



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione

Dipartimento di Neuroscienze

**Corso di laurea in Scienze Psicologiche dello Sviluppo, della Personalità e
delle Relazioni Interpersonali**

Elaborato finale

**L'effetto Placebo e Nocebo:
il potere del cervello nel modulare le nostre percezioni**

**The Placebo and Nocebo Effect:
the brain's power in modulating our perceptions**

Relatore

Prof. Ettore Ambrosini

Laureanda: Aurora Bellio

Matricola: 2045707

Anno Accademico 2023/2024

INDICE

INTRODUZIONE	3
CAPITOLO 1 - L'EFFETTO PLACEBO	4
1.1 Definizione, Variabilità e Meccanismi Psicobiologici.....	4
1.2 Il Ruolo delle Aspettative nella Modulazione dell'Ansia e del Dolore	6
1.3 L'Apprendimento Condizionato e il suo Impatto nella Riduzione del Dolore	7
1.4 Influenza della Genetica sulla Risposta al Trattamento	9
1.5 Fattori di Personalità e Loro effetto sui Fenomeni Placebo e Nocebo.....	10
CAPITOLO 2 - L'EFFETTO NOCEBO	15
2.1 L'Influenza delle Aspettative Negative sulla Salute.....	15
2.2 Effetto Nocebo nella Vaccinazione COVID-19: Implicazioni Cliniche e Sociali	17
2.3 Una Revisione Critica dell'effetto Nocebo: Meccanismi, Fattori di Rischio e Prevenzione	19
CAPITOLO 3 – MECCANISMI NEURONALI	24
3.1 Interazioni tra Circuiti Neurali e Risposte al Dolore.....	24
3.2 Aspettative e Ansia: Effetti sui Circuiti Neurali	26
3.3 Il Condizionamento: Impatti Neurobiologici sui Sistemi Immunitario ed Endocrino	28
CONCLUSIONI.....	31
BIBLIOGRAFIA	33

INTRODUZIONE

Alla base di questo elaborato vi è l'analisi degli aspetti caratterizzanti il fenomeno dell'effetto Placebo e dell'effetto Nocebo, in particolare secondo una prospettiva neuropsicologica. Il focus starà nella ricerca delle basi neuropsicologiche che permettono le modulazioni della percezione rispetto sintomi legati a malattie croniche, idiopatiche e neuropatiche.

L'interesse per questa tematica nasce dalla curiosità di capire come il cervello riesca ad attuare un processo di guarigione autonomamente, dunque senza l'utilizzo di farmaci. L'obiettivo di questa tesi sarà quindi indagare le straordinarie capacità cerebrali, di cui spesso siamo spettatori inconsapevoli. La tesi verterà su tre tematiche principali, ciascuna delle quali sarà tratta in un capitolo dedicato.

Il primo capitolo affronta il tema del Placebo, in particolare il suo effetto analgesico, approfondendone le componenti che permettono la sua attivazione: le aspettative, il condizionamento, più ipoteticamente la genetica e i fattori relativi la personalità.

Il secondo capitolo riguarda l'effetto inverso del Placebo, ovvero l'effetto Nocebo. Più precisamente si parlerà del ruolo dell'ansia nel modulare le aspettative, del suo ruolo nel recente periodo COVID e dei contesti, sintomi e meccanismi sottostanti al suo effetto.

Il terzo capitolo tratterà i meccanismi neurobiologici che sottendono ai due processi precedentemente menzionati, con particolare attenzione ai network neurali dell'analgesia e dell'iperalgia. Verranno approfondite le dinamiche neurali delle due principali componenti alla base dell'effetto Placebo: aspettative e condizionamento. Queste tematiche saranno oggetto di un'analisi dettagliata al fine di fornire una chiara esposizione dei risultati che saranno presentati nella conclusione finale della tesi.

CAPITOLO 1 - L'EFFETTO PLACEBO

1.1 Definizione, Variabilità e Meccanismi Psicobiologici

Partiamo dal chiarire il termine Placebo, definendolo come un trattamento somministrato al fine ai fini di indurre un effetto positivo in pazienti inconsapevoli di aver ricevuto un agente neutro rispetto ai propri sintomi. L'effetto Placebo, di conseguenza, consiste in qualsiasi beneficio osservato esclusivamente grazie all'esposizione ad un Placebo e corrisponde ad una risposta analgesica, ossia una mitigazione o soppressione del dolore. È particolarmente efficace nell'attenuare sintomi come ansia, fatica, insonnia e depressione. La significatività di questa risposta analgesica dipende però da numerose variabili, tra queste possiamo nominare la tipologia di malessere/malattia che si sta trattando e le condizioni sperimentali, come il metodo di somministrazione (i.e. indicazioni verbali) e i tempi di osservazione dei soggetti.

Questo fenomeno mette in luce come l'interazione tra mente e corpo sia talmente potente da modificare il decorso e/o la portata dei sintomi di una malattia. Un esempio di questo forte legame è dimostrato da uno studio di Gassman e colleghi (2002) che presenta il disturbo depressivo come un fattore aggravante per pazienti colpiti da un infarto miocardico (i.e. tempi di remissione più lenti, aumento probabilità che l'evento riaccada).

L'effetto Placebo risulta valido in disturbi come il morbo di Parkinson (Shetty et al., 1999) e condizioni infiammatorie gastrointestinali (Musial, Klosterhalfen e Enck, 2007). La chiave di questi miglioramenti sembra essere correlata anche al rapporto interpersonale creatosi tra clinici e pazienti, come dimostrato da Kleinmann e colleghi (2002). Questo studio arriva ad affermare che, per raggiungere la massima efficacia dell'effetto benefico del Placebo, i curanti debbano creare una relazione empatica e genuina nei confronti dei pazienti. Questo importante aspetto permette l'introduzione del termine "Placebo personality", ovvero quell'attitudine ottimistica rispetto ad un risultato, che va ad influenzare positivamente l'efficacia dei miglioramenti dovuti a questo fenomeno.

Nonostante tutto ciò, è necessario tenere a mente che una riduzione del dolore non indica direttamente l'azione dell'effetto Placebo, ma potrebbe essere dovuta ad una

guarigione spontanea o al naturale decorso di una malattia. Per provare un vero intervento benefico è dunque necessario distinguere tre gruppi di confronto, come dimostrato nello studio di Klinger e collaboratori (2014) sull'effetto Placebo in pazienti con disturbi del dolore. Nel loro progetto di ricerca questi scienziati suddividono i soggetti in questo modo: ad un primo gruppo viene somministrata una medicina efficace; un secondo gruppo riceve inconsapevolmente un Placebo; l'ultimo, il "Natural History Group", non viene trattato in alcun modo. La differenza evidenziata tra il secondo gruppo e il terzo risulterà quindi l'unica significativa per dimostrare l'effetto Placebo, si veda Fig. 1 (Klinger et al., 2018)

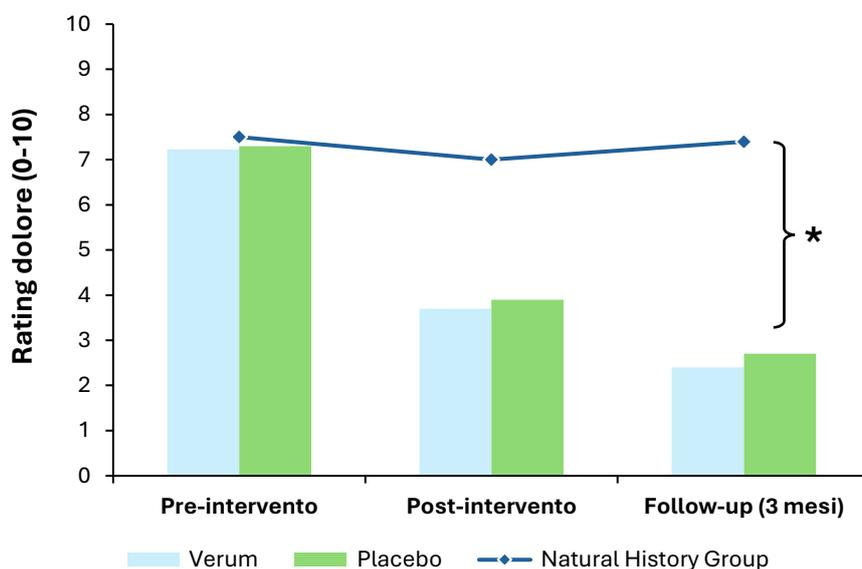


Figura 1. Il grafico mostra i risultati dello studio di Klinger e colleghi (2018). La figura mette in risalto che l'unico risultato significativo nel rilevare la portata della risposta Placebo sia la differenza tra gli esiti del Natural History Group (corrispondendo alla linea blu nel grafico) e quelli dei soggetti ricevanti un farmaco Placebo (colonna in verde) (modificata da Klinger et al., 2018).

