

FORUM

Analgesia da placebo, anticipazione dolorifica e i possibili correlati neurali dell'effetto nocebo

Sara Palermo^(a)

Ricevuto: 15 gennaio 2018; accettato: 7 luglio 2018

Riassunto L'*effetto nocebo* è l'effetto psicobiologico dovuto al contesto psicosociale negativo che accompagna una terapia. Dal momento che lo studio dell'*anticipazione dolorifica* prende in considerazione la fase temporale della "attesa dell'iperalgia", e considerando che – proprio come il nocebo – è possibile elicitarla con il solo uso di verbalizzazioni negative, questo modello può permettere di studiare la *risposta nocebo*. Ad oggi infatti non si dispone di dati univoci circa le aree coinvolte in questi processi e circa il ruolo cognitivo da queste ricoperto. Abbiamo condotto una meta-analisi su studi fMRI di *anticipazione dolorifica* su cui applicare un modello di connettività meta-analitica su due regioni di interesse: la corteccia cingolata e l'insula anteriori, le cui attivazioni sembrerebbero correlano ai domini comportamentali dell'azione, dell'emozione e della percezione. I risultati avvalorano l'ipotesi dell'esistenza di un sistema supramodale altamente distribuito, attivato dall'anticipazione del dolore, e, infine, volto all'elaborazione delle informazioni e all'auto-regolazione delle risposte adattive all'ambiente.

PAROLE CHIAVE: Placebo; Nocebo; Dolore; Correlati neurali; Comportamento umano

Abstract *Placebo Analgesia, Pain Anticipation, and the Possible Neural Correlates of Nocebo Effect* – The *nocebo effect* is a psychobiological effect that occurs when a negative psychosocial context that accompanies a therapy. Since the study of *pain anticipation* takes into account the temporal phase of the "expectation of hyperalgia", and considering that it is possible to stimulate such anticipatory processes merely through the use of negative verbalizations, this model is appropriate for studying the *nocebo response*. To date, there are no univocal data about the brain areas involved in these processes or their cognitive roles. We conducted a meta-analysis on pain anticipation fMRI studies. We then applied a meta-analytic connectivity model to activations in the anterior cingulate cortex and the anterior insula, which correlate with the behavioral domains of action, emotion and perception. Our results support the hypothesis that there is a highly-distributed supramodal system, activated by pain anticipation, for processing information that enhances the self-regulation of adaptive responses to the environment.

KEYWORDS: Mente; Placebo; Nocebo; Pain; Neural Correlates; Human Behaviour

^(a)Dipartimento di Psicologia, Università degli Studi di Torino, via Verdi, 10 – 10123 Torino (I)

E-mail: sara.palermo@unito.it (✉)



NEGLI ULTIMI 20 ANNI GLI studi sull'effetto placebo si sono moltiplicati, anche grazie all'identificazione delle aree del cervello coinvolte e dei meccanismi psico-neuro-endocrino-immunologici che regolano la relazione mente-corpo.¹ Questa attività di ricerca ha quindi permesso di sviluppare trattamenti *evidence-based* che sfruttano le risposte placebo nella pratica clinica.

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. Wolf pubblicò nel 1959 un articolo intitolato *The Pharmacology of Placebo*, nel quale affermava che il titolo stesso presentava una "contraddizione pittoresca", perché per definizione la farmacologia si propone come oggetto lo studio dei farmaci e delle modalità con cui si svolgono i fenomeni indotti da tali sostanze nell'organismo e come fine l'impiego delle sostanze stesse a scopo terapeutico. All'epoca era però già convinzione diffusa che l'effetto totale di un trattamento fosse dovuto tanto all'azione farmacologica delle medicine quanto ad «altre forze in gioco e alle circostanze in cui avviene la somministrazione».²

I dati empirici fino ad oggi prodotti dimostrano infatti che l'efficacia dell'effetto placebo (in grado sia di dotare agenti inerti di efficacia sia di modificare gli effetti finali conosciuti di sostanze farmacologiche attive) non ha riscontro solo nell'esperienza soggettiva di chi li sperimenta, ma spesso è associabile a cambiamenti misurabili a livello medico-fisiologico. Ciò nonostante, i meccanismi psicobiologici sottostanti a questo fenomeno sono rimasti a lungo poco chiari. In particolare poco si sa del manifestarsi del placebo/nocebo rispetto al fattore "tempo". La domanda è quali fattori inducono aspettative positive o negative? Come questi fattori interagiscono e riescono a modulare l'esperienza fisica del sintomo e il risultato della terapia? Lo studio delle fasi dell'aspettativa precedente un evento iatrogeno può fornirci nuovi elementi per comprendere come si manifesti un nocebo? Questa comprensione potrà consen-

tere interventi mirati per mitigare l'evenienza di "*nocebo-like-effects*"? Si tratta di domande tanto intriganti quanto complesse.

In primis, appare infatti quanto mai difficile misurare ed interpretare l'effetto placebo tout court. I cambiamenti osservabili possono dipendere infatti, non solo dalla terapia in quanto tale (trattamento attivo o placebo), ma anche da fattori aspecifici, che si manifestano indipendentemente da quest'ultima. Tra i più importanti da tenere in considerazione, per esempio, figurano: la storia naturale di malattia (per cui i sintomi possono migliorare o peggiorare in maniera spontanea); fenomeni statistici come la regressione verso la media (un problema statistico per cui a una seconda valutazione del sintomo, il sintomo fluttua); i risultati falsi positivi; gli effetti di eventuali terapie concomitanti; l'effetto Hawthorne (per cui i soggetti che partecipano a uno studio tendono a modificare il proprio comportamento, per esempio per compiacere il medico); l'effetto Pigmalione (per cui l'aspettativa dei risultati di uno studio influenza chi lo conduce).³ Lo stesso effetto placebo è mediato dall'apprendimento associativo o da processi di condizionamento, così come da fattori cognitivi, come l'aspettativa di un beneficio a seguito di un qualsivoglia trattamento medico e dalla qualità della comunicazione medico/paziente.⁴ Questi fattori psicologici innescano complessi fenomeni neurobiologici che coinvolgono il sistema nervoso centrale, nonché cambiamenti in specifici sistemi periferici-fisiologici e nei singoli organi.

Difficoltà aggiuntive in questo ramo della ricerca derivano inoltre da una certa confusione nell'uso e nella definizione di termini come "placebo", "effetto placebo", "risposta di placebo". In tal senso, risulta utile una prima disambiguazione di termini utili alla comprensione e trattazione del tema:

Placebo [dal verbo lat., 1a pers. sing. del fut. indic. di *placere* "piacere" (quindi propriamente "io piacerò")]. Si usa per indicare qualsiasi sostanza farmacologi-

camente inerte o trattamento medico simulato che viene somministrato come se avesse veramente proprietà curative o farmacologiche.

Effetto placebo. È definito come qualsiasi miglioramento di un sintomo o condizione fisiologica a seguito del trattamento con placebo.

Risposta placebo. È definita come la risposta neurobiologica e psicofisiologica di un individuo a una sostanza inerte o a un trattamento simulato.

Placebo attivo. Si usa per indicare 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 Trial Clinico Randomizzato.

Nocebo [dal verbo lat., 1a pers. sing. del fut. indic. di *nocere* “nuocere” (quindi propriamente “io nuocerò”)]. Il termine fu scelto da Walter Kennedy, nel 1961, per denotare la controparte del termine placebo.⁵

Effetto nocebo. Si usa per indicare gli effetti nocivi del placebo, quando una sostanza inerte viene somministrata in un contesto negativo, inducendo aspettative negative sul risultato.

Altrettanto fondamentale risulta comprendere le origini storiche del “problema placebo” in medicina e, conseguentemente, i metodi scientifici e i modelli interpretativi che negli anni ne hanno permesso lo studio.

■ **L'origine del concetto di placebo. Dagli antichi guaritori alla medicina moderna**

L'origine della parola “placebo” è alquanto curiosa. Il termine, che è di fatto l'indicativo futuro del verbo latino *placere* (“io piacerò”), si

trova presente nel versetto 9 dei Salmi 116 che così recita “*Placebo Domino in regionem vivorum*”: il versetto, tradotto da San Girolamo nella sua *Vulgata* come “Piacerò a Dio nella regione dei viventi”, traspone in latino quanto riporta la versione greca dei Settanta, che traduce con l'equivalente di “compiacerò” il termine ebraico *ethalech*, forma riflessiva del verbo *elech* “camminare”, traduzione che viene invece preferita nella versione odierna della Bibbia (“Io camminerò alla presenza del Signore sulla terra dei viventi”). La parola “placebo” sembra dunque essere nata da un grossolano errore di traduzione; tuttavia alcuni studiosi fanno notare che *ethalech*, proprio in quanto forma riflessiva, potrebbe avere richiami metaforici al “compiacere”.⁶

La nona riga del Salmo 116 diventa particolarmente famosa nel medioevo, in Inghilterra, dove si diffonde l'abitudine di cantarla (“cantare il placebo”) in occasione degli eventi funebri: la pratica è effettuata dietro pagamento, perciò a fini falsamente consolatori, e vede il “professionista” di turno proclamare la possibilità del deceduto di partecipare al banchetto funebre.⁷ In un manoscritto medievale per i riti funebri si legge infatti “*Placebo domino, possa io accontentare il Signore nostro*”. Colui che canta il placebo viene quindi considerato un mistificatore. Da qui deriva la valenza negativa che il termine placebo ha assunto nel tempo:⁸ il placebo è considerato eticamente un inganno al paziente e, pertanto, consentito solo in circostanze limitate, per esempio quelle indicate nella *Dichiarazione di Helsinki*.⁹ L'associazione negativa tra il termine “placebo” e comportamenti falsi e interessati è testimoniata anche da *Il racconto del mercante*, presente nelle *Canterbury Tales* di Geoffrey Chaucer, dove l'autore dà il nome *Placebo* a un suo personaggio adulator e ipocrita.

Il trattamento placebo così come lo conosciamo, ossia una terapia che apporta beneficio pur in assenza di una comprovata base scientifica sottostante, trova dunque origine nella consuetudine storica di associare il termine placebo ad una mistificazione atta a produrre be-

neficio e giovamento in chi la riceve.

Già Ippocrate (460-338 a.c.), ritenuto il padre della medicina, aveva osservato come anche soltanto l'attenzione di un medico potesse dare al malato la sensazione di stare meglio, e avere, come si direbbe oggi, un effetto placebo. Molto tempo prima che nel 1931 le "sperimentazioni cliniche contro placebo" diventassero standard nella ricerca farmacologica, l'idea di un controllo placebo era già presente nella mente di medici e ricercatori. William Cullen usò il termine "placebo" per la prima volta nel 1772, quando dopo aver somministrato a un paziente una dose di polvere di senape scrisse: «non è che mi fidi molto, ma l'ho dato perché è necessario dare un farmaco e questo è quello che chiamo un placebo».¹⁰ Alcuni studiosi sostengono che tutta la storia della medicina fino ai primi del '900 sia in realtà la storia dell'effetto placebo. Tutti i rimedi del passato, salvo rarissime eccezioni del tutto casuali, erano infatti dei placebo.¹¹

L'uso del placebo è ancora oggi prevalentemente un problema della ricerca farmacologica ed è inevitabilmente associato agli studi clinici per testare e validare l'efficacia di una terapia. In tal senso, il placebo viene utilizzato esclusivamente come controllo, senza studiarne i meccanismi o cercare di comprenderne il significato. Il gruppo placebo degli studi controllati randomizzati fornisce ai ricercatori l'opportunità di studiare questi aspetti e l'effetto del contesto psicosociale che circonda un trattamento.¹² Nei trial clinici randomizzati, i pazienti ricevono una terapia attiva o un trattamento placebo inattivo in modalità doppio-cieco. Entrambi i gruppi sono informati non solo sull'azione terapeutica positiva del farmaco attivo, ma anche sui suoi possibili effetti collaterali (eventi avversi). Tutto ciò può avere un'influenza significativa sulle aspettative dei soggetti coinvolti nelle sperimentazioni cliniche.¹³

Howard Brody nel 2000 ha fornito una nuova definizione di effetto placebo: «un cambiamento del corpo o della mente che avviene come risultato del significato simbo-

lico che viene attribuito a un evento o a un oggetto in ambito sanitario».¹⁴ Quando si somministra un placebo, che è sì una simulazione, ma carica di significato simbolico, si inducono aspettative positive di benessere e guarigione. E queste aspettative sono capaci di plasmare il corpo in modo tale da produrre effetti benefici.¹⁵ A oggi il placebo può quindi essere inteso come un potente meccanismo d'interazione fra mente e corpo.¹⁶

■ Approcci allo studio del placebo (biologico e psicologico)

Gli effetti placebo e nocebo possono essere elicitati sia da processi di apprendimento (condizionamento classico) sia da processi cognitivi di alto livello (aspettative e credenze che il paziente sviluppa nel corso del trattamento). Si tratta di due modelli interpretativi solidi che, seppur differenti, non sono auto-escludentesi.

