



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI
PADOVA**

Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione

Corso di laurea magistrale in Neuroscienze e Riabilitazione Neuropsicologica

Elaborato finale

EFFETTO PLACEBO IN ETA' PEDIATRICA

Placebo effect in pediatrics

Relatore

Prof. Simone Cutini

Laureando: Giuseppe La Rosa

Matricola: 2086927

Anno Accademico 2023/2024

INDICE

INTRODUZIONE	3
CAPITOLO 1. CIRCUITI NEURALI COINVOLTI NELL'EFFETTO PLACEBO.....	7
1.1 Aspetti generali dell'effetto placebo	7
1.2 Principali paradigmi di ricerca dell'effetto placebo	13
1.2.1 <i>Paradigma a gruppi paralleli</i>	14
1.2.2 <i>Paradigma basato sulla somministrazione aperta o nascosta del farmaco</i>	17
1.2.3 <i>Paradigma della risposta condizionata</i>	17
1.2.4 <i>Paradigma del condizionamento farmacologico</i>	19
1.3 Substrati neurali dell'effetto placebo.....	21
1.3.1 <i>Analgesia indotta da effetto placebo</i>	22
1.3.2 <i>Effetto placebo in altre condizioni cliniche</i>	30
CAPITOLO 2. EFFETTO PLACEBO IN ETA' PEDIATRICA.....	33
2.1 Studi sperimentali su soggetti sani	34
2.1.1 <i>Studi sperimentali sul dolore</i>	34
2.1.2 <i>Studi sperimentali in altre condizioni</i>	38
2.2 Trial clinici.....	45
2.3 Possibili predittori di risposta al placebo in età pediatrica	48
CAPITOLO 3. MECCANISMI NEURALI E PSICOLOGICI DELL'EFFETTO PLACEBO IN ETA' PEDIATRICA	51
3.1 Sviluppo cerebrale	52
3.2 Meccanismi dell'effetto placebo in età pediatrica	56
3.2.1 <i>Suggestionabilità</i>	57
3.2.2 <i>Aspettativa (expectancy)</i>	59
3.2.3 <i>Processi di apprendimento</i>	60
3.2.4 <i>Effetto placebo by proxy</i>	66
3.3 Ricadute applicative per la ricerca in età pediatrica	75
CAPITOLO 4. EFFETTO PLACEBO IN ETA' PEDIATRICA IN VARIE CONDIZIONI CLINICHE.....	79
4.1 Disturbo depressivo	81
4.2 Disturbi del neurosviluppo	88
4.2.1 <i>Disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD)</i>	88

4.2.2 <i>Distubo dello spettro autistico</i>	91
4.3 Tosse	94
4.4 Disturbi gastrointestinali.....	99
CONCLUSIONI	103
BIBLIOGRAFIA	108

INTRODUZIONE

L'effetto placebo è il fenomeno mediante il quale una sostanza o un trattamento inerte, che non ha cioè alcun effetto farmacologico specifico per la condizione trattata, produce un miglioramento nella salute o nel benessere del paziente (Benedetti, 2016). Questo miglioramento è da attribuirsi alla convinzione del paziente che riterrebbe efficace il trattamento, piuttosto che agli effetti della terapia stessa. In altre parole, nel caso in cui un individuo crede di ricevere un trattamento efficace, può sperimentare dei cambiamenti psicofisiologici che hanno ripercussioni positive sul proprio organismo anche se la terapia ricevuta consiste, ad esempio, in una pillola di zucchero o in una soluzione salina. E' possibile inoltre innescare tali processi anche mediante i meccanismi di condizionamento classico, agendo perciò al di fuori della coscienza del soggetto (Wager & Atlas, 2015).

L'effetto placebo è ampiamente studiato sia a scopo di ricerca sia sul piano clinico. Nel primo caso l'obiettivo principale è quello di comprenderne la natura, analizzando il modo in cui esso si realizza ma anche ricercando le cause profonde da cui tale fenomeno ha avuto origine. Nel secondo caso i ricercatori mirano a sfruttare questo effetto sia per la valutazione dell'efficacia dei trattamenti clinici sia come possibile agente terapeutico di per sé (Benedetti, 2016).

Un punto centrale dell'effetto placebo è rappresentato dai numerosi fattori che influenzano la risposta di un individuo a un intervento di questo genere. Riuscire ad individuare i predittori di tale risposta contribuirebbe in modo rilevante alla realizzazione di entrambi i tipi di obiettivi prima citati.

In questo lavoro di tesi mi sono occupato del fattore età. Ad oggi, la ricerca in tal senso risulta ancora limitata, principalmente per via degli aspetti etici legati al reclutamento di partecipanti di età pediatrica. Nonostante ciò, gli studi esistenti sul tema mostrano risultati significativi, che hanno indotto i ricercatori a formulare diverse ipotesi sulla natura dei fenomeni associati al placebo. Poiché il placebo influisce su diversi processi fisiologici del

cervello, è interessante osservare cosa accade nel momento in cui un intervento di questo genere viene somministrato ad una popolazione con specifiche caratteristiche neurologiche e psicologiche come lo sono i bambini e gli adolescenti. Tale ricerca può essere definita analoga a quanto fatto in altre condizioni particolari, in cui lo stato neurologico del paziente viene sperimentalmente manipolato (Krummenacher *et al.*, 2010) oppure risulta alterato per via di patologie quali disturbo di Alzheimer (Benedetti *et al.*, 2005) e disabilità intellettive come il disturbo dello spettro autistico (Curie *et al.*, 2023).

A tale scopo è stata condotta una ricerca su diverse banche dati quali Pubmed, Scopus (Elsevier API) e PsycINFO (Ebsco).

Detto ciò, nel primo capitolo vengono esposte le principali caratteristiche dell'effetto placebo, dal ruolo del contesto psicosociale ai meccanismi alla base del fenomeno, fino ai principali paradigmi di ricerca adottati. A seguire si descrive cosa accade nel cervello di un individuo quando viene sottoposto ad un trattamento placebo, con particolare riguardo all'attivazione del sistema endogeno di modulazione del dolore a seguito della somministrazione di un rimedio inerte. Oltre al dolore, verranno brevemente discusse anche altre condizioni cliniche.

Nel secondo capitolo vengono mostrati diversi studi in cui si evidenzia una significativa risposta al placebo da parte di soggetti di età pediatrica, che risulta mediamente più alta rispetto agli adulti. Tale confronto è stato realizzato sia in modo diretto, mediante il reclutamento di bambini e adulti, sia in modo indiretto, operando un confronto tra dati analoghi. Questi studi possono avere fini prettamente clinici, ossia rivolti a pazienti affetti da qualche patologia, oppure essere formulati allo scopo di indagare l'effetto placebo in bambini sani. Ciò può realizzarsi tramite l'induzione sperimentale di dolore, ma anche testando la possibilità di ricorrere al placebo per il miglioramento della performance, sia fisica che cognitiva.

Il terzo capitolo affronta lo sviluppo cerebrale e le caratteristiche peculiari dell'età pediatrica, da cui si presume dipenda la differente risposta al placebo, sia in termini quantitativi che qualitativi, osservata nel secondo capitolo. Verrà perciò analizzato come i meccanismi legati alle aspettative e all'apprendimento associativo influenzano l'effetto placebo nei bambini. Inoltre elementi quali la suggestionabilità e i membri della famiglia (proxies) rappresentano un fattore importante in questa età e possono influenzare l'esito di un intervento placebo.

Infine, nel quarto capitolo, gli aspetti discussi nei capitoli precedenti verranno ulteriormente analizzati tenendo in considerazione la specifica condizione clinica oggetto di studio. Come è stato osservato con gli adulti, anche con pazienti di età pediatrica si riscontra una significativa risposta al placebo in diverse patologie, alcune delle quali sembrano particolarmente ricettive ad un trattamento placebo per via dei caratteristici tratti neurologici e psicologici di bambini e adolescenti.

CAPITOLO 1

CIRCUITI NEURALI COINVOLTI NELL'EFFETTO PLACEBO

1.1 Aspetti generali dell'effetto placebo

La somministrazione di un farmaco, o più in generale di una terapia medica, non avviene in modo isolato, ma si realizza all'interno di una cornice psicosociale in grado di influire sulla condizione psicofisiologica del paziente e, conseguentemente, sull'esito del trattamento (Benedetti, 2015). L'effetto clinico osservato è perciò il risultato di diverse componenti, di cui una è quella dovuta al principio attivo contenuto nel farmaco, mentre un'altra è da attribuirsi al rituale terapeutico in sé. Da ciò deriva l'esistenza di fenomeni psicobiologici che possono avere ricadute sullo stato di salute anche in mancanza di una sostanza dotata di proprietà curative.

In passato il termine placebo veniva utilizzato per indicare quei rimedi diffusi nella pratica medica riguardanti ad esempio i malati terminali, ai quali veniva somministrata la cosiddetta "pillola di zucchero". Gli studi realizzati negli ultimi anni sui fenomeni associati al placebo hanno permesso di comprendere come la causa determinante gli effetti clinici riscontrati non sia l'agente placebo in sé (ad esempio una pillola placebo), quanto la simulazione di un trattamento attivo (Brody, 2000). L'atto del curare, infatti, include una serie di stimoli sensoriali i quali, elaborati consciamente o inconsciamente, informano il paziente che la terapia è in atto. Questi fattori spaziano dal contesto di cura (la vista del personale sanitario, il contatto con le strumentazioni, l'ambiente ospedaliero e la configurazione della stanza) alla relazione fra medico e paziente (suggestione, rassicurazione e compassione), dalle caratteristiche della terapia (la modalità, il colore, l'odore e la forma dei farmaci) a quelle del paziente e del medico (le convinzioni riguardo al trattamento e alla malattia, la storia personale e i ricordi, l'estrazione sociale e il sesso) (figura 1) (Wager & Atlas, 2015; Di Blasi *et al.*, 2001).

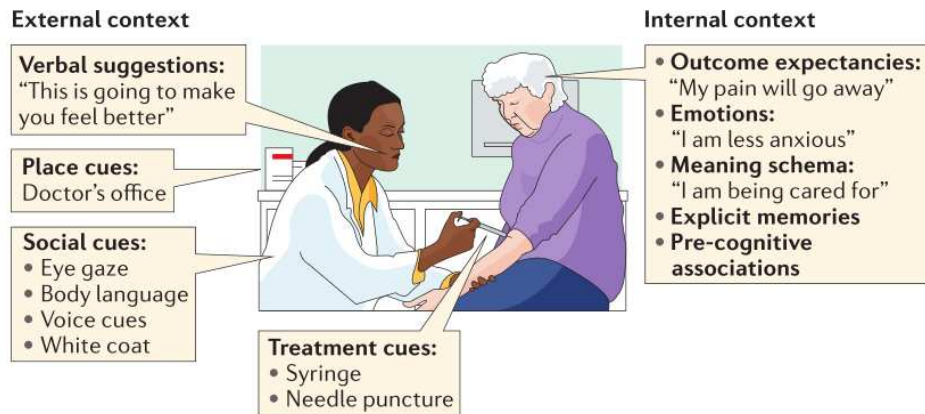


Fig.1. Elementi del contesto relativo ad un trattamento medico. Indipendentemente dal fatto che l'intervento sia basato sulla somministrazione di un farmaco o di un placebo, il setting di una terapia è caratterizzato da una moltitudine di stimoli che, elaborati dal cervello del paziente, possono potenzialmente modulare lo stato di salute del soggetto. In linea generale si individuano: fattori esterni, quali suggestioni verbali, cue sociali provenienti dal medico, cue relativi all'ambiente ospedaliero e cue dovuti al tipo di intervento (pillola, siringa, strumentazione tecnologica); fattori interni, come le convinzioni personali, le emozioni e i ricordi (tratto da Wager & Atlas, 2015).

La particolare condizione psicosociale in cui un individuo riceve un trattamento non necessariamente implica dei benefici; maturare un'aspettativa negativa nei confronti della terapia e/o degli elementi che la caratterizzano (come ad esempio il personale medico) può infatti causare un peggioramento del quadro clinico. Si parla in questo caso del fenomeno noto come effetto nocebo.

L'effetto placebo non è determinato da un solo meccanismo ma ne esistono molti al variare dell'intervento terapeutico e delle condizioni cliniche trattate. In base al modo in cui le informazioni relative alla terapia vengono percepite dal cervello della persona, generalmente si distinguono: meccanismi associati all'aspettativa e all'anticipazione di un beneficio terapeutico, quando gli stimoli sono interpretati in modo conscio; meccanismi di condizionamento, che si realizzano senza che il paziente ne abbia consapevolezza (Benedetti *et al.*, 2003). Ne consegue che esistono diversi effetti placebo, in grado di influenzare sistemi

e apparati diversi e, di riflesso, sono in grado di produrre effetti clinici in soggetti affetti da differenti patologie.

La maggior parte delle ricerche sul placebo si focalizza sulle aspettative, poiché si tratta del fattore principale implicato nella reattività al placebo. Ogni individuo matura delle aspettative nei confronti di un risultato o di una risposta futura. Tale elaborazione cognitiva può provocare dei cambiamenti in diversi processi psichici, ad esempio inducendo la regolazione cognitiva di un comportamento appropriato (Bandura, 1997) o provocando la diminuzione dei pensieri negativi quando ci si aspetta una riduzione del dolore (Stewart-Williams & Podd, 2004). Questi effetti non dipendono in maniera isolata dall'aspettativa, ma sono filtrati da svariati fattori quali la memoria, la motivazione, il significato dell'esperienza di malattia e la speranza (Brody, 2000).

Le aspettative possono avere delle implicazioni sul piano fisiologico ed emotivo (Kirsh, 1999). Esempi in tal senso sono rappresentati dall'ansia e dal dolore.

E' stato osservato che l'aspettativa può modulare i livelli di ansia: nutrire delle speranze di efficacia di un trattamento può attivare i circuiti neuronali implicati nella ricompensa, riducendo l'ansia; diversamente, temere un risultato negativo porta un individuo ad anticipare una possibile minaccia, causando un incremento dell'ansia (Benedetti, 2015). A sua volta, la somministrazione di un placebo manipola le aspettative di un individuo. Ciò spiega i risultati di alcuni studi in cui si è visto che in seguito alla somministrazione del placebo l'ansia diminuiva (Vase *et al.*, 2005; Evans, 1981).

Il dolore si costruisce a partire dalla periferia per arrivare al sistema nervoso centrale (SNC), attraverso processi ascendenti; contemporaneamente, tale esperienza sensoriale in arrivo viene modulata da influenze discendenti. Relativamente a quest'ultimo aspetto ne deriva che molti fattori, inclusi quelli psicologici, sociali e culturali contribuiscono a determinare le caratteristiche del dolore e rendono il sintomo diverso da un paziente all'altro. Come discusso a proposito dell'ansia (Vase *et al.*, 2005), anche nel caso del dolore le

emozioni negative, ad esempio quelle associate alla rabbia (Bruehl *et al.*, 2003) e alla depressione (Bar *et al.*, 2007), possono aggravare la condizione del paziente. Una delle cause di questi effetti potrebbe essere costituita dalla mancanza d'inibizione discendente, la cui modulazione è svolta da numerosi regioni cerebrali, in particolare la corteccia prefrontale (PFC) (Klaunberg *et al.*, 2008). Viceversa, l'attivazione di tale area porta a una riduzione delle emozioni negative, influenzando su quelle strutture direttamente coinvolte nelle esperienze dolorose (Wager *et al.*, 2008). Ancora una volta, un trattamento placebo, agendo a monte (ovvero sulle aspettative dell'individuo), può innescare dei processi fisiologici a cascata che determinano infine un miglioramento dello stato di salute.

Aspettativa, speranza, fiducia, credenze, compassione ed empatia sono funzioni cerebrali superiori intimamente connesse alla relazione medico-paziente, strettamente legata all'effetto placebo (Benedetti, 2010). Tale interazione può essere considerata come un processo in quattro stadi (Benedetti, 2013), in cui il punto di partenza è rappresentato dal "sentirsi malati" (1), condizione che porta l'individuo a cercare sollievo (2), ovvero a mettere in atto un repertorio di comportamenti motivati, la cui funzione è porre fine al disagio. Tale bisogno, non dissimile da quello finalizzato a eliminare la fame o la sete, spinge la persona all'incontro con una figura medica (3), verso la quale vengono riposte speranze e aspettative. A tali sentimenti il guaritore risponde con comportamenti di empatia e compassione e con l'esecuzione dell'atto terapeutico (4) che, come discusso, da solo, può generare una risposta terapeutica, ovvero una risposta placebo in grado di ridurre il disagio.

Studi sperimentali (Kaptchuck *et al.*, 2008) hanno tentato di scomporre l'effetto placebo nelle sue componenti, così da valutare il peso specifico di ciascuna di essa. Pazienti con sindrome dell'intestino irritabile sono stati divisi in tre gruppi: inserimento in lista d'attesa (osservazione (gruppo di controllo)), agopuntura placebo da sola (rituale terapeutico da solo) e agopuntura associata a un'interazione calorosa ed empatica con il personale medico (rituale terapeutico e relazione medico-paziente). Dopo tre settimane i tre gruppi di pazienti

riportavano una riduzione del dolore pari rispettivamente al 28%, 44% e 62%. Tali risultati evidenziano l'importanza della relazione medica e suggeriscono peraltro la possibilità di combinare più fattori per massimizzare l'effetto benefico (Kaptchuck *et al.*, 2008).

Relativamente all'incontro sociale con la figura medica, la comunicazione non verbale può incrementare in modo significativo la risposta al placebo. Le espressioni facciali rappresentano una fonte eccellente d'informazioni e giocano un ruolo determinante nel segnalare le intenzioni sociali da cui le persone estrapolano i significati (Frith & Frith, 1999), contribuendo perciò alla formazione delle aspettative e delle speranze verso il trattamento.

L'altro principale meccanismo implicato nella genesi dell'effetto placebo è rappresentato dal condizionamento, in base al quale uno stimolo neutro (privo della capacità di indurre effetti, come l'odore e il colore di una pillola) ripetutamente associato ad uno stimolo incondizionato (come il principio attivo contenuto in una pillola) diviene uno stimolo condizionato in grado di ridurre il sintomo in modo simile al trattamento attivo. Tale meccanismo può essere adoperato per incrementare l'effetto fisiologico derivante dal placebo, in modo analogo a quanto suggerito da Kaptchuck e colleghi (2008) a proposito della combinazione di più fattori; in altri casi, invece, può rappresentare l'unica modalità in grado di provocare degli effetti significativi. Un esempio è dato dalla secrezione ormonale, la quale in molti casi non può essere influenzata dalle aspettative, a differenza dei meccanismi di apprendimento associativo che sono invece in grado di modificare i livelli ormonali (Stockhorst *et al.*, 2000; Benedetti *et al.*, 2003).

Ne deriva che l'efficacia di un trattamento placebo non dipende solamente dal tipo di meccanismo utilizzato, ma bisogna considerare anche la specifica condizione clinica oggetto di studio. Per tali ragioni, accanto alla classificazione basata sui meccanismi, si ipotizza la possibilità di considerare i tipi di effetto placebo in base alla malattia (Benedetti, 2015). Come verrà discusso successivamente in questo capitolo (relativo al placebo nelle sue generalità) e in modo approfondito nel quarto capitolo (dedicato alla risposta placebo di soggetti di età

pediatrica in varie condizioni cliniche), sono state documentate patologie che si prestano meglio agli interventi placebo rispetto ad altre.

Sulla base di tali presupposti teorici, ne consegue che lo studio dell'effetto placebo può realizzarsi ricorrendo a diversi paradigmi di ricerca. Di seguito verranno discussi i più importanti.

1.2 Principali paradigmi di ricerca dell'effetto placebo

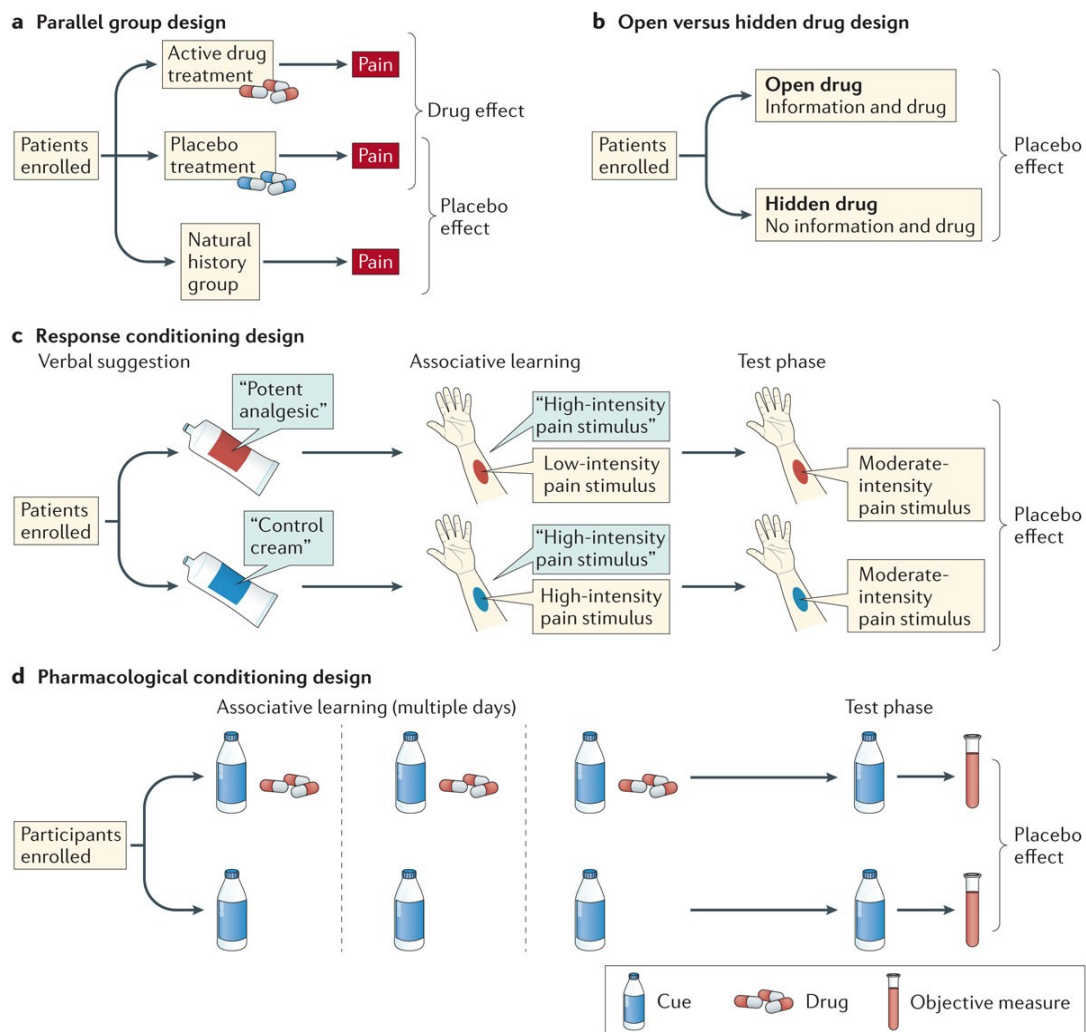


Fig.2. Principali disegni sperimentali adottati per la ricerca sull'effetto placebo. (a) Paradigma a gruppi paralleli, in cui i partecipanti vengono divisi in base alla condizione di trattamento (farmaco, placebo o nessun trattamento). Dal confronto del gruppo placebo con gli altri gruppi, è possibile individuare l'effetto fisiologico dovuto al placebo. (b) Paradigma aperto-nascosto: in una condizione il paziente è consapevole di stare assumendo il trattamento, in un'altra il farmaco viene somministrato di nascosto. Misurando la differenza tra le due condizioni è possibile valutare l'effetto placebo senza utilizzare un rimedio inerte. (c) Una risposta placebo può essere innescata ricorrendo sia alle suggestioni verbali (un'identico rimedio inerte viene dichiarato come farmaco oppure come rimedio neutro), sia al condizionamento (manipolando il grado di dolore sperimentalmente indotto). (d) I meccanismi di apprendimento associativo possono essere sfruttati condizionando il paziente mediante una prima fase in cui assume un trattamento attivo, cui segue una seconda fase basata sulla somministrazione di un placebo dichiarato come farmaco (tratto da Wager & Atlas, 2015).

L'effetto placebo viene individuato ricorrendo a studi sperimentali, come quelli sul dolore indotto, oppure ricavando la componente placebo nei trial clinici placebo-controllati (RCT).

Per ciascuna di queste due modalità sono stati elaborati diversi paradigmi di ricerca (figura 2). Essi differiscono da un lato per il tipo di effetto placebo ricercato, ovvero lo specifico meccanismo che lo ha innescato, dall'altro per la modalità con cui possono essere realizzati (servendosi del solo trattamento placebo, della sola terapia attiva oppure di una combinazione dei due interventi) (Wager & Atlas, 2015).

1.2.1 Paradigma a gruppi paralleli

Un primo disegno per identificare l'effetto placebo prevede la somministrazione del principio attivo in un gruppo di partecipanti e quella del placebo in un secondo gruppo (figura 2a). Si procede, quindi, alla valutazione dei due trattamenti mediante la misurazione dei parametri presi in considerazione da una data ricerca (ad esempio quelli relativi al dolore) e si effettua un confronto tra i due gruppi (Wager & Atlas, 2015).

Per una corretta identificazione del reale effetto placebo, è importante inserire anche un terzo gruppo che non riceve alcun trattamento, il quale funge da condizione di controllo. In tal modo è possibile rimuovere eventuali effetti non correlati al placebo in sé, come la remissione spontanea dei sintomi, la regressione verso la media o la presenza di trattamenti concomitanti (Benedetti, 2015). Da questo punto di vista, gli studi sperimentali possono rappresentare un setting ideale per l'esclusione di tali variabili confondenti. Il fenomeno statistico della regressione verso la media, per esempio, può essere escluso inducendo sperimentalmente il dolore, strategia che permette di controllare l'intensità del sintomo e di evitare le selezioni. Allo stesso modo, la difficoltà di rilevazione di un segnale e gli errori sistematici commessi dal soggetto che si sottopone all'esperimento possono essere eliminati ricorrendo alla misurazione di parametri fisiologici oggettivi.

Il contesto di un trattamento placebo differisce sensibilmente rispetto al contesto di chi non riceve alcuna terapia. Uno studio (Geuter *et al.*, 2017) spiega come il sistema nervoso, nel

suo complesso, si sia evoluto nel tempo per fare inferenze sui comportamenti migliori da adottare in base alle condizioni ambientali. Se da un lato questo adattamento prevede l'uso di conoscenze precedenti che vincolano la percezione, dall'altro avviene ricorrendo all'elaborazione di informazioni contestuali che modulano il giudizio finale. In tal senso, un esempio è rappresentato dalle suggestioni verbali, le quali possono spostare il focus dell'attenzione del soggetto, direzionandolo verso i bisogni e gli obiettivi più importanti in quel momento. Ne deriva che l'intervento terapeutico, incluso quello placebo, attiva un insieme di rappresentazioni rilevanti nella specifica situazione vissuta, ad esempio "sollevio dal dolore", "fiducia", "supporto". Questa mappa di concetti, connessi tra loro, modella le predizioni (aspettative) verso la terapia, influenzando l'attività fisiologica e la selezione delle azioni. Il contesto privo di trattamento attiva un set diverso di rappresentazioni e conduce ad un pattern di attività differenti (figura 3) (Geuter *et al.*, 2017).

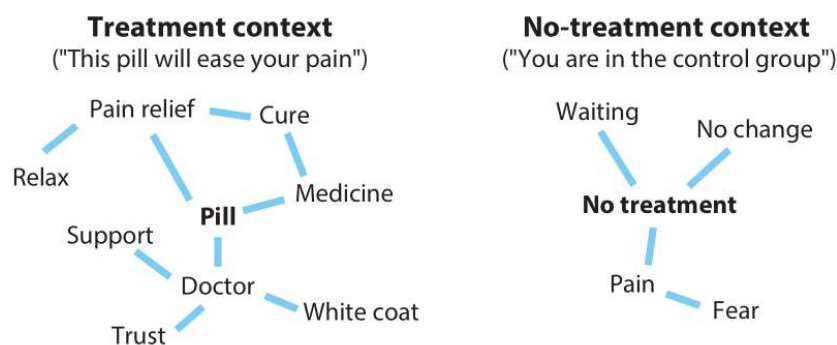


Fig.3. Mappe concettuali relative al contesto di un intervento medico (sinistra) e al contesto in cui il paziente non riceve alcuna terapia (destra). Avere la consapevolezza di ricevere un trattamento richiama alla mente una serie di rappresentazioni positive quali “fiducia”, “cura” e “rilassamento” che influenzano le aspettative verso il medicamento e, conseguentemente, l’esito del trattamento, tramite la modifica dell’attività fisiologica e/o dei comportamenti. Differentemente, quando un paziente si trova in un contesto in cui non viene somministrato nulla, come accade nei gruppi d’attesa che fungono da condizione di controllo, si attiva un set di rappresentazioni qualitativamente diverso (ad esempio “attesa”, “nessun cambiamento” e “dolore”) che determina esiti fisiologici differenti rispetto al gruppo trattato con un farmaco o un placebo (tratto da Geuter *et al.*, 2017).

Sulla base di questi presupposti teorici, sono stati realizzati dei modelli volti a calcolare la probabilità del grado di dolore percepito sulla base delle aspettative e dello stimolo somministrato (Büchel *et al.*, 2014), confrontando le condizioni di controllo, placebo e trattamento attivo: nel gruppo privo di trattamento non vengono generate aspettative, per cui il dolore percepito corrisponde allo stimolo; comunicare ai partecipanti che riceveranno un placebo o un farmaco manipola le loro aspettative, determinando una riduzione del dolore percepito (Pollo *et al.*, 2001) (figura 4).

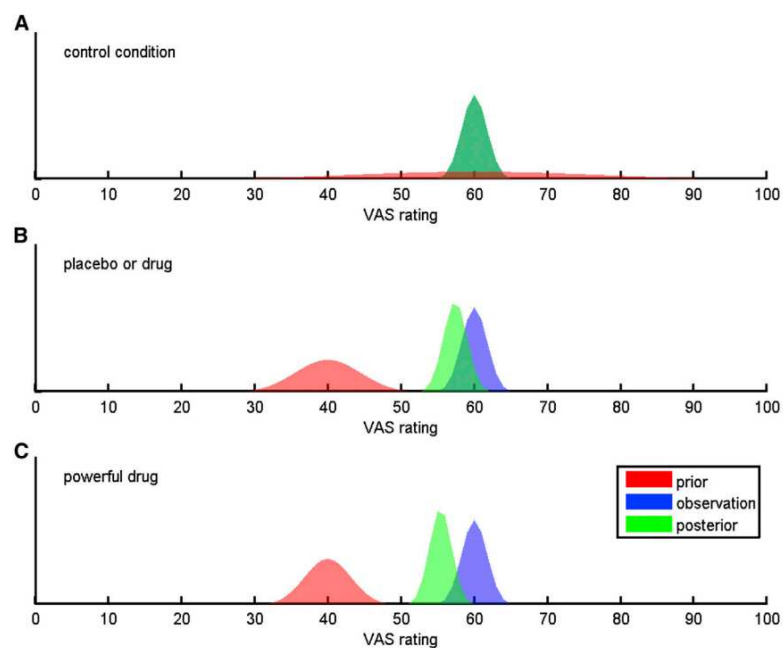


Fig.4. Effetti della manipolazione delle aspettative sull'esito clinico nell'analgesia da placebo, misurata utilizzando la scala analogica visiva del dolore (VAS). Il modello, basato sull'inferenza bayesiana, prende in considerazione tre elementi: lo stimolo (blu), le predizioni/aspettative (rosso) e, in base a questi due fattori, la probabile percezione dello stimolo (verde). (A) Nel gruppo di controllo non vengono generate aspettative e dunque il dolore percepito è identico allo stimolo. (B) I partecipanti ad uno studio cui viene comunicato che riceveranno un farmaco o un placebo generano delle aspettative che influiscono sulle percezione dolorosa, come evidenziato da uno spostamento dell'area verde (lo stimolo percepito) verso gradi minori della scala VAS. (C) La certezza di ricevere un farmaco determina un effetto placebo ancora più forte (tratto da Büchel *et al.*, 2014).

1.2.2 Paradigma basato sulla somministrazione aperta o nascosta del farmaco

Un altro disegno sperimentale consiste nel verificare l'efficacia di un trattamento somministrandolo di nascosto, senza che il paziente ne abbia consapevolezza (condizione "hidden") (figura 2b). In tal modo è possibile eliminare la componente placebo di tipo psicosociale e misurare l'effetto isolato del principio attivo (Colloca *et al.*, 2004). Per fare ciò, i farmaci devono essere somministrati da appositi macchinari tramite i quali somministrare il principio attivo all'insaputa del paziente. In questi casi, l'elemento cruciale è rappresentato dal fatto che i pazienti non sanno di ricevere una terapia e quindi non si aspettano nulla. Al contrario, nella pratica medica comune il farmaco viene somministrato apertamente (condizione "open") cosicché i pazienti si aspettano un beneficio clinico.

Ne consegue che l'iniezione di farmaco effettuata sotto gli occhi del paziente è una terapia attesa, mentre l'iniezione dello stesso farmaco effettuata di nascosto costituisce una terapia non attesa. Calcolando la differenza tra i risultati clinici che seguono la somministrazione attesa e quella non attesa della terapia si ottiene la componente placebo (psicologica), senza ricorrere all'uso di alcun placebo e senza che il paziente debba interrompere la terapia (Colloca *et al.*, 2004; Benedetti *et al.*, 2011).

1.2.3 Paradigma della risposta condizionata

Uno dei disegni sperimentali più comuni, utilizzati per lo studio dei fenomeni associati al placebo in soggetti sani, prevede l'induzione di dolore, cui segue il ricorso ad un rimedio inerte (ad esempio una crema), identico per tutti i partecipanti allo studio, il quale viene presentato in modi diversi: nella struttura più semplice, a un gruppo di partecipanti viene spiegato che si tratta di un analgesico efficace, mentre all'altro gruppo viene detto che si tratta di un prodotto neutro (Wager & Atlas, 2015; Nakamura *et al.*, 2012) (figura 2c).

Oltre alla manipolazione delle aspettative nei confronti del trattamento mediante le suggestioni verbali, è possibile ricorrere anche ai meccanismi inconsci di condizionamento.

Un esempio è rappresentato dalla manipolazione del dolore indotto dagli sperimentatori, la cui intensità nel gruppo placebo viene ridotta da una sessione all'altra in modo da rinforzare le credenze sull'efficacia della crema e l'associazione tra la crema e il sollievo dal dolore (Nakamura *et al.*, 2012).

Affinché esperimenti di questo genere abbiano successo è importante che le suggestioni proposte riescano a manipolare le attribuzioni causali dei partecipanti. Il placebo determina dei benefici solamente quando i pazienti attribuiscono la riduzione del dolore, di cui hanno fatto esperienza durante le sessioni, al placebo stesso (Watson *et al.*, 2009). Riprendendo lo studio precedente (Nakamura *et al.*, 2012), affinché si possano formare delle aspettative positive da parte dei partecipanti, da cui derivano i benefici discussi, è necessario che si realizzi un processo in cui l'integrazione delle loro conoscenze precedenti (ad esempio l'essere a conoscenza che gli effetti provenienti dalle creme analgesiche sono locali) e le informazioni estratte dalla specifica situazione (la mano ad essere stata trattata con la crema è la destra) portino ad una certa convinzione sul trattamento, ovvero che il dolore sarà minore nella mano destra rispetto a quella sinistra grazie alla crema (Montgomery & Kirsch, 1996). A conferma di ciò, negli studi che hanno adoperato le creme inerti come rimedio placebo si continuava a riscontrare l'effetto benefico fintanto che i partecipanti credevano che l'intensità dello stimolo doloroso fosse sempre la stessa (Morton *et al.*, 2009).

