corpo, senza il chiamare in causa di ogni altro processo cognitivo. Un esempio di come i processi socioculturali e le esperienze possono operare sulla fisiologia della singola persona è proposto dagli studi sul trauma da stress, come nel disturbo da stress post-traumatico (PTSD), in cui sintomi come pensieri orribili o disturbi del sonno sono il risultato di una implicita percezione, la letterale “incorporazione” di un accaduto traumatico successo nel mondo esterno e che ha oltrepassato la consapevolezza conscia. In linea con questa teoria, l’effetto placebo d’incorporazione sarebbe positivo, invece, l’effetto nocebo sarebbe negativo. Episodi vissuti come positivi possono essere convogliati in luoghi o oggetti che a quel punto guadagnano la capacità di avviare risposte curative. Ciò che più importa è che tale processo non predice il coinvolgimento dell’aspettativa conscia o l’assegnazione consapevole di un significato simbolico al luogo o all’oggetto (Thompson et al., 2009). Quando è necessario attribuire un significato simbolico a un luogo o a un oggetto, si entra nel dominio della teoria dell’efficacia della performance (che ha significato di azione vera e propria). Le performance terapeutiche potrebbero avere di per sé un effetto persuasivo e convincente. Un cambiamento nella mente o nel corpo si può avere con il solo atto terapeutico. La performance che comporta un effetto placebo può essere sociale, ad esempio la finta chirurgia dentro i trial clinici che fornisce risultati positivi nel braccio placebo, o ad esempio il bacio della mamma sulla ferita del proprio figlio; o può essere una performance interna, ad esempio gli atleti che prima della gara ripassano mentalmente ciò che poi faranno. In questo caso, un effetto placebo potrebbe essere dall’atto interiore di immaginare un cambiamento preciso nella condizione fisiologica del corpo. L’interazione medico-paziente ha un ruolo fondamentale sull’efficacia della performance terapeutica, con fattori quali empatia, prestigio del guaritore, gestualità e recitazione, che tutti allo stesso modo concorrono alla sua buona riuscita (Thompson et al., 2009). Una prospettiva diversa è presa in esame da Kradin (2011) il quale ritiene che la risposta placebo sia un progresso dello sviluppo, stanziata nella memoria implicita procedurale unita ad antecedenti sentimenti di benessere rammentati dalla persona che partecipa. Kradin si spinge oltre, proponendo che le risposte placebo descrivono una risposta del cervello con il fine di ostacolare gli effetti disforici conferibili allo stress cronico e che esse discendono dagli sviluppi di attaccamento attinenti allo sviluppo. Con un approccio più neuroscientifico Koban et al.

(2012) hanno registrato, nel corso di una prova go/no-go eseguita in una condizione placebo e in quella di controllo, i potenziali correlati all'azione specifici per gli errori di risposta. Il commettere un errore è stato associato a due componenti elettrofisiologiche descritte molto bene in letteratura: la positività correlata all'errore e la negatività correlata all'errore. Questi ricercatori hanno osservato che la positività correlata all'errore, ma non la negatività, veniva intensificata durante l'analgesia da placebo rispetto alla condizione di controllo, con origini neurali a livello della corteccia prefrontale mediale e laterale. Tale incremento della positività correlata all'errore era tipico dei partecipanti che mostravano un cambiamento della tolleranza al dolore indotta dal placebo, mentre non è stato individuato nei partecipanti che non rispondevano al placebo. Questi risultati indicano un nuovo possibile meccanismo alla base dell'analgesia da placebo, che consiste in un cambiamento transitorio, indotta dal placebo stesso, delle funzioni prefrontali di monitoraggio e controllo dell'errore. In uno studio più recente si è osservato che, l'analgesia da placebo veniva rafforzata dall'ossitocina, un ormone conosciuto per essere implicato nell'empatia, nella fiducia e nell'apprendimento sociale. I partecipanti che avevano ricevuto la somministrazione intranasale di ossitocina mostravano risposte placebo di tipo analgesico maggiori rispetto ai controlli, proponendo un ruolo importante del comportamento prosociale nell'effetto placebo e la possibilità di servirsi di tale meccanismo nella pratica clinica (Kessner et al., 2013).

2.4 L'effetto placebo nel contesto della relazione medico-paziente

2.4.1 La relazione medico-paziente: evoluzione di un'interazione sociale speciale rispetto alle altre

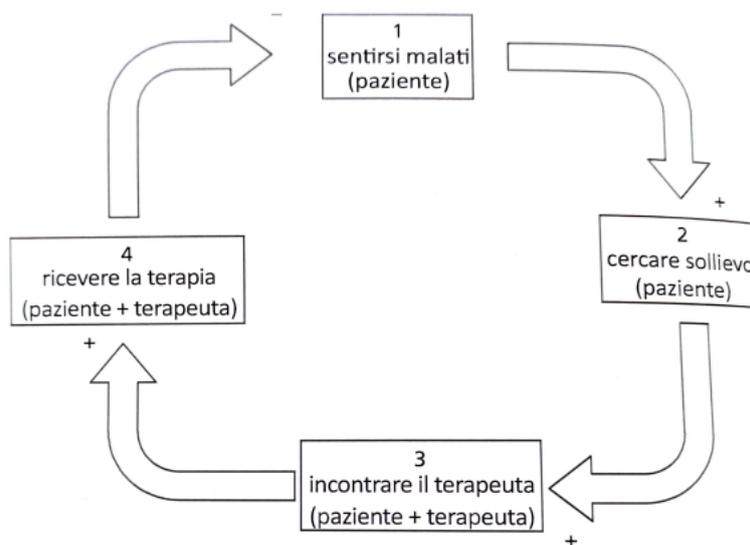
La relazione medico-paziente, detta anche incontro terapeuta-paziente o interazione paziente-curatore, è stata studiata da varie discipline quali la politica sanitaria, la filosofia, la sociologia e la psicologia. Infatti, grazie ai recenti progressi delle neuroscienze, oggi ci sono le giuste condizioni per approfondire tale relazione da una prospettiva biologica e per studiarla all'interno del contesto delle neuroscienze sociali. Nel libro "Il cervello del paziente: Le Neuroscienze della relazione medico-paziente" (Benedetti, 2010), questo nuovo approccio biologico è stato utilizzato per rivelare i meccanismi alla base delle funzioni cerebrali superiori, come compassione, empatia, speranza, fiducia, credenze e aspettative. Inoltre, dal momento che ogni sistema biologico è il risultato dell'evoluzione

apparso negli animali e negli umani con un fine ben chiaro, un approccio evoluzionistico del come e del perché questi meccanismi sociali sono comparsi e si sono evoluti è di fondamentale importanza: infatti esso garantisce la comprensione del legame tra le prime interazioni sociali avute tra i primati non umani e tra i primi ominidi e le cure mediche estese successivamente.

2.4.2 I quattro stadi della relazione medico-paziente

Seguendo questo approccio evoluzionistico e biologico, l'intero svolgimento dell'incontro medico-paziente può essere suddiviso in almeno quattro stadi (Benedetti, 2010; 2013) (figura 4). Il primo è "sentirsi malati" ossia il punto di partenza che dà l'avvio al comportamento successivo. Questo primo stadio abbraccia sia tutti quei sistemi sensoriali che comunicano i diversi frammenti d'informazione provenienti da apparati e organi periferici, sia le regioni del cervello che presiedono alla consapevolezza conscia. La percezione di un sintomo come il dolore è il risultato di processi ascendenti, che si manifestano nel sistema nervoso centrale e periferico, e di una modulazione discendente da parte delle aree cognitivo/valutative e affettivo/motivazionali. Il secondo stadio è "cercare sollievo" ossia un comportamento motivato la cui funzione è cessare il disagio. Questo repertorio comportamentale non è diverso da quello con il fine di eliminare la fame o la sete e i meccanismi cerebrali della ricompensa sono fondamentali a riguardo. Questi primi due stadi sono gli elementi chiave che fanno giungere il paziente a trovare un medico/guaritore che di per sé rappresenta una forte ricompensa (Benedetti, 2010; 2013). Il terzo stadio coincide nel momento in cui il paziente "incontra il terapeuta", un'interazione sociale speciale e unica in cui il terapeuta rappresenta il mezzo per eliminare il disagio. In questa fase entrano in ballo molti meccanismi complessi, ad esempio la speranza e la fiducia da parte del paziente e la compassione e l'empatia da parte del medico. Nel cervello del paziente gli elementi centrali sono: speranza, fiducia, credenze e aspettative; nel cervello del medico, invece, a rappresentare un fattore fondamentale è il comportamento compassionevole ed empatico. Infine, il quarto stadio coincide a quando "il paziente riceve la terapia", l'azione ultima e forse più importante della relazione medico-paziente. L'atto terapeutico può innescare semplicemente risposte terapeutiche (risposte placebo) che a volte possono essere efficaci quanto quelle innescate dai trattamenti medici veri.

Figura 4



I quattro stadi della relazione medico-paziente. Il rapporto tra il medico/guaritore e il suo paziente si può pensare come un sistema omeostatico dove la variabile da controllare è rappresentata dallo stato di sofferenza (sintomi). L'atto stesso di somministrare un trattamento è un fenomeno psicologico e sociale che, talvolta, può inibire un sintomo come il dolore, anche se il trattamento è finto (Benedetti, 2015, p. 92).

Come si osserva nella **figura 4**, questi quattro stadi possono essere intesi come un sistema omeostatico dove la variabile deve restare all'interno di una scala fisiologica di valori. La variabile da tenere sotto controllo è il sentirsi malati, la quale comunica al sistema motivazionale di cercare sollievo. Tale variabile ha il fine di mettere in azione il repertorio comportamentale più pertinente per porre fine alla sensazione di malattia. All'interno di un gruppo, un repertorio simile è rappresentato dal contatto sociale con il guaritore, la cui funzione è quella di eliminare la sofferenza attraverso una procedura o un agente terapeutici. Questo sistema è sempre attivo, indipendentemente dal fatto che il guaritore somministri terapie efficaci o meno. Anche se la terapia è del tutto inefficace, l'aspettativa di sollievo da parte del paziente ossia la risposta placebo può essere sufficiente a inibire il malessere.

2.4.3 Le risposte placebo associate all'interazione medico-paziente

Indubbiamente c'è un forte legame tra placebo e relazione medico-paziente. All'interno del contesto psicosociale che attornia il paziente e che determina la risposta placebo,

l'elemento fondamentale è il medico, e più in generale il personale sanitario; infatti, ogni elemento della **figura 4** è associato alla figura del dottore, il quale si serve di comunicazione, parole e strumentazioni cliniche e somministra pillole, iniezioni e farmaci (Benedetti, 2002). In modo simile, il repertorio di comportamenti che il paziente attua quando è alla ricerca di sollievo, è finalizzato alla ricerca di un medico che di fatto rappresenta il mezzo per porre fine al malessere. Dunque, non sorprende il fatto che un elemento fondamentale in grado di determinare la risposta placebo derivi proprio dall'incontro sociale, così tanto fondamentale, tra il paziente e il suo medico. Kaptchuk et al. (2008) hanno cercato di comprendere se è possibile, a livello sperimentale, scomporre gli effetti placebo in tre componenti: (1) osservazione e valutazione, (2) rituale terapeutico e (3) interazione medico-paziente. Gli autori hanno esaminato un gruppo di pazienti affetti dalla sindrome dell'intestino irritabile e hanno stimato l'entità delle tre componenti. I pazienti sono stati sottoposti a uno tra i seguenti interventi ossia inserimento in lista d'attesa (osservazione), agopuntura placebo da sola o agopuntura placebo associata a un'interazione medico-paziente in cui veniva dato particolare valore a confidenza, attenzione e calore umano. Dopo tre settimane, la proporzione di pazienti che restituiva un'appropriata riduzione del dolore era la seguente: il 28% dei pazienti in lista d'attesa, il 44% di quelli del gruppo trattato con agopuntura placebo e il 62% di quelli del gruppo trattato con agopuntura placebo ed interazione medico-paziente rafforzata. La stessa tendenza della risposta placebo era verificabile nella valutazione della gravità dei sintomi e della qualità della vita; i risultati erano simili anche a sei settimane dal trattamento. In generale, i fattori che favoriscono l'effetto placebo possono essere combinati gradualmente, in modo da duplicare il risultato verificabile da un aumento progressivo del dosaggio delle parti componenti, dove l'interazione medico-paziente è sicuramente la più fondamentale. Il ruolo di tale comunicazione è stato evidenziato molte volte, sia nell'effetto placebo (Bensing e Verheul, 2010) che nocebo (Colloca e Finniss, 2012), allo stesso modo come il ruolo fondamentale dei fattori psicologici e sociali nella malattia è stato enfatizzato da un gran numero di autori (per esempio, Engel, 1977). Un resoconto dettagliato dei quattro stadi dell'interazione medico-paziente è stato fatto da Benedetti (2010, 2013).

Capitolo 3

Articoli scientifici omeopatici

Prima della ricerca bibliografica, si era ipotizzato di effettuare una metanalisi con articoli scientifici omeopatici, i quali avessero delle caratteristiche specifiche come double-blinded, randomized controlled trial, treatment non individualized. Questo perché una metanalisi permette di avere più dati di più studi inerenti a uno stesso argomento, in questo caso scientifico, per poter rispondere a un quesito clinico preciso: “l’Omeopatia è un effetto placebo?”. Ciò non è stato possibile dal momento che la letteratura consultata (Pubmed, Scopus, ScienceDirect, Google Scholar, ResearchGate, Thieme Group e Cochrane) non presenta articoli scientifici con le caratteristiche, menzionate precedentemente, sufficienti per poter analizzare una problematica clinica in toto. Quindi, si è proceduto nel selezionare dieci articoli scientifici che affrontano diverse problematiche e che di seguito verranno analizzati nel dettaglio, raggruppati in filoni.

3.1 Dolore fisico

3.1.1 Prevenzione febbrile a seguito di vaccinazione

Il primo articolo selezionato dal titolo “Efficacy of Arsenicum album 30cH in preventing febrile episodes following DPT-HepB-Polio vaccination” (Ghosh et al., 2018), consultabile sia in Pubmed che in ScienceDirect, ha come ambito di ricerca la prevenzione degli episodi febbrili in seguito a vaccinazione DPT-HepB-Polio con il rimedio Arsenicum album 30cH. Gli sperimentatori intendevano valutare l’efficacia del rimedio nel prevenire gli episodi febbrili dopo la vaccinazione. I criteri di inclusione erano i bambini di età compresa tra i 75 giorni e gli 85 giorni, di entrambi i sessi, che avevano ricevuto la seconda o terza dose di DPT-HepB-Polio, con storia di episodi febbrili dopo la prima dose, e il consenso scritto dei tutori a partecipare. I criteri di esclusione, invece, erano la presenza concomitante di altre malattie sistemiche o infettive, l’attuale trattamento omeopatico o l’autodichiarazione di immunizzazione. Nel braccio di intervento sono state somministrate 6 dosi di Arsenicum album 30cH, ogni dose consisteva in 4 globuli di zucchero di canna n. 30 medicati con una sola goccia di medicinale omeopatico Arsenicum album 30cH conservato in etanolo 88% v/v [lotto n. 0324, prod. Ottobre 2013, preparato a partire da triossido di arsenico puro al 99,8%; test

di controllo della qualità n.3872/1997, datato 1° dicembre 1997; Hahnemann Publishing Co. Ltd. (HAHPCO)®]. Nel braccio di controllo, un placebo identico (indistinguibile dal verum per aspetto, odore e sapore) e sono state somministrate 6 dosi, tre volte al giorno per 2 giorni. Ogni dose consisteva in 4 globuli di zucchero di canna e in una dose di zucchero di canna, n. 30 inumiditi con una sola goccia di spirito rettificato. I partecipanti sono stati 120 bambini. I due gruppi erano comparabili per quanto riguarda le caratteristiche di base ossia non esistevano differenze significative al basale tra i gruppi in termini di distribuzione dei sessi [$\chi^2 = 0,302$; $P = 0,583$], età [$t = 0,783$; $P = 0,436$], peso alla nascita [$t = 1,210$; $P = 0,229$] e peso corporeo attuale [$t = -0,152$; $P = 0,880$]. Per la seconda occasione di vaccinazione, sono stati analizzati i risultati di 57/60 e 56/60 bambini dei gruppi verum (omeopatico) e placebo. Per la terza occasione, sono state analizzate rispettivamente 54/60 e 53/60 risposte. I bambini che hanno riportato febbre dopo la seconda dose sono stati il 29,8% e il 30,4% rispettivamente per il gruppo omeopatico e per il gruppo di controllo [Rischio relativo (RR) 1,008; intervallo di confidenza (IC) 95% 0,791, 1,283] con nessuna differenza significativa ($\chi^2 = 0,004$; $P = 0,951$ a due code) tra i gruppi. Sempre dopo la terza dose, i bambini che riferivano febbre erano 31,5% e 28,3% rispettivamente per il gruppo omeopatico e per il gruppo di controllo [RR = 0,956; 95% CI 0,746, 1,224] senza alcuna differenza significativa ($\chi^2 = 0,129$; $P = 0,719$ a due code) tra i gruppi. A parte gli episodi febbrili, non sono stati segnalati danni o effetti indesiderati in nessuno dei due gruppi. Lo studio ha rilevato che, la scelta empirica di Arsenicum album 30cH non è stato in grado di produrre un effetto diverso rispetto al placebo nella prevenzione di episodi febbrili dopo la seconda e la terza dose di vaccinazione DPT-HepB-Polio nei bambini.