Secondo il modello di condizionamento classico, l'associazione ripetuta di uno stimolo incondizionato (naturale) a uno condizionato (neutro) – ove lo stimolo incondizionato induce naturalmente una risposta della cui prosimità lo stimolo condizionato si avvale – consentirà allo stimolo neutro di produrre la stessa risposta. È possibile quindi indurre un effetto placebo utilizzando lo stesso principio di condizionamento. Si potrà quindi associare specifici aspetti di un trattamento (per esempio il colore e la forma di una compressa) agli ingredienti attivi presenti nello stesso, osservando effetti benefici in chi lo assume. Analogamente, sarà possibile indurre una risposta nocebo da condizionamento associando uno stimolo neutro a un effetto collaterale.¹⁷

Secondo il modello dell'aspettativa, invece, gli effetti placebo e nocebo hanno origine nelle aspettative e nelle credenze che si sviluppano nel paziente durante la terapia. Entrambe sono influenzate da molteplici fattori, quali le pregresse esperienze di terapia, le emozioni esperite durante il trattamento, le interazioni con il personale sanitario e gli altri pazienti, lo stile comunicativo del perso-

nale sanitario.¹⁸

L'effetto placebo è quindi l'effetto psicobiologico dovuto al contesto psicosociale positivo che accompagna una terapia. Mentre un contesto positivo può produrre effetti positivi – e quindi effetti placebo – un contesto negativo può produrre effetti negativi, vale a dire effetti nocebo.¹⁹

L'elemento fondamentale di ogni contesto di trattamento sembrerebbe quindi essere rappresentato dalla “relazione medico/paziente”,²⁰ una relazione che può essere trattata in termini evolucionistici, fisiologici e neuroscientifici.²¹ Da una prospettiva fisiologica e neurobiologica, questa relazione può essere suddivisa in almeno quattro fasi:²² (1) sentirsi male; (2) cercare sollievo; (3) incontrare il terapeuta e (4) ricevere la terapia. In questa fase, già il solo rituale dell'atto terapeutico è in grado di elicitare risposte di miglioramento, dovute proprio alle aspettative di beneficio da parte del paziente.²³ Dal punto di vista evolutivo, la funzione di tale relazione è promuovere la cessazione della sofferenza al semplice incontro con il terapeuta. Si tratta di un “sistema socio-neuronale” evolutosi per garantire supporto psicologico e sociale ai più deboli, garantendo al contempo la soppressione del disagio e della sofferenza al semplice contatto sociale, cioè l'incontro con il “guaritore”.²⁴ Questo “sistema socio-neuronale” sarebbe ancor oggi attivo, come un sistema ancestrale pronto a entrare in azione, che si tratti del guaritore di un tempo o del medico moderno.

Lo studio dei meccanismi alla base del dialogo mente-cervello²⁵ e alla base delle modificazioni della struttura e del funzionamento cerebrale a seguito di un'esperienza, ha creato molte attese sulla possibilità di approfondire e visualizzare gli equivalenti neurobiologici degli effetti che si osservano a seguito del trattamento placebo. La ricerca scientifica si è quindi rivolta allo studio dei meccanismi biologici/fisiologici alla base degli effetti placebo (e nocebo), la cosiddetta risposta placebo. I principali approcci sperimentali utilizzati sono quello farmacologico, la registrazione elettrica

da singoli neuroni e le tecniche di *neuroimaging*. Proprio l'avvento delle moderne e non-invasive tecniche di *neuroimaging* ha fornito l'opportunità unica di studiare i meccanismi neurali dell'analgesia placebo e di altre risposte placebo.²⁶ L'interesse per il tema è in crescente aumento: basti pensare che a oggi oltre 800 studi indicizzati nella banca dati PubMed hanno cercato di chiarire quali modificazioni funzionali si accompagnino al manifestarsi dell'effetto placebo.

Le tecniche di *imaging* cerebrale consentono agli scienziati di osservare i meccanismi neurobiologici dell'effetto placebo e potrebbero permettere un giorno di migliorare le sperimentazioni cliniche e il trattamento di diverse condizioni cliniche.²⁷ Pur riconoscendo il valore dell'effetto placebo nell'approccio al paziente, esso potrebbe anche essere fautore di effetti confondenti sui risultati degli studi clinici.²⁸ Una migliore comprensione dei meccanismi neurobiologici alla base dell'effetto placebo (la cosiddetta risposta placebo) potrebbe quindi aiutare gli scienziati a migliorare la progettazione degli studi clinici.²⁹

A oggi, tra tutte le risposte placebo, l'analgesia da placebo è quella più accuratamente esaminata e neurobiologicamente meglio caratterizzata.³⁰ La comprensione di questo fenomeno non può prescindere dalla comprensione del dolore, nel suo significato fisiologico, evolutivo e conservativo.

■ Meccanismi di modulazione del dolore rilevanti per lo studio del placebo e del nocebo

La *International Association for the Study of Pain* nel 1994 ha definito il dolore come

un'esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata a danno tissutale, in atto o potenziale, o descritta in termini di danno. È un'esperienza individuale e soggettiva, a cui convergono componenti puramente sensoriali (nocicezione) relative al trasferimento dello stimolo doloroso dalla periferia alle strutture centrali, e

componenti esperienziali e affettive, che modulano in maniera importante quanto percepito.³¹

Proprio queste ultime componenti si qualificano per essere un fenomeno del tutto privato (ossia la vera e propria esperienza del dolore) collegato alla percezione di una sensazione spiacevole.

Alla prima e alla seconda componente (sensoriale-discriminativa e affettivo-motivazionale) se ne associa una terza: una componente cognitivo-valutativa, relativa all'attivazione di processi di pensiero in cui si cercano le cause del dolore e di porvi rimedio attraverso la pianificazione comportamentale.³²

Le moderne tecniche di *neuroimaging* hanno permesso di identificare una vera e propria rete di strutture cerebrali il cui *pattern* di attivazione è correlato alla percezione del dolore.³³ Questo *network* comprende la corteccia somatosensoriale primaria e secondaria, la corteccia insulare, la corteccia cingolata anteriore, e i nuclei talamici, specifiche porzioni della corteccia prefrontale e strutture del sistema limbico.³⁴ Il *network* si caratterizza quindi per due nodi funzionali primari: un nodo più legato agli aspetti sensoriali discriminativi del dolore ha come substrato funzionale la corteccia somatosensoriale; un nodo più legato alle componenti esperienziali ed emotive associato alla corteccia cingolata, al sistema limbico e all'insula. La corteccia cingolata e l'insula costituiscono un sistema empatico-rievocativo dell'esperienza dolorosa, che rende possibile capire e condividere il dolore altrui. Il dolore coinvolge anche alcune aree deputate alle funzioni esecutive, attraverso una ricca rete ascendente e discendente, controllata da neurotrasmettitori come la dopamina, la serotonina, la colecistochinina, la noradrenalina, la neurochinina 1, il sistema della ossitocina e degli oppioidi.

La rete neurale finora descritta è conosciuta con il nome di "*pain matrix*", il sistema anatomo-funzionale in cui viene rappresentata l'intensità e la sgradevolezza della percezione suscitata da uno stimolo nocicettivo.

Studi recenti hanno riportato che:

- a) L'intensità del dolore esperito può essere dissociata dalla magnitudine delle risposte di attivazione nella *pain matrix*;
- b) l'attività nella *pain matrix* è fortemente influenzata dal contesto nel quale gli stimoli nocicettivi compaiono;
- c) gli stimoli non-nocicettivi possono suscitare risposte corticali con una configurazione spaziale simile a quella della "matrice del dolore".

Per queste ragioni, Legrain e colleghi hanno proposto una visione alternativa del significato funzionale di questo *network* funzionale, per cui la *pain matrix* è un sistema coinvolto nella detezione, l'orientamento dell'attenzione e la reazione al verificarsi di eventi sensoriali salienti. Questo *network* cerebrale potrebbe rappresentare un meccanismo di base attraverso il quale verrebbe rilevato qualsiasi evento rilevante per l'integrità corporea, indipendentemente dal canale sensoriale attraverso il quale vengono trasmessi questi eventi.³⁵ Questa funzione comporterebbe la costruzione di una rappresentazione corticale multimodale del corpo e dello spazio circostante. Ipotizzando che questo *network* agisca come un sistema difensivo che segnala minacce potenzialmente dannose per il corpo, l'enfasi della ricerca non è più posta sulla qualità della sensazione suscitata dagli stimoli nocivi ma sull'azione richiesta dal verificarsi di tali potenziali minacce.³⁶

Di diretta rilevanza per la comprensione degli effetti placebo e nocebo, sono le vie discendenti deputate alla modulazione del segnale dolorifico. A livello delle varie stazioni sinaptiche, fenomeni di sommazione, facilitazione e inibizione determinano modificazioni e successive elaborazioni degli stimoli dolorifici. Questo sistema modulatore è la via principale attraverso la quale le influenze cognitive e contestuali possono modificare un'esperienza dolorosa.³⁷ Le regioni cerebrali frontali e lim-

biche sono coinvolte nel controllo cognitivo del dolore e, essendo reciprocamente connesse al tronco dell'encefalo, possono esercitare un'influenza discendente sulla nocicezione a livello spinale.³⁸ Questo supporta l'idea di un ruolo regolatore delle regioni prefrontali-limbiche nell'esperienza del dolore.³⁹

Infine – scrivono Gay e Bishop – la ricerca sull'analgesia da placebo ha gettato luce sui meccanismi neurali alla base della modulazione endogena del dolore. Le reti corticali coinvolte nella trasformazione e modulazione di tale sintomo sono state identificate e continuano a essere re-investigate, ridefinite e sottoposte a riconcettualizzazione. L'attività svolta in queste reti corticali dai diversi neurotrasmettitori tra cui gli oppiacei, i cannabinoidi, la dopamina e la colecistochinina, influenzano la percezione del dolore, e la modulazione può essere inibitoria o facilitatoria.⁴⁰

Una delle domande fondamentali che ha intriguato i neuroscienziati è se le riduzioni soggettive nel dolore avvertito nelle analgesie placebo siano associate a cambiamenti reali nell'attività del *network* cerebrale associato all'esperienza dolorifica. E, in caso affermativo, in quale delle sue componenti?