In conclusione, non basta esperire una riduzione del sintomo ma è necessario anche che il rimedio placebo venga considerato la causa dei benefici; una discordanza tra la causa (il placebo) e l'effetto (la riduzione del dolore) porti a benefici clinici ridotti (Wager & Atlas, 2015).

1.2.4 Paradigma del condizionamento farmacologico

I meccanismi basati sull'apprendimento associativo possono essere adoperati in un altro modo. Nel disegno della risposta condizionata (paragrafo 1.2.3) ogni partecipante riceve lo stesso trattamento (un placebo) e il condizionamento viene indotto manipolando una variabile (l'intensità del dolore). Nel disegno del condizionamento farmacologico, invece, si ricorre ad una combinazione di farmaco e placebo, somministrati in sequenza. In particolare, il processo prevede una prima fase durante la quale il paziente assume un principio attivo per diversi giorni; in seguito lo sperimentatore somministra un placebo all'apparenza identico al farmaco e dichiarato come tale, sfruttando così i principi derivati dal comportamentismo, che consentono di donare una proprietà specifica ad uno stimolo neutro (il placebo) associandolo ad uno stimolo dotato di quella caratteristica (il farmaco) (figura 2d) (Benedetti *et al.*, 2003). Ancora una volta, per validare gli eventuali benefici riscontrati, è importante ricorrere ad un gruppo di controllo che, diversamente dal gruppo sperimentale, riceve fin da subito il placebo e/o ad un gruppo che non riceve nulla, escludendo così gli effetti della remissione spontanea dei sintomi. In alternativa, è possibile ottenere il medesimo risultato associando delle istruzioni e dei cue particolari al farmaco durante la prima fase per poi, in un secondo momento, valutare l'entità dell'effetto placebo presentando solamente i cue, e confrontando i risultati con un gruppo di partecipanti che invece continua ad assumere il farmaco (Wager & Atlas, 2015).

Un'applicazione di tale paradigma è riportata in una revisione di 22 studi di Colloca e colleghi (2016) che hanno verificato la possibilità di utilizzare il placebo come un surrogato di farmaci antidolorifici. In particolare, due studi (Amanzio & Benedetti, 1999; Benedetti, Pollo & Colloca, 2007) hanno osservato che il placebo dato dopo una somministrazione di morfina incrementava la tolleranza al dolore dei pazienti, mimando perciò gli effetti del farmaco (figura 5).

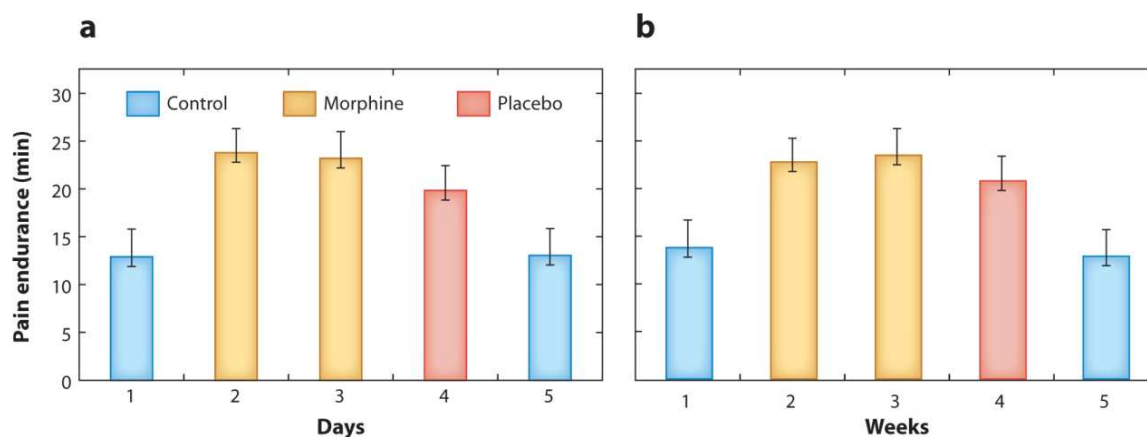


Fig.5. Effetto placebo osservato (in termini di riduzione del dolore) ricorrendo al paradigma basato sul condizionamento, in due archi di tempo differenti (a = giorni; b = settimane). A seguito della rilevazione del dolore senza alcun trattamento, è stato somministrato un analgesico (morfina). Quindi, a partire dal giorno 4 (a) o dalla quarta settimana (b), il paziente assume un placebo credendo che si tratti ancora del farmaco. In entrambi gli studi i risultati mostrano un'efficacia significativa del placebo, presumibilmente per via dell'instaurarsi dei meccanismi di condizionamento, che portano il placebo a mimare gli effetti della morfina (tratto da Colloca, 2019).

A seconda della condizione clinica presa in esame, è possibile che le risposte placebo mediate dal condizionamento superino gli effetti delle suggestioni verbali. In uno studio (Benedetti *et al.*, 2003) condotto su pazienti con malattia di Parkinson è stato inizialmente somministrato il sumatriptan, un agonista del recettore della serotonina (5-HT), in grado di innalzare i livelli nel sangue di ormone della crescita e di ridurre i livelli di cortisolo. A seguito di ripetute iniezioni del farmaco, è stato osservato come iniezioni di soluzione salina siano in grado, da sole, di provocare simili risposte neuroendocrine, nonostante i partecipanti abbiano ricevuto suggestioni verbali volte a provocare effetti opposti, mediante la manipolazione delle aspettative (Benedetti *et al.*, 2003).

1.3 Substrati neurali dell'effetto placebo

Un aspetto centrale nello studio dell'effetto placebo riguarda la misurazione dei parametri relativi alla condizione clinica presa in considerazione. Le misurazioni soggettive sono costituite da sensazioni e/o sintomi che i partecipanti ad uno studio riportano attraverso questionari e interviste (Benedetti, 2015). Le misurazioni oggettive consistono principalmente nella rilevazione dei seguenti parametri: attività cerebrale, utilizzando tecniche di brain imaging quali risonanza magnetica funzionale (fMRI) (Kong *et al.*, 2006), l'elettroencefalografia (EEG) (Watson *et al.*, 2007) e la tomografia a emissione di positroni (PET) (Haour, 2005); parametri fisiologici quali frequenza cardiaca (Pollo *et al.*, 2003) e risposta di conduttanza cutanea (GSR) (Flaten *et al.*, 2003); secrezione ormonale (Stockhorst *et al.*, 2000; Benedetti *et al.*, 2003) e risposta immunitaria (Goebel *et al.*, 2002); prestazione motoria (Goetz *et al.*, 2002).

Alcuni studi hanno rilevato che l'effetto placebo riscontrato con misure soggettive nei trial di piccole dimensioni può essere dovuto ad errori sistematici commessi dal paziente nella fase di valutazione della propria condizione clinica più che a dei veri effetti placebo (Hróbjartsson & Gøtzsche, 2001). Bisogna, inoltre, considerare ulteriori fenomeni che rischiano di invalidare i risultati ottenuti tramite delle scale soggettive di valutazione, ad esempio il desiderio del paziente di compiacere il ricercatore (Sedgwick & Greenwood, 2015).

Ciò non significa però che le risposte placebo di tipo soggettivo vadano scartate a priori. E' stato talvolta osservato che i benefici riscontrati da un miglioramento dei parametri misurati in modo soggettivo, ad esempio tramite scale di valutazione del proprio stato di salute, sono accompagnati da variazioni oggettive dell'attività cerebrale di diverse regioni coinvolte nella patologia oggetto d'esame, quale il dolore (Lui *et al.*, 2010; Kong *et al.*, 2009) e la malattia di Parkinson (Benedetti *et al.*, 2004).

Lo studio dei substrati neurali dell'effetto placebo si rivela perciò centrale sia per la comprensione profonda del fenomeno, sia come metodo sperimentale idoneo a misurare in modo oggettivo i benefici di un placebo e/o a validare quelli soggettivi riportati dai pazienti.

1.3.1 Analgesia indotta da effetto placebo

Il dolore è la condizione placebo maggiormente studiata, sia nelle patologie con sintomi dolorosi, sia inducendo sperimentalmente dolore in soggetti sani. Il motivo risiede nel fatto che si tratta di un'esperienza che si presta ad essere modulata da svariati fattori psicosociali e, conseguentemente, ad interventi basati sul placebo.

L'analgesia indotta da placebo rappresenta un vero e proprio processo psicobiologico, come lo dimostrano i numerosi studi che hanno osservato, da un lato, cambiamenti nell'attività di alcune regioni cerebrali implicate nella formazione e modulazione del dolore (Geuter *et al.*, 2013; Eippert *et al.*, 2009) e dall'altro una variazione dell'attività a livello della colonna dorsale midollare (Eippert *et al.*, 2009).

Come discusso in precedenza, l'esperienza dolorosa è il risultato di due circuiti cerebrali opposti. La rete neurale afferente invia impulsi dolorosi dalla periferia verso il cervello, in particolare dai neuroni nocicettivi situati in tutto il corpo, passando per le corna dorsali del midollo spinale fino alla corteccia prefrontale e la corteccia somatosensoriale primaria (S1) che li elaborano.

La rete neurale efferente compie un percorso inverso, dalla corteccia verso gli organi. L'organismo umano possiede un complesso circuito neuronale di modulazione del dolore, caratterizzato da una serie gerarchica di vie discendenti (elaborazione dall'alto verso il basso) (Geuter *et al.*, 2017). A partire dalla corteccia cerebrale, e in particolare la corteccia prefrontale ventromediale (vmPFC) e la corteccia cingolata anteriore mediale (aMCC), sono state identificate una serie di proiezioni verso regioni subcorticali come l'ipotalamo (HYP), la sostanza grigia periacqueduttale (PAG), l'amigdala (AMY) e il nucleo accumbens (NAc), scendendo giù fino al nucleo del tratto solitario (NTS). A livello del tronco encefalico gli

impulsi giungono a diverse strutture, tra cui il bulbo rostrale ventromediale (RVM) e il locus coeruleus (LC), che formano sinapsi con il midollo spinale, da cui partono gli impulsi dolorosi verso gli organi. La trasmissione nervosa verso la periferia viene modulata da due distinte popolazione di cellule situate in RVM, in grado di incrementare o ridurre il segnale doloroso (figura 6).

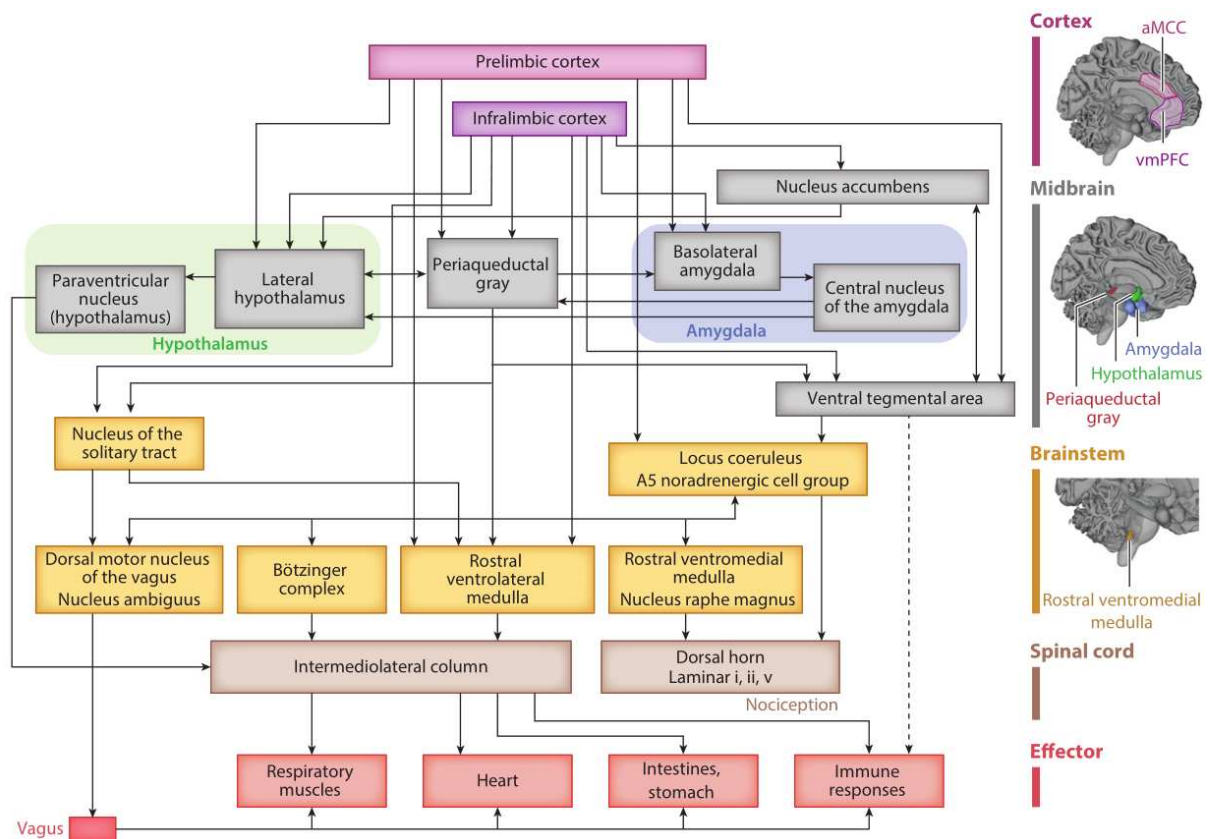


Fig.6. Circuito della modulazione discendente del dolore, dalla corteccia prefrontale fino ai sistemi effettori. I pathway dolorosi afferenti che originano dai neuroni nocicettivi localizzati nelle corna dorsali del midollo spinale sono modulati da un sistema discendente che può ridurre o incrementare il segnale doloroso. Elementi chiave di tale network sono vmPFC e aMCC, che proiettano direttamente o indirettamente verso diverse strutture del mesencefalo (PAG, AMY, NAc e HYP) connesse tra loro in modo bidirezionale. A sua volta, PAG ed altre regioni corticali e sottocorticali inviano input a RVM e LC. Le sinapsi dei neuroni di queste strutture del tronco encefalico sono localizzate nelle corna dorsali del midollo spinale. In particolare, RVM possiede due diverse popolazioni cellulari in grado di modulare in modo opposto i segnali nocicettivi (tratto da Geuter, 2017).

In questo circuito del dolore sono coinvolti diversi neurotrasmettitori e neuromodulatori con azione inibitrice, come gli oppioidi, oppure facilitatrice, come la colecistochinina (CCK). L'effetto basato su un intervento placebo si esplica modulando l'attività di queste ed altre molecole.

Tra quelle ad azioni inibitrice, gli oppioidi endogeni sembrano avere il ruolo più importante. Tali molecole, legandosi ai propri recettori μ , δ e κ , inibiscono la trasmissione nervosa. Il trattamento placebo influenza l'attività di numerose regioni ricche di recettori μ -oppioidi coinvolte in modo centrale nella modulazione del dolore, quali la corteccia orbitofrontale (OFC), la corteccia prefrontale laterale (LPFC), NAc-VS, PAG, AMY, l'insula e ACC (Wager *et al.*, 2007; Petrovic *et al.*, 2002). In altre parole, l'attività degli oppioidi correla con l'entità degli effetti analgesici riferiti dai pazienti. A conferma di tali osservazioni, uno studio (Levine *et al.*, 1978) ha riscontrato che trattando un gruppo di pazienti aventi sintomi dolorosi con naloxone, un antagonista oppioide, l'effetto analgesico dovuto al placebo viene annullato, presumibilmente a causa dell'azione bloccante del naloxone a carico dei recettori oppioidi. L'altro gruppo di partecipanti, trattato con placebo, mostrava invece l'effetto analgesico (Levine *et al.*, 1978).

Nonostante la modulazione del dolore mediante la liberazione degli oppioidi endogeni sia un processo centrale nell'analgesia da placebo, esistono anche altri meccanismi coinvolti nel fenomeno. I due principali meccanismi degli effetti placebo basati sulle aspettative e sull'apprendimento associativo differiscono, infatti, non solo per le caratteristiche funzionali ma, in alcune circostanze, anche per i sottostanti processi neurofisiologici (Geuter *et al.*, 2017). Mentre l'effetto placebo indotto da suggestioni verbali sembra modulare l'attività degli oppioidi endogeni (Eippert *et al.*, 2009; Levine *et al.*, 1978), l'analgesia innescata da condizionamento potrebbe non coinvolgere il sistema oppioide, quanto il sistema dei cannabinoidi. In uno studio concettualmente analogo a quello relativo al sistema oppioide (Levine *et al.*, 1978), Benedetti e colleghi (2011) hanno innescato risposte placebo

analgesiche mediate da sostanze oppioidi e non oppioidi; quindi hanno valutato gli effetti del rimonabant, un antagonista del recettore per i cannabinoidi. Il rimonabant, diversamente dal naloxone, non interviene sull'analgesia da placebo indotta dagli oppioidi dopo preconditionamento con morfina, mentre è efficace nel bloccare del tutto l'analgesia da placebo associata al condizionamento con sostanze non oppioidi come il ketorolac, un farmaco antiinfiammatorio non steroideo (FANS) (Benedetti *et al.*, 2011).

Oltre agli oppioidi e agli cannabinoidi, si ipotizza che anche il sistema dopaminergico della ricompensa possa essere implicato nell'analgesia da placebo. Uno studio (Scott *et al.*, 2007) è ricorso a PET e fMRI per valutare la correlazione fra capacità di rispondere al placebo e alla ricompensa monetaria mediante un paradigma basato sulla somministrazione sperimentale di dolore in soggetti sani. I risultati mostrano che il grado di risposta al placebo correla con l'attivazione della dopamina nel nucleo accumbens (NAc), un'area del cervello implicata nei meccanismi della ricompensa. Pertanto nella capacità di rispondere al placebo sembra implicata anche l'efficienza del sistema della ricompensa e del desiderio, lasciando presupporre che l'analisi di questo sistema, così come di quello oppioide (Scott *et al.*, 2008), possa aiutare a comprendere meglio la variabilità individuale alle terapie placebo, che determina l'esistenza di soggetti placebo responder e placebo non responder (Wager & Atlas, 2015).

Inoltre questi studi (Scott *et al.*, 2007, 2008) hanno osservato che le risposte nocebo si manifestavano in concomitanza di una disattivazione del rilascio di oppioidi e di dopamina, ovvero tali effetti nocivi erano associati ad un'attività opposta di queste molecole rispetto a quella rilevata con l'effetto placebo.

Esistono dunque numerosi neuromediatori e pathway cerebrali associati al placebo che possono ridurre il dolore e, di riflesso, diverse modalità sperimentali per giungere a tale risultato. Studi realizzati con PET e fMRI (Wager & Atlas, 2015) hanno permesso di comprendere meglio questi meccanismi nervosi.

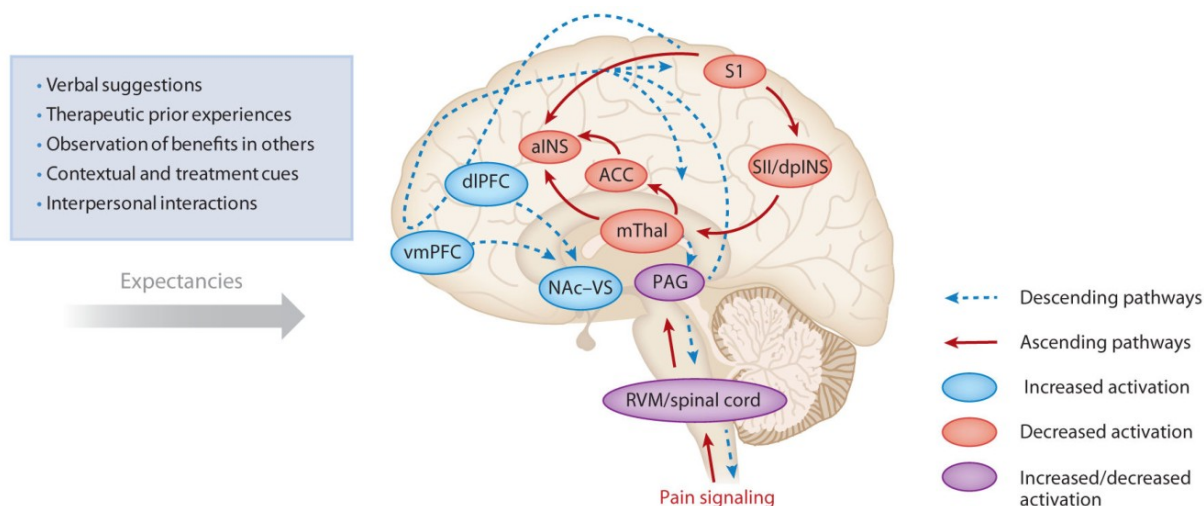


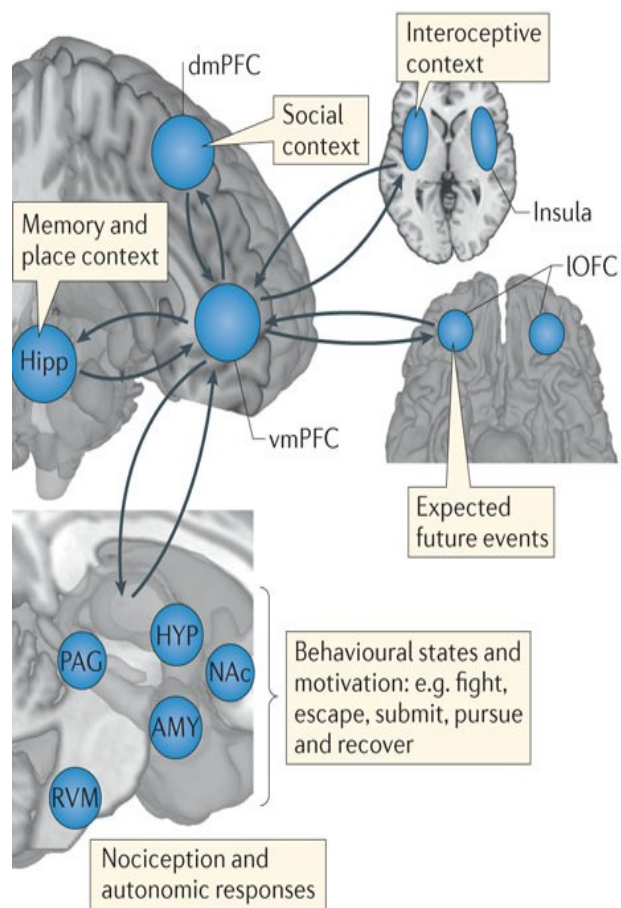
Fig.7. Neuroanatomia funzionale dell'analgesia indotta da placebo. Le aspettative, influenzate dal trattamento placebo, composto da diversi fattori quali suggestioni verbali e cue contestuali, innescano una serie di cambiamenti psicobiologici a livello cerebrale. L'effetto placebo determina il rilascio di neuropeptidi come gli oppioidi endogeni, determinando una riduzione del dolore. L'intervento placebo, in particolare, da un lato riduce l'attività delle regioni cerebrali coinvolte nella trasmissione del segnale doloroso (midollo spinale, bulbo rostrale ventromediale (RVM), sostanza grigia periacqueduttale (PAG), nuclei mediale del talamo (mThal), corteccia cingolata anteriore (ACC), corteccia somatosensoriale secondaria e porzione dorsale dell'insula posteriore (S2-dpINS) e insula anteriore (aINS)); dall'altro stimola le aree che fanno parte del circuito della modulazione discendente del dolore (corteccia prefrontale ventromediale (vmPFC), corteccia prefrontale dorsolaterale (dlPFC), nucleo accumbens-striato ventrale (NAc-VS), PAG, RVM e midollo spinale) (tratto da Colloca, 2019).

I meccanismi psicologici come le suggestioni verbali e i fenomeni di condizionamento contribuiscono alla formazione di aspettative, le quali possono innescare dei cambiamenti psicobiologici con esiti analgesici, grazie al rilascio in certe regioni di neuropeptidi quali oppioidi ed endocannabinoidi. Il primo tipo di cambiamento indotto dal placebo consiste in una ridotta risposta al dolore da parte delle regioni cerebrali coinvolte nella trasmissione degli stimoli nocicettivi. Studi di neuroimmagine svolti con PET e fMRI (Wager & Atlas, 2015) hanno osservato che tali aree sono l'insula anteriore (aINS), l'area somatosensoriale primaria (S1), la corteccia somatosensoriale secondaria e la porzione dorsale dell'insula posteriore (S2-dpINS), i nuclei mediali del talamo (mThal), dACC, PAG, RVM e il midollo spinale (figura 7, in rosso) (Colloca, 2019).

Il secondo tipo di cambiamento influisce sui circuiti di modulazione endogena del dolore (Geuter, 2017), in particolare vmPFC, la corteccia prefrontale dorsolaterale (dlPFC) e la corteccia orbitofrontale laterale (IOFC), scendendo fino al nucleo accumbens-striato ventrale (NAc-VS), PAG, RVM e il midollo spinale (figura 7, in blu) (Colloca, 2019).

La regolazione fine a livello cerebrale, in cui l'effetto placebo provoca l'incremento dell'attività di certe regioni e la riduzione di altre aiuta a comprendere il legame che intercorre tra i substrati neurali e i meccanismi psicologici associati all'effetto placebo. VmPFC è una regione caratterizzata da numerosi proiezioni verso altre strutture, ognuna specializzata nell'elaborazione di determinate funzioni psichiche, quali dmPFC (inferenze sulle informazioni sociali), insula (valutazione interocettiva del proprio stato corporeo), ippocampo (ricordi autobiografici e informazioni sul contesto del luogo) e IOFC (aspettative). Tali processi vengono integrati in vmPFC, a sua volta connessa ai centri sottocorticali come AMY, ipotalamo (HYP) e NAc (emozioni, comportamenti e motivazione) e alle regioni del tronco cerebrale come RVM (nocicezione e risposte autonome) (figura 8) (Wager & Atlas, 2015).

Fig.8. Schema dell'elaborazione degli stimoli da cui deriva l'interpretazione degli eventi nel contesto di un trattamento clinico. Le suggestioni verbali e le credenze possedute da un individuo modellano le aspettative sull'esito clinico e la valutazione del trattamento e dei sintomi e richiamano i ricordi di esperienze passate. Queste ed altre informazioni sono elaborate in varie regioni cerebrali, quali HYP (ricordi e informazioni contestuali), insula (percezione interocettiva dello stato corporeo), IOFC (aspettative) e dmPFC (inferenze di natura sociale). Tali dati sono integrati a livello di vmPFC ed altre aree prefrontali, connesse a loro volta a strutture sottocorticali come AMY, PAG e NAc (comportamenti e motivazione) e del tronco cerebrale come RVM (segnali nocicettivi e risposte autonome) (tratto da Wager & Atlas, 2015).



Ne risulta che le aspettative positive nei confronti di una terapia, elaborate in IOFC, stimolano una maggiore attività di vmPFC, attivando di conseguenza i network associati, come ad esempio quelli relativi all'asse PAG-RVM-midollo spinale (modulazione discendente del dolore) e NAc-VS (sistema della ricompensa) (Wager & Atlas, 2015).

Ciò spiegherebbe anche i risultati osservati in alcuni studi in cui una combinazione di più meccanismi in grado di innescare l'effetto placebo ha determinato benefici maggiori (Carlino *et al.*, 2015; Colloca *et al.*, 2008; Kaptchuck *et al.*, 2008). Ad esempio, nei disegni sperimentali basati sull'apprendimento associativo, la somministrazione di istruzioni verbali può favorire il processo di attribuzione degli effetti terapeutici alla terapia stessa, potenziando la risposta dopaminergica innescata dal condizionamento. Ancora una volta, ciò determina

una maggiore attivazione di vmPFC e delle regioni coinvolte nella riduzione del dolore (Wager & Atlas, 2015).

Nonostante i risultati ottenuti, la comprensione profonda dell'analgesia da placebo e degli altri fenomeni associati al placebo richiede ulteriori approfondimenti. Considerato che molte delle aree cerebrali implicate nella formazione del dolore non si occupano unicamente di informazioni nocicettive ma sono coinvolte anche nell'elaborazione di processi mentali di tipo cognitivo ed affettivo, ad oggi non è chiaro se e in che misura la riduzione del dolore è influenzata da altri processi mentali. Molte delle molecole necessarie per l'analgesia da placebo svolgono un ruolo anche nelle risposte di tipo affettivo (Buhle *et al.*, 2013) e nei comportamenti motivati (Wright *et al.*, 2011). Un esempio è rappresentato dall'amigdala (AMY), una struttura appartenente al sistema limbico fondamentale nell'elaborazione delle reazioni di paura a seguito di potenziali pericoli e, più in generale, delle emozioni (Johansen *et al.*, 2010). L'analisi svolta con PET ha svelato come gli interventi placebo, stimolando il rilascio di oppioidi endogeni, possano modificare l'interpretazione dato all'evento minaccioso, riducendo così il grado di paura e di ansia, con ricadute positive sul grado di dolore percepito.

Il raggio d'azione di un trattamento placebo si estende anche al dominio della motivazione, e in particolare agli aspetti motivazionali associati al dolore. Baliki e colleghi (2012) hanno osservato come la connettività funzionale tra vmPFC e Nac-VS, regione in cui la liberazione di dopamina è associata al sistema della ricompensa (Berridge *et al.*, 1998) predice l'andamento del dolore cronico alla schiena dopo un anno, suggerendo come questo circuito influisca sull'impegno nel condurre comportamenti autoregolatori allo scopo di ridurre i sintomi dolorosi.

La modulazione del dolore potrebbe perciò essere considerata parte di un complesso di meccanismi più ampio che si occupa della regolazione di svariati processi mentali.

1.3.2 Effetto placebo in altre condizioni cliniche

Sebbene il dolore sia la condizione clinica più studiata per l'effetto placebo, esiste una vasta letteratura in merito ad altre patologie. Dato il grande numero di regioni cerebrali coinvolte a seguito della somministrazione di un placebo, è stato ipotizzato che ciò potesse determinare dei miglioramenti clinici nei pazienti affetti da disturbi anche molto diversi tra loro (Wager & Atlas, 2015; Benedetti, 2015). Dopo il dolore, tre aree in cui sono state osservate ripetute evidenze scientifiche sono quelle relative ai disturbi mentali, ai disturbi del sistema nervoso e alle emozioni.

Nel campo dei disturbi mentali, e in particolare dei disturbi depressivi, è noto l'alto tasso di risposta nei gruppi trattati con placebo (Walsh *et al.*, 2002; Andrews, 2001). L'ipotesi è che il placebo e gli antidepressivi influenzino regioni simili del cervello. Mayberg e colleghi (2002) hanno osservato che il trattamento placebo sembra in grado di ridurre il metabolismo glucidico nella parte subgenuale di ACC, tipicamente elevato nei pazienti depressi. Relativamente all'ansia, studi svolti con il paradigma aperto-nascosto (paragrafo 1.2.2) osservano una minore efficacia dei farmaci ansiolitici se questi vengono somministrati di nascosto (Benedetti *et al.*, 2003). Inoltre, si è scoperto che sia nel disturbo d'ansia che nel dolore il trattamento placebo riduce l'attività di AMY e dell'insula, mentre aumenta l'attività della corteccia cingolata subgenuale (sACC), una porzione implicata nell'elaborazione cognitiva di informazioni di tipo emotivo e nella regolazione del tono dell'umore (Zhang *et al.*, 2011), suggerendo come le aspettative indotte dal placebo possano innescare gli stessi meccanismi in patologie differenti.

Tra le patologie del sistema nervoso una condizione clinica in cui sono state riscontrate forti evidenze neurobiologiche a seguito di un intervento con placebo è la malattia di Parkinson, caratterizzata da una carenza di dopamina striatale (Schmidt *et al.*, 2014). Si è osservato che una terapia placebo stimola i neuroni soppressi dalla malattia a rilasciare maggiori quantità di questo neurotrasmettitore nello striato (de la Fuente-Fernandez *et al.*,

2001), determinando dei miglioramenti comportamentali (la capacità di associare una ricompensa ad un'azione) e nelle prestazioni motorie; in particolare è stata riscontrata un'oggettiva riduzione della rigidità muscolare e della frequenza di scarica dei neuroni del nucleo subtalamico, implicato nel tremore caratteristico della malattia (Benedetti *et al.*, 2004).

E' stata ipotizzata la possibilità di ricorrere ad un placebo per manipolare le emozioni, influenzando il modo in cui i partecipanti percepiscono determinati stimoli (paurosi, sgradevoli) (Petrovic *et al.*, 2005). Diversi studi hanno effettivamente riscontrato come ciò sia possibile, ad esempio mediante spray nasale placebo (Ellingsen *et al.*, 2013) e pillola antinausea placebo (Schienle *et al.*, 2013). Tali studi hanno inoltre osservato che il placebo induceva la modulazione di regioni implicate anche nell'analgesia da placebo, come IOFC e dACC (Petrovic *et al.*, 2005).

L'effetto placebo è stato testato in moltissime altre aree, nelle quali si sono osservati dei risultati che necessitano di ulteriori approfondimenti; tra queste, il sistema cardiovascolare (Pollo *et al.*, 2003), il sistema respiratorio (Robinson *et al.*, 2001), la risposta immunitaria (Goebel *et al.*, 2002), i disturbi gastrointestinali (Musial *et al.*, 2007) e la tosse (Eccles, 2020).

In generale, la quasi totalità dei domini in cui sono stati osservati degli effetti significativi dovuti al placebo risente di numerose variabili tra cui l'età, oggetto di studio di questa tesi.

CAPITOLO 2

EFFETTO PLACEBO IN ETA' PEDIATRICA

Nonostante l'interesse per l'effetto placebo sia in continua crescita, la ricerca dedicata a questo fenomeno in bambini e adolescenti resta ancora limitata (Weimer *et al.*, 2013; Louhiala, 2020). Una delle ragioni di ciò è da attribuirsi ai regolamenti etici e legali per l'inclusione dei bambini in trial clinici e nelle ricerche sperimentali sul placebo, che stabiliscono dei limiti e delle restrizioni in ottemperanza ai principi di integrità, diritto all'autodeterminazione, privacy e riservatezza delle informazioni personali dei partecipanti ad una ricerca (Yan & Munir, 2004). Va inoltre considerata la delicatezza di alcuni aspetti legati alla ricerca sul placebo e i trial che prevedono un gruppo placebo, quali la sottoscrizione del consenso informato da parte di un tutore del minore, l'età minima ritenuta idonea per la partecipazione ad una ricerca e la modalità tramite la quale comunicare i contenuti della ricerca affinché, ad esempio, il partecipante comprenda la possibilità di essere assegnato al gruppo cui verrà somministrato il trattamento attivo o il gruppo che assumerà una terapia inerte (Weimer *et al.*, 2013).

A fronte di queste considerazioni, gli studi fin qui condotti offrono interessanti spunti di riflessione. Numerose revisioni sistematiche e meta-analisi condotte suggeriscono in modo evidente che globalmente ci sia una significativa risposta al placebo da parte di bambini e adolescenti, riscontrata sia in ricerche sperimentali su soggetti sani, sia nei trial clinici relativi a diverse condizioni cliniche, quali disturbo da deficit di attenzione e iperattività, autismo, depressione, epilessia, disturbi gastrointestinali, emicrania, sindrome da fatica cronica, asma, dermatiti atopiche e tosse (Simmons *et al.*, 2014; Paul *et al.*, 2014; Weimer *et al.*, 2013; Louhiala, 2020). Tale risposta al placebo spesso risulta maggiore rispetto a quella osservata nella popolazione adulta (Weimer *et al.*, 2013).

