

FORUM

# La ricerca scientifica sugli effetti placebo e nocebo: criticità metodologiche, rilevanza filosofica e prospettive sull'elaborazione predittiva\*

Alessio Bucci<sup>(α),(β)</sup>

Ricevuto: 30 agosto 2018; accettato: 21 novembre 2018

**Riassunto** In questo breve commento all'articolo di Sara Palermo mi propongo di rilevare alcune criticità relative al metodo di indagine e alla solidità dell'ipotesi suggerita dall'autrice. In seguito mi concentrerò sulla rilevanza dello studio del nocebo/placebo nell'ambito del dibattito sul rapporto mente/corpo e su come questi fenomeni mettano in discussione approcci dualisti e neurocentrici ancora pervasivi soprattutto in campo filosofico. In conclusione, mi soffermerò sul ruolo delle aspettative nella costruzione del modello del nocebo/placebo, riprendendo un contesto particolarmente promettente per l'inquadramento teorico del fenomeno: il cervello predittivo.

PAROLE CHIAVE: Placebo; Nocebo; Meta-analisi; Cervello bayesiano; Elaborazione predittiva

**Abstract** *The Scientific Investigation on Placebo/Nocebo Effects: Methodological Criticalities, Philosophical Relevance, and Perspectives on Predictive Processing* - In this brief commentary on Sara Palermo's article, I highlight several methodological criticisms of the data analysis and hypotheses proposed by the author. I then focus on the relevance of nocebo/placebo studies for the contemporary debate on the mind/body problem. In particular, I show how these phenomena raise questions for dualistic and neurocentric approaches that are still prevalent in philosophy. Finally, I stress the role of expectations in nocebo/placebo models, with reference to a promising theoretical framework: the predictive brain.

KEYWORDS: Placebo; Nocebo; Meta-analysis; Bayesian Brain; Predictive Processing



L'EFFETTO PLACEBO E IL suo corrispettivo negativo, l'effetto nocebo, rappresentano un caso di studio particolarmente rilevante per una serie di dibattiti filosofici non solo stret-

tamente legati alla filosofia delle neuroscienze ma, allargando il campo, anche alla filosofia della mente e alla metafisica del rapporto mente/corpo.

<sup>(α)</sup>Dipartimento di Filosofia e Scienze dell'Educazione, Università degli Studi di Torino, via Sant'Ottavio, 21 - 110124 Torino (I)

<sup>(β)</sup>Department of Philosophy, School of Philosophical, Historical and International Studies, Monash University, Wellington Road - Clayton Victoria 3800 (AUS)

E-mail: alessio.bucci@unito.it (✉)

\*Commento a S. PALERMO, *Analgesia da placebo, anticipazione dolorifica e i possibili correlati neurali dell'effetto nocebo*, in: «Rivista internazionale di Filosofia e Psicologia», vol. IX, n. 3, 2018, pp. 259-279



L'articolo in oggetto, dopo un'ampia introduzione dedicata alla terminologia medico-psicologica sugli effetti placebo e nocebo e una dettagliata storia del concetto, presenta un vasto lavoro di meta-analisi di dati di neuroimmagine volto a individuare i meccanismi neurali dell'anticipazione dolorifica, intesa come base per l'insorgenza dell'effetto nocebo. L'indagine è stata in prima istanza condotta su un database di studi di risonanza magnetica funzionale (fMRI) e tomografia a emissione di positroni (PET), effettuando una meta-analisi *coordinate-based* attraverso il metodo ALE (*Activation Likelihood Estimation*). Questa prima fase era volta a individuare le principali regioni di attivazione in relazione a *task* di anticipazione dolorifica. È stato in seguito applicato un modello di connettività meta-analitica sui dati relativi a due regioni specifiche (la corteccia cingolata anteriore e l'insula anteriore) allo scopo di verificarne la connettività funzionale con altre aree cerebrali. I risultati delle analisi hanno evidenziato numerosi *cluster* di attivazione correlati con diversi domini comportamentali, relativi a immaginazione, inibizione, esecuzione, emozioni negative (paura), nocicezione e interocezione.

