

Il placebo come “perturbante”

Lalli N - Lalli C – Padrevecchi F

© 2002 Lalli N, Lalli C, Padrevecchi F (su web)

Ultima revisione: 30 maggio 2007

Il “perturbante” è quell’oggetto o quella situazione che irrompe sulla scena togliendole il rassicurante senso di evidenza e di certezza.

In questo senso il placebo può essere considerato perturbante nell’ambito del pensiero medico, perché tende ad introdurre un fattore che i fautori (o fanatici?) del metodo scientifico-sperimentale, ritengono pericoloso e destabilizzante, in quanto fenomeno non misurabile e quantificabile.

Come vedremo la storia del placebo è più complessa di quanto comunemente si creda, e se riteniamo opportuno tornare a parlarne è per un fatto che ha destato un certo scalpore anche nella stampa non strettamente specialistica: alcuni articoli che dimostrerebbero l’inesistenza del fattore placebo, sulle basi dell’inconsistenza e superficialità dei criteri di osservazione e di ricerca.

Come vedremo, alcune considerazioni di questi articoli possono essere parzialmente condivisibili, ma poiché siamo interessati, anche nella lettura della cronaca, a cercare il latente dietro il manifesto, ci è venuta la curiosità di capire il perché di questa tendenza a far scomparire, squalificandolo, l’effetto placebo.

E forse potremmo arrivare ad una plausibile ipotesi, ma prima è necessario rifare un percorso storico circa il concetto di placebo.

Se è vero che chi non conosce la storia è costretto a riferirla, riteniamo opportuno riproporre la storia di questo concetto per meglio

comprendere i motivi, anche i più profondi, della critica e del successo di questa critica, non solo a livello dei media, ma anche nell'ambito strettamente medico-scientifico.

Storia del placebo

Il termine “placebo”, indicativo futuro del verbo latino “placere” che significa “io piacerò”, compare inizialmente in un salmo biblico che è stato così tradotto: “*Placebo Domino in regione vivorum*” (Piacerò a Dio nella regione dei viventi), per poi subire in seguito, nel corso del tempo un’evoluzione del suo significato.

Nel XII secolo il termine “placebo” si ritrova nel linguaggio inglese, usato per designare questo salmo, cantato durante le cerimonie funebri dai parenti del defunto, e poi passato nel linguaggio comune ad indicare i vesperi che si cantavano in onore dei morti.

Successivamente nel XIV secolo, il termine assume un significato laico, fino a divenire derisorio nell’espressione “cantare i placebi”, con la quale si manifestava il disprezzo per coloro che piangevano a pagamento presso le bare dei defunti, senza un reale sentimento, ma per denaro e compiacimento.

Il termine “placebo” appare per la prima volta nella sua accezione medica in un dizionario medico inglese nel 1785 dove viene definito: “*a common place method or medicine*” ossia un metodo terapeutico o una medicina di carattere triviale; secondo Shapiro, probabilmente, l’introduzione del termine in medicina, sarebbe nata dall’esigenza dei medici di distinguersi dai ciarlatani che curavano i pazienti, svalutandone i trattamenti con questo termine dispregiativo.

Nel 1803 nel Nuovo Dizionario Medico di Fox, si trova un nuovo significato del termine che sarà quello che poi, rimarrà per circa centocinquanta anni, caratterizzando la maggior parte delle definizioni dei dizionari medici e non medici: “Epiteto dato a qualunque medicina usata più per compiacere il paziente che per il suo effettivo potere terapeutico”.

Verso la fine dell'Ottocento con l'avvento della farmacoterapia e quindi con l'aumento dell'uso dei farmaci nella pratica medica, si assiste ad una restrizione del significato del termine “placebo”, che andrà a definire esclusivamente una sostanza inattiva. Questa limitazione del significato probabilmente fa seguito all'introduzione del placebo, come sostanza inattiva, nella sperimentazione di nuovi trattamenti farmacologici, allo scopo di controllo.

Negli anni '50 e '60 con l'affermarsi di queste sperimentazioni (inizialmente in cieco semplice, poi in doppio cieco), si sviluppa un interesse sempre più vivo per l'effetto placebo, con un crescente numero di lavori sull'argomento, prima a fini sperimentali poi anche come argomento di ricerca a sé.

Ma è dal 1955, con la pubblicazione dell'articolo di H.K. Beecher, dal titolo “The Powerful Placebo”, che l'effetto placebo viene considerato un fatto scientifico. Egli fu il primo autore che quantificò gli effetti del placebo in varie patologie, potendo così sostenere che un placebo può essere un trattamento medico importante; la sua pubblicazione rimane ancora oggi una delle più citate nei lavori di ricerca sul placebo.

Quindi, il concetto di placebo che per un certo tempo era stato ristretto all'uso di sostanze inerti, in seguito viene esteso anche ad altre forme di trattamento ritenute prive di azione specifica.