L'effetto Placebo risulta quindi una dinamica complessa in termini di relazioni causa-effetto, e non solo: ci sono molteplici modalità di manifestazione, differenti a seconda della malattia da trattare, ognuna sollecitata da meccanismi distinti. Tra questi possiamo citare la modulazione dell'ansia, il coinvolgimento dei meccanismi di ricompensa, istanze legate al condizionamento e addirittura la genetica. In questo senso l'effetto Placebo si può definire come un punto di fusione tra differenti concetti

neuroscientifici. Nelle prossime sezioni affronteremo i fattori psicosociali e psicobiologici che attivano la risposta analgesica.

1.2 Il Ruolo delle Aspettative nella Modulazione dell'Ansia e del Dolore

La maggior parte degli studi sull'effetto Placebo pone l'attenzione sul ruolo predominante delle aspettative nel determinare questo fenomeno. Le aspettative hanno la funzione di preparare l'organismo ad anticipare l'accadimento di un evento per affrontarlo con la strategia più adattiva possibile. Il risultato di questa preparazione è fortemente legato alle risposte fisiologiche emozionali; infatti, un'aspettativa positiva porta ad un cambiamento del comportamento, un riassetto cognitivo favorevole.

Analogamente, le aspettative ricoprono un ruolo fondamentale nella modulazione dell'ansia: sono stati condotti diversi studi che dimostrano l'efficacia di una previsione positiva rispetto ad un evento, come un trattamento o un percorso di psicoterapia, nel ridurre significativamente l'ansia (Katerelos et al., 2015; Constantino et al., 2010b).

Peerdeman e colleghi (2016) hanno mostrato nella loro meta-analisi (un tipo di studio di ricerca che combina e analizza i dati di diverse ricerche sperimentali, con lo scopo di ottenere una valutazione complessiva rispetto ad uno specifico argomento di ricerca) che cambiare le aspettative dei pazienti può avere un impatto sulla percezione del dolore, con effetti più pronunciati per il dolore legato a procedure sperimentali o acute e minori per condizioni di dolore cronico. Infatti, pazienti con malattie croniche hanno una lunga esperienza alle spalle di cura, dunque, le loro aspettative sono diverse rispetto a chi ha sempre vissuto in una condizione di salute; individui generalmente sani tendono a prendere farmaci per dolori anche leggeri, mentre soggetti abituati al dolore risultano meno ottimisti rispetto l'efficacia dei farmaci. Ciò che accomuna coloro che si trovano di fronte ad una malattia, cronica o acuta che sia, è il desiderio di ricevere informazioni dai curanti rispetto al trattamento a cui si sottoporranno, compresi i suoi effetti e conseguenze.

È comune che prima di un'operazione i pazienti chiedano quanto dolore proveranno e, a seconda della risposta, procederanno alla formulazione di una previsione su cui basare le proprie aspettative. Inoltre, osservano l'evoluzione della malattia per valutare se la prognosi iniziale risulta corretta, e, se percepiscono discrepanza tra prognosi e decorso,

avviene un'alterazione della percezione del dolore (Wiech, 2016). Possiamo quindi convenire che se il paziente si aspetta di non provare più dolore dopo un'operazione, anche disagi minori verranno percepiti come più forti, mentre se questa situazione fosse stata normalizzata prima dell'intervento chirurgico, la tolleranza al dolore risulterebbe più elevata. Quindi l'interazione tra la prognosi e la reale riduzione di dolore sembra avere un ruolo chiave nell'effetto Placebo e influenza positivamente il corso del trattamento.

Nella valutazione clinica di questo fenomeno è essenziale osservare la differenza che esiste tra pazienti e membri del gruppo di controllo, quindi sani. Questa, infatti, evidenzia come i primi siano più sensibili alla manipolazione nei trattamenti e considerino con più criticità e attenzione ciò che gli viene detto dai curanti. Di conseguenza, risultati del Placebo ottenuti in non-pazienti non sono trasferibili ai soggetti malati che non solo hanno un approccio diverso dai sani, ma sono anche singolarmente differenti. Per questo motivo i clinici devono personalizzare le previsioni del trattamento per ogni paziente, tenendo conto delle loro specifiche condizioni, esigenze e caratteristiche individuali.

Uno studio che mette in luce l'impatto delle aspettative sull'esito dei trattamenti chirurgici è quello di Gandhi, Davey e Mahomed (2009). Dalle loro analisi è emersa una relazione tra le aspettative preoperatorie dei pazienti (prima di un intervento di sostituzione di un'articolazione) e il risultato chirurgico rispetto al funzionamento raggiunto post-operazione. Pazienti con alte aspettative hanno ottenuto risultati significativamente positivi in merito alla riduzione del dolore e alla funzionalità ottenuta, mentre questo non è accaduto in pazienti più pessimisti.

Le aspettative, dunque, ricoprono un ruolo fondamentale nei meccanismi alla base dell'effetto Placebo ma non sono l'unico fattore psicosociale e/o psicobiologico a scatenarlo. Sono accompagnate e, al tempo stesso, partecipano ad altre dinamiche attivanti, come il condizionamento di cui parleremo nella prossima sezione.

1.3 L'Apprendimento Condizionato e il suo Impatto nella Riduzione del Dolore

Di fronte ad un episodio di cefalea, un individuo abituato a trattarla con un'aspirina correla inconsapevolmente anche le caratteristiche fisiche del farmaco alla mitigazione del suo disagio. Questo comporta che, dopo una continua ripetizione causa-effetto, il

soggetto proverà una diminuzione del dolore anche con la somministrazione di un agente neutro ma fisicamente identico. Lo stimolo condizionato, quindi neutrale come la forma di una pillola, può diventare agente attivo se associato in modo ripetuto ad uno stimolo incondizionato, cioè il principio attivo della medicina. Tutto ciò non è applicabile solo alle caratteristiche del farmaco, ma anche ad altri stimoli connessi al trattamento, come l'ospedale in cui ci si trova, gli strumenti che vengono utilizzati e i curanti. Il meccanismo che permette questa associazione è proprio il condizionamento.

Ciò è dimostrato da uno studio condotto da Herrnstein nel 1962, nel quale è emerso che un'iniezione frequente di Scopolamina (stimolo incondizionato), volta a indurre cambiamenti motori nei ratti, produceva risultati simili a quelli ottenuti con un'iniezione di soluzione salina, quando associata tramite condizionamento allo stimolo incondizionato. È importante evidenziare come la risposta Placebo aumenti proporzionalmente al numero di volte in cui è stato somministrato il principio attivo (Colloca e Benedetti, 2006): l'effetto Placebo prende così la definizione di "fenomeno di apprendimento".

Il condizionamento porta anche all'aspettativa che ad un evento ne segua sempre un altro; una dinamica che avviene sulla base delle informazioni che lo stimolo condizionato fornisce sullo stimolo incondizionato. Ciò significa che condizionamento ed aspettative sono componenti intrinsecamente collegate, tanto che, in determinate situazioni, è possibile parlare di aspettative rinforzate. Voudouris et al. (1989, 1990) realizzarono uno studio per mettere in luce l'influenza del condizionamento nel fenomeno dell'effetto Placebo. Il progetto di ricerca era così strutturato: ad un primo gruppo di partecipanti applicarono una crema neutrale (Placebo) assicurando che avesse invece potere anestetico e, prevedibilmente, le indicazioni verbali avevano attivato una risposta Placebo di fronte alla seconda parte dell'esperimento, ossia la somministrazione di una scarica elettrica. Nel secondo gruppo, l'applicazione di questa crema neutra venne associata a ripetute scariche, gradualmente di minor intensità, facendo credere ai soggetti che la pomata avesse un forte potere anestetico. I risultati evidenziarono come il secondo gruppo, tramite l'apprendimento, attivava maggiormente la risposta Placebo. Questo studio suggerisce che il condizionamento potrebbe essere il principale fattore coinvolto

nella risposta Placebo, tuttavia, come dimostrato in altri studi (Montgomery e Kirsch, 1997), le aspettative giocano un ruolo cardine anche in presenza di condizionamento.

Aspettative e condizionamento però, possono non solo lavorare in sinergia per attivare una risposta Placebo, ma anche in contrapposizione. Questo conflitto di funzionamento è stato studiato da Benedetti e colleghi (2003b) in un esperimento dove un gruppo di partecipanti è stato esposto, per due giorni, all'assunzione di un farmaco non oppioide analgesico, creando un preconditionamento. Al terzo giorno, il farmaco è stato sostituito con un Placebo accompagnato da indicazioni verbali forvianti, ottenendo una marcata risposta analgesica. Per evidenziare l'effetto distruttivo che aspettative e condizionamento possono avere tra loro, la stessa procedura è stata ripetuta con un secondo gruppo, ma, al momento della somministrazione del Placebo, è stato comunicato ai partecipanti che il farmaco aveva effetto iperalgesico, cioè che aumentasse il dolore. La suggestione verbale non solo ha neutralizzato l'effetto Placebo, ma ha addirittura generato una risposta opposta. Questo studio rivela che l'efficacia analgesica del Placebo dipende dalle aspettative di riduzione del dolore, al punto che persino una sessione di preconditionamento analgesico perde la sua efficacia.

In conclusione, il condizionamento è un elemento essenziale nel generare l'effetto Placebo, influenzando quindi la percezione del dolore. Tuttavia, questo processo può essere alterato da altri fattori, e la comprensione dell'interazione tra questi è fondamentale per un'applicazione efficace dell'effetto Placebo in contesti clinici e di ricerca.