Tabella 1

Occasion	Proportion of events	Values (%)	95% CI		P value
			Lower bound	Upper bound	
2nd	Fever in treated group (n = 57)	29.8	18.8	43.6	-
	Fever in placebo group (n = 56)	30.4	19.2	44.3	-
	RR	1.008	0.791	1.283	-
	χ^2	0.004	-	-	0.951
3rd	Fever in treated group (n = 54)	31.5	19.9	45.7	-
	Fever in placebo group (n = 53)	28.3	17.2	42.6	-
	RR	0.956	0.746	1.224	-
	χ^2	0.129	-	-	0.719

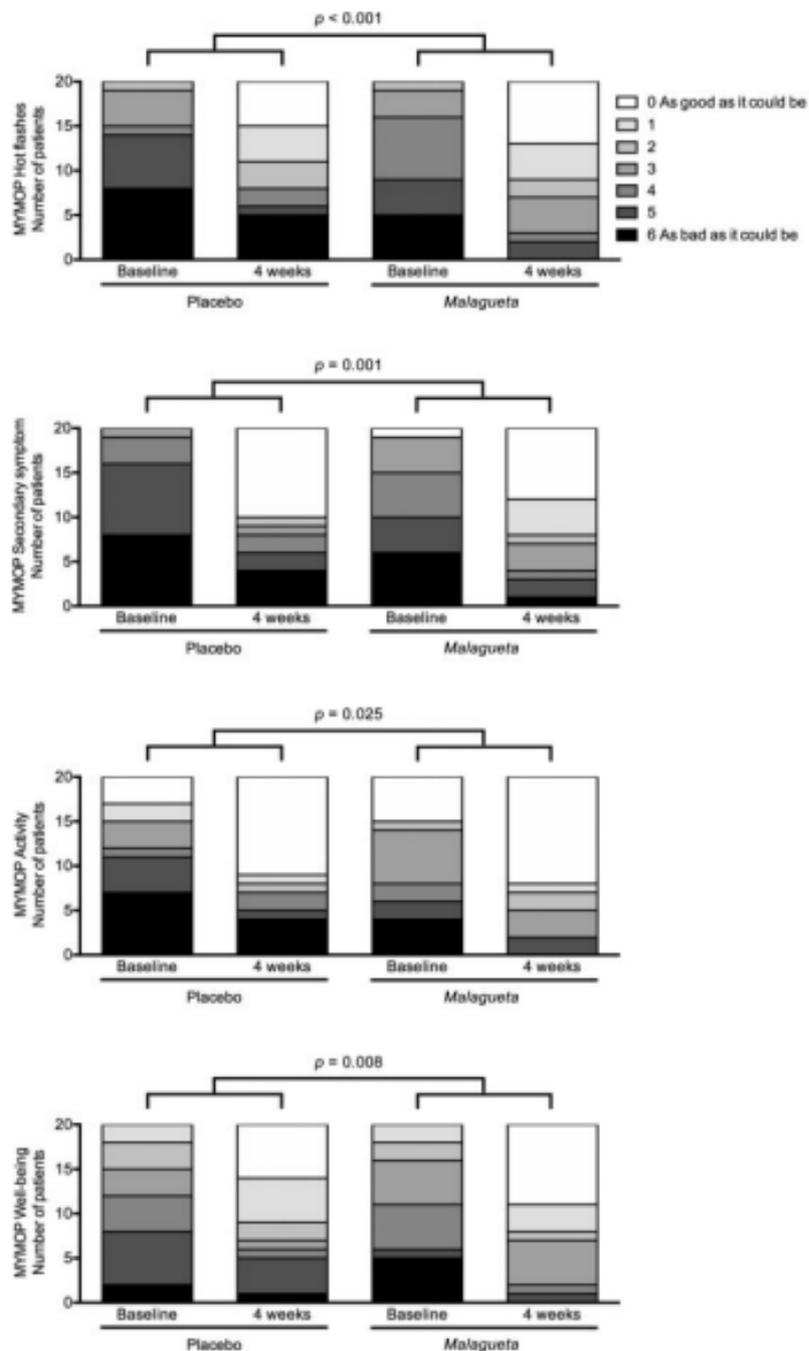
Analisi statistica dei risultati (Ghosh et al., 2018, p. 61).

3.1.2 Trattamenti per vampate o altro durante la menopausa

In letteratura sono presenti due articoli che propongono due trattamenti diversi per la menopausa. Il primo studio “Efficacy of a Homeopathic Medicine of *Capsicum frutescens* L. (Solanaceae) in the Treatment of Hot Flashes in Menopausal Woman: A Phase-2 Randomized Controlled Trial” (Andrade et al., 2018), consultabile sia in Thieme Group che ResearchGate e Cochrane, propone *Capsicum frutescens* L. (Solanaceae) nel trattamento delle vampate di calore nelle donne in menopausa. Come obiettivi gli autori hanno prefissato una riduzione significativa dell’intensità delle vampate di calore dopo 4 settimane di trattamento in seguito ad assunzione di medicinale omeopatico Malagueta (30 CH). Il placebo era una soluzione EtOH/H₂O (30% w/v) senza agitazione. I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale, quindi, randomizzati a ricevere Malagueta o placebo, come segue: 5 gocce, per bocca, tre volte al giorno, per 4 settimane, e poi sospendere l’assunzione della “medicina” per altre 4 settimane. L’esito primario era l’intensità delle vampate di calore, misurata con il MYMOP (Measure Yourself Medical Outcome Profile). Gli esiti secondari erano il livello di attività e il benessere. Per il calcolo delle dimensioni del campione, è stato utilizzato un approccio semplice con il test t di Student. La differenza minima clinicamente importante rilevabile dal sintomo primario MYMOP è di 1,14 punti. Assumendo una differenza media tra le risposte dei due gruppi di 1,5 punti nello strumento MYMOP per le vampate di calore, con una deviazione standard di 2,0 punti, potenza dell’80% e significatività del 5%, sarebbe necessario includere un totale di 30 donne. I valori mancanti dovuti all’abbandono volontario sono stati trattati come un peggioramento del peggior risultato possibile, in un’analisi intention-to-treat. I risultati sono espressi come numero (proporzione), mediana (intervallo) o media deviazione standard, a seconda dei casi. I confronti univariati tra gruppi al basale sono stati eseguiti con il test t di Student, il test U di Mann-Whitney o il test chi-quadro, a seconda dei casi. Gli effetti del trattamento per gli esiti primari e secondari sono stati determinati mediante modelli logistici ordinali, aggiustando le misure ripetute. Sono stati anche calcolati la differenza media tra le risposte dei due gruppi e l’odds ratio per la risposta al trattamento (definita come una riduzione di almeno tre categorie di MYMOP) per l’esito primario, con i corrispondenti intervalli di confidenza

al 95% (95% CI), come stime della dimensione dell'effetto. È stato adottato un livello di significatività del 5%, i pacchetti statistici Stata (StataCorp LLC; College Station, Texas, USA) e Prism (GraphPad Software; La Jolla, California, USA). Tra settembre 2014 e novembre 2015, 40 donne sono state selezionate per i criteri di inclusione e incluse nello studio, 20 in ciascun gruppo. I due gruppi erano comparabili al basale, tranne che per un'età leggermente più giovane nel gruppo che riceveva Malagueta (in modo non significativo). Ci sono stati più abbandoni nel gruppo di controllo, anche se non in modo statisticamente significativo (6 [30%] vs [5%], $p = 0,09$), tutti dopo la quarta settimana. L'effetto di Malagueta sull'esito primario, l'intensità delle vampate di calore, valutata dal MYMOP, è stato superiore a quello del placebo nelle 4 settimane di trattamento (modello logistico ordinale, $p < 0,001$). Per quanto riguarda la dimensione dell'effetto, la differenza media nelle risposte tra i gruppi (variazione della categoria MYMOP) è stata di $0,60 \pm 0,62$ (95% CI: da 0,66 a 1,86; $p = 0,07$). L'odds ratio per la risposta al trattamento è stato di 2,78 (95% CI, da 0,77 a 10,05; $p = 0,20$). Da notare che le vampate di calore sono peggiorate in entrambi i gruppi dopo l'interruzione del trattamento (dopo la settimana 4, dati non mostrati). Il MYMOP è stato utilizzato anche per valutare l'intensità di un sintomo secondario, scelto dalle pazienti: il loro livello di attività (fisica, mentale o sociale) e il benessere generale. I sintomi secondari scelti dai pazienti sono stati la stanchezza ($n = 12$), insonnia ($n = 11$), irritabilità ($n = 7$), mancanza di interesse sessuale ($n = 3$), labilità emotiva ($n = 3$), tristezza ($n = 2$), ansia ($n = 1$) e nessuna ($n = 1$). Il trattamento con Malagueta, rispetto al placebo, ha anche ridotto l'intensità dei sintomi secondari (modello logistico ordinale, $p = 0,001$) e ha migliorato il livello di attività ($p = 0,025$) e il benessere ($p = 0,008$). Non sono stati segnalati effetti collaterali. Le stime della dimensione dell'effetto (differenza media e odds ratio) non erano statisticamente significative. Tuttavia, la variabile di esito (MYMOP) è ordinale e questi test non sono adeguati alle variabili ordinali. Quindi, si è optato per il modello logistico ordinale come test più robusto per la significatività in questo studio. I risultati sono importanti perché Malagueta è il primo farmaco omeopatico ad essere efficace per la vampate di calore in uno studio clinico.

Figura 5



Intensità delle vampate di calore valutate con lo strumento Measure Yourself Medical Outcome Profile (MYMOP), in base al trattamento e al tempo. Il trattamento con Malagueta è stato efficace nel ridurre l'intensità delle vampate di calore ($p < 0,001$) e dei sintomi secondari ($p = 0,001$), nonché il livello di attività ($p = 0,025$) e di benessere ($p = 0,008$), se confrontato con il placebo, come si evince dai cambiamenti nella distribuzione dei pazienti all'interno delle categorie ordinali (Andrade et al., 2018, p. 5).

Il secondo studio dal titolo “Homeopathic medicine – Sepia for the management of menopausal symptoms: A multicentric, randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial” (Gupta et al., 2019) propone, invece, il medicinale omeopatico “Sepia” per la gestione dei sintomi della menopausa. Lo studio è stato condotto con l’obiettivo di valutare l’efficacia della medicina omeopatica – Sepia - nella gestione dei sintomi della menopausa utilizzando “The Greene Climateric Scale” (GCS) e la qualità della vita utilizzando la scala Utian Quality of Life (UQOL). In particolare, 88 partecipanti, che avevano dato il consenso informato scritto, erano iscritti secondo i criteri di inclusione. L’età media nel gruppo Sepia era $46,3 \pm 3,9$ e nel placebo era di $45,9 \pm 4,2$ anni. Al basale rispettivamente il punteggio totale di GCS era $30,23 \pm 8,1$ e $30,05 \pm 8,89$ in intervento e gruppo verum, e punteggio UQOL era $59,09 \pm 7,74$ e $57,39 \pm 7,80$ in intervento e verum gruppo. Caratteristiche di base e le indagini di laboratorio erano comparabili in entrambi i gruppi e statisticamente non significativi. L’esito primario, GCS è stato ridotto da $30,23 \pm 8,1$ a $7,86 \pm 4,6$ nel gruppo Seppia (miglioramento del 73,9%) e da $30,05 \pm 8,9$ a $12,73 \pm 8,3$ nel gruppo placebo (miglioramento del 57,63%). C’era una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi, se confrontati dopo 6 mesi ($P = 0,001$). Inoltre, per il cambiamento è stato utilizzato il test t indipendente in media di GCS dal basale a 6 mesi. I casi che avevano un punteggio al basale ≥ 20 ($n = 82$) indicavano e sono stati analizzati anche sintomi di alto grado. Questi 82 casi (Seppia = 42 e placebo = 40) sono stati analizzati e c’era una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi confrontati dopo 6 mesi ($P = 0,001$). Un miglioramento è stato osservato dal 2° mese in poi nel gruppo Omeopatia. Il punteggio totale di GCS è stato ridotto da $30,90 \pm 7,6$ a $7,81 \pm 4,6$ nel gruppo Sepia (miglioramento del 74,72%) e $31,38 \pm 8,2$ – $13,15 \pm 8,3$ nel gruppo placebo (miglioramento del 58,09%). Quando sono stati analizzati i casi della fascia di età 40-50 anni (Sepia = 38 e placebo = 35), c’era statisticamente una differenza significativa tra i due gruppi, se confrontati dopo 6 mesi ($P = 0,001$). Il punteggio totale di GCS è stato ridotto da $30,37 \pm 7,8$ a $7,92 \pm 4,9$ nel gruppo Sepia (miglioramento del 73,92%) e $31,83 \pm 8,1$ – $13,20 \pm 8,1$ nel gruppo placebo (miglioramento del 58,52%). Rispetto all’obiettivo secondario, il punteggio totale di UQOL era $59,09 \pm 7,74$ per il gruppo Sepia e $57,39 \pm 7,80$ per il gruppo placebo al basale e $62,43 \pm 7,71$ per Sepia gruppo e $63,48 \pm 7,53$ per il gruppo placebo dopo il trattamento. L’omeopatia ha mostrato,

tuttavia, un miglioramento leggermente maggiore per la qualità della vita rispetto al placebo dopo 6 mesi dal trattamento.

Tabella 2

GCS total score	Group statistics, mean \pm SD		Independent samples test	
	<i>Sepia</i> (n=38)	Placebo (n=35)	t	P
At baseline	30.37 \pm 7.8	31.83 \pm 8.1	-0.783	0.44
At 6 th month	7.92 \pm 4.9	13.20 \pm 8.1	-3.397	0.001

SD: Standard deviation, GCS: Greene Climacteric Scale

Confronto di entrambi i gruppi nella fascia d'età 40-50 anni (Gupta et al., 2019, p. 225).