Nel caso del dolore gli studi condotti finora hanno dimostrato che l'effetto placebo attiva una serie di risposte biochimiche che sembrano filtrare i segnali nocicettivi. In sintesi, la somministrazione di un placebo nel trattamento del dolore induce l'attivazione del sistema degli oppioidi e dei cannabinoidi.⁴¹ Gli oppioidi endogeni della sostanza grigia periacqueduttale inibiscono direttamente la trasmissione ascendente del dolore nocicettivo, trasmesso dalle corna posteriori del midollo spinale, e attivano i circuiti del controllo del dolore, che discendono dal mesencefalo attraverso il midollo allungato ventromediale rostrale fino alle corna dorsali del midollo spinale.⁴² L'analgesia da placebo è al contrario, bloccata dalla somministrazione del naloxone, un antagonista oppioide puro; la colecistochinina, invece, ha un effetto inibitorio sugli oppioidi ed è coinvolta nell'effetto nocebo.⁴³

Gli studi di *neuroimaging* pubblicati sino al 2010, che hanno utilizzato tecniche di tomografia a emissione di positroni (PET) o di risonanza magnetica funzionale (fMRI), hanno rilevato come diverse regioni cerebrali possano svolgere un ruolo fondamentale nell'analgesia da placebo.⁴⁴ La maggior parte delle ricerche ha evidenziato come ad una riduzione del dolore esperito corrisponda una effettiva diminuzione dell'attività nelle classiche aree target del trattamento antidolorifico, tra cui il talamo, l'insula, la corteccia somatosensoria e la corteccia cingolata mediale.⁴⁵ Tuttavia, il dibattito su quali siano le aree cerebrali che contribuiscono fattivamente alla costituzione dei *network* correlati all'analgesia da placebo è ancora attuale. Per tale ragione Amanzio e colleghi hanno utilizzato tecniche di *Activation Likelihood Estimation meta-analysis* (ALE):⁴⁶ per capire quali aree cerebrali sono effettivamente coinvolte nell'analgesia da placebo in modelli sperimentali di dolore. Il metodo ALE valuta la sovrapposizione tra foci di attivazione/deattivazione riscontrati in diversi studi e li tratta come probabilità di distribuzione centrate alle coordinate da essi riportate.⁴⁷

In questo studio meta-analitico sono quindi stati presi in considerazione i tre stadi temporali dell'analgesia da placebo così come definiti da Kong e colleghi:⁴⁸

1. *Fase 1: aspettativa.* Prima che il dolore inizi, l'aspettativa o l'anticipazione del sollievo può modulare la percezione dei successivi stimoli dolorifici. In un paradigma fMRI, questo corrisponde al periodo di "analgesia prevista" (il periodo di tempo tra l'inizio della scansione e l'inizio dello stimolo, ovvero il periodo antecedente ciascun trial nei paradigmi fMRI evento-correlati).
2. *Fase 2: somministrazione dello stimolo doloroso.* Durante la somministrazione degli stimoli dolorosi, il trattamento placebo – essendo associato alle conoscenze antecedenti circa gli effetti analgesici dei trattamenti medici – potrebbe inibire i segnali in ingres-

so degli stimoli nocivi. In particolare, questa componente è legata all'attività cerebrale tra l'inizio della stimolazione dolorosa e la sua cessazione.

3. *Fase 3: valutazione soggettiva dell'intensità del dolore percepito (appraisal)*. Dopo la cessazione della stimolazione dolorosa, le conoscenze pregresse sull'effetto del trattamento può alterare inconsciamente la valutazione dell'intensità del dolore esperito.

Il lavoro di Amanzio e colleghi ha mostrato come durante la fase di aspettativa dell'analgesia si attivano la corteccia cingolata anteriore sinistra, le cortecce precentrale e prefrontale-laterale destre e il grigio periaqueductale sinistro (PAG). Durante la fase della stimolazione dolorifica, si sono individuate attivazioni correlate alla analgesia da placebo nelle cortecce cingolata anteriore e prefrontale laterale e mediale, nel lobulo parietale inferiore, nel giro post-centrale, nell'insula anteriore, nel talamo, nell'ipotalamo, nel PAG e nel ponte. Sempre in questa fase, si sono trovate deattivazioni nella corteccia cingolare mediale e posteriore di sinistra, nei giri precentrale e temporale superiore, nell'insula anteriore sinistra e nell'insula posteriore destra, nel claustrum e nel putamen sinistri, nel talamo e nel corpo del caudato destri.

Questi risultati suggeriscono per un verso che i *network* cerebrali coinvolti nell'analgesia da placebo si sovrappongono in gran parte a quelli coinvolti nella regolazione dei processi emotivi, dall'altro che i *network* cerebrali coinvolti nella nocicezione sono modulati in parallelo con l'analgesia a livello comportamentale.⁴⁹

■ Ruolo dell'aspettativa negli effetti placebo e nocebo

A livello periferico lo stimolo lesivo viene percepito da terminazioni nervose periferiche (nocicettori) che permettono il passaggio del "messaggio" dolorifico sensoriale al midollo spinale e al cervello. Qui questi messaggi ven-

gono elaborati dando vita all'esperienza percettiva del dolore. In presenza di aspettative positive i segnali sono filtrati e arrivano al cervello in minor misura producendo un dolore meno intenso. Anche se la sostanza è inerte. Viceversa, le aspettative negative possono far passare una maggior quantità di segnali e aumentare l'intensità del dolore (iperalgia da nocebo). Si parla quindi di "iperalgia da nocebo" quando si verifica l'intensificarsi della percezione dolorifica a seguito di un trattamento fittizio, come conseguenza di una suggestione intenzionale/non-intenzionale e/o di aspettative negative.

Le aspettative – negative o positive che siano – devono quindi essere considerate potenti fattori modulatori. Molte ricerche hanno utilizzato semplici suggestioni verbali per manipolare le aspettative dei soggetti in studi clinici e sperimentali sul dolore alla stregua di manipolazioni placebo o nocebo.⁵⁰ Si è potuto così mostrare che l'aspettativa di una diminuzione del dolore è in grado di ridurre sia la valutazione soggettiva dell'intensità dello stesso sia delle attivazioni nella *pain matrix*.⁵¹

Durante l'aspettativa di un forte dolore, i soggetti si sentiranno minacciati e ansiosi. Capire quindi come l'ansia influenzi il dolore è fondamentale per comprendere gli effetti nocebo. L'aumento dell'ansia e dell'aspettativa negativa peggiorano infatti l'esperienza del dolore attraverso una iperattivazione della via tronco-encefalica, paraippocampale, entorinale.⁵² Purtroppo, non esistono molte ricerche sul nocebo, ma gli studi comportamentali hanno chiaramente evidenziato un ruolo della colecistocinina nell'insorgenza della iperalgesia da nocebo tramite un meccanismo d'ansia anticipatorio.⁵³ Come le suggestioni verbali negative o l'ansia attivino il sistema della colecistocinina per consolidare le aspettative negative non è ancora del tutto noto.⁵⁴

Le evidenze neurofisiologiche hanno indicato che l'anticipazione del dolore può attivare i sistemi corticali coinvolti nell'esperienza del dolore⁵⁵ e può essere direttamente influenzata da fattori cognitivi,⁵⁶ anche in assenza di stimoli nocivi.⁵⁷ Uno studio PET di Hsieh e collabora-

tori ha mostrato che la valutazione cognitiva del dolore imminente può modulare l'attività cerebrale sulla base dell'esperienza precedente e delle informazioni disponibili sul tipo di stimolo in arrivo.⁵⁸ I meccanismi anticipatori possono avere un'importante funzione protettiva, in quanto permettono di evitare danni fisico-tissutali attraverso l'avvio di un comportamento adattativo. Per quanto riguarda le aree cerebrali connesse all'anticipazione degli stimoli dolorosi, si sono rilevati alterazioni emodinamiche a livello delle aree parietali, cingolate e insulari,⁵⁹ ma non nella corteccia somatosensoriale primaria. Altre ricerche hanno dimostrato l'attivazione della corteccia prefrontale, dell'insula anteriore e della corteccia cingolata anteriore durante l'anticipazione del dolore – sia tramite misure psicofisiologiche⁶⁰ sia tramite fMRI.⁶¹ Koyama e collaboratori hanno successivamente identificato – tra le regioni cerebrali che presentano un'attivazione significativamente correlata con la valutazione soggettiva dell'intensità del dolore – la corteccia prefrontale, l'insula, la corteccia cingolata anteriore, il globo pallido, il putamen, il talamo e il cervelletto.⁶² Anche se Porro e colleghi avevano precedentemente dimostrato che il coinvolgimento di alcune popolazioni neurali durante l'anticipazione del dolore è correlato ad indici vegetativi di eccitazione, lo studio di Koyama e colleghi ha sottolineato come l'attivazione associata all'attesa dello stimolo doloroso non è stata, nel loro caso, accompagnata da alcun aumento della frequenza cardiaca, deducendone che l'aspettativa del dolore non era stata accompagnata da alterazioni a carico del tono dell'umore e degli affetti. Koyama e collaboratori hanno quindi concluso che la corteccia prefrontale, l'insula e la corteccia cingolata anteriore lavoravano insieme alle regioni subcorticali ad esse associate per sostenere la rappresentazione mentale di uno stimolo negativo imminente. Per questi motivi, i diversi studi⁶³ hanno proposto che l'anticipazione del dolore innesca un sistema neuronale specifico, distinto da quello coinvolto nella percezione del dolore.

Un'ipotesi suggestiva vuole che il *network*

cerebrale sopra citato possa essere coinvolto nell'avviare processi esecutivi di monitoraggio del processamento delle informazioni rilevanti a un *task*, così da poter evitare interferenze da parte di stimoli irrilevanti, nei paradigmi sperimentali di anticipazione del dolore.⁶⁴ Anche se i meccanismi cerebrali sottostanti l'anticipazione del dolore sono un problema che ha importanti implicazioni teoriche e pratiche,⁶⁵ il ruolo di queste regioni nell'aspettativa del dolore rimane inesplorato.

Per raggiungere questo importante obiettivo, nel 2015 abbiamo identificato tutte le aree cerebrali che erano state precedentemente implicate, in modo consistente, con l'anticipazione del dolore. Abbiamo adottato un approccio meta-analitico “*coordinate-based*”⁶⁶ per effettuare un'analisi della letteratura che, tramite tecniche fMRI, ha individuato i cambiamenti emodinamici che avvengono durante l'aspettativa del dolore (prima che avvenga o in assenza della stimolazione dolorifica). Abbiamo quindi esplorato la connettività funzionale di alcune regioni rilevate dalla precedente meta-analisi grazie a un modello meta-analitico di connettività.⁶⁷

■ **Correlati neurali dell'anticipazione dolorifica: risultati di uno studio di meta-analisi**

La meta-analisi è una tecnica statistica che permette di combinare i dati raccolti da più studi condotti su uno stesso argomento per ricavarne un unico dato conclusivo che risponde ad uno specifico quesito clinico.

Per effettuare il nostro studio,⁶⁸ abbiamo adottato la definizione adottata dalla *Cochrane Collaboration* e le linee guida internazionali “*PRISMA Statement*” così da fornire un *report* trasparente ed esaustivo della selezione dei dati attuata.⁶⁹ Durante una fase iniziale, abbiamo analizzato le misure di associazione tra le chiavi di ricerca selezionate per avere una prima visione d'insieme della letteratura internazionale. Una strategia di ricerca sistematica ci ha quindi permesso di identificare tutti gli studi rilevanti.

Alla fine della fase di selezione,⁷⁰ 19 arti-

coli hanno avuto accesso alla fase di *data collection* e analisi. Il campione sperimentale di secondo livello ha raggiunto la numerosità campionaria di 360 soggetti.

Metodi

La tecnica di meta-analisi *Activation Likelihood Estimation* (ALE) è un metodo quantitativo “*voxel-based*” utile laddove si vogliono stimare i cambiamenti emodinamici cerebrali “*event-related*” sulla base dei foci che hanno riportato picchi di alterazione statisticamente significativi in più studi di *neuroimaging*.⁷¹ Questo metodo richiede perciò che i foci di attivazione siano riportati in uno spazio stereotattico standard.⁷²

Il metodo con cui si disegna anatomicamente una regione di interesse (ROI), si esegue lo studio dei singoli modelli di connettività osservati quando questa regione è attiva, effettuando una meta-analisi ALE su larga scala della connettività funzionale, è considerato un “*meta-analytic connectivity model*” (MACM).⁷³ La tecnica MACM è stata sfruttata per valutare la connettività funzionale della corteccia cingolata anteriore e dell’insula anteriore, rispettivamente. Le 2 ROI sono state analizzate separatamente, alla ricerca di tutti gli studi su soggetti sani adulti che hanno riportato attivazioni all’interno dei confini designati.⁷⁴ I risultati della MACM sono stati quindi usati per effettuare un’analisi automatizzata del comportamento associato alle 2 ROI selezionate.⁷⁵ I domini comportamentali individuabili attraverso questa tecnica riguardano le macro-categorie di interocezione, emozione, percezione, azione, e cognizione (nonché le relative sottocategorie).