L'autrice propone di interpretare i dati come corroboranti l'ipotesi dell'esistenza di un sistema supramodale deputato al monitoraggio delle risorse emotive, attentive e sensoriali in contesti di anticipazione dello stimolo doloroso. Le attivazioni rilevate sarebbero dunque il correlato neurale di un sistema atto a rappresentare, in funzione anticipatoria, un possibile danno all'organismo, sia esso di natura ambientale o determinato da uno sbilanciamento omeostatico legato a una causa fisiologica (come una patologia). Questo sistema di rappresentazione svolgerebbe, in chiave evolutiva, un'importante funzione preparatoria per l'organismo, rendendolo in grado di prevedere ed evitare danni diretti. Inoltre, agendo come rinforzo sugli aspetti emotivi e percettivi del dolore, permetterebbe una più rapida azione e detezione dello stesso. L'ampia sovrapposizione dei *cluster* di attivazione con un *network* trasversale deputato al controllo esecutivo (*salien-*

*ce network*) – suggerisce l'autrice – indica come la rappresentazione del dolore abbia un chiaro intento preventivo dello stesso: l'organismo deve essere pronto a reagire al dolore e perciò essere in grado di prevederlo, a volte amplificando la risposta allo stimolo. Proprio in questo senso, l'autrice propone di studiare i correlati neurali dell'anticipazione dolorifica come istanzianti il meccanismo fondamentale del nocebo: l'amplificazione della risposta negativa, se non addirittura una fenomenologia dolorosa in assenza di manifeste cause fisiologiche, sarebbero interpretabili come diretta conseguenza e, in un certo senso, effetto collaterale di questo meccanismo adattivo.

In questo breve commento mi propongo di rilevare alcune criticità relative al metodo di indagine (applicabili anche al di là del contesto specifico di studio) e alla solidità dell'ipotesi suggerita dall'autrice. In seguito mi concentrerò sulla rilevanza dello studio del nocebo/placebo nel contesto del dibattito sul rapporto mente/corpo e su come questi fenomeni mettano in discussione approcci dualisti e neurocentrici ancora pervasivi soprattutto in campo filosofico. In conclusione, mi soffermerò sul ruolo delle aspettative nella costruzione del modello del nocebo/placebo, rifacendomi a una cornice teorica (già menzionata nell'articolo in oggetto) particolarmente promettente per l'inquadramento teorico del fenomeno: il cervello predittivo.

### ■ Considerazioni metodologiche sugli studi di meta-analisi

Gli studi di meta-analisi, in quanto forme di compressione dei dati e astrazione, servono allo scopo di fornire un dato statisticamente rilevante rispetto ai correlati neurali dei processi cognitivi ed emotivi. Le tecniche impiegate negli studi citati dall'autrice<sup>1</sup> si fondano sull'utilizzo di *database* neuroanatomici e forniscono una visione d'insieme del dato di correlazione ottenuto tramite *task* e in contesti clinici diversi fra loro, su un campione di soggetti variabile. Per quanto le successive modellizzazioni sulla connettività

funzionale e le cautele impiegate nell'eliminazione del rumore permettano di avere una correlazione rilevante per la formulazione di inferenze genuine, l'individuazione di un meccanismo preciso soggiacente all'effetto nocebo sembra a mio avviso ancora lontana.

Per ragioni di spazio e pertinenza non mi soffermerò oltre sulle critiche generali alla meta-analisi come tecnica d'indagine,<sup>2</sup> ma ritengo importante sottolineare come nel caso specifico dell'effetto nocebo essa sia problematica. A detta della stessa autrice dell'articolo, infatti, i fattori contestuali sono di estrema importanza per comprendere come il nocebo/placebo si manifesti: essi sembrano avere, nella ricostruzione del meccanismo soggiacente, un fondamentale ruolo causale. Tuttavia, gli esperimenti di neuroimmagine, specie nella compressione dei risultati derivante da una meta-analisi, non sembrano essere in grado di tracciare per intero la dinamica cervello/corpo/ambiente. Essi dunque forniscono un dato parziale: pur essendo lo scopo ultimo quello di rinvenire i correlati neurali del fenomeno, essi non sembrano sufficienti a fornire alla ricostruzione del meccanismo la stessa forza epistemica che verrebbe fornita tracciando le connessioni causali rilevanti con l'ambiente in cui il cervello-corpo è inserito. Sotto questo aspetto, una spiegazione approfondita dell'effetto placebo/nocebo andrebbe ricercata in approcci allo studio del mentale che vanno al di là della barriera cranica, come per esempio l'analisi dei sistemi dinamici (riprenderò questo punto in seguito).