3.1.3 Prevenzione da COVID-19

“Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Feasibility Study, Evaluating the Efficacy of Homeopathic Medicines in the Prevention of COVID-19 in a Quarantined Population” (Talele et al., 2021), consultabile in Pubmed, Cochrane, Thieme e ResearchGate, è uno studio che tratta l'utilizzo di medicinali omeopatici nella prevenzione della COVID-19 in una popolazione in quarantena. L'obiettivo primario dello studio è stato quello di valutare la fattibilità e i metodi di reclutamento e mantenimento di un campione di soggetti in un disegno randomizzato a gruppi multipli. Gli obiettivi secondari erano quelli di valutare qualsiasi potenziale segnale di efficacia dei farmaci omeopatici comunemente raccomandati per la prevenzione della COVID-19 in una popolazione ad alto rischio in una struttura di quarantena gestita dal governo indiano, oltre a valutare il numero di soggetti ospedalizzati e i giorni di guarigione. Le misure di esito secondario verrebbero utilizzate per sviluppare studi di efficacia con un minor numero di gruppi di trattamento. Un totale di 4.497 persone è stato messo in quarantena durante il periodo dello studio, di cui 2.343 si sono offerti di essere valutati per ammissibilità (52,1%). Dei 2.343 soggetti, 37 avevano meno di 5 anni, che non soddisfacevano i criteri di inclusione, e 12 partecipanti avevano già assunto il farmaco omeopatico Arsenicum album raccomandato dal governo. Dei restanti 2.294 soggetti randomizzati, 58 iscritti allo studio e che erano asintomatici sono stati considerati dropout in quanto sono stati in quarantena da parte del BMC, al di fuori del sito di studio. Altri tre

soggetti (due nel gruppo di combinazione e uno nel gruppo Camphora) avevano completato la visita del 15° giorno ed erano asintomatici, ma non hanno completato la visita telefonica del 30° giorno dopo essere dimessi dal centro di quarantena: pertanto non sono stati conteggiati. Il mantenimento dei soggetti randomizzati fino al completamento dell'intervento è stato del 97,3%. Dei 2.233 soggetti analizzati, 1.077 erano donne e 1.156 uomini, con un'età media di 32,66 anni. L'età più bassa dei soggetti era di 5 anni e quella più alta di 91 anni. La prima data di arruolamento dei soggetti è stata il 4 giugno 2020 e l'ultimo arruolamento dei soggetti è stato condotto il 27 luglio 2020. Per quanto riguarda gli interventi erano così randomizzati ossia gruppo 1: Arsenicum album 30cH, gruppo 2: Bryonia alba 30cH, gruppo 3: una combinazione di Arsenicum album 30cH con Bryonia alba 30cH, Gelsemium sempervirens 30cH e Influenzinum 30cH, gruppo 4: nosode del coronavirus CVN01 30cH, gruppo 5: Camphora 1M, gruppo 6: sono state utilizzate pillole placebo corrispondenti. Il nosode del coronavirus CVN01 è una variante del nosode, preparato a partire da un campione clinico, che è stato sottoposto a uno studio di Fase 1 e a un trial patogenetico omeopatico. I farmaci omeopatici utilizzati nel presente studio sono stati preparati secondo le direttive dell'Homeopathy Pharmacopoeia of India, sotto il Ministero dell'AYUSH, Governo dell'India. I farmaci sono essenzialmente privi di effetti tossici in quanto sottoposti al processo di dinamizzazione utilizzando come veicolo l'alcool al 90%. Come dosaggio sei pillole (misura 30) due volte al giorno per tre giorni consecutivi. Il gruppo che ha ricevuto la combinazione di Arsenicum album, Bryonia alba, Gelsemium e Influenzinum conteneva un numero doppio di partecipanti: è stato ipotizzato che la combinazione avrebbe potuto fornire risultati migliori in questa situazione dinamica di cambiamento dei complessi sintomatologici. Il numero di individui per gruppo che sono risultati positivi alla COVID-19 sono stati i seguenti: Bryonia alba 30c, quattro su 310 (1,29%); nosode del Coronavirus CVN01 30c, cinque su 312 (1,60%); Arsenicum album 30c, sette su 311 (2,25%); combinazione, 18 su 655 (2,75%); Camphora 1M, 12 su 315 (3,81%); placebo, 13 su 330 (3,94%). Utilizzando il test Z a due proporzioni, i gruppi Bryonia alba 30c e CVN01 30c hanno avuto un numero inferiore di casi positivi al 30° giorno rispetto al placebo ($p < 0,05$). Per analizzare gli stessi dati è stato utilizzato il test di Fisher Exact e i risultati sono stati presentati come odds ratio, è stato identificato Bryonia alba 30c come segnalatore di significatività statistica ($p = 0,04$), con CVN01 30c che si avvicina alla significatività ($p = 0,09$). Un

totale di 18 individui ha richiesto l'ospedalizzazione. Il numero di individui ricoverati è stato il minore in ciascuno dei gruppi di Bryonia alba e CVN01, anche se il numero di individui ricoverati è stato molto piccolo per tutti i gruppi. Infine, sono stati esaminati i giorni di guarigione. Poiché la distribuzione non poteva essere valutata a causa della dimensione del campione, è stato usato il test U non parametrico di Mann-Whitney. In questo caso, il nosode CVN01 è risultato significativamente diverso dal placebo ($p = 0,03$). Quindi, è stato deciso di confrontare diversi medicinali omeopatici per affinare le opzioni per verificare l'efficacia in uno studio successivo più robusto. I gruppi di Bryonia alba e del nosode COVID-19 (CVN01) hanno mostrato un minor numero di persone che hanno sviluppato una COVID-19 rispetto al gruppo placebo. Inoltre, il gruppo CVN01 ha segnalato un minor numero di giorni sintomatici rispetto al gruppo placebo. Il complesso di sintomi descritto per Arsenicum album e Bryonia alba corrispondeva a quello della malattia di COVID-19, anche se Arsenicum album non ha mostrato alcuna differenziazione rispetto al placebo. Una combinazione dei comuni medicinali omeopatici ha mostrato risultati non significativi, che potrebbero essere spiegati da alcuni effetti inibitori di uno dei farmaci della combinazione. Il complesso di sintomi della Camphora non coincide con i sintomi dell'infezione acuta della malattia, il che può spiegare i risultati inferiori rispetto al gruppo placebo. Confrontando il gruppo Bryonia alba con il gruppo placebo, il primo aveva il 67% di soggetti diagnosticati in meno rispetto al secondo.

Tabella 3

	OR	95% CI	p-Values
CVN01 nosode	0.397	0.15–1.05	0.09
<i>Bryonia</i>	0.318	0.11–0.94	0.04
<i>Arsenicum</i>	0.561	0.21–1.46	0.25
Combination	0.689	0.32–1.39	0.33
<i>Camphora</i>	0.965	0.40–2.10	0.99

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio.

Odds ratio in casi di COVID-19 confermati in laboratorio in gruppi di trattamento, rispetto al placebo entro il giorno 30 dello studio (test esatto di Fisher) (Talele et al., 2021, p. 54).

Tabella 4

	N	Median	IQR	p-Values
CVN01 nosode	5	5	2	0.03
<i>Bryonia</i>	4	7.5	2.5	>0.05
<i>Arsenicum</i>	7	10	1.5	>0.05
Combination	18	9.5	4.75	>0.05
<i>Camphora</i>	12	13	4.25	>0.05
Placebo	13	12	7.25	-

Abbreviations: IQR, interquartile range; RT-PCR, reverse transcription polymerase chain reaction.

Giorni medi al recupero per i casi confermati con RT-PCR di COVID-19, confrontando diversi bracci di trattamento con il gruppo placebo (Talele et al., 2021, p. 54).

3.1.4 Dolore dopo la sequestrectomia spinale monosegmentale

In letteratura è presente il seguente studio “*Hypericum perforatum* to Improve Postoperative Pain Outcome After Monosegmental Spinal Sequestrectomy (HYPOS): Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial” (Raak et al., 2022), consultabile in Pubmed e ResearchGate, in cui è stato analizzato *Hypericum perforatum* per migliorare l’esito del dolore post operazione della sequestrectomia spinale monosegmentale (HYPOS). Lo scopo principale di questo studio monocentrico, in doppio cieco, controllato con placebo era valutare l’effetto di riduzione del dolore dell’*Hypericum* omeopatico somministrato come adiuvante per il dolore al terzo giorno postoperatorio. In considerazione degli effetti collaterali dei farmaci antidolorifici convenzionali e del potenziale beneficio dell’*Hypericum* nella guarigione delle ferite e nella riduzione del dolore ai nervi, si è mirato anche a studiare l’assunzione postoperatoria di analgesici convenzionali tra i gruppi e lo sviluppo della percezione sensoriale e affettiva del dolore tra i gruppi come esiti secondari. Cento pazienti sono stati reclutati e randomizzati da novembre 2015 (primo paziente entrato) ad agosto 2018 (ultimo paziente uscito). Di questi, 5 pazienti nel gruppo *Hypericum* e 7 pazienti nel gruppo placebo dovevano essere esclusi come drop out, e quindi un totale di 88 pazienti poteva essere

valutato per l'analisi ITT. Per l'analisi PP, altri 15 pazienti della popolazione ITT sono stati esclusi da entrambi i gruppi a causa della mancanza di completezza dei dati. Ciò ha portato a un numero di 30 pazienti PP nel gruppo Hypericum e 28 nel gruppo placebo. Nella popolazione ITT, il 47,73% era di sesso maschile, l'età media era di $51,57 \pm 13,66$ anni e l'indice di massa corporea (BMI) medio di $27,48 \pm 4,67$. Il valore medio di tutti i pazienti per le aspettative di efficacia del trattamento era $2,49 \pm 0,69$. La durata media dell'intervento è stata di circa 1 h ($64,70 \pm 24,73$ min). Nel gruppo Hypericum è stata riscontrata una maggiore durata dell'intervento e una maggiore variabilità rispetto al gruppo placebo ($67,22$ min $\pm 28,08$ vs. $62,07$ min $\pm 20,68$). Tuttavia, non ci sono state differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda questi dati. Nella popolazione PP, il 44,89% era di sesso maschile, la loro età media era di $52,36 \pm 14,31$ anni e il BMI medio era di $28,04 \pm 4,54$. L'aspettativa del paziente per l'intervento aggiuntivo con farmaci omeopatici era di $2,52 \pm 0,73$ e la durata media dell'intervento era di $64,98 \pm 25,70$ min. Non ci sono state differenze significative tra i due gruppi. Per quanto riguarda gli esiti correlati al dolore, non sono state inoltre riscontrate differenze significative tra la distribuzione iniziale della percezione del dolore (VAS, SES-A, SES-S) tra i bracci di terapia sia nella popolazione ITT che nella popolazione PP. Per quanto riguarda la percezione generale del dolore VAS complessivamente, indipendentemente dalle popolazioni, è stata osservata una netta diminuzione della percezione del dolore di circa il 60% in entrambi i gruppi. Nel corso del tempo fino all'endpoint primario del giorno 3, il gruppo Hypericum ha mostrato un profilo del dolore leggermente aumentato nell'analisi ITT rispetto al gruppo placebo, ma questo è diventato quasi identico al giorno 3 (Placebo: $3,51 \pm 2,39$; Hypericum: $3,58 \pm 2,72$; $p = 0,89$). Non ci sono state differenze significative tra i gruppi in ogni momento. Uno sviluppo abbastanza simile è stato osservato nell'analisi PP, con valori quasi identici per la percezione del dolore al giorno 3 e 5. L'analisi statistica del dolore VAS al tempo T3 utilizzando l'approccio del modello misto lineare non ha rivelato una differenza significativa tra i gruppi né nel ITT o popolazione PP (ITT: $p = 0,76$; PP: $p = 0,55$). La percezione affettiva del dolore (SES-A) nella popolazione ITT al basale era $35,74 \pm 11,47$ nel gruppo placebo e $35,47 \pm 11,66$ nel gruppo Hypericum. Nella popolazione PP, i valori basali erano in un intervallo simile, da $36,54 \pm 11,75$ nel gruppo placebo e $36,63 \pm 11,19$ nel gruppo Hypericum. In entrambe le popolazioni ITT e PP, c'è stata un'analogia riduzione della sensibilità al dolore in entrambi i bracci di terapia, con il

gruppo placebo nel gruppo ITT il giorno 3 leggermente al di sotto del gruppo Hypericum ($19,28 \pm 7,93$ vs. $21,8 \pm 9,15$). Tuttavia, questa differenza non era significativa né nella popolazione ITT ($p = 0,17$) né nella popolazione PP ($20,5 \pm 9,28$ nel gruppo placebo vs. $20,47 \pm 8,12$ nel gruppo Hypericum; $p = 0,99$). Dal giorno 3 al 5, la popolazione ITT nel gruppo placebo ha sperimentato un deterioramento della percezione affettiva del dolore (da $19,28 \pm 7,93$ a $23,18 \pm 12,53$), mentre il gruppo Hypericum è rimasto pressoché costante e leggermente al di sotto del gruppo placebo (da $21,8 \pm 9,15$ a $22,5 \pm 9,29$). Al contrario, il decorso parallelo è stato mantenuto nella popolazione PP (da $20,5 \pm 9,28$ a $23,1 \pm 11,73$ nel gruppo placebo vs. da $20,48 \pm 8,62$ a $23,09 \pm 9,22$ nel gruppo Hypericum). La percezione sensoriale del dolore nella popolazione ITT al basale era $21,79 \pm 7,93$ nel gruppo placebo e leggermente inferiore a $20,43 \pm 7,18$ nel gruppo Hypericum. In entrambi i gruppi c'è stata una significativa riduzione della percezione del dolore sensoriale nel gruppo ITT, che ha portato a valori quasi identici per entrambi i gruppi il terzo giorno (gruppo placebo $14,05 \pm 5,49$; gruppo Hypericum $14,07 \pm 5,03$; $p = 0,99$) e peggiorato nuovamente a giorno 5 nel gruppo placebo ($16,59 \pm 7,67$), mentre i valori nel gruppo Hypericum sono rimasti simili ($14,25 \pm 4,56$). Un andamento simile fino al giorno 3, con valori leggermente superiori nel gruppo placebo, è stato osservato nel gruppo PP (giorno 3: $14,81 \pm 6,42$ nel gruppo placebo e $13,53 \pm 4,50$ nel gruppo Hypericum). Qui, l'andamento rispetto al giorno 5 è rimasto parallelo e ha portato a valori di $16,00 \pm 6,51$ per il placebo e $15,00 \pm 5,42$ per il gruppo Hypericum. Per la sensazione di dolore affettivo e sensoriale, non è stato possibile determinare in entrambe le popolazioni nel modello lineare differenze di gruppo al tempo T3, aggiustate per sesso, aspettative dei pazienti, valori basali e durata dell'intervento chirurgico (dolore affettivo: ITT: $p = 0,245$, PP: $p = 0,844$, dolore sensoriale: ITT: $p = 0,865$, PP: $p = 0,314$). Per il farmaco standard, nella maggior parte dei casi, sono stati utilizzati ibuprofene (76 pazienti su 88) e metamizolo (56 pazienti su 88). In casi meno frequenti (11 su 88 pazienti) è stato somministrato Ossicodone, mentre Tilidina e Tapentadolo sono stati somministrati a tre pazienti ciascuno. In un solo caso è stato somministrato tramadolo o paracetamolo. Nel complesso, non ci sono state differenze evidenti nel numero di pazienti con prescrizioni corrispondenti tra i due gruppi. Tuttavia, una tendenza statisticamente notevole ($p = 0,095$; χ^2 -test) è stata notata al giorno 3 nelle prescrizioni diverse da Ibuprofene o Metamizolo nella popolazione ITT (Intention-to-treat analysis): 13 pazienti su 43 nel

gruppo placebo hanno ricevuto altri analgesici, mentre 6 pazienti su 45 nell'Hypericum gruppo ha ricevuto altri analgesici. Per confrontare i farmaci in modo standardizzato, il consumo medio di antidolorifici è stato successivamente convertito in MED. Dal basale al giorno 1, il farmaco standard mostra un decorso quasi identico in entrambi i gruppi della popolazione ITT. Nel giorno 2, tuttavia, il consumo medio di antidolorifici è aumentato nel gruppo placebo (MED: 157,19 mg \pm 168,91 vs. 133,74 \pm 123,32). Il giorno 3, entrambi i gruppi hanno raggiunto un valore simile di 116,11 mg \pm 125,49 MED e 121,28 mg \pm 121,83 MED. Tre giorni dopo l'intervento, il consumo medio di antidolorifici della terapia standard è nuovamente aumentato nel gruppo placebo rispetto al gruppo Hypericum. Il consumo totale postoperatorio medio cumulativo (da T1 a T5) nel gruppo placebo era quindi leggermente superiore a 563,89 \pm 586,88 mg MED rispetto a 512,79 \pm 502,8 mg MED. Le differenze non erano statisticamente significative. Nella popolazione PP, le dinamiche del corso temporale erano simili. Anche in questo caso, nel giorno 2 è stato osservato un aumento netto, sebbene non significativo, dell'antidolorifico medio nel gruppo placebo rispetto al gruppo Hypericum (MED: 151,00 mg \pm 133,7 vs. 121,83 mg \pm 130,61; $p = 0,405$). Al giorno 3, anche il consumo medio di analgesici era quasi identico a 124,53 mg \pm 133,48 MED e 121,58 mg \pm 130,77 MED, rispettivamente. Anche l'aumento del consumo medio di antidolorifici del gruppo placebo al giorno 4 (MED: 127,99 mg \pm 139,02 vs. 61,46 mg \pm 121,43) e al giorno 5 (MED: 186,63 mg) è stato identico alla popolazione ITT, anche se in qualche modo più pronunciato, (\pm 175,81 rispetto a 101,5 mg \pm 168,68). Una tendenza statistica è stata osservata al giorno 4 ($p = 0,095$ e $p = 0,298$). Il consumo medio totale per paziente nel gruppo Hypericum con 488,50 mg \pm 530,93 MED era leggermente inferiore a quello del gruppo placebo con 614,21 mg \pm 629,65 MED, senza essere statisticamente significativo. I farmaci su richiesta sono stati utilizzati solo sporadicamente. Sono stati utilizzati principalmente morfina, piritramide, metamizolo o tramadolo. Nel tempo, sono emerse differenze tra i gruppi di terapia a favore del gruppo Hypericum, che però ha mostrato solo un andamento statistico a T1 in entrambe le popolazioni (ITT: $p = 0,09$; PP: $p = 0,06$). Se si sommano i farmaci standard e on-demand, è ovvio che i pazienti nel gruppo Hypericum erano sempre al di sotto del gruppo placebo nel consumo medio di antidolorifici postoperatori fino al tempo T3 della popolazione ITT. Al tempo T4, le differenze non erano significative nel gruppo ITT (112,14 mg \pm 138,38 vs. 84,32 mg \pm 120,39; $p = 0,37$), e nel trend nel gruppo

PP (132,67 mg ± 141,77 vs. 61,59 mg ± 121,38; p = 0,079). In media, il consumo totale postoperatorio del farmaco richiesto per paziente nella popolazione ITT nel gruppo Hypericum con 19,51 mg ± 66,31 MED era inferiore a quello del gruppo placebo con 44,68 mg ± 159,39 MED senza raggiungere la significatività statistica (p = 0,34). Risultati simili sono stati trovati nella popolazione PP. Qui, il consumo postoperatorio totale del farmaco richiesto è stato di 8,88 mg ± 24,47 MED nel gruppo Hypericum e di 31,55 mg ± 67,85 nel gruppo placebo. Anche in questo caso non è stato trovato alcun significato statistico, ma è stata trovata una tendenza statistica (p = 0,10). Per il farmaco standard così come per quello al bisogno, non è stato possibile determinare alcuna differenza di gruppo al tempo T3 aggiustato per sesso, aspettative, valori basali e durata dell'intervento chirurgico in entrambe le popolazioni nel modello lineare (p = 0,902 e p = 0,951 per il farmaco standard e p = 0,668 e p = 0,891 per il farmaco su richiesta).

