

# Il placebo, 23 anni dopo

FRANCO PANIZON<sup>1</sup>, MASSIMO FONTANA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Professore Emerito, Dipartimento di Scienze della Riproduzione e dello Sviluppo, Università di Trieste

<sup>2</sup>Struttura Complessa di Pediatria, Ospedale dei Bambini "V. Buzzi", Milano

23 anni fa "Medico e Bambino" ha pubblicato un lavoro dal titolo "Il placebo", che in qualche modo apriva la strada alla comprensione della psicanalitica e all'interesse per le neuroscienze. Se la domanda è "cosa è cambiato", la risposta è "molte cose".

La pubblicazione di questo contributo rientra in un piano editoriale di riletture di argomenti affrontati dalla Rivista in un passato abbastanza lontano.

Questa rilettura sul placebo, in realtà, è avvenuta, nei fatti, nel corso di un "evento", la ventesima edizione di "Confronti in Pediatria", da parte dei due relatori, che sono poi gli Autori di questo contributo, uno dei quali è anche l'Autore di quel vecchio articolo<sup>1</sup>.

La domanda centrale sottesa all'idea della rilettura, di questo come di ogni altro argomento, è: cosa è cambiato da allora?

L'articolo sul placebo<sup>1</sup> era, per allora e per il suo Autore, quasi una novità. Certo, le sperimentazioni "contro placebo" si facevano già allora, anzi era già obbligatorio utilizzarlo; ma, nella realtà delle cose, si pensava piuttosto che l'utilizzo del placebo (e la cecità dei ricercatori) fossero più importanti per evitare un auto-convincimento ingannevole di efficacia dello sperimentatore (o della coppia medico-paziente), che non per cancellare un VERO effetto d'aiuto di questo ipotizzato "sostegno psicologico". Non si era realmente convinti (malgrado sull'effetto placebo si fosse basata così grande parte della medicina non chirurgica dell'800) che questo effetto fosse qualcosa di AUTENTICO: che la mente avesse davve-

## PLACEBO

(Medico e Bambino 2008;27:571-577)

### Key words

Placebo, Nocebo, Pain, Disease, Drug

### Summary

The meaning itself of the word placebo has changed in time: from "drug prescribed to relieve the mind rather than because of its actual effect on the disease" to "improvement observed after the simulated treatment" or to "there is not only one placebo effect but there are many". However, the "measurable" placebo effect remains a debatable and modest phenomenon. A systematic research of the trials in which patients were administered "placebo" or "no treatment" shows a doubtful result, which is very variable in the different contexts and in the different diseases and which has certain significance only for the effect on pain. Anyhow, the studies of functional neuroimaging show that something happens in the patients treated with placebo. The most consistent observations are those collected on pain, depression and Parkinson's disease; especially the latter ones highlight protracted clinical effect, accompanied by repeated biological effects at least on two different systems (mesolimbic and striated). The observations on pain underline the activation of the antinociceptive system; it is a "natural" activation reinforced by placebo. The efficacy, repeatedly proven, of breastfeeding or of the administration of sugar to the newborn or suckling child who undergoes a painful procedure is to be referred to this effect. As placebo effect exists, also nocebo effect does; it is due to the wait of a frightening event (undesired effect of a drug). More generally it is possible to say that the context (stress, or vice-versa emotional support), not necessarily mediated by the physician, has significant effects in the evolution of the disease, both in acute phases (major morbidity under stress) and in the chronic diseases (accomplishment and efficacy of the locus of control).

ro un suo potere, negativo o positivo.

E quel lavoro era stato una rivalutazione, e in più una scoperta tra l'ideologico, l'entusiasta e l'ingenuo di questo "potere della mente" da cui è nata poi tutta la teorizzazione sulla patologia psicosomatica, chiamata in seguito neuro-psico-immuno-endocrino-pato-

logia. Un capitolo molto interessante, certo, ma anche dotato di una sua interna debolezza, e da prendere *cum juicio*. Ma soprattutto è un capitolo in cui l'accumularsi delle conoscenze ha aperto una sequenza di "scatole cinesi" in cui ogni risposta ha generato altre domande.

Queste brevi note non vogliono quindi avere alcuna pretesa di completezza né, men che meno, essere una "revisione sistematica" della letteratura, ma vogliono solo fornire alcuni spunti che il lettore interessato potrà utilizzare per riflettere, approfondire, magari cercare risposte e generare altre domande...

Questa rilettura comincerà con un contributo che mette in forse, se non l'esistenza, la forza operante del placebo.

### MA "FUNZIONA" DAVVERO IL PLACEBO?

Nel 2001 il *New England Journal of Medicine* ha pubblicato un'ampia revisione della letteratura<sup>2</sup> (Box 1), i cui risultati, pur con le importanti limitazioni ben riconosciute nel lavoro stesso, sono piuttosto modesti circa l'esistenza di un vero "effetto placebo", portando gli Autori a concludere che "non vi è giustificazione all'uso di un placebo fuori dal contesto di uno studio clinico controllato", con ciò suggerendo implicitamente che le variazioni di outcome osservate nei "gruppi placebo" dei

diversi studi non sono altro che le fisiologiche ("casuali") variazioni di tutto ciò che è biologico.