I pregi di una meta-analisi sono a mio avviso altri e riguardano principalmente il ruolo di monitoraggio della conoscenza scientifica. La possibilità di aggiornare i database neuroanatomici e la conoscenza generale della connettività funzionale tra le varie aree del cervello sono di importanza capitale per garantire una solidità di base alla pratica medica e alle successive indagini empiriche. Da un lato, infatti, neurologi in sede diagnostica e chirurgica possono trarre vantaggio da una scienza fondata su una casistica varia e ampia; dall'altro il processo di accumulazione

delle conoscenze neuroscientifiche può strutturarsi dinamicamente dal particolare al generale e viceversa. In sostanza, il vantaggio della meta-analisi come metodo d'indagine è principalmente quello di resettare lo stato dell'arte grazie alla potenza degli strumenti statistici in grado di elaborare in modo significativo una enorme mole di dati, ferma restando la vulnerabilità ai *bias* di selezione. Investigare l'effetto nocebo/placebo tramite meta-analisi non è dunque tanto importante per l'individuazione dei meccanismi neurali soggiacenti, quanto per fornire alla prassi scientifica (di ricerca e di applicazione medica) un quadro generale sul quale a sua volta fondare le indagini future.

### ■ Valore del placebo/nocebo per il dibattito filosofico

Lo studio del placebo/nocebo è molto rilevante anche in campo filosofico. Le determinazioni contestuali dell'anticipazione dolorifica del nocebo, infatti, mettono in discussione posizioni neurocentriche riguardo al dibattito sui veicoli costitutivi del mentale, in questo caso dell'esperienza del dolore. Senza addentrarsi troppo nel dibattito, è importante sottolineare come il tentativo di definire il dolore come la sensazione soggettiva correlata all'attività di certi gruppi neuronali in risposta a *input* nocicettivi sia limitante per la spiegazione del nocebo. Se alla determinazione del dolore (sia nella sua insorgenza che nella sua intensità esperita) contribuiscono infatti fattori come l'aspettativa indotta dal medico o da precedenti esperienze del soggetto, è lecito supporre che il fenomeno non vada circoscritto esclusivamente al risultato di un processo cerebrale dettato da un'unica tipologia di *input*, ma piuttosto compreso come fenomeno complesso e determinato diacronicamente da una successione di processi cerebrali, a loro volta innescati precedentemente da fattori fisiologici, il tutto in un contesto determinato da fattori ambientali. La nocicezione non si presenta più come condizione necessaria e sufficiente,

bensì entra a far parte di un gruppo più vasto di determinanti causali che concorrono all'insorgere dell'esperienza dolorosa, che include anche aspettative, anticipazione, stato di allerta e integrità dello schema corporeo (come nel caso del dolore in soggetti affetti da sindrome dell'arto fantasma) nel loro sviluppo diacronico. Il nocebo è dunque un caso di studio importante per ridiscutere visioni neurocentriche dei fenomeni mentali.

Più in generale, ritengo che un approccio al dibattito metafisico sul rapporto mente/corpo che volesse includere casi di studio empirici dovrebbe tener conto di fenomeni come il placebo/nocebo per il loro potenziale critico. L'insistenza sui fattori contestuali implicata dallo studio di questi fenomeni è un'ottima base sulla quale fondare una critica su basi empiriche alla tradizionale dicotomia filosofica: non solo il mentale non è più definibile in opposizione al corporeo, facendo dunque decadere l'impresa metafisica della ricerca di nessi causali mono-direzionali (dal mentale al fisico o viceversa), ma è comprensibile e analizzabile solo all'interno di un più vasto contesto, quello ambientale. Nei termini del dibattito contemporaneo sui veicoli del mentale, lo studio del placebo/nocebo supporterebbe quantomeno una forma di esternalismo morbida,<sup>3</sup> se non addirittura approcci anti-rappresentazionisti<sup>4</sup> o forme ibride come l'enattivismo.<sup>5</sup> L'insistenza sul ruolo delle aspettative del soggetto nella costituzione dell'esperienza dolorifica chiama infatti in causa fattori contestuali, sicuramente extracranici (come la somministrazione di sostanze inerti) se non addirittura extra-fisiologici (come il semplice contesto medico o ritualistico). Come questi fattori vadano compresi nel loro ruolo causale e come vadano modellizzati e quantificati rimane senz'altro un dibattito aperto ma fruttuoso per rifondare il discorso filosofico.

### ■ Un promettente inquadramento teorico: l'elaborazione predittiva

Il ruolo delle aspettative nel determinare i fenomeni mentali ha recentemente assunto una nuova importanza alla luce della fama

guadagnata dalla vasta cornice teorica del cervello predittivo. Questo approccio allo studio della cognizione, che affonda le radici nelle teorie psicologiche di Hermann von Helmholtz, descrive il cervello come una macchina costantemente impegnata a predire l'input ambientale e corporeo tramite inferenze inconsce basate su un modello statistico del mondo. A partire da metodologie sulla compressione dei dati sviluppate nell'ambito del *machine learning* durante gli anni '80 e applicate poi allo studio della percezione visiva,<sup>6</sup> la cornice del cervello predittivo si è sviluppata fino a includere una vasta gamma di proposte teoriche, dalle più generali e inclusive, come il *free energy principle*,<sup>7</sup> a quelle più specificatamente legate a spiegare la cognizione in contesto.

