

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione

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

Interpersonali

Elaborato finale

PLACEBO E NOCEBO: QUALI SONO LE MOTIVAZIONI PER CUI OGNI INDIVIDUO REAGISCE IN MODO DIVERSO

Placebo and Nocebo: What are the reasons why each individual reacts differently

Relatore

Prof. Simone Cutini

Laureanda: Federica Foresti

Matricola: 1220756

Anno Accademico 2021/2022

Indice

1	La nascita e lo sviluppo del placebo	pag. 4
1.1	Cosa si intende con effetto placebo ed effetto nocebo	pag. 5
1.2	Con cosa viene confuso l'effetto placebo	pag. 5
1.3	Origini dell'effetto placebo	pag. 7
1.4	Spiegazioni riguardo l'origine dell'effetto placebo	pag. 8
1.5	Utilizzo di placebo in trial clinici e nella pratica medica di routine	pag. 9
2	Fattori che influenzano l'effetto placebo e l'effetto nocebo	pag. 11
2.1	Il ruolo dell'aspettativa nei meccanismi placebo e nocebo	pag. 11
2.2	Tratti della personalità che influenzano l'effetto placebo e nocebo	pag. 16
2.3	Come l'esperienza precedente influenza l'analgesia dell'effetto placebo	pag. 19
2.4	Ruolo del genere nella risposta placebo	pag. 20
2.5	Diverso significato attribuito al dolore	pag. 21
2.6	Utilizzo del placebo in ambito sportivo	pag. 23
2.7	Il ruolo del contesto	pag. 24
2.8	Fattori genetici che influenzano effetto placebo e nocebo	pag. 25
2.9	Altri fattori che influenzano l'effetto placebo	pag. 26
3	Implicazioni pratiche dell'utilizzo dell'effetto placebo e nocebo	pag. 27
3.1	Quando effetto placebo e nocebo rappresentano un ostacolo	pag. 28
3.2	Importanza del contesto	pag. 29

3.3	Aspetti etici dell'effetto placebo e nocebo	pag. 30
3.4	È possibile manipolare l'effetto placebo o l'effetto nocebo?	pag. 30

Capitolo 1

La nascita e lo sviluppo del placebo

La nascita del placebo può essere sostanzialmente ricondotta alla nascita della medicina, poiché i rimedi che venivano utilizzati dai medici altro non erano che sostanze placebo, ossia inerti (Shapiro & Shapiro, 1997). Tra le sostanze più utilizzate vi erano ad esempio il bezoar (la lacrima cristallizzata scesa dall'occhio di un cervo morso da un serpente) e la mandragora, che si riteneva potessero curare qualsiasi malattia. Appare evidente che la maggior parte dei trattamenti che venivano utilizzati fossero totalmente privi di fondamenta scientifiche, eppure spesso portavano a dei miglioramenti oggettivi. Ovviamente le motivazioni dietro ai progressi erano diverse, tra cui il fatto che molti pazienti non erano affatto malati o che i sintomi diminuivano a causa della remissione spontanea della malattia. Il termine placebo ha origini antiche, deriva dal latino e significa “piacerò”. Inizialmente veniva utilizzato per indicare trattamenti “finti”, (in cui venivano utilizzate pillole di zucchero o soluzioni fisiologiche), che i medici somministravano per calmare pazienti particolarmente ansiosi (de Craen et al. 1999; Wall, 1999). Tuttavia, per quanto riguarda l’ambito della ricerca clinica questo vocabolo viene adoperato per designare un gruppo di controllo che recepisce una terapia finta. Quindi somministrare un placebo a dei pazienti significa fornire un trattamento medico fasullo.

1.1 Cosa si intende con effetto placebo ed effetto nocebo

Con "effetto placebo" si intende ciò che accade conseguentemente alla somministrazione di un trattamento inerte, ossia un placebo. Pertanto, tutti gli effetti psicobiologici che coinvolgono il cervello ed il corpo del paziente possono essere definiti effetto placebo. Tuttavia, è necessario considerare che il trattamento inattivo è fornito in concomitanza a stimoli del contesto, che solitamente sono suggestioni verbali che nutrono nel paziente la credenza che la terapia sia efficace. Infatti, una sostanza inerte sarà sempre una sostanza inerte, ciò che conta è il contesto e le suggestioni verbali di beneficio futuro. L'effetto nocebo è un effetto placebo in cui tuttavia la sostanza inerte viene somministrata in un contesto negativo, ossia suggestioni verbali di peggioramento clinico, che portano ad aspettative negative. Infatti, il termine nocebo (ossia "nuocerò") è stato introdotto in contrapposizione a placebo per distinguere effetti positivi da quelli negativi (Kennedy, 1961; Pogge, 1963; Kissel & Barrucand, 1964; Hahn, 1985, 1997). Tuttavia, non si hanno molte informazioni sull'effetto nocebo poiché studiarlo significherebbe mettere in atto una procedura stressante ed ansiogena che porti a delle aspettative negative e tutto ciò va contro ciò che è l'etica morale (Benedetti & Colloca, 2004).

1.2 Con cosa viene confuso l'effetto placebo

Molto spesso la regressione dei sintomi che è conseguente al trattamento placebo può essere causata da altri fattori, come ad esempio la remissione spontanea, l'abitudine, errori del paziente o dell'osservatore, o l'influenza di altri elementi non noti. Infatti, la maggior parte delle condizioni patologiche croniche sono contraddistinte da una modificazione spontanea dell'intensità dei sintomi (Fields & Levine, 1984). Se il trattamento placebo è somministrato

poco prima della mutazione dei sintomi, il miglioramento potrebbe essere attribuito erroneamente all'effetto placebo. Infatti, l'unico modo per accertarsi riguardo alle cause dei miglioramenti è analizzare un gruppo di controllo, ossia di pazienti che non hanno ricevuto alcun tipo di terapie ed in questo modo è possibile individuare il naturale decorso della malattia. Successivamente si fa un confronto tra i due gruppi che chiarisce quali sono gli aspetti che riguardano le fluttuazioni spontanee. Un'altra motivazione che potrebbe spiegare l'insorgere di miglioramenti è quella che molto spesso si tratta di regressioni verso la media, secondo cui dopo numerose misurazioni, i valori estremi tendono ad avvicinarsi al valore medio. Si tratta di un fenomeno statistico secondo il quale i parametri fisiologici degli individui tendono a valori estremi che nella misurazione successiva solitamente diminuiscono (Davis, 2002). Di conseguenza il miglioramento non è attribuibile a nessuna terapia a cui i soggetti sono sottoposti. Inoltre, molto spesso alcuni miglioramenti vengono spacciati per placebo a causa dell'errore del paziente o del medico stesso, i quali generano dei falsi positivi. Infatti, secondo la "teoria della rivelazione del segnale", che si basa sulla probabilità di commettere errori nell'identificare segnali poco chiari, nei casi in cui le conseguenze di un falso rifiuto sono più gravi di quelle provocate da un falso positivo, è più probabile compiere errori che creino falsi positivi (Clark, 1969; Allan & Siegel, 2002). Esistono inoltre errori sistematici dovuti al fatto che il paziente desidera compiacere il medico per gli sforzi ed il tempo che gli dedica e ciò fa sì che amplifichi la portata di un possibile miglioramento clinico (Roberts, 1995; Sackett, 1995; Kienle & Kiene, 1997). Altri errori sono anche conseguenza dell'utilizzo di scale di misurazione fallaci o inadatte. Oppure i miglioramenti che avvengono sono l'esito di più trattamenti concomitanti e quindi non possono essere classificati come effetto placebo (Eccles, 2006).