Tuttavia, proprio la grande variabilità osservata in questa revisione suggerisce che, in casi selezionati, l'effetto placebo può esistere davvero. Così, ad esempio, una metanalisi di 40 studi sulla colite ulcerosa mostra che il tasso di remissione osservato con placebo (complessivamente del 13%) può essere molto diverso in diversi contesti (Box 2)<sup>3</sup>.

### LE DEFINIZIONI DEL PLACEBO

Che qualcosa, o molto, sia cambiato, lo dicono anche le definizioni, che allora erano state riportate nel testo, e che oggi troviamo improntate a uno spirito almeno un poco diverso. Biologico, appunto.

Allora il placebo era "una medicina prescritta più per dare un sollievo alla mente che per il suo reale effetto sulla malattia" (*Webster's New Collegiate Dictionary*), o "una sostanza inattiva", usata in studi controllati per determinare l'efficacia di un farmaco (*Dorland Illustrated Medical Dictionary*).

Oggi troviamo scritto che "l'effetto placebo consiste in un miglioramento osservato dopo un trattamento simulato in cui il soggetto, senza averne conoscenza, è esposto solo al contesto psico-sociale che gira attorno al trattamento, senza ricevere l'effetto strettamente farmacodinamico di una medicazione"<sup>4</sup>; e anche che "non c'è un solo effetto placebo, ma ce ne sono diversi, specifici, con alla base differenti meccanismi"<sup>5</sup>.

Forse sono solo sfumature, ma si passa dall'idea di una specie di convenzione di incapace, attraverso meccanismi aspecifici di suggestione (e d'inganno), alla ricerca e alla dimostrazione di un effetto biologico conoscibile, ripetibile, e specifico per diverse indicazioni.

### PLACEBO E DOLORE

Il dolore è da sempre l'oggetto preferito della sperimentazione con placebo e, come abbiamo visto, il meglio documentato nella pratica corrente.

Risale al 1978 la prima dimostrazione di una base molecolare neurogena, il sistema delle endorfine, o degli oppioidi endogeni, per l'effetto placebo sul dolore, effetto che è totalmente inibito dal naloxone, il classico neutralizzatore, appunto, del sistema endorfino<sup>6,7</sup>. Quest'ultimo produce, di regola, una risposta anti-nocicettiva "naturale", pressoché riflessa, allo stimolo doloroso, con liberazione di oppioidi a livello del giro cingolato anteriore, della corteccia prefrontale, dell'insula, dell'amigdala, del talamo e specialmente del nucleo accumbens (che sono le stesse sedi in cui, spontaneamente, il dolore si esprime e dove per converso il sistema anti-nocicettivo "naturale" si attiva durante ogni evento doloroso)<sup>5,8</sup>.

Se, mentre lo stimolo doloroso perdura, si somministra una placebo-analgesia, questa liberazione di oppioidi si rinforza in alcune aree più ristrette: la parte più rostrale della corteccia cingolata, sede della componente cognitiva del dolore, la corteccia prefrontale dorso-laterale e l'insula anteriore, l'area del "rifiuto", della "avver-

#### Box 1 - IL PLACEBO È INEFFICACE?

- Ricerca sistematica nella letteratura dei trial in cui i pazienti erano assegnati random a ricevere un placebo oppure nessun trattamento (per lo più vi era anche un terzo gruppo che riceveva il trattamento attivo)<sup>2</sup>.
- Vengono estratti 114 trial pubblicati tra il 1946 e il 1998, comprendenti oltre 8000 pazienti con 40 diverse patologie: dall'ipertensione all'ipercolesterolemia, all'asma, al tabagismo, all'encopresi ecc.
- In 32 trial la variabile principale di outcome è binaria (ad esempio migliorato/ non migliorato) e in 82 è continua; in 76 trial la rilevazione è soggettiva e in 38 è obiettiva.
- Sugli outcome binari il placebo non ha un effetto significativamente superiore rispetto al "nessun trattamento"; peraltro vi è una grande variabilità fra i risultati dei trial relativi a diverse patologie e anche fra trial relativi alla stessa patologia, variabilità che è anche superiore a quella attesa semplicemente in base al caso.
- Tra i trial con outcome di tipo continuo vi è un effetto globale statisticamente significativo quando la rilevazione è soggettiva; infatti, qui si osserva un "miglioramento" della media della variabile corrispondente a oltre un terzo (36%) della relativa deviazione standard. Questo effetto è quasi tutto dovuto ai trial sul dolore (27 studi, per oltre 1600 pazienti) e, volendolo esprimere in termini clinici, corrisponde a una riduzione media del dolore di 6,5 mm su una scala analogico-visiva di 100 mm; per contro, non vi è un effetto significativo laddove l'outcome è valutato con metodi obiettivi.
- Complessivamente, non sembra che vi siano significative differenze tra i diversi tipi di placebo (farmacologico, fisico, psicologico).