1.4 Influenza della Genetica sulla Risposta al Trattamento

L'effetto Placebo è stato oggetto di diversi studi riguardanti il suo legame con la genetica. In particolare, si è indagato l'esistenza di geni che predispongano i soggetti a rispondere in modo più o meno positivo all'effetto Placebo. Sono stati presi in esame vari fattori, tra i quali dati demografici, relativi alla personalità e psicosociali ma non sono emersi risultati significativi (Kapchuk et al., 2008).

Infatti, sebbene ci siano prove crescenti che il patrimonio genetico individuale possa influenzare i risultati clinici e facilitare l'identificazione di chi risponde al placebo, non sono stati ancora condotti studi completi, come quelli di associazione genomica a

livello globale (GWAS), per identificare i correlati genetici o altri biomarcatori della risposta al placebo. Ciò che è noto è che le variazioni nel genoma individuale possono influenzare il funzionamento di complessi network molecolari, che comprendono geni, mRNA e proteine. Questo concetto è riassunto nel termine “placeboma”, che descrive l'insieme di fattori genetici, molecolari e biologici che influenzano la risposta individuale al placebo.

In sintesi, alcuni studi hanno suggerito un possibile ruolo della genetica nell'effetto placebo, ma tali risultati non sono ancora stati confermati empiricamente per garantirne la validità. Tuttavia, l'attuale disponibilità di dati su larga scala relativi alla genetica rappresenta un'opportunità preziosa per esplorare, comprendere e sfruttare meglio la risposta al placebo.

1.5 Fattori di Personalità e Loro effetto sui Fenomeni Placebo e Nocebo

Numerosi studi, tra cui quelli di Colloca e Grillon (2014) e Colagiuri et al. (2015), hanno evidenziato una correlazione tra gli effetti Placebo e Nocebo e i seguenti fattori di personalità: l'ottimismo disposizionale, la resilienza personale, l'ansia, la suggestionabilità ipnotica, il focus somatico, l'empatia, la desiderabilità sociale, i tratti legati alla dopamina, il nevroticismo, l'altruismo, la paura del dolore, oltre a pessimismo, catastrofizzazione del dolore, evitamento del danno e persistenza.

Ad esempio, l'ottimismo, ovvero la disposizione mentale e attitudinale che riflette una tendenza generale ad aspettarsi esiti positivi o desiderabili nel futuro, è stato associato a una maggiore propensione a manifestare effetti analgesici Placebo, come evidenziato dagli studi di Geers e colleghi (2005, 2007, 2010). A sua volta, anche il focus somatico, quindi una attenzione focalizzata sul corpo, è correlata a maggiori effetti analgesici Placebo e ad aspettative più positive (Geers et al., 2006). Lo stesso accade per fattori come l'empatia e la preoccupazione per gli altri (Colloca e Benedetti, 2009; Hunter et al., 2014), la suggestionabilità (Huber et al., 2013) e i tratti legati al nevroticismo, che contribuiscono a circa il 25% della variazione nelle risposte comportamentali al dolore (Peciña et al., 2013).

Diversamente, i restanti fattori menzionati all'inizio della sezione, quali la gestione dell'ansia, l'evitamento del danno e la catastrofizzazione del dolore, mostrano tutti una correlazione positiva con l'effetto Nocebo.

Lo studio di Corsi e Collaca (2017) si proponeva di indagare come i diversi fattori di personalità possano influenzare l'intensità dei fenomeni, analizzando anche l'interazione tra aspettative di dolore basso/alto e ipoalgesia/iperalgesia, rispettivamente per il Placebo e il Nocebo. L'esperimento era strutturato in due parti: fase di acquisizione e testing del paradigma di condizionamento, e fase di analisi dei fattori psicologici.

La prima parte era progettata come segue: i partecipanti selezionati venivano condizionati tramite stimolazione termiche associate a segnali visivi, indicatori dell'intensità di dolore somministrata. I livelli di dolore erano collegati a tre precisi colori, elencati in ordine di intensità: rosso, giallo e verde. Durante l'esperimento venivano, quindi, presentati questi segnali senza una effettiva modificazione dello stimolo, che rimaneva in baseline, per cogliere quanto questa indicazione modificasse la percezione del dolore. I partecipanti erano poi portati a rispondere ad un questionario sul dolore percepito, utilizzando una scala VAS, dove 0 corrispondeva a nessun dolore, e 100 al massimo sopportabile. Sono state inoltre valutate le aspettative di ciascun individuo, ovvero previsioni psicofisiche che possono esistere inconsapevolmente (Kube et al., 2017). Più nello specifico, è stato chiesto alle persone di giudicare le loro aspettative riguardo alla stimolazione imminente, mantenendo come strumento di valutazione la scala VAS.

Nella seconda fase dello studio, è stata utilizzata una serie di questionari psicologici per esaminare i fattori psicologici legati agli effetti Placebo e Nocebo. Per il primo, sono stati valutati l'ottimismo, la sensibilità alla ricompensa, la suggestionabilità, l'empatia, la ricerca di sensazioni e la motivazione. Sono stati sottoposti i seguenti questionari: il Life-Orientation Test-Revisited (Lot-R), che misura l'ottimismo rispetto al pessimismo; la Behavioral Inhibition and Behavioral Activation Scale (BIS/BAS), che valuta la sensibilità ai sistemi di inibizione e attivazione comportamentale; la Multidimensional Iowa Suggestibility Scale (MISS), che esplora i componenti principali della suggestionabilità; l'Interpersonal Reactivity Index (IRI), che misura l'empatia

disposizionale in diversi contesti; il Sensation Seeking (SS), che valuta la necessità di trovare e sperimentare nuove situazioni; il Tri-dimensional Personality Questionnaire (TPQ), che misura la ricerca di novità, l'evitamento del danno e la dipendenza dalla ricompensa; e l'Intrinsic Motivation Inventory (IMI), che valuta l'esperienza dei partecipanti durante l'esperimento appena concluso.

Per i fattori psicologici legati al Nocebo, invece, sono stati indagati vari aspetti dell'ansia, della catastrofizzazione, del nevroticismo, della paura del dolore, della depressione e della preoccupazione. I questionari impiegati includono lo State and Trait Anxiety Inventory (STAI), che valuta l'ansia in un momento preciso o come tendenza generale; l'Anxiety Sensitivity Index (ASI), che misura le credenze riguardo a sensazioni che potrebbero avere conseguenze dannose; il Beck Anxiety Inventory (BAI), che misura l'esperienza dei sintomi di ansia nelle due settimane precedenti; il Beck Depression Inventory (BDI), che include elementi relativi alla depressione, cognizioni e sintomi fisici; il Mood and Anxiety Symptom Questionnaire (MASQ), che valuta sintomi depressivi e ansiosi; la Pain Catastrophizing Scale (PCS), che valuta l'impatto della catastrofizzazione sull'esperienza del dolore; il Neuroticism-Extraversion-Openness Inventory (NEO-FFI), che esplora nevroticismo, estroversione, apertura all'esperienza, gradevolezza e coscienziosità; il Fear of Pain Questionnaire (FOP), che misura i livelli di paura per diversi tipi di dolore fisico; e il Penn State Worry Questionnaire (PSWQ), che valuta la tendenza alla preoccupazione in diverse situazioni.

A conclusione delle misure, è stato somministrato il Positive and Negative Affective Schedule (PANAS) per indagare le relazioni tra affetti positivi e negativi e stati di personalità ed emozioni (entusiasmo, attenzione o angoscia e paura).

Rispetto alle fasi di acquisizione e testing del condizionamento, sono stati ottenuti risultati molto significativi per l'effetto Placebo e Nocebo, in particolare stimoli associati al colore rosso sono stati valutati come più intensi che i gialli e lo stesso tra gialli e verdi (vedi Figura 2).

In secondo luogo, l'indagine sui fattori di personalità è iniziata con una serie di analisi di correlazione. È emerso che le risposte al Placebo fossero inversamente associate alla gravità dell'ansia (BAI: $r = -0.485$, $p = 0.001$) e alla paura del dolore (FOP, grave: r

= -0.490, $p = 0.001$; paura medica: $r = -0.416$, $p = 0.004$; paura complessiva: $r = -0.435$, $p = 0.003$). Contrariamente, le reazioni al Nocebo mostrano una correlazione positiva con la sensibilità all'ansia (ASI: $r = 0.460$, $p = 0.001$) e con la suggestionabilità fisiologica (MISS: $r = 0.438$, $p = 0.002$), evidenziando anche una tendenza verso la catastrofizzazione (PCS rimuginio: $r = 0.352$, $p = 0.016$; PCS impotenza: $r = 0.366$, $p = 0.012$; PCS totale: $r = 0.343$, $p = 0.020$).

