

Neurobiologia dell'effetto placebo

Wager TD, Atlas LY.

The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health

Nat Rev Neurosci. 2015 Jul;16(7):403-18

Rubrica *L'articolodelmese*

a cura di *Costantino Panza*

Ognuno di noi ha una dimensione personale (fatta di empatia, vissuti, parole magiche...)

E. Barbi (MeB 7/2015)

E io risposi che era una certa pianta, ma che, oltre al farmaco, c'era una formula magica; e se veniva cantata mentre si faceva uso del farmaco, il farmaco faceva guarire completamente; senza la formula magica la pianta non era di nessuna utilità.

Parmenide, 155e. Dialoghi di Platone

Background

Il placebo è definito come un farmaco, un dispositivo o un qualsiasi tipo di trattamento farmacologicamente e fisicamente inerte. In origine erano definiti placebo i medicinali senza attività farmacologica specifica contro una ben distinta condizione, mentre oggi il concetto è stato ampliato per includere trattamenti o procedure, in particolare quelle somministrate ai gruppi di controllo negli studi clinici, al fine di fornire un confronto affidabile del profilo di efficacia/sicurezza dell'intervento in studio in quel protocollo sperimentale. L'intervento con placebo, per definizione, quindi non ha alcun effetto terapeutico diretto. Prima del 1950, quando Stuart Wolf per primo ha definito l'effetto placebo, il sapere medico non riteneva che il placebo avesse alcun impatto sui risultati clinici. A differenza del placebo, l'effetto placebo si può definire come un meccanismo d'interazione tra mente-cervello-corpo in risposta alle informazioni del contesto in cui viene effettuato l'intervento e che può produrre un effetto benefico (placebo) o nocivo; in quest'ultimo caso viene chiamato effetto nocebo. La sperimentazione scientifica prevede anche il placebo attivo, un preparato privo di qualsiasi proprietà terapeutica che si vuole misurare sperimentalmente, ma in grado di produrre gli effetti collaterali della sostanza di cui si sta valutando l'efficacia in un RCT.

Le neuroscienze dell'effetto placebo: un legame tra contesto, apprendimento e salute

