

PERCEZIONI

Il dolore immaginato

Credere che un farmaco possa provocare dolori o malattie spesso ci fa stare male davvero. La colpa è dell'effetto nocebo, un meccanismo mentale che influenza il nostro corpo

di Patricia Thivissen

Uno studente di 26 anni viene ricoverato in ospedale con i sintomi di un avvelenamento acuto, dopo aver ingoiato 29 pillole dell'antidepressivo che gli era stato prescritto nell'ambito di uno studio clinico. Poiché la fidanzata aveva troncato improvvisamente il rapporto, il giovane, disperato, aveva fatto fuori l'intera confezione del farmaco. Convinto di essersi avvelenato, lo studente, di nome Derek Adams, aveva avuto un collasso: la pressione era crollata, e i medici avevano cercato di stabilizzarla con una flebo. Finché non avevano saputo dai colleghi che il giovane aveva ingoiato semplici pillole di zucchero, senza alcun principio attivo: Adams era stato assegnato al gruppo del placebo, e come è prassi in questi casi ne era all'oscuro. Appena saputo come stavano davvero le cose, in pochi minuti «l'avvelenato» si riprende e viene dimesso.

La storia di Derek Adams ha dell'incredibile, eppure è scientificamente dimostrata. Alla base di un caso come questo, riferito nel 2007 dai medici dell'Università del Mississippi, c'è un problema che la pratica clinica non dovrebbe sottovalutare. È l'effetto *nocebo* – «nuocerò», in latino – il «gemello perfido»

dell'effetto placebo. Infatti, mentre nel caso del placebo si instaurano aspettative positive, che migliorano i sintomi della malattia anche in assenza di un principio attivo, l'effetto nocebo ha un'azione contraria: fa insorgere dolori e altri sintomi spiacevoli a causa delle convinzioni dell'individuo.

Questo effetto è stato ripetutamente confermato nelle sue varie manifestazioni. Emerge, per esempio, nelle ricerche cliniche nei gruppi di controllo usati nei trial clinici, dove i soggetti soffrono di sintomi collaterali causati dalla somministrazione di presunti farmaci. Nel 2009, valutando 69 studi di farmaci per l'emicrania, la neuropsicologa torinese Martina Amanzio ha rivelato con i colleghi che gli effetti collaterali erano gli stessi sia nel gruppo di controllo sia nel gruppo che assumeva il principio attivo. Inoltre il placebo dei farmaci spasmolitici causava inappetenza, problemi di memoria e infezioni delle vie aeree, effetti collaterali tipici dei farmaci reali.