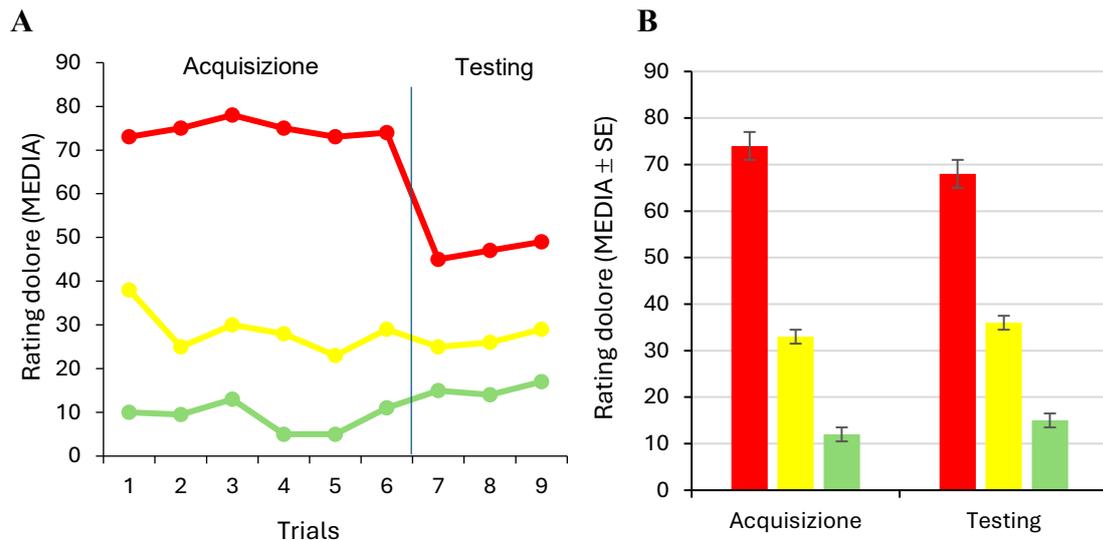


Figura 2. Il grafico a linee (A) mette in luce l'andamento delle risposte al Placebo e al Nocebo nei trials sperimentali. Nella fase di testing, quindi dal trial 7 al 9, si possono notare gli effetti Placebo e Nocebo, il segnale rosso viene considerato più doloroso degli altri, come il verde più leggero, unicamente per l'associazione stimolo-colore. Il grafico a colonne (B) mostra i punteggi medio che i pazienti hanno dato agli stimoli rispetto ai colori. Nel confronto tra fase di acquisizione dell'associazione degli stimoli e quella di testing, permane una significativa differenza tra i tre colori (modificata da Colloca e Corsi, 2017).

Sono stati poi considerati i fattori psicologici esaminati, per identificare la loro relazione con le variabili dipendenti (ad esempio, VAS per Placebo e Nocebo) utilizzando modelli di regressione multipla stepwise. La motivazione e la suggestionabilità sono risultate responsabili del 51% della varianza nelle risposte al Placebo. Al contrario, l'ansia, il nevroticismo e la depressione, considerati insieme, spiegavano il 49.1% della varianza nelle risposte al Nocebo.

Infine, sono state condotte delle analisi esplorative per esaminare la relazione tra questi fattori di personalità, insieme alle aspettative rispetto all'effetto Placebo e Nocebo. Questo studio ha quindi dimostrato la rilevanza dei fattori di personalità nell'influenzare

gli effetti Placebo e Nocebo. Tuttavia, è interessante notare che le aspettative riguardo alla diminuzione o all'aumento del dolore sono risultate fortemente correlate con gli effetti Placebo e Nocebo, indipendentemente dai fattori di personalità.

Quello che emerge con chiarezza è che, sebbene i tratti di personalità siano in grado di influenzare la percezione del dolore nelle persone, sono in particolar modo le aspettative a giocare un ruolo cruciale nei meccanismi psicologici associati agli effetti Placebo e Nocebo. Pertanto, l'integrazione della valutazione di tali tratti con le misurazioni consolidate delle aspettative, potrebbe dimostrarsi un vantaggio nell'anticipare, e comprendere al meglio, gli effetti Placebo e Nocebo relativi alla percezione del dolore.

CAPITOLO 2 - L'EFFETTO NOCEBO

2.1 L'Influenza delle Aspettative Negative sulla Salute

Come discusso nel capitolo precedente, il cervello possiede la capacità di alleviare o addirittura curare i sintomi di alcune malattie attraverso processi psicologici e neurologici. Tuttavia, questa capacità non è unidirezionale. Mentre è ben documentato il potere positivo della mente nel favorire il benessere fisico, è importante riconoscere che le aspettative negative possono avere un impatto significativo sulla salute, dando vita all'effetto Nocebo. Questo fenomeno psicologico e fisiologico si manifesta quando la percezione di danni, o sintomi indesiderati, si concretizza a seguito di previsioni pessimistiche riguardanti un trattamento o una situazione. Di conseguenza, il corpo può reagire in modo avverso anche in assenza di un fattore nocivo oggettivo. Gli stessi studi sull'effetto Placebo spesso mettono in luce questo fenomeno, evidenziando come nel gruppo di controllo i soggetti riportino talvolta effetti collaterali del trattamento, nonostante non vi sia una reale esposizione alla sostanza attiva.

L'effetto Nocebo sembra essere particolarmente associato ai disturbi da sintomi somatici. Questi sono definiti come “disturbi che si caratterizzano dalla presenza di uno o più sintomi somatici che sono associati a significativo disagio o deficit funzionale e che, nonostante le valutazioni mediche appropriate, non possono essere spiegati completamente da una condizione medica generale, dagli effetti fisiologici diretti di una sostanza o da un altro disturbo mentale” (APA, 2013). Queste condizioni, infatti, sono spesso accompagnate da depressione o stress psicologico, che possono sfociare in ansia o paura intense, influenzando così la percezione del dolore e dei sintomi fisici avvertiti. È fondamentale approfondire le dinamiche che stanno alla base di questo fenomeno, così da poter indagare le differenze interindividuali e sviluppare terapie personalizzate rispetto alle caratteristiche psicofisiologiche peculiari di ogni paziente (Blasini et al., 2017).

Le esperienze terapeutiche pregresse e i processi di apprendimento giocano un ruolo chiave nel determinare gli effetti Nocebo. Ciò accade ad esempio nei neonati, che spesso manifestano pianto e segni di dolore anticipatorio dopo la sottoposizione a ripetute punture venose, anche prima di essere effettivamente pizzicati; o in pazienti con asma

allergico, che possono provocare una reazione allergica anche semplicemente osservando un allergene in un contenitore sigillato.

L'influenza dei mass media, di internet e di contatti con individui che hanno manifestato sintomi simili a quelli provati, può amplificare le risposte Nocebo. Un esempio tangibile è rappresentato dall'incremento notevole della quantità di eventi avversi seguiti alla diffusione di notizie negative sulla nuova formulazione di un farmaco per la tiroide in Nuova Zelanda. Questo aumento si è concentrato esclusivamente sui sintomi specificamente menzionati nella comunicazione, nonostante la bioequivalenza del farmaco fosse stata confermata. Gli effetti riportati, attenuatisi nel corso di un anno e mezzo, sono stati il risultato di una complessa rete di circostanze che hanno influenzato le aspettative e le credenze dei pazienti riguardo al farmaco e alla sua azienda produttrice. In modo simile, le campagne mediatiche che inducono i residenti di una comunità a credere erroneamente di essere stati esposti a sostanze tossiche possono portare ad un aumento dei sintomi attribuiti a questa presunta esposizione (Colloca e Barsky, 2020).

Un obiettivo centrale della ricerca attuale è l'identificazione dei fattori predittivi delle risposte Nocebo. Questo implica l'individuazione di gruppi a rischio di risposte Nocebo intense, come pazienti con alti livelli di ansia e, di conseguenza, l'adattamento dell'ambiente terapeutico. Le suggestioni negative, trasmesse anche involontariamente attraverso comunicazioni verbali e non verbali del personale medico, possono innescare l'effetto Nocebo. Ad esempio, le informazioni divulgate durante il processo di consenso informato ad un trattamento o la somministrazione di un farmaco, e la comunicazione degli effetti collaterali, possono contribuire agli effetti Nocebo negli studi clinici (Colloca, 2017). I pazienti sono potenzialmente sensibili a queste suggestioni negative, specialmente in situazioni percepite come minacciose per la loro vita, come un intervento chirurgico imminente o una grave malattia acuta. In queste situazioni di fragilità, gli individui possono diventare altamente suggestionabili e vulnerabili.

Un altro fattore che contribuisce alle risposte Nocebo è l'aspettativa del paziente stesso. Anche solo l'annuncio degli effetti collaterali di un farmaco che sta per essere somministrato può innescare quegli stessi effetti collaterali. I meccanismi psicologici alla base della formazione di aspettative negative e quindi degli effetti Nocebo includono:

l'anticipazione di esiti negativi, l'informazione sugli esiti negativi precedenti e l'osservazione del peggioramento delle condizioni di altri pazienti, creando una sorta di "contagio sociale di emozioni negative". La ricerca sperimentale suggerisce che le aspettative negative generate attraverso suggerimenti verbali possano essere sufficientemente potenti da produrre effetti Nocebo di dimensioni superiori rispetto all'effetto Placebo, che invece richiede un'esperienza diretta di un risultato positivo (Häuser et al., 2010).