La cosiddetta "elaborazione predittiva",<sup>8</sup> oltre a riproporre il tema helmoltziano del cervello come predittore, ne descrive l'architettura cognitiva come strutturata gerarchicamente in livelli deputati alla predizione dell'*input* su scale temporali diverse (dalla più veloce, relativa a dettagli percettivi, a quella più lenta, relativa ad astrazioni concettuali di alto livello). Il cervello effettua inferenze bayesiane sulla presenza di un determinato *input* ai livelli più bassi di questa gerarchia e propaga verticalmente e lateralmente l'informazione sull'errore predittivo, innescando un processo inferenziale in tutta la gerarchia. L'obiettivo del cervello, secondo l'elaborazione predittiva, è quello di minimizzare l'errore di predizione. Ciò può avvenire tramite due strategie principali: quella descritta come più caratteristicamente percettiva, che consiste nel formulare nuove predizioni qualora l'errore fosse troppo alto, o quella descritta come attiva (*active inference*) che consiste nell'adattare gli organi sensoriali o le modalità percettive alla fonte dell'*input* in accordo con la predizione. Queste due strategie non sono in competizione, anzi si alternano costantemente fra loro: come semplice esempio basti pensare al ruolo delle saccadi nella costituzione della percezione visiva. La continua scansione dell'ambiente effettuata dagli occhi è un esempio di strategia attiva

per la ricerca degli *input* ambientali che minimizzino l'errore predittivo rispetto a quello che il cervello si aspetta provenire dall'ambiente. Le predizioni si basano su un modello generativo (*generative model*), ovvero un modello probabilistico volto a tracciare la matrice causale dietro agli *input* percettivi. Questo modello si struttura e aggiorna nel tempo grazie alla modifica dei pesi probabilistici di certe predizioni rispetto ad altre, oltre all'inclusione di nuove configurazioni.

In che modo vengono spiegati fenomeni quali il placebo/nocebo all'interno di questa cornice teorica? Come precedentemente sottolineato, il ruolo delle aspettative è essenziale. Nei termini dell'elaborazione predittiva, le aspettative di un soggetto sono distribuite non solo nelle possibili inferenze effettuabili dal cervello ma anche nella precisione che il cervello stesso attribuisce alla sorgente di input. L'elaborazione predittiva infatti descrive la precisione (*precision*) come la misura di affidabilità dell'*input* rispetto a quella delle predizioni basate sul modello generativo. Questo significa che il cervello, confrontandosi col mondo in quanto fonte di segnali, decide di volta in volta di "ascoltare" l'*input* percettivo piuttosto che le predizioni o viceversa. Un esempio mutuato dalla letteratura sul tema è quello della persona che cerca di avviarsi sulla strada di casa immersa nella nebbia: non potendo affidarsi all'*input* percettivo in quanto difficilmente discriminabile, il cervello guiderà l'orientamento sulla base del modello spaziale del luogo in questione precedentemente acquisito. In questo contesto, il placebo potrebbe essere spiegato come una particolare forma di regolazione della precisione in favore delle previsioni/anticipazioni dolorifiche).<sup>9</sup> Allo stesso tempo, il rapporto con l'ambiente è importante per capire come il modello generativo venga aggiornato e si strutturi nel tempo: fattori ambientali quali il rapporto medico/paziente, l'ingestione di sostanze inerti, fino al più ampio contesto culturale (incluso, per esempio, la credenza in certi particolari rituali di guarigione) entrano tutti a far parte del modello generativo

come contenuto di predizioni e fattori di modulazione della precisione.

Per capire più nel dettaglio come il placebo/nocebo venga spiegato nella cornice del cervello predittivo, inoltre, è necessario tenere a mente il ruolo dell'interocezione. Come esplicitato da van den Bergh e colleghi,<sup>10</sup> gli *input* somatici contribuiscono a fondare l'esperienza di un corpo "sano". Le aspettative su questi *input* sono dunque importanti per comprendere l'esperienza del corpo nella sua totalità: un'aspettativa alta rispetto a uno stimolo doloroso potrebbe influire sull'esperienza complessiva del dolore qualora l'eventuale *input* fisiologico fosse ritenuto poco preciso, fino all'estremo del dolore percepito in assenza dello stesso. Il placebo dunque si spiegherebbe come una errata strutturazione dell'assegnazione di precisione agli input nocicettivi determinata, nel tempo, da fattori ambientali/contestuali.