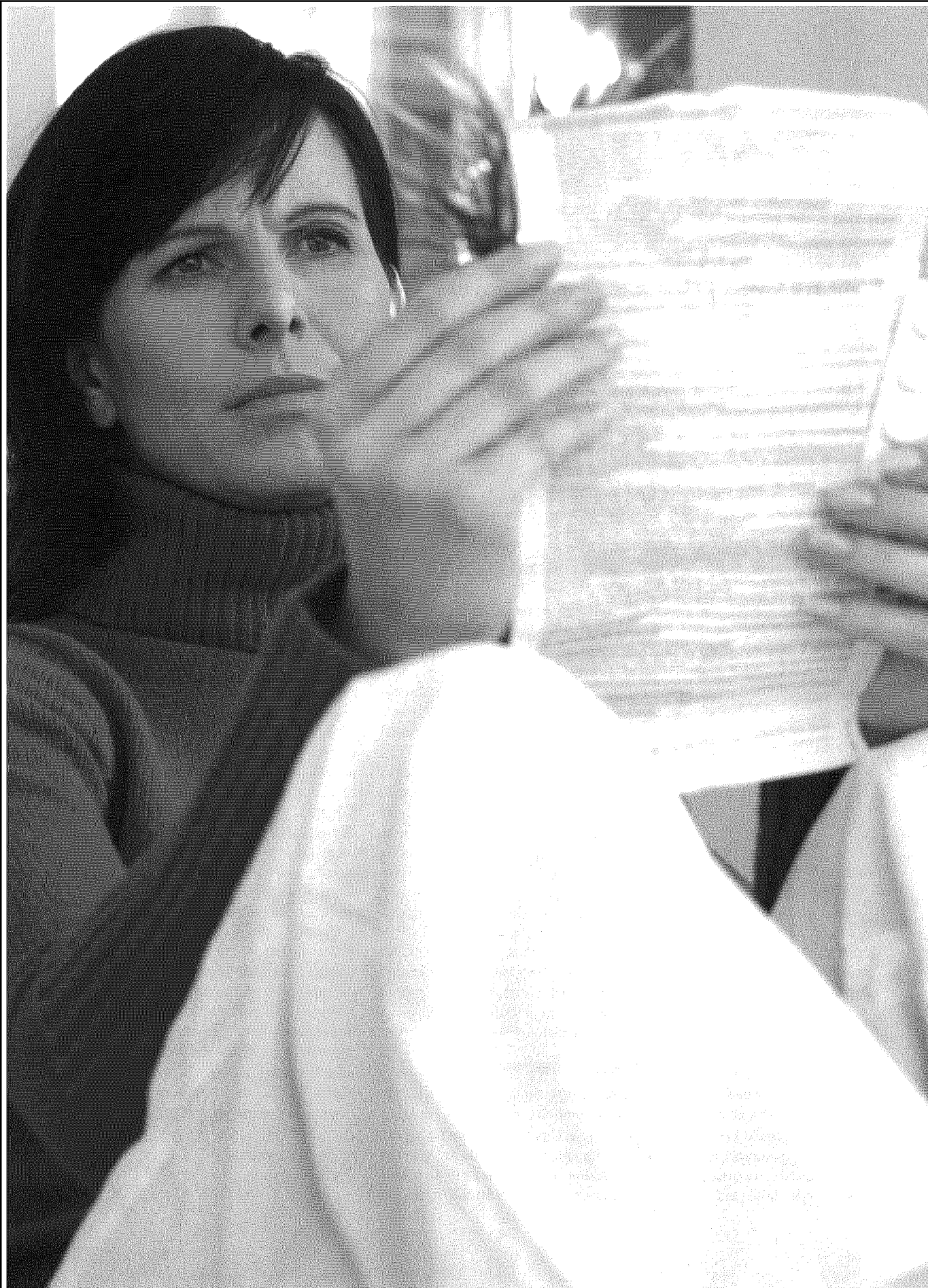
Anche nel caso degli antidepressivi gli effetti sono simili: i soggetti del gruppo del placebo nei test con gli antidepressivi triciclici – oggi poco usati proprio a causa degli