2.2 Effetto Nocebo nella Vaccinazione COVID-19: Implicazioni Cliniche e Sociali

Entrambi i fenomeni, effetto Placebo e Nocebo, rivestono un ruolo di notevole importanza nella pratica clinica e devono essere presi in considerazione nell'applicazione medica. Infatti, anche se i benefici conseguenti al Placebo sono maggiormente dimostrati, l'effetto Nocebo può portare a conseguenze negative nel quadro sintomatologico, come ad esempio: disordini gastrointestinali, emicranie, stanchezza e dolore muscolare. Questi sintomi si possono presentare nella frequente eventualità in cui la pratica clinica preveda l'esposizione ai pazienti di possibili rischi, che portano a stati d'ansia e stress, come spesso accade nei trial clinici di farmaci, dove emergono alti tassi di effetti collaterali anche nei gruppi di confronto.

Per ottenere una comprensione più approfondita della potenza dell'effetto Nocebo, è necessario stabilire, quando possibile, la forza di questa risposta. È pertanto fondamentale eliminare tutti quei fattori che ne modificano la baseline rispetto alla sua manipolazione, come nei trial farmacologici, dove i soggetti dei trial sono predisposti a pensare che proveranno degli effetti, vantaggiosi o svantaggiosi, partendo quindi prevenuti.

Ciò non accade nel caso dei vaccini, dove la popolazione è meno incline alla creazione di aspettative sugli effetti collaterali, positive o negative che siano, poiché sono oramai diventati una prassi, accettata dalla società e ritenuta, generalmente, sicura. È dunque utile per la ricerca analizzare le reazioni alle vaccinazioni, dato il grande campione di soggetti e la possibilità di lavorare sulle aspettative.

È significativo il risultato emerso da una recente metanalisi rispetto alla vaccinazione contro il COVID-19 (Haas et al., 2022): almeno il 32% degli effetti avversi riscontrati a seguito della vaccinazione possono essere attribuiti all'effetto Nocebo. Effettivamente, è stato osservato che il 35% dei partecipanti sottoposti ad un Placebo hanno riportato reazioni avverse sistemiche dopo la prima somministrazione, quello che è definito come effetto Nocebo, mentre il 32% dopo la seconda dose. Al contrario, tra coloro che hanno ricevuto il vaccino efficace, il 46% ha riportato effetti collaterali dopo la prima dose, un numero che è salito fino al 61,4% dopo la seconda dose. Questo suggerisce che almeno il 32% di tutti gli effetti avversi potrebbe essere attribuibile esclusivamente all'effetto Nocebo. Queste reazioni indesiderate si manifestavano, sia nel gruppo che riceveva l'iniezione attiva che in quello Placebo, principalmente in forma di spossatezza, mal di testa, diarrea, nausea, senza differenze nell'intensità del malessere percepito.

L'influenza dell'effetto Nocebo si è accentuata nel contesto del vaccino specifico per il COVID-19, a causa di una combinazione di fattori psicologici, sociali e mediatici. Lo stress che derivava dalla pandemia e l'ansia per la salute personale, insieme alla diffusione di informazioni confuse e talvolta contraddittorie, hanno contribuito a creare un clima diffuso di sfiducia e incertezza che ha portato una parte della popolazione a protestare, rifiutando e demonizzando la vaccinazione. Il vaccino per il COVID-19 diventa quindi l'emblema di quanto la popolazione, di fronte ad una esperienza solitamente familiare, cioè la vaccinazione, si possa far influenzare dalle circostanze, tanto da portare all'insorgenza e all'amplificazione di effetti collaterali.

Benché il movimento di protesta anti-vaccinazione porti all'assenza di immunità di gregge, peggiorando la diffusione del virus e delle infezioni, la divulgazione dei possibili rischi è una questione di carattere etico. Tuttavia, è stato dimostrato che sensibilizzare i soggetti sull'effetto Nocebo e sulla sua influenza nella percezione del dolore può ridurre l'intensità degli eventuali effetti collaterali. Questo approccio potrebbe migliorare significativamente lo stato di salute e il benessere dei pazienti nel lungo termine, come dimostrato da alcuni dati (Howick et al., 2018). Ad esempio, aggiungere questa tipologia di informazione nei moduli di consenso informato, potrebbe aiutare a ridurre l'ansia e

minimizzare gli effetti collaterali indesiderati. Inoltre, incoraggiare i pazienti sui potenziali benefici di qualsiasi procedura potrebbe contribuire a contrastare l'effetto Nocebo e potenziare l'effetto contrario. È importante che gli operatori sanitari forniscano aspettative realistiche riguardo agli esiti delle procedure, evitando di enfatizzare eccessivamente i potenziali risultati insoddisfacenti.

2.3 Una Revisione Critica dell'effetto Nocebo: Meccanismi, Fattori di Rischio e Prevenzione

Gli studiosi Bagarić, Jokić-Begić, e Jokić nel 2021, di fronte alla scarsità di risultati significativi rispetto alle ricerche condotte fino a quel momento sull'effetto Nocebo, hanno voluto progettare una metanalisi per far emergere i punti chiave di questo fenomeno. In particolare, la revisione discute, ancora una volta, il concetto di effetto Nocebo, definendolo come l'insorgenza o il peggioramento di sintomi, oppure la mancata miglioria, a seguito di un trattamento inattivo. Contrariamente all'effetto Placebo, come è stato già detto, il Nocebo è meno compreso e studiato: la carenza di ricerche potrebbe derivare dal fatto che l'innescò del fenomeno richieda sia la manipolazione delle aspettative dei partecipanti che l'induzione di sintomi spiacevoli, modalità che sollevano, inevitabilmente, complesse questioni etiche.

Relativamente agli esperimenti di ricerca riguardanti l'effetto Nocebo si parla di due paradigmi principali di induzione: la manipolazione delle aspettative e il condizionamento. Nel primo caso, i soggetti vengono informati dei possibili effetti collaterali di un trattamento inattivo, e successivamente viene registrata l'intensità del dolore percepito con e senza l'applicazione del trattamento inattivo. Nel secondo caso, invece, i partecipanti vengono esposti ad un dolore di alta intensità in presenza del trattamento inattivo durante la fase di condizionamento, seguita da una fase di test dove il dolore è costante ma l'intensità percepita risulta variabile a seconda dell'applicazione, o meno, del trattamento inattivo.

Nonostante le similitudini tra gli effetti Placebo e Nocebo, le ricerche indicano che i due fenomeni non sempre coesistono e che la loro portata può variare a seconda delle circostanze. Inoltre, le risposte Placebo e Nocebo differiscono a livello neurale, come

tratteremo nel terzo capitolo, il che suggerisce che i risultati ottenuti per l'effetto Placebo non possono essere automaticamente trasferiti al Nocebo.

La ricerca sull'effetto Nocebo è, tuttavia, potenzialmente molto utile per chiarire i meccanismi alla base del fenomeno e di conseguenza, contribuire alla comprensione del funzionamento umano. Può, dunque, offrire indicazioni pratiche su come ridurre o prevenire l'effetto Nocebo nella vita quotidiana e nell'ambito clinico, ad esempio sviluppando protocolli efficaci per comunicare i rischi di un trattamento. La necessità di intervenire per mitigare tali conseguenze si è intensificata con l'avvento dell'era tecnologica, dove è sufficiente connettersi online per accedere a storie e informazioni riguardanti gli effetti collaterali di farmaci e trattamenti.

L'equipe di studiosi e studiose, con l'obiettivo di approfondire le caratteristiche di questo fenomeno, ha innanzitutto effettuato una ricerca bibliografica sistematica di disegni sperimentali o quasi-sperimentali, seguendo le linee guida PRISMA (Moher et al., 2018), concludendola con la selezione di 25 articoli, idonei ai criteri di inclusione.

Per organizzare e analizzare i dati, il contenuto è stato sintetizzato narrativamente, suddividendo gli articoli in tre macrocategorie tematiche principali:

1. I meccanismi alla base del Nocebo
2. Le caratteristiche dei partecipanti con una risposta Nocebo più intensa
3. Le circostanze che possono ridurre o prevenire l'effetto Nocebo.

Questi temi sono stati ulteriormente distinti per identificare spiegazioni teoriche comuni o alternative, in caso di risultati incoerenti tra gli studi.

I risultati emersi sono elencati nella Tabella 1.

In particolare, sono state identificate quattro punti chiave legati all'effetto Nocebo: la tipologia di effetto collaterale (domini), i meccanismi sottostanti, i fattori di rischio e quelli di prevenzione.