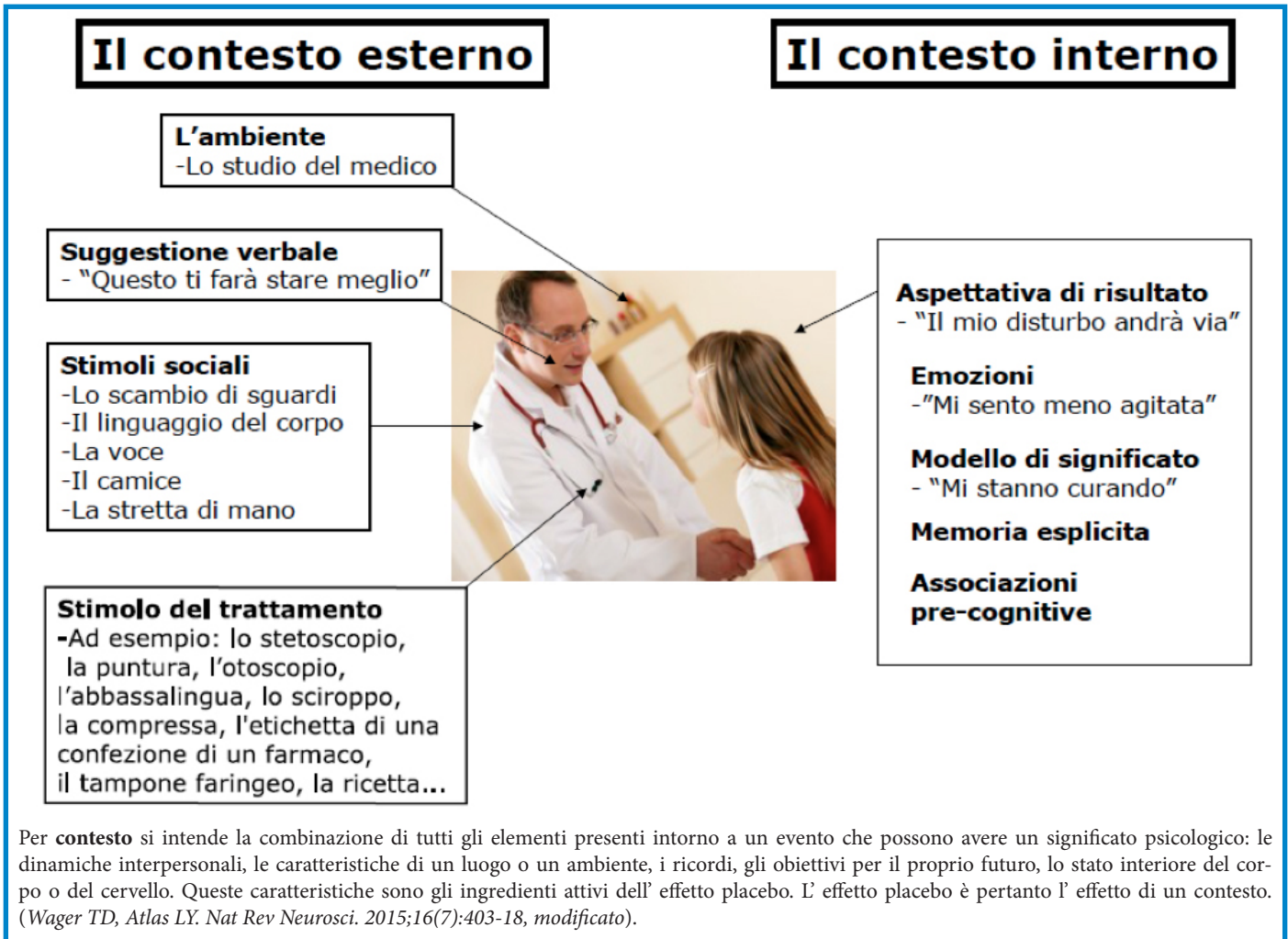
Come può un composto inerte come il placebo produrre un effetto biologico? Tor Wager e Lauren Atlas hanno presentato su Nature Review Neuroscience una revisione della letteratura sui meccanismi neurobiologici alla base dell'effetto placebo. Comprendere i processi intimi che fanno del placebo o nocebo un rilevante intervento medico è importante sia per il clinico che per il ricercatore. Infatti, molti trattamenti farmacologici o chirurgici potrebbero avere effetto placebo e non per effettiva risposta alla molecola-farmaco o alla procedura chirurgica. L'obiettivo degli autori in questa revisione è valutare: a) gli esiti comportamentali, clinici e fisiologici del trattamento con placebo; b) le prove di imaging neurobiologico; c) la visione di insieme dell'architettura neurale dell'effetto placebo nel dolore, nella depressione e nel morbo di Parkinson;

d) effettuare una mappatura dei processi psicologici sottostanti all'effetto placebo e delle aree di ricerca scientifica ancora da svolgere. La prima cosa da risolvere è l'apparente ossimoro "effetto placebo": una sostanza inerte non può avere, per definizione, un effetto. Tutti i trattamenti medici vengono espletati all'interno di un contesto, che comprende stimoli sociali e ambientali. Questo contesto (**Figura 1**) è attivamente interpretato dal cervello e può suscitare aspettative, ricordi ed emozioni che a loro volta influiscono sullo stato di salute globale della persona. Gli effetti del placebo (o del nocebo) quindi possono essere considerati come le risposte del corpo e della mente a informazioni raccolte dalla persona in quell'ampia cornice che è il contesto di cura.

Gli effetti placebo clinici e di laboratorio

Anche se molti studi prevedono un gruppo di controllo con placebo, sono pochi i trial pubblicati che prevedono, oltre al placebo, un ulteriore gruppo di controllo senza alcun tipo di intervento. Solo con questo tipo di studio si può correttamente confrontare l'effetto placebo con la storia naturale per quel particolare disturbo di cui si vuole misurare l'esito. Il trattamento con placebo in questi trial ha dimostrato un effetto misurabile soprattutto nel dolore cronico, nella depressione, nella malattia di Parkinson e nell'asma. L'effetto placebo può essere paragonabile all'effetto del trattamento medico o addirittura superiore, riducendo disabilità e migliorando la qualità di vita. Nel caso di disturbi cardiovascolari, ad esempio, l'aderenza al placebo è risultata associata a una riduzione della mortalità. I trattamenti, in ospedale come in ambulatorio, sono offerti di norma *in aperto*, offrendo spiegazioni sul farmaco e sulla aspettativa di efficacia; se, invece, la somministrazione del farmaco è nascosta al paziente, ad esempio tramite una pompa ad infusione, l'assenza dell'aspettativa del paziente può ridurre in modo marcato l'effetto del farmaco: questo prova che la mente umana fa continuamente un'interpretazione del contesto di trattamento che è estremamente importante nel processo di cura. Diversi studi hanno provato la presenza di diversi effetti placebo sul **sistema nervoso autonomo** (pressione arteriosa, battito cardiaco, conduttanza della cute, riflesso corneale, riflesso pupillare,