Risultati

Considerati complessivamente, gli studi selezionati riportavano i dati derivanti da 360 soggetti, 347 foci di attivazione e 147 foci di deattivazione. Le ricerche riguardavano l’attività cerebrale connessa al dolore provocato attraverso stimoli termici (33.33%), elettrici (25%) e la distensione di palloni rettali o esofa-

gei (33.32%). Il restante 8.33% degli studi valutava gli effetti della stimolazione laser.⁷⁶

La meta-analisi ALE ci ha permesso di individuare 21 *clusters* di attivazione associata alla fase di anticipazione del dolore. Il principale di questi aveva un volume di 3.976 mm³ e includeva l’area cingolata mediale bilaterale e i giri mediale e frontale inferiore destri. Un secondo *cluster* con volume maggiore di 2.000 mm³ comprendeva l’insula anteriore e il giro frontale inferiore di destra. Altri 4 *clusters*, con un volume compreso tra i 376 ed i 984 mm³, incorporavano l’insula bilaterale, il talamo di destra, i giri temporale superiore e frontale mediale di destra. Ulteriori 5 *clusters*, con un volume superiore ai 200 mm³, sono stati individuati nell’insula anteriore bilaterale, nel culmen di destra, nei giri frontale mediale di destra e occipitale di sinistra, e nel lobulo parietale inferiore di sinistra. Altri 10 *clusters*, con un volume inferiore ai 200 mm³, vedevano coinvolte aree quali i giri temporale mediale e superiore di sinistra, il culmen di sinistra, il nucleo lentiforme, il giro frontale mediale, il giro linguale, il corpo del caudato, il giro temporale superiore, il lobulo parietale inferiore e il precuneo (tutti maggiormente lateralizzati a destra). Abbiamo inoltre individuato 6 *clusters* di deattivazione con un volume inferiore ai 305 mm³ che includevano il claustrum di destra e il giro paraippocampale bilaterale, il giro frontale superiore, la corteccia cingolata e il claustrum (tutti maggiormente lateralizzati a sinistra).

La ROI dell’insula anteriore, analizzata tramite tecnica MACM, ha mostrato una maggiore probabilità di coattivazione con il claustrum, il talamo, i giri mediale inferiore e frontale superiore, il lobulo parietale inferiore, il nucleo lentiforme, il giro paraippocampale, i giri pre- e post-centrale, e il giro temporale mediale. Un secondo grande *cluster* di coattivazione coinvolgeva il giro frontale mediale, e il cingolo posteriore ed anteriore. La seconda ROI (ossia la corteccia cingolata anteriore) ha esibito una maggiore probabilità di coattivazione con l’insula, il talamo, i giri mediale inferiore e frontale superiore, il lobulo

parietale inferiore, il nucleo lentiforme, i giri pre- e post-centrale, e il giro temporale trasversale. I *network* cerebrali di coattivazione individuati sembrano essere in gran parte sovrapponibili e avere un'origine comune.

Si sono quindi delineate le coattivazioni basate sul tipo di *task* comportamentale usato per elicitarle le ROI attraverso una meta-analisi ALE di tutti gli esperimenti con almeno una coordinata di attivazione in quelle aree.⁷⁷ Questa ulteriore analisi ha permesso di identificare diversi domini comportamentali associati all'anticipazione dolorifica. Per entrambe le ROI considerate, il funzionamento cerebrale è risultato altamente associato ai domini comportamentali dell'azione (immaginazione, inibizione ed esecuzione), dell'emozione (fortemente associata alla paura) e della percezione (dolore e interocezione).⁷⁸

■ Discussione

L'effetto nocebo non solo potrebbe avere ripercussioni importanti sulla storia clinica dei pazienti ma potrebbe anche mostrarsi essere più forte del placebo. I pazienti sono infatti altamente ricettivi alle suggestioni negative, in particolare in situazioni percepite come a rischio di vita, come la chirurgia imminente, una grave malattia acuta o un incidente. In situazioni estreme, l'individuo si trova spesso in uno stato di trance naturale ed è quindi altamente suggestionabile e vulnerabile.⁷⁹ Un'altra causa di risposta nocebo può essere l'aspettativa del paziente. Anche solo l'annuncio degli effetti collaterali di un farmaco che sta per essere somministrato può provocare infatti reazioni avverse compatibili con quelle precedentemente veicolate.⁸⁰ In particolare, i metodi utilizzati per la registrazione degli eventi avversi influenzano il tipo e la frequenza degli effetti riportati: i pazienti dettano più eventi avversi quando li selezionano da un elenco standard di sintomi che quando li segnalano spontaneamente.⁸¹

La maggior parte degli studi riguardanti i correlati neurali dell'effetto placebo e nocebo vengono attualmente condotti sullo studio

del dolore: da una parte perché è più facile creare un modello del dolore sperimentale rispetto ad altri tipi di malattia, dall'altro perché è più semplice valutare nel *continuum* temporale cosa succede a livello cerebrale quando si elicit il dolore.

Gay e Bishop facendo riferimento proprio agli studi sui processi biologici che modulano la percezione del dolore nell'analgesia da placebo e nel suo opposto, l'iperanalgesia da nocebo, scrivono:

Ripensare le risposte placebo e nocebo come meccanismi modulatori endogeni estende il focus della cura dal semplice intervento al suo contesto. Le variazioni dell'intensità percepita del dolore sono spesso attribuite a una varietà di fattori che si possono raggruppare in tre categorie: fattori correlati alla malattia, effetti specifici del trattamento, e/o effetti contestuali. [...]. Le tre categorie, benché pratiche e utili, non devono però generare l'equivoco che vi siano percorsi biologici unici privi di influenza reciproca e di interconnessioni.⁸²

L'obiettivo del lavoro di meta-analisi precedentemente descritto era quello di analizzare la letteratura che indaga la funzionalità cerebrale nella fase anticipatoria del dolore, così da poter comprendere meglio il ruolo dell'aspettativa e dei *network* cerebrali alla base di questo fenomeno.

I risultati hanno evidenziato quali siano le regioni cerebrali costantemente attivate quando un soggetto prevede il sopraggiungere di uno stimolo doloroso.⁸³ Siccome questo fenomeno potrebbe comprendere molti processi indipendenti e correlati, per comprendere quali siano i domini cognitivo-comportamentali associati al *network* cerebrale associato all'anticipazione del dolore, è stato necessario effettuare un'analisi MACM.⁸⁴ La metodologia MACM consente infatti di effettuare una meta-analisi che, cercando modelli globali di coattivazione funzionale in una vasta gamma di attività precedentemente decodificate, risponde alla do-

manda: “data una determinata regione cerebrale, quali sono i compiti che ne provocano l’attivazione?”.⁸⁵

Nello specifico, abbiamo differenziato due specifiche ROI (l’insula anteriore e la corteccia cingolata anteriore), trovando risultati simili e compatibili. Nello specifico, i *network* di coattivazione dell’insula anteriore e della corteccia cingolata anteriore sono largamente sovrapponibili, coinvolgendo praticamente le stesse aree. Inoltre, le attivazioni di queste due regioni cerebrali correlano principalmente con i domini comportamentali dell’azione (immaginazione, inibizione ed esecuzione), dell’emozione (paura), e della percezione (dolore e interocezione).

In linea con i risultati ottenuti, è importante sottolineare come tutte aree cerebrali eteromodali che assicurano processamenti associativi di integrazione tra diverse modalità sensoriali hanno un’alta frequenza di attivazione in tutti gli esperimenti tabulati nella banca dati di BrainMap. Questo vale tanto per l’insula anteriore⁸⁶ quanto per la corteccia cingolata anteriore.⁸⁷ Queste aree possono essere considerate come un *hub* che collega sistemi coinvolti nel monitoraggio delle azioni, nella rappresentazione delle qualità affettive degli eventi sensoriali e dei segnali interocettivi. Entrambe ricoprono un ruolo unico nel rappresentare le informazioni rilevanti per la sopravvivenza e nel trasformarle in risposte fisiologiche e affettive e comportamentali.⁸⁸ Questo vale in tutti i contesti ecologici complessi, che siano meramente ambientali ovvero socio-relazionali. Per esempio, Rabellino e colleghi hanno recentemente indagato il processo decisionale nel comportamento di ricompensa/punizione in contesti differenti.⁸⁹ La punizione può essere assimilabile a uno stimolo nocivo dolorifico, in quanto in grado di ledere l’integrità psicofisica dell’individuo. In modo interessante, le attivazioni significative durante il comportamento della punizione sono state precedentemente riscontrate nell’area tegmentale ventrale, nell’isola anteriore destra e sinistra, nella corteccia cingolata anteriore e nella corteccia prefrontale ventromediale.⁹⁰

Un ruolo in questi complessi processi di monitoraggio e ri-rappresentazione delle informazioni rilevanti lo gioca anche la corteccia prefrontale dorsolaterale, il cui significato funzionale, come sottolineato da Arnsten,⁹¹ è dato dalla capacità di tenere a mente un evento appena avvenuto, ovvero di recuperare informazioni provenienti dalla memoria a lungo termine, e di utilizzare questa conoscenza per modulare il comportamento, il pensiero e le emozioni.⁹² La corteccia prefrontale è in grado di proteggere queste rappresentazioni dall’interferenza di elementi distrattori ed è rilevante per l’inibizione delle azioni inappropriate e la promozione delle operazioni rilevanti (la cosiddetta, regolazione “*top-down*”).⁹³ La corteccia prefrontale permette quindi la regolazione flessibile del comportamento così da consentire all’individuo di rispondere adeguatamente a un ambiente mutevole.⁹⁴ Essa, inoltre, monitora gli errori consentendo all’individuo di apportare cambiamenti alle strategie attuate.⁹⁵ In questo contesto, la corteccia cingolata anteriore dorsale monitora la performance e i segnali necessari per l’adattamento comportamentale.⁹⁶ Il monitoraggio delle azioni è particolarmente importante in situazioni che possono mettere a rischio la salute di un essere umano e possono costituire una minaccia. In quest’ultimo caso, data una possibilità di scelta, l’individuo seleziona le azioni che dovrebbero portare a un *outcome* favorevole. Tale selezione richiede una rappresentazione dei risultati attesi da diverse azioni, nonché il continuo monitoraggio dei risultati ottenuti per aggiornare le aspettative a essi correlate. Questo meccanismo potrebbe rappresentare un aspetto chiave nell’anticipazione del dolore. In questo caso, infatti, l’individuo deve essere in grado di reagire prontamente a un contesto avversivo. Il sistema del monitoraggio attenzionale rappresentato dalla corteccia cingolata anteriore⁹⁷ – così importante per il fenomeno di cui stiamo parlando – assicura che i processi di elaborazione nelle altre aree cerebrali siano della massima efficienza, in relazione al compito che si sta svolgendo.

È stato suggerito che l'attività della corteccia cingolata anteriore dorsale segnali la necessità di un maggiore controllo cognitivo⁹⁸ e che le interazioni tra quest'area e le strutture prefrontali laterali attuino, di conseguenza, i necessari cambiamenti comportamentali.⁹⁹ La corteccia cingolata anteriore mediale, che esibisce un complesso schema di connessione con le strutture limbiche, sembra invece svolgere un ruolo chiave nell'integrazione dei processi emotivi e cognitivi e dell'attività vegetativa.¹⁰⁰ In particolare, l'interazione tra corteccia cingolata anteriore, corteccia prefrontale dorsolaterale e insula anteriore potrebbe supportare il concretizzarsi di una rappresentazione mentale (dominio comportamentale: immaginazione) di un evento negativo imminente (dominio comportamentale: paura). I risultati dell'analisi MACM rivelano inoltre l'attivazione di un *network* trasversale a tutti gli altri e necessario al controllo esecutivo, il *salience network*.¹⁰¹ Questo circuito cerebrale ha come suoi nodi prominenti proprio l'insula anteriore e la corteccia cingolata anteriore.¹⁰²

Ulteriori evidenze dell'interazione fra l'insula anteriore e la corteccia cingolata anteriore – in quanto *network* che avvia segnali di controllo chiave in risposta a stimoli o eventi salienti – deriva da un lavoro di Sridharan e collaboratori che hanno identificato un sistema cingolato-fronto-insulare che coinvolge i processi di controllo attenzionali e di ordine superiore del cervello mentre disimpegna altri sistemi (come per esempio il *default mode network*), irrilevanti per il compito in esecuzione.¹⁰³ Un'altra area coinvolta nel *salience network* è il giro frontale inferiore,¹⁰⁴ la cui attivazione è osservabile in situazioni importanti per la modifica del comportamento,¹⁰⁵ come quelle riguardanti l'anticipazione dolorifica. Studi di trattografia hanno evidenziato come l'insula anteriore abbia connessioni dirette con altre regioni all'interno di questo *network*, comprese la corteccia cingolata anteriore dorsale¹⁰⁶ e il lobo parietale inferiore,¹⁰⁷ un'altra regione correlata all'anticipazione dolorifica nel nostro lavoro

di meta-analisi. Il controllo dell'equilibrio delle attività nel *salience network* e nel *default mode network* appare importante per una efficace funzionalità cognitiva in situazioni come quella dell'anticipazione del dolore, in quanto è necessaria una rapida disattivazione del *default mode network* per focalizzare l'attenzione sullo stimolo rilevante.¹⁰⁸ Anche se il claustrum non fa parte del *default mode network*, la nostra meta-analisi ha dimostrato una deattivazione di questa struttura durante la fase di anticipazione del dolore. Questo risultato può essere spiegato tenendo in considerazione il suo ruolo fisiologico: il claustrum svolge un ruolo chiave nei processi integrativi multisensoriali e facilita l'interazione tra il *default mode network* e i circuiti cerebrali correlati.¹⁰⁹ Una riduzione della sua attività modulerebbe quindi il funzionamento dei *network* cerebrali orientati al *task*, come quelli associati a un contesto di anticipazione del dolore.