2.1 Studi sperimentali su soggetti sani

2.1.1 Studi sperimentali sul dolore

Relativamente alle ricerche sperimentali su soggetti sani, molte di esse si basano sull'induzione di dolore, allo scopo di verificare la possibilità di indurre analgesia mediante un intervento placebo.

Uno di questi studi è stato condotto su soggetti sani di età compresa tra i 6 e i 9 anni (Krummenacher *et al.*, 2014). L'esperimento è stato realizzato mediante la somministrazione di uno stimolo doloroso caldo su entrambi gli avambracci. Il trattamento placebo è costituito dalla manipolazione delle aspettative e si realizza con l'applicazione sull'avambraccio di una lozione blu, presentata verbalmente in due modi diversi: ai partecipanti casualmente assegnati al gruppo placebo è stato spiegato con una metafora che si trattava di un rimedio efficace che aiuta a sentire meno dolore, mentre al gruppo di controllo è stato detto che la lozione fosse unicamente un mezzo per facilitare la misurazione del dolore. In entrambe le condizioni (placebo e controllo) i bambini sono stati ulteriormente divisi per genere e sulla base dei punteggi ottenuti al Magical Thinking Questionnaire (MTQ), un questionario utile a rilevare il grado di pensiero magico di ciascun partecipante (Bolton *et al.*, 2002). Il pensiero magico può essere definito come la convinzione che sia possibile provocare qualcosa semplicemente pensandoci o desiderandolo (Krummenacher *et al.*, 2014). Ciò ha determinato un gruppo con accentuato pensiero magico e un gruppo con ridotto pensiero magico, per un totale di 8 gruppi definiti sulla base di tre variabili: gruppo (placebo vs. Controllo), genere e pensiero magico (alto vs. basso) (figura 9).

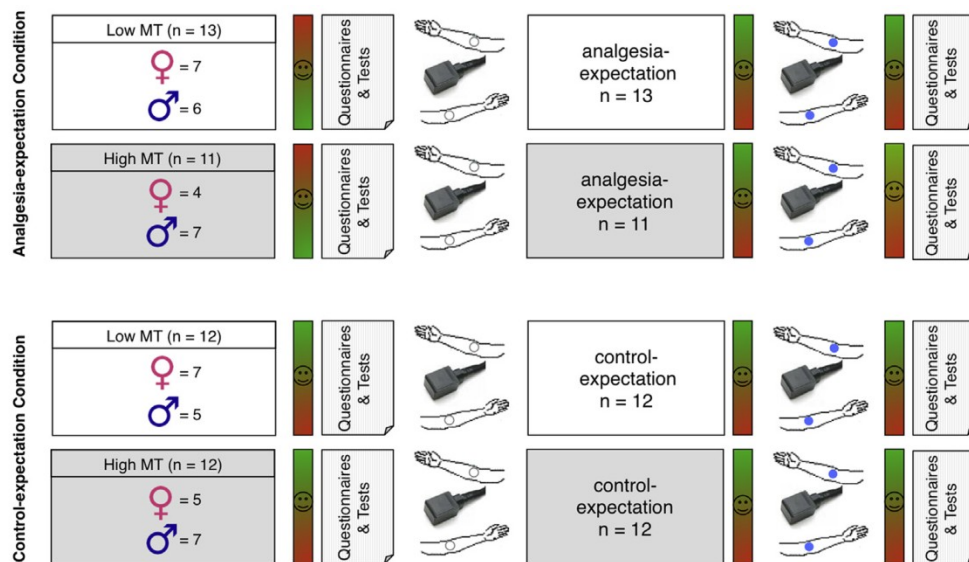


Fig.9. Paradigma di ricerca adottato. I partecipanti, divisi per genere e in alto o basso pensiero magico, sono stati casualmente assegnati al gruppo placebo o al gruppo di controllo, per un totale di 8 gruppi. La soglia massima al dolore, la tolleranza al dolore e il malessere associato al dolore sono state misurate tramite dei questionari su entrambi gli avambracci, in entrambe le prove (prima e dopo l'applicazione della crema) (tratto da Krummenacher *et al.*, 2014).

I partecipanti allo studio sono stati sottoposti allo stimolo doloroso due volte, prima e dopo l'applicazione della lozione. Per verificare gli effetti della lozione sulla percezione del dolore, entrambe le stimolazioni sono state realizzate con delle procedure volte a misurare due parametri: la soglia massima di calore che si è in grado di raggiungere prima che lo stimolo da caldo diventi doloroso, incrementando lo stimolo di un 1°C alla volta, e la tolleranza al dolore, determinata sulla base della quantità di tempo entro il quale i partecipanti riuscivano a sopportare lo stimolo senza che questo risultasse particolarmente spiacevole o doloroso. Inoltre, al termine di ciascuna prova, sono state somministrate le scale Faces Pain Scaled-Revised e Facial Affective Scale per misurare rispettivamente l'intensità massima del dolore (in termini di soglia e tolleranza temporale) e il malessere associato al dolore.

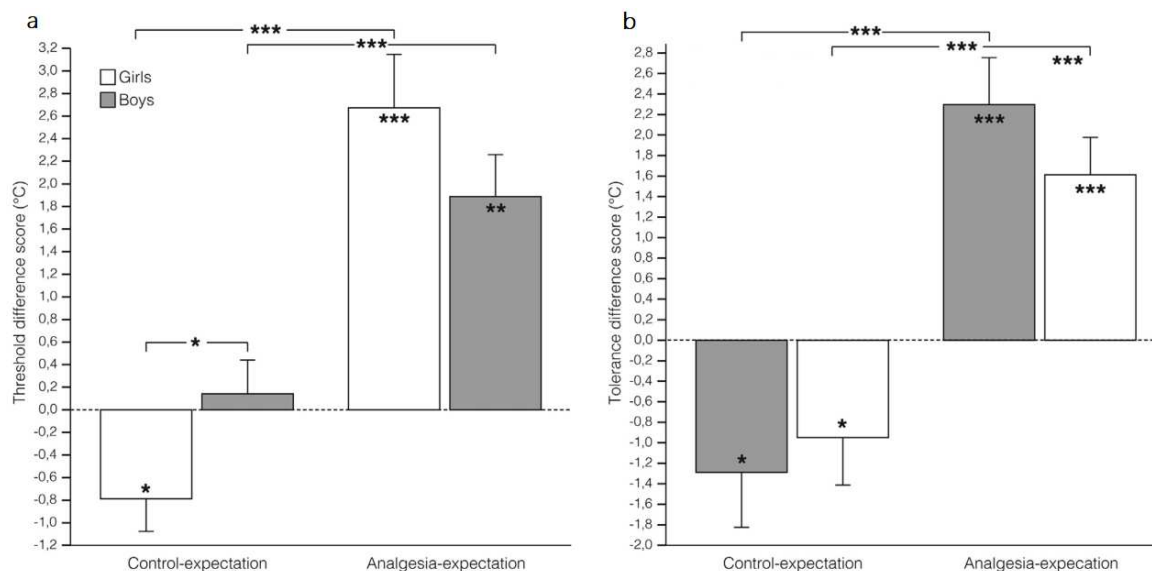


Fig.10. Differenza di punteggi pre post trattamento relativi alla soglia di dolore (a) e alla tolleranza al dolore (b), nelle due condizioni (placebo e controllo), sia nei maschi che nelle femmine. Rispetto alla condizione di controllo, il trattamento placebo ha incrementato in maniera significativa sia la soglia di dolore (a) sia la tolleranza al dolore (b), nel genere maschile e femminile (tratto da Krummenacher *et al.*, 2014).

I risultati mostrano come sia nei maschi che nelle femmine facenti parte del gruppo cui è stata applicata la lozione placebo la soglia del dolore si sia significativamente incrementata rispetto al gruppo di controllo (figura 10a). Analoghi risultati si sono osservati per ciò che riguarda la tolleranza al dolore (figura 10b).

L'influenza del pensiero magico sull'analgesia da placebo, contrariamente ai risultati osservati in altri studi (Klemenz *et al.*, 2009), non risulta verificata, suggerendo invece una possibile correlazione nei maschi tra il pensiero magico e la tolleranza al dolore.

Krummenacher e colleghi (2014) osservano inoltre come il grado di efficacia del placebo basato sull'aspettativa nei bambini sembra effettivamente essere maggiore rispetto agli adulti. Uno studio analogo condotto su soggetti adulti ha mostrato una significativa efficacia del placebo (Krummenacher *et al.*, 2010); confrontando i punteggi tra i gruppi sperimentali dei due studi si evidenzia che i punteggi relativi alla soglia del dolore e alla tolleranza al dolore sono rispettivamente 3.6 e 5.6 volte più elevati nei bambini rispetto agli adulti.

Ricerche analoghe a quella di Krummenacher e colleghi (2014) hanno osservato un'efficacia significativa dell'intervento placebo anche nei bambini (Wrobel *et al.*, 2015; Gniß *et al.*, 2020). Questi studi hanno indagato in modo diretto l'esistenza di una correlazione tra risposta al placebo ed età e, come vedremo nel prossimo capitolo, i possibili meccanismi sottostanti all'effetto placebo in età pediatrica. Per verificare gli effetti dell'età, i due studi hanno reclutato sia bambini (complessivamente di età compresa tra 6 e 17 anni) sia adulti (19-40 anni), sottoponendoli ad un esperimento concettualmente simile a quello discusso in precedenza (Krummenacher *et al.*, 2014). Dal confronto diretto tra i punteggi delle due popolazioni, l'effetto analgesico nei bambini derivante dal trattamento placebo è risultato simile o marginalmente superiore rispetto a quello riscontrato negli adulti (figure 11a e 11b).

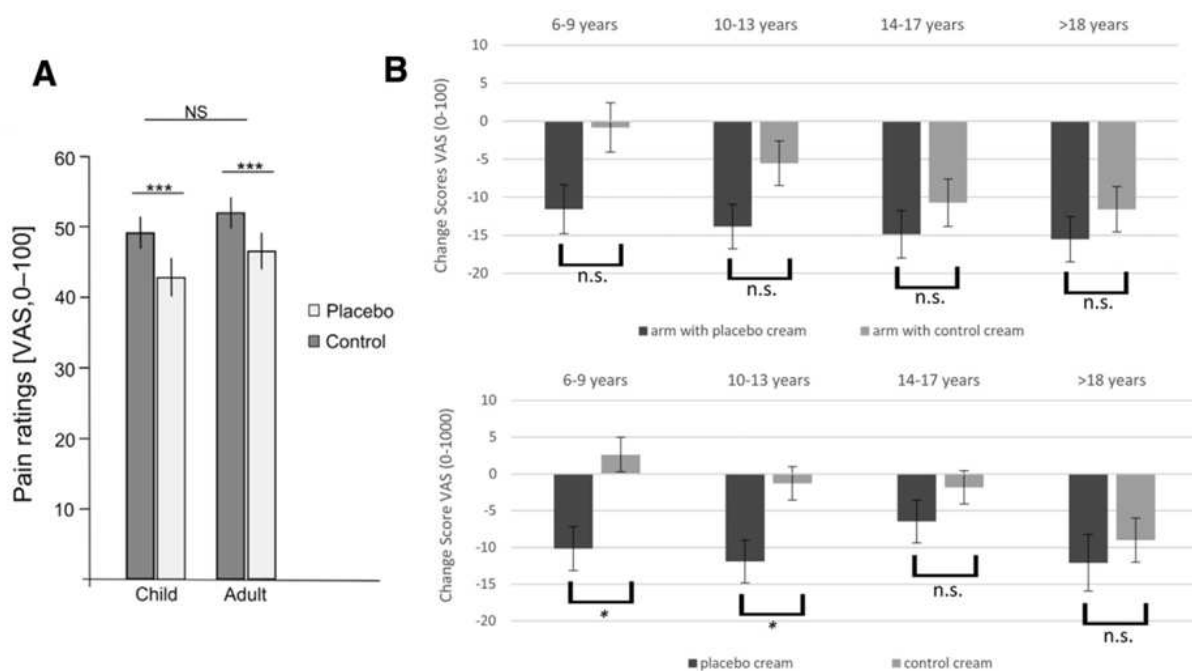


Fig.11. Confronto diretto tra gli effetti analgesici derivanti dall'intervento placebo in bambini e adulti, misurati tramite una scala del dolore (visual analogue scale (VAS)). In entrambi gli studi, sia nei bambini sia negli adulti, si osserva un significativo effetto placebo, che nei bambini risulta essere simile o di poco superiore a quello riscontrato negli adulti. (a) Punteggi del dolore misurati nelle due condizioni (placebo e controllo) sia nei bambini che negli adulti (tratto da Wrobel *et al.*, 2015); (b) Punteggi misurati nelle due condizioni (placebo e controllo) nelle varie fasce d'età. Sopra, paradigma basato sull'aspettativa; sotto, paradigma basato sul condizionamento (tratto da Gniß *et al.*, 2020).

Lo studio di Gniß ha riscontrato un effetto netto dovuto al placebo significativamente maggiore nei bambini di 6-13 anni rispetto agli adolescenti e gli adulti, in entrambi i paradigmi sperimentali adottati (condizionamento e aspettative) (figura 11b).

L'ipoalgesia indotta da placebo produce dei cambiamenti non solo nella percezione esplicita del dolore ma anche nelle risposte del sistema nervoso periferico (Meissner *et al.*, 2011). Gniß e colleghi (2020), in aggiunta alle misurazioni soggettive del dolore, hanno valutato gli effetti del placebo anche con misure oggettive di tipo psicofisiologico. In entrambi i paradigmi, nei bambini più piccoli (6-9 anni) è stata riscontrata una maggiore accelerazione cardiaca in senso assoluto ed una più alta risposta di conduttanza cutanea. Tale pattern di risposte autonome tipicamente si osserva in esperimenti basati sul dolore e suggerisce una risposta di difesa maggiore da parte di questi partecipanti (Gniß *et al.*, 2020).

Relativamente al paradigma basato sul condizionamento, nel gruppo placebo è stata inoltre registrata una decelerazione cardiaca maggiore rispetto al gruppo di controllo. In risposta ad uno stimolo condizionato, un'iniziale decelerazione cardiaca viene interpretata come una risposta di orientamento, che tende ad essere maggiore con stimoli condizionati dolorosi. In questo studio, l'ipotesi è che lo stimolo doloroso applicato al gruppo placebo potrebbe aver determinato una maggiore risposta di orientamento per via dell'aspettativa di sollievo dal dolore, mancante nel gruppo di controllo (Gniß *et al.*, 2020).

2.1.2 Studi sperimentali in altre condizioni

L'effetto placebo di per sé è stato studiato anche in condizioni differenti dal dolore.

Diversi studi hanno indagato la possibilità di regolare le emozioni mediante un intervento placebo. Il paradigma sperimentale, in linea generale, consiste nella somministrazione di immagini neutrali e di immagini volte ad elicitare emozioni (paura, disgusto), una volta con un trattamento placebo (pillola, sciroppo), presentato come un rimedio capace di ridurre i sintomi legati all'emozione, ed una volta senza tale prodotto.

Come nello studio di Gniß, anche in molte di queste ricerche gli effetti del placebo sono stati osservati ricorrendo a misure maggiormente oggettive. Due studi di questo genere, condotti su soggetti adulti sani (Schienle *et al.*, 2014; Zhang & Luo, 2009), hanno misurato i cambiamenti pre post trattamento rispettivamente mediante l'utilizzo di risonanza magnetica funzionale (fMRI) ed elettroencefalografia (EEG). In entrambi gli studi il placebo ha provocato una forte riduzione del disgusto esperito: nello studio condotto con fMRI durante l'esposizione ad immagini disgustose si è osservata una riduzione dell'attivazione dell'insula ed un aumento della connettività tra amigdala e corteccia prefrontale dorsomediale (dmPFC) (Schienle *et al.*, 2014); nello studio eseguito con EEG è stato registrato un incremento dell'ampiezza di N200 e un decremento dell'ampiezza di P200, due potenziali evento-correlati (ERP) associati rispettivamente a maggiori aspettative positive e controllo cognitivo di tipo inibitorio (N200), e ad un'aumentata attenzione verso stimoli dolorosi o immagini negative (P200) (Zhang e Luo, 2009). Tali dati sono corroborati dai cambiamenti osservati a livello comportamentale, i quali sono stati riscontrati testando il grado di spiacevolezza dei partecipanti alla vista delle immagini che richiamano emozioni negative, misurato su una scala da 0 a 100. Zhang e colleghi (2009) hanno effettivamente riscontrato che tali punteggi sono significativamente più bassi nella condizione placebo rispetto ai controlli. I risultati raccolti in questi studi suggeriscono perciò l'attivazione, tramite placebo, di meccanismi neurali volti alla regolazione automatica delle emozioni, ovvero alla regolazione del proprio stato affettivo in modo inconscio e senza un controllo intenzionale di tale processo.

Übel e colleghi (2015) hanno replicato questi studi con un campione di età pediatrica. Per fare ciò sono state reclutate 28 bambine sane di età compresa tra 8 e 13 anni, a cui sono state somministrate 45 immagini equamente divise tra disgustose, paurose e neutrali. Ciascuna immagine è stata mostrata due volte, una volta con un prodotto placebo ed una volta senza. Il trattamento placebo consiste in uno sciroppo inerte, presentato come un antico rimedio della cultura indiana americana capace di ridurre i sintomi legati al disgusto, che in

passato ha già dimostrato la sua efficacia e che tale effetto si manifesta molto rapidamente. Per la valutazione degli effetti placebo, oltre a questionari di auto-valutazione (QADP-C) ed interviste (STAI-C), è stata utilizzata l'elettroencefalografia, grazie alla quale è stata registrata la componente Late Positive Potential (LPP), una misura utile a studiare la risposta a stimoli emozionali, che si manifesta circa 400 ms dopo la comparsa dello stimolo e permane fino a circa 1000 ms (Übel *et al.*, 2015).

L'analisi dei dati ottenuti tramite EEG indica, nella condizione placebo, una ridotta negatività di LPP1 per le immagini disgustose e di paura rispetto alla condizione non placebo, mentre con le immagini neutrali non si osserva una differenza tra le due condizioni (figure 12 e 13).

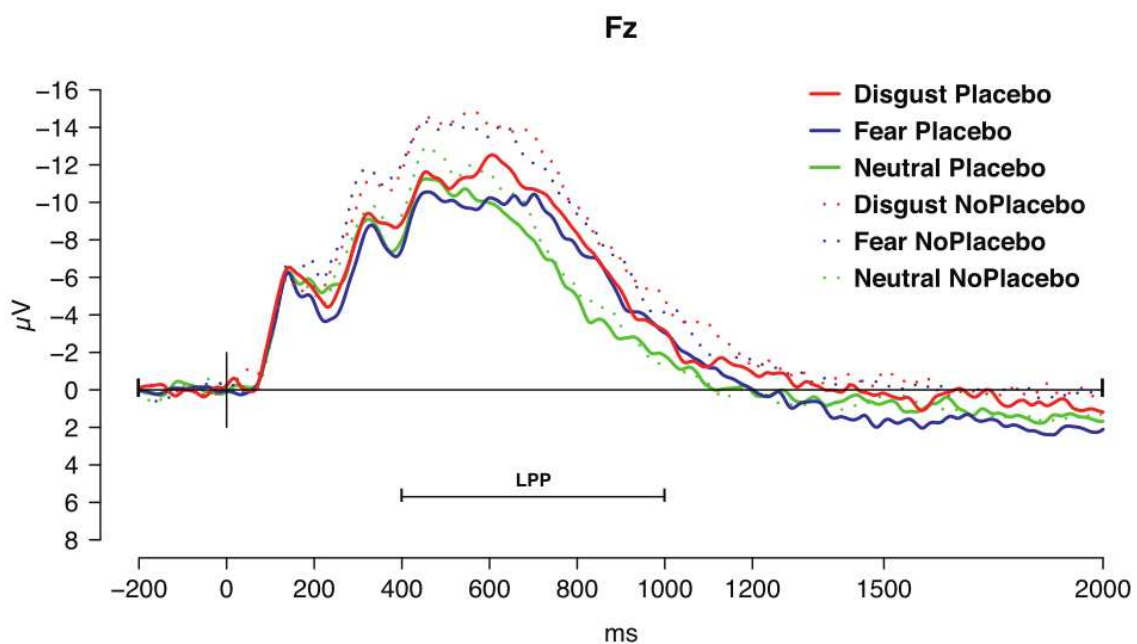


Fig.12. Confronto post-trattamento delle bande EEG rilevate dall'elettrodo posto nel sito Fz del gruppo placebo e del gruppo di controllo quando esposti a immagini di disgusto, paura e neutrali. All'interno della finestra temporale di 400-1000 ms conseguente alla comparsa dello stimolo si osserva una maggiore ampiezza (ovvero una ridotta negatività) della componente late positive potential 1 (LPP1) nel gruppo placebo rispetto al gruppo di controllo per le immagini di disgusto e di paura (tratto da Übel *et al.*, 2015).

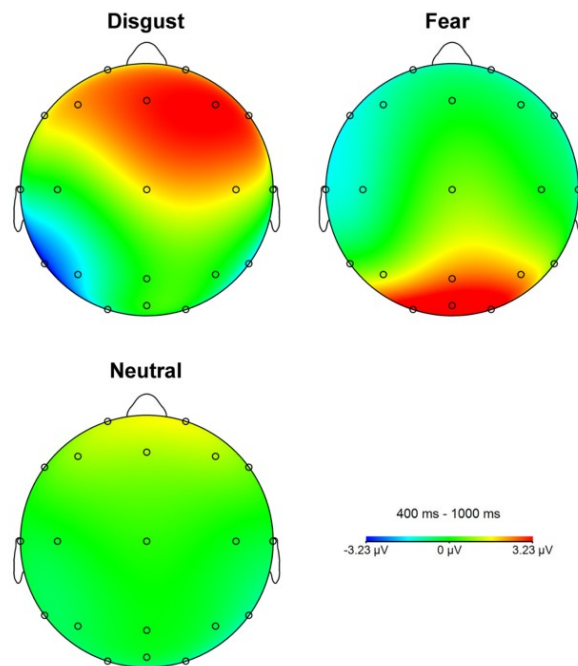


Fig.13. Mappe topografiche ricavate dalla differenza di voltaggio tra la condizione placebo e di controllo per immagini di disgusto, paura e neutrali, all'interno della finestra temporale di 400-1000 ms. Nelle mappe relative alle immagini di disgusto e paura le aree in rosso evidenziano la maggiore ampiezza della componente LPP1 derivante dall'effetto placebo. Con le immagini neutrali non si osservano differenze di voltaggio tra le due prove (con e senza placebo) (tratto da Übel *et al.*, 2015).

La rielaborazione grafica dell'ampiezza media di LPP1 registrata dall'elettrodo Fz (sito frontale dello scalpo) con le tre categorie di immagini nelle due condizioni (placebo e controllo) evidenzia l'efficacia del trattamento placebo nel ridurre l'esperienza di disgusto e di paura nei partecipanti (figura 14). Una possibile interpretazione di questi risultati è che un aumento dell'ampiezza di LPP1 porti ad una maggiore attenzione verso lo stimolo disgustoso e, conseguentemente, una sua migliore elaborazione inconscia, determinando una riduzione dell'emozione di disgusto. E' interessante notare che simili risultati sono stati osservati da studi sugli effetti della psicoterapia mirata al superamento dell'aracnofobia (Leutgeb *et al.*, 2009; Leutgeb *et al.*, 2012).

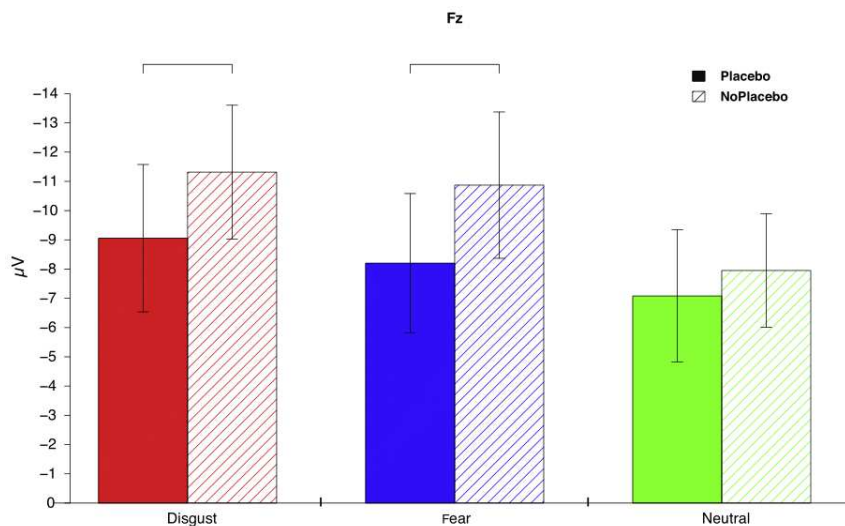


Fig.14. Ampiezza della componente LPP1 registrata dall'elettrodo posto in Fz in seguito all'esposizione a immagini di disgusto, di paura e neutrali, nelle due condizioni (placebo e controllo). L'assunzione dello sciroppo placebo ha portato i partecipanti a provare meno disgusto e meno paura rispetto a quando non l'hanno ricevuto (tratto da Übel *et al.*, 2015).

Anche l'analisi dei dati ottenuti dai questionari ha rivelato un significativo effetto placebo sulla manipolazione del disgusto, della valenza e dell'arousal percepiti, e un effetto trascurabile per la paura, ridotta in modo non significativo dal trattamento placebo.

Di recente è stata sperimentata la possibilità di ricorrere ad un intervento placebo a fini prestazionali in soggetti sani di età pediatrica.

Relativamente alle prestazioni di tipo fisico, uno studio ha reclutato 24 bambini (6-13 anni) sottoponendoli ad uno stress test fisico di tipo aerobico (Fanti-Oren *et al.*, 2019). Ciascun partecipante ha quindi eseguito un test con difficoltà crescente su tapis roulant, da svolgersi fino ai limiti di tolleranza individuale. Il test è stato eseguito due volte in giorni diversi e nelle stesse condizioni, eccetto che per una: prima di ogni test i partecipanti hanno bevuto un'identica bevanda presentata però in modo diverso nei due test, ovvero come semplice acqua oppure come un efficace energy drink che rafforza i muscoli e incrementa la performance atletica. Gli eventuali effetti del placebo venivano quindi evidenziati confrontando le due prestazioni di uno stesso partecipante, di cui quella eseguita con acqua che fungeva da condizione di controllo. In aggiunta alle istruzioni verbali, anche l'aspetto

della bottiglia era differente, allo scopo di potenziare l'effetto placebo, in linea con altri studi che hanno indagato le componenti placebo di tipo sensoriale insite in un trattamento (Eccles, 2019) o nel cibo (Enax e Weber, 2015).

Lo studio (Fanti-Oren *et al.*, 2019) ha osservato migliori prestazioni al test quando eseguito dopo l'assunzione della bevanda placebo; in particolare è stato raggiunto un livello di difficoltà maggiore del test e si è corso per più tempo. Inoltre, nonostante i partecipanti siano rimasti sotto sforzo per un tempo maggiore ed una più alta intensità, è stato rilevato un tempo di recupero minore (misurato come il tempo necessario affinché la frequenza cardiaca, al termine della corsa, ritorni a 100 o meno battiti al minuto) e un picco di sforzo percepito inferiore (rilevato tramite la Borg Rating of Perceived Exertion (RPE)) (figura 15).

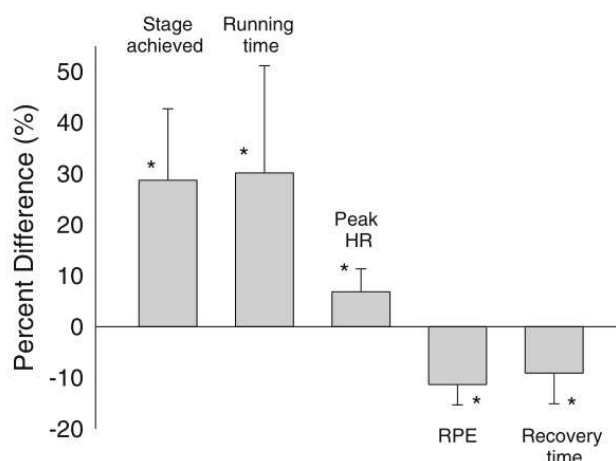


Fig.15. Differenze tra la prova eseguita con placebo e con acqua (controllo), relativamente a vari parametri. Nella condizione placebo, si osserva una prestazione migliore in termini di livello di difficoltà raggiunto e tempo totale di corsa; inoltre, nonostante un maggior picco di frequenza cardiaca ed una durata e intensità maggiore della corsa, i partecipanti con placebo hanno mostrato uno sforzo percepito inferiore e un tempo di recupero più breve al termine del test (tratto da Fanti-Oren *et al.*, 2019).

Una possibile interpretazione di questi risultati consiste nella possibilità che la manipolazione positiva delle aspettative dei partecipanti possa aver ridotto la loro ansia nei confronti della prova fisica, determinando i benefici discussi (Fanti-Oren *et al.*, 2019).

Altri studi simili hanno osservato risultati analoghi (Žegleń *et al.*, 2023), evidenziando dei miglioramenti prestazionali e motivazionali in tutti i bambini, inclusi quelli con un indice di massa corporea (BMI) elevato. Data la difficoltà di questa sotto-popolazione nel partecipare ad attività fisiche e ad avere dei buoni livelli di motivazione durante gli allenamenti, questo dato potrebbe offrire degli spunti di riflessione sulla natura dell'effetto placebo, oltre che avere delle ricadute cliniche positive (Žegleń *et al.*, 2023).

Studi sull'incremento delle prestazioni cognitive tramite un intervento placebo su bambini o adolescenti sani sono rari. Esteky e Kalati (2021) hanno analizzato alcuni di questi studi, basati sulla manipolazione delle aspettative degli studenti reclutati nei confronti di un dato intervento, quale un gioco educativo o un corso scolastico. Per fare ciò l'intervento somministrato veniva presentato in modo positivo, in particolare dichiarando che è stato sviluppato o pubblicato da un noto marchio (Esteky & Kalati, 2021).

Tali studi hanno mostrato un incremento delle prestazioni cognitive, misurate come un maggior aumento nel gruppo placebo delle prestazioni in compiti attentivi o mnestici rispetto al gruppo di controllo (costituito dalla presentazione neutra o debole dello stesso materiale educativo del gruppo sperimentale) (Esteky & Kalati, 2021).

2.2 Trial clinici

Come discusso nel primo capitolo, il ricorso al gruppo placebo nei trial clinici è ormai da tempo una pratica comune, utile a verificare la reale efficacia del trattamento attivo. Ciò è verosimile anche per gli studi clinici in età pediatrica. Di seguito verrà esposta una breve rassegna di alcune delle evidenze riscontrate per lo più in maniera incidentale sulla significativa risposta al placebo tra i bambini e gli adolescenti in varie condizioni cliniche, più approfonditamente trattate nel quarto capitolo.

Una revisione ha analizzato e rielaborato i dati provenienti da diversi studi realizzati su soggetti affetti da *patologie psichiatriche* di età complessiva compresa tra i 6 e i 65 anni, osservando mediamente una significativa risposta al placebo in bambini e adolescenti, con un tasso di risposta al placebo decrescente all'aumentare dell'età, in particolare nel disturbo depressivo (Weimer *et al.*, 2013) (tabella 1).

	MDD (%)	OCD (%)	AD (%)
Children	60	40	42
Adolescents	49	32	32
Pooled	50	31	40
Adults	38	23	33

Tabella 1. Tasso di risposta al placebo nelle fasce d'età relativamente ad alcune condizioni psichiatriche (MDD, disturbo depressivo maggiore; OCD, disturbo ossessivo compulsivo; AD, disturbi d'ansia). Nelle tre condizioni i bambini mostrano il grado di risposta al placebo più elevato tra i gruppi considerati, che decresce all'aumentare dell'età (tratto da Weimer *et al.*, 2013).

Relativamente a tale correlazione, studi successivi mostrano risultati più incerti (Weimer *et al.*, 2015; Simmons *et al.*, 2014). Uno studio successivo (Weimer *et al.*, 2015), analizzando 75 revisioni sistematiche e meta analisi, riscontra risultati ambivalenti, osservando una correlazione variabile tra la risposta al placebo e l'età in base alle patologie psichiatriche considerate e, più in generale, tra le principali condizioni cliniche in cui si è osservata un significativo effetto placebo. Tale lavoro conferma l'esistenza di una risposta al placebo

significativa in età pediatrica, mentre non risulta chiaro quanto tale risposta correli con l'età, sottolineando come ciò possa essere dovuto alle numerose variabili confondenti delle patologie e delle modalità con cui vengono svolti gli studi (Weimer *et al.*, 2015).

Lewis e colleghi (2005) hanno verificato l'efficacia relativa dei più comuni rimedi farmacologici utilizzati per il trattamento acuto dell'*emicrania*. Complessivamente, gli studi scelti hanno quantificato l'effetto nel gruppo attivo e nel gruppo placebo misurando vari parametri dello stato di salute dei pazienti, quali tasso di sollievo dal dolore e di risoluzione del dolore, disabilità e sintomi associati al mal di testa.

Il grafico ricavato dall'analisi dei dati presi in esame evidenzia una significativa correlazione inversa tra la risposta al placebo ed età (figura 16) (Lewis *et al.*, 2005).

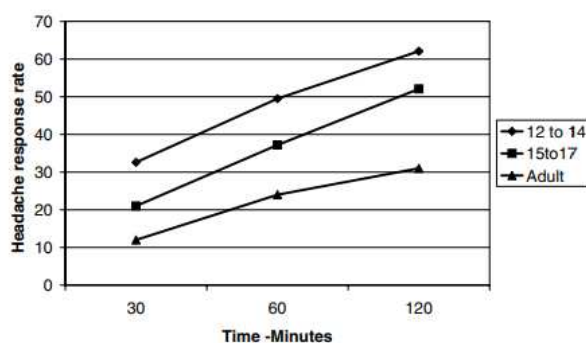


Fig.16. Tasso di risposta al placebo per fasce d'età (12-14; 15-17; >18) in soggetti con emicrania nell'arco di due ore successive all'assunzione della terapia inerte. Tutti e tre i gruppi d'età, dopo l'intervento placebo, esibiscono dei benefici, che sono significativamente maggiori nei bambini rispetto agli adolescenti e agli adulti (tratto da Lewis *et al.*, 2005).

Oltre al dolore e alla depressione, due delle condizioni cliniche più studiate nel placebo, gli effetti dell'età sull'efficacia del placebo sono stati riscontrati anche in altre patologie. Una revisione sistematica (Rheims *et al.*, 2008) ha elaborato i dati ricavati da 109 studi RCT (trial controllati randomizzati) su soggetti bambini e adulti con *epilessia*, al fine di realizzare un confronto indiretto tra le due popolazioni cliniche. La misura primaria utilizzata per valutare gli effetti del trattamento attivo e del trattamento placebo si è basata sulla quantità di soggetti

che, durante il trattamento, hanno manifestato una riduzione di almeno il 50% della frequenza delle crisi epilettiche rispetto alla frequenza delle crisi pre-trattamento.

I risultati mostrano che nei bambini la risposta al placebo è significativamente più alta rispetto agli adulti (19% contro 9%) e che, invece, non vi sono differenze significative nella risposta alla terapia farmacologica tra le due popolazioni (37.2% contro 30.4%) (figura 17).