Figura 1. Il contesto



EEG ad esempio). Il trattamento placebo può influenzare le risposte **neuroendocrine** mediate dal sistema ipotalamico; sono stati osservati effetti sul cortisolo, serotonina, GH, ACTH, grelina. Il sistema nervoso autonomo e il sistema neuroendocrino interagendo con il sistema immunitario sostengono anche effetti clinici sulla **risposta immunitaria**. Attraverso stimoli sensoriali si è avuta una rimodulazione dell'attività dei linfociti T, dell'interleuchina e dell'interferone endogeno, probabilmente per mezzo di un complesso meccanismo legato alla noradrenalina, all'attivazione dell'insula, dell'ipotalamo e della corteccia prefrontale. Anche suggestioni verbali o di etichette di farmaci hanno influenzato la risposta infiammatoria agendo attraverso le prostaglandine o influenzando la risposta all'allergene. Una gran parte degli effetti misurati dopo la somministrazione di placebo dipendono tuttavia da misurazioni non fisiologiche o obiettive, ma soggettive, ossia riportate dalla persona soprattutto per quello che riguarda il dolore o il distress. Molte risposte soggettive possono essere influenzate dall'esperienza passata, dalle personali aspettative e dalla decisione su quale dato segnalare (bayesian response bias) o da altri fattori tra cui quello di compiacere lo sperimentatore (response bias). Nell'insieme, l'effetto del placebo sulla risposta ai sintomi della malattia può fortemente influenzare l'**assunzione di decisioni**, un processo mentale complesso, coinvolto nella costruzione delle esperienze soggettive e che può avere un forte impatto sulla salute. Infatti, influenzati

da queste esperienze possiamo decidere quello che berremo o che mangeremo, oppure quanto esercizio fisico fare, se essere aderenti a un regime terapeutico e così via, influenzando così la nostra salute futura.

Neuroimaging dell'effetto placebo

Le prove di imaging (risonanza magnetica funzionale - fMRI, tomografia a emissione di positroni - PET, magnetoencefalografia - MEG e l'EEG) portano alcuni importanti contributi alla comprensione dei diversi effetti placebo: a) offrono una misura diretta e obiettiva del processo; b) informano sui meccanismi biologici alla base dell'effetto del contesto; c) aiutano a identificare i fattori che differenziano i vari gradi di risposta al placebo. Le misurazioni soggettive della risposta al dolore sono state affiancate a rilevazioni obiettive che hanno messo in risalto l'attività di alcune specifiche regioni cerebrali come la corteccia anteriore dorsale del cingolo, il talamo e la parte anteriore dell'insula. Tuttavia il dolore è una complessa esperienza sensoriale che coinvolge, oltre le vie sensitive, anche aree cognitive (corteccia prefrontale), aree preposte alle emozioni (amigdala) e alcune aree delle funzioni esecutive, attraverso una ricca rete sia ascendente che discendente, controllata da neurotrasmettitori come la dopamina, la serotonina, la colecistochinina, la noradrenalina, la neurochinina 1, il sistema della ositocina e degli oppioidi. Tutta questa complessa rete è coinvolta