Per molti anni la parola placebo è stata utilizzata come sinonimo di pillola di zucchero, poiché i medici erano soliti fornire dello zucchero ai pazienti per identificare coloro che stessero

mentendo (poiché si sentivano meglio dopo questa “terapia”) o come ultima risorsa per i malati terminali. Tuttavia, nel corso del tempo il significato di placebo si è trasferito da sostanza inerte (zucchero) a quello della simulazione di una terapia attiva all’interno di un contesto psicosociale. Infatti, Moerman utilizzava la definizione “risposta sulla base del significato” come sinonimo di risposta placebo, per enfatizzare l’importanza che avevano le credenze del paziente nei confronti della terapia rispetto a determinate sostanze chimiche (che nel placebo erano assenti). Di conseguenza ciò che conta è il rituale terapeutico più che la sostanza inerte di per sé. Un esempio che dimostra l’importanza del contesto nell’effetto placebo è quello della somministrazione di una terapia di nascosto, ossia nella condizione “hidden”. Infatti, quando un paziente non è consapevole di star ricevendo una terapia, si può eliminare la componente placebo data dal contesto e si analizza l’effetto del trattamento, che in questo modo è libero da qualsiasi altra contaminazione psicologica (Colloca et al., 2004; Benedetti et al., 2011). Per far ciò è necessario utilizzare dei macchinari che somministrino il farmaco all’insaputa del paziente.

1.3 Origini dell’effetto placebo

L’effetto placebo non è originato da un singolo meccanismo, ma da molteplici. Quando sono attivate reazioni fisiologiche di tipo conscio, aspettativa ed anticipazione di un beneficio terapeutico giocano un ruolo fondamentale, quando invece le funzioni fisiologiche sono di tipo inconscio, il condizionamento classico ha un ruolo cruciale (Benedetti et al., 2003). Quando le persone soffrono di condizione dolorose e devono prendere assiduamente un’aspirina, spesso collegano la forma, il colore e il gusto della pillola alla diminuzione del dolore. Se dopo svariate associazioni, si consegna loro una pillola di zucchero all’apparenza identica all’aspirina, avrà

anche questa la capacità di diminuire il dolore. Il meccanismo che spiega tutto ciò è il condizionamento, secondo cui uno stimolo condizionato che inizialmente era neutro (ossia il colore della pillola o la sua forma) può attenuare la comparsa del sintomo se viene associato ripetutamente ad uno stimolo condizionato (il principio attivo dell'aspirina) (Herrnstein, 1962). Ciò che dimostra che l'effetto placebo è un fenomeno di apprendimento è il fatto che un placebo somministrato per la prima volta provoca un effetto di bassa rilevanza; invece, se viene somministrato dopo due dosi di un antidolorifico efficace, l'effetto analgesico che ne seguirà sarà molto più consistente (Amanzio & Benedetti, 1999). Tuttavia, un aspetto importante che contribuisce all'effetto placebo è dato dalla componente cognitiva. Infatti, il condizionamento crea l'aspettativa che a un dato evento ne seguirà un altro e ciò avviene sulla base dell'informazione che lo stimolo condizionato fornisce rispetto a quello incondizionato (Reiss, 1980; Rescorla, 1988; Kirsch et al., 2004). Inoltre, un altro meccanismo coinvolto nell'effetto placebo è quello dell'apprendimento sociale, che implica il fatto che gli individui imparino mediante l'osservazione e l'imitazione di altri soggetti (Bootzin & Caspi, 2002).

1.4 Spiegazioni riguardo la nascita dell'effetto placebo

Uno dei più grandi dilemmi per quanto riguarda l'effetto placebo riguarda le cause della sua comparsa. Una delle principali spiegazioni riguarda il fatto che sia un sistema di cura interno, insorto a causa dell'evoluzione umana. Infatti, se si risale agli ominidi, i gesti di cura sono diventati un uno stimolo sociale che ha determinato credenze, fiducia, speranza e aspettative di guarigione. Nelle società primitive un membro del gruppo veniva ritenuto degno di fiducia e diventava così lo sciamano e punto di riferimento del gruppo. Nella società odierna il membro

della società degno di fiducia è il medico. Gli effetti placebo che sono legati all'aspettativa possono essere considerati come parte dell'evoluzione di queste interazioni sociali (Humphrey, 2002). Infatti, la relazione medico-paziente gioca un ruolo fondamentale nell'effetto placebo e può essere scissa in quattro fasi: sentirsi malati, cercare sollievo, incontrare il terapeuta e ricevere la terapia (Benedetti, 2010, 2013). Il primo stadio riguarda i sistemi sensoriali e le aree corticali che generano la consapevolezza cosciente e quindi la percezione di un sintomo. La seconda fase ha come obiettivo l'eliminazione del disagio. La terza fase riguarda l'incontro con il terapeuta, quindi un'interazione sociale in cui il terapeuta rappresenta il mezzo con cui si vuole eliminare il disagio. Proprio tramite questa relazione subentrano meccanismi complessi, tra cui fiducia, speranza da parte del paziente ed empatia e compassione da parte del medico. L'ultima fase invece riguarda la somministrazione della terapia, in cui il semplice metter in atto di un rituale può generare risposte terapeutiche efficaci quanto quelle generate da trattamenti medici con basi scientifiche.

1.5 Utilizzo di placebo in trial clinici e nella pratica medica di routine

In alcuni trial clinici vengono utilizzate sostanze chiamate placebo attivi, che provocano gli stessi effetti collaterali del farmaco che viene somministrato per la sperimentazione. Si fa utilizzo di questi composti perché molto spesso i soggetti che partecipavano agli esperimenti erano in grado di capire se fosse stato loro fornito un farmaco perché ne riconoscevano gli effetti collaterali. Somministrando invece come placebo una sostanza che produceva gli stessi effetti del farmaco, i partecipanti pensavano di star ricevendo la terapia efficace. Nonostante

l'efficacia di questo espediente, l'utilizzo di questo metodo fa sorgere numerose questioni etiche, tra cui il fatto che è ritenuto immorale indurre effetti collaterali seppur leggeri o che negare una terapia (fornendo il placebo), seppur per un breve periodo, potrebbe mettere a rischio la salute dei partecipanti. Inoltre, nel corso del tempo sono state create differenti versioni di trial clinici e si è giunti alla realizzazione di numerosi modelli, tra cui quello incrociato, in cui ogni partecipante riceve sia il trattamento vero che il placebo o quello randomizzato in doppio cieco, in cui i pazienti che ricevono la terapia sono messi a confronto con coloro che ricevono sostanze inerti. In ogni caso, vi sono sempre dei pro e dei contro che devono essere tenuti in considerazione, tra cui il fatto che il fine della ricerca non deve mai sovrastare la moralità con cui una sperimentazione viene attuata. Invece nella pratica medica di routine i placebo vengono utilizzati per assecondare o calmare, più che curare, pazienti che si rilevano particolarmente ansiosi. Inoltre, vengono dispensati sia in caso di condizioni cliniche acute che croniche, nonostante non sia possibile stabilire con accuratezza la frequenza con cui dovrebbero essere forniti. Eppure, nonostante sia una pratica consueta, come dimostrato da vari studi (Berger, 1999; Danimarca, Hrobjartsson, Norup, 2003), un numero elevato di medici e infermieri nega di aver usato sostanze inerti nella pratica medica.

Capitolo 2

Fattori che influenzano l'effetto placebo e l'effetto nocebo

2.1 Ruolo dell'aspettativa nei meccanismi placebo e nocebo

Uno studio (Colloca & Corsi, 2017) mirava a spiegare l'interazione tra fattori psicologici, aspettative di dolore basso e alto, ipoalgesia placebo e iperalgesia nocebo. I partecipanti selezionati erano 46 e veniva utilizzato un modello di condizionamento attraverso stimolazioni termiche e segnali visivi che indicavano ai partecipanti i livelli di intensità del dolore imminente. In particolare, i livelli di dolore alti erano collegati a segnali rossi, quelli medi al colore giallo e quelli bassi al verde.

Nonostante i segnali visivi mostrati fossero di tutti e tre i colori, in realtà durante l'esperimento il livello di stimolazione presentato era sempre medio, a causa di un inganno. Per questo motivo, alla fine dell'esperimento ad ogni partecipante è stato consegnato un modulo di debriefing ed è stata offerta la possibilità di ritirare i dati rilevati.