Tabella 1. Categorie e temi emersi nella metanalisi di Bagarić, Jokić-Begić e Jokić (2021)

Categoria	Livello 1: Temi generali	Livello 2: Sotto-temi	Livello 3: Argomenti di indagine all'interno dei temi	
Dominio/tipo di effetto nocebo	Nocebo rilevato	- Sensazione di dolore, nausea, percezione delle capacità cognitive, pelle secca, tatto, prurito, mal di testa		
	Nocebo rilevato in alcune circostanze	- Dolore e nausea		
	Nocebo non rilevato	- Sazietà e vertigini		
Meccanismi	Condizionamento	- Possibilità di indurre il nocebo utilizzando solo stimoli psicologici		
		- Caratteristiche del processo di condizionamento	- Durata, generalizzazione, condizionamento, attivazione subliminale	
	Manipolazione delle aspettative		- Ruolo delle emozioni	- Ansia, preoccupazione, dominanza, attivazione e peggioramento dell'umore
		- Ruolo delle aspettative		- Misure auto-riferite di aspettative e nocebo
				- CNV come misura delle aspettative
		- Specificità e valenza delle aspettative		
	Condizionamento vs. manipolazione delle aspettative	- Entrambe le procedure vs. una sola procedura per l'induzione del nocebo		
Livelli di risposta al nocebo		- Livelli sensoriali, affettivi, fisiologici e comportamentali		
		- Misure oggettive vs. soggettive del nocebo		
Fattori di rischio del nocebo	Tratti della personalità	- Ansia, depressione, paura del dolore medico, amplificazione somatosensoriale		
	Differenze di sesso	- Gli uomini sono più colpiti dalle istruzioni e le donne dal condizionamento		
	Popolazione clinica	- Importanza della cognizione sociale		
Riduzione e prevenzione del nocebo	Trovato efficace	- Inibizione latente, induzione dell'umore positivo, precedente induzione del placebo		
	Trovato inefficace	- Inquadramento		
	Ha l'effetto opposto	- Prezzo scontato del prodotto		

Analisi di ciascuno dei punti:

1. Domini:

Tramite l'analisi degli studi, l'effetto Nocebo è stato osservato in diversi contesti sintomatologici; i quadri clinici in cui si manifestava maggiormente presentavano sintomi quali dolore, nausea, prurito, mal di testa e alterazioni delle funzioni cardiorespiratorie. Tuttavia, l'effetto Nocebo non sembra avere la stessa rilevanza o incidenza per altre sensazioni come la sazietà e le vertigini. Ciò potrebbe dipendere da vari fattori, tra cui la diversa natura psicologica e fisiologica di queste sensazioni.

Inoltre, in alcuni studi, l'effetto Nocebo è emerso solo in specifici sottoinsiemi di partecipanti, suggerendo che le caratteristiche individuali e le circostanze sperimentali ne influenzano la manifestazione.

2. Meccanismi sottostanti:

Il condizionamento gioca un ruolo cruciale nell'attivazione del Nocebo, sia attraverso stimoli psicologici come immagini visive astratte, sia tramite stimoli farmacologici come creme inattive. La durata del condizionamento sembra influire sulla persistenza dell'effetto Nocebo, con un condizionamento più esteso che incrementa la resistenza all'estinzione dell'effetto Nocebo.

Il secondo meccanismo preso in considerazione è la manipolazione delle aspettative: le ricerche che utilizzano questa modalità di induzione dell'effetto Nocebo, mettono in luce l'importanza delle emozioni. Le persone che hanno maggior paura del dolore tendono a sperimentare un effetto Nocebo più intenso, dovuto principalmente a un incremento del livello di stress. Il confronto tra questi due meccanismi, condizionamento e modulazione delle aspettative, ha portato alla conclusione che si amplificano tra loro.

L'ultimo fattore analizzato riguarda i livelli di risposta Nocebo; sono stati presi in esame diversi livelli di intervento: sensoriale, affettivo, fisiologico e comportamentale.

In sintesi, si può affermare che le aspettative negative possono influenzare vari livelli di risposta, da quelli sensoriali e affettivi a quelli fisiologici e comportamentali. Le modalità di condizionamento (esplicito o implicito) e il contesto delle informazioni

fornite (personalizzate o generali) giocano un ruolo significativo nella manifestazione e nella persistenza di questi effetti.

3. Fattori di rischio:

Sono stati esaminati diversi fattori individuali correlati a una maggiore suscettibilità all'effetto Nocebo, quali: ansia, depressione e amplificazione somatosensoriale. Il secondo punto analizzato sono le differenze di genere: gli uomini tendono ad essere maggiormente influenzati dalle istruzioni verbali mentre le donne dal condizionamento. Inoltre, tramite l'analisi di uno studio su un campione di donne con un cancro, è emersa l'importanza della cognizione sociale in determinate popolazioni cliniche: essere consapevoli dello stigma legato alla propria condizione, porta i pazienti ad accentuare gli effetti collaterali del trattamento, ad esempio chemioterapia.

4. Prevenzione:

Alcune strategie si sono dimostrate efficaci nella prevenzione dell'effetto Nocebo, come l'inibizione latente e l'induzione di un umore positivo prima del trattamento. D'altra parte, i tentativi di mitigare l'effetto Nocebo tramite modifiche delle informazioni sui potenziali effetti collaterali dei farmaci non hanno ottenuto un successo significativo.

Questa metanalisi non solo evidenzia la complessità dell'effetto Nocebo, ma indica anche l'importanza e l'opportunità di proporre ulteriori ricerche per migliorare le strategie di gestione e prevenzione in ambito clinico, focalizzandosi sui punti cruciali che meritano una maggiore indagine.

CAPITOLO 3 – MECCANISMI NEURONALI

3.1 Interazioni tra Circuiti Neurali e Risposte al Dolore

Come visto nel primo capitolo, l'effetto Placebo si configura come un processo psicobiologico complesso attribuibile a diversi meccanismi, tra i quali i principali sono le aspettative del paziente e il condizionamento. È essenziale comprendere che non esiste un unico effetto Placebo, ma una varietà di effetti a seconda delle diverse condizioni cliniche. Fino ad oggi, la ricerca sui meccanismi neurobiologici sottostanti all'effetto Placebo si è concentrata prevalentemente sul dolore e sull'analgesia, ma studi recenti hanno esteso questa indagine a campi come il sistema immunitario, i disturbi motori e la depressione. Questo fenomeno rappresenta un'eccellente opportunità per capire come attività mentali complesse, ad esempio le aspettative, possano interagire con vari sistemi neuronali e attuare modifiche nello stato dell'organismo (Colloca e Benedetti, 2005; Finniss e Benedetti, 2005).

Dal punto di vista scientifico, gli effetti delle credenze sull'esperienza e sul comportamento umano offrono una finestra per studiare il controllo interno dei processi sensoriali, affettivi e periferici. Approfondire questo effetto significa pertanto esaminare come il contesto delle prospettive e dei valori possa modellare i processi cerebrali legati alla percezione, alle emozioni e alla salute mentale e fisica. Questo riflette una visione neuroscientifica moderna: il riconoscimento che i costrutti alla base di questo fenomeno hanno fondamenta fisiologiche tangibili e, dunque, possano modulare in modo significativo i processi percettivi, motori e omeostatici.

Gli studi finora svolti non si sono mai focalizzati in modo puntuale sui meccanismi legati all'ansia o ai circuiti della ricompensa, rendendo complicato costituire una relazione causa-effetto. Ciò che però si è riuscito a dimostrare è che queste due dinamiche contribuiscono a definire l'effetto Placebo, ma non sono le sole: le risposte analgesiche e iperalgesiche di Placebo e Nocebo sottendono ad una rete neurale complessa. Infatti, durante la somministrazione del Placebo, sono risultate attive diverse aree corticali, come la corteccia cingolata anteriore e la corteccia prefrontale dorsolaterale (Petrovic et al., 2002; Wager et al., 2004).

In particolare, il network neuronale coinvolto nell'analgesia da Placebo e nell'iperalgia da Nocebo include diversi sistemi di modulazione del dolore. Un sistema inibitorio discendente, mediato dagli oppioidi, inizia nella corteccia cerebrale e si estende fino all'ipotalamo (HYPO), al grigio periacqueduttale (PAG), alla medulla rostroventromediale (RVM) e al midollo spinale. In parallelo è coinvolto il sistema di ricompensa dopaminergico, tramite i neuroni dopaminergici nell'area tegmentale ventrale (VTA) che proiettano al nucleo accumbens (NAcc). Questi network oppioidi e dopaminergici sono ostacolati da almeno due processi che costituiscono la base dell'effetto Nocebo. In primo luogo, un sistema colescistochinergico (CCKergico) agisce contro il circuito oppioide a vari livelli, come in RVM (Eippert et al., 2009a). In secondo luogo, l'iperalgia indotta dal Nocebo è associata alla disattivazione dei recettori μ -oppioidi e dei recettori dopaminergici D2–D3 in NAcc (Fig. 4). Questa attivazione si estende poi fino al midollo spinale dove è probabile che si verifichi l'inibizione dei neuroni del corno dorsale (Eippert et al., 2009b).