I risultati dell'analisi MACM mostrano che potrebbe essere interessante immaginare un sistema sovramodale attivato dall'anticipazione del dolore nel quale l'insula anteriore e la corteccia cingolata anteriore svolgono un ruolo preminente nella selezione delle risorse emozionali, attenzionali e sensoriali (dominio comportamentale dolore/interocezione). Considerate insieme, l'insula anteriore e la corteccia cingolata anteriore contribuiscono a integrare l'attenzione di tipo *bottom-up* commutando il controllo top-down e i *bias* provenienti dall'input sensoriale.¹¹⁰ Questo processo dinamico consentirebbe a un individuo di passare da uno stimolo sensoriale in entrata a un altro, in considerazione della rilevanza per il *task* in esecuzione; un processo essenziale in termini di attenzione selettiva.¹¹¹ L'insula anteriore e la corteccia cingolata anteriore, all'interno del *salience network*, facilitano proprio la detezione degli stimoli ambientali fondamentali. Sebbene esistano probabilmente filtri di salienza posti a più livelli delle vie ascendenti che portano gli stimoli sensoriali alla neocorteccia, ciò che rende speciale il *salience network* è la sua capacità di innescare una cascata di segnali di controllo cognitivo che hanno un impatto

importante su come tale stimolo verrà successivamente elaborato.

Come evidenziato dall'analisi MACM, entrambe le ROI si sono rivelate associate a molteplici domini comportamentali. Queste funzioni complesse non sono specificatamente correlate alla percezione del dolore anche se la corteccia prefrontale, l'insula anteriore, la corteccia cingolata anteriore, e i nuclei talamici mediali sono regioni rappresentate nella via mediale del dolore¹¹² ritenute responsabili di mediare le dimensioni affettive e spiacevoli del dolore e la motivazione a fuggire dagli stimoli nocivi.¹¹³

Quanto finora esposto sembra poter supportare nuove e affascinanti concezioni sul ruolo di adattamento all'ambiente ricoperto dalla percezione del dolore. In *What the Body Commands*, Colin Klein propone e difende una nuova teoria del dolore.¹¹⁴ Klein sostiene che il dolore è imperativo; ovvero è una sensazione con un contenuto e quel contenuto è un comando per proteggere una parte lesa del corpo. Klein sostiene che questo "*imperativismo del dolore*" può spiegare due elementi sconcertanti finora sottaciuti: il forte potere motivante del dolore e la sua natura disinformativa. Inoltre, Klein afferma che lo scopo biologico del dolore è omeostatico: se si obbedisce al comando del dolore, in circostanze normali, l'organismo recupera la propria integrità.

Ma il valore dello studio che qui si presenta va oltre. Poiché i paradigmi utilizzati negli studi selezionati per questa meta-analisi hanno analizzato il periodo di "iperalgisia attesa" – in qualità del tempo tra l'inizio della scansione e l'inizio dello stimolo – e siccome la risposta nocebo si verifica anche attraverso suggestioni verbali di tipo negativo in assenza della somministrazione di una sostanza inerte – il fenomeno dell'anticipazione del dolore può essere considerato come un modo per suscitare e studiare la risposta nocebo. Solo pochi studi hanno infatti analizzato il fenomeno nocebo e, soprattutto, solo uno di essi ha descritto i circuiti corticali-subcorticali associati alla risposta nocebo utilizzando tecniche di *neuroimaging*.¹¹⁵ Ad ec-

cezione dell'ippocampo, le aree individuate da questo studio sono in linea con quelle che abbiamo verificato nella nostra meta-analisi.

I risultati ottenuti sottolineano la necessità di un adeguato approccio psicologico allo studio della previsione degli eventi potenzialmente nocivi. Poiché le aspettative sono previsioni future derivanti dall'esperienza passata e dagli attuali contesti di riferimento, questo flusso di informazioni è cruciale per lo sviluppo di quel set di percezioni che abbiamo osservato nelle condizioni di attesa del dolore. Questo *set* altamente distribuito di percezioni che concorre all'auto-regolamentazione comportamentale avvia l'elaborazione delle informazioni per cui l'azione (immaginazione, inibizione ed esecuzione), l'emozione (paura) e la percezione (dolore e interocezione) svolgono un ruolo fondamentale.

Se si tiene presente quanto fin qui esposto, appare evidente che il nocebo è un fenomeno legato all'*amplificazione somatosensoriale*, definita come la tendenza a provare una sensazione somatica come intensa, nociva e inquietante.¹¹⁶ Si presuppone che l'amplificazione somatosensoriale consista di tre componenti: l'ipervigilanza corporea; l'attenzione focalizzata su rari e deboli sensazioni corporee; una conseguente reazione emotivo-cognitiva ("corticale"). In altre parole, l'amplificazione somatosensoriale presupporrebbe entrambi, processi di livello inferiore (sensoriali) e processi di livello superiore (emotivi-cognitivi). L'amplificazione somatosensoriale è associata sia a fenomeni che non presuppongono necessariamente la presenza di sintomi reali (per esempio, l'aspettativa negativa di problemi di salute o di effetti collaterali dei farmaci) sia alla percezione di minacce esterne.¹¹⁷ Questo costrutto sembra quindi riferirsi all'intensificarsi della percezione di potenziali minacce – esterne e interne – all'integrità corporea ("amplificazione delle minacce somatiche").

L'interocezione è un processo inferenziale che comporta la creazione di modelli probabilistici relativi agli attuali input del sistema e basati su conoscenze pregresse.¹¹⁸ Questi assunti sono stati recentemente utilizzati per

spiegare l'elaborazione interocettiva e affettiva delle informazioni e la loro interazione con la percezione esterna.¹¹⁹

Recentemente non solo il dolore cronico, ma anche la modulazione della percezione del dolore a opera del placebo e delle aspettative nocebo, sono state reinterpretate alla luce di una prospettiva di *codifica predittiva*.¹²⁰ La relazione tra l'esperienza cosciente dei sintomi fisici ed eventuali indicatori di una obiettiva disfunzione fisiologica è variabile e dipende dalle caratteristiche della persona, del contesto e dalla loro interazione. Questa relazione può venir meno nel caso del "medicalmente inspiegabile" o dei sintomi somatici funzionali, violando l'assunto di base che i sintomi fisici devono avere cause fisiologiche.¹²¹

Studi rivolti a ulteriori esplorazioni neuropsicologiche degli effetti placebo e nocebo (e dei corrispettivi target cerebrali) forniranno nuove indicazioni per comprendere questi aspetti, migliorare le applicazioni cliniche attuali e svilupparne di nuove negli anni a venire.

Nel frattempo, che uso fare delle conoscenze attualmente a disposizione? Se è vero che i medici hanno l'obbligo di informare il paziente sui possibili effetti collaterali di un trattamento proposto, in modo da consentire una decisione informata pienamente consapevole, è pur vero che è dovere del medico ridurre al minimo i rischi di un intervento clinico, inclusi quelli dovuti allo scambio informativo.¹²² La nostra trattazione sul ruolo delle aspettative e sulle fasi temporali dell'anticipazione suggerisce, però, che proprio la comunicazione medico/paziente può indurre risposte nocebo.

Alcune possibili indicazioni potrebbero essere quelle di formulare positivamente le informazioni sulla frequenza dei possibili effetti collaterali ("la grande maggioranza dei pazienti tollerano questo trattamento molto bene, anche se ..."), ovvero il "permesso di non informare" (si potrebbe arrivare a dire che è positivo che un paziente affetto da una patologia incurabile o allo stadio terminale non venga a conoscenza della propria condizione).¹²³ Un ulteriore suggerimento potrebbe essere quello di educare i pazienti: una

raccomandazione sistematica vertente su pazienti con dolore cronico ha infatti mostrato come una corretta formazione da parte di un farmacista (quali informazioni generali sul farmaco, sul trattamento non farmacologico, sulla registrazione dei possibili effetti collaterali, sul come comportarsi in caso del loro verificarsi) riduca sensibilmente il numero di effetti collaterali esperiti.¹²⁴

La neuroetica dovrà fornire risposte convincenti in proposito.

Note

¹ Cfr. C.W. GAY, M.D. BISHOP, *Research on Placebo Analgesia is Relevant to Clinical Practice*, in: «Chiropractic & Manual Therapies», vol. XXII, n. 1, 2014, Art. Nr. 6 – doi: 10.1186/2045-709X-22-6.

² S. WOLF, *Effects of Suggestion and Conditioning on the Action of Chemical Agents in Human Subjects: The Pharmacology of Placebos*, in: «Journal of Clinical Investigation», vol. XXIX, n. 1, 1950, pp. 100-109.

³ Cfr. F. BENEDETTI, *Placebo Effects*, Oxford University Press, Oxford 2009; M. SCHEDLOWSKI, P. ENCK, W. RIEF, U. BINGEL, *Neuro-Bio-Behavioral Mechanisms of Placebo and Nocebo Responses: Implications for Clinical Trials and Clinical Practice*, in: «Pharmacological Review», vol. LXVII, n. 3, 2015, pp. 697-730.

⁴ Cfr. F. BENEDETTI, *Placebo Effects*, cit.; M. SCHEDLOWSKI, P. ENCK, W. RIEF, U. BINGEL, *Neuro-Bio-Behavioral Mechanisms of Placebo and Nocebo Responses*, cit.

⁵ Cfr. W.P. KENNEDY, *The Nocebo Reaction*, in: «Medical World», vol. XCV, 1961, pp. 203-205.

⁶ Cfr. B. JACOBS, *Biblical Origins of Placebo*, in: «Journal of the Royal Society of Medicine», vol. XCIII, n. 4, 2000, pp. 213-214.

⁷ Cfr. A.K. SHAPIRO, *A Historic and Heuristic Definition of the Placebo*, in: «Psychiatry», vol. XXVII, 1964, pp. 5-58.

⁸ Cfr. A.K. SHAPIRO, *A Historic and Heuristic Definition of the Placebo*, cit.; M. SCHEDLOWSKI, P. ENCK, W. RIEF, U. BINGEL, *Neuro-Bio-Behavioral Mechanisms of Placebo and Nocebo Responses*, cit.

⁹ Cfr. WORLD MEDICAL ASSOCIATION, *Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*, in: «JAMA», vol. CCCX, n. 20, 2013, pp. 2191-2194 – doi: 0.1001/jama.2013.281053.