I soggetti hanno valutato il dolore utilizzando la scala VAS (da 0 = nessun dolore a 100 = dolore massimo sopportabile). Inoltre, sono state misurate le aspettative di ogni individuo, ossia previsioni psicofisiche che possono essere presenti senza piena consapevolezza (Kube et al.,

2017). In particolare, veniva chiesto alle persone di valutare le loro aspettative sulla stimolazione imminente (sempre usando la scala VAS) e, in aggiunta, è stata somministrata loro una batteria completa di questionari psicologici che riguardavano fattori correlati al placebo, come ottimismo, ricompensa, suggestionabilità, empatia, ricerca di sensazioni e motivazione. Per quanto riguarda il nocebo, invece, le rilevazioni includevano vari aspetti dell'ansia, catastrofismo, nevroticismo, paura del dolore, depressione e sentimenti di preoccupazione.

Le prime sei prove sono state fasi di acquisizione in cui i segnali visivi corrispondevano alle stimolazioni termiche, mentre nelle ultime due prove avveniva il test vero e proprio. Durante queste ultime fasi si è verificato sia l'effetto placebo che nocebo. Infatti, gli stimoli associati al rosso sono stati percepiti come superiori a quelli gialli e il verde inferiore a quelli gialli, nonostante la stimolazione fosse impostata, di nascosto, al livello medio.

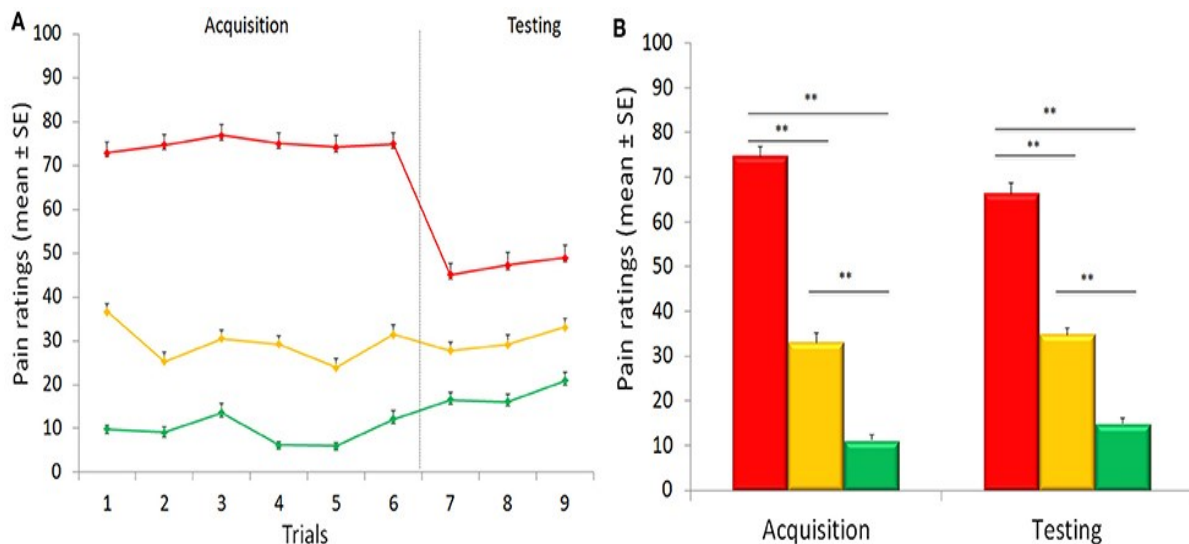


Figura 1: Andamento temporale delle risposte al placebo e al nocebo (A). Nella fase di test (prove 7-9) si sono verificati sia un effetto placebo che un effetto nocebo. Rappresentazione grafica del punteggio del dolore associato dai pazienti agli stimoli visivi rossi, verdi e gialli (B). Nella fase di test, nonostante la stimolazione fosse stata impostata al livello medio, i pazienti

hanno percepito gli stimoli rossi maggiormente dolorosi rispetto agli stimoli gialli, che a loro volta sono stati valutati di un'intensità maggiore rispetto a quelli verdi (Colloca & Corsi, 2017).

Gli effetti del placebo sono significativamente associati ad un effetto ipoalgesico sperimentato durante la fase di acquisizione, ma le risposte iperalgesiche del nocebo sembrano essere indipendenti dall'alto dolore sperimentato. Inoltre, l'essere inclini a sperimentare una risposta placebo non implica anche essere inclini allo sperimentare una risposta nocebo. In aggiunta, dai risultati si evidenzia che l'aspettativa di un basso dolore correla positivamente con gli effetti placebo e l'aspettativa di una stimolazione dolorosa è correlata positivamente con gli effetti nocebo.

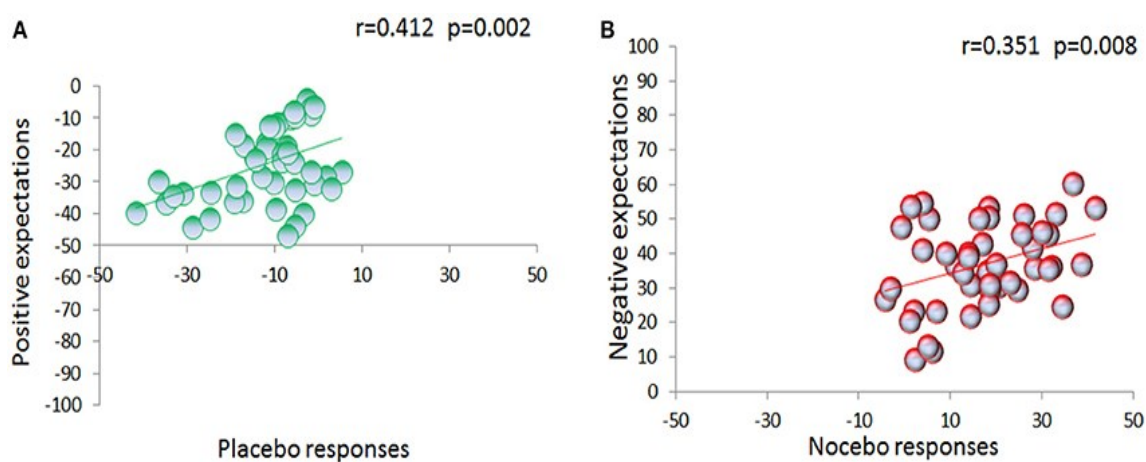


Figura 2: Correlazione tra aspettative ed effetto placebo (A) e correlazione tra aspettative ed effetto nocebo (B). Aspettative positive sono positivamente correlate all'effetto placebo e aspettative negative sono positivamente correlate all'effetto nocebo (Colloca & Corsi, 2017).

Inoltre, dai risultati si è evidenziato che le risposte ipoalgesiche al placebo sono correlate negativamente con la gravità dell'ansia e la paura del dolore, mentre le risposte iperalgesiche

del nocebo sono positivamente correlate con la sensibilità all'ansia, la suggestionabilità e la catastrofizzazione. La gravità dell'ansia include sentimenti di disperazione e irritabilità, senso di colpa o sentimenti di punizione. I livelli elevati di paura del dolore si riferiscono alla tendenza ad avere emozioni negative verso il dolore e all'anticipazione di quest'ultimo. La sensibilità all'ansia riguarda comportamenti o sensazioni associate all'esperienza di ansia che suscitano interpretazioni errate delle sensazioni corporee (Mehta et al., 2016). La suggestionabilità, invece, facilita la reattività a informazioni plausibili e l'inclinazione ad accettare ed agire in base ai suggerimenti degli altri (Lund et al., 2015). La catastrofizzazione, infine, è un processo cognitivo disadattivo, potenzialmente ereditabile (Troost et al., 2015). In aggiunta, è importante riportare che il ruolo delle aspettative, per quanto riguarda la riduzione o l'aumento del dolore, non è stato influenzato dai fattori psicologici.