nella risposta al placebo. Gli oppioidi endogeni della sostanza grigia periacqueductale sono in grado di inibire direttamente la trasmissione ascendente del dolore nocicettivo, trasmesso dalle corna posteriori del midollo spinale e di attivare i circuiti del controllo del dolore, che discendono dal mesencefalo attraverso il midollo allungato ventromediale rostrale fino alle corna dorsali del midollo spinale. La analgesia da placebo è bloccata dalla somministrazione del naloxone, un antagonista oppioide puro. I circuiti cerebrali coinvolti nella modulazione del dolore e dell'analgesia sono molteplici e integrati tra loro. Ad esempio, la colecistochina antagonizza l'effetto degli oppioidi e facilita la trasmissione del dolore con la mediazione dell'ansia mentre il sistema della sostanza grigia periacqueductale è coinvolto, oltre alla processazione del dolore, anche in alcuni comportamenti legati alla motivazione ed è attivo durante la risposta alle emozioni. Il trattamento placebo può influire anche sulla risposta periferica spinale allo stimolo doloroso così come una suggestione nocebo aumenta il dolore, evidenziato tramite un incremento della risposta fMRI spinale. Nell'amigdala la risposta placebo al dolore si evidenzia con un aumento della risposta agli oppioidi ed è influenzata dallo stato motivazionale del soggetto. Altri modelli di risposta dell'amigdala prevedono il coinvolgimento del corpo ventrale dello striato attraverso la mediazione della dopamina. Questa peculiare modalità di risposta allo stimolo doloroso predice anche la disponibilità dell'individuo a rispondere in modo significativo alla somministrazione di un placebo. Questa caratteristica è alla base delle differenze interindividuali alla risposta al placebo. Gli studi di neuroimaging hanno sottolineato che, per il realizzarsi dell'effetto placebo, si attivano le aree sottocorticali e i lobi frontali coinvolti nei sistemi motivazionali, in particolare nei processi di valutazione, delle emozioni e dell'aspettativa ma anche in altre condizioni cliniche, oltre al dolore, come la depressione, il morbo di Parkinson, l'ansia e l'elaborazione di alcune emozioni. Nel Parkinson, ad esempio, i segnali di apprendimento e di ricompensa attivano il corpo striato e la zona ventromediale della corteccia prefrontale, migliorando la sintomatologia motoria e l'attività della dopamina nel corpo striato. Una regione adiacente all'area ventromediale della corteccia prefrontale, la porzione subgenuale della corteccia cingolata ha mostrato una riduzione del metabolismo del glucosio indotta dal trattamento con placebo nei soggetti con depressione. Si pensa che questa regione sia un centro critico per questo disturbo dell'umore, e la sua stimolazione ha mostrato risultati molto incoraggianti per la cura della depressione resistente al trattamento. Questi primi studi forniscono collegamenti promettenti tra gli effetti del trattamento con placebo sulla corteccia prefrontale mediale e del corpo striato nel miglioramento di queste psicopatologie.