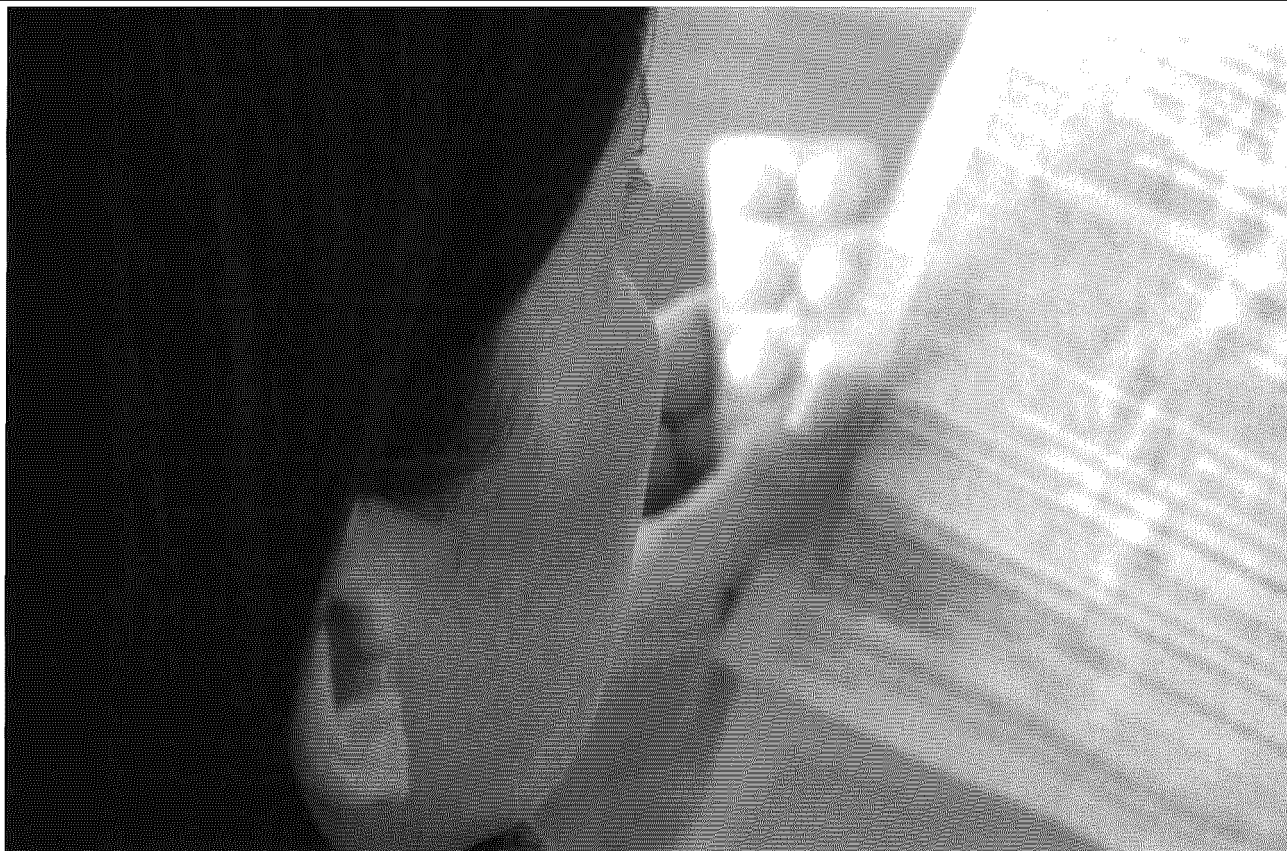
Il giuramento di Ippocrate

«Per prima cosa, non nuocere», recitava un principio etico del medico latino Scribonio Largo, che nel I secolo d.C., nelle sue *Compositiones*, riprese e tramandò il giuramento ippocratico. Oggi i medici prestano una versione aggiornata del giuramento attribuito a Ippocrate di Kos (460 a.C. circa-370 a.C.), poiché

alcuni suoi precetti sono considerati obsoleti, così come, naturalmente, il fatto di giurare in nome di Apollo e altri dèi del pantheon greco. Tuttavia, adesso come allora, il giuramento stabilisce alcuni principi fondamentali dell'etica medica e del trattamento clinico.

Fuse/Getty Images (tutte le immagini)





Le stazioni dello stress

L'asse biologico dello stress è composto da diverse stazioni intermedie. Quando siamo sotto stress, l'ipotalamo libera l'ormone di rilascio della corticotropina (CRH), che a sua volta stimola l'ipofisi ad aumentare la produzione di ormone adrenocorticotropo (ACTH). Quest'ultimo è trasportato nel circolo sanguigno fino alla ghiandola surrenale, dove controllerà la secrezione dell'ormone dello stress cortisolo. Per via degli organi coinvolti, il sistema prende il nome di asse ipotalamo-ipofisi-surrenale.

effetti collaterali - lamentavano, tra le altre cose, ridotta secrezione salivare, disturbi della vista, esaurimento e costipazione più frequentemente rispetto ai soggetti sottoposti a un trial con i ricaptatori della serotonina di ultima generazione. Evidentemente, la conoscenza della classe del farmaco influenzava la manifestazione dei sintomi.

Essere informati dei possibili rischi di un farmaco può avere effetti negativi, come è emerso per i betabloccanti, che causano a volte disfunzione erettile. In questo caso, se i soggetti del gruppo del placebo non sapevano nome del farmaco e i suoi effetti collaterali, il disturbo concomitante si manifestava solo nel 3 per cento dei casi; se conoscevano il nome della medicina, ma non l'effetto collaterale - ossia la disfunzione erettile - la quota saliva al 16 per cento; ma se erano a conoscenza sia del farmaco sia dei possibili rischi, allora un buon terzo di loro lamentava problemi di erezione.