Tabella 5

Day	n	ITT population					
		Total, n=88		Placebo, n=43		Verum, n=45	
		M (SD)	n	M (SD)	n	M (SD)	
T-1	88	129.94 (155.46)	43	129.12 (166.97)	45	130.72 (145.51)	0.96
T0	88	149.97 (151.95)	43	160.02 (163.05)	45	140.37 (141.72)	0.55
T1	88	171.02 (148.16)	43	179.88 (165.13)	45	162.55 (131.24)	0.59
T2	88	152.51 (145.14)	43	164.98 (165.40)	45	140.58 (123.46)	0.44
T3	88	123.73 (123.05)	43	121.8 (126.78)	45	125.57 (120.79)	0.89
T4	71	98.42 (129.66)	36	112.14 (138.38)	35	84.32 (120.39)	0.37
T5	31	121.8 (156.91)	14	147.5 (167.10)	17	100.63 (149.74)	0.42
PP population							
T-1	58	139.86 (174.43)	28	143.64 (194.17)	30	136.33 (157.08)	0.88
T0	58	160.3 (168.95)	28	168.75 (187.16)	30	152.41 (152.83)	0.72
T1	58	178.4 (161.59)	28	191.63 (178.83)	30	166.06 (145.67)	0.56
T2	58	138.59 (130.23)	28	155.55 (130.81)	30	122.75 (129.88)	0.34
T3	58	128.05 (131.24)	28	129.71 (136.92)	30	126.51 (128.05)	0.93
T4	45	96.34 (135.09)	22	132.67 (141.77)	23	61.59 (121.38)	0.08
T5	19	150.25 (175.93)	9	201.08 (180.49)	10	104.5 (167.44)	0.25

ITT, intent-to-treat analysis; PP, per-protocol.

Consumo totale di antidolorifici nel tempo nella popolazione per protocollo in mg dose equivalente di morfina (Raak et al., 2022, p. 414).

3.1.5 Dolore da spondilosi cervicale

È stato selezionato lo studio “Homeopathic therapy in cervical spondylosis pain management: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial Study” (Gupta et al., 2020), consultabile in ResearchGate. L’obiettivo primario degli autori è stato quello di valutare l’efficacia di farmaci omeopatici predefiniti nella gestione del dolore nella

spondilosi cervicale utilizzando la Cervical Spondylosis Pain Management Scale (CSPMS). Su 498 casi esaminati, 136 casi (36 maschi e 100 femmine) che soddisfacevano i criteri di inclusione, comprendenti il gruppo omeopatico (n = 67) e il gruppo placebo (n = 69) sono stati arruolati nello studio. Tuttavia, due casi si sono ritirati e 134 casi che hanno completato il follow-up sono stati analizzati per lo studio. L'età media gruppo omeopatico era di $45,7 \pm 7,6$ anni e per il gruppo placebo era di $45,9 \pm 8,9$ anni. Quando è stata calcolata la variazione percentuale dal basale all'ottavo giorno, è stato calcolato il netto miglioramento, pari al 53%, nel caso dell'omeopatia e il 47,1% nel gruppo placebo. Sebbene non sia stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi (P = 0,283), un numero maggiore di pazienti sono migliorati (in modo marcato e moderato) in tutti gli aspetti con l'omeopatia rispetto al placebo. Il miglioramento medio nel gruppo omeopatico è stato del 60,36% rispetto al 48,66% del gruppo placebo. Tuttavia, non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi (P = 0,099). Utilizzando il CSPMS, nel gruppo omeopatico si è registrato un miglioramento del 56,18% del "dolore", mentre nel gruppo placebo, c'è stato un miglioramento del 46,45%. Per quanto riguarda la "rigidità", il 55,70% dei casi è migliorato nel gruppo omeopatico, mentre nel gruppo placebo si è registrato un miglioramento del 48,75%. La "limitazione del movimento" è stata alleviata nel 65,97% dei casi nel gruppo omeopatia, mentre nel 57,73% nel gruppo placebo. Anche la "tenerezza" è migliorata nel 68,67% dei casi nel gruppo di trattamento, contro il 51,28% del gruppo di controllo. Per quanto riguarda la qualità di vita dei pazienti, che è stata valutata utilizzando la "Patient's Global Impression of Change Scale" (scala da 0 a 10, dove "0" corrisponde a "molto meglio" e "10" a "molto peggio"), la media dei casi è risultata migliore di quella del gruppo di controllo, il punteggio medio è stato di $2,29 \pm 1,90$ nel gruppo dell'omeopatia, mentre nel gruppo placebo il punteggio medio era di $2,93 \pm 2,28$. Se si confrontano i miglioramenti nei due gruppi, il miglioramento nel gruppo omeopatico è stato del 27,95% superiore a quello del gruppo placebo, anche se non era statisticamente significativo. I farmaci più comunemente indicati sono stati Rhus toxicodendron (n = 19; 28,8%), Calcarea carbonica (n = 7; 10,6%), Kalmia latifolia (n = 7; 10,6%) e Paris quadrifolia (n = 8; 12,6%).

Tabella 7

Friedman test and change (%) from baseline to 8 th day							
Symptoms	Visit	Homoeopathy group (n=66)			Placebo group (n=68)		
		Mean±SD	Change percentage from baseline to 8 th day	P	Mean±SD	Change percentage from baseline to 8 th day	P
Symptoms							
Pain	Baseline	7.44±1.97	56.18*	0.0001	7.47±1.79	46.45	0.0001
	3 rd day	5.74±2.08			5.96±1.90		
	8 th day	3.26±3.29			4.00±3.42		
Stiffness	Baseline	6.59±2.86	55.70*	0.0001	6.40±2.70	48.75	0.0001
	3 rd day	5.11±2.67			5.10±2.37		
	8 th day	2.92±3.32			3.28±3.31		
Limitation of movement							
Flexion	Baseline	1.00±0.78	61.00*	0.0001	1.01±0.74	51.48	0.0001
	3 rd day	0.85±0.71			0.79±0.64		
	8 th day	0.39±0.63			0.49±0.70		
Extension	Baseline	0.97±0.82	65.97*	0.0001	0.97±0.81	57.73	0.0001
	3 rd day	0.70±0.68			0.75±0.63		
	8 th day	0.33±0.59			0.41±0.67		
Side bending	Baseline	1.03±0.78	63.11*	0.0001	1.01±0.74	50.49	0.0001
	3 rd day	0.77±0.63			0.81±0.63		
	8 th day	0.38±0.63			0.50±0.70		
Rotation	Baseline	1.32±0.71	53.79*	0.0001	1.21±0.76	47.93	0.0001
	3 rd day	1.26±1.50			0.96±0.61		
	8 th day	0.61±0.72			0.63±0.77		
Tenderness							
Vertebral	Baseline	0.83±0.38	68.67*	0.0001	0.78±0.42	51.28	0.0001
	3 rd day	0.71±0.46			0.71±0.49		
	8 th day	0.26±0.44			0.38±0.49		
Trapezius	Baseline	0.58±0.49	53.45*	0.0001	0.54±0.50	40.74	0.0001
	3 rd day	0.48±0.50			0.53±0.53		
	8 th day	0.27±0.45			0.32±0.47		

Friedman test was applied to assess the changes from baseline to 3rd-day and 8th-day follow-ups for CSPMS. Reason for applying nonparametric test: CSPMS data. CSPMS: Due to non-normal and ordinal data/Likert scale, SD: Standard deviation

Analisi statistica per confronto dei dati pre-post di entrambi i gruppi (Gupta et al., 2020, p. 247).

3.1.6 Trattamenti chirurgici dentali

Lo studio dal titolo “The efficacy of homeopathic Arnica montana 200 CH on dental surgical treatments: a double-blind, placebo-controlled study” (Erkan et al., 2018), consultabile in ResearchGate e Cochrane, ha come scopo quello di valutare l’efficacia di una dose singola di Arnica montana 200 CH in un intervento odontoiatrico. Un totale di 100 pazienti è stato incluso nello studio ma 6 pazienti sono stati eliminati perché non soddisfacevano i criteri di età. In totale, 94 pazienti sono stati randomizzati. Nel corso dello studio, 5 pazienti del gruppo Arnica montana e 3 pazienti del gruppo placebo sono stati ritirati dopo aver ricevuto informazioni sul presente studio. Inoltre, 5 pazienti del gruppo Arnica montana e 2 pazienti del gruppo placebo non sono tornati per il sondaggio di autovalutazione. Pertanto, il gruppo Arnica montana (gruppo 1) comprendeva 37 pazienti e il gruppo placebo (gruppo 2) comprendeva 42 pazienti. Nello studio, 45 pazienti erano donne e 34 pazienti erano maschi. L’età media era di 34 anni nel gruppo placebo e di 38 anni nel gruppo Arnica. Non c’è una differenza statisticamente significativa nella

distribuzione demografica. L'estrazione dei denti del giudizio di 38 pazienti, il posizionamento di impianti di 28 pazienti, sollevamento del seno mascellare di 6 pazienti, cistectomia orale di 4 pazienti, alveolatura di 4 pazienti, cistectomia orale di 4 pazienti, alveoloplastica di 1 paziente e aumento osseo di 2 pazienti in questo studio. Non sono state riscontrate differenze significative tra i gruppi di pazienti. L'esperienza del chirurgo per quanto riguarda la durata dell'intervento e dell'area operatoria durante l'intervento sono state registrate dopo l'intervento. Non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi. Sono stati registrati i pazienti che hanno richiesto il servizio di emergenza per motivi imprevisti. Un paziente del gruppo Arnica (gruppo 1) si è rivolto al servizio di emergenza con vomito e nausea inaspettati. Il motivo di questa situazione non è stato identificato. Non è stata riscontrata alcuna differenza significativa nell'intensità del dolore tra i gruppi nelle 24 ore. Inoltre, non sono state riscontrate differenze significative tra i gruppi per quanto riguarda il gonfiore, il sonno, l'alimentazione, la fonetica, e la routine quotidiana e il mancato lavoro nei suddetti intervalli di tempo. È stato riscontrato che, rispetto al placebo, l'Arnica montana ha diminuito il dolore e il gonfiore in una certa misura ma non in misura statisticamente significativa. Quindi, l'Arnica montana potrebbe essere più efficace quando viene somministrata dopo l'operazione.

Tabella 8

	Groups		Never	Mild	Moderate	Severe	p value
Pain	Arnica	n (%)	14 (37.8)	18 (48.6)	3 (8.1)	2 (5.4)	1.000
	Placebo	n (%)	15 (35.7)	21 (50.0)	4 (9.5)	2 (4.8)	
Post-operative swelling	Arnica	n (%)	13 (35.1)	17 (45.9)	5 (13.5)	2 (5.4)	0.962
	Placebo	n (%)	16 (38.1)	19 (45.2)	6 (14.3)	1 (2.4)	
Sleeping	Arnica	n (%)	32 (86.5)	3 (8.1)	1 (2.7)	1 (2.7)	0.742
	Placebo	n (%)	35 (83.3)	4 (9.5)	3 (7.1)	0	
Eating	Arnica	n (%)	17 (45.9)	16 (43.2)	2 (5.4)	2 (5.4)	0.799
	Placebo	n (%)	17 (40.5)	20 (47.6)	4 (9.5)	1 (2.4)	
Phonetics	Arnica	n (%)	28 (75.7)	7 (18.9)	1 (2.7)	1 (2.7)	0.274
	Placebo	n (%)	29 (69.0)	13 (31.0)	0	0	
Daily routine and missed work	Arnica	n (%)	32 (86.5)	2 (5.4)	1 (2.7)	2 (5.4)	0.137
	Placebo	n (%)	33 (78.6)	8 (19.0)	1 (2.4)	0	

Valutazione del sondaggio di autovalutazione dei pazienti del giorno successivo all'intervento (Erkan et al., 2018, p. 5).