## Box 2 - PLACEBO E COLITE ULCEROSA

- Ricerca sistematica di trial controllati con placebo<sup>3</sup>.
- 40 lavori soddisfano i criteri di inclusione; 27 riportano il tasso di remissione con placebo.
- Complessivamente questo è del 13% (IC 95%: 9-18; range = 0-40).
- Tra i fattori che influenzano significativamente questa variabilità vi è la stessa definizione di remissione:
  - 12 lavori utilizzano l'*Ulcerative Colitis Disease Activity Index* (UCDAI): tra i 6 che definiscono "remissione" un UCDAI  $\leq 3$  il tasso di remissione è del 17%, mentre è solo del 5% quando è richiesto il raggiungimento di un UCDAI di zero;
  - tra i 14 trial che "si accontentano" di una remissione endoscopica, il tasso ottenuto con placebo è del 18%, mentre è solo dell'8% negli 8 studi che richiedono anche una remissione istologica.
- Durata del follow-up, numero di visite previste, e durata della malattia, si associano tutti a una maggiore probabilità di remissione con placebo. Secondo gli Autori questo suggerisce che la probabilità di remissione "spontanea" aumenta con il passare del tempo, ma forse anche che il solo fatto di partecipare a uno studio (quindi di essere oggetto di più controlli e attenzioni) può avere un effetto positivo sulla malattia.
- Geografia: considerando complessivamente tutti i 27 trial, in quelli condotti in Europa il placebo si associa a un tasso di remissione quasi triplo di quello osservato negli studi svolti in USA (OR = 2,9; IC 95%: 1,5-5,4; p = 0,001). In realtà, non viene discusso se questo rappresenti una vera differenza tra pazienti oppure se non rifletta un diverso disegno degli studi.

sione" (sedi nelle quali si registra contemporaneamente una minore "attività dolorosa"), ancora il nucleo accumbens. Quest'ultima è la sede in cui la liberazione è massima nei migliori *responder*, caratterizzandoli così dal punto di vista moleculo-temperamentale, se così si può dire<sup>9</sup>. Questi stessi fenomeni si verificano nell'anestesia da agopuntura.

Ma, assieme a questo effetto di analgesia "generalizzata", centrale, si riconosce al placebo anche la capacità di una analgesia topica, sia pure sempre a partenza e a modulazione "superiore". A titolo di esempio, si veda come un effetto placebo "topico" possa essere modulato dall'aspettativa e dal condizionamento del soggetto (Box 3)<sup>10</sup>.

### SPECIFICITÀ D'AZIONE E COMPLESSITÀ DELLA RISPOSTA. PLACEBO E NEUROLOGIA (MALATTIA DI PARKINSON)

Non sorprenderà che almeno una parte dei meccanismi del placebo sia mediata da uno (o più) dei sistemi di modulazione delle attività "superiori"

della corteccia, quelli delle amine biogene, in particolare del sistema dopaminergico (Figura). La malattia che più ha consentito di capire la specificità di questi effetti è quella che deriva, appunto, da un difetto di produzione della dopamina, una malattia non pediatrica, la malattia di Parkinson (*Parkinson Disease*, PD)<sup>11,12</sup>. Malgrado si tratti di una malattia non pediatrica, non possiamo rinunciare a parlarne. Si tratta infatti di un disturbo francamente organico (a differenza degli altri che esamineremo) e le evidenze sull'effetto del placebo sono troppo forti per non prenderle in considerazione.

Quello che più importa, nella valutazione di questi effetti, è rendersi conto del fatto che la "via del placebo" è diversa e specifica nelle differenti condizioni morbose.

Il miglioramento indotto dal placebo riguarda sia il sistema nigro-striato e il conseguente disturbo motorio (recupero medio del 50% della funzionalità della durata di almeno sei mesi, in almeno il 20% dei pazienti; aumento del *release* della dopamina > 200%) sia il sistema mesolimbico, che controlla la dinamica motivazione/soddisfazione e che coinvolge la parte ventrale dello striato e l'area limbica, inclusi l'amigdala, il nucleo accumbens, il talamo e l'ipotalamo (il 100% dei pazienti ha un van-

taggio clinico e un aumento della ricezione di dopamina).

### PLACEBO E PSICOPATOLOGIA: DEPRESSIONE

Se per il Parkinson il mediatore interessato è la dopamina, per la depressione il ruolo principale spetta probabilmente alla serotonina (Figura).

In alcuni casi di depressione, specie nella depressione giovanile e più per i triciclici che per gli inibitori del re-uptake della serotonina, il placebo mostra di avere lo stesso identico effetto del farmaco attivo: una metanalisi su 19 trial ha dimostrato che almeno il 75% dell'effetto del farmaco sarebbe un effetto placebo<sup>5,13-16</sup>. L'insieme di questi studi è forse più debole rispetto a quelli sul Parkinson e sul dolore; e su questo gioca anche la collocazione più elusiva del disturbo in questione.

Resta che la depressione "vera" ha un suo substrato organico/funzionale dimostrabile e che su questo substrato i farmaci, ma anche il placebo, hanno un'efficacia "visibile" (aumento del consumo di glucosio nelle aree prefrontali, parietali e del cingolo posteriore, diminuzione nel cingolo subgenieno)<sup>5,6,17</sup>, con qualche differenza, peraltro, tra effetto del farmaco (che agisce anche sull'ippocampo, sull'insula, sul caudato e sul tronco encefalico) e del placebo (che non agisce su queste ultime strutture).