La cornice del cervello predittivo, anche nelle sue versioni più attente all'interazione tra organismo e ambiente come l'elaborazione predittiva, non è ovviamente esente da critiche.<sup>11</sup> In questo commentario mi interessa rilevare come essa, pur nel suo obiettivo di spiegare prima di tutto il funzionamento dell'architettura cognitiva in riferimento al cervello, sia allo stato attuale uno degli approcci più promettenti per includere fenomeni peculiari quali il placebo/nocebo.

## Conclusioni

Per riassumere, ho sottolineato come lo studio neuroscientifico del placebo e dei suoi meccanismi neurali abbia un'ampia rilevanza a livello filosofico, non solo per quanto riguarda la filosofia delle neuroscienze (nel contesto delle metodologie di indagine) o la filosofia della mente (per quanto riguarda i dibattiti sulla definizione del dolore o sul rapporto mente/corpo) ma più in generale come fenomeno peculiare che può aiutare a rifondare gli approcci tradizionali da una prospettiva che tenga in conto lo sviluppo del cervello in contesto. Questa prospettiva, che

si può definire in un certo senso “ecologica”, è già affine a cornici concettuali come quella del cervello predittivo, che stanno guadagnando sempre più notorietà nelle scienze cognitive e sembra destinata ad assumere un ruolo di primo piano negli anni a venire.

## Note

<sup>1</sup> 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; 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.

<sup>2</sup> In proposito cfr. M. BORENSTEIN, L.V. HEDGES, J. HIGGINS, H.R. ROTHSTEIN, *Criticisms of Meta-analysis*, in: *Introduction to meta-analysis*, Wiley, Chichester 2009, pp. 377-387.

<sup>3</sup> Cfr. A. CLARK, D. CHALMERS, *The Extended Mind*, in: «Analysis», vol. LVIII, n. 1, 1998, pp. 10-23; A. CLARK, *Supersizing the Mind: Embodiment, Action, and Cognitive Extension*, Oxford University Press, Oxford 2008.

<sup>4</sup> Cfr. A. CHEMERO, *Radical Embodied Cognitive Science*, MIT Press, Cambridge (MA) 2011.

<sup>5</sup> Cfr. A. NOË, *Action in Perception*, MIT Press, Cambridge (MA) 2005.

<sup>6</sup> Per un resoconto più completo su questo approccio cfr. A. CLARK, *Whatever Next? Predictive Brains, Situated Agents, and the Future of Cognitive Science*, in: «Behavioral and Brain Sciences», vol. XXXVI, n. 3, 2013, pp. 181-204.

<sup>7</sup> Cfr. K. FRISTON, *The Free-energy Principle: A Unified Brain Theory?*, in: «Nature Reviews Neuroscience», vol. XI, n. 2, 2010, p. 127.

<sup>8</sup> Con riferimento alla trattazione dell'articolo in oggetto, dove l'autrice si riferisce più genericamente alla “codifica predittiva” (*predictive coding*), scelgo questa terminologia (*predictive processing*), seguendo la necessità di Clark di differenziare il suo approccio rispetto ad altri all'interno della stessa cornice. Cfr. A. CLARK, *Surfing Uncertainty: Prediction, Action, and the Embodied Mind*, Oxford University Press, Oxford 2015.

<sup>9</sup> Devo questa interpretazione a G. ONGARO, T.J. KAPTCHUK, *Symptom Perception, Placebo Effects and the Bayesian Brain*, in: «Pain», vol. CLX, n. 1, 2018, pp. 1-4 - doi: 10.1097/j.pain.0000000000001367.

<sup>10</sup> Cfr. O. VAN DEN BERGH, M. WITTHÖFT, S. PETERSEN, R.J. BROWN, *Symptoms and the Body: Taking the Inferential Leap*, in: «Neuroscience & Biobehavioral Reviews», vol. LXXIV, Pt. A, 2017, pp. 185-203.

<sup>11</sup> Per un'introduzione al tema secondo una prospettiva principalmente filosofica cfr. W. WIESE, T. METZINGER, *Vanilla PP for Philosophers: A Primer on Predictive Processing*, in: T. METZINGER, W. WIESE (eds.), *Philosophy and Predictive Processing*, MIND Group, Frankfurt a.M. 2017, pp. 8-25 - doi: 10.15502/9783958573024.