Un altro studio, condotto da Benedetti et al., nel 2003, mette in relazione l'aspettativa consapevole e il condizionamento inconscio. In particolare, si ritiene che l'effetto placebo e nocebo siano mediati sia da meccanismi cognitivi che di condizionamento, nonostante non si sappia molto sul ruolo che hanno questi due fattori.

In questo studio sono stati analizzati gli effetti delle suggestioni verbali sul dolore ischemico al braccio in volontari sani e sulle prestazioni motorie in pazienti affetti da Parkinson. Infatti, è stato rilevato che le aspettative verbali di analgesia/iperalgesia e miglioramento/peggioramento motorio contrastano completamente gli effetti di un condizionamento precedente. Inoltre, sono state anche misurate le conseguenze di suggerimenti verbali sulla secrezione ormonale ed è stata effettuata una procedura di preconditionamento che inibisce la secrezione di cortisolo, in contrapposizione con le suggestioni verbali; tuttavia, queste non hanno portato ad alcun risultato significativo.

Tutto ciò dimostra che le aspettative indotte verbalmente non hanno alcun effetto sulla secrezione ormonale, mentre influenzano il dolore e le prestazioni motorie.

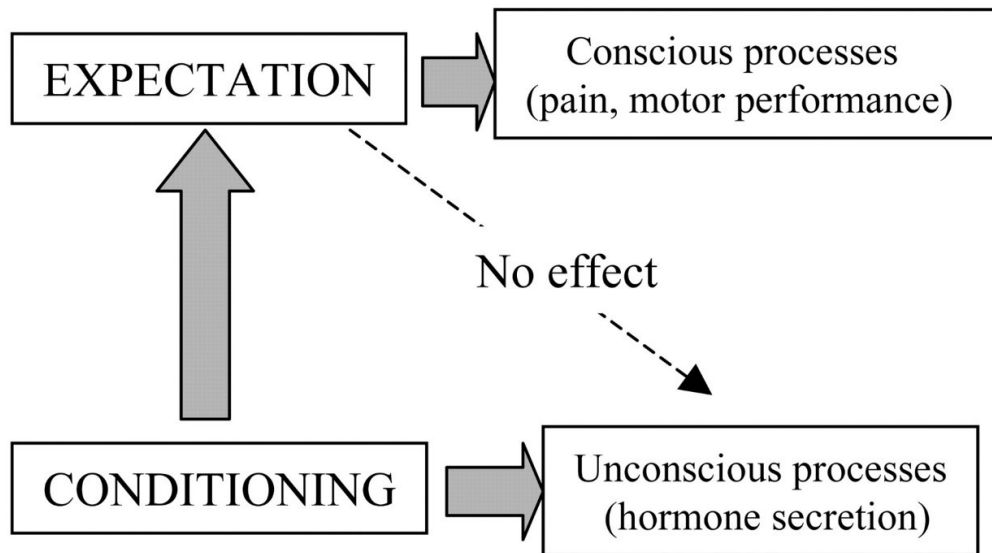


Figura 3: I processi fisiologici consci sono influenzati dalle aspettative indotte verbalmente, anche in presenza di un condizionamento. I processi fisiologici inconsci, al contrario, sono indipendenti dalle aspettative e dipendenti dal condizionamento (Benedetti et al., 2003).

Questo suggerisce che le risposte al placebo sono mediate dal condizionamento quando sono coinvolte funzioni fisiologiche inconsce come la secrezione ormonale, mentre sono mediate dall'aspettativa quando si tratta di processi fisiologici consci come il dolore e le prestazioni motorie (anche se è stata eseguita precedentemente una procedura di condizionamento).

2.2 Tratti della personalità che influenzano l'effetto placebo e nocebo

Numerosi studi hanno dimostrato che esistono dei tratti della personalità che, interagendo con l'ambiente circostante, condizionano le risposte placebo. Di conseguenza uno dei principali obiettivi è diventato individuare quale sia il profilo psicologico di coloro che meglio rispondono ai trattamenti placebo. È infatti emerso che l'ottimismo di tratto si è rivelato essere un predittore positivo dell'effetto placebo mentre l'ansia di tratto un predittore negativo (Geers et al., 2010; Morton et al., 2009).

Uno studio (Pecina et al., 2013) ha coinvolto cinquanta partecipanti volontari sani, non fumatori e destrimani, di cui quarantasette (19 uomini e 28 femmine, di età compresa tra i 19 e i 38 anni) hanno completato i questionari psicologici che servivano a discriminare la presenza di determinati tratti.

Una delle ipotesi di questo studio riguardava il fatto che le risposte al placebo potessero essere una sorta di meccanismo di ricompensa basato su aspettative positive. Di conseguenza, una serie di tratti di personalità ritenuti collegati alla funzione dopaminergica (reattività alla ricompensa, ricerca delle novità, evitamento dei danni) sono stati associati agli effetti analgesici del placebo e alla densità della materia grigia nei gangli della base e della corteccia prefrontale. Durante l'esperimento sono stati utilizzati questionari che misuravano: benessere emotivo, benessere psicologico e sociale (Keyes, 1998), soddisfazione per la propria vita (Satisfaction with Life Scale) (Pavot et al., 1991) ed Ego-Resilienza (Block & Kremen, 1996).

In seguito, è stata fatta una valutazione complessiva dei tratti della personalità secondo i punteggi delle cinque dimensioni del NEO Personality Inventory-Revised (Costa & McRae, 1992).

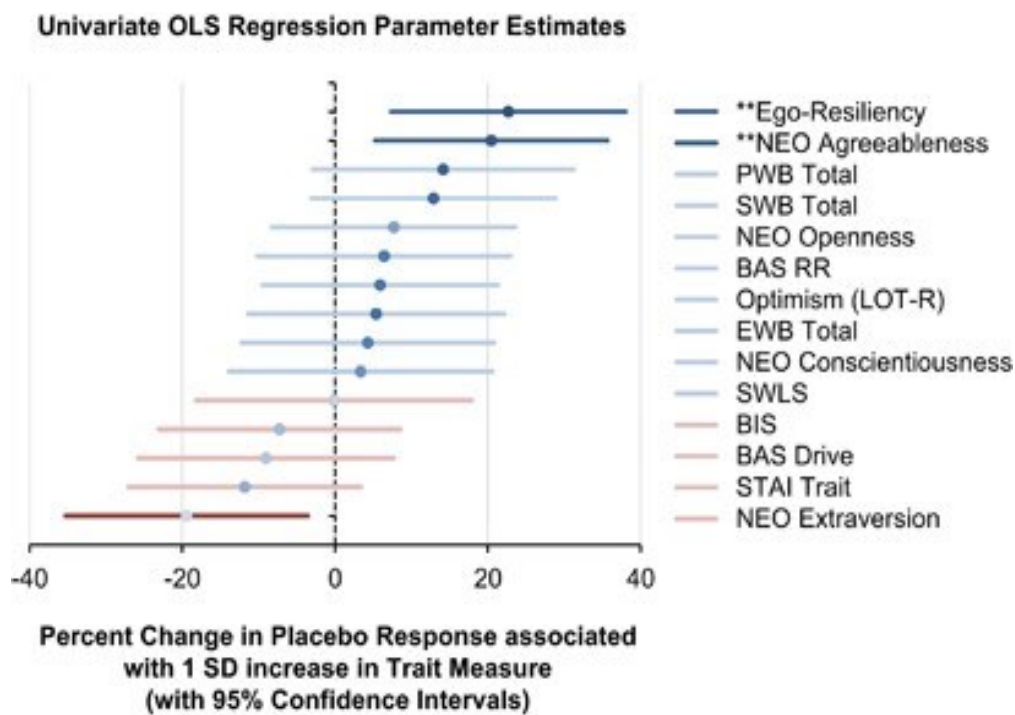


Figura 4: Regressione lineare che rappresenta la variazione percentuale della risposta al placebo associata alla misura del tratto. (** rappresenta $P < 0,01$) (Pecina et al., 2012).