Nuove frontiere nella ricerca sul placebo

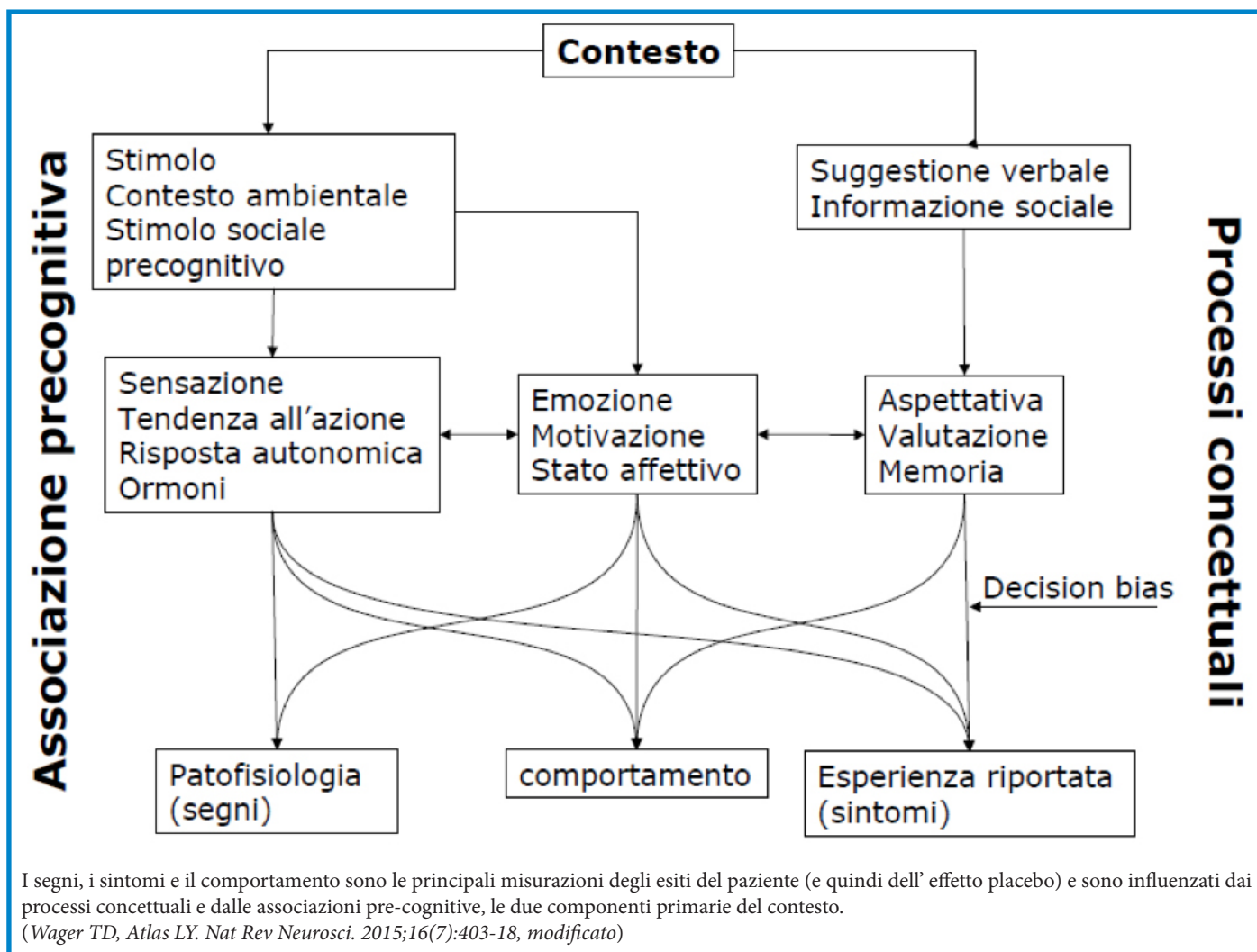
Gli studi sul placebo si diversificano nella valutazione delle patologie, degli esiti e nel coinvolgimento di diversi meccanismi neuro-psicologici. Ci sono quindi molti e differenti tipi di effetti placebo, che agiscono utilizzando diverse vie come le associazioni precognitive, i processi concettuali, le aspettative, gli stati motivazionali e quelli affettivi. I quesiti che i ricercatori devono affrontare sono molteplici: a) quali meccanismi sono coinvolti per i differenti esiti, b) come agiscono i processi concettuali e di apprendimento alla base della risposta al placebo, c) quali meccanismi, oltre l'apprendimento, possono rinforzare l'effetto placebo. Il paradigma di laboratorio per lo studio del placebo è dato da: 1°) la presentazione dello stimolo associato a un esito positivo attraverso il processo

del condizionamento; 2°) la suggestione verbale che permette di indurre un'aspettativa di miglioramento (o peggioramento); 3°) l'atto di offrire il placebo in un contesto che include stimoli associativi (ad es, un setting ospedaliero), informazioni interpersonali (ad es, sapere che il trattamento è eseguito da una persona esperta). Queste condizioni possono stimolare dei processi cerebrali di rilevante significato terapeutico (Figura 2). I processi pre-cognitivi sono indipendenti dalle credenze o aspettative del paziente, mentre i processi concettuali dipendono dal pensiero, dalla memoria e dalle aspettative. Uno stesso meccanismo cerebrale attivato dal placebo può agire su più esiti in diverse patologie, come testimoniato da alcune recenti prove sperimentali. Un'altra frontiera della ricerca è rivolta alla comprensione dei meccanismi placebo, comprese le associazioni di pensieri precognitivi, pensieri concettuali e stati emotivi, che sono necessari per sollecitare cambiamenti nei processi cerebrali rilevanti per la salute e la malattia. Quasi tutti gli studi che hanno prodotto convincenti riduzioni del dolore indotte dal placebo attraverso i circuiti cerebrali e i circuiti di modulazione delle emozioni hanno utilizzato la procedura della risposta condizionata, che coinvolge sia la creazione di aspettative attraverso suggestioni verbali, che un rafforzamento di tali aspettative attraverso il condizionamento classico. In realtà è possibile che la neuromodulazione indotta dal placebo si costruisca sia attraverso le credenze e le aspettative, che attraverso specifiche associazioni, tramite il meccanismo del rinforzo. Associazioni precognitive e processi concettuali, ossia condizionamento e aspettativa, possono agire in modo combinato per creare l'effetto placebo. I processi concettuali possono interagire con le esperienze nella pratica del rinforzo, guidando le attribuzioni, credenze sulla natura degli eventi che riducono il dolore, oppure per altri risultati terapeutici. Per esempio, se prendiamo una pillola per alleviare il mal di testa e un'ora dopo il mal di testa scompare, dobbiamo decidere se attribuire il sollievo alla pillola o al corso naturale degli eventi. Attribuzioni come questa probabilmente guidano ciò che apprendiamo dalle nostre esperienze. Un'altro quesito da affrontare è l'effetto di **autorinforzo** che la risposta placebo può assumere nel tempo. Se i benefici di cui si ha esperienza sono attribuiti a un trattamento e sono associati a convinzioni precedenti, ad esempio per un dolore di lieve entità, ma non a un'esperienza successiva, quando il dolore sarà elevato, il soggetto scarterà le esperienze che non si allineano all'apprendimento pregresso e quindi la fede nel placebo persisterà. In un'altra condizione, se i trattamenti placebo hanno effetti ben radicati sui processi sensoriali che danno luogo a sintomi (per esempio, risposte spinali a eventi dolorosi), la fede nel placebo non sarà disconfermata, perché lo stimolo doloroso ascendente sarà diminuito. Queste condizioni consentono all'effetto placebo di diventare una sorta di profezia che si auto-avvera. Peraltro ancora non sono ancora noti gli intimi meccanismi che sottostanno al potere di questa "fede" nel creare nella persona cambiamenti positivi a lungo termine.