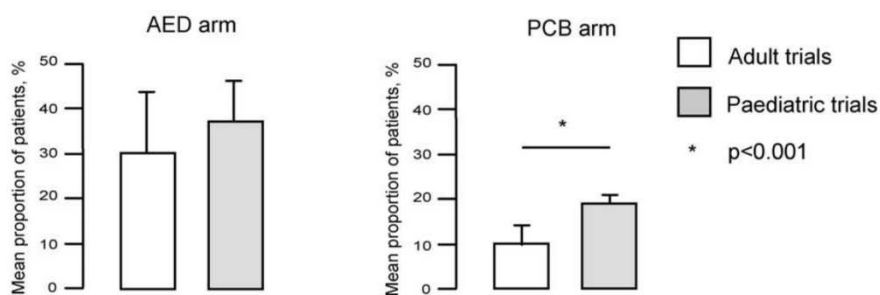


Fig.17. Quantità di pazienti, bambini e adulti, che hanno risposto al trattamento attivo (AED, farmaco antiepilettico) e al trattamento placebo (PCB). Il campione pediatrico ha risposto maggiormente ad entrambi i trattamenti rispetto agli adulti, con un tasso di risposta pari al 37.2% nel trattamento farmacologico (contro il 30.4%) e al 19% (contro il 9%) (tratto da Rheims *et al.*, 2008).

Uno studio (Waschbusch *et al.*, 2009) ha riportato un tasso di risposta al placebo in bambini con *ADHD* pari al 20-30%, confermando risultati simili osservati in passato (Ottenbacher *et al.*, 1983). Dal confronto indiretto con una revisione analoga condotta su soggetti adulti in cui si è osservato un tasso risposta pari al 10% (Wilens *et al.*, 2002) si ipotizza anche per questa patologia che l'età possa essere un predittore della risposta al placebo (Weimer *et al.*, 2013).

Infine, per ciò che riguarda i *disturbi gastrointestinali* Weimer e colleghi (2013) mostrano come la già significativa risposta al placebo riscontrata in molti studi condotti su soggetti adulti (circa il 40%) (Enck *et al.*, 2012) è risultata inferiore a quella osservata su soggetti con età tra gli 8 e i 17 anni (pari al 57.5%) (Saps *et al.*, 2009).

2.3 Possibili predittori di risposta al placebo in età pediatrica

Nella popolazione adulta sono state condotte varie analisi volte ad identificare possibili predittori della risposta al placebo; ad oggi i risultati sono globalmente eterogenei (Kaptchuk *et al.*, 2008; Horing *et al.*, 2014). Prendendo in considerazione specifiche condizioni, sono possibili alcune ipotesi: tratti psicologici quali l'ottimismo e l'autoefficacia sembrano predire l'analgesia da placebo (Geers *et al.*, 2010; Geers *et al.*, 2013), così come la suggestionabilità (Horing *et al.*, 2014). I tratti di personalità classici, quali l'estroversione o il nevroticismo, e il genere invece non predicono in modo chiaro l'efficacia di un intervento placebo (Horing *et al.*, 2014).

Anche tra i bambini, i dati raccolti finora non mostrano delle chiare evidenze. Uno dei mediatori valutati è il genere: i pochi studi sul tema mostrano risultati contrastanti in base alla condizione studiata: uno studio sull'analgesia da placebo mostra risposte placebo più elevate nei maschi adulti (Aslaksen *et al.*, 2011); al contrario, uno studio sull'emicrania ha osservato risposte placebo più elevate nelle femmine rispetto ai maschi (66.7% contro 43.3%) (Lewis *et al.*, 2002); infine uno studio di Evers sull'emicrania non ha osservato significative differenze in base al genere (Evers *et al.*, 2009). Cionondimeno va sottolineato come alcuni studi sul placebo in età pediatrica possano reclutare solamente maschi o solamente femmine, al fine di escludere tale potenziale variabile confondente (Übel *et al.*, 2015).

Anche nella popolazione pediatrica non vi sono studi sufficienti per concludere se e quali caratteristiche di personalità possono incidere sulla risposta al placebo (Weimer *et al.*, 2013).

Altri studi ipotizzano l'esistenza di caratteristiche specifiche di alcuni soggetti responders rispetto ai non responders. Uno studio ha osservato una maggiore risposta al placebo in bambini con ADHD più tendenti alla distrazione e di origine non-caucasica (Newcorn *et al.*, 2009). Risultati simili sono stati riscontrati in un altro studio che osserva nell'origine caucasica di bambini e adolescenti una risposta al placebo inferiore relativamente

a varie condizioni psichiatriche, quali disturbo della depressione maggiore, ansia e comportamento compulsivo (Cohen *et al.*, 2010). Uno studio su bambini aggressivi con disturbi del comportamento ha invece osservato una maggiore risposta al placebo in bambini con problemi della condotta, cresciuti in famiglie violente e/o con genitori con un passato criminale (Sanchez *et al.*, 1994).

CAPITOLO 3

MECCANISMI NEURALI E PSICOLOGICI DELL'EFFETTO PLACEBO IN ETA' PEDIATRICA

I due principali meccanismi implicati nella genesi dell'effetto placebo, osservati negli adulti, sono l'aspettativa nei confronti del trattamento e i processi di condizionamento. Come è stato discusso nel primo capitolo, una delle regioni cerebrali implicate nella modulazione top-down delle risposte placebo dovute all'aspettativa è la corteccia prefrontale (PFC), in particolare per ciò che riguarda la modulazione del dolore (Wager e Atlas, 2014; Krummenacher et al., 2010; Benedetti, 2010).

Il coinvolgimento di tale regione nella formazione dell'effetto placebo è dimostrato da alcuni studi. Uno studio ha riscontrato come pazienti con disturbo di Alzheimer con punteggi scarsi alla Frontal Assessment Battery (FAB) e con una ridotta connettività dei lobi prefrontali con il resto del cervello rispondono meno a terapie per il dolore basate sul placebo (Benedetti et al., 2005). O ancora, è stato provato che in soggetti sani l'effetto placebo può essere bloccato inattivando temporaneamente la corteccia prefrontale mediante stimolazione magnetica transcranica (Krummenacher et al., 2010). Tali evidenze confermerebbero così il ruolo attivo della cognizione nella formazione del processo analgesico o degli altri benefici derivanti dal placebo in altre condizioni cliniche.

Le informazioni ricavate da ricerche di questo genere aiutano a comprendere meglio il legame che intercorre tra la struttura del cervello, i cambiamenti cognitivi e la risposta fisiologica al placebo. La conoscenza dello sviluppo corticale risulta perciò essenziale per la comprensione dell'effetto placebo anche nella popolazione pediatrica. Per tali ragioni verrà di seguito esposta una breve illustrazione dello sviluppo corticale dalla nascita fino all'età adulta.

3.1 Sviluppo cerebrale

Il cervello umano, sia da un punto di vista strutturale che funzionale, si sviluppa seguendo un processo non lineare (Johnson, 2001). Grazie agli studi realizzati con le tecniche moderne di neuroimaging funzionale quali risonanza magnetica funzionale (fMRI), tomografia a emissione di positroni (PET) ed elettroencefalografia (EEG) è stato possibile osservare come la sostanza grigia e la sostanza bianca cambiano nel tempo: la sostanza grigia raggiunge il massimo volume intorno agli 8 anni, periodo a partire dal quale inizia a diminuire in volume e crescere in termini di densità, seguendo un andamento a U, attraverso il fenomeno di sfoltimento delle sinapsi meno utilizzate (pruning); il volume della sostanza bianca, invece, con i processi di mielinizzazione, continua ad aumentare in modo lineare fino a circa i 30 anni (Giedd *et al.*, 2015) (figura 18).

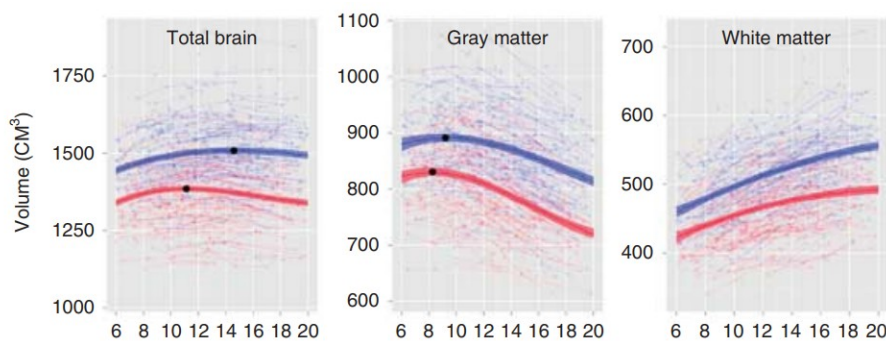


Fig.18. Variazione negli anni del volume del cervello nella sua totalità, della sostanza grigia e della sostanza bianca, in entrambi i sessi. Mentre l'aumento in volume della sostanza grigia si realizza fino agli 8 anni circa, il volume della sostanza bianca aumenta in modo pressoché lineare fino all'età adulta (• = picco massimo di volume) (tratto da Giedd *et al.*, 2015).

La materia grigia, a sua volta, non si sviluppa allo stesso modo e con gli stessi tempi in tutto il cervello, ma segue degli archi di crescita differenti in base alla regione considerata (frontale, parietale, temporale, occipitale) (figura 19) (Giedd *et al.*, 1999). Diversamente, la sostanza bianca cresce grossomodo in modo simile nei quattro lobi (Giedd *et al.*, 2015).

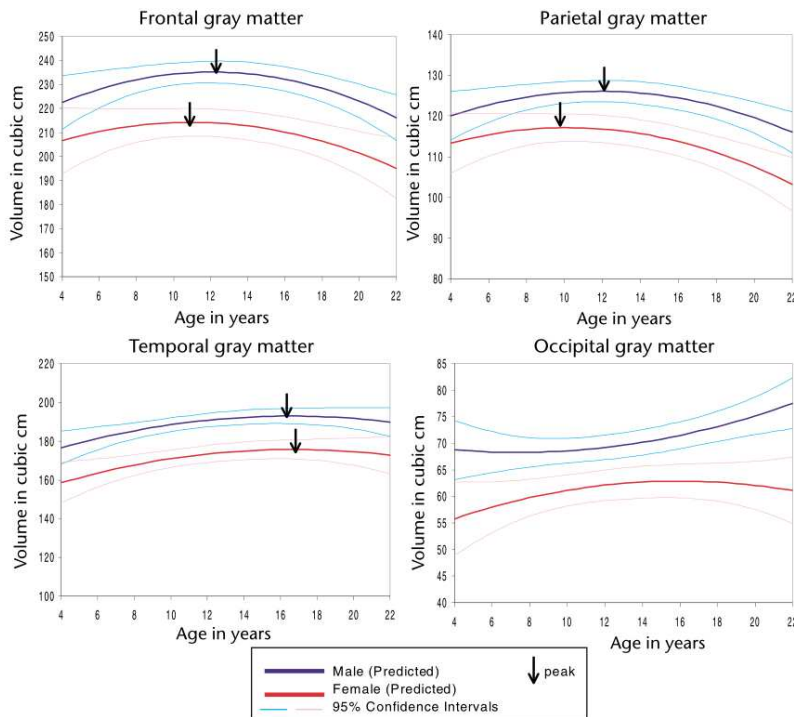


Fig.19. Variazione del volume negli anni della sostanza grigia delle regioni frontale, parietale, temporale e occipitale, in entrambi i sessi. La sostanza grigia di ciascuna area varia nel tempo in modo differente; in particolare la materia grigia della corteccia frontale aumenta di volume fino ai 11-13 anni circa, per poi iniziare a decrescere (↓ = picco massimo di volume) (tratto da Giedd *et al.*, 1999).

Uno studio longitudinale (Gogtay *et al.*, 2004), ricorrendo ad imaging a risonanza magnetica (MRI), ha realizzato una mappa dinamica dello sviluppo corticale umano dall'infanzia fino alla giovane età adulta. Le sequenze time-lapse mostrano che la maturazione delle aree corticali inizia dalle aree posteriori del cervello e procede verso quelle anteriori (figura 20). A svilupparsi per prime sono le regioni coinvolte nella maggior parte delle funzioni base, quali quelle deputate all'elaborazione dei sensi e al movimento (regioni somatosensoriali, regioni sensorimotorie e le cortecce visive). In seguito, all'età di 11-13 anni (età della pubertà) avviene la maturazione delle aree coinvolte nell'orientamento spaziale e nel linguaggio (quali l'ippocampo, l'area di Broca e l'area di Wernicke). Infine, in tarda adolescenza, maturano le aree con le funzioni più complesse, tra cui la corteccia prefrontale, la corteccia parietale e il lobo temporale, che contiene le cortecce associative di alto livello. Ne risulta che a svilupparsi

per ultimi sono i centri corticali, deputati al controllo di funzioni cognitive come la motivazione, la memoria di lavoro, la capacità decisionale, l'integrazione delle informazioni dai sensi, il ragionamento, l'elaborazione del comportamento adattivo e degli impulsi.

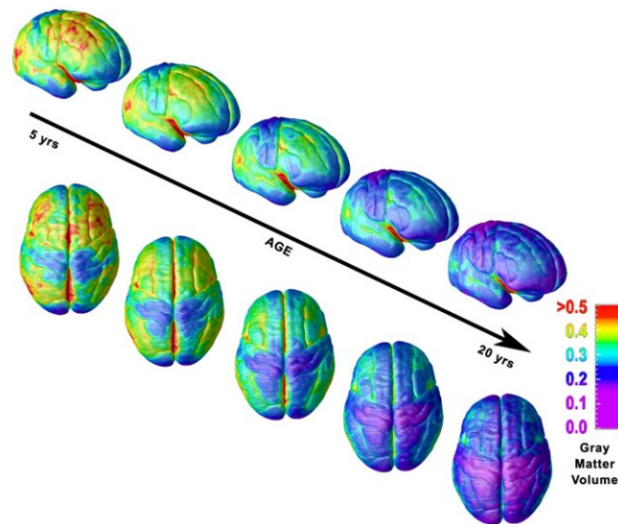


Fig.20. Visione laterale (sopra) e dorsale (sotto) dello sviluppo della corteccia cerebrale nel tempo. Il grafico evidenzia come la maturazione del cervello, mediante il processo di sfoltimento selettivo delle connessioni cerebrali superflue (pruning), si realizza in tempi differenti nelle regioni che lo compongono e, in generale, avviene in senso posteroanteriore: le regioni cerebrali che per prime giungono a maturità sono localizzate nella porzione posteriore del cervello, mentre la corteccia prefrontale completa il suo sviluppo per ultima (tratto da Gogtay *et al.*, 2004).

Al termine dell'infanzia la corteccia prefrontale è ricca di neuroni e sinapsi non ancora del tutto organizzate per un ottimale funzionamento neuronale. Tale condizione ha ricadute sul piano psicologico, emotivo e comportamentale degli adolescenti. Alcune specifiche aree della corteccia prefrontale, quali la corteccia frontale dorsolaterale e la corteccia orbitofrontale, sono coinvolte nel controllo delle emozioni e delle decisioni, regolando sia i comportamenti pericolosi per sé sia quelli eteroaggressivi (Dennis *et al.*, 2013). La regolazione o inibizione di tali comportamenti da parte delle regioni frontali si realizza mediante il controllo delle emozioni e dei circuiti coinvolti nella ricompensa, che sono rappresentati dal sistema limbico. Quest'ultimo, diversamente dalle aree corticali più anteriori, matura prima. Ne deriva un

atteggiamento da parte di questi soggetti che li porta a ricercare costantemente il piacere, la novità e il rischio, fattori che possono modificare le traiettorie di sviluppo. Infatti il cervello di un adolescente, non essendo ancora pienamente maturo, si caratterizza per un'elevata plasticità, che porta questi soggetti ad avere una grande capacità di apprendimento e di adattamento ai cambiamenti ambientali (Dennis *et al.*, 2013). Con il consolidarsi nel tempo della sostanza grigia, della sostanza bianca e delle connessioni sinaptiche, questa proprietà plastica dei neuroni si riduce, determinando una minore flessibilità cerebrale.

3.2 Meccanismi dell'effetto placebo in età pediatrica

Uno sviluppo più tardivo nella maturazione delle aree deputate alle funzioni cognitive più complesse, incluse quelle necessarie ad innescare una risposta al placebo mediante l'aspettativa, potrebbe far pensare ad un minore suscettibilità della popolazione pediatrica al placebo. In realtà, come è stato discusso nel capitolo precedente, numerosi studi sull'effetto placebo nei bambini (sia di tipo sperimentale su soggetti sani, sia trial clinici placebo-controlled) riscontrano complessivamente una significativa efficacia del placebo nei bambini e negli adolescenti, che peraltro risulta essere maggiore rispetto agli adulti (Weimer *et al.*, 2013).

Una prima considerazione consiste nel fatto che, almeno per ciò che riguarda gli studi sul dolore, i trattamenti con placebo influenzano l'attività di numerose aree cerebrali, incluse il talamo, parti della corteccia somato-sensoriale, i gangli della base e l'insula (Zunhammer *et al.*, 2021). Queste strutture hanno tempi di maturazione prematuri rispetto alla corteccia prefrontale. Analogamente, strutture cerebrali coinvolte in modo centrale nella formazione dell'effetto placebo innescato dai meccanismi di condizionamento, quali l'amigdala e la sostanza grigia periacqueduttale (Peciña *et al.*, 2014), si sviluppano anch'esse in tempi relativamente più brevi (Zimmermann *et al.*, 2019). Dunque una possibile interpretazione dei risultati riscontrati potrebbe consistere nel fatto che la terapia placebo, agendo in modo diffuso nel cervello (Zunhammer *et al.*, 2021), coinvolge anche strutture cerebrali diverse dalle regioni frontali, che potrebbero contribuire all'effetto fisiologico manifestato in età pediatrica.

Le caratteristiche neurologiche e psicologiche di un bambino o di un adolescente potrebbero renderlo più suscettibile ad alcuni meccanismi propri del placebo e meno ad altri. Inoltre si ipotizza che i diversi fattori implicati nel fenomeno placebo, già identificati con gli studi su soggetti adulti, potrebbero avere un peso specifico differente nei bambini. Le cause sottostanti la significativa risposta al placebo tra i bambini non sono ancora state identificate

con certezza. Gran parte degli studi concordano sul fatto che l'effetto placebo in età pediatrica sia un fenomeno multifattoriale (Weimer *et al.*, 2013; Louhiala, 2020). Di seguito verranno trattati alcuni di questi fattori.

3.2.1 Suggestionabilità

La suggestionabilità si riferisce alla tendenza nei bambini ad essere influenzati o risultare suscettibili alle suggestioni provenienti da adulti, coetanei e, più in generale, dall'ambiente circostante (Bruck & Ceci, 1999). I bambini, specialmente quelli più giovani, possono essere inclini a credere e adottare informazioni o comportamenti suggeriti senza valutarli criticamente. Per tali ragioni questa condizione è oggetto di studi anche nell'ambito legale, in quanto vi è la possibilità che i bambini possano accettare o riportare informazioni errate o false durante interviste o testimonianze (Bruck & Ceci, 1999)

La suggestionabilità può essere influenzata da diversi fattori, tra cui lo sviluppo cognitivo, la fiducia nell'autorità, l'im maturità emotiva e la mancanza di esperienza (Parellada *et al.*, 2012)..

E' stato ipotizzato che la suggestionabilità possa incidere sull'efficacia di un trattamento placebo. Sono stati svolti diversi studi con soggetti adulti. Una ricerca (De Pascalis *et al.*, 2002) sull'analgesia da placebo condotta in un setting sperimentale con partecipanti sani ha misurato il grado di suggestionabilità dei partecipanti mediante la Sensory Suggestibility Scale (SSS), osservando che l'effetto placebo, misurato in termini di riduzione del dolore percepito, è maggiore nei partecipanti altamente suggestionabili. Risultati simili sono stati riscontrati in altri studi sperimentali (van Laarhoven *et al.*, 2011) o in trial clinici (Vase *et al.*, 2003).

Relativamente alla popolazione pediatrica, è stato rilevato che la suggestionabilità individuale decresce negli anni (Page & Green, 2007) e che nella popolazione adulta la quantità di soggetti altamente suscettibili sia pari a circa il 15%, mentre tale fattore risulta presente in quasi l'80% dei bambini di 10-15 anni (Parellada *et al.*, 2012).

Le istruzioni verbali ricevute dai bambini prima di un trattamento placebo potrebbero risultare particolarmente convincenti, per via della facilità con cui questi soggetti vengono suggestionati da ciò che viene loro detto (Parellada *et al.*, 2012; Simmons *et al.*, 2014).

La quasi totalità degli studi sperimentali discussi nel capitolo precedente e che hanno riscontrato una significativa risposta al placebo è ricorsa a suggestioni verbali di vario genere, ad esempio narrando una storia di fantasia per presentare il trattamento in modo metaforico, (Krummenacher *et al.*, 2014) o donando al rimedio placebo delle caratteristiche affascinanti (Übel *et al.*, 2015). Gli studi analizzati da Esteky e Kalati (2021) hanno utilizzato il branding, una strategia di marketing volta ad imprimere una certa immagine ad un marchio, in modo da influenzare le opinioni e le emozioni che una persona ha nei confronti di un prodotto di quel marchio.

Le ipotesi sul nesso tra suggestionabilità e placebo trovano riscontro anche da un punto di vista neurofisiologico. E' stato osservato come l'analgesia da placebo sia mediata non solo dal rilascio di oppioidi endogeni, ma anche di neuromodulatori come la dopamina legata ai circuiti della ricompensa (Scott *et al.*, 2008). A sua volta, l'attività dopaminergica è associata sia a dimensioni della personalità quali la suscettibilità alla ricompensa (Scott *et al.*, 2007; Schweinhardt *et al.*, 2009), sia al pensiero magico (Krummenacher *et al.*, 2010).

Il pensiero magico rappresenta una dimensione centrale nel pensiero dei bambini (Zusne & Jones, 1989). Già nel 1929 Piaget, nel libro *The Child's Conception of the World*, riscontrava come il pensiero dei bambini di 5-6 anni fosse caratterizzato da credenze magiche e dall'animismo (Piaget, 1929). Studi più recenti sembrano confermare l'esistenza di un pensiero magico nei bambini (Subbotsky, 2004; Bolton *et al.*, 2002) e che tale elemento tende a ridursi all'aumentare dell'età (Brashier & Multhaup, 2017).

Uno studio di Krummenacher (2010) ha riscontrato come soggetti con pensieri magici o paranormali tendono più dei soggetti scettici ad attribuire significati ad associazioni casuali, suggerendo un possibile nesso con la risposta al placebo. Uno studio condotto su 40 adulti

sani (Klemenz *et al.*, 2009) ha verificato la possibilità di indurre analgesia da placebo mediante una crema inerte presentata come una terapia efficace a ridurre il dolore sperimentalmente indotto. I partecipanti sono stati valutati con il Magical Ideation Questionnaire, volto a misurare le idee e le convinzioni sul paranormale. I risultati mostrano che i partecipanti più suggestionabili hanno maggiormente beneficiato del trattamento rispetto al gruppo di soggetti scettici, suggerendo come le reazioni al placebo a breve termine possano essere modulate dal sistema di credenze a lungo termine.

Contrariamente ai risultati osservati da Klemenz e colleghi (2009), nei bambini la correlazione tra pensiero magico e risposta al placebo risulta incerta. Nello studio di Krummenacher e colleghi (2014), a fronte di una significativa efficacia del trattamento placebo somministrato mediante suggestioni verbali rispetto al gruppo di controllo, la stessa efficacia non risulta maggiore nei partecipanti con alto pensiero magico rispetto ai partecipanti con basso pensiero magico. Una possibile spiegazione di questa mancata correlazione è data dall'effetto soffitto, per cui l'alta suggestionabilità tipica dei bambini potrebbe aver offuscato le differenze relative al pensiero magico dei partecipanti (Krummenacher *et al.*, 2014).

3.2.2 *Aspettativa (expectancy)*

I partecipanti adulti che entrano a far parte di una ricerca sperimentale o di uno studio clinico ricevono una serie di informazioni su come verrà svolto l'esperimento e sulla storia e l'efficacia delle terapie che verranno utilizzate. Inoltre tali pazienti potrebbero venire influenzati dalla struttura dell'esperimento; ad esempio sono state osservate maggiori risposte al placebo all'aumentare della possibilità di ricevere un trattamento attivo, come accade nei trial a gruppi paralleli, in cui la probabilità di ricevere un trattamento inattivo non supera il 50% (Diener *et al.*, 1999). Le evidenze scientifiche raccolte suggeriscono che tali elementi incidono in modo centrale sulla formazione delle aspettative nella popolazione adulta e, conseguentemente, sulla genesi dell'effetto placebo (Weimer *et al.*, 2013).

Diversamente, bambini e adolescenti potrebbero non formarsi aspettative personali sul trattamento (*expectancy*) nello stesso modo in cui lo fanno pazienti adulti. Uno studio osserva come i bambini che partecipano ad un trial clinico potrebbero non ricevere parte delle informazioni, le quali vengono apprese dal genitore o dal tutore del bambino che forniscono il consenso informato (Rutherford *et al.*, 2011). Per di più nei soggetti di età pediatrica, in particolare quelli più giovani, può risultare difficile elaborare concetti astratti come la probabilità e il placebo, la cui piena comprensione richiede capacità cognitive non ancora pienamente sviluppate in questa fascia d'età.

A fronte delle evidenze di efficacia riscontrate negli studi sul placebo in età pediatrica (capitolo 2), ne deriva che nei bambini la formazione delle aspettative si realizza in modo diverso. La mancanza di esperienza e l'assenza di controllo prefrontale potrebbe predisporre i bambini ad approcciarsi ad una situazione da una prospettiva ingenua o imparziale (Faria *et al.*, 2014). Una corteccia prefrontale matura potrebbe ridurre la flessibilità di pensiero per via delle esperienze accumulate; al contrario, il sistema di credenze dei bambini risulta malleabile e può facilmente essere influenzato dalle esperienze vissute (condizionamento) e dalle figure autoritarie, quali i genitori e i medici (effetto placebo by proxy) (Faria *et al.*, 2014). Tali fattori verranno trattati nei prossimi due paragrafi.

3.2.3 Processi di apprendimento

Insieme alle aspettative, l'apprendimento è l'altro fondamentale meccanismo responsabile dell'ipoalgesia da placebo e delle altre risposte al placebo (Colloca & Benedetti, 2006). Mentre l'effetto placebo indotto da elementi informativi quali quelli discussi nel paragrafo 3.2.2 richiede la comprensione di elementi complessi e meno intuitivi, l'analgesia da placebo indotta da condizionamento può presentarsi anche nelle prime fasi di vita e può rappresentare perciò un meccanismo più influente in età pediatrica (Simmons *et al.*, 2014)

Un esempio è rappresentato dai risultati osservati nello studio di Wrobel e colleghi (2015) sull'analgesia da placebo, condotto su un campione di partecipanti sia giovani (10-15

anni) che adulti (23-40 anni). L'effetto placebo è stato studiato ricorrendo ad un protocollo sperimentale basato sulla combinazione di aspettativa e condizionamento. Per modificare le aspettative dei partecipanti nei confronti del trattamento, è stata utilizzata una crema inerte, identica per tutti, presentata come un anestetico locale (lidocaina) o come una crema priva di principi attivi.

L'esperimento è stato realizzato in due giorni in due fasi distinte: nella prima fase è stato più volte somministrato uno stimolo caloroso, al fine di individuare il valore che individualmente giunge ad essere percepito come doloroso. A ciascun partecipante vengono quindi applicate entrambe le creme (placebo e controllo) in due diverse parti dell'avambraccio e in momenti diversi. Quando viene applicata la crema placebo la stimolazione dolorosa viene intenzionalmente ridotta per favorire i meccanismi di condizionamento nei confronti del trattamento, che si integrano così alle aspettative generate dalla presentazione verbale della crema come rimedio efficace per il dolore; l'effetto analgesico innescato da un rimedio placebo risulta infatti più forte e più stabile se alle istruzioni verbali vengono associate una o più sessioni di condizionamento (Colloca & Benedetti, 2006).

Nella seconda fase, al giorno 2, viene nuovamente eseguita la procedura del giorno precedente, ma stavolta l'intensità del dolore con cui vengono stimulate le due parti del braccio è identica. I partecipanti valutano il dolore percepito mediante una scala analogica visuale (VAS).

Come discusso nel capitolo 2, entrambe le sotto-popolazioni hanno risposto in modo significativo alla crema placebo, con il gruppo dei bambini che ha mostrato una risposta maggiore rispetto agli adulti in modo non significativo (figura 11a).

Wrobel e colleghi (2015) hanno tentato di misurare il peso specifico del meccanismo di condizionamento nelle due sotto-popolazioni. Nonostante un effetto fisiologico complessivo simile in entrambi i gruppi (bambini e adulti), è risultato che tra i partecipanti adulti l'esperienza individuale vissuta durante la fase di condizionamento (fase 1) non ha

influito sul grado di risposta al placebo mostrato nella fase di test (fase 2); al contrario, nel gruppo dei bambini, più i partecipanti hanno provato sollievo dal dolore durante la fase di condizionamento (dovuta alla riduzione intenzionale dell'intensità dello stimolo caloroso da parte degli sperimentatori), più forte è stata la risposta placebo esibita nella fase di test (figura 21).

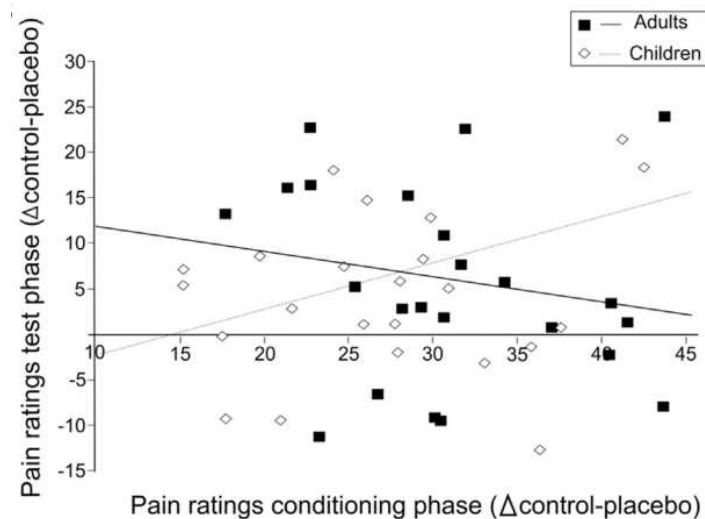


Fig.21. Correlazione tra l'esperienza di dolore vissuta durante la fase di condizionamento e la risposta al placebo esibita durante la fase di test. I partecipanti adulti non hanno mostrato risposte al placebo significativamente diverse al variare dello stimolo doloroso percepito durante la fase 1; diversamente nel gruppo dei bambini si è osservato che l'effetto analgesico dovuto al placebo correla in modo significativo con la precedente esperienza di dolore (tratto da Wrobel *et al.*, 2015).

Tali risultati evidenziano come, nella popolazione pediatrica, l'influenza delle passate esperienze di trattamento sull'esito di futuri trattamenti possa risultare significativa e che i meccanismi di condizionamento possano giocare un ruolo centrale nella risposta analgesica (Wrobel *et al.*, 2015). L'ipotesi avanzata consiste nel fatto che mentre l'informazione sensoriale in un adulto viene percepita in considerazione dell'esperienza accumulata nel tempo, i bambini hanno meno esperienza con il dolore e le terapie per il dolore.

Nei bambini l'importanza dei processi di apprendimento associativo è stata riscontrata in molti contesti: nausea anticipatoria durante la chemioterapia (Stockhorst *et al.*, 2000); il

caso studio di un bambino che gradualmente ha avuto bisogno di dosi ridotte di un sedativo necessario per effettuare la broncoscopia (Bachiooco & Mondardini, 2010); la significativa risposta al placebo di soggetti con ADHD a seguito di condizionamento (Sandler *et al.*, 2010). Sembra inoltre che le precedenti esperienze avute con un trattamento possano modificare non solo l'efficacia di trattamenti identici eseguiti successivamente, ma anche la futura risposta ad approcci terapeutici diversi (Kessner *et al.*, 2013).

A fronte di questa significativa risposta ai processi di condizionamento in età pediatrica, è stato ipotizzato se lo stesso meccanismo possa determinare anche maggiori risposte nocebo (Simmons *et al.*, 2014). Dall'analisi di diversi studi tale ipotesi sembra plausibile. E' stato realizzato uno studio (Taddio *et al.*, 2002) su neonati ospedalizzati figli di madri con diabete che necessitano di ripetute procedure invansive. Lo scopo della ricerca era di verificare se tali soggetti, sottoposti più volte ad uno stimolo doloroso, imparano ad anticipare il dolore. I risultati mostrano che i bambini sottoposti a numerose punture del tallone esibiscono sia comportamenti anticipatori di dolore sia iperalgesia in misura maggiore rispetto ai bambini che eseguono tale procedura poche volte. Inoltre, nei bambini con madre diabetica la sola pulizia della pelle effettuata prima della puntura determina comportamenti di dolore, suggerendo che tale azione, ripetutamente associata alla puntura, è diventata uno stimolo condizionato alle risposte di iperalgesia (Taddio *et al.*, 2002).

In un altro studio neonati circoncisi di 5 giorni di vita o meno, in seguito sottoposti a vaccinazione (a 4 e 6 mesi di vita), hanno esibito comportamenti di dolore maggiori rispetto a neonati non circoncisi (Taddio *et al.*, 1999).

Una ricerca (Weisman *et al.*, 1998) ha misurato il dolore percepito da bambini affetti da patologie tumorali, rispettivamente di 3-7 anni e di 8-18 anni, in seguito a diversi interventi dolorosi. A sua volta, ciascuna fascia d'età è stata divisa in due gruppi in base al trattamento ricevuto durante la prima procedura dolorosa (un analgesico o un placebo). Nei successivi interventi tutti i bambini hanno ricevuto il farmaco (fentanyl).

Weisman e colleghi (1998) hanno osservato che nei bambini più grandi (8-18 anni) l'intensità del dolore era simile in entrambe le condizioni (farmaco o placebo), mentre i bambini più piccoli (3-7 anni) che inizialmente hanno ricevuto il placebo hanno esibito più dolore rispetto ai bambini della stessa fascia d'età trattati con l'analgésico (figura 22). I bambini più piccoli che hanno avuto un' iniziale esperienza negativa hanno imparato ad anticipare le successive esperienze, rendendole altrettanto negative.

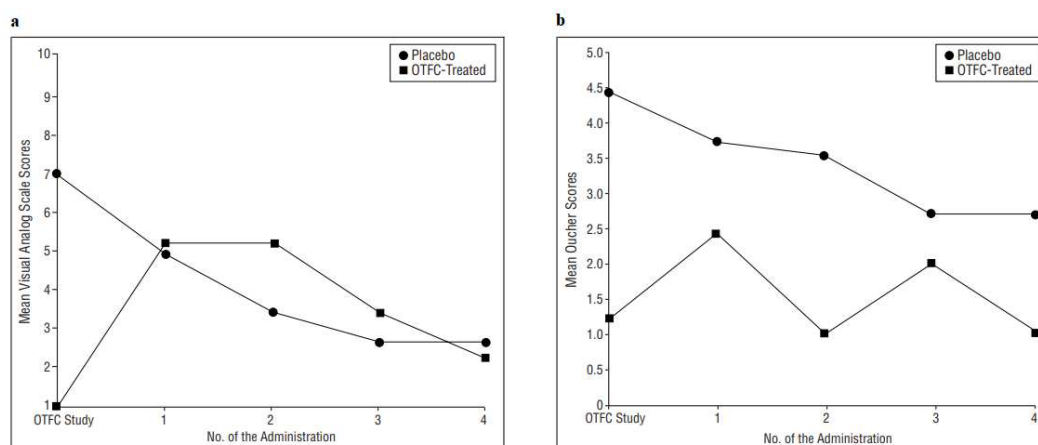


Fig.22. Punteggi alla scala analogica visuale (VAS) misurati per quattro procedure dolorose consecutive nei bambini di 8-18 anni (a) e di 3-7 anni (b), sia nella condizione sperimentale (■) che nella condizione placebo (●). Le due condizioni differiscono per il trattamento ricevuto in occasione della prima procedura dolorosa (farmaco o placebo); a partire dalla seconda, invece, tutti i partecipanti hanno ricevuto l'analgésico (fentanyl (OTFC)). I bambini più piccoli (b) nella condizione placebo hanno provato un dolore significativamente maggiore durante gli interventi successivi rispetto ai bambini trattati fin dall'inizio con l'analgésico, nonostante il gruppo placebo abbia poi ricevuto l'antidolorifico (tratto da Weisman *et al.*, 1998).