► Procedure dolorose

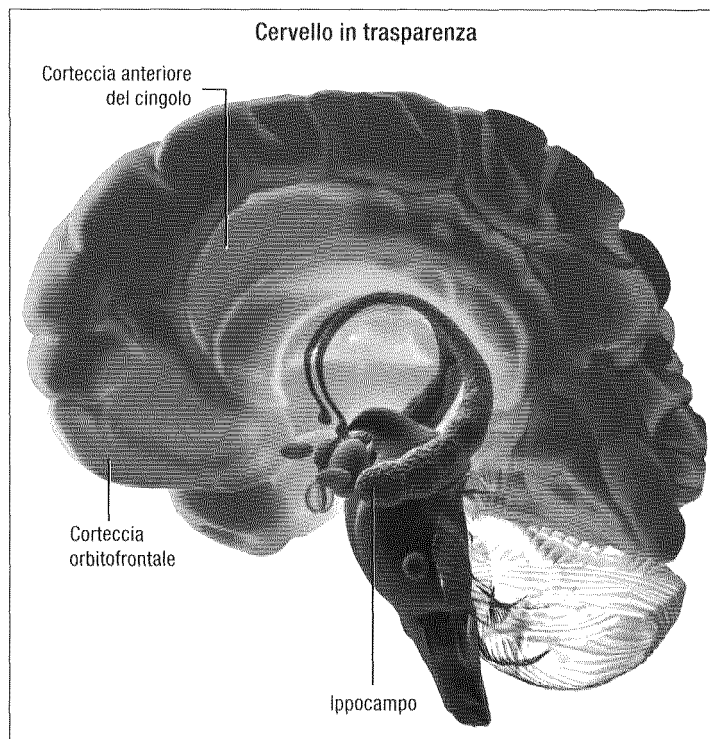
Poiché gli studi sui farmaci controllati con il placebo hanno rivelato anzitutto l'esistenza dell'effetto nocebo, quest'ultimo ha assunto un ruolo importante nelle indagini sul dolore. I ricercatori sono interessati in particolare ai meccanismi biochimici attraverso cui spe-

cifiche informazioni causano dolori o altri disturbi, cercando di capire al tempo stesso che cosa accade nel cervello.

Il gruppo di Fabrizio Benedetti, collega di Amanzio all'Università di Torino, ha scoperto già nel 1997 alcuni indizi sui possibili meccanismi neurobiologici dell'effetto nocebo, e in particolare il ruolo della colecistochinina (CCK), un neurotrasmettitore. Nella sua veste di ormone, la CCK controlla il flusso della bile e il senso di sazietà, ma è coinvolta anche nell'origine della paura e del panico. Il suo antagonista, il farmaco proglumide, si lega nel cervello ai recettori CCK-A e CCK-B. Il farmaco sembra impedire che i pazienti, nei quali vengono in precedenza evocate aspettative negative, provino un dolore più intenso.

Per dimostrare l'ipotesi, i ricercatori del gruppo di Benedetti hanno trattato 49 individui sani con la tecnica del *tourniquet*, un laccio emostatico pneumatico che fa ristagnare il sangue venoso nell'avambraccio provocando un'ischemia dolorosa. I volontari dovevano poi premere più volte in successione con le dita un *hand trainer*, uno strumento usato nella riabilitazione delle mani: una procedura che in meno di un quarto d'ora diventa molto dolorosa.

Cinque minuti prima, alcuni dei volontari avevano assunto una pillola priva di ef-



fetti, un nocebo, che in teoria avrebbe dovuto fare insorgere il dolore più rapidamente e con maggiore intensità. L'effetto è stato inequivocabile: in una scala da 0 (assenza di dolore) a 10 (dolore insopportabile), la percezione media del dolore era salita da 5,1 punti nel pre-test a 8,6 punti. Era poi aumentata la concentrazione nel sangue degli ormoni adrenocorticotropina e cortisolo: evidentemente, si era attivato l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, e dunque la reazione dell'organismo allo stress.

In più, altri gruppi sottoposti al test assumevano mezz'ora prima il sedativo diazepam oppure il proglumide, un antagonista della CCK. Il diazepam bloccava l'acuita percezione del dolore, o iperalgesia, determinata dall'effetto nocebo, ma anche l'attivazione dell'asse dello stress. Somministrando il proglumide, invece, i risultati erano molto differenti: la sostanza preveniva sì il dolore più intenso, ma non l'aumento della liberazione degli ormoni dello stress. Inoltre, in entrambi i gruppi sia il diazepam sia il proglumide alleviavano il dolore «aumentato», senza però rendere più tollerabile la procedura del tourniquet.