Commento

Lo studio del placebo e dell'effetto placebo ci mette di fronte a inaspettate questioni. Il ricercatore clinico pensa all'effetto placebo come a un prodotto collaterale di una cura; un effetto che si deve accantonare per valutare la reale efficacia del preparato che sta somministrando. Il neuroscienziato riconosce nell'effetto placebo un complesso meccanismo d'interazione tra mente, cervello e corpo, una preziosa porta di accesso per studiare alcune com-

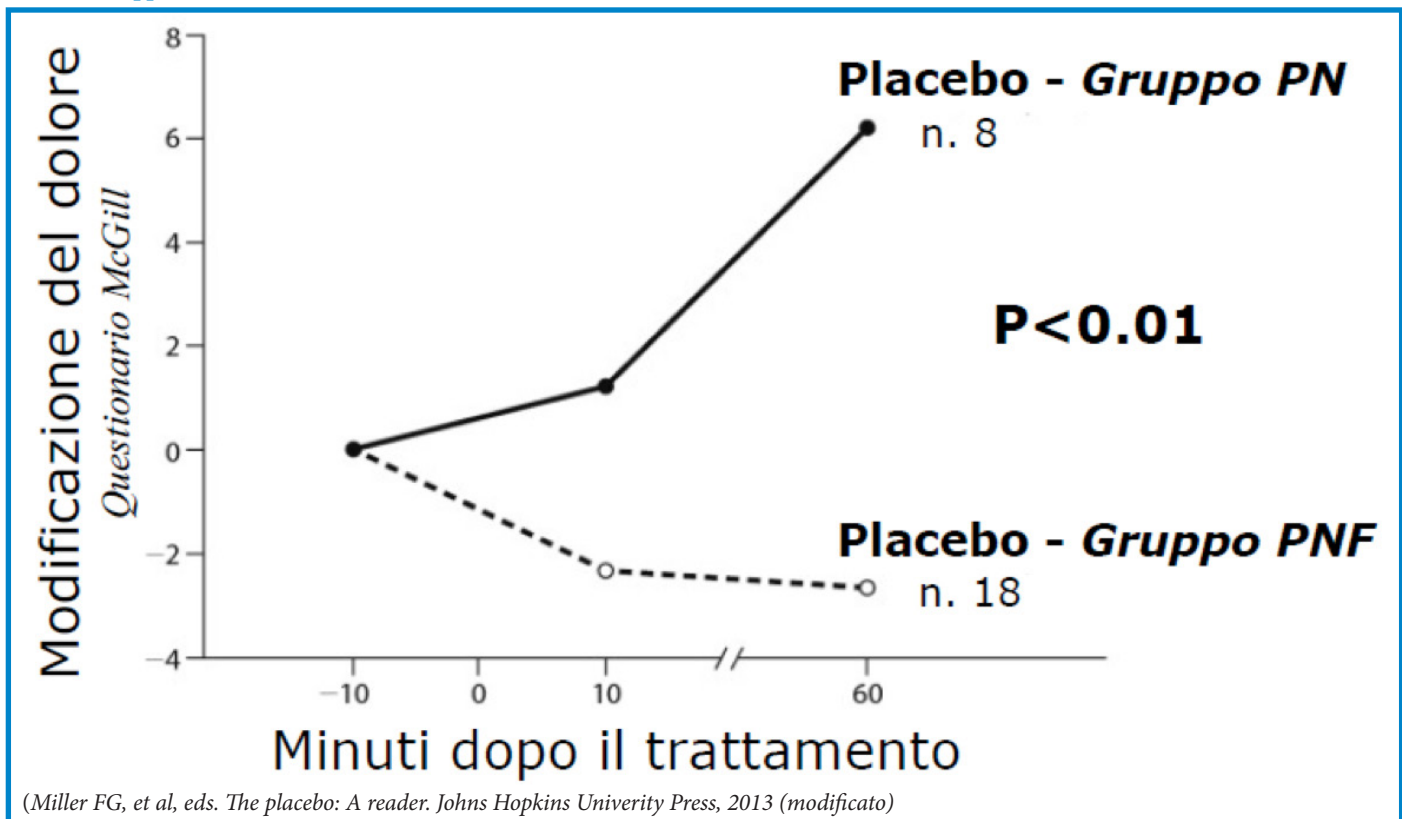
Figura 2. L'associazione precognitiva e i processi concettuali