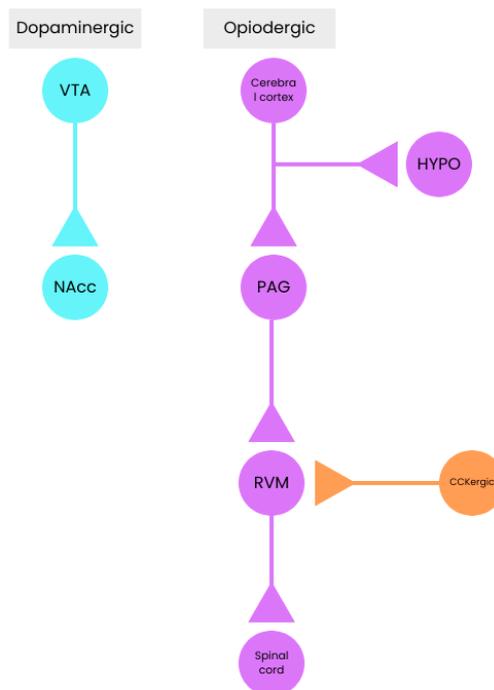


Figura 3, l'immagine mostra a sinistra il sistema dopaminergico, che include i neuroni dopaminergici nella VTA che proiettano al NAcc, e a destra il sistema oppioide, che parte dalla corteccia cerebrale e si estende verso l'HYPO, il PAG, la RVM e il midollo spinale. La freccia arancione indica l'azione antagonista del sistema CCKergico sul circuito oppioide nella medulla rostroventromediale.

Gli studi neurofarmacologici hanno dimostrato che il sistema oppioide è essenziale per l'analgesia da Placebo, poiché è emerso che gli antagonisti degli oppioidi ne bloccano l'effetto. Inoltre, il legame recettoriale in vivo ha mostrato l'attivazione dei recettori μ -oppioidi durante l'analgesia da Placebo. Anche il sistema dopaminergico, con proiezioni da VTA a NAcc, gioca un ruolo significativo. Questi network sono quindi antagonizzati da meccanismi che provocano invece l'iperalgia da Nocebo. Inoltre, durante quest'ultima dinamica, si osserva la disattivazione dei recettori μ -oppioidi e di quelli D2-D3 in NAcc.

In sintesi, le complesse interazioni tra sistemi neurali antagonisti sono fondamentali per gli effetti del Placebo e del Nocebo, dimostrando come le aspettative psicologiche possano modulare la percezione del dolore tramite specifici circuiti cerebrali: ad esempio, la convinzione che un trattamento sarà efficace può attivare il sistema oppioide, portando a una reale riduzione del dolore, al contrario, l'aspettativa che un'esperienza sarà dolorosa può attivare i meccanismi del Nocebo, intensificando la percezione del dolore.

Questo campo di studio rivela l'importante connessione tra mente e corpo, evidenziando come i processi mentali possano influenzare le risposte fisiche.

3.2 Aspettative e Ansia: Effetti sui Circuiti Neurali

Le aspettative hanno pertanto la capacità di indurre cambiamenti fisiologici tramite i meccanismi di ricompensa, come accennato in precedenza, con conseguenza principale la modulazione dell'ansia. Questi meccanismi sono tradizionalmente mediati da circuiti neuronali specifici, legati alle emozioni, alla cognizione e alle risposte motorie.

Negli esami di neuroimaging si osserva un decremento delle attività nelle aree del cervello coinvolte nell'ansia durante la risposta al Placebo, suggerendo che questi trattamenti possano influenzare gli stati emotivi, compresa dunque l'ansia (Petrovic et al., 2005). Nello specifico, questi meccanismi attivano dei processi essenziali per mantenere il benessere individuale e per regolare il funzionamento del sistema nervoso centrale tramite il rilascio di neurotrasmettitori come la dopamina, associata alla motivazione, al piacere e alla gratificazione. Questa sostanza chimica è la protagonista di uno studio di Fernandez e colleghi (2001), nel cui disegno sperimentale è stata prevista la

somministrazione di un Placebo ed una conseguente analisi della concentrazione di questo neurotrasmettitore. Tramite una PET, Tomografia ad Emissione di Positroni, con un radio-tracciante che si lega ai recettori dopaminergici, è stato possibile rilevare un aumento di più del 200% di dopamina extracellulare in corrispondenza al fenomeno studiato, risultato comparabile all'effetto dovuto all'utilizzo di anfetamina. Con il contributo di un ulteriore studio (de la Fuente-Fernandez et al., 2001-2002), gli studiosi si sono trovati d'accordo nell'affermare che le aspettative dei pazienti riguardo al miglioramento dei propri sintomi sono associabili alla produzione di dopamina. Di conseguenza possono essere considerate come una vera e propria forma di ricompensa, poiché hanno la capacità di aumentare la produzione di dopamina che incrementa il benessere dell'organismo.

Un altro studio di neuroimaging interessante è quello condotto da Mayberg e colleghi nel 2002. La ricerca ha misurato le variazioni del metabolismo del glucosio cerebrale utilizzando la PET in pazienti con depressione unipolare trattati con Placebo o fluoxetina (un farmaco inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina per trattare la depressione e altre condizioni) per sei settimane. I risultati hanno mostrato risposte comuni e specifiche per entrambi i trattamenti. Sia il Placebo che la fluoxetina hanno indotto aumenti metabolici nelle regioni prefrontali, nella corteccia cingolata anteriore, premotoria, parietale, insulare posteriore e cingolata posteriore, e diminuzioni nelle aree subgenuali, cioè sotto il giro del cingolo, e nelle regioni para-ippocampali e talamiche. Tuttavia, le variazioni indotte dalla fluoxetina erano generalmente più pronunciate rispetto al Placebo. Inoltre, il farmaco ha causato ulteriori cambiamenti subcorticali, nel tronco encefalico, e limbici, in particolare nello striato, nell'insula anteriore e nell'ippocampo. Non sono state osservate variazioni regionali peculiari per il Placebo dopo un periodo di sei settimane.

È interessante notare che cambiamenti specifici nello striato ventrale (che include NAcc) e nella corteccia orbitofrontale fossero comunque presenti sia nei rispondenti al Placebo sia nei rispondenti al farmaco dopo una sola settimana di trattamento, quindi prima dell'inizio canonico del beneficio clinico.

Questi mutamenti non erano più visibili né nei pazienti che non hanno risposto al farmaco né in quelli che hanno mostrato una risposta clinica dopo le sei settimane di trial. Non si può parlare dunque di associazione all'efficacia clinica del farmaco, anzi: la scomparsa di tali cambiamenti nei momenti successivi suggerisce che non rappresentano indicatori diretti di risposta clinica, quanto piuttosto riflettono il processo di aspettativa e anticipazione del beneficio del trattamento (Mayberg et al., 2002; Benedetti et al., 2005).

3.3 Il Condizionamento: Impatti Neurobiologici sui Sistemi Immunitario ed Endocrino

Il condizionamento rappresenta un altro interessante aspetto da approfondire dal punto di vista neurobiologico, poiché coinvolge processi profondi che riflettono la capacità cerebrale di apprendere ed adattarsi a stimoli associati a terapie e/o farmaci. In particolare, sono due i meccanismi che più mettono in luce questo fattore: le risposte del sistema immunitario e di quello endocrino.

Rispetto al sistema immunitario, una delle prime dimostrazioni del condizionamento del Placebo è stata ottenuta tramite studi sugli animali, che hanno permesso di osservare come tale sistema possa essere modulato attraverso l'associazione di stimoli neutri con trattamenti attivi. Lo studio di Ader e Cohen del 1975, ad esempio, mostra che i ratti sviluppavano una risposta immunitaria dopo aver ricevuto una soluzione aromatizzata (saccarina) insieme a un farmaco immunosoppressivo (cyclofosfamide). Quando successivamente venivano esposti solo alla soluzione aromatizzata, senza il farmaco, mostravano di nuovo una riduzione della risposta immunitaria, paragonabile a quella indotta dal farmaco. Questo risultato indica che il condizionamento può alterare le risposte del sistema immunitario tramite l'associazione tra uno stimolo neutro e un trattamento farmacologico attivo.

Dal punto di vista neurobiologico, studi successivi hanno rivelato che la corteccia insulare è fondamentale sia per l'acquisizione che per la manifestazione della risposta condizionata. L'amigdala, d'altra parte, gioca un ruolo significativo nell'elaborazione delle informazioni viscerali necessarie al momento dell'acquisizione della risposta condizionata: aiuta a tradurre le sensazioni fisiche interne e le associazioni apprese in una

risposta coerente rispetto ad uno stimolo condizionato, come potrebbe essere la sensazione di benessere in seguito alla somministrazione di un Placebo. Infine, il nucleo ipotalamico ventromediale è probabilmente coinvolto nel processo che porta alla manifestazione della risposta immunitaria appresa. Quando un individuo, animale o umano, apprende che uno stimolo (come una soluzione aromatizzata) è associato a un effetto immunosoppressivo, il nucleo ipotalamico ventromediale potrebbe contribuire alla coordinazione della risposta immunitaria, in modo che questa si verifichi anche in assenza del trattamento reale.

Questi studi dimostrano pertanto che il cervello utilizza specifiche aree per modulare le risposte immunitarie in base alle associazioni condizionate (Pacheco-Lopez et al, 2005, 2006).