Questi dati risultano congruenti con le teorie dello sviluppo. Per via delle loro capacità cognitive, i bambini di 3-7 anni vengono influenzati meno dalla preparazione e dalle discussioni relative all'esperimento. Diversamente, i bambini più grandi, con un livello cognitivo diverso, sono in grado di comprendere che il trattamento ricevuto successivamente potrebbe essere più efficace e che l'esperienza dolorosa avuta in passato potrebbe non ripetersi (Weisman *et al.*, 1998).

Complessivamente, gli studi analizzati suggeriscono come i meccanismi di condizionamento classico possano incidere in modo sostanziale sui soggetti di età pediatrica, sia in positivo (effetto placebo) che in negativo (effetto nocebo) (Weimer *et al.*, 2013; Louhiala, 2020).

Infine, è stato ipotizzato che la responsività al placebo in età pediatrica possa realizzarsi anche con altre forme di apprendimento diverse dal condizionamento pavloviano, quale l'apprendimento per imitazione (Weimer *et al.*, 2013; Faria *et al.*, 2014). Uno studio sul dolore (Colloca & Benedetti, 2009) ha confrontato l'efficacia di tre meccanismi diversi in soggetti adulti. L'esperimento si è basato sulla somministrazione di uno stimolo cutaneo doloroso annunciato dopo un segnale luminoso rosso. Una luce verde, invece, anticipava uno stimolo non doloroso. In realtà, tutti gli stimoli avevano la stessa intensità. Nella prima condizione i partecipanti, prima di eseguire il test, hanno osservato un confederato che fingeva di essere un altro volontario durante la sua performance; nel secondo gruppo è stata indotta l'analgesia da placebo mediante i meccanismi di condizionamento classico; infine nel terzo gruppo le aspettative nei confronti dello stimolo sono state manipolate cognitivamente, ricorrendo a suggestioni verbali. I risultati mostrano una simile efficacia dei processi di condizionamento e dell'apprendimento osservazionale di tipo sociale riscontrata in termini di riduzione del dolore, pari rispettivamente al 43.4% e al 39.2%, significativamente maggiore rispetto al gruppo che ha ricevuto le sole istruzioni verbali (8.4%) (Colloca & Benedetti, 2009).

Sebbene ad oggi non risultano esperimenti analoghi a quello di Colloca e Benedetti (2009) realizzati con un campione in età pediatrica, diversi studi hanno riscontrato nei contesti sperimentali e clinici un'influenza dei bambini da parte delle figure ritenute importanti, principalmente i genitori e i medici, come verrà discusso nel prossimo paragrafo.

3.2.4 Effetto placebo by proxy

La relazione tra paziente e medico influenza l'effetto placebo (Brody & Brody, 2000; Simmons *et al.*, 2014). La figura medica o più in generale le figure autorevoli che realizzano l'esperimento e somministrano il trattamento ai partecipanti possono modificare le aspettative e la suggestione dei partecipanti. E' stato realizzato uno studio sperimentale sul dolore (Czerniak *et al.*, 2016) con adulti sani che ricevevano un'identica crema placebo da un dottore interpretato da un attore ed addestrato a comportarsi in due diverse modalità: nel gruppo sperimentale l'attore interagiva con i partecipanti in maniera particolarmente calorosa e premurosa, allo scopo di enfatizzare le suggestioni verso il trattamento e la figura medica; nel gruppo di controllo, invece, simulava un'interazione medico-paziente standard. I risultati mostrano una soglia al dolore ed una tolleranza al dolore significativamente maggiore nel gruppo sperimentale rispetto al gruppo di controllo (Czerniak *et al.*, 2016). I cue sociali legati a tali figure quali l'aspetto, la comunicazione, il tono di voce e il linguaggio non verbale sembrano dunque ingredienti rilevanti e in grado di contribuire all'effetto placebo (Wager & Atlas, 2015).

Un'altra categoria sociale coinvolta in un intervento placebo è rappresentata dai membri della famiglia i quali, con le loro opinioni e i loro comportamenti, possono influenzare il parente in cura e di conseguenza l'esito della terapia (Weimer *et al.*, 2013). A loro volta, gli stessi parenti potrebbero sentirsi meglio quando il loro caro riceve un trattamento. L'antropologo Claude Lévi-Strauss faceva riferimento a questo concetto spiegando come i trattamenti medici, inclusi quelli in cui il rituale stesso costituisce la terapia, si svolgano all'interno di un contesto sociale, trasmettendo un "senso di sicurezza" all'intero gruppo (Lévi-Strauss, 1963). In tal senso Grelotti e Kaptchuck (2011) parlano di "placebo by proxy", concetto che può essere definito come gli effetti positivi che un trattamento placebo esercita sulle persone che circondano il paziente (proxies), quali i medici, i caregiver, i parenti e gli amici. A sua volta, ciò può ripercuotersi con beneficio sul paziente; può infatti accadere

che, qualora i professionisti medici e i familiari manifestino un senso di responsabilità e un ottimismo riguardo a una determinata patologia, l'ambiente circostante del paziente può divenire meno stressante e più favorevole (Grelotti & Kaptchuk, 2011). I medici e i familiari possono rispondere al placebo con svariati comportamenti, come una maggiore propensione al sorriso, un'accresciuta dedizione nei confronti del paziente, la promozione dell'aderenza al trattamento, l'incoraggiamento all'assunzione di nuove attività o la formulazione di ulteriori obiettivi per agevolare il cambiamento comportamentale.

Le aspettative generali nei confronti di un trattamento sono perciò il risultato non solo della propria esperienza e delle proprie speranze ma, formandosi in un ambiente sociale, sono dovute anche alle reazioni delle persone vicine al paziente. Complessivamente risulta importante considerare sia le interazioni del paziente (medico, membri della famiglia, parenti, gruppo dei pari, colleghi, amici, altri pazienti), sia l'interazione tra il medico ed i membri della famiglia del paziente (Czerniak *et al.*, 2020) (figura 23).

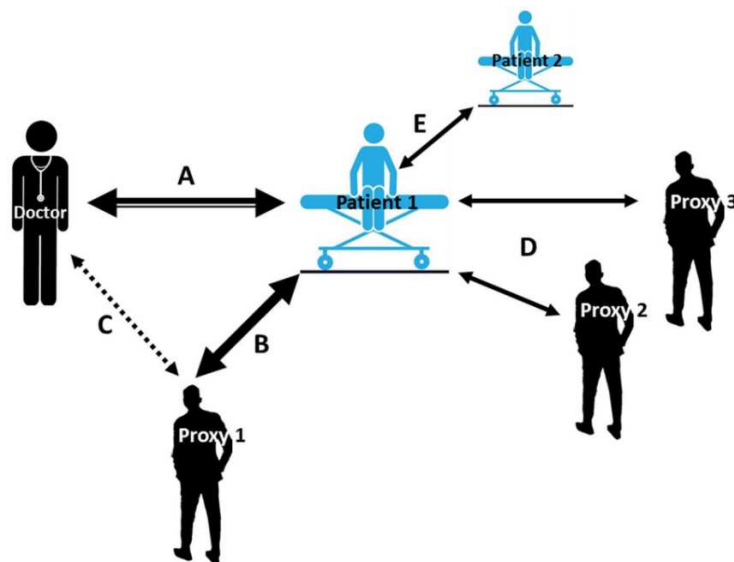


Fig.23. Contesto sociale in cui si realizza un trattamento placebo. Il paziente ha diversi canali di comunicazione con figure di vario genere, le quali possono sia influenzare il paziente sia venire influenzate dal paziente stesso. Ciò costituisce nel suo insieme un fattore sociale complesso che può alterare l'esito di una terapia placebo. Di seguito le possibili interazioni che possono riguardare il paziente durante un trattamento: A, paziente-medico; B, paziente-membri della famiglia; C, medico-membri della famiglia; D, ulteriori figure (proxies) dell'ambiente sociale del paziente (parenti, amici, bambini, pari, colleghi); E: paziente-altri pazienti (tratto da Czerniak *et al.*, 2020).

E' stato indagato il peso che questo fattore ha sull'esito di un intervento placebo in età pediatrica. In considerazione della spiccata suggestionabilità e della mancanza di esperienza di questi soggetti, l'ipotesi è che essi possano essere particolarmente influenzati dalle figure coinvolte nel trattamento e che, per via delle differenze neurologiche e psicologiche, ciò avvenga in modo diversi dagli adulti non solo da un punto di vista quantitativo, ma anche qualitativo. Nel caso dei bambini, infatti, diversi studi concordano sul fatto ancor più che la relazione diadica medico-bambino, sia più opportuno considerare la triade medico-genitore-bambino (Simmons *et al.*, 2014; Colloca, 2015). Vi sono diverse ragioni che portano a sostenere ciò. Innanzitutto bisogna tenere in considerazione che i genitori rappresentano delle figure di riferimento centrali per la vita un bambino, e che tale fattore potrebbe avere ripercussioni nella sperimentazione in età pediatrica. Una meta-analisi di 28 studi su pazienti di età compresa tra i 2 e i 18 anni, mostra che la sola presenza dei genitori durante una procedura medica riduce l'ansia nei bambini rispetto a coloro che non hanno accanto tali figure all'interno della stanza (Piira *et al.*, 2005); due studi hanno osservato che i livelli di angoscia dei bambini possono venire influenzati dal comportamento genitoriale esibito al momento dell'intervento medico (esempi in tal senso sono rappresentati dalle espressioni facciali e dal tono di voce), che funge così da biofeedback sociale e può indurre comportamenti simili nei figli (Nichols *et al.*, 2001; Gergely & Watson, 1996).

Queste ricerche suggeriscono dunque che un atteggiamento premuroso e positivo da parte dei genitori potrebbe incrementare i benefici derivanti dalla sola presenza. A sua volta, ciò potrebbe dipendere dal sistema di credenze dell'adulto. Uno studio (Guite *et al.*, 2009) condotto su genitori di figli con dolore cronico muscoloscheletrico ha indagato se gli effetti osservati nei figli e i comportamenti dei genitori fossero legati alle credenze stesse dei genitori. Per fare ciò sono stati raccolti dati su quali fossero le cause della malattia secondo i genitori, sulla presenza di comportamenti volti a promuovere e mantenere la condizione patologica nei figli e sul grado di disabilità legata al dolore dei bambini.

Guite e colleghi (2009) hanno osservato che la disabilità funzionale dei bambini correla positivamente con la convinzione dei genitori che la causa del dolore dei figli sia unicamente medica o, in altre parole, correla positivamente con la preoccupazione dei genitori della salute fisica dei loro figli, ma non di quella emotiva e comportamentale. Diversamente, i figli i cui genitori ritenevano che le emozioni e lo stress avessero un legame con il dolore hanno mostrato punteggi alle scale del dolore e della disabilità significativamente più bassi (figura 24) (Guite *et al.*, 2009).

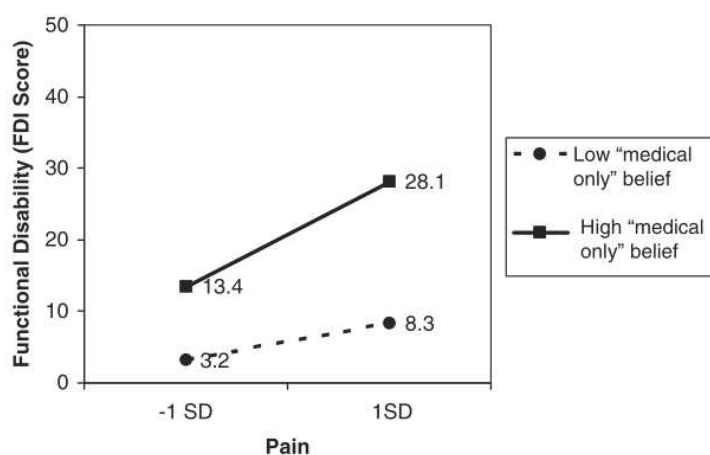


Fig.24. Relazione tra l'intensità del dolore riportata dai partecipanti ed il grado di disabilità funzionale misurata con la scala Functional Disability Inventory (FDI), sia nel gruppo di bambini i cui genitori credevano che la causa del dolore dei figli fosse unicamente medica (gruppo 1), sia nel gruppo con genitori che ritenevano invece che il quadro sintomatologico dei bambini avesse un'origine medica, psicologica ed emotiva (gruppo 2). In quest'ultimo gruppo i bambini esibiscono una disabilità funzionale significativamente inferiore rispetto al gruppo 1 (tratto da Guite *et al.*, 2009).

Oltre ad evidenziare l'influenza dei bambini da parte dei genitori, il lavoro di Guite e colleghi (2009) suggerisce inoltre come tale influenza possa realizzarsi anche in senso negativo. A tal proposito Czerniak e colleghi (2020) sottolineano che se da una parte esiste una risposta placebo ed una relativa modulazione positiva indotta dalle figure di riferimento del paziente, di riflesso esiste anche una risposta nocebo ed una possibile modulazione negativa dovuta a tale fattore sociale.

Le figure genitoriali sono particolarmente coinvolte nel trattamento del figlio anche per un'altra ragione. Come discusso in precedenza, la modalità di comunicazione nei confronti di un paziente in età pediatrica differisce da quella di un adulto: mentre quest'ultimo interagisce personalmente con lo sperimentatore o con il medico in tutte le fasi di una terapia, un bambino potrebbe ricevere solamente una parte delle informazioni in modo diretto dal medico, mentre le restanti vengono riferite al genitore o al caregiver (Benninga & Mayer, 2009).

A fronte di queste osservazioni sull'importanza dei genitori per i figli piccoli, vi sono diverse evidenze, sia sperimentali che cliniche, che evidenziano un effetto modulatore di tali figure nel contesto di un trattamento placebo.

Lo studio di Gniß e colleghi (2020) sul dolore sperimentalmente indotto in età pediatrica ha analizzato i meccanismi sottostanti l'effetto placebo manifestato dai partecipanti riscontrando una significativa ipoalgesia da placebo rispetto ai controlli, sia mediante i meccanismi di condizionamento classico sia ricorrendo al paradigma basato sulle manipolazione delle aspettative (Gniß *et al.*, 2020) (figura 11b).

Per valutare anche i possibili effetti modulatori derivanti dalle figure genitoriali e mediche, i bambini facenti parte del gruppo sottoposto alla manipolazione delle aspettative sono stati ulteriormente divisi in base a due condizioni: la crema placebo veniva spiegata ed applicata dalla madre (condizione 1) oppure da una dottoressa in camice bianco (condizione 2).

Relativamente a tale fattore (l'identità dell'informatore) i risultati mostrano che quando la crema placebo è stata applicata dalla figura medica, la risposta al placebo è simile in tutte le fasce d'età (6-9; 10-13; 14-17); quando l'informatore era la madre, i bambini più piccoli (6-9 anni) hanno esperito una marcata riduzione del dolore in misura significativamente maggiore rispetto ai bambini più grandi (figura 25). Analogamente, la risposta al placebo dei bambini di 10-13 anni è stata significativamente maggiore rispetto a

quelli di 14-17 anni, i quali invece hanno ricevuto maggiori benefici dalla crema quando ad applicarla è stata la dottoressa (figura 25) (Gniß *et al.*, 2020).

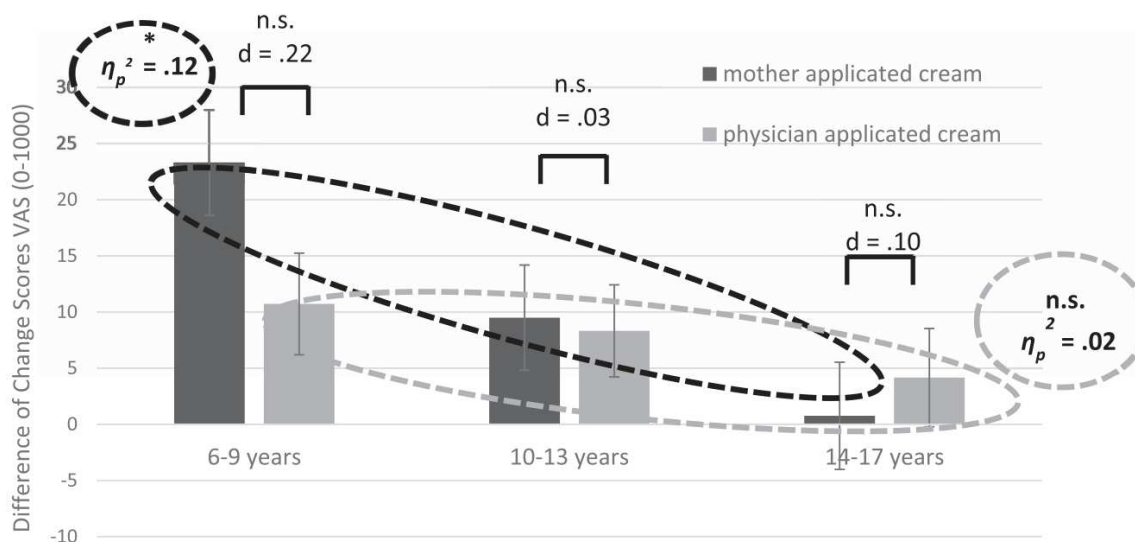
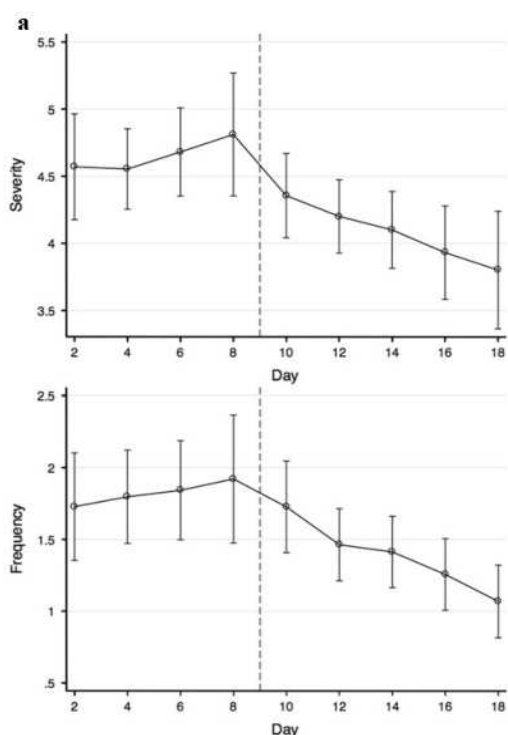


Fig.25. Differenza tra i punteggi del gruppo placebo e del gruppo di controllo, misurati con la scala del dolore (VAS), nelle fasce d'età 6-9, 10-13 e 14-17 anni. Per indagare il ruolo dell'informatore come possibile fattore modulatore dell'effetto placebo, all'interno di ciascuna fascia d'età i bambini sono stati suddivisi in base a due condizioni: nella prima i bambini ricevevano sia le informazioni sia la crema placebo dalla madre; nella seconda tale procedura veniva eseguita da un medico. I risultati mostrano che nei bambini di 6-9 anni l'effetto placebo, misurato in termini di riduzione del dolore, è stato significativamente maggiore quando la crema veniva applicata dalla madre, rispetto a quando veniva applicata dal medico. Tale differenza interna ad una fascia d'età non si osserva nei bambini più grandi (10-13 e 14-17 anni). E' possibile inoltre osservare che quando l'informatore era un medico, non si osservano differenze significative tra le fasce d'età (tratto da Gniß *et al.*, 2020).

Per indagare "l'effetto placebo by proxy", uno studio ha reclutato 58 bambini di età compresa tra 2 e 5 anni con scatti d'ira e capricci, a cui è stato somministrato un rimedio omeopatico (fiori di Bach) che fungeva da placebo impuro (Whalley & Hyland, 2013). Ai genitori è stato detto che la ricerca mirava a valutare l'efficacia di tale rimedio nel ridurre i comportamenti disfunzionali dei bambini. L'umore dei genitori, la frequenza e l'intensità degli scatti d'ira sono stati misurati negli 8 giorni precedenti al trattamento e per 10 giorni a partire dalla prima assunzione del placebo.

Un aspetto interessante dello studio è dato dal tentativo dei ricercatori di isolare tale fattore (placebo by proxy) escludendo due possibili fattori confondenti: da un lato è stata rimossa l'interazione tra medico e bambino e tra medico e i genitori (figura 23, frecce A e C), i quali comunicavano l'andamento dei sintomi tramite un sistema telefonico automatico; dall'altro ai bambini non è stato spiegato il motivo per cui avrebbero assunto la terapia.

Rispetto al periodo precedente al trattamento, è stata osservata una riduzione significativa e continua della gravità e frequenza degli scatti d'ira nell'arco di tempo in cui è stato somministrato il placebo (figura 26a). Inoltre è stata osservata una significativa correlazione giorno per giorno tra l'umore dei genitori e i parametri relativi agli scatti d'ira (figura 26b).



	Frequency	Severity
Between-individual (study mean) correlations		
Severity	.72***	–
Parent affect	–.20	.074
Day-to-day correlations		
Severity	.29***	–
Parent affect	–.23**	–.19*

Fig.26. (a) Gravità e frequenza degli scatti d'ira dei bambini misurati negli 8 giorni precedenti al trattamento e per 10 giorni successivi all'inizio della terapia placebo, come evidenziato da una linea tratteggiata verticale che separa le due fasi. Si osserva una significativa e continua riduzione dei sintomi, sia in termini di gravità sia di frequenza degli scatti d'ira. (b) Correlazione tra intensità e frequenza degli scatti d'ira e umore dei genitori. La correlazione è risultata significativa per la frequenza ($r = 0.23$) e per la gravità dei sintomi ($r = 0.19$) (tratto da Whalley & Hyland, 2013).

Hyland, 2013).

Whalley e Hyland (2013) suggeriscono l'esistenza di una relazione circolare, in cui l'effetto placebo è influenzato dal comportamento della madre il cui comportamento, a sua volta, è alterato dal fatto di sapere che il figlio sta ricevendo una terapia. L'importanza di questo

fattore appare evidente dal momento che l'effetto placebo non può essere spiegato dalle aspettative soggettive dei partecipanti verso il trattamento, ancora impossibilitati dalla giovane età ad una piena comprensione di concetti astratti.

Oltretutto va considerato che in questo specifico studio i partecipanti non hanno interagito con i medici e, di conseguenza, le informazioni in loro possesso erano limitate (Whalley & Hyland, 2013). Non è chiaro se l'effetto placebo riscontrato, modulato dall'umore della madre, sia dovuto: alla percezione del genitore, il quale credendo che la medicazione somministrata al figlio sarà efficace, potrebbe percepire dei cambiamenti nel bambino indipendentemente dagli effetti della terapia; a un cambiamento del comportamento della madre, che determinerà dei cambiamenti oggettivi del comportamento del bambino; ad un'interazione delle due cose, ovvero ai cambiamenti nella percezione del genitore che inducono lo stesso a comportarsi in modo diverso, manipolando a sua volta il comportamento dei bambini (Simmons *et al.*, 2014; Grelotti & Kaptchuk, 2011).

L'influenza dell'atteggiamento dei genitori sull'esito del trattamento è stata riscontrata anche in uno studio sugli effetti dell'agopuntura nel ridurre i sintomi di nausea e vomito post-operazione (tonsillectomia) in bambini di 1-11 anni (Liodden *et al.*, 2018). I risultati mostrano che l'ansia dei genitori è un forte predittore dell'efficacia dell'agopuntura nel ridurre i malesseri post-operatori. L'ipotesi di Liodden e colleghi (2018) è che tale stato emotivo, dovuto ai timori che il bambino possa stare male, porti a nutrire maggiori speranze nel trattamento e, conseguentemente, a manifestare dei comportamenti di cura che determinano dei benefici nel bambino, riscontrati in termini di un miglioramento clinico dei sintomi.

Nel loro complesso, gli studi discussi mettono in risalto il ruolo che il contesto sociale riveste nella genesi dell'effetto placebo. Benedetti (2015), nel ricercare le cause profonde di tale fenomeno, ipotizza che l'effetto placebo possa rappresentare una sorta di sistema di cura endogeno, comparso nel corso dell'evoluzione umana. Per ciò che riguarda l'effetto placebo innescato dalle aspettative, risulta evidente l'importanza della cognizione umana per favorire

l'interazione sociale. Ad esempio, sembrerebbe che l'espressione facciale del dolore si sia evoluta allo scopo di favorire l'attenzione alla cura da parte degli altri (Williams, 2002).

A seguito del ritrovamento di teschi che hanno subito arcaici interventi chirurgici, datati più di 7.000 anni fa, Evans (2002) suggerisce che le prime forme di attenzioni mediche probabilmente risalgono ai primi ominidi (*Australopithecus* o *Homo habilis*). Inoltre forme d'interazione sociale simili ad una cura vengono manifestate dai primati non umani, ad esempio mediante l'atto dello spulciamento reciproco (Benedetti, 2015). La gestione della salute potrebbe essersi evoluta in un contesto sociale che, nel corso del tempo, ha reso l'atto del curare un importante stimolo sociale che determina speranze e aspettative di guarigione. Di conseguenza, un membro di un gruppo sociale che si fida di un altro componente può avere più possibilità di sopravvivenza. Mentre nelle società primitive l'elemento di cui fidarsi era rappresentato dallo "sciamano", nella società moderna tale figura si identifica nel medico (Benedetti, 2015).

Pertanto l'effetto placebo correlato all'aspettativa potrebbe essere considerato come il risultato di un processo evolutivo, e si realizza anche grazie all'interazione umana verbale e non verbale (Benedetti, 2015).

Se quanto ipotizzato fosse vero, i processi neurofisiologici di autoguarigione legati al placebo, innescati a seguito delle attenzioni altrui e in particolare di quelle parentali, verosimilmente rappresentano un fattore ancora più rilevante nei bambini, la cui salute psichica e fisica, fin dalla nascita, è strettamente connessa alle cure dei genitori (Belsky & Fearon, 2002; Case & Paxson (2002); Randon *et al.*, 2008).

3.3 Ricadute applicative per la ricerca in età pediatrica

I risultati osservati negli studi discussi stanno aprendo la strada a nuovi modi di sperimentare il fenomeno placebo in età pediatrica. Un esempio di ciò è dato da un recente studio di Olson e colleghi (2021) che, tenendo in considerazione il lavoro di Weimer e colleghi (2013), ha reclutato 11 bambini (età 6-13 anni), affetti da condizioni cliniche che si sono dimostrate particolarmente suscettibili al placebo e alla suggestione (ADHD, sindrome di Tourette, emicrania, disturbo da escoriazione) per sperimentare a scopo clinico un cosiddetto “super placebo”, combinando diversi fattori tra cui cue contestuali, attrezzatura scientifica, suggestioni di vario genere e apprendimento sociale (Olson *et al.*, 2021).

Differentemente dagli studi bottom-up, mirati a valutare l'efficacia relativa di uno o più fattori contestuali del placebo, Olson e colleghi (2021) hanno testato l'effetto placebo con un raro approccio top-down.

Un altro aspetto peculiare dell'esperimento è dato dalla natura dell'intervento inerte utilizzato, costituito da uno scanner per l'imaging a risonanza magnetica (MRI), riprendendo alcune evidenze secondo le quali una procedura sham attuata con dispositivi medici risulta più complessa agli occhi dei partecipanti, determinando un effetto placebo maggiore (Kaptchuk *et al.*, 2000, 2020). Lo scanner è stato presentato come un potente strumento che aiuta la mente a guarire se stessa grazie al potere della suggestione (figura 27).

Alla suggestione verbale basata sulla descrizione del dispositivo ne sono state associate molte altre, quali la dimostrazione di efficacia dello scanner dichiarata da alcune celebrità tramite video, le rassicurazioni da parte di un pari (un bambino di 8 anni complice degli sperimentatori) sulla sicurezza della procedura e il fatto che lo scanner sia all'apparenza pienamente funzionante (tabella 2).



Fig.27. Scanner per l’imaging a risonanza magnetica. Allo scopo di potenziare l’effetto placebo, si è scelto di somministrare il placebo adottando una procedura sham con tale scanner, che appare del tutto funzionante ma in realtà è inattivo (tratto da Olson *et al.*, 2021).

Category	Factor	Implementation
Equipment	Elaborate intervention	Large, loud brain scanner with lights and music
	Trust in neuroscience	Scientific equipment, brain scans on monitors
Learning	Reinforcement	Parents reinforced improvements, buzzing watch
	Social modelling	Peer mentor described effects
	Conditioning	Medical paraphernalia and rituals, buzzing watch
Persuasion	Celebrity endorsement	Demonstration video, science communicator
	Credibility cues	Institute, affiliation logos, lab coats, identification badges, medical paraphernalia
	Scarcity	Video said intervention is open to few participants
	Social proof	Camera crew, peer mentor, research assistants
Suggestion	Cognitive reframing	Reframed symptoms as latent strengths, focused on when symptoms were absent
	Mindset	“Surprise improvement” suggestion, “mental superpower” focus
	Positive and hopeful expectations	Video, peer mentor, and experimenters all described benefits
	Positive suggestion	Healing suggestions, skin healing metaphor
	Relaxation	Music from machine, deep breathing, muscle relaxation, relaxing verbal suggestions
Therapeutic relationship	Interpersonal warmth	Built rapport with participants

Tabella 2. Fattori contestuali e psicosociali adoperati per incrementare la persuasione e, conseguentemente, l’effetto placebo. L’esperimento è stato realizzato con una procedura sham, data l’alta suggestione evocata dalla tecnologia e dalle neuroscienze in generale; sono stati adottati i meccanismi di condizionamento, ricorrendo anche all’influenza che i pari hanno sui bambini; per indurre una maggiore persuasione sono state coinvolte figure note; è stata usata una comunicazione efficace volta a rendere esclusivo l’intervento; oltre ad un atteggiamento empatico da parte degli sperimentatori che hanno interagito con i bambini, i genitori sono stati coinvolti nell’esperimento ed istruiti a comportarsi con i figli in modo positivo, ad esempio rinforzando i progressi mostrati dai bambini (tratto da Olson *et al.*, 2021).

Al termine dell'esperimento, ripetuto dalle due alle quattro volte, sono stati osservati miglioramenti in 10 bambini su 11; in particolare i due risultati più sostanziosi sono stati riscontrati in una bambina di 12 anni che da due anni era affetta da disturbo di escoriazione, i cui sintomi sono regrediti fino alla remissione totale, perdurata a distanza di 2 anni dal trattamento, e in un bambino di 13 anni che soffriva quotidianamente di mal di testa, i cui sintomi sono spariti dopo una sessione nello scanner. In quest'ultimo caso non sono stati possibili dei follow-up per verificare la durata dei benefici. Dei restanti bambini, con ADHD e/o sindrome di Tourette, 8 su 9 hanno mostrato una vasta gamma di benefici (riportati anche dai genitori) in termini di maggiore calma e qualità del sonno, riduzione dei comportamenti negativi ed una accresciuta capacità di autoregolazione, mentre un bambino non ha tratto alcun giovamento significativo dal trattamento (Olson *et al.*, 2021).

Lo studio presenta degli evidenti limiti, quali la mancanza di un gruppo di controllo, il ridotto numero di partecipanti e la difficoltà nel determinare con rigore i benefici riportati sia per l'eterogeneità del campione sia per le misure poco oggettive utilizzate (Olson *et al.*, 2021).

CAPITOLO 4

EFFETTO PLACEBO IN ETA' PEDIATRICA IN VARIE CONDIZIONI CLINICHE

Nel paragrafo 1.1 è stato spiegato come, al di là dei meccanismi d'azione e delle modalità impiegate per innescare un effetto placebo, l'entità della risposta ad un trattamento di questo genere dipende anche dalla patologia considerata. Il ventaglio di processi modulati dal placebo incide in modo diverso sulle disfunzioni causate da un disturbo; ne risulta che pazienti affetti da determinate malattie rispondono in modo significativo al placebo, mentre altri no (Benedetti, 2016). A loro volta, le caratteristiche del disturbo preso in considerazione per lo studio dell'effetto placebo sono modulate dal fattore dell'età e in particolare di quella pediatrica: tali soggetti dimostrano di rispondere in modo diverso rispetto agli adulti ai meccanismi e ai fattori associati al placebo (paragrafo 3.2), per via delle specifiche caratteristiche psicologiche e neurologiche di questo periodo della vita (paragrafo 3.1).

Patient characteristics	Doctor characteristics	Disease characteristics	Study characteristics
Age	Age	Baseline severity	Trial duration
Sex	Sex	Duration of illness	Number of sites
Personality	Race	Symptom load	Number of patients
Genes	Education	Previous therapy	Randomization ratio
Proxies	Empathy	Change during run-in	Number of visits
Education	Setting	Outcome measure	Type of assessment
Race	Behavior	Type of intervention	Industry support
Compliance			Type of control
Smoking status			Country/location
			Year of study

Tabella 3. Lista di fattori associati al grado di risposta al placebo osservata in studi RCT e nelle meta-analisi: caratteristiche del paziente, caratteristiche del medico, caratteristiche della patologia, caratteristiche dello studio. Ciascuno di questi fattori può influenzare l'esito di una terapia con placebo. Bisogna inoltre considerare che una specifica combinazione di questi fattori può generare effetti ancora maggiori, sia in un senso che nell'altro. Ad esempio la giovane età di un paziente affetto da un disturbo poco grave incrementa la risposta al placebo (tratto da Enck & Klosterhalfen, 2019).

Tra le caratteristiche proprie di una malattia (tabella 3), la gravità è uno dei fattori che maggiormente determina l'effetto placebo negli studi RCT (Enck & Klosterhalfen, 2019). In diverse condizioni cliniche, sia di tipo psichiatrico (Weimer *et al.*, 2015a) che non psichiatrico (Weimer *et al.*, 2015b) è stato rilevata una maggiore risposta al placebo quando la malattia è di lieve entità. Tale caratteristica sembra costituire un fattore predittivo rilevante, sia negli adulti che nei bambini.

Un altro elemento da considerare è rappresentato dalla quantità di tempo in cui il paziente è affetto dalla patologia. E' risultato che gli individui con una storia medica breve, come potrebbe essere il caso di soggetti giovani, rispondono maggiormente al placebo (Weimer *et al.*, 2015a; Bridge *et al.*, 2009).

Bisogna poi considerare la storia medica del paziente. L'esito positivo degli interventi placebo svolti in passato predice una più alta risposta del paziente o, al contrario, terapie fallimentari aumentano il rischio di una scarsa efficacia dei trattamenti futuri (Colloca & Benedetti, 2006). Questo aspetto rimanda ancora una volta ai meccanismi d'azione dell'apprendimento associativo e, di conseguenza, all'importanza nei bambini di sfruttare la spiccata plasticità cerebrale per condizionare positivamente tale popolazione agli interventi placebo.

La risposta al placebo è quindi la risultante di tutti questi fattori. Tenere in considerazione questi aspetti potrebbe aiutare a predire con maggior precisione la riuscita o meno di questo tipo di terapie.

Nel paragrafo 2.2 sono stati citati studi relativi a diverse patologie (disturbi psichiatrici, epilessia, emicrania, ADHD, disturbi gastrointestinali) in cui è stata riscontrata un'efficacia del placebo maggiore nei bambini rispetto agli adulti. Di seguito verranno approfondite alcune di queste malattie e il legame esistente tra la natura del disturbo, la risposta al placebo e l'età.