- ¹⁰ Cfr. R. JÜTTE, *The Early History of the Placebo*, in: «Complementary Therapies in Medicine», vol. XXI, n. 2, 2013, pp. 94-97.
- ¹¹ Cfr. F. BENEDETTI, *L'effetto placebo. Breve viaggio tra mente e corpo*, Carocci, Roma 2012.
- ¹² Cfr. M. AMANZIO, S. PALERMO, *Conceptualizing Placebo as Active Component and Adjunct in Psychological Treatment*, in: S. MALTZMAN (ed.), *Oxford Handbook of Treatment Processes and Outcomes in Counseling Psychology*, Oxford University Press, Oxford 2016, pp. 407-425.
- ¹³ Cfr. M. AMANZIO, S. PALERMO, *Conceptualizing Placebo as Active Component and Adjunct in Psychological Treatment*, cit.
- ¹⁴ H. BRODY, *The Placebo Response: How You Can Release the Body's Inner Pharmacy for Better Health*, Harper, New York 2000.
- ¹⁵ Cfr. F. BENEDETTI, *L'effetto placebo*, cit.
- ¹⁶ Cfr. S. PALERMO, F. BENEDETTI, T. COSTA, M. AMANZIO, *Pain Anticipation: An Activation Likelihood Estimation Meta-analysis of Brain Imaging Studies*, in: «Human Brain Mapping», vol. XXXVI, n. 5, 2015, pp. 1648-1661.
- ¹⁷ Cfr. F. BENEDETTI, *Placebo Effects*, cit.; F. BENEDETTI, *L'effetto placebo*, cit.
- ¹⁸ Cfr. F. BENEDETTI, *Placebo Effects*, cit.; F. BENEDETTI, *L'effetto placebo*, cit.; F. BENEDETTI, *Placebo and the New Physiology of the Doctor-patient Relationship*, in: «Physiological Review», vol. XCIII, n. 3, 2013, pp. 1207-1246.
- ¹⁹ Cfr. S. PALERMO, F. BENEDETTI, T. COSTA, M. AMANZIO, *Pain Anticipation*, cit.; M. AMANZIO, S. PALERMO, *Conceptualizing Placebo as Active Component and Adjunct in Psychological Treatment*, cit.; S. ; F. BENEDETTI, *Placebo Effects*, cit.; F. BENEDETTI, *L'effetto placebo*, cit.; F. BENEDETTI, *Placebo and the New Physiology of the Doctor-patient Relationship*, cit.
- ²⁰ Cfr. F. BENEDETTI, *Placebo and the New Physiology of the Doctor-patient Relationship*, cit.
- ²¹ Cfr. E. FRISALDI, L. GIUDETTI, A. PAMPALLONA, F. BENEDETTI, *Psychology, Neurobiology, Ethics of the Placebo Effects and of the Doctor-patient Relationship*, in: «Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione», vol. VI, n. 4, 2014, pp. 17-22.
- ²² Cfr. E. FRISALDI, L. GIUDETTI, A. PAMPALLONA, F. BENEDETTI, *Psychology, Neurobiology, Ethics of the Placebo Effects and of the Doctor-patient Relationship*, cit.; F. BENEDETTI, *Placebo and the New Physiology of the Doctor-patient Relationship*, cit.;
- ²³ Cfr. E. FRISALDI, L. GIUDETTI, A. PAMPALLONA, F. BENEDETTI, *Psychology, Neurobiology, Ethics of the Placebo Effects and of the Doctor-patient Relationship*, cit.; F. BENEDETTI, *Placebo and the New Physiology of the Doctor-patient Relationship*, cit.;
- ²⁴ Cfr. E. FRISALDI, L. GIUDETTI, A. PAMPALLONA, F. BENEDETTI, *Psychology, Neurobiology, Ethics of the Placebo Effects and of the Doctor-patient Relationship*, cit.
- ²⁵ Cfr. A. ETKIN, C. PITTENGER, H.J. POLAN, E.R. KANDEL, *Toward a Neurobiology of Psychotherapy: Basic Science and Clinical Application*, in: «Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience», vol. XVII, n. 2, 2005, pp. 145-158.
- ²⁶ Cfr. F. BENEDETTI, *Placebo Effects: From the Neurobiological Paradigm to Translational Implications*, in: «Neuron», vol. LXXXIV, n. 3, 2014, pp. 623-637.
- ²⁷ Cfr. B.M. KUEHN, *Pain Studies Illuminate the Placebo Effect*, in: «JAMA», vol. CCXCIV, 2005, pp. 1750-1751.
- ²⁸ Cfr. *ivi*.
- ²⁹ Cfr. *ivi*.
- ³⁰ Cfr. I. TRACEY, *Getting the Pain you Expect: Mechanisms of Placebo, Nocebo and Reappraisal Effects in Humans*, in: «Nature Medicine», vol. XVI, n. 11, 2010, pp. 1277-1283.
- ³¹ IASP TASK FORCE ON TAXONOMY, *Classification of Chronic Pain*, IASP Press, Seattle 1994 – 2nd Edition.
- ³² Cfr. M. INGVAR, *Pain and Functional Imaging*, in: «Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences», vol. CCCLIV, n. 1387, 1999, pp. 1347-1358.
- ³³ Cfr. V. LEGRAIN, G.D. IANNETTI, L. PLAGHKI, A. MOURAUX, *The Pain Matrix Reloaded: A Salience Detection System for the Body*, in: «Progress in Neurobiology», vol. XCIII, n. 1, 2011, pp. 111-124.
- ³⁴ Cfr. *ivi*.
- ³⁵ Cfr. *ivi*.
- ³⁶ Cfr. *ivi*.
- ³⁷ Cfr. I. TRACEY, A. PLOGHAUS, J.S. GATI, S. CLARE, S. SMITH, R.S. MENON, P.M. MATTHEWS, *Imaging Attentional Modulation of Pain in the Periaqueductal Gray in Humans*, in: «The Journal of Neuroscience», vol. XXII, n. 7, 2002, pp. 2748-2752; M. VALET, T. SPRENGER, H. BOECKER, F. WILLOCH, E. RUMMENY, B. CONRAD, P. ERHARD, T.R. TOLLE, *Distraction Modulates Connectivity of the Cingulo-frontal Cortex and the Midbrain During Pain – An fMRI Analysis*, in: «Pain», vol. CIX, n. 3, 2004, pp. 399-408; K. WIECH, M. PLONER, I. TRACEY, *Neurocognitive Aspects of Pain Perception*, in: «Trends in Cognitive Sciences», vol. XII, n. 8, 2008, pp. 306-313.
- ³⁸ Cfr. K. WIECH, M. PLONER, I. TRACEY, *Neurocog-*

nitive Aspects of Pain Perception, cit.

³⁹ Cfr. F. SEIFERT, K. BSCHORER, R. DE COL, J. FILITZ, E. PELTZ, W. KOPPERT, C. MAIHÖFNER, *Medial Prefrontal Cortex Activity is Predictive for Hyperalgesia and Pharmacological Antihyperalgesia*, in: «Journal of Neuroscience», vol. XXIX, n. 19, 2009, pp. 6167-6175; M. VALET, T. SPRENGER, H. BOECKER, F. WILLOCH, E. RUMMENY, B. CONRAD, P. ERHARD, T.R. TOLLE, *Distraction Modulates Connectivity of the Cingulo-frontal Cortex and the Midbrain During Pain*, cit.

⁴⁰ Cfr. C.W.GAY, M.D. BISHOP, *Research on Placebo Analgesia is Relevant to Clinical Practice*, cit.

⁴¹ Cfr. F. BENEDETTI, *Placebo Effects*, cit.; I. TRACEY, *Getting the Pain you Expect: Mechanisms of Placebo, Nocebo and Reappraisal Effects in Humans*, cit.

⁴² Cfr. F. BENEDETTI, *Placebo Effects*, cit.; I. TRACEY, *Getting the Pain you Expect: Mechanisms of Placebo, Nocebo and Reappraisal Effects in Humans*, cit.

⁴³ Cfr. S. PALERMO, F. BENEDETTI, T. COSTA, M. AMANZIO, *Pain Anticipation*, cit.; F. BENEDETTI, *Placebo Effects*, cit.; I. TRACEY, *Getting the Pain you Expect: Mechanisms of Placebo, Nocebo and Reappraisal Effects in Humans*, cit.

⁴⁴ Cfr. M. AMANZIO, F. BENEDETTI, C.A. PORRO, S. PALERMO, F. CAUDA, *Activation Likelihood Estimation Meta-analysis of Brain Correlates of Placebo Analgesia in Human Experimental Pain*, in: «Human Brain Mapping», vol. XXXIV, n. 3, 2013, pp. 738-752; I. TRACEY, *Getting the Pain you Expect*, cit.;

⁴⁵ Cfr. M. AMANZIO, F. BENEDETTI, C.A. PORRO, S. PALERMO, F. CAUDA, *Activation Likelihood Estimation Meta-analysis of Brain Correlates of Placebo Analgesia in Human Experimental Pain*, cit.

⁴⁶ Cfr. A.R. LAIRD, P.M. FOX, C.J. PRICE, D.C. GLAHN, A.M. UECKER, J.L. LANCASTER, P.E. TURKELTAUB, P. KOCHUNOV, P.T. FOX, *ALE Meta-analysis: Controlling the False Discovery Rate and Performing Statistical Contrasts*, in: «Human Brain Mapping», vol. XXV, n. 1, 2005, pp. 155-164; J.L. LANCASTER, M.G. WOLDORFF, L.M. PARSONS, M. LIOTTI, C.S. FREITAS, L. RAINEY, P.V. KOCHUNOV, D. NICKERSON, S.A. MIKITEN, P.T. FOX, *Automated Talairach Atlas Labels for Functional Brain Mapping*, in: «Human Brain Mapping», vol. X, n. 3, 2000, pp. 120-131; J.L. LANCASTER, D. TORDSILLAS-GUTIERREZ, M. MARTINEZ, F. SALINAS, A. EVANS, K. ZILLES, J.C. MAZZIOTTA, P.T. FOX, *Bias Between MNI and Talairach Coordinates Analyzed Using the ICBM-152 Brain Template*, in: «Human Brain Mapping», vol. XXVIII, n. 11, 2007, pp. 1194-1205.

⁴⁷ Cfr. P.E. TURKELTAUB, G.F. EDEN, K.M. JONES,

T.A. ZEFFIRO, *Meta-analysis of the Functional Neuroanatomy of Single-word Reading: Method and Validation*, in: «Neuroimage», vol. XVI, n. 3, Pt. 1, 2002, pp. 765-780.

⁴⁸ Cfr. J. KONG, T.J. KAPTCHUK, G. POLICH, I. KIRSCH, R.L. GOLLUB, *Placebo Analgesia: Findings From Brain Imaging Studies and Emerging Hypotheses*, in: «Reviews in the Neurosciences», vol. XVIII, n. 3-4, 2007, pp. 173-190.

⁴⁹ Cfr. M. AMANZIO, F. BENEDETTI, C.A. PORRO, S. PALERMO, F. CAUDA, *Activation Likelihood Estimation Meta-analysis of Brain Correlates of Placebo Analgesia in Human Experimental Pain*, cit.

⁵⁰ Cfr. I. TRACEY, *Getting the Pain you Expect*, cit.

⁵¹ Cfr. T. KOYAMA, J.G. MCHAFFIE, P.J. LAURIENTI, R.C. COGHILL, *The Subjective Experience of Pain: Where Expectations Become Reality*, in: «Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America», vol. CII, n. 36, 2005, pp. 12950-12955.

⁵² Cfr. A. PLOGHAUS, C. NARAIN, C.F. BECKMANN, S. CLARE, S. BANTICK, R. WISE, P.M. MATTHEWS, J.N. RAWLINS, I. TRACEY, *Exacerbation of Pain by Anxiety is Associated with Activity in a Hippocampal Network*, in: «Journal of the Neuroscience», vol. XXI, n. 24, 2001, pp. 9896-9903; M. FAIRHURST, K. WIECH, P. DUNCKLEY, I. TRACEY, *Anticipatory Brainstem Activity Predicts Neural Processing of Pain in Humans*, in: «Pain», vol. CXXVIII, n. 1-2, 2007, pp. 101-110.

⁵³ Cfr. F. BENEDETTI, M. AMANZIO, C. CASADIO, A. OLIARO, G. MAGGI, *Blockade of Nocebo Hyperalgesia by the Cholecystokinin Antagonist Proglumide*, in: «Pain», vol. LXXI, n. 2, 1997, pp. 135-140; F. BENEDETTI, M. AMANZIO, S. VIGHETTI, G. ASTEGIANO, *The Biochemical and Neuroendocrine Bases of the Hyperalgesic Nocebo Effect*, in: «The Journal of Neuroscience», vol. XXVI, n. 46, 2006, pp. 12014-12022.