Meccanismi di natura simile sono stati osservati nel sistema endocrino. Diversi studi condotti su animali hanno dimostrato che la secrezione di insulina, e i conseguenti effetti ipoglicemici, possono essere condizionati associando uno stimolo condizionato all'insulina. Questo stesso fenomeno si può osservare negli esseri umani: in particolare, i soggetti delle prime sperimentazioni sono stati i pazienti con schizofrenia che venivano solitamente sottoposti ad uno shock insulinico come terapia. Nel momento in cui l'agente attivo, l'insulina, è stata sostituita con un Placebo, i pazienti hanno mostrato sintomi di ipoglicemia, come stanchezza, sudorazione, cambiamenti nella frequenza cardiaca e nella pressione sanguigna, suggerendo che il cervello umano possa "imparare" a rispondere a stimoli condizionati anche in assenza del farmaco reale.

Un esperimento significativo condotto da Benedetti e colleghi nel 2003 ha ulteriormente contribuito nel chiarire il ruolo del condizionamento nel sistema endocrino. In questo studio, ai partecipanti è stato somministrato per due giorni consecutivi un farmaco, il sumatriptan, che stimola l'ormone della crescita e inibisce la secrezione di cortisolo. Successivamente, il farmaco è stato sostituito con un Placebo, ma, nonostante questo, i soggetti hanno continuato a mostrare un aumento dell'ormone della crescita e una diminuzione del cortisolo. Questi effetti sono stati osservati anche quando le aspettative dei partecipanti erano opposte agli effetti del farmaco, suggerendo che la risposta al Placebo non dipende necessariamente dalle aspettative coscienti. In altre

parole, il condizionamento può indurre risposte ormonali senza che vi sia un'attesa consapevole da parte del soggetto.

In sintesi, il condizionamento del Placebo implica cambiamenti neurobiologici significativi, che riflettono come il cervello apprenda la risposta a stimoli associati a determinati trattamenti.

CONCLUSIONI

Negli ultimi decenni, la ricerca ha compiuto notevoli progressi nel chiarire l'enigma rappresentato dall'effetto Placebo e dal suo opposto, l'effetto Nocebo. Sebbene questi fenomeni rimangano complessi, vari esperimenti hanno permesso di evidenziarne alcuni aspetti chiave. Le analisi nel primo capitolo indicano che le aspettative, l'apprendimento condizionato e i tratti di personalità svolgono un ruolo cruciale nel modulare le risposte a questi effetti.

I risultati mostrano che le aspettative influenzano significativamente gli esiti legati al dolore: un'aspettativa positiva può indurre un cambiamento cognitivo che modula l'insorgenza o la gravità dei sintomi. Il condizionamento, d'altra parte, si rivela un meccanismo essenziale nel potenziare la risposta analgesica attraverso associazioni ripetute tra stimoli neutri e attivi. Dal punto di vista della genetica, la ricerca è ancora agli inizi, con risultati spesso non conclusivi. Infine, i tratti di personalità come ottimismo, ansia e suggestionabilità presentano correlazioni rilevanti con l'intensità degli effetti Placebo e Nocebo, suggerendo che le differenze individuali possano condizionare la percezione e la risposta al dolore. Ciò significa che, nonostante la risposta analgesica abbia come principale determinante l'aspettativa, l'integrazione di valutazioni psicologiche nella gestione degli effetti Placebo e Nocebo possa migliorarne la comprensione portando ad un potenziamento dell'efficacia del trattamento. Questa combinazione di fattori di analisi non solo ottimizza la risposta terapeutica, ma fornisce anche una base per future ricerche cliniche e teoriche volte a perfezionare gli interventi e a migliorare il benessere dei pazienti.

Nel secondo capitolo, l'indagine si è concentrata sull'effetto Nocebo, sottolineando che la sua comprensione approfondita è fondamentale tanto quanto quella dell'effetto Placebo. Le aspettative negative, influenzate da fattori come il contesto culturale e l'esposizione mediatica, possono condizionare significativamente l'esito dei trattamenti medici, generando effetti avversi che, pur non causati da un agente fisico reale, risultano comunque debilitanti, come accaduto per il vaccino COVID-19. La gestione proattiva delle aspettative e delle percezioni dei pazienti da parte degli operatori sanitari si rivela

cruciale per minimizzare gli effetti Nocebo e potenziare l'efficacia complessiva dei trattamenti.

Dal punto di vista dei meccanismi, l'effetto Placebo e l'effetto Nocebo sono sorretti da solide basi neurobiologiche che coinvolgono circuiti neuronali complessi e ancora in fase di studio. Le aspettative, ad esempio, modulano la percezione del dolore attivando sistemi come quello oppioide e dopaminergico, che agiscono come antagonisti nei due fenomeni. La convinzione nell'efficacia di un trattamento può quindi ridurre realmente il dolore, mentre la paura o l'ansia possono intensificarlo.

Il terzo capitolo ha evidenziato che il condizionamento e le aspettative non determinino solo effetti a carico del sistema nervoso centrale, ma anche dei sistemi immunitario ed endocrino. Questi processi dimostrano che il cervello è in grado di apprendere risposte specifiche anche in assenza del farmaco, suggerendo che la risposta al Placebo non dipende solo da aspettative consapevoli, ma da più profondi meccanismi neurobiologici.

Queste scoperte offrono un'ampia e affascinante comprensione di come la mente possa interagire con il corpo, mostrando potenti sinergie tra le aspettative psicologiche e le risposte fisiologiche, oltre a proporre spunti utili per il miglioramento della pratica clinica.

BIBLIOGRAFIA

Bagarić, B., Jokić-Begić, N., & Jokić, C. S. (2021). The Nocebo Effect: A review of contemporary Experimental research. *International Journal of Behavioral Medicine*, 29(3), 255–265. <https://doi.org/10.1007/s12529-021-10016-y>

Benedetti, F. (2014). Placebo effects: From the neurobiological paradigm to translational implications. *Neuron*, 84(3), 623–637. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.10.023>

Benedetti, F., Carlino, E., & Pollo, A. (2010). How Placebos change the patient's brain. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), 339–354. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.81>

Benedetti, F., Mayberg, H. S., Wager, T. D., Stohler, C. S., & Zubieta, J. (2005). Neurobiological mechanisms of the Placebo effect. *Journal of Neuroscience*, 25(45), 10390–10402. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3458-05.2005>

Corsi, N., & Colloca, L. (2017). Placebo and Nocebo effects: The advantage of measuring expectations and psychological factors. *Frontiers in Psychology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00308>

Glassman, A. H. (2002). Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA*, 288(6), 701. <https://doi.org/10.1001/jama.288.6.701>

Guess, H., Engel, L., Kleinman, A., & Kusek, J. (2002). Science of the Placebo: Toward an Interdisciplinary Research Agenda. BMJ Books.

Klinger, R., Stuhreyer, J., Schwartz, M., Schmitz, J., & Colloca, L. (2018). Clinical use of Placebo effects in patients with pain disorders. *International Review of Neurobiology*, 107–128. <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2018.07.015>

Luparello, T., Lyons, H. A., Bleecker, E. R., & Mcfadden, E. R. (1968). Influences of suggestion on airway reactivity in asthmatic subjects. *Psychosomatic Medicine*, 30(6), 819–825. <https://doi.org/10.1097/00006842-196811000-00002>

Musial, F., Klosterhalfen, S., & Enck, P. (2007). Placebo responses in patients with gastrointestinal disorders. *World Journal of Gastroenterology*, 13(25), 3425. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i25.3425>

Pardo-Cabello, A. J., Manzano-Gamero, V., & Puche-Cañas, E. (2022). Placebo: a brief updated review. *Naunyn-Schmiedeberg S Archives of Pharmacology*, 395(11), 1343–1356. <https://doi.org/10.1007/s00210-022-02280-w>

Rooney, T., Sharpe, L., Todd, J., Tang, B., & Colagiuri, B. (2024). The Nocebo effect across health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Health Psychology*, 43(1), 41–57. <https://doi.org/10.1037/hea0001326>

Shetty, N., Friedman, J. H., Kieburtz, K., Marshall, F. J., & Oakes, D. (1999). The Placebo response in Parkinson's disease. Parkinson Study Group. *Clinical neuropharmacology*, 22(4), 207–212.

Tavel, M. E. (2014). The Placebo Effect: the Good, the Bad, and the Ugly. *The American Journal of Medicine*, 127(6), 484–488. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.02.002>

Tavel, M. E. (2022). Nocebo vs Placebo Effects: Their Clinical Relevance. *The American Journal of Medicine*, 135(11), 1296–1299. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2022.06.007>

Tu, Y., Zhang, L., & Kong, J. (2022). Placebo and Nocebo effects: from observation to harnessing and clinical application. *Translational Psychiatry*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02293-2>

Constantino, M. J., Arnkoff, D. B., Glass, C. R., Ametrano, R. M., & Smith, J. Z. (2010). Expectations. *Journal of Clinical Psychology*, 67(2), 184–192. <https://doi.org/10.1002/jclp.20754>

Hall, K. T., Loscalzo, J., & Kaptchuk, T. J. (2015). Genetics and the placebo effect: the placeboome. *Trends in Molecular Medicine*, 21(5), 285–294. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2015.02.009>