Secondo i risultati, l'aspettativa di analgesia non era significativamente correlata alla risposta placebo, mentre la differenza tra l'efficacia valutata soggettivamente e quella che era attesa inizialmente, era correlata al placebo. Questi dati sostengono che le aspettative positive che riguardano l'analgesia placebo potrebbero non essere sufficienti per lo sviluppo di risposte placebo. Inoltre, i tratti più predittivi dell'analgesia placebo sono l'Ego-Resilienza, la gradevolezza e il nevroticismo, che spiegano rispettivamente il 16%, 14% e il 12% della risposta al placebo. Per quanto riguarda i due perditori sono considerati positivi, mentre il terzo

è negativo. Successivamente la gradevolezza e il nevroticismo sono stati scomposti in sottocategorie, rispettivamente in fiducia, schiettezza, altruismo, conformità, modestie e tenerezza ed in ansia, ostilità arrabbiata, depressione, autocoscienciosità, impulsività e vulnerabilità. Il modello con Ego-Resilienza, Altruismo, Schiettezza e l'Ostilità Rabbiosa (predittore negativo) spiegava il 25% della varianza nelle risposte analgesiche al placebo e aveva un valore predittivo del 18%.

La resilienza viene definita come la capacità di un individuo di adattarsi con successo ad un evento stressante o traumatico (Fender et al., 2009). Questo tratto viene mediato da emozioni positive (Fredrickson et al., 2009) e cambiamenti adattivi nei circuiti di ricompensa e di elaborazione emotiva (Feder et al., 2009), i quali possono includere interazioni con il sistema oppioide endogeno che portano ad una maggiore efficacia del placebo. Per quanto riguarda la gradevolezza, gli studiosi sostengono che contribuisca ad una forte alleanza terapeutica nella relazione medico-paziente e ad un rapporto schietto e collaborativo durante tutto il trattamento. Il nevroticismo invece è collegato alla tendenza a provare emozioni negative (Costa & McCrae, 1992) e l'ostilità rabbiosa è il più grande predittore negativo dell'effetto placebo. Infatti, la rabbia era associata alla funzione endogena del sistema dei recettori oppioidi più bassi (Burns et al., 2009; Martin del Campo et al., 1994), che contribuiscono alla modulazione del dolore e dell'affetto negativo. Di conseguenza, è stato ipotizzato che un'attività inibitoria endogena inadeguata degli oppioidi possa portare a un'elevata sensibilità al dolore e ridurre la capacità di modulare la rabbia quando è vissuta (Bruehl et al., 2009). Altri studi, inoltre, hanno dimostrato che l'ottimismo disposizionale può essere un predittore di analgesia placebo (Morton et al., 2009).

2.3 Come l'esperienza precedente influenza l'analgisia dell'effetto placebo

Molti studi hanno dimostrato che l'analgisia correlata all'effetto placebo è più forte se c'è un preconditionamento con un analgesico efficace. In particolare, uno studio condotto da Colloca e Benedetti nel 2006 ha testato quest'ipotesi per comprendere come l'esperienza precedente influisca sulla risposta analgesica. Di conseguenza è stato utilizzato un modello di condizionamento in cui l'intensità della stimolazione dolorosa è stata ridotta di nascosto, così che i partecipanti continuassero a credere che il trattamento analgesico fosse efficace. Questa prassi ha prodotto forti effetti placebo che sono durati fino a 4-7 giorni.

In un altro gruppo di soggetti invece è stata ripetuta la stessa procedura di condizionamento 4-7 giorni dopo un trattamento analgesico totalmente inefficace e sono state rilevate risposte al placebo notevolmente ridotte rispetto al gruppo precedente. Infatti, sono state ottenute risposte placebo piccole, medie o grandi a seconda del fatto che le esperienze analgesiche precedenti fossero positive o negative e in base all'intervallo di tempo tra il trattamento e le risposte placebo. Inoltre, è stato rilevato che gli effetti ottenuti non si estinguevano in un arco di tempo di diversi minuti, ma potevano durare anche diversi giorni. Questi dati evidenziano il fatto che l'analgisia correlata al placebo è un fenomeno di apprendimento determinato da molti fattori e questo spiega anche la grande variabilità di risposte al placebo che emergono dai numerosi studi.

2.4 Ruolo del genere nella risposta placebo

L'influenza del genere sulla risposta placebo è stata raramente presa in considerazione negli studi clinici; infatti, non è noto se e in quale misura le differenze di genere possano spiegare le determinate differenze nella risposta.

Uno studio che ha preso in considerazione il ruolo del genere è quello condotto da Flaten et al., nel 2006, che ha riguardato un contesto sperimentale con analgesia placebo del dolore ischemico. È risultato infatti che gli uomini hanno risposto alla manipolazione delle aspettative attraverso le informazioni sul dolore mentre le donne no. Tuttavia, le sperimentatrici erano tutte infermiere, perciò non è stato possibile escludere un possibile bias di segnalazione (Kallai et al., 2004).

Un altro studio che ha preso in considerazione l'influenza del genere ha riguardato un paradigma di agopuntura, con agopuntori sia donne che uomini. È risultato che le donne inducono maggiore fiducia rispetto agli sperimentatori uomini (White et al., 2003). Inoltre, il condizionamento è più efficace nelle donne, mentre nell'esperimento di suggestione gli uomini mostrano una riduzione significativamente maggiore della tolleranza alla rotazione e rispondono maggiormente ai suggerimenti rispetto alle donne (Klosterhalfen et al., 2007).

Tuttavia, alcuni fattori da considerare sono quelli biologici ed effetti differenziali nel rilascio dell'ormone dello stress (Rohleder et al., 2006). Di conseguenza è necessario indagare maggiormente e più approfonditamente sul ruolo del genere nella risposta placebo e nocebo.

2.5 Diverso significato attribuito al dolore

Uno degli aspetti fondamentali, che molto spesso viene ignorato, riguarda il fatto che molta importanza ha la prospettiva da cui viene visto il sintomo. Infatti, secondo lo studio di Cormie et al., 2008, il dolore provocato da un tumore viene percepito come più sgradevole rispetto a quello postoperatorio. Questo perché si attribuisce significati diversi rispettivamente al cancro, che simboleggia la malattia e spesso anche la morte ed alla chirurgia, associata a miglioramenti e alla guarigione. Inoltre, frequentemente accezioni diversi al dolore, alla sofferenza e a esperienze tormentate, vengono interpretati in modi diversi anche a seconda delle religioni che vengono praticate (Henderson, 2000; Whitman, 2007; Koffman et al., 2008).

In uno studio, condotto da Benedetti et al., 2013, il significato del dolore è stato ribaltato da negativo a positivo tramite suggestioni verbali. I partecipanti, infatti dovevano sopportare il dolore ischemico al braccio il più a lungo possibile. Tuttavia, un gruppo era stato avvertito del fatto che l'esperimento non sarebbe stato piacevole (poiché riguardava il dolore), mentre all'altro gruppo era stato comunicato che l'ischemia avrebbe giovato ai muscoli, dando così un'accezione positiva all'esercizio di resistenza al dolore. I risultati hanno mostrato come quest'ultimo gruppo fosse significativamente più tollerante al dolore rispetto al primo e di conseguenza come il modo in cui i pazienti interpretano i sintomi può influenzare la loro esperienza emotiva.

Nello studio di Leknes et al., 2013, invece è stata valutata la percezione del dolore in contesti diversi. Nel gruppo di controllo i partecipanti avevano il 50% di possibilità di ricevere una stimolazione termica moderatamente dolorosa o una indolore, mentre nel gruppo definito "di relativo sollievo" vi era il 50% di possibilità di ricevere una stimolazione dolorosa moderata o elevata.