3.2 Cancro

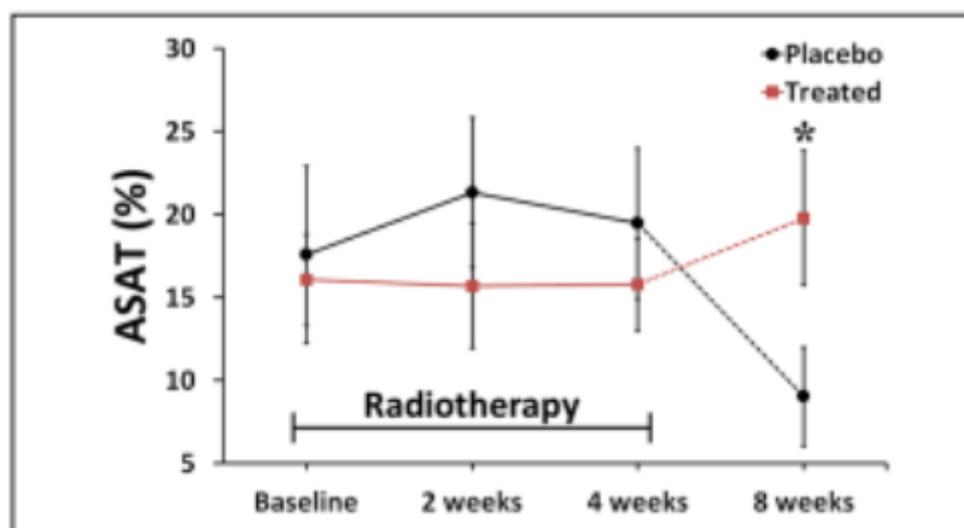
3.2.1 Trattamento complementare alternativo di routine per pazienti con cancro al seno

“Attention Dysregulation in Breast Cancer Patients Following a Complementary Alternative Treatment Routine: A Double-Blind Randomized Trial” (Dolev et al., 2021), consultabile in Pubmed, prende in esame pazienti e sopravvissute al cancro al seno con disregolazione dell’attenzione che seguono un trattamento complementare alternativo di routine. In particolare, lo scopo di questo studio è quello di valutare l’attenzione e la regolazione delle emozioni durante il periodo di radioterapia e i possibili effetti della medicina alternativa complementare (CAM). Le partecipanti ammissibili avevano un’età superiore ai 18 anni, erano affette da un tumore al seno unilaterale dopo chirurgia e chemioterapia, e dovevano ricevere una radioterapia adiuvante al seno o alla parete toracica e all’area di drenaggio linfatico. La dose di radiazioni era di 50Gy in dosi giornaliere di 2Gy, per 25 giorni, 5 trattamenti settimanali per 5 settimane. Alcuni pazienti hanno ricevuto un breve ciclo consecutivo di mastectomia dose cicatriziale, 5 trattamenti giornalieri. Criteri di inclusione: pazienti di sesso femminile con tumore mammario provato da biopsia, dopo chirurgia conservativa del seno o mastectomia, sottoposte a chemioterapia e radioterapia adiuvante. Criteri di esclusione: incapacità di firmare il consenso informato, ipertensione non controllata, infezione attiva della parete toracica, disturbi del tessuto connettivo, partecipazione ad un altro studio clinico con trattamento attivo, abuso di sostanze, problemi di udito o disabilità intellettiva. Il trattamento omeopatico è stato somministrato a 38 partecipanti durante il periodo di radioterapia, mentre i restanti hanno ricevuto un placebo (n=19). Il placebo conteneva solo il vettore, nella stessa dimensione, colore e forma, in particolare il trattamento placebo è costituito da un globulo di zucchero all’1% simile nella forma e nel valore edonico ai suddetti granuli. I risultati sono stati analizzati con ANOVA a 2 vie per il disegno misto (2x4) con l’analisi delle interazioni utilizzando l’ANOVA a una via seguita dai test post Hoc di test di Tukey (SPSS, IBM, v21). Per gli esiti binari è stata utilizzata l’analisi del test del Chi-quadro. Tutti i risultati sono stati utilizzati con un intervallo di confidenza del 95%. Il calcolo della dimensione del campione è stato effettuato in modo da garantire una potenza statistica superiore all’85%. L’analisi è stata eseguita in base ai

gruppi originariamente assegnati (cioè, sono stati inclusi 38 partecipanti al trattamento vs 19 al placebo). Tutti i partecipanti sono stati randomizzati in modo diseguale con un rapporto di assegnazione di 2:1 (trattamento vs placebo). Cinquantasette hanno completato lo studio dopo 9 perdite nel gruppo sperimentale e 4 perdite nel gruppo di controllo. Le cause sono state la mancanza di motivazione, l'improvviso deterioramento dell'udito e altre condizioni mediche come l'Herpes zoster, preferenza di partecipare a un altro studio clinico simultaneo e problemi personali legati all'orario. L'analisi con il test del chi-quadro ha rivelato che i gruppi trattati e placebo non differivano per le loro caratteristiche in relazione alla dimensione del gruppo, tranne che per la misurazione dei recettori per gli estrogeni, che è risultato significativamente più alto nel gruppo trattato. Il trattamento omeopatico ha impedito che il disturbo cognitivo tornasse al livello di prestazioni di base. Sebbene non si trattasse di uno studio omeopatico individualizzato secondo la "Legge dei Simili", il trattamento omeopatico complementare di routine ha prodotto un effetto benefico in quanto ha mantenuto il livello di attenzione nel gruppo trattato. Si noti che questi effetti sono stati rivelati nella fase di recupero, un mese dopo il completamento del trattamento radioterapico. I risultati delle neuroimmagini offrono indicazioni su alterazioni strutturali e funzionali nelle aree cerebrali legate alla cognizione (ad esempio, la corteccia prefrontale) rispetto ai controlli non trattati. Nel presente studio, i soggetti sono stati valutati emotivamente per la prima volta dopo aver completato la chemioterapia e dopo che il cancro era scomparso. Quindi è passato molto tempo da quando hanno ricevuto la diagnosi iniziale e hanno tempo sufficiente per elaborare mentalmente il fatto di dover affrontare la malattia. Pertanto, nei periodi di tempo misurati, il trattamento omeopatico non ha influito sul livello d'ansia. È interessante notare che, sebbene la fatica indotta dal trattamento del cancro non abbia avuto alcun effetto sull'ampiezza della risposta di startle (cioè sull'intensità dell'eyeblick), la probabilità di eyeblink ha mostrato una tendenza alla diminuzione significativa. Questo risultato fornisce un ulteriore supporto all'importanza della probabilità di risposta come misura dell'affaticamento nel modello umano. Inoltre, è stato già dimostrato come la privazione del sonno potenzi l'effetto di riflessività e la riduzione della reattività agli stimoli ambientali indotti dagli anestetici. Pertanto, si potrebbe ipotizzare che l'affaticamento indotto dalle radiazioni possa servire come spiegazione della diminuzione osservata nella produzione di risposta riflessiva (cioè la probabilità di sbattere le palpebre)

nel gruppo placebo. Se così fosse, il trattamento omeopatico ha impedito questa tendenza, poiché il gruppo trattato ha mantenuto il livello di base della probabilità di sbattere le palpebre, il che potrebbe indicare un livello inferiore di affaticamento e una migliore vigilanza.

Figura 6



*Inibizione della risposta durante e dopo la radioterapia. Il trattamento omeopatico ha migliorato il calo delle prestazioni cognitive indotto dalla radioterapia, riportandole al livello osservato 1 mese dopo la fine del periodo di radiazioni. * $P < .035$. (Dolev et al., 2021, p. 7).*

3.2.2 Trattamento omeopatico per la riduzione del sieroma in seguito a mastectomia e ricostruzione immediata del seno

“*Arnica montana and Bellis perennis* for seroma reduction following mastectomy and immediate breast reconstruction: randomized, double-blind, placebo-controlled trial” (Lotan et al., 2020), consultabile in Pubmed, Cochrane e ResearchGate, ha lo scopo di analizzare gli effetti di *Arnica montana* e *Bellis perennis* sul sieroma post-mastectomia. I soggetti eleggibili erano femmine di età maggiore o uguale a 18 anni sottoposte a ricostruzione immediata del seno basata su impianti e matrice dermica acellulare (ADM) in seguito a mastectomia per cancro o riduzione del rischio. Sono state escluse le pazienti che presentavano condizioni che potevano influenzare la guarigione della ferita; avevano problemi di coagulazione (ad esempio, malattie autoimmuni o ematologiche);

assumevano farmaci che influivano sul sistema immunitario o ematologico (ad esempio, steroidi, anticoagulanti, agenti chemioterapici); o avevano malattie di base non controllate (ad esempio, cardiopatia ischemica, diabete mellito o ipertensione). I fumatori attivi sono stati istruiti a smettere di fumare almeno 3 settimane prima dell'intervento e per un mese dopo l'intervento. I partecipanti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 allo studio, farmaci omeopatici (Arnica montana C30 e Bellis perennis C30), o al placebo (alcool 40% e alcool 40%). La sequenza di randomizzazione è stata creata da un medico indipendente (per il resto non coinvolto nello studio) utilizzando numeri casuali generati dal computer. Il codice è stato tenuto in modo confidenziale e non è stato visionato fino al momento dell'analisi dei dati. La stessa lista di randomizzazione è stata utilizzata per mettere in cieco Arnica montana e Bellis perennis, creando coppie simili. I farmaci sperimentali e il placebo sono stati preparati e consegnati in conformità alla Farmacopea omeopatica degli Stati Uniti (HPUS). Le tinture di stelo di Arnica montana e Bellis perennis e il 40% di alcol come placebo sono state diluite 1:100 con alcol al 40% e agitate vigorosamente. Questo processo è stato ripetuto 30 volte per ottenere una concentrazione finale teorica delle soluzioni di steli di 10-60 (le concentrazioni sono espresse in volume della soluzione di steli – v/v). I globuli sferici di saccarosio di 1 ~ 1 mm di diametro sono stati bagnati con le tinture diluite e poi asciugati, ottenendo così tre serie di farmaci: Arnica montana C30 (10 alla meno 60), Bellis perennis C30 (10 alla meno 60) e alcool (placebo). I farmaci sono stati confezionati in flaconi contenenti ciascuno 5 g di preparato, e numerati consecutivamente. Il prefisso "A" indicava Arnica montana e "B" Bellis perennis. I trattamenti dello studio e il placebo erano indistinguibili nell'aspetto, nel sapore e nell'odore. Tre globuli di ciascun farmaco erano considerati una dose singola, da succhiare e non da inghiottire. Ai pazienti è stato chiesto di assumere i farmaci secondo il seguente protocollo: 1. Una dose di A o di placebo abbinato (3 pillole) la mattina dell'intervento. 2. Una dose di A e B, o placebo abbinato, 4-6 volte nelle prime 24 ore dopo l'intervento (non appena i pazienti sono stabili, coscienti e privi di nausea e vomito). 3. Una dose di A e B, o placebo abbinato, 3 volte al giorno fino a 4 giorni dopo l'intervento. 4. Una dose di B, o placebo abbinato, 3 volte al giorno fino alla rimozione del drenaggio chirurgico. La scelta di questo schema si è basata sul fatto che la dose standard utilizzata in omeopatia è di tre pillole, e che la frequenza delle ripetizioni è tipicamente aumentata in base all'acutezza. Pertanto, il numero di dosi giornaliere è

diminuito nel tempo dopo l'intervento chirurgico. Un totale di 70 pazienti consecutive è stato valutato per l'eleggibilità; quindici hanno rifiutato di partecipare e quindi 55 pazienti sono state randomizzate (78 seni operati). Ventinove pazienti (42 seni) sono state inserite nel gruppo di studio e 26 pazienti (36 seni) nel gruppo di controllo. L'età media delle pazienti era di 47,9 anni (range 24-29 anni; SD 10,2). Età, motivo della mastectomia (tumore al seno e stato BRCA) e lo stato dei fattori di rischio erano ben bilanciati tra i gruppi. In totale, 42 seni sono stati sottoposti a una procedura DTI in una sola fase, e 36 seni sono stati operati con un approccio TE a due fasi. La lateralità della mastectomia, il numero di interventi che hanno richiesto la dissezione ascellare e la procedura ricostruttiva (a uno o due stadi) erano simili tra i gruppi. Il peso medio del seno amputato ($476 + o - 268,7$ vs $749 + o - 349,3$ g, rispettivamente) e il volume dell'impianto ($402 + o - 115,9$ vs $490 + o - 112,2$ cc, rispettivamente) erano significativamente più bassi nel gruppo di studio rispetto al placebo ($p < 0,001$ per entrambi i confronti). Sei pazienti (gruppo di studio, $n = 1/29$, 3,4%; gruppo di controllo, $n = 5/26$, 19,2%) hanno interrotto il trattamento prima della rimozione del drenaggio. C'è stata una tendenza verso una differenza significativa tra i gruppi, ma non ha raggiunto la significatività statistica ($p = 0,09$). Questi soggetti sono stati mantenuti nell'analisi statistica e considerati come parzialmente trattati. Il tempo di rimozione del drenaggio è stato di $11,1 + o - 6,1$ giorni nel gruppo di studio e di $13,5 + o - 6,4$ giorni nel gruppo placebo ($p < 0,05$). Al POD 3 e 7, non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda il dolore postoperatorio, la qualità del recupero, o nei livelli di emoglobina o di cortisolo. C'è stata una tendenza verso minore assunzione di oppioidi nel gruppo di studio rispetto al placebo, ma non ha raggiunto la significatività statistica ($p = 0,057$). Tredici seni (16,7%) hanno avuto complicazioni. Tutte erano minori: necrosi, $n = 8$ (10,3%); ematoma, $n = 4$ (5,1%); e deiscenza della ferita chirurgica, $n = 1$ (1,3%). Queste complicazioni sono state trattate in modo conservativo e non sono stati necessari espianti. Non sono state riscontrate associazioni statisticamente significative tra il gruppo di studio e i tassi di complicanze. Arnica montana e Bellis perennis non sono stati associati ad alcun effetto collaterale. È stato dimostrato un effetto benefico di Arnica montana combinata con Bellis perennis sulla formazione di sieroma per quanto riguarda il tempo di rimozione del drenaggio, e c'è stata anche una tendenza alla riduzione dell'assunzione di oppioidi. Inoltre, Arnica montana, comunemente usata per tagli e contusioni traumatiche, già

impiegata in chirurgia plastica per ridurre l'edema e l'ecchimosi dopo rinoplastica, chirurgia oculofacciale e lifting; e *Bellis perennis*, efficace nel ridurre le emorragie post-partum. Il trattamento omeopatico ha ridotto il tempo medio di drenaggio di 2,4 giorni, da 13,5 giorni nel caso del placebo a 11,1 giorni nel gruppo di studio ($p < 0,05$). Non si sono verificati sieromi nel post-operatorio. La rimozione chirurgica del drenaggio con un drenaggio inferiore a 30 cc/24 h era correlata all'assenza di formazione di sieromi ed era efficace nel prevenirla. L'uso di *Arnica montana* e *Bellis perennis* ha ridotto il tempo di rimozione del drenaggio nel gruppo di studio. In letteratura, la durata del drenaggio varia da uno studio all'altro e presenta un'ampia gamma. Anche se il follow-up era solo perioperatorio (valutato da subito dopo l'intervento alla rimozione del drenaggio), la maggior parte delle complicanze si verifica entro 3 mesi dall'intervento. Il peso del seno amputato era significativamente più basso nel gruppo di studio ($p < 0,001$). Poiché le dimensioni del seno possono aumentare l'estensione della dissezione durante la mastectomia, può influire sul drenaggio dopo l'intervento. Tuttavia, gli studi che valutano i fattori di rischio per la formazione di sieromi non hanno dimostrato un'associazione tra il peso del seno amputato e sieroma post-operatorio. Poiché i gruppi sono stati assegnati in cieco, non è stato potuto spiegare la differenza o escludere un effetto sulla formazione del sieroma nel presente gruppo di studio.

Tabella 9

Variable	Group A- study (n = 42)	Group B- placebo (n = 36)	p value
Bilateral	26 (61.9)	20 (55.6)	0.736
DTI	20 (47.6)	16 (44.4)	0.958
TE	22 (52.4)	20 (55.6)	0.958
ALND	6 (14.3)	5 (13.9)	1.000
Total complications	8 (19.0)	5 (13.9)	0.761
Mean amputated breast weight M (SD)	476 (268.7)	749 (349.3)	< 0.001
Mean implant volume M (SD)	402 (115.9)	490 (112.2)	< 0.001

DTI, direct to implant; *TE*, tissue expander; *ALND*, axillary lymph-node dissection

Trattamento chirurgico (Lotan et al., 2020, p. 290).

Tabella 10

Variable	Group A- study (n = 42)	Group B- placebo (n = 36)	p value
Drain < 30 cc (day) M (SD)	11.1 (6.1)	13.5 (6.4)	0.05
Stopped treatment [N = 55]	1 (3%)	5 (19%)	0.09
Opioid intake [N = 55] 1-6 days*			0.057

*Two way ANOVA for repeated measures, p value for interaction, results in favor for the research group

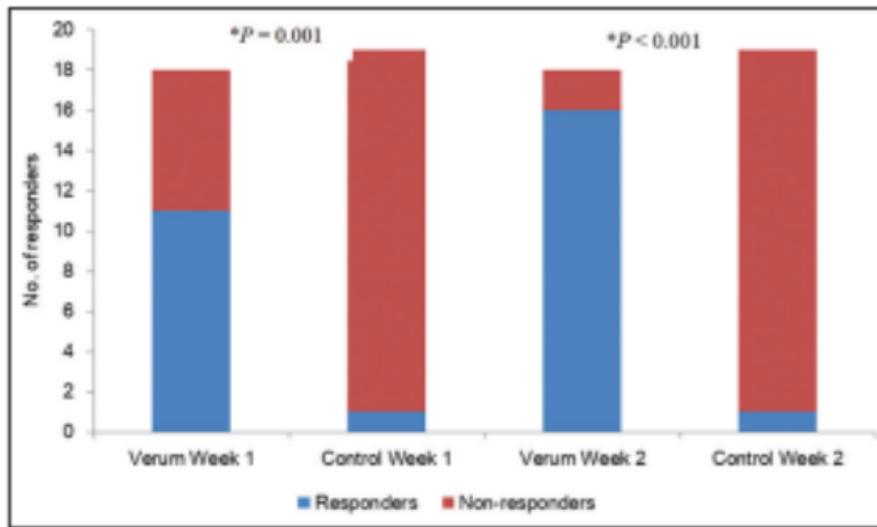
Associazioni significative (Lotan et al., 2020, p. 290).