4.1 Disturbo depressivo

La depressione è stata dichiarata dall'Organizzazione Mondiale della sanità (OMS) come il disturbo attualmente più diffuso tra le malattie mentali e, in generale, la seconda patologia più diffusa dopo quelle cardiovascolari. E' inoltre significativo il dato per cui più della metà dei disturbi psichiatrici viene avvertito in periodo adolescenziale (AIFA, 2012). Questo dato contrasta con il senso comune relativo a questo disturbo, considerato come un evento eccezionale nel caso dei bambini, scatenato solamente da gravi circostanze quali abusi, lutti e trascuratezza (Emslie, 2009).

Alla luce di queste evidenze, non deve stupire l'interesse crescente del mondo scientifico nello studiare l'efficacia e gli effetti collaterali dei farmaci antidepressivi utilizzati nel trattamento della depressione di soggetti giovani e adulti, così come di indagare i fattori che modulano l'eventuale beneficio, tra cui la risposta placebo.

Dopo il dolore, infatti, uno dei campi di ricerca più attivi relativi all'effetto placebo è quello riguardante i disturbi psichiatrici e in particolare la depressione (Wager & Atlas, 2015). Gli studi finora condotti sembrano suggerire una significativa risposta al placebo (Rutherford *et al.*, 2009a; Leuchter *et al.*, 2014), la quale è stata osservata peraltro a seguito della somministrazione sia di trattamenti farmacologici che non farmacologici, quale la rTMS (Brunoni *et al.*, 2009).

Nella ricerca delle cause che innescano tale risposta al placebo, uno studio (Leuchter *et al.*, 2014) ha indagato il ruolo assunto da tre fattori: l'aspettativa, l'assunzione di farmaci e l'alleanza terapeutica medico-paziente. I partecipanti allo studio con diagnosi di depressione ed età compresa tra i 18 e i 65 anni, sono stati divisi in tre gruppi: farmaci antidepressivi + terapia di sostegno, placebo + terapia di sostegno, terapia di sostegno (gruppo di controllo). Al termine dell'esperimento i risultati, misurati con la Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD), mostrano una riduzione dei sintomi depressivi significativamente maggiore nei gruppi trattati con il farmaco o con il placebo + la terapia di sostegno rispetto al gruppo

trattato con la sola terapia di sostegno, riscontrando in particolare come i benefici derivanti dall'assunzione del farmaco superino quelli della pillola placebo in misura poco significativa (figura 28). Lo studio evidenzia perciò il ruolo centrale dell'aspettativa nei confronti della cura, basata sull'assunzione di una pillola, nel determinare una risposta placebo (Leuchter *et al.*, 2014).

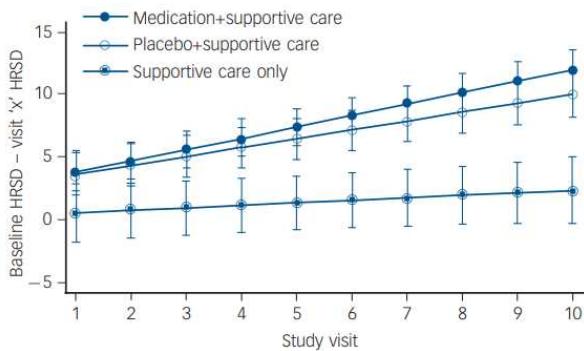


Fig.28. Cambiamenti in termini di sintomi depressivi osservati in tre condizioni: (1) antidepressivi + terapia di sostegno, (2) placebo + terapia di sostegno, (3) terapia di sostegno. Le prime due condizioni hanno determinato miglioramenti significativi, simili tra loro, in misura significativamente maggiore rispetto alla sola terapia di sostegno (tratto da Leuchter *et al.*, 2014).

Allo scopo di indagare più approfonditamente tale fattore, nelle prime settimane dello studio ai partecipanti è stata somministrata la Patient Attitudes and Expectations Form (PAEF), che misura appunto l'aspettativa e la considerazione dei pazienti verso un trattamento. I risultati di questo specifico aspetto evidenziano, nel gruppo placebo, una significativa correlazione tra le aspettative di cura e il punteggio della HRSD: un'alta aspettativa dei partecipanti sottoposti a questa condizione risulta predire in modo significativo la riduzione dei sintomi depressivi (figura 29). Nel gruppo trattato con farmaci, aspettativa e punteggio della HRSD non risultano invece correlati (Leuchter *et al.*, 2014).

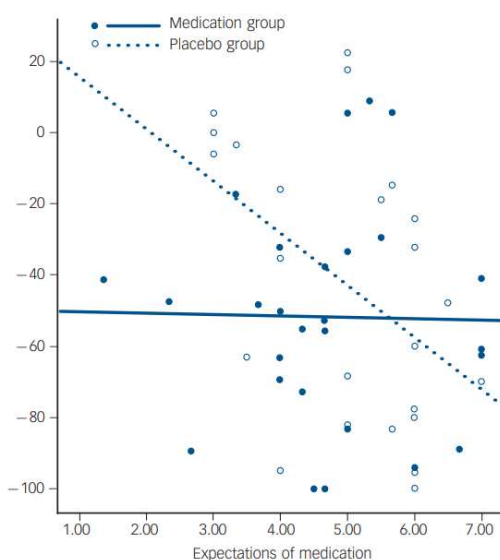


Fig.29. Relazione tra l’aspettativa nei confronti del trattamento e il cambiamento in percentuale del punteggio alla scala HRSD misurato in pazienti con depressione, sottoposti al trattamento farmacologico (cerchi blu) o alla terapia placebo (cerchi bianchi). Nel gruppo trattato con gli antidepressivi, l’aspettativa e il punteggio non correlano; diversamente, nella condizione placebo, al variare del grado di aspettative, cambia il punteggio alla scala HRSD. In questi pazienti, tanto più alte sono le aspettative, maggiore sarà la riduzione dei sintomi depressivi (tratto da Leuchter *et al.*, 2014).

Dunque i risultati di questo studio indicano che l’aspettativa individuale di un paziente adulto con depressione verso un trattamento medico potrebbe essere un predittore di efficacia di una terapia placebo, confermando le ipotesi avanzate da studi precedenti (Krell *et al.*, 2004; Sotsky *et al.*, 1991).

Ci si pone l’interrogativo se l’aspettativa nei confronti della cura giochi un ruolo primario anche nel trattamento di bambini con depressione, e se l’età stessa possa essere un ulteriore fattore predittivo della risposta placebo per tale patologia. Una meta-analisi di 27 trial condotti con soggetti depressi di età compresa tra 6 e 18 anni (Bridge *et al.*, 2009) ha riscontrato che, ad eccezione di uno studio, la risposta placebo è significativamente più alta in bambini di età inferiore a 12 anni (54.3%) rispetto ad adolescenti di età superiore a 12 anni (44.9%), mentre l’età non è risultata correlata all’efficacia della terapia nel gruppo trattato con il farmaco. Questi dati risultano ancora più indicativi se confrontati con i dati di una meta-analisi analoga condotta su soggetti adulti, la quale ha osservato una risposta media al placebo del 34.7% (Rutherford *et al.*, 2009b). Sembra dunque che da un punto di vista quantitativo i bambini depressi rispondano con più alta probabilità alle terapie placebo rispetto agli adulti.

Relativamente all’aspetto qualitativo di tale efficacia, ad oggi non risultano studi con bambini depressi specificatamente realizzati per individuarne le cause sottostanti. In linea con

le ricerche sperimentali sul dolore svolte su questa popolazione, è verosimile ipotizzare che il contesto sociale della cura, che include sia il medico sia i familiari, possa giocare un ruolo determinante (Rutherford *et al.*, 2011; Weimer *et al.*, 2013; Grelotti & Kaptchuk, 2011; Czerniak *et al.*, 2020).

In tal senso ulteriori indizi possono essere ricavati considerando la natura specifica del disturbo depressivo. Tra i disturbi psichiatrici in età pediatrica, la depressione sembra essere la patologia che più di tutte è associata ad una risposta placebo. Una revisione sistematica di studi condotti in doppio cieco e con un gruppo placebo (Cohen *et al.*, 2008) ha confrontato il grado di risposta al placebo manifestato da bambini e adolescenti affetti da disturbo depressivo maggiore (MDD), disturbo ossessivo compulsivo (OCD) e altri disturbi ansiosi (AD-non-OCD). I bambini con disturbo depressivo maggiore hanno mostrato una risposta al placebo significativamente maggiore rispetto ai bambini con OCD e i bambini con AD-non-OCD (rispettivamente 49.3% contro 31% e 39.6%).

Uno studio di Cohen e colleghi (2007) ha ipotizzato che la risposta al placebo in bambini e adolescenti con disturbo depressivo maggiore fosse più alta per via dei diversi fattori di rischio che li portano ad essere particolarmente suscettibili agli effetti placebo insiti nell'assunzione di un farmaco. Rispetto agli adulti depressi, bambini e adolescenti cui è stato diagnosticato il disturbo hanno vissuto in misura significativamente maggiore esperienze negative quali sofferenza perinatale, difficoltà motorie, madri con depressione o ansia, scarsa comunicazione con i genitori e genitori violenti o con condotte criminali (Jaffee *et al.*, 2002). L'ipotesi di Cohen e colleghi (2007) è che un bambino depresso possa inconsapevolmente beneficiare del contesto di cura che si instaura durante uno studio clinico, dato che questo prevede l'incontro regolare con un medico, che interagisce e si preoccupa del paziente, il quale si sente accolto e ascoltato e ha modo di esprimere il suo malessere e di comunicare l'andamento del trattamento. Ciò ha ripercussioni positive sulle speranze di guarigione del paziente depresso, il cui pensiero è tipicamente caratterizzato da un senso di sfiducia e basse

prospettive verso il futuro e la propria condizione. Questi benefici sono stati riscontrati anche in altri disordini psichiatrici pediatrici, ma sembrano più pronunciati nella depressione.

Alla luce di queste ricerche, non deve sorprendere come gli studi in merito, al variare del tipo di antidepressivo preso in considerazione, riscontrino ugualmente una risposta al placebo significativa da parte dei bambini.

Uno studio (March *et al.*, 2004) ha valutato l'efficacia della fluoxetina (un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI)), della terapia cognitivo-comportamentale (CBT) e del placebo in adolescenti di 12-17 anni. Al termine delle 12 settimane di sperimentazione, in tutte e tre le scale utilizzate i trattamenti somministrati hanno determinato dei benefici, con un tasso di risposta significativamente maggiore con il farmaco (60.6%) rispetto alla CBT (43.2%) e al placebo (38.4%).

Trial clinici realizzati con il farmaco escitalopram, il secondo farmaco approvato negli Stati Uniti dopo la fluoxetina, osservano una significativa risposta al placebo dei bambini (Findling *et al.*, 2013; Wagner *et al.*, 2006). Nella maggior parte di questi trial, controllati, randomizzati e condotti in doppio cieco, sono stati somministrati 10-20mg di escitalopram oppure un placebo al giorno, a bambini e/o adolescenti di età complessiva compresa tra i 6 e i 17 anni.

In particolare uno studio (Yang & Scott, 2010) con entrambi i trattamenti osserva una significativa riduzione dei sintomi depressivi, con il gruppo trattato con escitalopram che mostra maggiori benefici (-22.1) rispetto al gruppo placebo (-18.8) (figura 30, studio 1). In una ricerca analoga, svolta in un arco di tempo differente, i miglioramenti clinici significativi basati sul punteggio alla Children Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) a seguito di escitalopram o placebo sono comparabili (rispettivamente -21.9 e -20.2) (figura 30, studio 2).

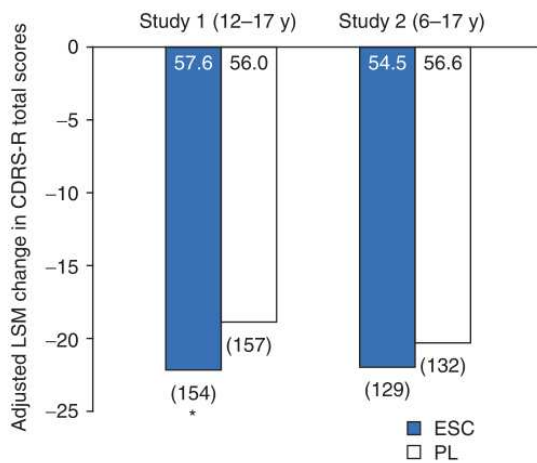


Fig.30. Efficacia del farmaco escitalopram (in blu) e del placebo (in bianco), misurata con la scala CDRS-R, in pazienti con disturbo depressivo maggiore di 12-17 anni (studio 1) e 6-17 anni (studio 2). In entrambi gli studi, si osserva una significativa riduzione dei sintomi depressivi, che è maggiore con il farmaco rispetto al placebo, seppur in misura non significativa (tratto da Yang & Scott, 2010).

Analoghi risultati sono stati riscontrati confrontando gli effetti del citalopram e del placebo (Wagner *et al.*, 2004), con una risposta al trattamento rispettivamente pari al 36% e al 24%, quando rilevato tramite la CDRS-R, e pari al 47% e al 45% sulla base della Clinical Global Impression Rating Scale (CGI).

Infine, una revisione sistematica e meta-analisi (Lochel *et al.*, 2017) ha elaborato i dati provenienti da questi ed altri trial relativi all'utilizzo degli SSRI, degli inibitori selettivi della serotonina e della norepinefrina (SNRI) e del placebo su un totale di 6778 pazienti di età pediatrica maschi e femmine con diagnosi di depressione, ansia, disturbo ossessivo compulsivo (DOC) o disturbo post-traumatico da stress (PTSD). In linea generale, per tutte le patologie, incluso il disturbo depressivo, i risultati mostrano un'efficacia clinicamente significativa o moderatamente significativa da parte del trattamento con placebo, con un beneficio ulteriore delle terapie attive rispetto a quello dato dal placebo relativamente piccolo (figura 31).

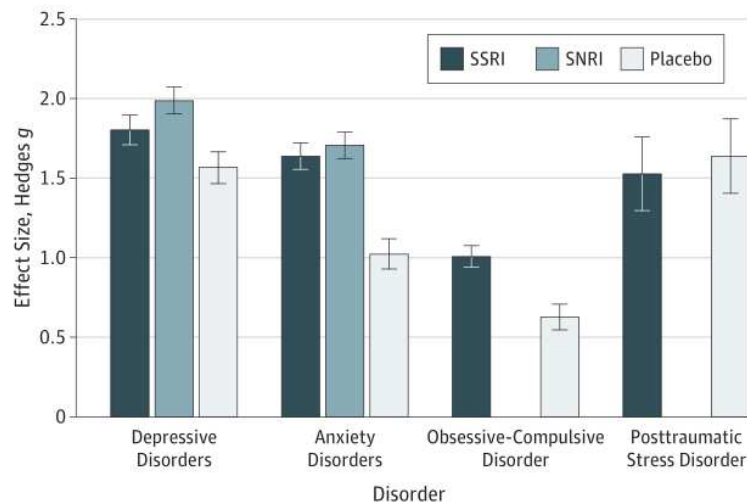


Fig.31. Efficacia del placebo e dei farmaci SSRI e SNRI nei seguenti disturbi psichiatrici: disturbi depressivi, disturbi d’ansia, DOC e PTSD. Complessivamente, bambini e adolescenti mostrano una rilevante risposta al placebo in tutti i disturbi considerati. In particolare, nel caso della depressione, l’effetto placebo è significativamente più grande rispetto a quello osservati nei disturbi d’ansia e nel DOC. I farmaci antidepressivi determinano dei benefici lievemente maggiori rispetto al placebo (tratto da Lochel *et al.*, 2017)

E’ interessante notare che all’aumentare dell’efficacia del farmaco tendenzialmente aumenta anche quella del placebo. Un’osservazione di questo genere è stata riportata anche in una meta-analisi (Kirsch *et al.*, 2008) in cui nei pazienti depressi più gravi è stata osservata una discrepanza significativa tra il farmaco e il placebo, la quale sembra essere dovuta più ad una ridotta risposta al placebo piuttosto che ad un incremento della sensibilità del paziente nei confronti del trattamento attivo. In questa sottopopolazione di pazienti sembra che l’effetto placebo tenda a ridursi per via delle poche speranze riposte nel trattamento, divenendo così poco ricettiva a tale rimedio. Diversamente, tanto più il disturbo è lieve, tanto più il placebo si dimostra efficace, in misura simile al farmaco (Kirsch *et al.*, 2008).

4.2 Disturbi del neurosviluppo

Come per i disturbi psichiatrici, anche la ricerca sui disturbi del neurosviluppo si avvale della condizione placebo per testare la validità di un farmaco, scoprendo talvolta un'inaspettata efficacia del rimedio inerte nel migliorare lo stato di salute del bambino (Sandler, 2005; Buck *et al.*, 2012). Verranno di seguito proposti alcuni studi relativi al disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) e al disturbo dello spettro autistico.

4.2.1 Disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD)

Il disturbo da deficit di attenzione e iperattività è uno dei disordini dello sviluppo neurologico più diffusi tra i bambini. L'utilizzo di terapie farmacologiche basate su stimolanti del sistema nervoso centrale, quale il metilfenidato, si è dimostrato efficace nel modulare i livelli di diversi neurotrasmettitori come la dopamina e la noradrenalina, determinando un effetto calmante e riducendo di conseguenza il comportamento impulsivo caratteristico di questo disturbo (Jensen *et al.*, 1999; American Academy of Pediatrics, 2001). È stato però dimostrato che l'assunzione a determinate dosi di questi stimolanti determina un altro rischio di effetti collaterali, quali problemi a livello cardiaco, dipendenza, irritabilità, sonnolenza, insonnia e mal di stomaco (Zametkin & Ernst, 1999; Barkley *et al.*, 1999). Queste evidenze, unite peraltro al timore di possibili ulteriori effetti negativi derivanti da un'assunzione prolungata nel tempo del farmaco, hanno destato l'interesse della comunità scientifica (Safer *et al.*, 1996) e la preoccupazione degli stessi genitori, determinando non di rado una scarsa aderenza al piano terapeutico e, di conseguenza, uno scarso controllo del quadro sintomatologico (Whalen & Henker, 1997).

Nel paragrafo 1.3 è stato discusso come il trattamento placebo possa influenzare anche il sistema dopaminergico della ricompensa. Ciò suggerisce la possibilità di sfruttare tale fenomeno nella pratica clinica relativa all'ADHD. In effetti stanno emergendo nuovi filoni di ricerca che adoperano il placebo come uno strumento terapeutico per sé; altri invece ne

valutano l'utilizzo per ottimizzare specifici aspetti di una terapia (Sandler, 2005; Buck *et al.*, 2012).

Relativamente a quest'ultima tipologia, un esempio è dato da uno studio di Sandler e colleghi (2010) condotto su bambini di 6-12 anni con diagnosi di ADHD in cui è stato sperimentato l'inserimento di un rimedio placebo nel piano terapeutico dei bambini, allo scopo di ridurre la somministrazione del farmaco e gli effetti avversi ad esso associati.

Il paradigma adottato è quello del condizionamento farmacologico (paragrafo 1.2.4). I bambini sono stati casualmente suddivisi in 3 gruppi:

- Il gruppo sperimentale, per un mese, ha assunto la piena dose d'efficacia dello stimolante precedentemente stabilita + delle pillole dichiarate come placebo, seguito da un secondo mese in cui è stato assunto il 50% della dose farmacologica + il placebo (gruppo RD/P);
- Un secondo gruppo per il primo mese ha assunto la piena dose del farmaco, quindi una dose dimezzata durante il secondo periodo di sperimentazione (gruppo RD);
- Il gruppo di controllo ha assunto il farmaco al massimo dosaggio di efficacia per l'intero periodo di due mesi (gruppo FD).

Per confrontare la risposta clinica dei partecipanti alle diverse condizioni, ai genitori dei bambini sono state somministrate due scale per tre volte alla settimana: la IOWA Conners Rating Scale (IOWA-P), per misurare i problemi comportamentali dei bambini, e la Pittsburgh Side Effects Rating Scale (PSERS), per la misurazione degli effetti collaterali derivanti dalla terapia ricevuta.

Oltre a queste misure soggettive, ai bambini, all'inizio dell'esperimento, alla quarta settimana e al termine delle 8 settimane, è stato somministrato un test oggettivo dell'attenzione, il Conners Continuous Performance Test (CPT). Il compito, da svolgersi al computer, consiste nel premere il più velocemente possibile la barra spaziatrice non appena

sul monitor appare una lettera che non sia una “X”; in tal caso non bisogna premere nulla. Il test valuta così i tempi di reazione, gli errori di omissione e gli errori commessi.

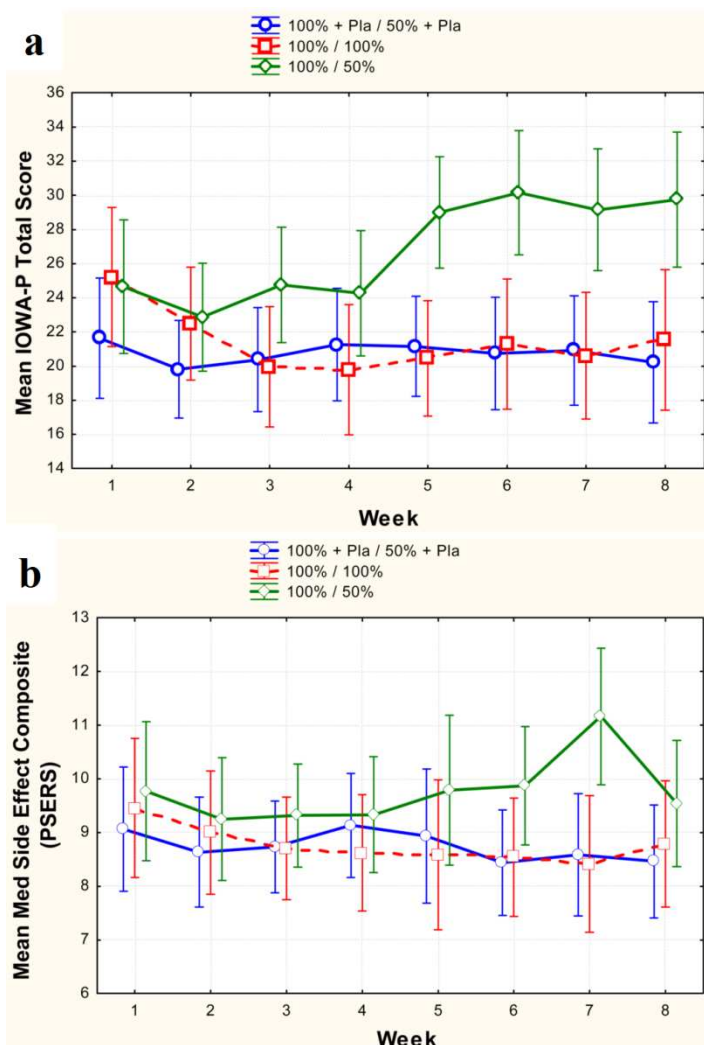


Fig.32. (a) Variazione nell’arco di 8 settimane dei sintomi associati all’ADHD in bambini di 6-12 anni. I partecipanti sono stati suddivisi in tre gruppi: piena dose del farmaco + placebo nel primo mese, seguito da una dose dimezzata e il placebo (in blu); massimo dosaggio in entrambi i mesi (in rosso); piena dose nel primo mese, seguita dal 50% della dose nel secondo mese (in verde). Quest’ultimo gruppo, dal momento in cui la dose è stata dimezzata, ha manifestato un significativo peggioramento del quadro sintomatologico; diversamente, nel gruppo di bambini che dal 2° mese ha ricevuto lo stesso dosaggio farmacologico ridotto al 50% ed anche il placebo lo stato di salute si mantiene stabile. (b) Variazione degli effetti collaterali derivanti dalla terapia nelle tre condizioni. Anche in questo caso, nel gruppo trattato con placebo (in blu) è stato registrato un punteggio simile al gruppo con pieno dosaggio (in rosso) (tratto da Lochel *et al.*, 2017)

Durante le 8 settimane di trattamento, alla scala IOWA-P i gruppi FD e RD/Placebo hanno mostrato un mantenimento dei sintomi; diversamente il gruppo RD, in seguito alla riduzione della dose a partire dalla quarta settimana, ha mostrato un significativo peggioramento del quadro clinico durante le settimane 5, 6, 7 ed 8 (figura 32a).

Relativamente al CPT, si è osservato un leggero decremento della performance lungo le 8 settimane da parte del gruppo FD in confronto ai gruppi RD e RD/P; quest’ultimo gruppo in

particolare ha mantenuto costante la performance attentiva durante tutto il periodo considerato.

Sulla base della scala PSERS il gruppo RD, a partire dalla quarta settimana, ha mostrato un incremento della gravità degli effetti collaterali significativamente maggiore rispetto ai gruppi FD e RD/P, che hanno invece mantenuto stabile il grado di effetti collaterali (figura 32b). Lo studio ipotizza che l'inaspettato incremento di effetti collaterali nel gruppo con dose ridotta dal secondo mese (RD) possa attribuirsi al peggioramento globale del quadro sintomatologico (Sandler *et al.*, 2010).

In aggiunta a questa ricerca, una meta-analisi di 128 studi RCT (Faraone *et al.*, 2022) ha constatato nella condizione placebo un miglioramento significativo di tutti i sintomi caratteristici della patologia, escludendo che tali risultati possano attribuirsi a bias o altri errori e suggerendo un ruolo da parte del contesto psicosociale nel favorire la risposta al placebo. Faraone e colleghi (2022) hanno inoltre sottolineato l'esistenza di una correlazione positiva tra la riduzione dei sintomi nel gruppo placebo con quella nel gruppo attivo. Tale evidenza risulta analoga a quanto ipotizzato a proposito del disturbo depressivo (paragrafo 4.1).

4.2.2 Disturbo dello spettro autistico

Un altro disturbo del neurosviluppo oggetto d'attenzione è il disturbo dello spettro autistico. Si tratta di una condizione clinica caratterizzata da deficit di interazione e comunicazione sociale e comportamenti, interessi o attività ristretti e ripetitivi (DSM-5; Regier *et al.*, 2013). Gli studi farmacologici fin qui condotti non hanno ottenuto risultati soddisfacenti per il trattamento del complesso quadro clinico di tale disturbo (Curie *et al.*, 2023). Tra i farmaci d'impiego vi rientrano antipsicotici quali il risperidone e neurolettici quali l'aripiprazolo, entrambi utilizzati per il trattamento di alcuni aspetti comportamentali quali aggressività e difficoltà socio-comunicative (Curie *et al.*, 2023). Tali farmaci però hanno un piccolo effetto

benefico (Siafis *et al.*, 2022). Sembra inoltre che gli individui con autismo sia più suscettibili ad effetti collaterali (Howes *et al.*, 2018).

Una delle ipotesi per spiegare un effetto netto poco significativo della terapia farmacologica si basa sull'idea che questi soggetti manifestano una risposta placebo elevata ai trattamenti medici. A questo proposito resoconti aneddotici degli anni '90 vagliati da uno studio (Sandler & Bodfish, 2000) sostenevano che la secretina, un ormone prodotto dal duodeno, potesse essere adoperata con successo per il trattamento dell'autismo nei bambini. Tale studio alimentò le speranze dei genitori di bambini con autismo al punto che vennero rilevati miglioramenti eccezionali, anche dopo una sola infusione di secretina. Ricerche successive mostrarono però come non vi fossero differenze di efficacia tra la secretina e il placebo (Sandler *et al.*, 1999; Sandler & Bodfish, 2000).

Geraldine Dawson, direttrice dell'UW Autism Center e co-autrice di uno studio sul tema (Unis *et al.*, 2002) conferma quanto osservato dagli studi precedenti, mostrando come né la secretina suina naturale né la sua forma sintetica riduce i sintomi dell'autismo più di quanto fa il placebo. I risultati di questo studio rafforzano l'ipotesi di un marcato effetto placebo nell'autismo dovuto all'aspettativa di miglioramento dopo un trattamento, e che tale beneficio non sia un effetto immaginato, ma un cambiamento concreto dovuto agli effetti fisiologici innescati dal placebo (Schwarz, 2002).

Ulteriori conferme giungono dal lavoro di Carey e colleghi (2002) e di Caplan e colleghi (2003). In particolare quest'ultimo ha verificato la capacità dei genitori di bambini con autismo di distinguere se i loro figli avessero ricevuto la secretina o il placebo. I risultati mostrano un'incapacità dei genitori coinvolti nel rilevare a quale dei due gruppi appartenesse il loro figlio, e che gli eventuali miglioramenti riscontrati dai genitori fossero dovuti ad un effetto placebo piuttosto che all'effetto biologico della secretina.

Infine, una revisione sistematica (Siafis *et al.*, 2020), rivolta in modo specifico alle risposte placebo nei trial volti a testare farmaci ed integratori alimentari per il trattamento dei

sintomi caratteristici dell'autismo, ha osservato che l'effetto placebo rappresenta una quota significativa dell'effetto complessivo derivante dalla somministrazione di un principio attivo.

Tali risultati potrebbero essere spiegati dal fenomeno del placebo-by-proxy (paragrafo 3.2.4), per cui un'intensa speranza e desiderio da parte dei familiari di ottenere dei benefici può innescare un processo realmente terapeutico, non dipendente dal contenuto effettivo della terapia (Grelotti & Kaptchuk, 2011; Czerniak *et al.*, 2020). In un primo momento, dato che gli effetti placebo sono principalmente dovuti all'apprendimento e alla capacità di predire miglioramenti clinici, si era pensato che in soggetti con disabilità intellettiva tale fenomeno potesse esprimersi solamente in piccola parte, per via della loro limitata o assente capacità di pensiero astratto o di predire il futuro (Curie *et al.*, 2023). Come discusso nei capitoli precedenti, però, tali meccanismi non dipendono esclusivamente da processi cognitivi superiori, ma anche da fenomeni inconsci e/o di natura sociale. A dimostrazione di ciò, due studi (Curie *et al.*, 2015; Jensen *et al.*, 2015) realizzati su soggetti con disabilità intellettiva geneticamente determinata hanno osservato una significativa risposta placebo in tale popolazione, misurata sia con misure soggettive che oggettive; il miglioramento clinico, perciò, non è da attribuirsi a fattori quali la regressione verso la media e la remissione spontanea di un sintomo.

Nonostante la caratteristica compromissione delle aree sociali e comunicative degli individui con autismo, sembra possibile che tali pazienti rispondano in modo significativo ad un trattamento placebo e, in tal senso, una componente rilevante è rappresentata dall'effetto placebo-by-proxy indotto dai genitori e/o dalle figure mediche.

4.3 Tosse

Ronald Eccles è un esperto delle vie aeree superiori e di alcune delle patologie ad esse associate quali il raffreddore, l'influenza, l'allergia e la tosse. Nell'arco della sua carriera si è occupato largamente delle cause che generano i sintomi della tosse e del raffreddore, e in molti studi ha sperimentato l'efficacia di svariati trattamenti per questo tipo di patologie.

In numerose ricerche sulla tosse Eccles ha potuto constatare un forte effetto placebo presente contestualmente alla somministrazione di sciroppi per la tosse ed altri trattamenti inerenti (Eccles, 2020). Uno studio (Eccles, 2006) si è occupato dei meccanismi sottostanti l'effetto placebo manifestato con gli sciroppi dolci per la tosse associata al raffreddore, uno dei disturbi più comuni nei bambini tra i 7 e i 10 anni. Queste medicine risultano di beneficio per ridurre la gravità della tosse, ma pare che una quota significativa dell'effetto sia dovuta al placebo e non al principio attivo, come è stato osservato in diverse ricerche: uno studio (Eccles, 2002) riscontra che solamente il 15% del beneficio fosse dovuto al principio attivo del farmaco e che l'85% dell'effetto dipendesse dal placebo; un altro studio (Lee *et al.*, 2000) ha osservato un'efficacia pressoché identica del farmaco destrometorfano e della terapia placebo nel ridurre la frequenza della tosse; risultati analoghi sono stati osservati dallo stesso Eccles (1992) relativamente alla somministrazione di codeina.

L'idea, perciò, è stata quella di approcciarsi al placebo considerandolo non più come un semplice fattore di controllo o come un elemento avverso nei risultati clinici, ma come un vero e proprio trattamento terapeutico a sé.

Nello stabilire a cosa sia dovuto tale miglioramento clinico, Eccles individua due fattori derivanti dalla somministrazione di una medicina per la tosse, di cui uno è quello farmacologico, mentre l'altro è l'effetto placebo, ovvero tutti quegli effetti che non dipendono dal principio attivo della medicina. In quest'ultimo fattore si individuano, a sua volta, tre componenti: l'effetto fisiologico, l'effetto placebo vero e proprio e infine un effetto non

specifico, dovuto ad esempio alla regressione verso la media e alla remissione spontanea dei sintomi (figura 33) (Eccles, 2020).

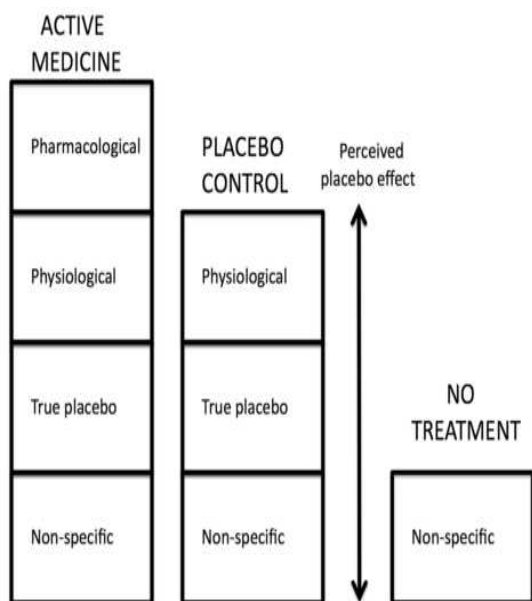


Fig.33. L'efficacia di una medicina per la tosse dipende da due fattori: il principio attivo e l'effetto placebo. Quest'ultimo fattore risulta costituito da tre componenti: effetto fisiologico, vero effetto placebo e effetti non specifici (storia naturale della patologia, regressione verso la media). Gli effetti non specifici possono essere individuati inserendo un gruppo non sottoposto ad alcun trattamento. Per isolare il vero effetto placebo è necessario il ricorso ad un rimedio placebo diverso dallo sciroppo dato che questo, con le sue proprietà fisiche e chimiche, determina gli effetti fisiologici. Strutturando una ricerca seguendo questi principi è possibile misurare il peso che ciascuno di questi quattro componenti ha sull'effetto clinico complessivo (tratto da Eccles, 2020).

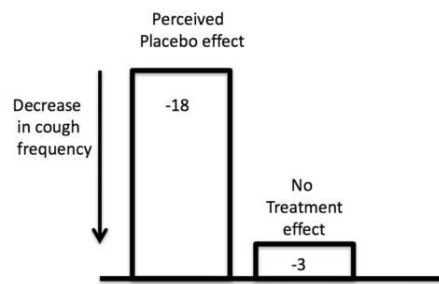
L'effetto farmacologico è da attribuirsi all'attività biologica di principi attivi quali il destrometorfano e la codeina, un analgesico più debole della morfina. Tali molecole possiedono un'alta capacità di legarsi ai recettori μ -oppioidi delle aree deputate al controllo della tosse, presenti nel tronco encefalico, e possono perciò essere considerate come degli oppioidi esogeni in grado di mimare l'azione degli oppioidi endogeni (Reynolds *et al.*, 2004).