Benedetti ha perciò dedotto che l'ansia svolge un ruolo essenziale nell'effetto nocebo. Ecco perché l'ansiolitico diazepam alle-

viava il dolore. Per contro, la funzione della CCK sembra più complessa. Il suo antagonista proglumide non reprime evidentemente l'ansia, poiché l'organismo permane in uno stato di stress. Piuttosto, la sostanza si attiva a un certo punto più avanti, per così dire tra la paura e il dolore. Secondo Benedetti, sarebbe un ulteriore indizio che la CCK non scatena l'ansia in sé, ma la «traduce» in dolore. Sembrano, perciò, esserci due diverse vie di traduzione biochimica nell'effetto nocebo: la prima attraverso l'effetto di rinforzo del dolore della CCK, e la seconda tramite l'attivazione dell'asse dello stress.

► Il ruolo delle aspettative

Che la CCK sia essenziale nella modulazione del dolore si riflette anche nell'effetto placebo. Quest'ultimo si esplica attraverso la liberazione di diversi oppioidi nel cervello, che alleviano il dolore, un effetto che la CCK elimina. Somministrando ai volontari l'antagonista della CCK, il proglumide, l'effetto placebo viene rinforzato, poiché interferisce con l'effetto antioppioide della CCK.

Oltre ai fondamenti neurochimici dell'effetto nocebo, i ricercatori vogliono capire come reagisce il cervello quando il dolore si manifesta attraverso aspettative negative. Così, nel 2008 il gruppo di Jian Kong, del

Centri del dolore.

La corteccia anteriore del cingolo è fra i più importanti centri delle emozioni; la corteccia orbitofrontale è coinvolta nel controllo delle reazioni emozionali; l'ippocampo è considerato un centro della memoria. Queste aree cerebrali si attivano nella percezione del dolore.

Massachusetts General Hospital di Charlestown, negli Stati Uniti, ha «torturato» dei volontari distesi nella macchina della risonanza magnetica con stimoli termici sull'avambraccio. Una finta agopuntura dolorosa aggiuntiva avrebbe dovuto rinforzare il dolore.

In questo caso ha risposto in particolare il cosiddetto sistema mediale del dolore, responsabile della sua valutazione emotiva, mediante il quale valutiamo come questo è percepito. Le aree irrorate più intensamente sono risultate la corteccia anteriore del cingolo – inclusa nel sistema limbico e coinvolta nell'elaborazione affettiva ed emotiva del dolore – e la corteccia orbitofrontale sinistra, implicata nella regolazione delle emozioni (si veda la figura a p. 87). Kong e colleghi hanno inoltre rilevato un aumento di attività nell'ippocampo sinistro, incluso a sua volta nel sistema mediale del dolore. Quest'area si occupa dell'elaborazione di diversi contesti di apprendimento e si attiva, per esempio, quando proviamo paura per qualcosa e il nostro comportamento si adegua.

L'effetto nocebo, conclude Kong, sembra dunque dipendere da una «via del dolore cognitivo-affettiva». I suoi studi risultano in sintonia con quelli di Benedetti, per i quali la paura scatenata da aspettative negative è responsabile del dolore immaginato.

Fino a che punto le fosche aspettative influenzano la percezione del dolore, ostacolando addirittura farmaci potenti, lo hanno dimostrato lo scorso anno i ricercatori del gruppo di Ulrike Bingel, della Clinica Universitaria di Amburgo-Eppendorf, che hanno sottoposto 22 volontari a uno stimolo termico doloroso, di grado 65 in una scala da 1 a 100. Nell'esperimento, i ricercatori somministravano per via endovenosa l'anestetico oppiaceo remifentanyl ai partecipanti, ma all'insaputa di quest'ultimi, che pertanto non si aspettavano alcun sollievo. L'anestesia ha ridotto in media la percezione del dolore ad appena 55 punti.