3.2.3 Rimedi omeopatici predefiniti per mitigare effetti dermatologici avversi della radioterapia e del vomito della chemioterapia nel carcinoma mammario

Lo studio dal titolo “Effects of pre-defined homeopathic medicines to mitigate adverse dermatological effects of radiotherapy and vomiting of chemotherapy in breast carcinoma: A randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial in the context of usual care” (Shukla et al., 2023), consultabile in ResearchGate, ha come obiettivo quello di verificare se la cura abituale (UC) più rimedi omeopatici predefiniti possano produrre effetti diversi rispetto a UC più placebo sugli effetti avversi dermatologici della radioterapia e sul vomito della chemioterapia nel carcinoma mammario. Il numero di rispondenti rispetto ai non rispondenti secondo il punteggio ARMSC (Radiation Morbidity Scoring Criteria) dopo 7 giorni (11/18 vs. 1/19 [61,1% vs. 5,3%], RR = 3,3, 95% CI = 1,7-6,3, $\chi^2 = 10,7$, P = 0,001) e 14 giorni (16/18 vs. 1/19 [88,9% vs. 5,3%], RR = 9,4, 95% CI = 2,5-35,2, $\chi^2 = 22,8$, P < 0,001) era statisticamente significativo a favore di verum rispetto al controllo. Risultati simili sono stati ottenuti anche in base al punteggio delle CTC dopo 7 giorni (15/22 vs. 2/21 [68,2% vs. 9,5%], RR = 3,3, 95% CI = 1,7-6,3, $\chi^2 = 13,1$, P < 0,001) e 14 giorni (21/22 vs. 4/21 [95,5% vs. 19%], RR = 15,1, 95% CI = 2,2-102,3, p < 0,001). Lo studio ha riscontrato che UC + Omeopatia hanno prodotto risultati significativi rispetto a UC + Placebo, riducendo i punteggi ARMSC e CTC (Common Toxicity Criteria), attenuando così gli effetti avversi dermatologici della radioterapia e del vomito della chemioterapia nelle donne affette da carcinoma mammario. Il disegno dello studio era "gold standard" (cioè RCT) per esaminare l'efficacia di qualsiasi intervento; in questo caso UC + Omeopatia. È stata utilizzata la tecnica del "doppio cieco" per minimizzare il più possibile i bias nella massima misura

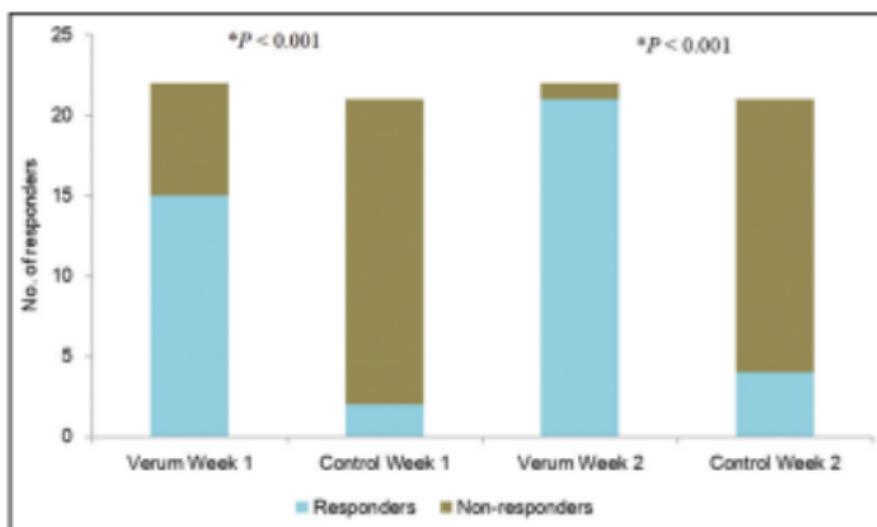
possibile. Due sistemi di punteggio pre-validati - ARMSC e CTC - che vanno a corroborare la validità dei risultati dello studio. Anziché complessi o farmaci standardizzati, è stato optato per farmaci omeopatici predefiniti, di cui alcuni (ad esempio, bromuro di radio, Cadmium sulphuratum, Belladonna e X-ray) sono stati sperimentati in prove di laboratorio in precedenza, ma solo con un approccio individualistico.

Figura 6



*Diagramma a colonne impilate che mostra la distribuzione complessiva degli esiti del trattamento nei due gruppi secondo i criteri di valutazione della morbilità da radiazioni acute. Criteri di valutazione (n = 37); *Test del chi-quadro applicato; P < 0,05 (a due code) considerato statisticamente significativo (Shukla et al., 2023, p. 193).*

Figura 7



*Diagramma a colonne sovrapposte che mostra la distribuzione complessiva degli esiti del trattamento nei due gruppi secondo il punteggio dei Criteri Comuni di Tossicità (n = 43); *Test del chi-quadro applicato; $P < 0,05$ (a due code) considerato statisticamente significativo (Shukla et al., 2023, p. 195).*

Capitolo 4

Discussioni, conclusioni e prospettive future

Il fulcro di tale lavoro di tesi è se l'Omeopatia fosse un effetto placebo. Grazie agli articoli scientifici consultati e consultabili nei siti, menzionati precedentemente, è stato possibile rispondere, per lo meno momentaneamente, alla domanda di ricerca. Per quanto riguarda la sezione sul dolore fisico, gli unici studi che hanno riportato risultati statisticamente significativi sono i due che trattano la menopausa. In particolare, il primo studio, che previene episodi febbrili post vaccinazione DPT-HepB-Polio in bambini con Arsenicum album 30cH, ha rilevato che la scelta empirica di tale rimedio omeopatico non è stato in grado di produrre un effetto diverso dal placebo nella prevenzione di episodi febbrili dopo la seconda e la terza dose di vaccinazione. Il primo studio, che tratta la menopausa con il rimedio omeopatico Malagueta 30cH, ha dimostrato che, nelle donne in menopausa, tale rimedio, rispetto al placebo, ha ridotto in modo significativo l'intensità delle vampate di calore, dopo 4 settimane di trattamento. È stato anche dimostrato che Malagueta ha migliorato i sintomi secondari, il livello di attività e il benessere. Malagueta è il primo farmaco omeopatico ad essere efficace per le vampate di calore in uno studio clinico. Inoltre, è una fonte economica e disponibile in tutto il mondo, il che lo rende un'ottima alternativa per le donne che cercano sollievo dalle vampate di calore. Infine, tale studio ha un odds ratio molto alto ossia 2,78. Il secondo studio tratta, invece, la menopausa con il rimedio Sepia. In questo c'è una differenza statisticamente significativa nella riduzione del punteggio GCS ($P = 0,001$) se confrontato dopo 6 mesi dalla prescrizione di Sepia. Risulta un miglioramento ma non statisticamente significativo dal 2° mese in poi nel gruppo che ha assunto Sepia. Per quanto riguarda la valutazione della qualità utilizzando UQOL (scala Utian Quality of Life), l'Omeopatia ha mostrato leggermente migliore qualità della vita rispetto al placebo dopo 6 mesi. Ciò potrebbe essere dovuto al fatto che, i pazienti appartenevano a categoria moderata di sintomi al basale. Passando allo studio che si è occupato di prevenzione da COVID-19, secondo gli autori l'alternativa dell'utilizzo di rimedi omeopatici per coloro che non si sono potuti vaccinare essendo allergici ai reagenti del vaccino per contrastare la COVID-19 è molto importante. Inoltre, con i dati di questo studio si stima che il prossimo studio con un end point dicotomico, e con $\alpha = 0,05$, $\beta = 0,2$, potenza = 0,8, e incidenza per il placebo = 3,94%, per due

campioni indipendenti, sarebbero necessari 1.136 soggetti se si testa la Bryonia alba (incidenza 1,29%) o 1.542 soggetti per testare il nosode CVN01 (incidenza dell'1,6%) rispetto al placebo. In uno studio successivo, per testare anche i tassi di trasmissione, tutti i soggetti sarebbero stati testati per il coronavirus prima, durante e alla fine dello studio. Questi dati non sono stati rilevati durante la vaccinazione, ma la misurazione dei tassi di trasmissione potrebbe aiutare a capire i benefici di questa forma di protezione potenziale. In un commento correlato, il 10% dei soggetti avevano un'età inferiore ai 15 anni ed era equamente distribuito tra i gruppi. I giovani sono meno suscettibili al virus della SARS-CoV2 e non diventano sintomatici con la stessa facilità dei gruppi di età superiore. Testando tutti i soggetti in uno studio di prossima pubblicazione, si catturerebbe un sottogruppo potenzialmente latente. Si trattava di uno studio a più gruppi, e testare più ipotesi in uno studio aumenta il potenziale di errore di tipo 1, un falso positivo. Per questo motivo, i valori di p presentati in questo studio mostrano soltanto un potenziale segnale di efficacia, e dovrebbero essere più approfonditi. In un prossimo studio, si potrebbe ovviare a questa situazione testando un solo medicinale omeopatico rispetto al placebo, come ad esempio esaminando il nosode COVID-19 (CVN01) o Bryonia alba rispetto al placebo. In alternativa, si potrebbe progettare uno studio con tre gruppi: COVID-19 nosode (CVN01), Bryonia alba e placebo. In quest'ultimo per aggiustare i valori di p, si userebbe una correzione per i test multipli, non appropriata per lo studio attuale. Infine, va dato merito a questo studio per avere un campione con molti partecipanti rispetto alla maggior parte degli studi omeopatici. A seguire è stato illustrato lo studio che ha utilizzato il rimedio Hypericum perforatum per migliorare l'esito del dolore post operazione della sequestrectomia spinale monosegmentale (HYPOS). In particolare, la percezione del dolore tra il basale e il giorno 3 non differiva significativamente tra i bracci dello studio. Per quanto riguarda gli antidolorifici, le dosi totali equivalenti di morfina non differivano in modo significativo. Tuttavia, è stata osservata una tendenza statistica e un effetto moderato ($d = 0,432$) nella diminuzione del consumo di antidolorifici a favore del gruppo Hypericum. Successivamente lo studio, che ha utilizzato la terapia omeopatica nella gestione del dolore da spondilosi cervicale, ha riportato un miglioramento in percentuale ma non un risultato statisticamente significativo. Questo può essere dovuto in quanto tale studio ha un follow-up estremamente breve ossia soli 8 giorni. Molto probabilmente troppo breve per apportare cambiamenti significativi nei pazienti. Un periodo di follow-

up di 6 mesi, invece, sarebbe stato ideale e avrebbe dato la possibilità di una corretta valutazione dei casi, portando così a cambiamenti più evidenti nei risultati. È importante anche ricordare che, poiché i pazienti del gruppo placebo sono stati sottoposti alla procedura di registrazione dei casi omeopatici, che prevedeva una consultazione dettagliata, la procedura potrebbe aver contribuito in modo considerevole a un possibile effetto del trattamento, diminuendo così la probabilità di individuare differenze tra i gruppi. Concludendo con la sezione del dolore fisico, vi è lo studio che ha esaminato il rimedio omeopatico Arnica montana 200 CH nei trattamenti chirurgici dentali. I risultati di questo studio hanno indicato che una dose singola di Arnica montana 200 CH non porta alcun cambiamento nelle condizioni post-operatorie per il chirurgo e per i pazienti. In questo studio l'Arnica montana 200 CH è stata applicata 15 minuti prima dell'intervento. Non sono state trovate evidenze di una diminuzione o di un aumento del sanguinamento durante l'operazione. È stato riscontrato che, rispetto al placebo, l'Arnica montana ha diminuito il dolore e il gonfiore in una certa misura ma non in misura statisticamente significativa. L'Arnica montana potrebbe essere più efficace quando viene somministrata dopo l'operazione. In particolare, l'Arnica montana è stata somministrata poco prima dell'operazione e un giorno dopo i pazienti sono stati valutati con una scala di valutazione a 4 punti. Tuttavia, con i rimedi omeopatici si osserva il recupero del benessere soggettivo della persona. L'essere umano è influenzato positivamente o negativamente con molti audio stimolanti. Anche se gli studi condotti sui pazienti siano progettati in doppio cieco, i pazienti pensano sempre di stare assumendo qualcosa che li farà stare bene. Questo fenomeno è appunto l'effetto placebo, che viene identificato come una sostanza che aumenta la guarigione della malattia nonostante non abbia alcun effetto curativo. Poiché Beecher ha affermato che l'effetto placebo sulla guarigione era del 30%, accademici hanno accettato questa affermazione come tale, ma è noto che l'effetto placebo può variare tra lo 0% e il 100%. Anche la postura e il tono di voce del clinico possono cambiare le aspettative del paziente e questi tipi di differenze influenzano in larga misura il trattamento omeopatico. In riferimento alla sezione sul cancro, invece, due studi su tre hanno riportato risultati statisticamente significativi. In particolare, il primo osserva pazienti e sopravvissute al cancro al seno con disregolazione dell'attenzione che seguono un trattamento complementare alternativo di routine. I presenti risultati di tale studio vanno ad aggiungersi alle crescenti ricerche che sottolineano la necessità di gestire i

sintomi essenzialmente per ridurre il disagio dei sopravvissuti al cancro. Di conseguenza, in questo studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo, i risultati forniscono un supporto basato sull'evidenza dell'efficacia delle CAM (medicina complementare e integrativa) nel ridurre i disturbi cognitivi indotti dal trattamento e quindi, di migliorare la qualità della vita delle pazienti affette da tumore al seno. Tenendo in considerazione l'alta prevalenza di ansia e depressione nelle pazienti oncologiche e nelle sopravvissute, la ricerca futura potrà stabilire se le misure fisiologiche non invasive suggerite possano servire come strumento di monitoraggio del benessere psicologico e cognitivo delle pazienti, come indicato dai risultati, e quindi supportare il piano di trattamento. Inoltre, l'Omeopatia è una delle modalità di cura più popolari per i pazienti oncologici in 7 Paesi europei. Gli studi clinici hanno dimostrato che l'Omeopatia è in grado potenzialmente di ridurre molti effetti tossici dei trattamenti oncologici, migliorando al contempo la salute e il benessere globale. In uno studio in doppio cieco su pazienti affetti da cancro ai polmoni, l'Omeopatia influenza positivamente non solo la qualità della vita, ma anche il tempo di sopravvivenza (Dolev et al., 2021). A seguire vi è il secondo studio che utilizza Arnica montana e Bellis perennis per la riduzione del sieroma in seguito a mastectomia e ricostruzione immediata del seno. È stato dimostrato un tempo di rimozione del drenaggio più breve rispetto ad altri studi, nonostante l'uso di ADM (matrice dermica acellulare). Questo è associato a un minore disagio per il paziente, a una degenza più breve e quindi, a una riduzione dei costi di ospedalizzazione. Il presente studio ha, inoltre, dimostrato una tendenza alla minore assunzione di oppioidi nel gruppo di studio rispetto al placebo ($p < 0,057$). Non è stata riscontrata un'associazione significativa tra il trattamento omeopatico e i livelli di dolore postoperatorio misurati con la VAS (scala analogica visiva) o la qualità del recupero. Sebbene non siano state osservate differenze significative nei tassi di complicazioni tra i gruppi, il tasso complessivo è stato basso (16,7%). Tutte erano di lieve entità e sono state trattate in modo conservativo, senza espianto. Infine, vi è l'ultimo studio che ha utilizzato medicinali omeopatici predefiniti per mitigare gli effetti dermatologici avversi della radioterapia e del vomito della chemioterapia nel carcinoma mammario. Questo studio ha riscontrato che UC (cura abituale) + Omeopatia hanno prodotto risultati significativi rispetto a UC + Placebo, riducendo i punteggi ARMSC (Radiation Morbidity Scoring Criteria) e CTC (Common Toxicity Criteria), attenuando così gli effetti avversi dermatologici della

radioterapia e del vomito della chemioterapia nelle donne affette da carcinoma mammario. Il disegno dello studio era “golden standard” (cioè RCT) per esaminare l’efficacia di qualsiasi intervento; in questo caso UC + Omeopatia. È stata utilizzata la tecnica del “doppio cieco” per minimizzare il più possibile i bias nella massima misura possibile. Due sistemi di punteggio pre-validati – ARMSC e CTC – che vanno a corroborare la validità dei risultati dello studio.