L'effetto fisiologico consiste nell'insieme delle proprietà fisiche e chimiche della medicina, in particolare quando questa è in forma di sciroppo, quali gusto, viscosità, acidità, temperatura, aspetto (colore) e odore, in grado di attivare diversi pathway sensoriali, con ripercussioni positive sul sintomo. E' possibile ad esempio che un certo sapore provochi una riflesso salivare o la produzione di muco nelle vie aeree, portando alla lubrificazione della faringe o della laringe in caso di tosse secca o stimolando l'attività espettorante in caso di tosse grassa. Un elemento centrale in tal senso è rappresentato dalla presenza in quasi tutti gli sciroppi di molecole dolcificanti quali il glucosio o il saccarosio. Tali sostanze sono in grado

di stimolare il rilascio degli oppioidi endogeni (Jain *et al.*, 2004) che hanno proprietà analgesiche in grado di ridurre la tosse. In particolare, l'attivazione del gusto dolce attiva i nervi cranici VII, IX e X, i quali inviano impulsi al nucleo del tratto solitario (NTS) nel tronco encefalico. Tale nucleo, a sua volta, modula l'attività del nervo vago (X) che risulta associato al riflesso della tosse. Dunque l'ipotesi è che la relazione tra il senso del gusto e i pathway della tosse sia modulata dagli oppioidi endogeni (Eccles, 2020).

All'effetto fisiologico va poi aggiunto il vero e proprio effetto placebo, derivante dai fattori affrontati nei capitoli precedenti, quali l'interazione del paziente con l'ambiente psicosociale e i diversi meccanismi psicologici come il condizionamento, l'aspettativa e la riduzione dell'ansia. Affinché tale componente possa essere isolata e misurata in una ricerca, è necessario anzitutto inserire un gruppo che non riceve alcun trattamento; in tal modo, sottraendo la risposta osservata in questo gruppo di controllo dalla risposta manifestata dal gruppo trattato con placebo, si ottiene l'effetto placebo, costituito dall'effetto fisiologico prima discusso e dal vero effetto placebo (Eccles, 2020). Quest'ultima componente può infine essere identificata ricorrendo ad un rimedio che minimizza l'effetto fisiologico dovuto alle caratteristiche fisiche e chimiche tipiche di uno sciroppo per la tosse, quale una compressa o una capsula. Credere che la medicina per la tosse ricevuta sia efficace innesca la neurotrasmissione nelle regioni corticali e sotto-corticali degli oppioidi endogeni da cui dipende l'inibizione o la riduzione della tosse (Eccles, 2020). Uno studio sulla tosse (Lee *et al.*, 2005) ha verificato l'esistenza di tale componente (vero effetto placebo) somministrando delle capsule placebo ad un gruppo di partecipanti, mentre un altro gruppo non ha ricevuto alcuna terapia. Come mostrato in figura 34, nel gruppo trattato con il placebo la frequenza della tosse si è ridotta in misura significativamente maggiore rispetto al gruppo privo di una terapia (Lee *et al.*, 2005).

Fig.34. Frequenza della tosse misurata per 15 minuti dopo l'assunzione di una pillola inerte (condizione placebo) assieme a 50ml di acqua, e dopo 50ml di acqua (nessun trattamento). Nella prima condizione si osserva un beneficio significativamente maggiore rispetto al gruppo di controllo. L'effetto netto dovuto al placebo può essere ricavato sottraendo l'effetto misurato nella condizione "nessun trattamento" da quello del gruppo a cui è stato somministrato il placebo (tratto da Lee *et al.*, 2005; Eccles, 2020).



Risultati analoghi a quelli registrati da Eccles (2020) sono stati osservati in altri studi che hanno coinvolto soggetti in età pediatrica.

Uno studio di Paul e colleghi (2004) ha somministrato destrometorfano, difenidramina o un placebo a bambini e adolescenti (2-18 anni) con tosse, difficoltà a dormire e infezioni respiratorie. Gli effetti di queste terapie sono stati valutati misurando diversi parametri: frequenza, gravità e fastidio della tosse, grado di congestione nasale, grado di rinorrea, qualità del sonno. I risultati mostrano come tutti e tre i gruppi hanno ricevuto un beneficio dal rispettivo trattamento, con nessuno effetto positivo aggiuntivo nei due gruppi trattati con un farmaco rispetto al gruppo trattato con il placebo. Peraltro i due gruppi trattati con un farmaco hanno mostrato alcuni effetti collaterali, come insonnia nei bambini trattati con destromertofano e sonnolenza nel gruppo trattato con difenidramina (Paul *et al.*, 2004).

Successivamente è stato replicato lo stesso esperimento con bambini dai 2 ai 47 mesi per verificare l'efficacia dello sciroppo d'agave rispetto sia al placebo sia alla totale mancanza di trattamento (Paul *et al.*, 2014). Al termine del trattamento nei gruppi trattati con sciroppo d'agave o con placebo si è osservato un miglioramento significativo dei sintomi rispetto alla mancanza di trattamento, con nessuna differenza significativa tra sciroppo d'agave e placebo. Ciò ha portato gli autori a suggerire come, in conseguenza degli effetti benefici riscontrati, l'ausilio di una terapia con placebo nei bambini dovrebbe essere sempre di più presa in

considerazione, vista anche la sostanziale assenza di effetti collaterali, talvolta riscontrati con il ricorso a terapie farmacologiche.

Tali risultati sono stati osservati in ulteriori studi svolti sulla popolazione pediatrica, in cui ancora una volta il placebo è stato confrontato con medicine per la tosse, con altri rimedi come il miele o con la mancanza di trattamento (Shrestha, 2019; Paul *et al.*, 2007).

4.4 Disturbi gastrointestinali

I disturbi gastrointestinali funzionali (FGIDs) rappresentano una delle patologie più diffuse tra i bambini. Sono caratterizzati da sintomi dolorosi persistenti e ricorrenti, originati da un funzionamento anomalo del tratto gastrointestinale (Saps *et al.*, 2009). Tra i FGID più comuni e studiati vi sono la sindrome del colon irritabile (IBS), il reflusso gastroesofageo, il dolore addominale funzionale e la dispepsia funzionale (nota comunemente come gastrite). Relativamente a IBS, una meta-analisi (Ford & Moayyedi, 2010) ha individuato da parte della popolazione pediatrica una risposta significativa, che è maggiore rispetto agli adulti. Più in generale, bambini con FGID mostrano rilevanti risposte al placebo rispetto agli adulti (Benninga & Mayer, 2009).

L'effetto placebo è stato riscontrato in modo evidente da uno studio (Saps *et al.*, 2009) condotto su bambini con FGID di età compresa tra gli 8 e i 17 anni, svolto per valutare l'efficacia dell'amitriptilina nel ridurre i sintomi dolorosi derivanti da questo tipo di patologie.

Lo studio è consistito in una settimana di osservazione dell'intero campione, seguita da un trattamento di 4 settimane in cui i pazienti ricevevano l'amitriptilina o il placebo. Per misurare l'eventuale sollievo dal dolore al termine del trattamento, ai bambini, prima e dopo la terapia, sono stati somministrati questionari mirati alla valutazione dei sintomi gastrointestinali (quali il dolore addominale e il vomito), dei tratti psicologici (quali ansia, depressione, somatizzazione) e della loro capacità di condurre attività quotidiane (sonno, frequentare la scuola, giocare).

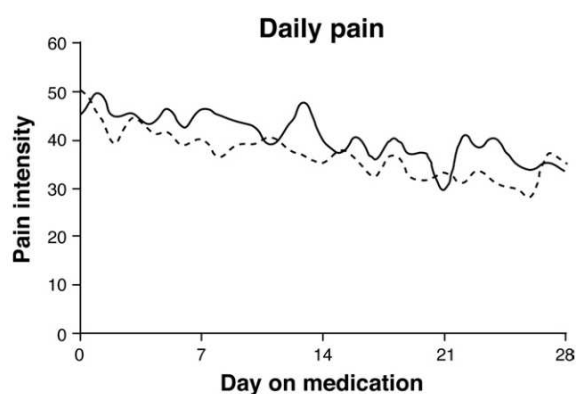


Fig.35. Variazioni dell'intensità del dolore nell'arco di 4 settimane riportata dai pazienti, a cui è stata somministrata amitriptilina (linea tratteggiata) oppure un placebo (linea piena). Entrambi i gruppi esibiscono una rilevante risposta alla terapia, con nessuna differenza significativa tra le due condizioni (63% amitriptilina, 58% placebo) (tratto da Saps *et al.*, 2009).

Come mostrato in figura 35, al termine dello studio entrambi i gruppi, trattati con amitriptilina o placebo, hanno riscontrato benefici relativamente al dolore gastrointestinale; inoltre non si sono osservate differenze significative tra i due gruppi.

Relativamente alle variabili di efficacia secondarie, si osserva un miglioramento generale pre- e post trattamento, in particolare per ciò che riguarda sintomi depressivi, coping, disabilità e somatizzazione, anche in questo caso senza una differenza rilevante tra i due gruppi.

Infine anche per ciò che riguarda le attività di vita quotidiane c'è stato un lieve miglioramento nel sonno, gioco e frequenza scolastica in entrambi i gruppi, con un miglioramento più marcato nel gruppo trattato con amitriptilina (Saps *et al.*, 2009).

Data la rilevante risposta al placebo, sono state fatte delle ipotesi volte a spiegare risultati di questo tipo relativi ai disturbi gastrointestinali. Come discusso nei capitoli precedenti, è stato suggerito che un aspetto centrale potrebbe essere dato dal coinvolgimento di IOFC, ovvero la regione cerebrale associata all'aspettativa di sollievo dal dolore. Ciò determina l'inibizione del sistema limbico, con la conseguente riduzione dell'arousal e dell'ansia, e l'attivazione del sistema endogeno di inibizione del dolore gastrointestinale

basato sul rilascio di neuromodulatori come gli oppioidi e la dopamina (Benninga & Mayer, 2009). Tale fenomeno, nei bambini con FGID, viene presumibilmente modulato dal contesto psicosociale e, nello specifico, dal comportamento, umore e atteggiamento dei genitori e dei membri della famiglia (“proxies”), confermando dunque l’importanza di questo aspetto già riscontrata in altre condizioni cliniche e sperimentali (Elsenbruch & Enck, 2015). A tal proposito, è stata osservata una correlazione tra la ricettività al dolore nei bambini e l’anxiety sensibility dei genitori, che può essere definita come la paura di provare sensazioni associate al sistema neurovegetativo come per l’appunto l’ansia (Tsao *et al.*, 2006). Ciò potrebbe spiegare perché il dolore addominale cronico risulta essere più diffuso nelle famiglie caratterizzate da un alto grado di disturbi riferiti e sintomi psicologici come l’ansia (Walker *et al.*, 1998). Infine, l’analisi di uno studio (Lindley *et al.*, 2005) conferma come l’atteggiamento dei genitori nei confronti di uno studio clinico potrebbe aumentare o ridurre la loro ansia riguardo ai sintomi del proprio figlio e, di conseguenza, modulare l’effetto placebo nel bambino (Benninga & Mayer, 2009).

CONCLUSIONI

Dall'analisi degli studi presi in considerazione per la stesura di questo lavoro di tesi emergono importanti considerazioni sull'effetto placebo in età pediatrica. Seppur richieda ulteriori approfondimenti, l'esistenza di tale fenomeno e la conoscenza dei meccanismi psicofisiologici sottostanti è ormai nota e poggia su solide basi scientifiche (Wager & Atlas, 2015; Benedetti, 2016). In conseguenza di ciò, a parere di alcuni autori, gli effetti derivanti dal contesto di cura non possono più essere ignorati dalla comunità scientifica (Louhiala, 2020; Simmons *et al.*, 2014). Il rituale terapeutico, costituito dall'ambiente e dalla comunicazione medico-paziente, modula l'esito clinico di diverse patologie, in particolare quelle associate al dolore. Inoltre risultano numerose evidenze scientifiche che attestano come l'effetto nocebo è reale e significativo tanto quanto l'effetto placebo (Louhiala, 2020).

Ci si è chiesto, pertanto, se ciò risulta importante anche per la popolazione di età pediatrica, tenuta in considerazione la particolare condizione psicologica e neurologica che la caratterizza e da cui deriva, ad esempio, la spiccata suggestionabilità dei bambini (Parellada *et al.*, 2012) e la maggiore intensità emotiva degli adolescenti (Dennis *et al.*, 2013). Gli studi in tal senso risultano più rari e limitati dalla difficoltà a reclutare individui di questa età e dagli aspetti etici legati alla mancanza di consenso informato diretto da parte del partecipante, soprattutto con i bambini più piccoli. Quest'ultimo aspetto, però, si è rivelato essere un'opportunità per ciò che riguarda la ricerca dei processi associati al placebo. I soggetti più giovani che partecipano ad un esperimento sul placebo potrebbero non ricevere le stesse informazioni rispetto ai partecipanti adulti e, in ogni caso, potrebbero non essere in grado di comprendere a fondo ciò che viene loro detto, per via di uno sviluppo cognitivo non ancora del tutto completo (Rutherford *et al.*, 2011). A fronte di queste evidenze, numerosi studi hanno osservato una significativa risposta al placebo da parte di questi individui, spesso in misura maggiore rispetto a quella manifestata dagli adulti (Weimer *et al.*, 2013). Questi risultati, talvolta inaspettati, hanno portato i ricercatori ad indagare le possibili ragioni alla base di ciò.

Sembra che i meccanismi di condizionamento ed altri processi di apprendimento (quale quello imitativo) possano giocare un ruolo centrale nella genesi della risposta al placebo in bambini. Le ridotte o assenti esperienze vissute da questi soggetti, associate alla marcata plasticità cerebrale di questo periodo della vita, rendono i disegni sperimentali basati sul condizionamento particolarmente efficaci nell'innescare degli effetti placebo, misurati in termini di un miglioramento clinico ma anche in termini di un incremento della performance; la ricerca ad oggi disponibile mostra infatti come lo studio del placebo in età pediatrica possa senz'altro realizzarsi anche con soggetti sani, influenzando positivamente le prestazioni fisiche o cognitive.

Se da un lato sembra che l'aspettativa soggettiva elaborata nei confronti del trattamento possa risultare meno importante rispetto agli adulti, data la difficoltà dei bambini di comprendere concetti astratti come la probabilità e il placebo stesso, dall'altro questi individui risultano notevolmente influenzati dai genitori e, più in generale, dalle persone a loro vicini (proxies). Convinzioni, atteggiamenti e comportamenti dei membri della famiglia hanno ripercussioni sulle aspettative del bambino e, di conseguenza, sulla risposta al placebo (Czerniak *et al.*, 2020; Weimer *et al.*, 2013). A questo va inoltre aggiunto il fattore della suggestionabilità, che risulta correlata ad un maggiore risposta al placebo (Parellada *et al.*, 2012).

Uno studio (Gniß *et al.*, 2020) condotto con bambini sani sottoposti ad una induzione sperimentale di dolore ha osservato una significativa analgesia da placebo sia ricorrendo ai processi di apprendimento sia mediante la somministrazione di istruzioni verbali da parte delle madri, sostenendo l'importanza di continuare a condurre esperimenti di questo genere e suggerendo la possibilità di testare gli effetti della combinazione di questi due fattori. Relativamente a quest'ultima proposta, gli studi esistenti sono ancora più rari. Uno studio pionieristico è quello realizzato da Olson e colleghi (2021), i quali hanno sperimentato una

combinazione di molti dei fattori discussi in questo lavoro di tesi ed hanno osservato dei risultati interessanti in bambini affetti da diversi disturbi.

Considerato il ridotto numero di studi inerenti al tema, ed anche l'esistenza di altri fattori limitanti quale la maggior quantità di drop-out nelle ricerche placebo-controlled rispetto a quelle con la condizione attiva (Kemmler *et al.*, 2005), ritengo che lo studio sull'effetto placebo inerente all'età pediatrica rappresenti una notevole risorsa scientifica ancora poco esplorata e sfruttata, che potrebbe determinare significativi progressi nella conoscenza di questo fenomeno.

I risultati degli studi presi in esame, nel loro complesso, incoraggiano la possibilità di applicare tali conoscenze in ambito clinico. In tal senso è importante essere cauti; come riportano Weimer e colleghi (2013) il passaggio dal mondo della ricerca alla pratica clinica richiede numerose accortezze. Una certa risposta osservata in un gruppo placebo di uno studio sperimentale non implica necessariamente una risposta simile in un contesto clinico. Cionondimeno, risulta evidente che in numerose condizioni cliniche una quota dell'effetto clinico sia da attribuirsi proprio all'effetto placebo. E' il caso ad esempio del disturbo depressivo, della tosse, di alcuni disturbi del neurosviluppo, dell'emicrania e più in genere dei sintomi dolorosi, inclusi quelli derivanti da disturbi gastrointestinali (capitolo 4). I risultati sono piuttosto eterogenei; ciò richiama l'esigenza, quando si effettuano studi di questo tipo, di tenere in considerazione anche i fattori legati ai sintomi e alla natura, durata e gravità della patologia (Weimer *et al.*, 2013). Per escludere possibili fattori confondenti, erroneamente attribuiti al vero effetto placebo, è inoltre importante che gli studi vengano strutturati inserendo, oltre alla condizione attiva e alla condizione placebo, anche una terza condizione, in cui i partecipanti non ricevono alcun trattamento (Parellada *et al.*, 2012).

Relativamente ai dilemmi di natura etica, sono state riscontrate delle preliminari evidenze che suggeriscono come sia possibile innescare un effetto placebo nei bambini anche

in condizioni open-label (Sandler *et al.*, 2008) superando in tal modo alcuni problemi inerenti all'uso del placebo in ambito clinico (Miller & Colloca, 2009).

Infine, si suggerisce la possibilità di sperimentare anche con i bambini alcuni paradigmi, svolti con gli adulti, che tentano di superare questi limiti, come ad esempio il paradigma della scelta libera che permette ai partecipanti di scegliere tra due pillole identiche, di cui una contiene il principio attivo, mentre l'altro è un placebo (Enck *et al.*, 2012; Weimer *et al.*, 2013). Adottando simili strategie, è possibile approfondire lo studio sul placebo in età pediatrica anche a scopo medico, al fine di incrementare il suo utilizzo nella pratica clinica (Enck & Klosterhalfen, 2019).

BIBLIOGRAFIA

Amanzio, M., & Benedetti, F. (1999). Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *19*(1), 484–494. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-01-00484.1999>

American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Committee on Quality Improvement. (2001). Clinical practice guideline: treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, *108*(4), 1033–1044. <https://doi.org/10.1542/peds.108.4.1033>

Andrews G. (2001). Placebo response in depression: bane of research, boon to therapy. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, *178*, 192–194. <https://doi.org/10.1192/bjp.178.3.192>

Aslaksen, P. M., Bystad, M., Vambheim, S. M., & Flaten, M. A. (2011). Gender differences in placebo analgesia: event-related potentials and emotional modulation. *Psychosomatic medicine*, *73*(2), 193–199. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3182080d73>

Bachiocco, V., & Mondardini, M. C. (2010). Julia's placebo effect. *Pain*, *150*(3), 582–585. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.05.023>

Baliki, M. N., Petre, B., Torbey, S., Herrmann, K. M., Huang, L., Schnitzer, T. J., Fields, H. L., & Apkarian, A. V. (2012). Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nature neuroscience*, *15*(8), 1117–1119. <https://doi.org/10.1038/nn.3153>

Bandura, A. (1997). *Self-efficacy: The exercise of control*. W H Freeman/Times Books/ Henry Holt & Co.

Bär, K. J., Wagner, G., Koschke, M., Boettger, S., Boettger, M. K., Schlösser, R., & Sauer, H. (2007). Increased prefrontal activation during pain perception in major depression. *Biological psychiatry*, *62*(11), 1281–1287. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.02.011>

Barkley, R. A., McMurray, M. B., Edelbrock, C. S., & Robbins, K. (1990). Side effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systemic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics*, *86*(2), 184–192.

Belsky, J., & Fearon, R. M. (2002). Early attachment security, subsequent maternal sensitivity, and later child development: does continuity in development depend upon continuity of caregiving?. *Attachment & human development*, *4*(3), 361–387. <https://doi.org/10.1080/14616730210167267>

Benedetti F. (2013). Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship. *Physiological reviews*, *93*(3), 1207–1246. <https://doi.org/10.1152/physrev.00043.2012>

Benedetti, F. (2011). *The patient's brain: the neuroscience behind the doctor-patient relationship*. Oxford University Press.

Benedetti, F. (2015). Effetti placebo e nocebo. Dalla fisiologia alla clinica. Giovanni Fioriti Editore.

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

Benedetti, F., Carlino, E., & Pollo, A. (2011). Hidden administration of drugs. *Clinical pharmacology and therapeutics*, *90*(5), 651–661. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.206>

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

Benedetti, F., Maggi, G., Lopiano, L., Lanotte, M., Rainero, I., Vighetti, S., & Pollo, A. (2003). Open versus hidden medical treatments: The patient's knowledge about a therapy affects the therapy outcome. *Prevention & Treatment*, *6*(1), Article 1a. <https://doi.org/10.1037/1522-3736.6.1.61a>

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

Benedetti, F., Pollo, A., Lopiano, L., Lanotte, M., Vighetti, S., & Rainero, I. (2003). Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *23*(10), 4315–4323. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-10-04315.2003>

Benninga, M. A., & Mayer, E. A. (2009). The power of placebo in pediatric functional gastrointestinal disease. *Gastroenterology*, *137*(4), 1207–1210. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.08.023>

Berridge, K. C. & Robinson, T. E. (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res. Brain Res. Rev.* *28*, 309–369

Bolton, D., Dearsley, P., Madronal-Luque, R., & Baron-Cohen, S. (2002). Magical thinking in childhood and adolescence: Development and relation to obsessive compulsion. *British Journal of Developmental Psychology*, *20*(4), 479–494. <https://doi.org/10.1348/026151002760390819>

Bolton, Derek & Dearsley, Pamela & Madronal-Luque, Richard & Baron-Cohen, Simon. (2010). Magical thinking in childhood and adolescence: Development and relation to obsessive compulsion. *British Journal of Developmental Psychology*. *20*. 479 - 494. [10.1348/026151002760390819](https://doi.org/10.1348/026151002760390819)

Brashier, N. M., & Multhaup, K. S. (2017). Magical thinking decreases across adulthood. *Psychology and aging*, *32*(8), 681–688. <https://doi.org/10.1037/pag0000208>

Bridge, J. A., Birmaher, B., Iyengar, S., Barbe, R. P., & Brent, D. A. (2009). Placebo response in randomized controlled trials of antidepressants for pediatric major depressive disorder. *The American journal of psychiatry*, *166*(1), 42–49. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08020247>

- Brody H. (2000). The placebo response. Recent research and implications for family medicine. *The Journal of family practice*, 49(7), 649–654.
- Brody, H. B., & Brody, D. (2000). Placebo and health--II. Three perspectives on the placebo response: expectancy, conditioning, and meaning. *Advances in mind-body medicine*, 16(3), 216–232. <https://doi.org/10.1054/ambm.2000.0183>
- Bruck, M., & Ceci, S. J. (1999). The suggestibility of children's memory. *Annual review of psychology*, 50, 419–439. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.50.1.419>
- Bruehl, S., Chung, O. Y., Burns, J. W., & Biridepalli, S. (2003). The association between anger expression and chronic pain intensity: evidence for partial mediation by endogenous opioid dysfunction. *Pain*, 106(3), 317–324. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(03\)00319-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(03)00319-1)
- Brunoni, A. R., Lopes, M., Kaptchuk, T. J., & Fregni, F. (2009). Placebo response of non-pharmacological and pharmacological trials in major depression: a systematic review and meta-analysis. *PLoS one*, 4(3), e4824. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004824>
- Büchel, C., Geuter, S., Sprenger, C., & Eippert, F. (2014). Placebo analgesia: a predictive coding perspective. *Neuron*, 81(6), 1223–1239. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.02.042>
- Buck, M. L. (2012). The placebo response in pediatric clinical trials. Pharm.D., FCCP, FPPAG
- Buhle, J. T., Kober, H., Ochsner, K. N., Mende-Siedlecki, P., Weber, J., Hughes, B. L., Kross, E., Atlas, L. Y., McRae, K., & Wager, T. D. (2013). Common representation of pain and negative emotion in the midbrain periaqueductal gray. *Social cognitive and affective neuroscience*, 8(6), 609–616. <https://doi.org/10.1093/scan/nss038>
- Carey, T., Ratliff-Schaub, K., Funk, J., Weinle, C., Myers, M., & Jenks, J. (2002). Double-blind placebo-controlled trial of secretin: effects on aberrant behavior in children with autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 32(3), 161–167. <https://doi.org/10.1023/a:1015493412224>
- Carlino, E., Torta, D. M., Piedimonte, A., Frisaldi, E., Vighetti, S., & Benedetti, F. (2015). Role of explicit verbal information in conditioned analgesia. *European journal of pain (London, England)*, 19(4), 546–553. <https://doi.org/10.1002/ejp.579>
- Case, A., & Paxson, C. (2002). Parental behavior and child health. *Health affairs (Project Hope)*, 21(2), 164–178. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.21.2.164>
- Cohen D. (2007). Should the use of selective serotonin reuptake inhibitors in child and adolescent depression be banned?. *Psychotherapy and psychosomatics*, 76(1), 5–14. <https://doi.org/10.1159/000096360>
- Cohen, D., Consoli, A., Bodeau, N., Purper-Ouakil, D., Deniau, E., Guile, J. M., & Donnelly, C. (2010). Predictors of placebo response in randomized controlled trials of psychotropic drugs for children and adolescents with internalizing disorders. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 20(1), 39–47. <https://doi.org/10.1089/cap.2009.0047>
- Cohen, D., Deniau, E., Maturana, A., Tanguy, M. L., Bodeau, N., Labelle, R., Breton, J. J., & Guile, J. M. (2008). Are child and adolescent responses to placebo higher in major depression than in anxiety

- disorders? A systematic review of placebo-controlled trials. *PloS one*, 3(7), e2632. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002632>
- Colloca L. (2015). Placebo effects in infants, toddlers, and parents. *JAMA pediatrics*, 169(5), 504–505. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.3795>
- Colloca L. (2019). The Placebo Effect in Pain Therapies. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 59, 191–211. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021542>
- Colloca, L., & Benedetti, F. (2006). How prior experience shapes placebo analgesia. *Pain*, 124(1-2), 126–133. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.04.005>
- Colloca, L., & Benedetti, F. (2009). Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain*, 144(1-2), 28–34. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.01.033>
- Colloca, L., Enck, P., & DeGrazia, D. (2016). Relieving pain using dose-extending placebos: a scoping review. *Pain*, 157(8), 1590–1598. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000566>
- Colloca, L., Lopiano, L., Lanotte, M., & Benedetti, F. (2004). Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *The Lancet. Neurology*, 3(11), 679–684. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00908-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00908-1)
- Colloca, L., Tinazzi, M., Recchia, S., Le Pera, D., Fiaschi, A., Benedetti, F., & Valeriani, M. (2008). Learning potentiates neurophysiological and behavioral placebo analgesic responses. *Pain*, 139(2), 306–314. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.04.021>
- Coplan, J., Souders, M. C., Mulberg, A. E., Belchic, J. K., Wray, J., Jawad, A. F., Gallagher, P. R., Mitchell, R., Gerdes, M., & Levy, S. E. (2003). Children with autistic spectrum disorders. II: parents are unable to distinguish secretin from placebo under double-blind conditions. *Archives of disease in childhood*, 88(8), 737–739. <https://doi.org/10.1136/adc.88.8.737>
- Curie, A., Oberlander, T. F., & Jensen, K. B. (2023). Placebo effects in children with autism spectrum disorder. *Developmental medicine and child neurology*, 65(10), 1316–1320. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15574>
- Curie, A., Yang, K., Kirsch, I., Gollub, R. L., des Portes, V., Kaptchuk, T. J., & Jensen, K. B. (2015). Placebo Responses in Genetically Determined Intellectual Disability: A Meta-Analysis. *PloS one*, 10(7), e0133316. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133316>
- Czerniak, E., Biegon, A., Ziv, A., Karnieli-Miller, O., Weiser, M., Alon, U., & Citron, A. (2016). Manipulating the Placebo Response in Experimental Pain by Altering Doctor's Performance Style. *Frontiers in psychology*, 7, 874. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00874>
- Czerniak, E., Oberlander, T. F., Weimer, K., Kossowsky, J., & Enck, P. (2020). "Placebo by Proxy" and "Nocebo by Proxy" in Children: A Review of Parents' Role in Treatment Outcomes. *Frontiers in psychiatry*, 11, 169. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00169>
- de la Fuente-Fernández, R., Ruth, T. J., Sossi, V., Schulzer, M., Calne, D. B., & Stoessl, A. J. (2001). Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science (New York, N.Y.)*, 293(5532), 1164–1166. <https://doi.org/10.1126/science.1060937>

- De Pascalis, V., Chiaradia, C., & Carotenuto, E. (2002). The contribution of suggestibility and expectation to placebo analgesia phenomenon in an experimental setting. *Pain*, 96(3), 393–402. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(01\)00485-7](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(01)00485-7)
- Dennis, E. L., Jahanshad, N., McMahon, K. L., de Zubicaray, G. I., Martin, N. G., Hickie, I. B., Toga, A. W., Wright, M. J., & Thompson, P. M. (2013). Development of brain structural connectivity between ages 12 and 30: a 4-Tesla diffusion imaging study in 439 adolescents and adults. *NeuroImage*, 64, 671–684. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.09.004>
- Di Blasi, Z., Harkness, E., Ernst, E., Georgiou, A., & Kleijnen, J. (2001). Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *Lancet (London, England)*, 357(9258), 757–762. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)04169-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)04169-6)
- Diener, H. C., Dowson, A. J., Ferrari, M., Nappi, G., & Tfelt-Hansen, P. (1999). Unbalanced randomization influences placebo response: scientific versus ethical issues around the use of placebo in migraine trials. *Cephalalgia : an international journal of headache*, 19(8), 699–700. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1999.019008699.x>
- Eccles R. (2002). The powerful placebo in cough studies?. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 15(3), 303–308. <https://doi.org/10.1006/pupt.2002.0364>
- Eccles R. (2006). Mechanisms of the placebo effect of sweet cough syrups. *Respiratory physiology & neurobiology*, 152(3), 340–348. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2005.10.004>
- Eccles R. (2020). The Powerful Placebo Effect in Cough: Relevance to Treatment and Clinical Trials. *Lung*, 198(1), 13–21. <https://doi.org/10.1007/s00408-019-00305-5>
- Eccles, R., Morris, S., & Jawad, M. (1992). Lack of effect of codeine in the treatment of cough associated with acute upper respiratory tract infection. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 17(3), 175–180. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.1992.tb01289.x>
- Eippert, F., Bingel, U., Schoell, E., Yacubian, J., Klinger, R., Lorenz, J. and Büchel, C. (2009). Activation of the Opioidergic Descending Pain Control System Underlies Placebo Analgesia. *Neuron*, 63(4), pp.533-543.
- Ellingsen, D. M., Wessberg, J., Eikemo, M., Liljencrantz, J., Endestad, T., Olausson, H., & Leknes, S. (2013). Placebo improves pleasure and pain through opposite modulation of sensory processing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(44), 17993–17998. <https://doi.org/10.1073/pnas.1305050110>
- Elsenbruch, S., & Enck, P. (2015). Placebo effects and their determinants in gastrointestinal disorders. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 12(8), 472–485. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.117>
- Emslie G. J. (2009). Understanding placebo response in pediatric depression trials. *The American journal of psychiatry*, 166(1), 1–3. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08101541>
- Enax, L., Weber, B., Ahlers, M., Kaiser, U., Diethelm, K., Holtkamp, D., Faupel, U., Holzmüller, H. H., & Kersting, M. (2015). Food packaging cues influence taste perception and increase effort

provision for a recommended snack product in children. *Frontiers in psychology*, 6, 882. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00882>

Enck, P., Grundy, D., & Klosterhalfen, S. (2012). A novel placebo-controlled clinical study design without ethical concerns - the free choice paradigm. *Medical hypotheses*, 79(6), 880–882. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.09.017>

Enck, P., & Klosterhalfen, S. (2019). Placebos and the Placebo Effect in Drug Trials. *Handbook of experimental pharmacology*, 260, 399–431. https://doi.org/10.1007/164_2019_269

Enck, P., Horing, B., Weimer, K., & Klosterhalfen, S. (2012). Placebo responses and placebo effects in functional bowel disorders. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 24(1), 1–8. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32834bb951>

Enck, P., Klosterhalfen, S., & Zipfel, S. (2011). Novel study designs to investigate the placebo response. *BMC medical research methodology*, 11, 90. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-11-90>

Esteky, S., & S. H. Kalati, S. H. (2021) The educational placebo effect: branding higher education benefits student learning, *Journal of Marketing for Higher Education*, DOI: [10.1080/08841241.2021.1975186](https://doi.org/10.1080/08841241.2021.1975186)

Evans F. J. (1981). The placebo response in pain control. *Psychopharmacology bulletin*, 17(2), 72–76

Evans, D. (2002). Pain, evolution, and the placebo response. *Behavioral and Brain Sciences*, 25(4), 459–460. doi:10.1017/S0140525X02260082

Evers, S., Marziniak, M., Frese, A., & Gralow, I. (2009). Placebo efficacy in childhood and adolescence migraine: an analysis of double-blind and placebo-controlled studies. *Cephalalgia : an international journal of headache*, 29(4), 436–444. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01752.x>

Fanti-Oren, S., Birenbaum-Carmeli, D., Eliakim, A., Pantanowitz, M., & Nemet, D. (2019). The effect of placebo on endurance capacity in normal weight children - a randomized trial. *BMC pediatrics*, 19(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1394-x>

Faraone, S. V., Newcorn, J. H., Cipriani, A., Brandeis, D., Kaiser, A., Hohmann, S., Haege, A., & Cortese, S. (2022). Placebo and nocebo responses in randomised, controlled trials of medications for ADHD: a systematic review and meta-analysis. *Molecular psychiatry*, 27(1), 212–219. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01134-w>

Faria, V., Linnman, C., Lebel, A., & Borsook, D. (2014). Harnessing the placebo effect in pediatric migraine clinic. *The Journal of pediatrics*, 165(4), 659–665. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.06.040>

Findling, R. L., Robb, A., & Bose, A. (2013). Escitalopram in the treatment of adolescent depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 23(7), 468–480. <https://doi.org/10.1089/cap.2012.0023>

Flaten, M. A., Aasli, O., & Blumenthal, T. D. (2003). Expectations and placebo responses to caffeine-associated stimuli. *Psychopharmacology*, 169(2), 198–204. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1497-8>