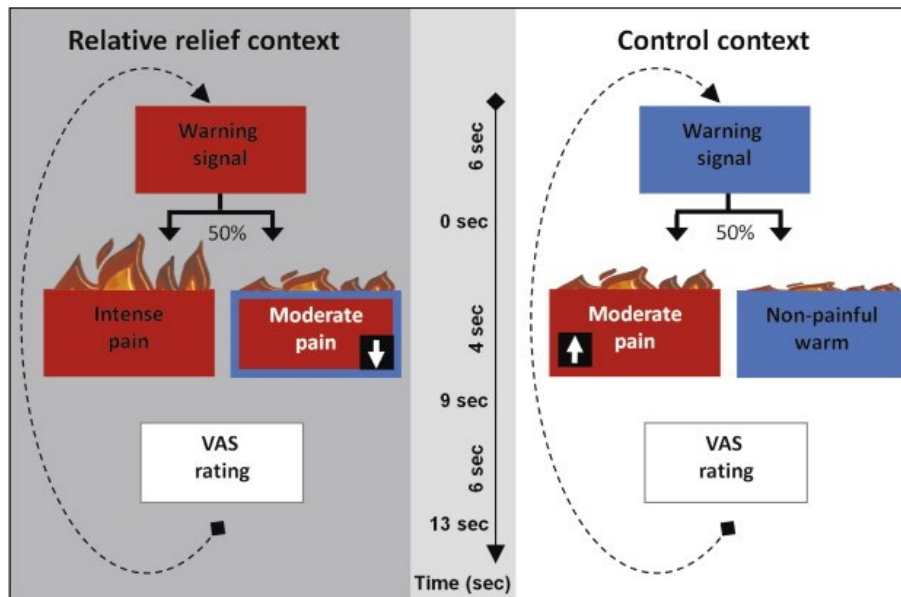


Figura 5: Lo stesso stimolo moderatamente doloroso è stato presentato in due contesti diversi: uno di relativo sollievo (a sinistra) e uno di controllo (a destra). Nel primo i partecipanti, dopo un segnale di avvertimento, possono avvertire un dolore intenso o moderato, mentre nel secondo un dolore moderato o uno stimolo non doloroso. In entrambi i contesti gli stimoli moderatamente dolorosi erano probabili al 50% (Leknes et al., 2013).

Nella condizione di controllo il dolore moderato era la sorte peggiore che potesse capitare, mentre nell'altra condizione il dolore moderato era l'esito maggiormente desiderabile. Nel primo gruppo, infatti, lo stimolo moderato era avvertito come intenso e generava sentimenti negativi (esito peggiore), mentre nel secondo gruppo era percepito come inaspettatamente piacevole (esito migliore) e simile ad una stimolazione termica non dolorosa. Questo fa riflettere sul fatto che, in base al contesto, il dolore può acquisire una valenza positiva.

2.6 Utilizzo del placebo nell'ambito sportivo

L'esperimento condotto da Benedetti et al., nel 2007 simula una competizione sportiva, circostanza in cui gli oppioidi sono considerati droghe illegali. Ai partecipanti sono state somministrate dosi di morfina durante la fase di allenamento pre-gara ed il giorno della competizione sono state sostituite con un placebo.

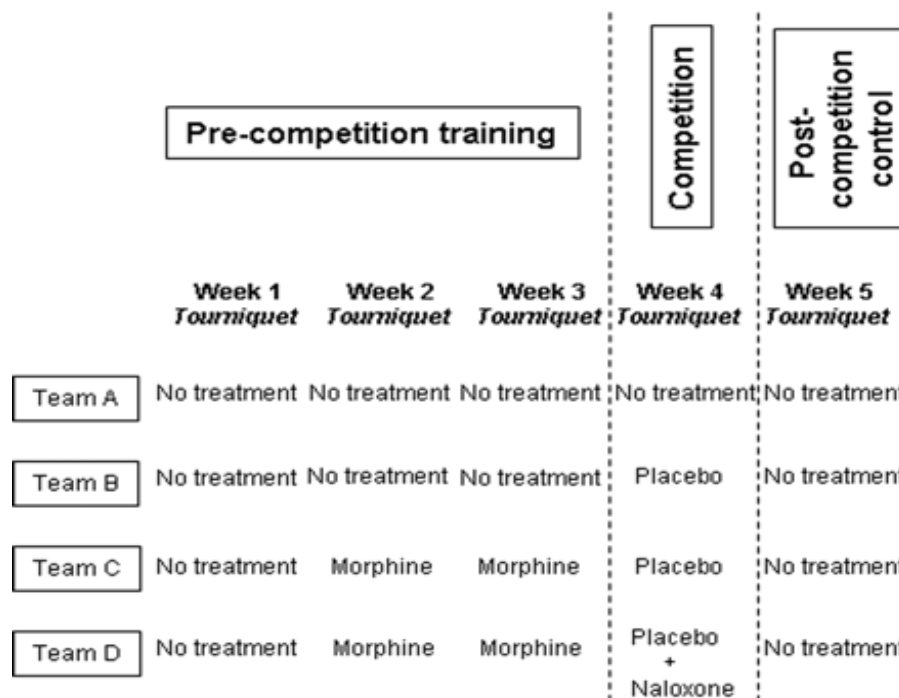


Figura 6: Simulazione sperimentale della competizione. Per ogni gruppo vengono analizzati l'allenamento pre-gara, il giorno della gara ed il controllo post-gara. Al team A in ogni fase non è stato somministrato alcun trattamento, al team B solamente il giorno della competizione è stato somministrato un placebo, mentre nelle altre fasi nessun trattamento. Al team C nella fase pre-gara è stata somministrata della morfina, il giorno della gara un placebo e nel post-gara nessun trattamento. Al team D nel pre-gara è stata fornita la morfina. Il giorno della competizione il placebo e il naloxone e nel post-gara nessun trattamento (Benedetti et al., 2007).

Questo ha indotto un aumento della resistenza al dolore e delle prestazioni fisiche mediate dagli oppioidi, sebbene nessun farmaco fosse stato somministrato illegalmente. Questi effetti analgesici sono stati rilevati dopo due somministrazioni di morfina distanziate tra loro fino a un

massimo di una settimana. Infatti, la distanza temporale indica che il condizionamento farmacologico ha effetti di lunga durata e che le risposte placebo mediate dagli oppioidi possono avere applicazioni anche in ambiti pratici. Tuttavia, le conseguenze ottenute, simili a quelle prodotte dalla morfina, sollevano importanti questioni etiche, ossia se le risposte al placebo mediate da oppioidi possano essere considerate doping.

2.7 Il ruolo del contesto

Un fattore che è importante tenere in considerazione è il fatto che quando un trattamento viene somministrato ad un paziente, che sia efficace o inerte, viene comunque fornito in concomitanza ad una serie di stimoli presenti nel contesto, che variano da situazione in situazione.