4.1 Conclusioni: punti di forza e limiti degli studi omeopatici

Sicuramente l’Omeopatia fornisce un contributo molto importante alla Sanità mondiale grazie alla sua relazione medico-paziente, che è, invece, assente nella medicina tradizionale. Inoltre, l’Omeopatia essendo una medicina molto giovane ha bisogno di maggiori studi anche con campioni con un numero di partecipanti più alto ed omogeneo. Infatti, la maggior parte degli studi, citati precedentemente, sono i primi nel loro genere. Per quanto riguarda i limiti, gli studi omeopatici presentano i seguenti: tasso di abbandono; tra i dieci studi citati precedentemente, uno è di fase 2 e, anche se ha raggiunto la dimensione campionaria stimata, coinvolge un numero piuttosto esiguo di partecipanti e, pertanto, i risultati devono essere confermati da uno studio clinico di fase 3 più ampio; uno degli studi precedenti è a più gruppi e testare più ipotesi in uno studio aumenta il potenziale di errore di tipo 1, un falso positivo; lo studio, che descrive l’uso di Arnica montana e Bellis perennis nella chirurgia ricostruttiva del seno, vede le mastectomie e ricostruttive essere eseguite da diversi chirurghi, per cui possibili differenze nella tecnica chirurgica e nell’emostasi possono aver portato a livelli diversi di drenaggio, in più l’intervallo complessivo dei tempi di drenaggio è ampio (3-32 giorni); la caratteristica, nonché il limite, che accomuna un po’ tutti gli studi omeopatici è la dimensione del campione che è relativamente piccola; infine, il periodo di follow-up in alcuni casi troppo breve, come in uno studio citato precedentemente, di soli 8 giorni.

Bibliografia

- Adler L.J., Gyulai F.E., Diehl D.J., Mintum M.A., Winter P.M. and Firestone L.L. (1997). Regional brain activity changes associated with fentanyl analgesia elucidated by positron emission tomography. *Anesthesiology and Analgesia*, 84, 120-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8989012/>
- Aïssa J., Litime MH., Attias E., Benveniste J. (1993). Molecular signaling at high dilution or by means of electronic circuitry. *J Immunol*, 150: A146. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/linkout/10.1016/j.homp.2013.01.001/id/JR000027-50>
- Anderson LE. (1993). Biological effects of extremely low-frequency electromagnetic fields: *In vivo studies*. *Am Ind Hyg Assoc J*, 54(4), 186–96. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8480634/>
- Andrade D. C. d. S., Carmona F., Angelucci M. A., Martinez E. Z., Pereira A. M. S. (2018). Efficacy of a Homeopathic Medicine of *Capsicum frutescens* L. (Solanaceae) in the Treatment of Hot Flashes in Menopausal Women: A Phase-2 Randomized Controlled Trial. *Original Research Article*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30736083/>
- Andrew D., Greenspan JD. (1999). Mechanical and heat sensitization of cutaneous nociceptors after peripheral inflammation in the rat. *J Neurophysiol*, 82(5), 2649–56. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10561434/>
- Atlas L.Y. and Wager T.D. (2012). How expectations shape pain. *Neuroscience Letters*, 520, 140-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22465136/>
- Barnard GO. (1965). Microdose paradox—A new concept. *J Am Inst Homeopath*, 58(7), 205–12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5896986/>
- Belevych N., Buchanan K., Chen Q., Bailey M., Quan N. (2010). Location-specific activation of the paraventricular nucleus of the hypothalamus by localized inflammation. *Brain, Behav Immun*, 24(7), 1137–47. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20570615/>
- Bellavite P., Conforti A., Piasere V., Ortolani R. (2005). Immunology and homeopathy. 1. Historical background. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2(4), 441–52. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1297514/>

- Benedetti F. (2002). How the doctor's words affect the patient's brain. *Evaluation and the Health Professions*, 25, 369-86. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12449081/>
- Benedetti F. (2008). Mechanisms of placebo and placebo-related effects across diseases and treatments. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 48, 33-60. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17666008/>
- Benedetti F. (2010). *The patient's brain: the neuroscience behind the doctor-patient relationship*. Oxford University Press, Oxford. <https://psycnet.apa.org/record/2010-22106-000>
- Benedetti F. (2013). Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship. *Physiological Reviews*, 93, 1207-46. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23899563/>
- Benedetti F., Arduino C., Costa S. et al. (2006). Loss of expectation-related mechanisms in Alzheimer's disease makes analgesic therapies less effective. *Pain*, 121, 133-44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16473462/>
- Benedetti F., Pollo A., Lopiano L., Lanotte M., Vighetti S. and Rainero I. (2003b). Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor and hormonal placebo/nocebo responses. *Journal of Neuroscience*, 23, 4315-23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12764120/>
- Bensing J.M. and Verheul W. (2010). The silent healer: the role of communication in placebo effects. *Patient Education and Counseling*, 80, 293-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20638817/>
- Benveniste J. (2004). A fundamental basis for the effects of emf's in biology and medicine: The interface between matter and function. In: Rosch PJ, Markov MS, Eds. *Bioelectromagnetic Medicine*. 1st Ed. New York: Marcel Dekker, p. 77-92. [https://www.academia.edu/23618208/Bioelectromagnetic and Subtle Energy Medicine](https://www.academia.edu/23618208/Bioelectromagnetic_and_Subtle_Energy_Medicine)
- Benveniste J., Aïssa J., Litime MH., Tsangaris GT., Thomas Y. (1994). Transfer of the molecular signal by electronic amplification. *FASEB J*, 8: A398. [https://www.omicsonline.org/open-access/can-energetic-vaccines-based-on-physics-be-](https://www.omicsonline.org/open-access/can-energetic-vaccines-based-on-physics-be)

[the-sound-options-for-covid19-and-other-pandemics-in-the-absence-of-pharmaceutical-vacc-114459.html?view=mobile](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/114459.html?view=mobile)

- Benveniste J., Ducot B., Spira A. (1994). Memory of water revisited. *Nature*, 370(6488), 322. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8047128/>
- Benveniste J., Guillonnet D. (2004). QED and digital biology. *Rivista di Biologia*, 97(1), 169–72. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15648216/>
- Bercik P., Verdu EF., Foster JA., Macri J., Potter M., Huang X. et al. (2010). Chronic gastrointestinal inflammation induces anxiety-like behavior and alters central nervous system biochemistry in mice. *Gastroenterology*, 139(6):2102–12.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20600016/>
- Bishop S., Duncan J., Brett M. and Lawrence A.D. (2004). Prefrontal cortical function and anxiety: controlling attention to threat-related stimuli. *Nature Neuroscience*, 7, 184-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14703573/>
- Bolay H., Moskowitz MA. (2002). Mechanisms of pain modulation in chronic syndromes. *Neurology*, 59(5 suppl 2):S2–7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12221149/>
- Bonamin L. V. (2008). Ed. *Signals and Images: Contributions and Contradictions of High Dilution Research*. Dordrecht, Springer.
- Bootzin R.R. and Caspi O. (2002). Explanatory mechanisms for placebo effects: cognition, personality and social learning. In HA Guess, A Kleinman, JW Kusek and LW Engel, eds. *The science of the placebo: toward on interdisciplinary research agenda*, pp. 108-32. British Medical Journal Books, London. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1123407/>
- Borovikova LV., Ivanova S., Zhang M., Yang H., Botchkina GI., Watkins LR. et al. (2000). Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*, 405(6785), 458–62. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10839541/>
- Brody H. (2000). *The placebo response*. Harper Collins, New York. <https://www.harpercollins.com/products/the-placebo-response-howard-brodydaralyn-brody?variant=32205221036066>

- Carrubba S., Frilot C. (2007). 2nd, Chesson AL, Jr., Marino AA. Evidence of a nonlinear human magnetic sense. *Neuroscience*, 144(1), 356–67. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17069982/>
- Colloca L. and Benedetti F. (2009). Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain*, 144, 28-34. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19278785/>
- Colloca L. and Finniss D. (2012). Nocebo effects, patient-clinician communication, and therapeutic outcomes. *Journal of the American Medical Association*, 307, 567-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22318275/>
- Colloca L. and Miller F.G. (2011). Role of expectations in health. *Current Opinion in Psychiatric*, 24, 149-55. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21248640/>
- Cortelli P., Pierangeli G. (2003). Chronic pain-autonomic interactions. *Neurol Sci*, 24(2), S68–S70. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12811596/>
- Critchley HD. (2005). Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration. *J Comp Neurol*, 493(1), 154–66. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16254997/>
- Davenas E., Beauvais F., Amara J., Oberbaum M., Robinzon B., Miadonna A. et al. (1988). Human basophil degranulation triggered by very dilute antiserum against IgE. *Nature*, 333(6176), 816–8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2455231/>
- De Ferrari GM., Crijns HJ., Borggreffe M., Milasinovic G., Smid J., Zabel M. et al. (2011). Chronic vagus nerve stimulation: A new and promising therapeutic approach for chronic heart failure. *Eur Heart J*, 32(7), 847–55. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21030409/>
- De Pascalis V., Chiaradia C. and Carotenuto E. (2002). The contribution of suggestibility and expectation to placebo analgesia phenomenon in an experimental setting. *Pain*, 96, 393-402. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11973014/>
- Demangeat J-L. (2010). NMR relaxation evidence for solute-induced nanosized superstructures in ultramolecular aqueous dilutions of silica–lactose. *J Mol Liq*, 155, 71–9. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0167732210001637>
- Derbyshire S.W. and Oakley D.A. (2013). A role for suggestion in differences in brain responses after placebo conditioning in high and low hypnotizable subjects. *Pain*, 154,

1487-8.

https://www.academia.edu/22500473/A_role_for_suggestion_in_differences_in_brain_responses_after_placebo_conditioning_in_high_and_low_hypnotizable_subjects

Dolev T., MA, Ben-David M., MD, Shahadi I., MHA, Freed Y., MD, Zubedat S., MA, Agam Mizrahi S., PhD, Brand Z., Galper S., Jacobson G., MD and Avital A., Phd. (2021). Attention Dysregulation in Breast Cancer Patients Following a Complementary Alternative Treatment Routine: A Double-Blind Randomized Trial. *Research Article*.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8150438/>

Dubey S. (2006). *A Text Book of Materia Medica Including Allen's Keynote-An Easy Explanation*. 3th ed. Kolkata: Arunabha sen books and allied ltd.

Endler PC., Pongratz W., Smith CW., Schulte J. (1995). Non-molecular information transfer from thyroxine to frogs with regard to homeopathic toxicology. *Vet Hum Toxicol*, 37(3), 259–60. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7571362/>

Engel G. (1977). The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*, 196, 129-36. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/847460/>

Erkan E., Parpar K., Develi T., Gündoğar M., Gürler G. (2018). The efficacy of homeopathic *Arnica montana* 200 CH on dental surgical treatments: a double-blind, placebo-controlled study. *The European Research Journal*.

<https://dergipark.org.tr/en/pub/eurj/issue/42515/417262>

Fent R., Rosemann T., Fässler M., Senn O. and Huber C.A. (2011). The use of pure and impure placebo interventions in primary care – a qualitative approach. *BMC Family Practice*, 12, 11. <https://bmcprimcare.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2296-12-11>

Firestone L., Gyulai F., Mintun M., Adler L., Urso K. And Winter P. (1996). Human brain activity response to fentanyl imaged by positron emission tomography. *Anesthesia and Analgesia*, 82, 1247-51. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8638799/>

Furmark T., Appel L., Henningson S. et al. (2008) A link between serotonin-related gene polymorphisms, amygdala activity, and placebo-induced relief from social anxiety. *Journal of Neuroscience*, 28, 13066-74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19052197/>

- Geers A.L., Helfer S.G., Kosbab K., Weiland P.E. and Landry S.J. (2005b). Reconsidering the role of personality in placebo effects: dispositional optimism, situational expectations, and the placebo response. *Journal of Psychosomatic Research*, 58, 121-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15820839/>
- Geers A.L., Kosbab K., Helfer S.G., Weiland P.E. and Wellman J.A. (2007). Further evidence for individual differences in placebo responding: an interactionist perspective. *Journal of Psychosomatic Research*, 62, 563-70. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17467411/>
- Geers A.L., Weiland P.E., Kosbab K., Landry S.J. and Helfer S.G. (2005a). Goal activation, expectations, and the placebo effect. *Journal of Personality and Social Psychology*, 89, 143-59. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16162050/>
- Geers A.L., Wellman J.A., Fowler S.L., Helfer S.G. and France C.R. (2010). Dispositional optimism predicts placebo analgesia. *Journal of Pain*, 11, 1165-71. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20627818/>
- George MS., Aston-Jones G. (2009). Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: Vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 301–16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19693003/>
- Ghosh S., Ghosh T., Mondal R., Patra S., Das S., Ali S.S., Koley M., Saha S. (2018). Efficacy of Arsenicum album 30cH in preventing febrile episodes following controlled clinical trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 36, 59-62. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29458932/>
- Giarelli G., Roberti di Sarsina P., Silvestrini B. (2007). Le medicine non convenzionali in Italia – Storia, problemi e prospettive di integrazione, FrancoAngeli Edizioni – Valeri A., Cap. 4: “La ricerca in MnC: verso un nuovo modello di evidenza” pag. 146-204.
- Greaves MW. (2007). Recent advances in pathophysiology and current management of itch. *Ann Acad Med Singapore*, 36(9), 788–92. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17925991/>
- Gupta J., Bawaskar R., Rao P., Shivadikar A., Sumithran P., Pal R., Ali S., Bindu H., Arya M. D., Lamba C. D., Kumar A., Kulshreshtha D. (2020). Homeopathic therapy in cervical spondylosis pain management: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial.

Indian Journal of Research in Homeopathy. <https://www.ijrh.org/article.asp?issn=0974-7168;year=2020;volume=14;issue=4;spage=242;epage=250;aulast=Gupta>

Gupta J., Kulshreshtha D., Lamba C. D., Gupta P., Shinde V., Wadhwa B., Soren A., Arya J. S., Koley M., Pramanik A., Parveen S., Kumar A. (2019). Homeopathic medicine – *Sepia* for the management of menopausal symptoms: A multicentric, randomised, double-blind placebo-controlled clinical trial. *Indian Journal of Research in Homeopathy*. [https://www.ijrh.org/article.asp?issn=0974-](https://www.ijrh.org/article.asp?issn=0974-7168;year=2019;volume=13;issue=4;spage=219;epage=228;aulast=Gupta;type=0)

[7168;year=2019;volume=13;issue=4;spage=219;epage=228;aulast=Gupta;type=0](https://www.ijrh.org/article.asp?issn=0974-7168;year=2019;volume=13;issue=4;spage=219;epage=228;aulast=Gupta;type=0)

Hahnemann S. (2004). *Organon of Medicine*. 6th ed. New Dehli: B. Jain Publishers. <https://www.bjainbooks.com/product-detail/organon-of-medicine-5-6-edition>

Hall K.T., Lembo A.J., Kirsh I. et al. (2012). Catechol-O-methyltransferase val158met polymorphism predicts placebo effect in irritable bowel syndrome. *PLoS One*, 7, e48135. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23110189/>

Howick J., Bishop F.L., Henegham C. et al. (2013). Placebo use in the United Kingdom: results from a national survey of primary care practitioners. *PLoS One*, 8, e58247. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23526969/>

Huber A., Lui F. and Porro C.A. (2013). Hypnotic susceptibility modulates brain activity related to experimental placebo analgesia. *Pain*, 154, 1509-18. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304395913001401>

Jenrow K., Liboff AR. (2004). Electromagnetic techniques in neural therapy. In: Rosch PJ, Markov MS, Eds. *Bioelectromagnetic Medicine*. 1st ed. New York: Marcel Dekker, p. 77–92. https://www.academia.edu/23618208/Bioelectromagnetic_and_Subtle_Energy_Medicin
[e](https://www.academia.edu/23618208/Bioelectromagnetic_and_Subtle_Energy_Medicine)

Johnson C. (2013). Homeopathic research matters: How does homeopathy work in the body? *Homeopathy Today Online* [Internet].