⁵⁴ Cfr. I. TRACEY, *Getting the Pain you Expect*, cit.

⁵⁵ Cfr. T. KOYAMA, J.G. MCHAFFIE, P.J. LAURIENTI, R.C. COGHILL, *The Subjective Experience of Pain*, cit.; A. PLOGHAUS, I. TRACEY, J.S. GATI, S. CLARE, R.S. MENON, P.M. MATTHEWS, J.N. RAWLINS, *Disassociating Pain from its Anticipation in the Human Brain*, in: «Science», vol. CCLXXXIV, n. 5422, 1999, pp. 1979-1981; C.A. PORRO, P. BARALDI, G. PAGNONI, M. SERAFINI, P. FACCHIN, M. MAIERON, P. NICHELLI, *Does Anticipation of Pain Affect Cortical Nociceptive Systems?*, in: «The Journal of Neuroscience», vol. XXII, n. 8, 2002, pp. 3206-3214.

⁵⁶ Cfr. C.A. PORRO, P. BARALDI, G. PAGNONI, M.

SERAFINI, P. FACCHIN, M. MAIERON, P. NICHELLI, *Does Anticipation of Pain Affect Cortical Nociceptive Systems?*, cit.

⁵⁷ Cfr. A. PLOGHAUS, L. BECERRA, C. BORRAS, D. BORSOOK, *Neural Circuitry Underlying Pain Modulation: Expectation, Hypnosis, Placebo*, in: «Trends in Cognitive Sciences», vol. VII, n. 5, 2003, pp. 197-200; C.A. PORRO, V. CETTOLO, M.P. FRANCESCATO, P. BARALDI, *Functional Activity Mapping of the Mesial Hemispheric Wall During Anticipation of Pain*, in: «Neuroimage», vol. XIX, n. 4, 2003, pp. 1738-1747.

⁵⁸ Cfr. J.C. HSIEH, S. STONE-ELANDER, M. INGVAR, *Anticipatory Coping of Pain Expressed in the Human Anterior Cingulate Cortex: A Positron Emission Tomography Study*, in: «Neuroscience Letters», vol. CCLXII, n. 1, 1999, pp. 61-64.

⁵⁹ Cfr. P. CHUA, M. KRAMS, I. TONI, R. PASSINGHAM, R. DOLAN, *A Functional Anatomy of Anticipatory Anxiety*, in: «Neuroimage», vol. IX, n. 6, Pt. 1, 1999, pp. 563-571; W.C. DREVETS, H. BURTON, T.O. VIDEEN, A.Z. SNYDER, J.R. SIMPSON, M.E. RAICHEL, *Blood Flow Changes in Human Somatosensory Cortex During Anticipated Stimulation*, in: «Nature», vol. CCCXXIII, n. 6511, 1995, pp. 249-252; J.C. HSIEH, S. STONE-ELANDER, M. INGVAR, *Anticipatory Coping of Pain Expressed in the Human Anterior Cingulate Cortex*, cit.

⁶⁰ Cfr. T. KOYAMA, Y.Z. TANAKA, A. MIKAMI, *Nociceptive Neurons in the Macaque Anterior Cingulate Activate During Anticipation of Pain*, in: «Neuroreport», vol. IX, n. 11, 1998, pp. 2663-2667.

⁶¹ Cfr. A. PLOGHAUS, I. TRACEY, J.S. GATI, S. CLARE, R.S. MENON, P.M. MATTHEWS, J.N. RAWLINS, *Dissociating Pain from its Anticipation in the Human Brain*, cit.; C.A. PORRO, P. BARALDI, G. PAGNONI, M. SERAFINI, P. FACCHIN, M. MAIERON, P. NICHELLI, *Does Anticipation of Pain Affect Cortical Nociceptive Systems?*, cit.; C.A. PORRO, V. CETTOLO, M.P. FRANCESCATO, P. BARALDI, *Functional Activity Mapping of the Mesial Hemispheric Wall During Anticipation of Pain*, cit.

⁶² Cfr. T. KOYAMA, J.G. MCHAFFIE, P.J. LAURIENTI, R.C. COGHILL, *The Subjective Experience of Pain*, cit.

⁶³ Con l'eccezione del lavoro di C.A. PORRO, V. CETTOLO, M.P. FRANCESCATO, P. BARALDI, *Functional Activity Mapping of the Mesial Hemispheric Wall During Anticipation of Pain*, cit.

⁶⁴ Cfr. S. PALERMO, F. BENEDETTI, T. COSTA, M. AMANZIO, *Pain Anticipation*, cit.

⁶⁵ Cfr. D.D. PRICE, L.S. MILLING, I. KIRSCH, A. DUFF, G.H. MONTGOMERY, S.S. NICHOLLS, *An Analysis of*

Factors that Contribute to the Magnitude of Placebo Analgesia in an Experimental Paradigm, in: «Pain», vol. LXXXIII, n. 2, 1999, pp. 147-156.

⁶⁶ Cfr. S.B. EICKHOFF, A.R. LAIRD, C. GREFKES, L.E. WANG, K. ZILLES, P.T. FOX, *Coordinate-based Activation Likelihood Estimation Meta-analysis of Neuroimaging Data: A Random-effects Approach Based on Empirical Estimates of Spatial Uncertainty*, in: «Human Brain Mapping», vol. XXX, n. 9, 2009, pp. 2907-2926; G. SALIMI-KHORSHIDI, S.M. SMITH, J.R. KELTNER, T.D. WAGER, T.E. NICHOLS, *Meta-analysis of Neuroimaging Data: A Comparison of Image-based and Coordinate-based Pooling of Studies*, in: «Neuroimage», vol. XLV, n. 3, 2009, pp. 810-823.

⁶⁷ Cfr. S.B. EICKHOFF, D. BZDOK, A.R. LAIRD, C. ROSKI, S. CASPERS, K. ZILLES, P.T. FOX, *Co-activation Patterns Distinguish Cortical Modules, their Connectivity and Functional Differentiation*, in: «Neuroimage», vol. LVII, n. 3, 2011, pp. 938-949; A.R. LAIRD, S.B. EICKHOFF, C. ROTTSCHY, D. BZDOK, K.L. RAY, P.T. FOX, *Networks of Task Co-activations*, in: «Neuroimage», vol. LXXX, 2013, pp. 505-514.

⁶⁸ Cfr. S. PALERMO, F. BENEDETTI, T. COSTA, M. AMANZIO, *Pain Anticipation*, cit.

⁶⁹ Cfr. A. LIBERATI, D.G. ALTMAN, J. TETZLAFF, C. MULROW, P.C. GÖTZSCHE, J.P. IOANNIDIS, M. CLARKE, P.J. DEVEREAUX, J. KLEIJNEN, D. MOHER, *The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-analyses of Studies that Evaluate Healthcare Interventions: Explanation and Elaboration*, in: «British Medical Journal», vol. CCCXXXIX, 2009, p. b2700; D. MOHER, A. LIBERATI, J. TETZLAFF, D.G. ALTMAN, P. GROUP, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses: The PRISMA Statement*, in: «British Medical Journal», vol. CCCXXXIX, 2009, p. b2535.

⁷⁰ Cfr. S. PALERMO, F. BENEDETTI, T. COSTA, M. AMANZIO, *Pain Anticipation*, cit.

⁷¹ Cfr. A.R. LAIRD, P.M. FOX, C.J. PRICE, D.C. GLAHN, A.M. UECKER, J.L. LANCASTER, P.E. TURKELTAUB, P. KOCHUNOV, P.T. FOX, *ALE Meta-analysis*, cit.; J.L. LANCASTER, M.G. WOLDORFF, L.M. PARSONS, M. LIOTTI, C.S. FREITAS, L. RAINEY, P.V. KOCHUNOV, D. NICKERSON, S.A. MIKITEN, P.T. FOX, *Automated Talairach Atlas Labels for Functional Brain Mapping*, cit.; J.L. LANCASTER, D. TORDESILLAS-GUTIERREZ, M. MARTINEZ, F. SALINAS, A. EVANS, K. ZILLES, J.C. MAZZIOTTA, P.T. FOX, *Bias Between MNI and Talairach Coordinates Analyzed Using the ICBM-152 Brain Template*, cit.

⁷² Cfr. A.R. LAIRD, P.M. FOX, C.J. PRICE, D.C.

GLAHN, A.M. UECKER, J.L. LANCASTER, P.E. TURKELTAUB, P. KOCHUNOV, P.T. FOX, *ALE Meta-analysis*, cit.

⁷³ Cfr. S.B. EICKHOFF, D. BZDOK, A.R. LAIRD, C. ROSKI, S. CASPERS, K. ZILLES, P.T. FOX, *Co-activation Patterns Distinguish Cortical Modules, their Connectivity and Functional Differentiation*, cit.; A.R. LAIRD, S.B. EICKHOFF, C. ROTTSCHY, D. BZDOK, K.L. RAY, P.T. FOX, *Networks of Task Co-activations*, cit.

⁷⁴ Cfr. S. PALERMO, F. BENEDETTI, T. COSTA, M. AMANZIO, *Pain Anticipation*, cit.

⁷⁵ Cfr. J.L. LANCASTER, A.R. LAIRD, S.B. EICKHOFF, M.J. MARTINEZ, P.M. FOX, P.T. FOX, *Automated Regional Behavioral Analysis for Human Brain Images*, in: «Frontiers in Neuroinformatics», vol. VI, 2012, Art. Nr. 23 – doi: 10.3389/fninf.2012.00023.

⁷⁶ Cfr. S. PALERMO, F. BENEDETTI, T. COSTA, M. AMANZIO, *Pain Anticipation*, cit.

⁷⁷ Cfr. *ivi*.

⁷⁸ Cfr. *ivi*.

⁷⁹ Cfr. W. HÄUSER, E. HANSEN, P. ENCK, *Nocebo Phenomena in Medicine: Their Relevance in Everyday Clinical Practice*, in: «Deutsches Ärzteblatt International», vol. CIX, n. 26, 2012, pp. 459-465.

⁸⁰ Cfr. *ivi*.

⁸¹ Cfr. *ivi*.

⁸² C.W.GAY, M.D. BISHOP, *Research on Placebo Analgesia is Relevant to Clinical Practice*, cit.

⁸³ Cfr. S. PALERMO, F. BENEDETTI, T. COSTA, M. AMANZIO, *Pain Anticipation*, cit.

⁸⁴ Cfr. *ivi*.

⁸⁵ Cfr. A.R. LAIRD, J.L. LANCASTER, P.T. FOX, *Lost in Localization? The Focus is Meta-analysis*, in: «Neuroimage», vol. XLVIII, n. 1, 2009, pp. 18-20.

⁸⁶ Cfr. F. KURTH, K. ZILLES, P.T. FOX, A.R. LAIRD, S.B. EICKHOFF, *A Link between the Systems: Functional Differentiation and Integration within the Human Insula Revealed by Meta-analysis*, in: «Brain Structure and Function», vol. CCXIV, n. 5-6, 2010, pp. 519-534.

⁸⁷ Cfr. D.M. AMODIO, C.D. FRITH, *Meeting of Minds: The Medial Frontal Cortex and Social Cognition*, in: «Nature Reviews Neuroscience», vol. VII, 2006, pp. 268-277.

⁸⁸ Cfr. M. ROY, D. SHOHAMY, T.D. WAGER, *Ventromedial Prefrontal subcortical Systems and the Generation of Affective Meaning*, in: «Trends in Cognitive Sciences», vol. XVI, n. 3, 2012, pp. 147-156.

⁸⁹ Cfr. D. RABELLINO, R. MORESE, A. CIARAMIDARO, B.G. BARA, F.M. BOSCO, *Third-party Punishment: Altruistic and Anti-social Behaviours in In-group and*

Out-group Settings, in: «Journal of Cognitive Psychology», vol. XXVIII, n. 4, 2016, pp. 486-495.