ponenti della biologia umana altrimenti difficili da indagare. Per il clinico, e soprattutto per il paziente, l'effetto placebo è quella componente psicologica (l'unione di mente-corpo-cervello), che è sostenuta dal rituale dell'atto terapeutico, momento irrinunciabile del processo del *prendersi cura* di una persona. Per comprendere il **potere della parola** all'interno di una risposta placebo, quelle parole magiche che abbiamo ricordato nell'esergo, segnaliamo un esperimento effettuato ormai oltre trent'anni fa. In uno studio in doppio cieco su 60 soggetti, dopo l'estrazione programmata del terzo molare, veniva somministrato un questionario standardizzato sul dolore 10' prima e 60' dopo l'iniezione endovenosa di: placebo o fentanyl (oppioide di sintesi) o naloxone (antagonista oppioide). Il sanitario informava che l'iniezione avrebbe potuto ridurre o aumentare o non avere effetto sul dolore post-estrazione. Nella prima settimana del trial, tuttavia, i ricercatori diedero al personale sanitario l'informazione che, per un disguido tecnico, la scelta sarebbe avvenuta (sempre in cieco) tra naloxone e placebo in quanto il fentanyl non era disponibile, mentre la settimana successiva i sanitari furono informati della presenza anche del fentanyl. Quindi, all'insaputa dei sanitari vennero creati due gruppi: a) gruppo placebo-naloxone (PN); b) gruppo placebo-naloxone-fentanyl (PNF). Gli effetti del trattamento con placebo nei due gruppi è descritta nel grafico in **Figura 3**. La risposta al dolore sostenuta dalla sostanza inerte (per tutti era la soluzione fisiologica) è sta-

ta radicalmente differente nei due gruppi dove l'unica differenza era l'informazione posseduta dai sanitari. Questi, senza rendersene conto influenzarono i pazienti informandoli della probabilità di non ricevere un efficace antidolorifico (gruppo PN) oppure, nel gruppo dove era presente anche il fentanyl (gruppo PNF), di poter ricevere un antidolorifico molto efficace¹. Probabilmente fino a un recente passato la storia della medicina è stata la storia dell'effetto placebo contando, inconsapevolmente, sull'effetto dell'aspettativa del paziente. E questo pare abbia funzionato per migliaia di anni o almeno fino a quando la moderna scienza ha misurato il reale effetto biochimico dei vari trattamenti. Recente è l'acquisizione che lo studio dell'effetto placebo non è importante solo per la misurazione degli effetti clinici di un farmaco o di una procedura terapeutica, ma è anche una via di accesso allo studio di alcune funzioni del pensiero come l'assunzione di decisioni, le credenze, l'aspettativa, la ricompensa. Il breve riassunto di questa review rileva che non esiste un solo effetto placebo, ma che i meccanismi della risposta al placebo sono molti e intervengono su esiti ben differenti, utilizzando specifici substrati neurali. Questa osservazione è di particolare importanza nella lettura di una revisione sistematica dell'effetto placebo a cura della Cochrane Collaboration² che, dalla raccolta di oltre 200 studi su 60 differenti condizioni cliniche ha rilevato effetti clinici poco rilevanti, senza tuttavia tenere conto dell'estrema eterogeneità dei disturbi e dei meccanismi di azione della risposta