- Ford, A. C., & Moayyedi, P. (2010). Meta-analysis: factors affecting placebo response rate in the irritable bowel syndrome. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 32(2), 144–158. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04328.x>
- Frith, C. D., & Frith, U. (1999). Interacting minds--a biological basis. *Science (New York, N.Y.)*, 286(5445), 1692–1695. <https://doi.org/10.1126/science.286.5445.1692>
- Geers, A. L., Rose, J. P., Fowler, S. L., Rasinski, H. M., Brown, J. A., & Helfer, S. G. (2013). Why does choice enhance treatment effectiveness? Using placebo treatments to demonstrate the role of personal control. *Journal of personality and social psychology*, 105(4), 549–566. <https://doi.org/10.1037/a0034005>
- Geers, A. L., Wellman, J. A., Fowler, S. L., Helfer, S. G., & France, C. R. (2010). Dispositional optimism predicts placebo analgesia. *The journal of pain*, 11(11), 1165–1171. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.02.014>
- Gergely, G., & Watson, J. S. (1996). The social biofeedback theory of parental affect-mirroring: the development of emotional self-awareness and self-control in infancy. *The International journal of psycho-analysis*, 77 (Pt 6), 1181–1212.
- Geuter, S., Eippert, F., Hindi Attar, C., & Büchel, C. (2013). Cortical and subcortical responses to high and low effective placebo treatments. *NeuroImage*, 67, 227–236. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.11.029>
- Geuter, S., Koban, L., & Wager, T. D. (2017). The Cognitive Neuroscience of Placebo Effects: Concepts, Predictions, and Physiology. *Annual review of neuroscience*, 40, 167–188. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-072116-031132>
- Giedd, J. N., Blumenthal, J., Jeffries, N. O., Castellanos, F. X., Liu, H., Zijdenbos, A., Paus, T., Evans, A. C., & Rapoport, J. L. (1999). Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature neuroscience*, 2(10), 861–863. <https://doi.org/10.1038/13158>
- Giedd, J. N., Raznahan, A., Alexander-Bloch, A., Schmitt, E., Gogtay, N., & Rapoport, J. L. (2015). Child psychiatry branch of the National Institute of Mental Health longitudinal structural magnetic resonance imaging study of human brain development. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 40(1), 43–49. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.236>
- Gniß, S., Kappesser, J., & Hermann, C. (2020). Placebo effect in children: the role of expectation and learning. *Pain*, 161(6), 1191–1201. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001811>
- Goebel, M. U., Trebst, A. E., Steiner, J., Xie, Y. F., Exton, M. S., Frede, S., Canbay, A. E., Michel, M. C., Heemann, U., & Schedlowski, M. (2002). Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 16(14), 1869–1873. <https://doi.org/10.1096/fj.02-0389com>
- Goetz, C. G., Leurgans, S., Raman, R., & Parkinson Study Group (2002). Placebo-associated improvements in motor function: comparison of subjective and objective sections of the UPDRS in early Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 17(2), 283–288. <https://doi.org/10.1002/mds.10024>

Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., Nugent, T. F., 3rd, Herman, D. H., Clasen, L. S., Toga, A. W., Rapoport, J. L., & Thompson, P. M. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(21), 8174–8179. <https://doi.org/10.1073/pnas.0402680101>

Grelotti, D. J., & Kaptchuk, T. J. (2011). Placebo by proxy. *BMJ (Clinical research ed.)*, 343, d4345. <https://doi.org/10.1136/bmj.d4345>

Guite, J. W., Logan, D. E., McCue, R., Sherry, D. D., & Rose, J. B. (2009). Parental beliefs and worries regarding adolescent chronic pain. *The Clinical journal of pain*, 25(3), 223–232. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31818a7467>

Haour F. (2005). Mechanisms of the placebo effect and of conditioning. *Neuroimmunomodulation*, 12(4), 195–200. <https://doi.org/10.1159/000085651>

Horing, B., Weimer, K., Muth, E. R., & Enck, P. (2014). Prediction of placebo responses: a systematic review of the literature. *Frontiers in psychology*, 5, 1079. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01079>

Howes, O. D., Rogdaki, M., Findon, J. L., Wichers, R. H., Charman, T., King, B. H., Loth, E., McAlonan, G. M., McCracken, J. T., Parr, J. R., Povey, C., Santosh, P., Wallace, S., Simonoff, E., & Murphy, D. G. (2018). Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 32(1), 3–29. <https://doi.org/10.1177/0269881117741766>

Hróbjartsson, A., & Gøtzsche, P. C. (2001). Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *The New England journal of medicine*, 344(21), 1594–1602. <https://doi.org/10.1056/NEJM200105243442106>

<https://www.aifa.gov.it/-/allarme-oms-nel-2020-la-depressione-sara-la-malattia-piu-diffusa>

Humphrey, N. (2002). Great expectations: The evolutionary psychology of faith healing and the placebo effect. In C. von Hofsten & L. Bäckman (Eds.), *Psychology at the turn of the millennium, Vol. 2. Social, developmental, and clinical perspectives* (pp. 225–246). Taylor & Frances/Routledge

Jaffee, S. R., Moffitt, T. E., Caspi, A., Fombonne, E., Poulton, R., & Martin, J. (2002). Differences in early childhood risk factors for juvenile-onset and adult-onset depression. *Archives of general psychiatry*, 59(3), 215–222. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.3.215>

Jain, R., Mukherjee, K., & Singh, R. (2004). Influence of sweet tasting solutions on opioid withdrawal. *Brain research bulletin*, 64(4), 319–322. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2004.08.003>

Jensen, K. B., Kirsch, I., Pontén, M., Rosén, A., Yang, K., Gollub, R. L., des Portes, V., Kaptchuk, T. J., & Curie, A. (2017). Certainty of genuine treatment increases drug responses among intellectually disabled patients. *Neurology*, 88(20), 1912–1918. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003934>

Jensen, P.S, Arnold, L.E., Richters, J.E. et al. (1999). Moderators and mediators of treatment response for children with attention-deficit/hyperactivity disorder - The multimodal treatment study of children

- with attention-deficit/hyperactivity disorder . ARCHIVES OF GENERAL PSYCHIATRY, 56(12), 1088-1096. [10.1001/archpsyc.56.12.1088](https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.12.1088)
- Johansen, J. P., Hamanaka, H., Monfils, M. H., Behnia, R., Deisseroth, K., Blair, H. T., & LeDoux, J. E. (2010). Optical activation of lateral amygdala pyramidal cells instructs associative fear learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(28), 12692–12697. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002418107>
- Johnson M. H. (2001). Functional brain development in humans. *Nature reviews. Neuroscience*, 2(7), 475–483. <https://doi.org/10.1038/35081509>
- Kaptchuk, T. J., Kelley, J. M., Conboy, L. A., Davis, R. B., Kerr, C. E., Jacobson, E. E., Kirsch, I., Schyner, R. N., Nam, B. H., Nguyen, L. T., Park, M., Rivers, A. L., McManus, C., Kokkotou, E., Drossman, D. A., Goldman, P., & Lembo, A. J. (2008). Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ (Clinical research ed.)*, 336(7651), 999–1003. <https://doi.org/10.1136/bmj.39524.439618.25>
- Kaptchuk, T. J., Kelley, J. M., Deykin, A., Wayne, P. M., Lasagna, L. C., Epstein, I. O., Kirsch, I., & Wechsler, M. E. (2008). Do "placebo responders" exist?. *Contemporary clinical trials*, 29(4), 587–595. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2008.02.002>
- Kemmler, G., Hummer, M., Widschwendter, C., & Fleischhacker, W. W. (2005). Dropout rates in placebo-controlled and active-control clinical trials of antipsychotic drugs: a meta-analysis. *Archives of general psychiatry*, 62(12), 1305–1312. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.12.1305>
- Kessner, S., Wiech, K., Forkmann, K., Ploner, M., & Bingel, U. (2013). The effect of treatment history on therapeutic outcome: an experimental approach. *JAMA internal medicine*, 173(15), 1468–1469. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.6705>
- Kirsch, I. (Ed.). (1999). How expectancies shape experience. *American Psychological Association*. <https://doi.org/10.1037/10332-000>
- Kirsch, I., Deacon, B. J., Huedo-Medina, T. B., Scoboria, A., Moore, T. J., & Johnson, B. T. (2008). Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS medicine*, 5(2), e45. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050045>
- Klauenberg, S., Maier, C., Assion, H. J., Hoffmann, A., Krumova, E. K., Magerl, W., Scherens, A., Treede, R. D., & Juckel, G. (2008). Depression and changed pain perception: hints for a central disinhibition mechanism. *Pain*, 140(2), 332–343. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.09.003>
- Klemenz, C., REGARD, M., Brugger, P., & Emch, O. (2009). Laterality of pain: modulation by placebo and participants' paranormal belief. *Cognitive and behavioral neurology : official journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 22(3), 186–189. <https://doi.org/10.1097/WNN.0b013e3181b27aeb>
- Kong, J., Gollub, R. L., Rosman, I. S., Webb, J. M., Vangel, M. G., Kirsch, I., & Kaptchuk, T. J. (2006). Brain activity associated with expectancy-enhanced placebo analgesia as measured by functional magnetic resonance imaging. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 26(2), 381–388. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3556-05.2006>

- Kong, J., Kaptchuk, T. J., Polich, G., Kirsch, I., Vangel, M., Zyloney, C., Rosen, B., & Gollub, R. L. (2009). An fMRI study on the interaction and dissociation between expectation of pain relief and acupuncture treatment. *NeuroImage*, 47(3), 1066–1076. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.087>
- Krell, H. V., Leuchter, A. F., Morgan, M., Cook, I. A., & Abrams, M. (2004). Subject expectations of treatment effectiveness and outcome of treatment with an experimental antidepressant. *The Journal of clinical psychiatry*, 65(9), 1174–1179. <https://doi.org/10.4088/jcp.v65n0904>
- Krummenacher, P., Candia, V., Folkers, G., Schedlowski, M., & Schönbachler, G. (2010). Prefrontal cortex modulates placebo analgesia. *Pain*, 148(3), 368–374. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.09.033>
- Krummenacher, P., Kossowsky, J., Schwarz, C., Brugger, P., Kelley, J. M., Meyer, A., & Gaab, J. (2014). Expectancy-induced placebo analgesia in children and the role of magical thinking. *The journal of pain*, 15(12), 1282–1293. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.09.005>
- Krummenacher, P., Mohr, C., Haker, H., & Brugger, P. (2010). Dopamine, paranormal belief, and the detection of meaningful stimuli. *Journal of cognitive neuroscience*, 22(8), 1670–1681. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21313>
- Lee PCL, Jawad, M. S., & Eccles, R. (2000). Antitussive efficacy of dextromethorphan in cough associated with acute upper respiratory tract infection. *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 52(9), 1137–1142. <https://doi.org/10.1211/0022357001774903>
- Lee, P. C., Jawad, M. S., Hull, J. D., West, W. H., Shaw, K., & Eccles, R. (2005). The antitussive effect of placebo treatment on cough associated with acute upper respiratory infection. *Psychosomatic medicine*, 67(2), 314–317. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000155667.59662.92>
- Leuchter, A. F., Hunter, A. M., Tartter, M., & Cook, I. A. (2014). Role of pill-taking, expectation and therapeutic alliance in the placebo response in clinical trials for major depression. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 205(6), 443–449. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.140343>
- Leutgeb, V., Schäfer, A., & Schienle, A. (2009). An event-related potential study on exposure therapy for patients suffering from spider phobia. *Biological psychology*, 82(3), 293–300. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2009.09.003>
- Leutgeb, V., Schäfer, A., Köchel, A., & Schienle, A. (2012). Exposure therapy leads to enhanced late frontal positivity in 8- to 13-year-old spider phobic girls. *Biological psychology*, 90(1), 97–104. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2012.02.008>
- Levine, J., Gordon, N. and Fields, H. (1978). The Mechanism Of Placebo Analgesia. *The Lancet*, 312(8091), pp.654-657
- Lévi-Strauss, C. (1963). *Structural Anthropology*. New York, NY: Basic Books Inc.
- Lewis, D. W., Kellstein, D., Dahl, G., Burke, B., Frank, L. M., Toor, S., Northam, R. S., White, L. W., & Lawson, L. (2002). Children's ibuprofen suspension for the acute treatment of pediatric migraine. *Headache*, 42(8), 780–786. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2002.02180.x>

- Lewis, D. W., Winner, P., & Wasiewski, W. (2005). The placebo responder rate in children and adolescents. *Headache*, 45(3), 232–239. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.05050.x>
- Lindley, K. J., Glaser, D., & Milla, P. J. (2005). Consumerism in healthcare can be detrimental to child health: lessons from children with functional abdominal pain. *Archives of disease in childhood*, 90(4), 335–337. <https://doi.org/10.1136/adc.2003.032524>
- Liodden, I., Pripp, A. H., & Norheim, A. J. (2018). Placebo by proxy expectations toward acupuncture change over time: a survey comparing parental expectations to acupuncture pre- and postoperatively. *BMC complementary and alternative medicine*, 18(1), 183. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2248-z>
- Locher, C., Koechlin, H., Zion, S. R., Werner, C., Pine, D. S., Kirsch, I., Kessler, R. C., & Kossowsky, J. (2017). Efficacy and Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Placebo for Common Psychiatric Disorders Among Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA psychiatry*, 74(10), 1011–1020. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.2432>
- Louhiala, P., (2020). Placebo Effects: The Meaning of Care in Medicine
- Lui, F., Colloca, L., Duzzi, D., Anchisi, D., Benedetti, F., & Porro, C. A. (2010). Neural bases of conditioned placebo analgesia. *Pain*, 151(3), 816–824. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.021>
- March, J. S., Silva, S., Petrycki, S., Curry, J., Wells, K., Fairbank, J., Burns, B., Domino, M., McNulty, S., Vitiello, B., & Severe, J. (2007). The Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS): long-term effectiveness and safety outcomes. *Archives of general psychiatry*, 64(10), 1132–1143. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.10.1132>
- Mayberg, H. S., Silva, J. A., Brannan, S. K., Tekell, J. L., Mahurin, R. K., McGinnis, S., & Jerabek, P. A. (2002). The functional neuroanatomy of the placebo effect. *The American journal of psychiatry*, 159(5), 728–737. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.5.728>
- Meissner, K., Bingel, U., Colloca, L., Wager, T. D., Watson, A., & Flaten, M. A. (2011). The placebo effect: advances from different methodological approaches. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 31(45), 16117–16124. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4099-11.2011>
- Miller, F. G., & Colloca, L. (2009). The legitimacy of placebo treatments in clinical practice: evidence and ethics. *The American journal of bioethics : AJOB*, 9(12), 39–47. <https://doi.org/10.1080/15265160903316263>
- Montgomery, G., & Kirsch, I. (1996). Mechanisms of placebo pain reduction: an empirical investigation. *Psychological science*, 7(3), 174-176
- Morton, D. L., Watson, A., El-Deredy, W., & Jones, A. K. (2009). Reproducibility of placebo analgesia: Effect of dispositional optimism. *Pain*, 146(1-2), 194–198. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.07.026>
- Musial, F., Klosterhalfen, S., & Enck, P. (2007). Placebo responses in patients with gastrointestinal disorders. *World journal of gastroenterology*, 13(25), 3425–3429.

<https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i25.3425>

Nakamura, Y., Donaldson, G. W., Kuhn, R., Bradshaw, D. H., Jacobson, R. C., & Chapman, R. C. (2012). Investigating dose-dependent effects of placebo analgesia: a psychophysiological approach. *Pain*, 153(1), 227–237. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.10.024>

Newcorn, J. H., Sutton, V. K., Zhang, S., Wilens, T., Kratochvil, C., Emslie, G. J., D'souza, D. N., Schuh, L. M., & Allen, A. J. (2009). Characteristics of placebo responders in pediatric clinical trials of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48(12), 1165–1172. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e3181bc730d>

Nichols, K., Gergely, G., & Fonagy, P. (2001). Experimental protocols for investigating relationships among mother-infant interaction, affect regulation, physiological markers of stress responsiveness, and attachment. *Bulletin of the Menninger Clinic*, 65(3), 371–379. <https://doi.org/10.1521/bumc.65.3.371.19850>

Olson, J. A., Lifshitz, M., Raz, A., & Veissière, S. P. L. (2021). Super Placebos: A Feasibility Study Combining Contextual Factors to Promote Placebo Effects. *Frontiers in psychiatry*, 12, 644825. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.644825>

Ottensbacher, K. J., & Cooper, H. M. (1983). Drug treatment of hyperactivity in children. *Developmental medicine and child neurology*, 25(3), 358–366. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1983.tb13772.x>

Page, R. A., & Green, J. P. (2007). An update on age, hypnotic suggestibility, and gender: a brief report. *The American journal of clinical hypnosis*, 49(4), 283–287. <https://doi.org/10.1080/00029157.2007.10524505>

Parellada, M., Moreno, C., Moreno, M., Espliego, A., de Portugal, E., & Arango, C. (2012). Placebo effect in child and adolescent psychiatric trials. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 22(11), 787–799. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.09.007>

Paul, I. M., Beiler, J. S., Vallati, J. R., Duda, L. M., & King, T. S. (2014). Placebo effect in the treatment of acute cough in infants and toddlers: a randomized clinical trial. *JAMA pediatrics*, 168(12), 1107–1113. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.1609>

Paul, I. M., Beiler, J. S., Vallati, J. R., Duda, L. M., & King, T. S. (2014). Placebo effect in the treatment of acute cough in infants and toddlers: a randomized clinical trial. *JAMA pediatrics*, 168(12), 1107–1113. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.1609>

Paul, I. M., Beiler, J., McMonagle, A., Shaffer, M. L., Duda, L., & Berlin, C. M., Jr (2007). Effect of honey, dextromethorphan, and no treatment on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 161(12), 1140–1146. <https://doi.org/10.1001/archpedi.161.12.1140>

Paul, I. M., Yoder, K. E., Crowell, K. R., Shaffer, M. L., McMillan, H. S., Carlson, L. C., Dilworth, D. A., & Berlin, C. M., Jr (2004). Effect of dextromethorphan, diphenhydramine, and placebo on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. *Pediatrics*, 114(1), e85–e90. <https://doi.org/10.1542/peds.114.1.e85>

- Peciña, M., Stohler, C. S., & Zubieta, J. K. (2014). Neurobiology of placebo effects: expectations or learning?. *Social cognitive and affective neuroscience*, 9(7), 1013–1021. <https://doi.org/10.1093/scan/nst079>
- Petrovic, P., Dietrich, T., Fransson, P., Andersson, J., Carlsson, K., & Ingvar, M. (2005). Placebo in emotional processing--induced expectations of anxiety relief activate a generalized modulatory network. *Neuron*, 46(6), 957–969. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.05.023>
- Piaget, J. (1929). *The child's conception of the world*. London: Kegan Paul, Trench & Trubner
- Piira, T., Sugiura, T., Champion, G. D., Donnelly, N., & Cole, A. S. (2005). The role of parental presence in the context of children's medical procedures: a systematic review. *Child: care, health and development*, 31(2), 233–243. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2004.00466.x>
- Pollo, A., Amanzio, M., Arslanian, A., Casadio, C., Maggi, G., & Benedetti, F. (2001). Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance. *Pain*, 93(1), 77–84. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(01\)00296-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(01)00296-2)
- Pollo, A., Vighetti, S., Rainero, I., & Benedetti, F. (2003). Placebo analgesia and the heart. *Pain*, 102(1-2), 125–133. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(02\)00345-7](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(02)00345-7)
- Ranson, K. E., & Urichuk, L. J. (2008). The effect of parent-child attachment relationships on child biopsychosocial outcomes: A review. *Early Child Development and Care*, 178(2), 129–152. <https://doi.org/10.1080/03004430600685282>
- Regier, D. A., Kuhl, E. A., & Kupfer, D. J. (2013). The DSM-5: Classification and criteria changes. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 12(2), 92–98. <https://doi.org/10.1002/wps.20050>
- Reynolds, S. M., Mackenzie, A. J., Spina, D., & Page, C. P. (2004). The pharmacology of cough. *Trends in pharmacological sciences*, 25(11), 569–576. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2004.09.009>
- Rheims, S., Cucherat, M., Arzimanoglou, A., & Ryvlin, P. (2008). Greater response to placebo in children than in adults: a systematic review and meta-analysis in drug-resistant partial epilepsy. *PLoS medicine*, 5(8), e166. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050166>
- Robinson, D. S., Campbell, D., & Barnes, P. J. (2001). Addition of leukotriene antagonists to therapy in chronic persistent asthma: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*, 357(9273), 2007–2011. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)05113-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)05113-8)
- Rutherford, B. R., Roose, S. P., & Sneed, J. (2009a). Mind over medicine: the influence of expectations on antidepressant response. *Journal of the American Psychoanalytic Association*, 57(2), 456–460. <https://doi.org/10.1177/00030651090570020909>
- Rutherford, B. R., Sneed, J. R., & Roose, S. P. (2009b). Does study design influence outcome?. The effects of placebo control and treatment duration in antidepressant trials. *Psychotherapy and psychosomatics*, 78(3), 172–181. <https://doi.org/10.1159/000209348>

- Rutherford, B. R., Sneed, J. R., Tandler, J. M., Rindskopf, D., Peterson, B. S., & Roose, S. P. (2011). Deconstructing pediatric depression trials: an analysis of the effects of expectancy and therapeutic contact. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *50*(8), 782–795. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.04.004>
- Safer, D. J., Zito, J. M., & Fine, E. M. (1996). Increased methylphenidate usage for attention deficit disorder in the 1990s. *Pediatrics*, *98*(6 Pt 1), 1084–1088.
- Sanchez, L. E., Armenteros, J. L., Small, A. M., Campbell, M., & Adams, P. B. (1994). Placebo response in aggressive children with conduct disorder. *Psychopharmacology bulletin*, *30*(2), 209–213
- Sandler A. (2005). Placebo effects in developmental disabilities: implications for research and practice. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, *11*(2), 164–170. <https://doi.org/10.1002/mrdd.20065>
- Sandler, A. D., & Bodfish, J. W. (2000). Placebo effects in autism: lessons from secretin. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*, *21*(5), 347–350. <https://doi.org/10.1097/00004703-200010000-00005>
- Sandler, A. D., Glesne, C. E., & Bodfish, J. W. (2010). Conditioned placebo dose reduction: a new treatment in attention-deficit hyperactivity disorder?. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*, *31*(5), 369–375. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e3181e121ed>
- Sandler, A. D., Glesne, C. E., & Bodfish, J. W. (2010). Conditioned placebo dose reduction: a new treatment in attention-deficit hyperactivity disorder?. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*, *31*(5), 369–375. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e3181e121ed>
- Sandler, A. D., Sutton, K. A., DeWeese, J., Girardi, M. A., Sheppard, V., & Bodfish, J. W. (1999). Lack of benefit of a single dose of synthetic human secretin in the treatment of autism and pervasive developmental disorder. *The New England journal of medicine*, *341*(24), 1801–1806. <https://doi.org/10.1056/NEJM199912093412404>
- Saps, M., Youssef, N., Miranda, A., Nurko, S., Hyman, P., Cocjin, J., & Di Lorenzo, C. (2009). Multicenter, randomized, placebo-controlled trial of amitriptyline in children with functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*, *137*(4), 1261–1269. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.06.060>
- Saps, M., Youssef, N., Miranda, A., Nurko, S., Hyman, P., Cocjin, J., & Di Lorenzo, C. (2009). Multicenter, randomized, placebo-controlled trial of amitriptyline in children with functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*, *137*(4), 1261–1269. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.06.060>
- Schienle, A., Übel, S., Schöngäßner, F., Ille, R., & Scharmüller, W. (2014). Disgust regulation via placebo: an fMRI study. *Social cognitive and affective neuroscience*, *9*(7), 985–990. <https://doi.org/10.1093/scan/nst072>
- Schmidt, L., Braun, E. K., Wager, T. D., & Shohamy, D. (2014). Mind matters: placebo enhances reward learning in Parkinson's disease. *Nature neuroscience*, *17*(12), 1793–1797. <https://doi.org/10.1038/nn.3842>

- Schwarz, J. (2002). Secretin fails to reduce symptoms of autism. University of Washington news
- Schweinhardt, P., Seminowicz, D. A., Jaeger, E., Duncan, G. H., & Bushnell, M. C. (2009). The anatomy of the mesolimbic reward system: a link between personality and the placebo analgesic response. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(15), 4882–4887. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5634-08.2009>
- Scott, D. J., Stohler, C. S., Egnatuk, C. M., Wang, H., Koeppe, R. A., & Zubieta, J. K. (2008). Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Archives of general psychiatry*, 65(2), 220–231. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2007.34>
- Scott, D. J., Stohler, C. S., Egnatuk, C. M., Wang, H., Koeppe, R. A., & Zubieta, J. K. (2007). Individual differences in reward responding explain placebo-induced expectations and effects. *Neuron*, 55(2), 325–336. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.06.028>
- Scott, D. J., Stohler, C. S., Egnatuk, C. M., Wang, H., Koeppe, R. A., & Zubieta, J. K. (2007). Individual differences in reward responding explain placebo-induced expectations and effects. *Neuron*, 55(2), 325–336. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.06.028>
- Sedgwick, P., & Greenwood, N. (2015). Understanding the Hawthorne effect. *BMJ (Clinical research ed.)*, 351, h4672. <https://doi.org/10.1136/bmj.h4672>
- Shrestha, J.M. (2019). Role of honey in children with acute cough in upper respiratory tract infection: randomized, placebo-controlled study. *Journal of Pediatrics & Neonatal Care*.
- Siafis, S., Çıray, O., Schneider-Thoma, J., Bighelli, I., Krause, M., Rodolico, A., Ceraso, A., Deste, G., Huhn, M., Fraguas, D., Mavridis, D., Charman, T., Murphy, D. G., Parellada, M., Arango, C., & Leucht, S. (2020). Placebo response in pharmacological and dietary supplement trials of autism spectrum disorder (ASD): systematic review and meta-regression analysis. *Molecular autism*, 11(1), 66. <https://doi.org/10.1186/s13229-020-00372-z>
- Siafis, S., Çıray, O., Wu, H., Schneider-Thoma, J., Bighelli, I., Krause, M., Rodolico, A., Ceraso, A., Deste, G., Huhn, M., Fraguas, D., San José Cáceres, A., Mavridis, D., Charman, T., Murphy, D. G., Parellada, M., Arango, C., & Leucht, S. (2022). Pharmacological and dietary-supplement treatments for autism spectrum disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Molecular autism*, 13(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s13229-022-00488-4>
- Simmons, K., Ortiz, R., Kossowsky, J., Krummenacher, P., Grillon, C., Pine, D., & Colloca, L. (2014). Pain and placebo in pediatrics: a comprehensive review of laboratory and clinical findings. *Pain*, 155(11), 2229–2235. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.08.036>
- Sotsky, S. M., Glass, D. R., Shea, M. T., Pilkonis, P. A., Collins, J. F., Elkin, I., Watkins, J. T., Imber, S. D., Leber, W. R., & Moyer, J. (1991). Patient predictors of response to psychotherapy and pharmacotherapy: findings in the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program. *The American journal of psychiatry*, 148(8), 997–1008. <https://doi.org/10.1176/ajp.148.8.997>

- Stewart-Williams, S., & Podd, J. (2004). The placebo effect: dissolving the expectancy versus conditioning debate. *Psychological bulletin*, *130*(2), 324–340. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.130.2.324>
- Stockhorst, U., Spennes-Saleh, S., Körholz, D., Göbel, U., Schneider, M. E., Steingrüber, H. J., & Klosterhalfen, S. (2000). Anticipatory symptoms and anticipatory immune responses in pediatric cancer patients receiving chemotherapy: features of a classically conditioned response?. *Brain, behavior, and immunity*, *14*(3), 198–218. <https://doi.org/10.1006/brbi.1999.0581>
- Stockhorst, U., Steingrüber, H. J., & Scherbaum, W. A. (2000). Classically conditioned responses following repeated insulin and glucose administration in humans. *Behavioural brain research*, *110*(1-2), 143–159. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(99\)00192-8](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(99)00192-8)
- Subbotsky, E. (2004). Magical thinking in judgments of causation: Can anomalous phenomena affect ontological causal beliefs in children and adults? *British Journal of Developmental Psychology*, *22*(1), 123–152. <https://doi.org/10.1348/026151004772901140>
- Taddio, A., Katz, J., Ilersich, A. L., & Koren, G. (1997). Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet (London, England)*, *349*(9052), 599–603. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)10316-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)10316-0)
- Taddio, A., Shah, V., Gilbert-MacLeod, C., & Katz, J. (2002). Conditioning and hyperalgesia in newborns exposed to repeated heel lances. *JAMA*, *288*(7), 857–861. <https://doi.org/10.1001/jama.288.7.857>
- Tsao, J. C., Lu, Q., Myers, C. D., Kim, S. C., Turk, N., & Zeltzer, L. K. (2006). Parent and child anxiety sensitivity: relationship to children's experimental pain responsivity. *The journal of pain*, *7*(5), 319–326. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2005.12.004>
- Übel, S., Leutgeb, V., & Schienle, A. (2015). Electrocortical effects of a disgust placebo in children. *Biological psychology*, *108*, 78–84. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.03.015>
- Unis, A. S., Munson, J. A., Rogers, S. J., Goldson, E., Osterling, J., Gabriels, R., Abbott, R. D., & Dawson, G. (2002). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of porcine versus synthetic secretin for reducing symptoms of autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *41*(11), 1315–1321. <https://doi.org/10.1097/00004583-200211000-00012>
- van Laarhoven, A. I. M., Vogelaar, M. L., Wilder-Smith, O. H., van Riel, P. L. C. M., van de Kerkhof, P. C. M., Kraaijaat, F. W., & Evers, A. W. M. (2011). Induction of nocebo and placebo effects on itch and pain by verbal suggestions. *Pain*, *152*(7), 1486–1494. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.01.043>
- Vase, L., Robinson, M. E., Verne, G. N., & Price, D. D. (2003). The contributions of suggestion, desire, and expectation to placebo effects in irritable bowel syndrome patients. An empirical investigation. *Pain*, *105*(1-2), 17–25. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(03\)00073-3](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(03)00073-3)
- Vase, L., Robinson, M. E., Verne, N. G., & Price, D. D. (2005). Increased placebo analgesia over time in irritable bowel syndrome (IBS) patients is associated with desire and expectation but not endogenous opioid mechanisms. *Pain*, *115*(3), 338–347. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2005.03.014>

- Wager, T. D., & Atlas, L. Y. (2015). The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health. *Nature reviews. Neuroscience*, 16(7), 403–418. <https://doi.org/10.1038/nrn3976>
- Wager, T. D., Davidson, M. L., Hughes, B. L., Lindquist, M. A., & Ochsner, K. N. (2008). Prefrontal-subcortical pathways mediating successful emotion regulation. *Neuron*, 59(6), 1037–1050. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.09.006>
- Wagner, K. D., Jonas, J., Findling, R. L., Ventura, D., & Saikali, K. (2006). A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of escitalopram in the treatment of pediatric depression. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45(3), 280–288. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000192250.38400.9e>
- Wagner, K. D., Robb, A. S., Findling, R. L., Jin, J., Gutierrez, M. M., & Heydorn, W. E. (2004). A randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the treatment of major depression in children and adolescents. *The American journal of psychiatry*, 161(6), 1079–1083. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.6.1079>
- Walker, L. S., Guite, J. W., Duke, M., Barnard, J. A., & Greene, J. W. (1998). Recurrent abdominal pain: a potential precursor of irritable bowel syndrome in adolescents and young adults. *The Journal of pediatrics*, 132(6), 1010–1015. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(98\)70400-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(98)70400-7)
- Wall, P. D. (2000). *Pain: The science of suffering*. Columbia University Press
- Walsh, B. T., Seidman, S. N., Sysko, R., & Gould, M. (2002). Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA*, 287(14), 1840–1847. <https://doi.org/10.1001/jama.287.14.1840>
- Waschbusch, D. A., Pelham, W. E., Jr, Waxmonsky, J., & Johnston, C. (2009). Are there placebo effects in the medication treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder?. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*, 30(2), 158–168. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e31819f1c15>
- Watson, A., El-Dereby, W., Iannetti, G. D., Lloyd, D., Tracey, I., Vogt, B. A., Nadeau, V., & Jones, A. K. (2009). Placebo conditioning and placebo analgesia modulate a common brain network during pain anticipation and perception. *Pain*, 145(1-2), 24–30. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.04.003>
- Watson, A., El-Dereby, W., Vogt, B. A., & Jones, A. K. (2007). Placebo analgesia is not due to compliance or habituation: EEG and behavioural evidence. *Neuroreport*, 18(8), 771–775. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3280c1e2a8>
- Weimer, K., Colloca, L., & Enck, P. (2015a). Placebo effects in psychiatry: mediators and moderators. *The lancet. Psychiatry*, 2(3), 246–257. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)00092-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)00092-3)
- Weimer, K., Colloca, L., & Enck, P. (2015b). Age and sex as moderators of the placebo response – an evaluation of systematic reviews and meta-analyses across medicine. *Gerontology*, 61(2), 97–108. <https://doi.org/10.1159/000365248>
- Weimer, K., Gulewitsch, M. D., Schlarb, A. A., Schwille-Kiuntke, J., Klosterhalfen, S., & Enck, P. (2013). Placebo effects in children: a review. *Pediatric research*, 74(1), 96–102. <https://doi.org/10.1038/pr.2013.66>

- Weisman, S. J., Bernstein, B., & Schechter, N. L. (1998). Consequences of inadequate analgesia during painful procedures in children. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 152(2), 147–149. <https://doi.org/10.1001/archpedi.152.2.147>
- Whalen, C. K., & Henker, B. (1997). Stimulant pharmacotherapy for attention-deficit/hyperactivity disorders: An analysis of progress, problems, and prospects
- Whalley, B., & Hyland, M. E. (2013). Placebo by proxy: the effect of parents' beliefs on therapy for children's temper tantrums. *Journal of behavioral medicine*, 36(4), 341–346. <https://doi.org/10.1007/s10865-012-9429-x>
- Wilens, T. E., Spencer, T. J., & Biederman, J. (2002). A review of the pharmacotherapy of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of attention disorders*, 5(4), 189–202. <https://doi.org/10.1177/108705470100500401>
- Williams, A. C. de C. (2002). Facial expression of pain: An evolutionary account. *Behavioral and Brain Sciences*, 25(4), 439–455. doi:10.1017/S0140525X02000080
- Wright, J. S., & Panksepp, J. (2011). Toward affective circuit-based preclinical models of depression: sensitizing dorsal PAG arousal leads to sustained suppression of positive affect in rats. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 35(9), 1902–1915. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.08.004>
- Wrobel, N., Fadai, T., Sprenger, C., Hebebrand, J., Wiech, K., & Bingel, U. (2015). Are Children the Better Placebo Analgesia Responders? An Experimental Approach. *The journal of pain*, 16(10), 1005–1011. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.06.013>
- Yan, E. G., & Munir, K. M. (2004). Regulatory and ethical principles in research involving children and individuals with developmental disabilities. *Ethics & behavior*, 14(1), 31–49. https://doi.org/10.1207/s15327019eb1401_3
- Yang, L. P., & Scott, L. J. (2010). Escitalopram: in the treatment of major depressive disorder in adolescent patients. *Paediatric drugs*, 12(3), 155–163. <https://doi.org/10.2165/11204340-000000000-00000>
- Zametkin, A. J., & Ernst, M. (1999). Problems in the management of attention-deficit-hyperactivity disorder. *The New England journal of medicine*, 340(1), 40–46. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901073400107>
- Żegleń, M., Kryst, Ł., & Bąbel, P. (2024). Want to be fit? Start with your mind! The role of the placebo effect in physical fitness in children: a preliminary systematic review and meta-analysis. *International journal of obesity (2005)*, 48(2), 177–187. <https://doi.org/10.1038/s41366-023-01413-2>
- Zhang, W., & Luo, J. (2009). The transferable placebo effect from pain to emotion: changes in behavior and EEG activity. *Psychophysiology*, 46(3), 626–634. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2009.00786.x>

Zhang, W., Qin, S., Guo, J., & Luo, J. (2011). A follow-up fMRI study of a transferable placebo anxiolytic effect. *Psychophysiology*, 48(8), 1119–1128. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2011.01178.x>

Zimmermann, K. S., Richardson, R., & Baker, K. D. (2019). Maturation Changes in Prefrontal and Amygdala Circuits in Adolescence: Implications for Understanding Fear Inhibition during a Vulnerable Period of Development. *Brain sciences*, 9(3), 65. <https://doi.org/10.3390/brainsci9030065>

Zunhammer, M., Spisák, T., Wager, T. D., Bingel, U., & Placebo Imaging Consortium (2021). Meta-analysis of neural systems underlying placebo analgesia from individual participant fMRI data. *Nature communications*, 12(1), 1391. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21179-3>

Zusne, L., Jones, W.H. (1989). *Anomalistic Psychology: a study of magical thinking*, 2nd ed. Hillsdale, Erlbaum