Poi i volontari sono stati informati dell'effetto analgesico e la percezione del dolore è precipitata in media a 39 punti, con la stessa concentrazione di anestetico. Alla fine è stato detto loro che non avrebbero più ricevuto l'antidolorifico, e che dunque il dolore poteva aumentare. In effetti lo stimolo termico da loro percepito è diventato parecchio sgradevole. In media, il valore era salito a 64, e corrispondeva quindi al valore iniziale senza anestetico. Numeri alla mano, la paura del

dolore era diventata così potente da cancellare l'effetto dell'anestetico.

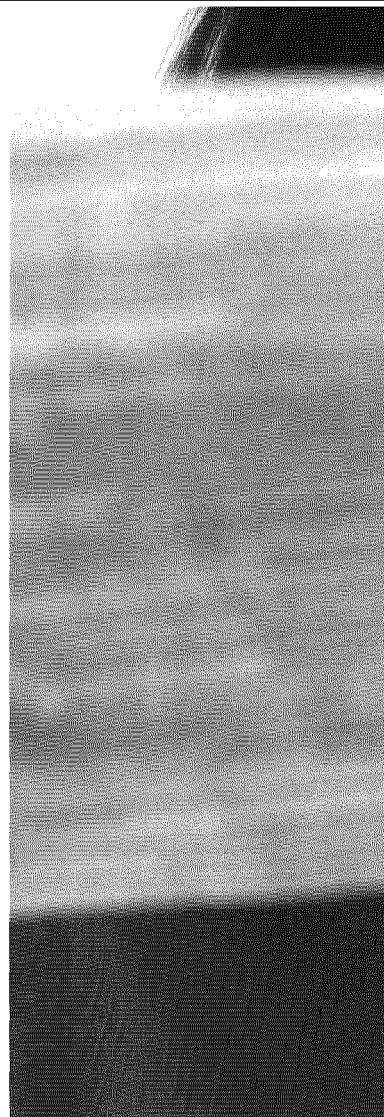
Anche in questo caso i ricercatori hanno seguito l'attività cerebrale dei soggetti attraverso la risonanza magnetica funzionale. Ed è risultato che l'attività cerebrale rispecchiava le aspettative: nella fase dell'esperimento con il placebo, quando i volontari si aspettavano un lenimento, si attivavano le regioni del cingolo e quelle sottocorticali – il sistema di inibizione del dolore dell'organismo – che rinforzavano l'effetto dei farmaci. Viceversa, nella fase del nocebo, nella quale i soggetti si aspettavano un peggioramento (come nello studio di Kong), è stata registrata un'attività più intensa nell'ippocampo e nella corteccia frontale mediana.

L'effetto nocebo non è dunque un puro fenomeno psicologico. La variazione dell'attività cerebrale indica che le percezioni hanno un fondamento organico, e che quindi i volontari non immaginano il dolore, lo sperimentano veramente.

Che le aspettative negative favoriscano l'effetto nocebo è perciò lampante. Ma qual è il ruolo dell'apprendimento? Almeno per l'effetto placebo, gli effetti del condizionamento sono stati dimostrati. Nel 2010 la neuroscienziata Luana Colloca, all'epoca nel gruppo di Benedetti a Torino e oggi al National Institute of Health di Bethesda, negli Stati Uniti, ha presentato ai volontari stimoli luminosi colorati differenti, che si presumeva alleviasse, oppure peggiorasse, un dolore al piede. Mentre un primo gruppo aveva sperimentato una sola fase di condizionamento, in un secondo gruppo le fasi erano state quattro. E in effetti, nei partecipanti del secondo gruppo si era rinforzato l'effetto nocebo, ma non così intensamente come nel test del placebo.

► Il potere della suggestione

Un influsso ancora maggiore del condizionamento sembra averlo la suggestione, con tutto ciò che questo implica nella comunicazione tra medico e paziente. Nel 2011, la psicologa Antoinette van Laarhoven e altri ricercatori dell'Università di Nijmegen, in Olanda, hanno confrontato l'influsso delle suggestioni negative sul dolore e sul prurito. I volontari ricevevano informazioni del tipo «tramite questo stimolo il 95 per cento delle persone sane percepisce una sensazione di prurito». Nel gruppo di controllo il messaggio era invertito: «Quasi nessuna persona sana percepisce una sensazione di prurito da





IN PIÙ

BENEDETTI F., *L'effetto placebo, breve viaggio fra mente e corpo*, Carocci editore, 2012.