### NON UN EFFETTO PLACEBO, DUNQUE, MA MOLTI

Dunque, le vie del placebo sono diverse nelle diverse malattie/bisogni, con placebo diversi, nelle diverse situazioni, nelle diverse persone; più negli "ingenui" e "fiduciosi", e "obbedienti", che nei "bisognosi di farmaci". Tutti i placebo però hanno in comune una "attesa" che è mediata dal rilascio di dopamina in area prefrontale e limbica e che rappresenta l'elemento "permissivo" del tempo "efficace": l'attivazione dello striato dorsale per la DP, il rilascio degli oppioidi endogeni per l'analgesia, la riattivazione del metabolismo cellulare nelle aree "deprese"<sup>18-20</sup>.

L'effetto non è eguale per tutti e in tutti i casi: e l'attivazione di una sede privilegiata per questo "tempo efficace" (il putamen per la DP, e il cingolo rostrale, l'insula e specialmente la risposta sul nucleo accumbens per il do-

### Box 3 - PLACEBO TOPICO E DOLORE

- 48 adulti con dermatite atopica (DA, patologia scelta perché i pazienti affetti sono abituati ad "aver fiducia" nell'effetto delle pomate) e 48 controlli sani<sup>10</sup>.
- A tutti viene somministrato uno stimolo elettrico doloroso sul polpastrello, e viene chiesto di valutare il dolore su una scala da 1 a 8 - a tutti viene pure detto che stanno partecipando a uno studio che valuta una nuova pomata anestetica contro un placebo; in realtà, a tutti viene invece applicata la stessa pomata inerte, dando però a metà dei soggetti (selezionati random) una informazione diversa dall'altra metà.
- In entrambi i gruppi, metà dei soggetti (sempre selezionati random) vengono "condizionati" a loro insaputa, fornendo loro uno stimolo dimezzato dopo aver applicato la pomata e prima di un successivo stimolo di intensità normale. Lo scopo è di verificare se il soggetto che ha sentito meno dolore dopo l'applicazione della pomata (in realtà perché ha ricevuto uno stimolo dimezzato), riferirà meno dolore anche dopo uno stimolo normale.
- Pazienti e controlli vengono quindi a essere divisi (in modo randomizzato) in quattro sottogruppi:
  - 1) "è una pomata anestetica" (aspettativa positiva) + condizionamento;
  - 2) "è una pomata anestetica" (aspettativa positiva) senza condizionamento;
  - 3) "è una pomata neutra" (aspettativa neutrale) + condizionamento;
  - 4) "è una pomata neutra" (aspettativa neutrale) senza condizionamento.
- Viene osservato un significativo effetto placebo (viene riferito meno dolore) nei soggetti con aspettativa positiva - questo effetto è ancora maggiore tra i pazienti con DA rispetto ai sani.
- L'effetto del condizionamento di per sé non raggiunge una significatività statistica, che è però raggiunta dalla sua interazione con la fase dello studio; questo suggerisce che, se in presenza di un'aspettativa positiva il paziente sente davvero meno dolore (stimolo dimezzato), questo effetto tende a mantenersi più a lungo, anche quando lo stimolo doloroso è normale.

lore) caratterizza i buoni reattori dai cattivi reattori<sup>5</sup>.

### PLACEBO-NOCEBO

Se esiste un effetto placebo, legato all'attesa del bene, deve esistere un effetto nocebo, legato al timore del male (anche se il primo è funzionale alla vita e il secondo disfunzionale). In effetti esiste, descritto negli anni '60, anche se più oscuro e confuso; a cominciare dalla "morte voodoo", la morte magica, la maledizione minacciata, temuta, annunciata, verificata; e a finire con gli effetti avversi del placebo, vomito, mal di pancia, esantemi, che si verificano spesso con eguale frequenza (un quarto circa dei casi, come accade per l'effetto "buono" nel gruppo che riceve il farmaco e nel gruppo che riceve il placebo)<sup>21</sup>.

Anche l'effetto nocebo, come si comprende, e forse più dell'effetto placebo, dipende in larga misura dal contesto, dalla cultura diffusa, e può dar

luogo a patologia sociale, isteria collettiva, sindrome di Münchhausen di intere scolaresche, malesseri di quartiere da elettrosmog, patologia militare da uranio impoverito<sup>22</sup>.

L'esempio tipico dell'effetto nocebo è dato dal vomito epidemico che ha colpito una corsia in cui era stata fatta girare la voce che l'acqua somministrata conteneva per errore un farmaco emetizzante; ma in letteratura si possono trovare un'infinità di riferimenti che dimostrano come l'attesa (il timore) di un evento specifico suggerito come possibile dal curante: il mal di pancia per un farmaco qualsiasi, la broncocostrizione per un aerosol innocente o addirittura bronco-dilatante, la contrazione muscolare per un mio-rilassante, la cefalea - in due terzi dei volontari - manifestata dopo falsa esposizione a corrente elettrica a cui era stato attribuito un potere cefalalgico, la comparsa di manifestazioni cliniche per lo più banali, ma dello stesso tipo e intensità, alle prove di scatenamento per allergeni alimentari

(24% nei soggetti-nocebo, 27% nei soggetti-allergene)<sup>21,22</sup>.