Figura 3. Gli effetti delle informazioni del medico sulla risposta dei pazienti alla somministrazione di una sostanza inerte in uno studio in doppio cieco



placebo³. Una ulteriore riflessione è sull'etica dell'utilizzo del placebo come strumento nella sperimentazione sui farmaci e l'utilizzo dell'effetto placebo in clinica. Quest'ultimo aspetto, poco affrontato nella formazione medica è invece molto rilevante, se si pensa alla pratica di prescrivere un farmaco per un disturbo, pur nella consapevolezza della sua inefficacia (si pensi alla prescrizione di un antibiotico per una infezione virale, ad esempio), con il solo scopo di tranquillizzare il paziente. Inoltre ancor oggi, tra i professionisti clinici c'è confusione nell'interpretazione da dare al placebo e al suo effetto: la presenza di efficacia alla somministrazione di un placebo indica per alcuni che i sintomi non sono reali, oppure non sono espressione di una malattia organica, con la conseguenza che i pazienti migliorati dopo un trattamento placebo possono essere giudicati come finti malati. In realtà noi sappiamo che, anche se la compressa è *inerte*, "prendere la compressa" *non è inerte*. Questo atto acquista un significato, legato a quel complesso contesto ricco di simboli che da sempre circonda la natura umana. Ed è all'interno di un **rituale medico**, così come per il rituale dello sciamano, che si esprime l'effetto del placebo, definito dall'antropologia una **risposta al significato**⁴, ossia all'insieme degli effetti psicologici e fisiologici del significato nell'ambito della terapia.

"Se tu vieni, per esempio, alle quattro del pomeriggio, alle tre io comincerò ad essere felice. Più si avvicinerà l'ora, più aumenterà la mia felicità. Alle quattro, in punto, io mi agiterò e mi inquieterò; scoprirò il prezzo della felicità! Ma se tu vieni, non si sa quando, io non saprò mai a che ora prepararmi il cuore... Ci vogliono i riti."

Antoine de Saint-Exupéry. Il piccolo principe

1. Gracely RH, Dubner R, Deeter WR, Wolskee PJ. Clinicians' expectations influence placebo analgesia. *Lancet*. 1985;1(8419):43

2. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (1):CD003974

3. Benedetti F. *Placebo effects*. Oxford University Press, New York, USA 2014

4. Moerman DE. *Meaning, Medicine, and the placebo Effect*. Cambridge University Press, Cambridge, UK 2002

Per corrispondenza
costpan@tin.it

Glossario

Risposta condizionata: il processo di associazione di uno stimolo neutro a un esito, significativo dal punto di vista biologico, attraverso il quale gli stimoli neutri possono iniziare a indurre una risposta anticipatoria, che è associata all' esito stesso.

Aspettativa: una credenza consapevole sul futuro verificarsi di un evento. L'aspettativa è una sottoclasse dei processi predittivi, i quali possono essere consapevoli o inconsapevoli.

Emozioni: reazioni coordinate a eventi biologicamente riconosciuti come rilevanti (come le minacce e opportunità), che coinvolgono cambiamenti nei diversi sistemi del corpo.

Processi concettuali: processi che dipendono da una interpretazione del contesto e la relazione di questo con le informazioni ricevute, tra cui stimoli enterocettivi a partenza dal corpo e che possono essere modificati in risposta a informazioni presentate verbalmente o tramite simboli.

Associazioni pre-cognitive: collegamenti tra eventi e/o oggetti che esistono al di fuori della consapevolezza cosciente. Questi collegamenti sono generalmente creati attraverso procedure condizionate o associazioni innate.

Attribuzioni (deduzione di causalità): il processo di assegnazione di un effetto osservato (per esempio un sintomo) a una causa sottostante o a un meccanismo.

(Wager TD, Atlas LY. Nat Rev Neurosci. 2015;16(7):403-18, modificato)