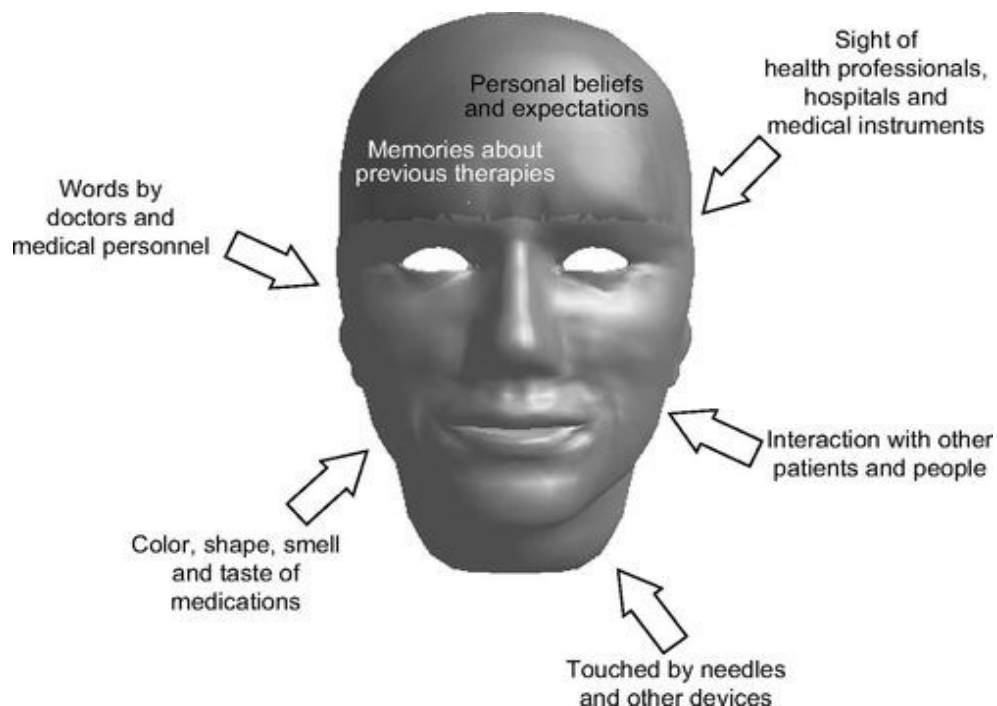


Figura 7: Contesto psicosociale in cui è immerso il paziente. Quando viene somministrata una terapia, ci sono numerosi fattori che devono essere tenuti in considerazione, come le aspettative personali, le parole del personale medico, le caratteristiche dei farmaci, le interazioni con altri pazienti e molti altri (Benedetti, 2012).

Questi aspetti includono: le caratteristiche del trattamento (colore e forma della pillola), le caratteristiche del paziente e di chi somministra la terapia (aspettative, tipologia di malattia, stato, sesso), la relazione medico-paziente (suggerimenti, rassicurazioni, empatia), il contesto sanitario (casa, ospedale). Perciò tutto ciò che circonda il soggetto può influenzare le modalità con cui reagirà al trattamento.

2.8 Fattori genetici che influenzano effetto placebo e nocebo

Uno dei principali obiettivi per quanto riguarda gli studi effettuati sulle risposte placebo e nocebo era quello di comprendere se alla base delle differenze individuali ci potesse essere una base genetica. Infatti, nel caso di alcune malattie psichiatriche sono state rilevate risposte placebo significative (Rausch et al., 2002).

Uno studio di Furmark et al., realizzato nel 2008, aveva come obiettivo quello di esaminare l'attività cerebrale indotta dallo stress e la capacità dei geni correlati alla serotonina di predire la risposta al trattamento placebo in soggetti con disturbo d'ansia sociale. I risultati hanno messo in evidenza che solo i pazienti omozigoti per l'allele lungo del polimorfismo 5-HTTLPR del trasportatore della serotonina mostravano forti risposte placebo, al contrario di coloro che presentavano l'allele corto.

Un ulteriore studio è stato condotto da Leuchter et al., nel 2009 e riguardava pazienti affetti da depressione endogena. Anche in questo caso, è risultato che determinati polimorfismi all'interno dei geni dei pazienti portavano a sviluppare risposte placebo di intensità differente. Di conseguenza è chiaro che il ruolo che hanno i fattori genetici nella risposta placebo sembra essere rilevante; tuttavia, non esistono ancora evidenze lampanti ed universali che spieghino la relazione tra la genetica e la risposta placebo.

2.9 Altri fattori che influenzano l'effetto placebo

Secondo numerosi studi clinici altri fattori che potrebbero influenzare il tasso di risposta al placebo sono: l'origine dei pazienti (i tassi di risposta nella profilassi dell'emicrania risultavano più significativi negli europei rispetto ai nordamericani) (Macedo et al., 2008), il centro di studio (Ondo, 2007), il reclutamento dei partecipanti e la formazione del medico (Kobak et al., 2007).

Capitolo 3

Implicazioni pratiche dell'utilizzo dell'effetto placebo e nocebo

Una delle implicazioni pratiche più importanti riguarda il fatto che sia possibile provocare effetti simili a quelli indotti dai farmaci, senza ricorrere alla loro effettiva somministrazione. Questo è assai rilevante se si pensa al fatto che numerosi medicinali possono provocare dipendenza ed assuefazione e rappresentano un grande dispendio economico per i pazienti. L'effetto placebo, quindi, risulta estremamente utile perché può potenziare l'effetto di una terapia e a volte può anche diminuirne la durata.

Un altro fattore da tenere in considerazione riguarda il fatto che, se un ruolo importante è giocato dalle aspettative personali dei pazienti, allora grande importanza ha anche ciò che loro pensano di un determinato farmaco, ovvero la nomea che quest'ultimo ha. La "pubblicità" che viene fatta ad un determinato medicinale, dunque, ha un peso non indifferente.

Sebbene vi siano numerosi risultati positivi dovuti all'effetto placebo, è necessario tenere a mente che non si tratta di una cura. Infatti, l'effetto placebo può generare miglioramenti sul piano sintomatologico, ma non una completa guarigione. Per questo motivo risulta essenziale la somministrazione della terapia farmacologica, se esistente e disponibile.

Tuttavia, molti sono ancora i meccanismi sottostanti all'effetto placebo e nocebo di cui siamo all'oscuro: ad esempio circostanze particolari o malattie per cui è più facile che l'individuo

abbia questa reazione e l'esistenza di una possibile finestra temporale in cui sia agevolata la reattività al placebo.

L'utilizzo dell'effetto placebo e nocebo, inoltre, è stato sperimentato nel contesto sportivo (Benedetti et al., 2007), nel quale ha prodotto risultati significativi. Tuttavia, ad oggi ci sono ancora numerose questioni etiche che non sono state risolte, tra cui il fatto che l'utilizzo dell'effetto placebo durante le competizioni sportive possa essere considerato doping.

3.1 Quando effetto placebo e nocebo rappresentano un ostacolo

Molto spesso l'effetto placebo rappresenta un impedimento a quello che è lo sviluppo e la sperimentazione di nuovi trattamenti, poiché ne altera i risultati ed è difficile comprendere la reale efficacia di una terapia. Inoltre, anche l'effetto nocebo non facilita il progresso nel campo farmacologico. Le risposte negative a determinati farmaci, infatti, possono essere generate da effetti psicologici e non da problematiche insite nel farmaco. Tuttavia, sebbene sia complicato, è importante discernere tra i risultati dovuti ad effetto placebo o nocebo e quelli dovuti al reale effetto dei farmaci. Solo così si potranno mettere in commercio medicinali che siano realmente efficaci e scientificamente testati. Di conseguenza effetto placebo e nocebo rappresentano un grande impedimento alla ricerca, ma anche un grande beneficio per i medici ed i loro pazienti.

3.2 Importanza del contesto

La rilevanza che ha il contesto ed il ruolo delle aspettative nel verificarsi dell'effetto placebo e nocebo fanno riflettere su quanto sia importante che l'ambiente, in cui l'individuo è collocato, sia positivo, stimolante ed incoraggiante. Ad esempio, il modo in cui si pongono medici ed infermieri può essere determinante nel rendere efficace una terapia che in realtà non lo è. È fondamentale che sappiano e tengano conto dell'importanza e dell'influenza che ogni loro azione e parola hanno sui pazienti. Con ciò non significa che i trattamenti medici debbano passare in secondo piano, ma che risulti necessario tenere in considerazione anche interventi sul piano psico-sociale.

Risulta dunque fondamentale lavorare affinché si instauri una solida relazione medico-paziente, basata sulla fiducia e sull'empatia e che si crei un ambiente accogliente, rilassante e positivo. Questo anche perché molto spesso le terapie farmacologiche che vengono proposte comportano, oltre ad un grave dispendio economico, pesanti effetti collaterali. Il paziente deve avere, quindi, una totale fiducia nel medico che gli consenta di seguire attentamente ciò che gli viene prescritto, anche se non sempre si rivela facile.

Altri fattori da tenere in considerazione, invece, riguardano il fatto che ogni individuo è diverso dall'altro. Ciò che ha funzionato per qualcuno potrebbe non funzionare per qualcun altro, perciò è necessario comprendere che ogni soggetto ha una personalità, aspettative e una storia personale differente ed è fondamentale tenerne conto.