Ma se questi fenomeni suggestivi ci dicono forse poco (in realtà qui è proprio di suggestione che si tratta), ci dice invece molto, su questo tema, forse un poco allargato, l'epidemiologia concernente il rapporto tra malessere esistenziale e patologia "dura" (p.e. mortalità per tumore tra i vedovi, oppure rapporto tra durata di vita e soddisfazione sul lavoro); o tra stato di salute fisica e stress; e specialmente ci parla un lavoro "storico", sperimentale, su volontari inoculati con virus respiratori, che mostra il potente impatto dello stress sull'atteccimento e le manifestazioni cliniche indotte da questi ultimi<sup>23</sup>. L'effetto nocebo esiste, ed è quasi certamente più potente e più "biologico" dell'effetto placebo.

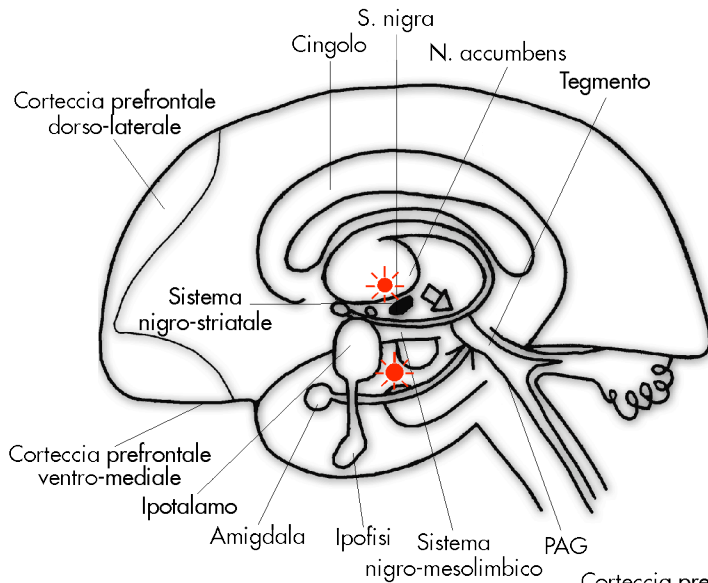
### ATTESA E PREDISPOSIZIONE CARATTERIALE PER IL NOCEBO

La componente temperamentale è maggiore e diversa per l'effetto nocebo rispetto all'effetto placebo. Questi pazienti sono prevalentemente ansiosi, depressi, ipocondriaci, o con disturbi somatomorfi, mentre gli altri li abbiamo decritti come "ingenui" e "fiduciosi"<sup>24</sup>. Il genere femminile è più disponibile all'effetto nocebo che quello maschile<sup>25,26</sup>. La base "molecolare" ovvero "neurogena" dell'effetto nocebo non è altrettanto ben conosciuta (né peraltro studiata) quanto quella del placebo; per il mal di pancia sembra essere sostenuta, alla periferia, dal rilascio di un neurotrasmettitore, la colecistochinina, perché questo sintomo viene bloccato dal suo antagonista, la proglumide<sup>27</sup>.

### IL PLACEBO NEL BAMBINO

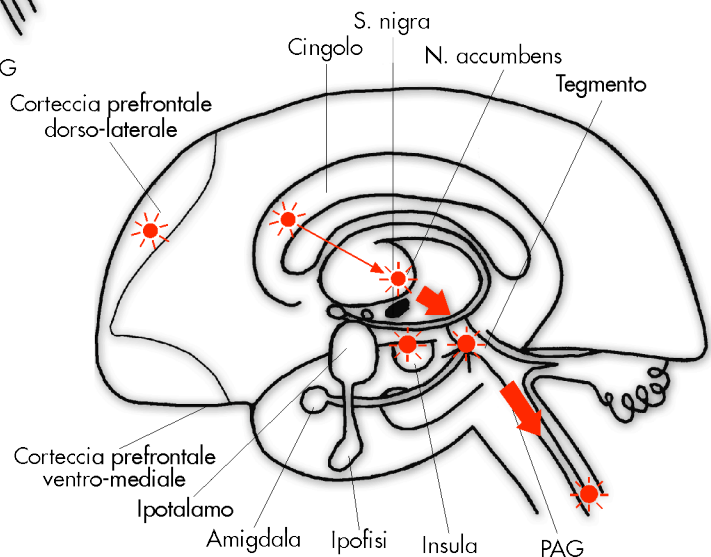
Se un elemento comune all'effetto placebo è l'aspettativa, quale ruolo può essere immaginato, per il placebo, nel bambino, e specialmente per il bambino piccolo, che non ha esperienza, e non ha attese? Beh, intanto è difficile dire che non ha esperienze e non ha attese. Le sue esperienze e le sue attese riguardano la soddisfazione del cibo e