⁹⁰ Cfr. R. MORESE, D. RABELLINO, F. SAMBATARO, F. PERUSSIA, M.C. VALENTINI, B.G. BARA, F. BOSCO, *Group Membership Modulates the Neural Circuitry Underlying Third Party Punishment*, in: «PLOS ONE», vol. XI, n. 11, 2016, Art. Nr. e0166357 – doi: 10.1371/journal.pone.0166357.

⁹¹ Cfr. A.F. ARNSTEN, *Stress Signalling Pathways that Impair Prefrontal Cortex Structure and Function*, in: «Nature Reviews Neuroscience», vol. X, n. 6, 2009, pp. 410-422.

⁹² Cfr. P.S. GOLDMAN-RAKIC, *The Prefrontal Landscape: Implications of Functional Architecture for Understanding Human Mentation and the Central Executive*, in: «Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences», vol. CCCLI, n. 1346, 1996, pp. 1445-1453.

⁹³ Cfr. T.J. BUSCHMAN, E.K. MILLER, *Top-down versus Bottom-up Control of Attention in the Prefrontal and Posterior Parietal Cortices*, in: «Science», vol. CCCXV, n. 5820, 2007, pp. 1860-1862; A. GAZZALEY, J. RISSMAN, J. COONEY, A. RUTMAN, T. SEIBERT, W. CLAPP, M. D'ESPOSITO, *Functional Interactions between Prefrontal and Visual Association Cortex Contribute to Top-down Modulation of Visual Processing*, in: «Cerebral Cortex», vol. XVII, Suppl. 1, 2007, pp. i125-i135.

⁹⁴ Cfr. D. LEE, H. SEO, *Mechanisms of Reinforcement Learning and Decision Making in the Primate Dorsolateral Prefrontal Cortex*, in: «Annals of the New York Academy of Sciences», vol. MCIV, n. 1104, 2007, pp. 108-122; T.W. ROBBINS, *From Arousal to Cognition: The Integrative Position of the Prefrontal Cortex*, in: «Progress in Brain Research», vol. CXXVI, 2000, pp. 469-483.

⁹⁵ Cfr. M. MODIRROUSTA, L.K. FELLOWS, *Dorsal Medial Prefrontal Cortex Plays a Necessary Role in Rapid Error Prediction in Humans*, in: «The Journal of Neuroscience», vol. XXVIII, n. 51, 2008, pp. 14000-14005.

⁹⁶ Cfr. C.B. HOLROYD, S. NIEUWENHUIS, N. YEUNG, L. NYSTROM, R.B. MARS, M.G. COLES, J.D. COHEN, *Dorsal Anterior Cingulate Cortex shows fMRI Response to Internal and External Error Signals*, in: «Nature Neuroscience», vol. VII, n. 5, 2004, pp. 497-498; K.R. RIDDERINKHOF, M. ULLSPERGER, E.A. CRONE, S. NIEUWENHUIS, *The Role of the Medial Frontal Cortex in Cognitive Control*, in: «Science», vol. CCCVI, n. 5695, 2004, pp. 443-447; K.R. RIDDERINKHOF, W.P. VAN DEN WILDENBERG, S.J. SEGALOWITZ, C.S. CARTER, *Neurocognitive Mecha-*

nisms of Cognitive Control: The Role of Prefrontal Cortex in Action Selection, Response Inhibition, Performance Monitoring, and Reward-based Learning, in: «Brain and Cognition», vol. LVI, n. 2, 2004, pp. 129-140.

⁹⁷ Cfr. M.I. POSNER, M.E. REICHLER, *Images of Mind*. Scientific American Library, New York 1994.

⁹⁸ Cfr. K.R. RIDDERINKHOF, M. ULLSPERGER, E.A. CRONE, S. NIEUWENHUIS, *The Role of the Medial Frontal Cortex in Cognitive Control*, cit.; K.R. RIDDERINKHOF, W.P. VAN DEN WILDENBERG, S.J. SEGALOWITZ, C.S. CARTER, *Neurocognitive Mechanisms of Cognitive Control*, cit.

⁹⁹ Cfr. T. EGNER, *Prefrontal Cortex and Cognitive Control: Motivating Functional Hierarchies*, in: «Nature Neuroscience», vol. XII, n. 7, 2009, pp. 821-822; F. KOUNEIHAR, S. CHARRON, E. KOECHLIN, *Motivation and Cognitive Control in the Human Prefrontal Cortex*, in: «Nature Neuroscience», vol. XII, n. 7, 2009, pp. 939-945; K.R. RIDDERINKHOF, M. ULLSPERGER, E.A. CRONE, S. NIEUWENHUIS, *The Role of the Medial Frontal Cortex in Cognitive Control*, cit.; K.R. RIDDERINKHOF, W.P. VAN DEN WILDENBERG, S.J. SEGALOWITZ, C.S. CARTER, *Neurocognitive Mechanisms of Cognitive Control*, cit.

¹⁰⁰ Cfr. A.R. DAMASIO, *Descartes Error: Emotion, Reason, and the Human*, Putnam, New York 1994; O. DEVINSKY, M.J. MORRELL, B.A. VOGT, *Contributions of Anterior Cingulate Cortex to Behaviour*, in: «Brain», vol. CXVIII, Pt. 1, 1995, pp. 279-306; D. ONGÜR, J.L. PRICE, *The Organization of Networks within the Orbital and Medial Prefrontal Cortex of Rats, Monkeys and Humans*, in: «Cerebral Cortex», vol. X, n. 3, 2000, pp. 206-219.

¹⁰¹ Cfr. W.W. SEELEY, V. MENON, A.F. SCHATZBERG, J. KELLER, G.H. GLOVER, H. KENNA, A.L. REISS, M.D. GREICIUS, *Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control*, in: «The Journal of Neuroscience», vol. XXVII, n. 9, 2007, pp. 2349-2356.

¹⁰² Cfr. V. MENON, *Salience Network*, in: A.W. TOGA (ed.), *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference*, vol. II, Academic Press, San Diego (CA)/London/Waltham 2015, pp. 597-611.

¹⁰³ Cfr. D. SRIDHARAN, D.J. LEVITIN, V. MENON, *A Critical Role for the Right Fronto-insular Cortex in Switching between Centralexecutive and Default-mode Networks*, in: «Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America», vol. CV, n. 34, 2008, pp. 12569-12574.

¹⁰⁴ Cfr. W.W. SEELEY, V. MENON, A.F. SCHATZBERG, J. KELLER, G.H. GLOVER, H. KENNA, A.L. REISS,

M.D. GREICIUS, *Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control*, cit.

¹⁰⁵ Cfr. N.U. DOSENBAACH, D.A. FAIR, F.M. MIEZIN, A.L. COHEN, K.K. WENGER, R.A. DOSENBAACH, M.D. FOX, A.Z. SNYDER, J.L. VINCENT, M.E. RAICHLER, B.L. SCHLAGGAR, S.E. PETERSEN, *Distinct Brain Networks for Adaptive and Stable Task Control in Humans*, in: «Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America», vol. CIV, n. 26, 2007, pp. 11073-11078.

¹⁰⁶ Cfr. M.P. VAN DEN HEUVEL, R.C. MANDL, R.S. KAHN, H.E. HULSHOFF POL, *Functionally Linked Resting-state Networks Reflect the Underlying Structural Connectivity Architecture of the Human Brain*, in: «Human Brain Mapping», vol. XXX, n. 10, 2009, pp. 3127-3141.

¹⁰⁷ Cfr. L.Q. UDDIN, K. SUPEKAR, H. AMIN, E. RYKHLEVSKAIA, D.A. NGUYEN, M.D. GREICIUS, V. MENON, *Dissociable Connectivity Within Human Angular Gyrus and Intraparietal Sulcus: Evidence From Functional and Structural Connectivity*, in: «Cerebral Cortex», vol. XX, n. 11, 2010, pp. 2636-2646.

¹⁰⁸ Cfr. D.H. WEISSMAN, K.C. ROBERTS, K.M. VISSCHER, M.G. WOLDORFF, *The Neural Bases of Momentary Lapses in Attention*, in: «Nature Neuroscience», vol. IX, n. 7, 2006, pp. 971-978.

¹⁰⁹ Cfr. J. SMYTHIES, L. EDELSTEIN, V.S. RAMACHANDRAN, *The Claustrum: Structural, Functional and Clinical Neuroscience*, Academic Press, San Diego (CA)/London/Waltham 2013.

¹¹⁰ Cfr. V. MENON, L.Q. UDDIN, *Salience, Switching, Attention and Control: A Network Model of Insula Function*, in: «Brain Structure and Function», vol. CCXIV, n. 5-6, 2010, pp. 655-667.

¹¹¹ Cfr. S. YANTIS, *The Neural Basis of Selective Attention. Cortical Sources and Targets of Attentional Modulation*, in: «Current Directions in Psychological Science», vol. XVII, n. 2, 2008, pp. 86-90.

¹¹² Cfr. P. PETROVIC, M. INGVAR, S. STONE-ELANDER, K.M. PETERSSON, P. HANSSON, *A PET Activation Study of Dynamic Mechanical Allodynia in Patients with Mononeuropathy*, in: «Pain», vol. LXXXIII, n. 3, 1999, pp. 459-470; P. RAINVILLE, *Brain Mechanisms of Pain Affect and Pain Modulation*, in: «Current Opinion in Neurobiology», vol. XII, n. 2, 2002, pp. 195-204; B.A. VOGT, *Pain and Emotion Interactions in Subregions of the Cingulate Gyrus*, in: «Nature Reviews Neuroscience», vol. VI, 2005, pp. 533-544.

¹¹³ Cfr. D.D. PRICE, *Psychological and Neural Mecha-*

nisms of the Affective Dimension of Pain, in: «Science», vol. CCLXXXVIII, n. 5472, 2000, pp. 1769-1772; R.D. TREEDE, D.R. KENSHALO, R.H. GRACELY, A.K. JONES, *The Cortical Representation of Pain*, in: «Pain», vol. LXXIX, n. 2-3, 1999, pp. 105-111.

¹¹⁴ Cfr. C. KLEIN, *What the Body Commands. The Imperative Theory of Pain*, MIT Press, Cambridge (MA) 2015.

¹¹⁵ Cfr. J. KONG, R.L. GOLLUB, G. POLICH, I. KIRSCH, P. LAVIOLETTE, M. VANGEL, B. ROSEN, T.J. KAPTCHUK, *A Functional Magnetic Resonance Imaging Study on the Neural Mechanisms of Hyperalgesic Nocebo Effect*, in: «The Journal of Neuroscience», vol. XXVIII, n. 49, 2008, pp. 13354-13362.

¹¹⁶ Cfr. F. KÖTELES, M. WITTHÖFT, *Somatosensory Amplification – An Old Construct From a New Perspective*, in: «Journal of Psychosomatic Research», vol. CI, 2017, pp. 1-9 –

doi: 10.1016/j.jpsychores.2017.07.011.

¹¹⁷ Cfr. F. KÖTELES, M. WITTHÖFT, *Somatosensory*

Amplification – An Old Construct From a New Perspective, cit.

¹¹⁸ Cfr. O. VAN DEN BERGH, M. WITTHÖFT, S. PETERSEN, R.J. BROWN, *Symptoms and the Body: Taking the Inferential Leap*, in: «Neuroscience and Biobehavioral Reviews», vol. LXXIV, Pt. A, 2017, pp. 185-203.

¹¹⁹ Cfr. O. VAN DEN BERGH, M. WITTHÖFT, S. PETERSEN, R.J. BROWN, *Symptoms and the Body*, cit.

¹²⁰ Cfr. *ivi*.

¹²¹ Cfr. *ivi*.

¹²² Cfr. W. HÄUSER, E. HANSEN, P. ENCK, *Nocebo Phenomena in Medicine*, cit.

¹²³ Cfr. *ivi*.

¹²⁴ Cfr. M.I. BENNETT, A.M. BAGNALL, G. RAINE, S.J. CLOSS, A. BLENKINSOPP, A. DICKMAN, J. ELLERSHAW, *Educational Interventions by Pharmacists to Patients with Chronic Pain: Systematic Review and Meta-analysis*, in: «The Clinical Journal of Pain», vol. XXVII, n. 7, 2011, pp. 623-630.