3.3 Aspetti etici dell'effetto placebo e nocebo

La questione riguardante l'etica dell'effetto placebo è ancora assai discussa. Infatti, se da una parte vi è chi sostiene che gli studi siano necessari per testare l'efficacia dei farmaci, dai quali chiunque trae beneficio, vi è anche chi ritiene essenziale proteggere i diritti del singolo individuo, anche a discapito della società.

Una possibile soluzione proposta è stata l'utilizzo di un consenso informato, tramite il quale il paziente acconsente a partecipare volontariamente allo studio. Tuttavia, questa modalità non è stata pienamente accettata perché non sempre questo documento è di facile comprensione e capita che i soggetti accettino per gratificare gli sperimentatori. Mentre per quanto riguarda l'effetto nocebo, sono stati effettuati pochi studi poiché per effettuarli è necessario indurre un peggioramento delle condizioni del paziente e ciò solitamente non è eticamente e moralmente accettabile.

3.4 È possibile manipolare l'effetto placebo o l'effetto nocebo?

Sono stati condotti numerosi studi per cercare di comprendere il più possibile quali fossero i fattori che facilitassero il verificarsi di un effetto placebo e se ci fossero aspetti che aumentassero o diminuissero l'entità di tale fenomeno. Per questo sono state ricercate spiegazioni che appartenessero al campo della personalità, della genetica, del contesto sociale, cercando di capire se, modificando alcune componenti appartenenti a questi ambienti, si potesse in qualche modo manipolare l'effetto placebo. Per quanto riguarda la personalità sono stati

rilevati alcuni elementi che sono correlati al verificarsi dell'effetto placebo ed altri che sono correlati all'effetto nocebo. Di conseguenza sarebbe utile se i pazienti potenziassero quelli che sono fattori che aumentano la risposta placebo (come resilienza e schiettezza) e tentassero di indebolire le componenti che aumentano l'effetto nocebo (nevroticismo, ostilità).

Sarebbe inoltre proficuo se i soggetti si prendessero cura di loro stessi anche dal punto di vista psicologico e non solo fisico, poiché, come descritto precedentemente, la mente influenza notevolmente la risposta dell'organismo. I pazienti potrebbero, quindi, accompagnare il percorso medico con un percorso terapeutico, che aiuti loro ad affrontare nel modo più adattivo, sereno ed efficace possibile la malattia. Infatti, sostenere la ricerca sugli effetti placebo e nocebo potrebbe portare al raggiungimento di notevoli progressi nel campo della medicina: sia per quanto riguarda il miglioramento dell'efficacia di numerose terapie, sia nell'ambito della sperimentazione farmacologica.

Bibliografia

Peciña, M., Azhar, H., Love, T. M., Lu, T., Fredrickson, B. L., Stohler, C. S., & Zubieta, J. K. (2013). Personality trait predictors of placebo analgesia and neurobiological correlates. *Neuropsychopharmacology*, 38(4), 639–646.

Corsi, N., & Colloca, L. (2017). Placebo and nocebo effects: The advantage of measuring expectations and psychological factors. *Frontiers in Psychology*, 8(MAR).

Enck, P., Benedetti, F., & Schedlowski, M. (2008). New Insights into the Placebo and Nocebo Responses. In *Neuron* (Vol. 59, Issue 2, pp. 195–206).

Benedetti, F. (2013). Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship. In *Physiological Reviews* (Vol. 93, Issue 3, pp. 1207–1246).

Rossettini, G., Camerone, E. M., Carlino, E., Benedetti, F., & Testa, M. (2020). Context matters: the psychoneurobiological determinants of placebo, nocebo and context-related effects in physiotherapy. *Archives of Physiotherapy*, 10(1).

Benedetti, F. (2015). *effetti placebo e nocebo dalla fisiologia alla clinica*.

Kerna, A., Kramma, C., M.Witt, C & Bartha, J. (2020). The influence of personality traits on the placebo/nocebo response: A systematic review. *Science Direct*, 128.

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.

Colloca, L., & Benedetti, F. (2006). How prior experience shapes placebo analgesia. *Science Direct*, 124, 126–133.

RINGRAZIAMENTI

Innanzitutto, ci tengo a precisare che questi tre anni sono volati e che hanno completamente stravolto la mia vita. Ho iniziato l'università, mi sono trasferita in una città nuova e mi piace pensare di essere almeno un po' cresciuta (non avevo mai fatto una lavatrice prima). Ma tutto questo non sarebbe stato possibile senza di voi.

Ringrazio la Mami, perché nonostante tutto lei ha sempre avuto fiducia nelle mie capacità e non ha mai dubitato del fatto che potessi farcela. Sei la persona più altruista che io conosca. Ringrazio il Papi, perché nonostante ciò che volevo fare io non coincidesse con ciò che desiderava lui, mi ha supportata e sostenuta e si è battuto per me. Vorrei avere un po' del tuo carattere, del tuo ottimismo e della tua capacità di affrontare la vita sempre col sorriso. Vorrei non avere vergogna di nulla, ma davvero di nulla, come te e non arrabbiarmi per le piccole cose (ma in questo ho preso dalla mamma). Grazie per avermi lasciata libera di scegliere e inseguire i miei sogni, anche non coincidevano con i vostri. Vi amo e sono fiera di voi. Spero che voi lo siate di me.

Ringrazio la Sosta, perché non avrei potuto desiderare sorella migliore. Sei la mia migliore amica, il mio opposto e la persona che mi conosce di più al mondo (nonché l'unica che abbia capito quali sono i miei gusti). Grazie per sopportarmi sempre, qualsiasi scelta io faccia, per correggermi ogni tesina perché la mia grammatica fa pena e per essere così come sei. Senza di te non saremmo le bimbe. Ringrazio Zambo perché con lui posso essere stupida come con nessun altro, perché capisce le mie citazioni delle serie tv e perché per me sarai sempre il mio bassotto. Vi amo ragazzi, per sempre.

Ringrazio i Nonnini: la Nonna Anna perché mi fa complimenti come nessun'altro (anche tu sei la mia perla) e perché quando ero a Padova mi chiamava ogni giorno per controllare che mangiassi. Ringrazio il Nonno Vittorio perché nessuno come lui era entusiasta

di festeggiare la mia laurea, perché mi riconosce sempre al telefono, anche se ha otto nipoti e anche io ti mando un bacio, senz'altro. Ringrazio la Nonna Rina, perché mi ha mostrato che chi ti ama non se ne va mai veramente e perché so che in Cielo hai acceso un cero per ogni mio esame. Mi manchi, ti voglio bene, spero che tu sia felice con il nonno.

Ringrazio Cami e Mati, perché senza di voi non sarebbe stata la stessa cosa. Insieme a voi ho imparato ad amare Padova e gli Spritz. Mati, sei stata la mia confidente e mi hai sopportata sempre, ogni singolo giorno. Hai gioito con me e più di me dei miei traguardi. Sei un delle ragioni per cui amo così tanto il Veneto. Ti voglio bene baby.

Ringrazio Plebs perché c'è sempre stata, dal giorno zero. Siamo cresciute insieme, siamo cambiate, siamo andate all'Università, io ho cambiato città, ma sapevo che tu ci saresti sempre stata. E io ci sono per te, ti voglio bene.

Ringrazio i ragazzi della comunità in cui ho fatto tirocinio, perché anche se non leggeranno mai questi ringraziamenti e certi giorni avrei voluto lanciarli giù dal balcone, per me sono stati importanti e mi hanno aperto un mondo. Ringrazio anche Chiara, la tirocinante che era con me, grazie per avermi supportata per due mesi, forse senza di te non ne sarei uscita sana di mente.

Ringrazio il Professore Cutini per avermi accettata come laureanda ed avermi seguita in questo percorso.

Ringrazio tutti i familiari e le persone che mi sono state vicino e hanno creduto in me.

Ringrazio Padova, perché sei un po' la mia seconda casa e ti ho nel cuore (saresti stata indimenticabile anche senza ladri, ma va bene così).