**PARKINSON (= dopamina) effetto del placebo**



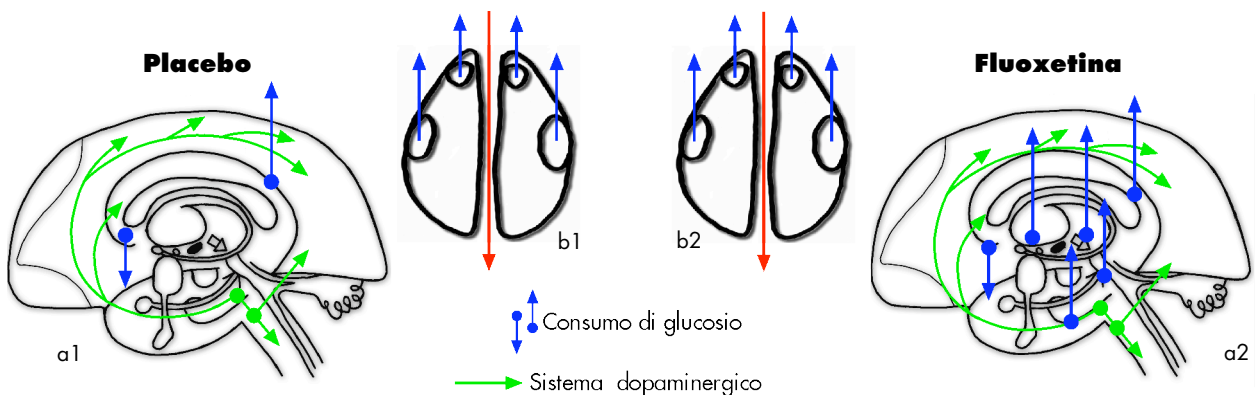
*Effetto del placebo nella malattia di Parkinson: aumento del release di dopamina da parte della substantia nigra; attivazione del sistema nigrostriatale con miglioramento della motricità e del sistema meso-limbico (parte ventrale del caudato e area limbica) con aumento della motivazione/soddisfazione.*

**DOLORE (= oppioidi) effetto del placebo**



*Effetto del placebo sul dolore: liberazione di oppioidi a livello del giro cingolato anteriore, della corteccia prefrontale, dorso-laterale, dell'insula e del nucleo accumbens. Da quest'ultimo parte la risposta anti-nocicettiva → per il tegmento e per il grigio periacquedutale (PAG).*

**DEPRESSIONE (= serotonina) effetto del placebo versus fluoxetina**



*Il placebo esercita effetti in parte identici a quelli della fluoxetina (aumento del consumo di glucosio nella corteccia prefrontale e parietale e diminuzione nel giro cingolato posteriore). La fluoxetina, e non il placebo (a1 e a2), aumenta il consumo di glucosio a livello del caudato, ippocampo e PAG.*

del contatto, e in questo, nella somministrazione di liquido dolce, la soluzione zuccherata, nell'offerta del seno materno, nel ninnarlo sta l'effetto placebo meglio dimostrato, quello analgesico<sup>6</sup>.

### IL PLACEBO BY PROXY

Il pediatra, ma non solo, esercita anche una diversa forma di placebo, forse meno legittima di quella tradizionale, attraverso la compliance dei familiari. Un esempio molto forte, e di forte impatto sociale, è quello degli interventi "empirici" sul disturbo autistico, come quello della secretina, che ha migliorato vistosamente, in molte famiglie, la percezione del disturbo, senza peraltro un riscontro obiettivo sui sintomi. Ma la ricerca, consapevole o inconsapevole di un consenso, l'offerta simbolica di un farmaco inefficace, che tuttavia dimostra l'intenzione di aiutare, fa parte, innocentemente o colpevolmente, della pratica quotidiana<sup>28</sup>. L'esempio tipico è dato dalla somministrazione di antibiotici nella bronchiolite, o ancor meglio di steroidi inalanti nella bronchite, o dei farmaci antitosse<sup>29</sup>, e più in generale dall'uso di farmaci di dis-provata efficacia.

Uso illegittimo del placebo? Forse, ma forse anche no, se è vero che anche la malattia "vera" può avere alla sua base uno stress personale o familiare.

### UN PLACEBO SENZA INGANNI? UN PLACEBO SENZA PLACEBO?

E torniamo un momento al placebo by proxy e alla diade madre-bambino. Anche qui trascriviamo un brano di quel lontano lavoro, sapendo che ci stiamo allontanando dal moderno e dal molecolare, ma che non vogliamo rinunciare all'immaginario, e specialmente all'idea di umanità come di un "tutto" coeso<sup>1</sup>:

*Se trasportiamo il concetto di placebo dal rapporto medico-paziente al rapporto madre-bambino, troveremo che:*

- *la consolazione quando non dorme*
- *il massaggio quando ha crampi alle gambe*

- *il latte caldo col miele quando ha la tosse*

*Tutto questo corrisponde puntualmente:*

- *al curatore che si dà pena per il malato e che è convinto di farlo star meglio*
- *al malato che ritrova, nel rapporto diretto col curatore, il senso della non solitudine e dell'integrazione*
- *al tipo di cura che è omogeneo a un universo cognitivo proprio del bambino e della sua mamma.*

*Il problema allora si sposta dal rapporto tra il medico e il bambino al rapporto tra il medico e la madre. In questa chiave, il problema della liceità del placebo si esprime sotto un'angolatura diversa, anche se non con diversa sostanza. I due elementi da prendere in considerazione, la dipendenza e l'inganno, si articolano sul fatto di dover passare attraverso la mamma e assumono un peso tanto maggiore in quanto incidono da subito tanto sull'uomo (il bambino che*

*cresce) quanto sullo stesso rapporto diadico che, se medicalizzato, diventa indipendente e insicuro.*

*Ecco allora che si riaffaccia il tema della chiarezza come placebo, del placebo senza placebo, della didattica come aiuto alla liberazione dalla medicina e al dominio della malattia.*

Non sarà che il passare, lealmente, l'informazione "spiegata" alla mamma, diventata ella stessa medico, non possa essere più produttiva, e liberatoria, di quell'inganno by proxy, anzi di quel doppio inganno?