WELLS R.E. e KAPTCHUK T.J., *To Tell the Truth, the Whole Truth, May Do Patients Harm: The Problem of Nocebo Effect for Informed Consent*, in «American Journal of Bioethics», Vol. 12, pp. 22-29, 2012.

BINGEL U. e altri, *The Effect of Treatment Expectation in Drug Efficacy: Imaging the Analgesic Benefit of the Opioid Remifentanyl*, in «Science Translational Medicine», Vol. 3, 70ra14, 2011.

BENEDETTI F. e altri, *The Biochemical and Neuroendocrine Bases of Hyperalgesic Nocebo Effect*, in «Journal of Neuroscience», Vol. 26, pp. 12014-12022, 2006.

questo stimolo». In un esperimento parallelo, i ricercatori suggerivano ai volontari le stesse cose, sostituendo però all'espressione «sensazione di prurito» la parola «dolore».

Le suggestioni negative hanno dimostrato il loro effetto, e nel caso della sensazione di prurito più intensamente che per il dolore. Questo risultato concorda con l'osservazione che il prurito è contagioso: quando vediamo altre persone grattarsi spesso proviamo anche noi la stessa sensazione. Tuttavia, sottolinea Laarhoven, i ricercatori sanno che dolore e prurito usano vie di trasmissione neurologiche diverse.

► Le parole del medico

Che si tratti di prurito, dolore, stanchezza oppure nausea, molti di noi soffrono occasionalmente di effetti collaterali quando assumono farmaci, effetti a volte così forti da indurci a rinunciare al farmaco. Le conoscen-

ze sull'effetto nocebo fanno ipotizzare che, spesso, le aspettative negative potrebbero essere la causa, senza che ne siamo consapevoli. Da qualche anno, si sta quindi facendo largo l'ipotesi che i casi sempre più numerosi di intolleranza al lattosio siano attribuibili anche all'effetto nocebo. Il discorso vale anche per i tipici effetti collaterali delle pillole anticoncezionali, come le oscillazioni di umore o il mal di testa. E, teme Ulrike Bingel, i pazienti che soffrono di dolore cronico potrebbero avere costruito, attraverso il ripetersi di esperienze negative, un'aspettativa sfavorevole che ostacola la terapia.

È chiaro, dunque – spiega Colloca – che i medici dovranno parlare ai pazienti con molto tatto. A volte semplici formule espressive fanno la differenza. Così, le donne in attesa di partorire e già nella fase del travaglio, prima di ricevere l'iniezione antidolorifica, possono venire rassicurate con parole del tipo «le somministriamo un anestetico locale e lei si sentirà meglio». Viceversa si rivela poco utile una frase del tipo «sentirà come la puntura di un'ape». Colloca si batte perché i metodi clinici siano inseriti in un contesto positivo e formulati adeguatamente: per influenzare favorevolmente l'aspettativa dei pazienti.

I medici si chiedono spesso se abbia senso spiegare ai pazienti gli effetti collaterali di un farmaco. Infatti chi legge il bugiardino trova quasi sempre una sfilza di possibili sgradevoli sintomi concomitanti. La neurologa Rebecca Erwin Wells e lo studioso di placebo Ted Kaptchuk, della Harvard Medical School di Boston, sono favorevoli a una via di mezzo: i medici dovrebbero informare i pazienti sugli effetti collaterali in modo da avere la massima trasparenza con il minor danno possibile. Una regola d'oro potrebbe essere che il medico informi i pazienti proprio come vorrebbe essere informato lui stesso. Inoltre si potrebbe chiedere ai pazienti se desiderano ricevere informazioni sugli effetti collaterali, e appare importante identificare i soggetti ad alto rischio, come chi soffre d'ansia o di depressione.

Tutto questo presuppone che i medici siano consapevoli del ruolo svolto dal dialogo tra medico e paziente nell'effetto nocebo. «I trattamenti clinici dovrebbero essere accompagnati da una comunicazione empatica e incoraggiante», suggerisce Colloca, ed è quindi necessario un training di formazione medica. Uno dei capisaldi della tradizione ipocratica recita: *primum non nocere*. ■