Jonas WB., Ives JA., Rollwagen F., Denman DW., Hintz K., Hammer M. et al. (2006). Can specific biological signals be digitized?. *FASEB J*, 20(1), 23–8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16394263/>

- Jütte R. (2015). Hahnemann e placebo, *Il Medico Omeopata Anno XX* numero 59, 20-27.
<https://generiamosalute.it/omeopatia/hahnemann-e-il-placebo/>
- Kaptchuk T.J., Kelley J.M., Conboy L.A. et al. (2008). Components of placebo effect: randomized controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *British Medical Journal*, 336, 999-1003. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18390493/>
- Kaune WT., Stevens RG., Callahan NJ., Severson RK., Thomas DB. (1987). Residential magnetic and electric fields. *Bioelectromagnetics*, 8(4), 315–35.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3426634/>
- Kerman R., Hickner J., Brody H. and Hasham I. (2010). Family physicians believe the placebo effect is therapeutic but often use real drugs as placebos. *Family Medicine*, 42, 636-42.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20927672/>
- Kessner S., Sprenger C., Wrobel N., Wiech K. And Bingel U. (2013). Effect of oxytocin on placebo analgesia: a randomized study. *Journal of the American Medical Association*, 310, 1733-5. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1758733>
- Khanaj VR. (2006). *Reperire: Repertory Simplified*. 3rd ed. New Delhi: Indian Books and Periodicals Publishers.
- Khasar SG., Burkham J., Dina OA., Brown AS., Bogen O., Alessandri-Haber N. et al. (2008). Stress induces a switch of intracellular signaling in sensory neurons in a model of generalized pain. *J Neurosci*, 28(22), 5721–30.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2518401/>
- Kirsch I. (ed.) (1999). *How expectancies shape experience*. American Psychological Association, Washington, DC. <https://psycnet.apa.org/record/1999-02983-000>
- Koban L., Brass M., Lynn M.T. and Pourtois G. (2012). Placebo analgesia affects brain correlates of error processing. *PLoS One*, 7, e49784.
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0049784>
- Kradin R. (2011). The placebo response: an attachment that counteracts the effects of stress-related dysfunction. *Perspectives in Biology and Medicine*, 54, 438-54.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22019533/>

- Kraus T., Hösl K., Kiess O., Schanze A., Kornhuber J., Forster C. (2007). BOLD fMRI deactivation of limbic and temporal brain structures and mood enhancing effect by transcutaneous vagus nerve stimulation. *J Neural Transm*, 114(11), 1485–93. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17564758/>
- Last J.M. (1983). *A dictionary of epidemiology*. Oxford University Press, New York. https://pestcontrol.ru/assets/files/biblioteka/file/19-john_m_last-a_dictionary_of_epidemiology_4th_edition-oxford_university_press_usa_2000.pdf
- Lazarus R.S. (1991). Cognition and motivation in emotion. *American Psychologist*, 46, 352-67. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2048794/>
- Le Bihan D. (2007). The 'wet mind': Water and functional neuroimaging. *Phys Med Biol*, 52(7), R57–90. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17374909/>
- Leuchter A.F., McCracken J.T., Hunter A.M., Cook I.A. and Alpert J.E. (2009). Monoamine oxidase and catechol-o-methyltransferase functional polymorphisms and the placebo response in major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 29, 372-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19593178/>
- Levesque J., Eugene F., Joanne Y. et al. (2003). Neuronal circuitry underlying voluntary suppression of sadness. *Biological Psychiatry*, 53, 502-10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12644355/>
- Lieberman M.D., Harriri A., Jarcho J.M., Eisenberger N.I. and Bookheimer S.Y. (2005). An fMRI investigation of race-related amygdala activity in African-American and Caucasian-American individuals. *Nature Neuroscience*, 8, 720-2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15880106/>
- Lotan A. M., Gronocich Y., Lysy I., Binenboym R., Eizenman N., Stuchiner B., Goldstein O., Babai P., Oberbaum M. (2020). *Arnica montana* and *Bellis perennis* for seroma reduction following mastectomy and immediate breast reconstruction: randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *European Journal of Plastic Surgery*, 43:285-294. [Arnica montana and Bellis perennis for seroma reduction following mastectomy and immediate breast reconstruction: randomized, double-blind, placebo- controlled trial | SpringerLink](https://doi.org/10.1007/s00117-020-01611-1)

- Louhiala P. (2012). What do we really know about the deliberate use of placebo in clinical practice? *Journal of Medical Ethics*, 38, 403-5. <https://jme.bmj.com/content/38/7/406>
- Malik N. (2011). How does super-Avogadro dilutions in Homeopathy work?: Scientific plausible mechanism of action of ‘potentised high dilutions’ [accessed Sep 12, 2013]. Available from <http://drnancymalik.wordpress.com/article/how-homeopathy-works>.
- Mathie R. T., Ramparsad N., Legg L. A., Clausen J., Moss S., Davidson J. R. T., Messow C.-M., McConnachie A. (2017). Randomized, double-blind, placebo-controlled trials of non-individualized homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*, 6(1), 1-28. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28340607/>
- Matveyenko AV., Donovan CM. (2006). Metabolic sensors mediate hypoglycemic detection at the portal vein. *Diabetes*, 55(5), 1276–82. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16644683/>
- Medzhitov R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454(7203), 428–35. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18650913/>
- Michaelis M., Vogel C., Blenk KH., Arnarson A., Janig W. (1998). Inflammatory mediators sensitize acutely axotomized nerve fibers to mechanical stimulation in the rat. *J Neurosci*, 18(18), 7581–7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6793267/>
- Miller E.K. and Cohen J.D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 167-202. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11283309/>
- Mishra N., Muraleedharan KC., Paranjpe AS., Munta DK., Singh H., Nayak C. (2011). An exploratory study on scientific investigations in homeopathy using medical analyzer. *J Altern Complement Med*, 17(8), 705–10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21787219/>
- Mishra N., Muraleedharan KC., Paranjpe AS., Munta DK., Singh H., Nayak C. (2012). Homeopathy and heart rate variability: Clarification about concerns and issues. *J Altern Complem Med*, 18(1), 4–5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22268966/>
- Montagnier L., Aissa J., Del Giudice E., Lavallee C., Tedeschi A., Vitiello G. (2011). DNA waves and water. In: *Journal of Physics: Conference Series*, vol. 306, no. 1, p. 012007. IOP Publishing. <http://www.pnei-it.com/1/upload/montagnier.pdf>

- Montagnier L., Aissa J., Lavallee C., Mbamy M., Varon J., Chenal H. (2009). Electromagnetic detection of HIV DNA in the blood of AIDS patients treated by antiretroviral therapy. *Interdiscip Sci*, 1(4), 245–53. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20640802/>
- Morton D.L., Watson A., El-Derey W. and Jones A.K. (2009). Reproducibility of placebo analgesia: effect of dispositional optimism. *Pain*, 146, 194-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19692178/>
- Ochsner K.N., Bunge S.A., Gross J.J. and Gabrieli J.D. (2002). Rethinking feelings; an FMRI study of the cognitive regulation of emotion. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14, 1215-29.
<https://mcgovern.mit.edu/wp-content/uploads/2019/01/089892902760807212.pdf>
- Ochsner K.N., Ray R.D., Cooper J.C. et al. (2004). For better or for worse: neural systems supporting the cognitive down- and up-regulation of negative emotion. *NeuroImage*, 23, 483-99. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15488398/>
- Oke SL., Tracey KJ. (2008). From CNI-1493 to the immunological homunculus: Physiology of the inflammatory reflex. *J Leukoc Biol*, 83(3), 512–7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18065685/>
- Peciña M., Azhar H., Love T.M., et al. (2013). Personality trait predictors of placebo analgesia and neurobiological correlates. *Neuropsychopharmacology*, 38, 639-46. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23187726/>
- Petrovic P. and Ingvar M. (2002). Imaging cognitive modulation of pain processing. *Pain*, 95, 1-5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11790461/>
- Petrovic P., Dietrich T., Fransson P., Andersson J. and Carlsson K. (2005). Placebo in emotional processing-induced expectations of anxiety relief activate a generalized modulatory network. *Neuron*, 46, 957-69. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15953423/>
- Petrovic P., Kalso E., Petersson K.M. and Ingvar M. (2002). Placebo and opioid analgesia – imaging a shared neuronal network. *Science*, 295, 1737-40. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11834781/>
- Phan K.L., Fitzgerald D.A., Nathan P.J., Moore G.J., Uhde T.W. and Tancer M.E. (2005). Neural substrates for voluntary suppression of negative affect: a functional magnetic

resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, 57, 210-9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15691521/>

Phatak SR. (2002). *Materia Medica of Homeopathic Medicines*. New Dehli: B. Jain Publishers.
<https://www.abebooks.com/book-search/author/phatak-s-r/>

Phatak SR. (2002). *Materia Medica of Homeopathic Medicines*. New Dehli: B. Jain Publishers.

Price D.D. and Barrell J.J (2000). Mechanisms of analgesia produced by hypnosis and placebo suggestions. *Progress in Brain Research*, 122, 255-71.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10737064/>

Price D.D., Barell J.E. and Barell J.J. (1985). A quantitative-experiential analysis of human emotions. *Motivation and Emotion*, 9, 19-38.

Price D.D., Finniss D.G. and Benedetti F. (2008). A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annual Review of Psychology*, 59, 565-90.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17550344/>

Price D.D., Riley J. and Barrell J.J. (2001). Are lived choices based on emotional process? *Cognition and Emotion*, 15, 365-79. <https://www.semanticscholar.org/paper/Are-lived-choices-based-on-emotional-processes-Price-Riley/46f5a069e2987bab1da5203e378fff6a0f85b298>

Raak C. K., Scharbrodt W., Berger B., Büssing A., Schönenberg-Tu A., Martin D. D., Robens S. and Ostermann T. (2022). *Hypericum perforatum* to Improve Postoperative Pain Outcome After Monosegmental Spinal Sequestrectomy (HYPOS): Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of integrative and complementary medicine*, 28(5), pp. 407-417.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35171041/>

Rainville P., Duncan G.H., Price D.D., Carrier B. and Bushnell M.C. (1997). Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*, 277, 968-71.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9252330/>

Rausch J.L., Johnson M.E., Fei Y.J. et al. (2002). Initial conditions of serotonin transporter kinetics and genotype: influence on SSRI treatment trial outcome. *Biological Psychiatry*, 51, 723-32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11983186/>

- Riley DS. (2012). *Materia Medica of New and Old Homeopathic Medicines*. Berlin: Springer-Verlag.
https://books.google.it/books/about/Materia_Medica_of_New_and_Old_Homeopathi.html?id=SUWtVkq_ZtMC&redir_esc=y
- Rosch PJ. (2009). Bioelectromagnetic and subtle energy medicine: The interface between mind and matter. *Ann N Y Acad Sci*, 1172:297–311.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19735252/>
- Schachter SC. (2004). Vagus nerve stimulation: Mood and cognitive effects. *Epilepsy Behav*, 5:56–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14725847/>
- Schweinhardt P., Seminowicz D.A. Jaeger E., Duncan G.H. and Bushnell M.C. (2009). The anatomy of the mesolimbic reward system: a link between personality and the placebo analgesic response. *Journal of Neuroscience*, 29, 4882-7.
<https://www.jneurosci.org/content/29/15/4882>
- Senekowitsch F., Endler PC., Pongratz W., Smith CW. (1995). Hormone effects by CD record/replay. *FASEB J*, 9: A392.
<https://www.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/107555304322848977>
- Shahabi S., Hashemi M., Hassan ZM., Javan M., Bathaie SZ., Toraihi T. et al. (2006). The effect of post-burn local hyperthermia on the reducing burn injury: The possible role of opioids. *Int J Hyperthermia*, 22(5), 421–31. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16891244/>
- Shahabi S., Hassan ZM., Jazani NH. (2009). Post heat shock tolerance: A neuroimmunological anti-inflammatory phenomenon. *J Inflamm (Lond)*, 6:7.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2666725/>
- Shahabi S., Kasariyans A., Noorbakhsh F. (2013). Like cures like: A neuroimmunological model based on electromagnetic resonance. *Electromagn Biol Med*, 32(4), 508–26.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23343410/>
- Shapiro A. K., Shapiro E. (2000). *The Powerful Placebo: From Ancient Priest to Modern Physician, Paperback*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1113100/>

- Shigemitsu T. (2006). Electromagnetic fields, biophysical processes, and proposed biophysical mechanisms. In: Kato M, Ed. *Electromagnetics in Biology*. Japan: Springer, p. 193–220. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-4-431-27914-3_8
- Shukla P., Nayak C., Baig M. Q., Misra P. (2023). Effects of pre-defined homeopathic medicines to mitigate adverse dermatological effects of radiotherapy and vomiting of chemotherapy in breast carcinoma: A randomised, double-blind, placebo-controlled, pilot trial in the context of usual care. *Indian Journal of Research in Homeopathy*. <https://www.ijrh.org/article.asp?issn=0974-7168;year=2020;volume=14;issue=3;page=189;epage=199;aualast=Shukla>
- Siegel A., Zalcman SS. (2008). Eds. *The Neuroimmunological Basis of Behavior and Mental Disorders*. 1st Ed. New York: Springer; 2008. https://onesearch.library.rice.edu/discovery/fulldisplay?vid=01RICE_INST:RICE&search_scope=MyInst_and_CI&tab=Everything&docid=alma9910246997
- Simko M., Mattsson MO. (2004). Extremely low frequency electromagnetic fields as effectors of cellular responses in vitro: Possible immune cell activation. *J Cell Biochem*, 93(1), 83–92. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15352165/>
- Sonnier H., Marino AA. (2001). Sensory transduction as a proposed model for biological detection of electromagnetic fields. *Electro Magnetobiol*, 20(2), 153–75. https://www.researchgate.net/publication/228731145_Sensory_transduction_as_a_proposed_model_for_biological_detection_of_electromagnetic_fields
- Talele G., Vaidhya S., Chowdhary A., Herscu P., Shah R. (2021). Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Feasibility Study, Evaluating the Efficacy of Homeopathic Medicines in the Prevention of COVID-19 in a Quarantined Population. *Homeopathy*, 111:49-56. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34592778/>
- Thomas Y., Schiff M., Belkadi L., Jurgens P., Kahhak L., Benveniste J. (2000). Activation of human neutrophils by electronically transmitted phorbol-myristate acetate. *Med Hypotheses*, 54(1), 33–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10790721/>
- Thompson J.J., Ritenbaugh C. and Nichter M. (2009). Reconsidering the placebo response from a broad anthropological perspective. *Culture, Medicine and Psychiatry*, 33, 112-52. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2730465/>

- Tracey I. (2010). Getting the pain you expect: mechanism of placebo, nocebo and reappraisal effects in humans. *Nature Medicine*, 16, 1277-83. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20948533/>
- Tracey KJ. (2002). The inflammatory reflex. *Nature*, 420(6917), 853-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12490958/>
- Tracey KJ. (2005). Fat meets the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Exp Med*, 202(8), 1017-21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2213208/>
- Tracey KJ. (2007). Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest*, 117(2), 289-96. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17273548/>
- Tracey KJ. (2009) Reflex control of immunity. *Nat Rev Immunol*, 9(6), 418-28. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19461672/>
- Vithoulkas G. (1981). *The Science of Homeopathy*. New York: Grove Press.
- Wager T.D. and Smith E.E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cognitive, Affective Behavioral Neuroscience*, 3, 255-74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15040547/>
- Wager T.D., Reading S. and Jonides J. (2004a). Neuroimaging studies of shifting attention: a meta-analysis. *NeuroImage*, 22, 1679-93. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15275924/>
- Wagner K.J., Willoch F., Kochs E.F. et al. (2001). Dose-dependent regional cerebral blood flow changes during remifentanyl infusion in humans: a positron emission tomography study. *Anesthesiology*, 94, 732-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11388521/>
- White L., Tursky B. and Schwartz G.E. eds (1985). *Placebo: theory, research, and mechanisms*. Guilford, New York. <https://www.worldcat.org/it/title/placebo-theory-research-and-mechanisms/oclc/909079208?referer=di&ht=edition>
- Wiesenfeld K., Moss F. (1995). Stochastic resonance and the benefits of noise: From ice ages to crayfish and SQUIDS. *Nature*, 373(6509), 33-6. <https://www.nature.com/articles/373033a0>
- Wolf FI., Torsello A., Tedesco B., Fasanella S., Boninsegna A., D'Ascenzo M. et al. (2005). 50-Hz extremely low frequency electromagnetic fields enhance cell proliferation and

DNA damage: Possible involvement of a redox mechanism. *Biochim Biophys Acta*, 1743(1–2), 120–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15777847/>