E, sempre in tema di chiarezza e spiegazione (oggi si direbbe di "trasparenza"), nonché di utilità/liceità o meno di un intervento (un "placebo senza inganni") non possiamo dimenticare che: *il solo fatto di sentirsi implicati in una ricerca, di far parte di un sistema, di essere "considerati" dal medico, muove di per sé qualcosa (forse le endorfine). Fatto sta che le osservazioni positive del placebo "in aperto" (il mi-*

### Box 4 - UN PO' DI FILOSOFIA: IL PLACEBO COME LEGAME TRA GLI UMANI

Riportiamo integralmente quanto scritto 23 anni fa<sup>1</sup>:

*Un interessante modello culturale, che si rifà all'analisi della medicina pre-scientifica, e della medicina sciamanica, suggerisce che l'effetto placebo (che di quel tipo di medicina rappresenta l'unico substrato) dipende da due elementi:*

- a) la possibilità di partecipare a un sistema cognitivo che renda comprensibile e accettabile un insieme di sintomi altrimenti misteriosi, estranei e nemici;*
- b) l'aver accesso alle relazioni con una figura parentale, il cui ruolo abbia avuto una funzione ufficiale oppure sia, in ogni caso, universalmente riconosciuto.*

*Per spiegare meglio il primo punto, dirò che in un universo che attribuiva la malattia all'intervento di forze sovranaturali, o al malocchio, una cura che avesse a che fare con l'occhio, dall'"occhio" del fagiolo, agli "occhi" dell'olio sulla superficie dell'acqua (mi rifaccio a tradizioni magiche della Sardegna) era coerente al contesto, razionale e (per modo di dire) razionalizzante, e faceva comprendere e accettare, ed eventualmente dominare, il mondo della malattia; non diversamente da quanto, in un mondo dominato dall'anatomia patologica e dalla morfologia, l'ablazione delle tonsille era coerente e razionale, e forniva un accettabile talismano per il mal di gola; e in un universo dove spunta la stella dell'immunologia, la vaccinazione contro i pollini poteva fornire una chiave terapeutico-cognitiva funzionale alla guarigione della pollinosi.*

*Di una spiegazione per il secondo punto c'è meno bisogno: non occorre fare molta fatica per riconoscere in questo legame con una figura riconosciuta di un terapeuta l'analoga e il ricordo del legame primordiale con la madre, la fonte della vita, l'origine di tutti i gruppi, diadici, e poliadici, l'appartenenza ai quali (ai gruppi che producono l'universo cognitivo) è alla base dello stesso "essere uomini".*

*E nemmeno c'è da spiegare come i due aspetti si fondano in uno, come il sentirsi parte di un gruppo divenga facilmente e inevitabilmente sentirsi parte di un sistema, e come l'una e l'altra cosa siano alla base di ogni rapporto e di ogni terapia interpersonale.*

*Far parte di un gruppo = avere relazione con gli altri uomini = far parte di un universo cognitivo = avere un senso = essere uomini = essere vivi.*

## MESSAGGI CHIAVE

□ Il significato stesso della parola placebo è cambiato nel tempo: da "medicina prescritta più per dare un sollievo alla mente che per il suo reale effetto sulla malattia" a "miglioramento osservato dopo un trattamento simulato", o a "non c'è un solo effetto placebo ma ce ne sono diversi".

□ Tuttavia, l'effetto placebo "misurabile" resta un fenomeno di entità discutibile e comunque modesto. Una ricerca sistematica dei trial in cui i pazienti erano assegnati a "placebo" o a "nessun trattamento" mostra un risultato complessivo dubbio, molto variabile nei diversi contesti e nelle diverse malattie, con significatività certa solo per l'effetto sul dolore.

□ Gli studi di neuroimaging funzionale dimostrano comunque che "qualcosa succede" nel cervello dei pazienti esposti a placebo.

□ Le osservazioni più consistenti sono quelle raccolte sul dolore, sulla depressione e sulla malattia di Parkinson: specialmente queste ultime mettono in evidenza un effetto clinico protratto, accompagnato a effetti biologici ripetuti a carico di almeno due diversi sistemi (mesolimbico e striato).

□ Le osservazioni sul dolore mettono in evidenza l'attivazione del sistema antinocicettivo, un'attivazione "naturale" che il placebo rinforza. A questo effetto va riferita l'efficacia, più volte comprovata, della somministrazione del seno materno o dello zucchero al neonato e al lattante sottoposto a dolore da procedura.

□ Come esiste l'effetto placebo, così esiste un effetto nocebo, dovuto all'attesa di un evento temuto (effetto indesiderato di un farmaco).

□ Più in generale si può dire che il contesto (stress o, viceversa, sostegno affettivo), non necessariamente mediato dal medico, ha effetti significativi sull'evoluzione della malattia, sia in acuzie (maggiore morbilità sotto stress) sia nelle malattie croniche (raggiungimento ed efficacia del "locus of control").

*glioramento prodotto da pillole di zucchero che il malato sa essere tali) sono presenti nella letteratura.*

Concludiamo con una etero-citazione forse troppo intellettuale e poco scientifica, ma forse anche più illuminante delle parole e degli esempi riferiti

(ma ce ne sono anche nella nostra esperienza professionale diretta, di questi esempi): *un'analisi degli elementi simbolici della relazione medico-paziente suggerisce che un approccio clinico che renda l'esperienza di malattia più comprensibile per il paziente, che gli instilli una sensazione di supporto sociale, e che aumenti la sensazione di poter padroneggiare e superare la malattia, abbia maggiori probabilità di creare un effetto placebo positivo.*

Questa affermazione, buttata lì, può sembrare una sparata. Ma non è vero che sia senza una base sperimentale, anche se non altrettanto bene studiata nei suoi aspetti molecolari, come è avvenuto per l'effetto placebo propriamente detto.

Si tratta di sviluppare quello che viene chiamato il *locus of control*, il placebo della conoscenza, il cui ruolo positivo nella gestione delle malattie croniche è stato "oggettivamente" ricercato e "oggettivamente" ritrovato.

E nel quale, placebo o non placebo, sta, né più né meno, la qualità della vita del malato (*Box 4*).

### Indirizzo per corrispondenza:

Franco Panizon  
e-mail: [f.panizon@libero.it](mailto:f.panizon@libero.it)

### Bibliografia

- Panizon F. Il placebo. *Medico e Bambino* 1984;3:164-75.
- Hróbjartsson A, Gotzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trial comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med* 2001;344: 1594-602.
- Lewis D. A Meta-analysis in the placebo rates of remission and response trial of active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132: 516-26.
- Ramos JMJ. Efecto placebo y dolor. *Bases cerebrales. Neurologia* 2007;22:109-205.
- Lidstone SC, Stoessl AJ. Understanding the placebo effect. *Contribution from neuroimaging. Mol Imaging Biol* 2007;9:176-85.
- Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 1978; 2:654-7.
- Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD, Stohöer CS, Zubieta JK. Neurobiological mechanism of the placebo effect. *J Neurosci* 2005;25:10390-402.
- Zubieta JK, Bueller JA, Jackson LR. Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid receptors. *J Neurosci* 2005; 25:7754-62.
- Wager TD, Rilling JK, Smith EE, et al. Placebo-induced changes in fMRI in the antici-

pation and experience of pain. *Science* 2004; 303:1162-7.

10. Price DD, Milling LS, Kirsch I. An analysis of factors that contribute to the magnitude of placebo analgesia in an experimental paradigm. *Pain* 1999;83:147-56.

11. Shetty N, Friedman JH, Kiebertz K, Marshall FJ, Oakes D. The placebo response in Parkinson Study Group. *Clin Neuropharmacol* 1999;22:207-12.

12. Freeman TB, Vawter DE, Leaverton PE, et al. Use of placebo surgery in controlled trial of a cellular trial of a cellular-based therapy for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1999;341: 988-92.

13. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M. Placebo response in studies of major depression. *Variable, substantial, and growing. JAMA* 2002;287:1840-87.

14. Mayberg HS, Silva SA, Brannan SK. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am J Psychiatry* 2002;159:728-37

15. Kirsch I, Sapiersstein G. Listening to prozac but hearing placebo: a meta-analysis of antidepressive medications. *Prev Treat* 1990;1: 2a1.

16. Mayberg HS, Brannan SK, Tekell JL, et al. Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry* 2000;48:830-43.

17. Leuchter AF, Cook IA, Whitte EA, Morgan M, Abrams M. Changes in brain functions of depressed subjects during treatment with placebo. *Am J Psychiatry* 2002;159:122-9.

18. Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia - imaging a shared neuronal network. *Science* 2002;295: 1737-40.

19. Benedetti F, Arduino C, Amanzio M. Somatotopic activation of opioid system by target-directed expectation of analgesia. *J Neurosci* 1999;56:309-22.

20. Lidstone SC, de la Fuente-Fernandez R, Stoessl AJ. The placebo response as a reward mechanism. *Semin Pain Med* 2005;4:37-42.

21. Hahn RA. The nocebo phenomenon: concept, evidence, and implications for public health. *Prev Med* 1997;26:607-11.

22. Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF. Non specific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA* 2002;287: 622-7.

23. Cohen S, Tyrrell DA, Smith AP. Psychological stress and susceptibility to the common cold. *N Engl J Med* 1991;325:606-12.

24. Joyce C. Consistent differences in individual reaction to drug and dummies. *Br J Pharmacol* 1959;14:512-21.

25. Tangrea JA, Adrianza ME, Helsel WE. Risk factors for the development of placebo adverse reactions in a multicenter clinical trial. *Ann Epidemiol* 1994;4:327-31.

26. Strohle A. Increased response to a putative psychogenic nocebo administration in female patients with panic disorders. *J Psychiatr Res* 2000;34:439-442.

27. Benedetti F, Amanzio M, Casadio C. Blockade of nocebo hyperalgesia by theolecystockinin antagonist proglumide. *Pain* 1997;71:135-40.

28. Spriet A, Larousse D, Chigot M, Simon C. Methodology and results of a survey of adverse reactions to a drug in private practice. *Eur J Clin Pharmacol* 1977;11:181-92.

29. Schroeder K, Fahey K. Should we advise parents to administer over the counter cough medicines for acute cough? Systematic review of randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2002;86:170-5.