Per quel che riguarda il campo Psichiatrico e Psicologico il termine “placebo”, appare per la prime volta nel Nuovo Dizionario di Psicologia di Harriman del 1947, più tardi rispetto alla comparsa in campo medico, con la definizione: “una pillola o un liquido dato per compiacere il paziente con un disturbo nevrotico. Il suo effetto terapeutico, se esiste, è psicologico, non fisiologico”. Secondo Shapiro, questo ritardo della comparsa del termine in Psichiatria sarebbe legato al fatto che in campo psichiatrico l’effetto placebo è più importante che non in campo medico, per cui sarebbe stato negato più a lungo.

Definizione del Placebo e dell’Effetto Placebo

Nel 1978 Shapiro e Morris danno una definizione che permette di distinguere tra placebo ed effetto placebo, e che, inoltre, tenta di superare la restrizione dell’accezione del termine alle sostanze inerti:

«Un placebo è una terapia o una componente di una terapia deliberatamente somministrata per il suo effetto non specifico, psicologico o psicofisiologico, oppure somministrata per il suo presunto effetto specifico, ma senza che abbia un’azione specifica sulla condizione trattata».

Comunque, nonostante la definizione più estesa tentata da Shapiro, solitamente si pensa ancora ai placebo non tanto in termini di ciò che sono, ma di ciò che non sono, e molti dizionari, infatti, limitano ancora il termine al concetto di agente inattivo e sostanza inerte. Ad esempio, nel Vocabolario della Lingua Italiana della Treccani si legge: «preparazione farmaceutica a base di sostanza farmacologicamente inerte che viene somministrata soprattutto per gli effetti psicologici che può avere sul

paziente, oppure per eseguire confronti con medicinali efficaci in una serie di esperimenti clinici».

Manca l'idea del placebo come modalità attiva, manca l'accezione in termini positivi del termine, quale modalità che può avere una propria efficacia dal punto di vista terapeutico.

Ma anche quando viene riconosciuto l'effetto attivo del placebo, come fa Shapiro, questa azione rimane comunque legata al concetto di *non specificità* rispetto alla condizione trattata. Shapiro, infatti, arriva a distinguere tra *placebi puri*, sostanze appunto inerti dal punto di vista farmacologico, e *placebi impuri*, sostanze attive farmacologicamente, la cui azione specifica non viene però sfruttata nel caso in questione.

Ma questo concetto di sostanza non specifica, mantiene un alone di ambiguità, perché non si capisce se sia legato al fatto che il placebo produce effetti in molteplici malattie o al fatto che ancora non è stata definita esattamente la loro azione.

Secondo il filosofo della scienza Grunbaum (1989), il termine non specifico, può avere, in effetti, tre significati diversi: può, infatti, significare, come si ritrova nella definizione di Shapiro "privo di attività specifica nella condizione trattata" oppure può riferirsi a quegli aspetti di un trattamento che non sono definiti come componente attiva, oppure può significare comune a vari trattamenti.

Se si rimani legati alla prima accezione, si rischia appunto di cadere nell'errore di non riconoscere al placebo una propria specificità e quindi di non riconoscere la sua azione esclusiva, che permetterebbe anche la differenziazione rispetto ad altri trattamenti.

Se poi, per non specifico, ci si riferisce a quegli aspetti di un'azione terapeutica che non sono definiti come componente attiva si ricade

nell'errore di cancellare l'attività del placebo che andrebbe comunque riconosciuta, anche quando la sua azione passi in seconda linea e non sia di primaria importanza nella cura di una malattia.

Infine se ci riferiamo alla terza accezione, effettivamente, i placebo sono comuni a vari trattamenti, per cui in questo senso, la definizione si può anche accettare.

E comunque, volendo mantenere per il placebo l'attributo di non specificità, secondo i due significati o di placebo come parte di un trattamento che non gioca un ruolo primario o di placebo come modalità terapeutica comune a vari trattamenti, si può notare che esso, in effetti, non è meno specifico di numerosi farmaci validi e riconosciuti come l'aspirina o certi tranquillanti.

“Ma per definire quale sia il ruolo specifico del placebo nel trattamento di una patologia, è forse meglio cercare prima di definire che cos'è una terapia e che cosa la cura.

Il termine terapia etimologicamente deriva da una radice greca che significa servire, e ciò indicherebbe che il medico-terapeuta è al servizio del paziente, ossia di colui che soffre perché consapevole del suo malessere (quindi c'è il concetto di paziente e non solo di malattia).

Nel concetto di cura si possono invece leggere due proposizioni: se, infatti, cura viene usato in senso attivo, significa l'insieme di regole da seguire, se in senso transitivo, significa prendersi cura di qualcuno e quindi nutrire interesse nei confronti del paziente.

Quindi secondo la prima proposizione la cura comprende quell'insieme di regole, di atti medici fondamentali per risolvere e quindi guarire una malattia, quest'ultima intesa come disturbo fisico, come processo fisiopatologico che si caratterizza per il fatto di avere una

eziologia nota, una patogenesi accertata, un quadro anatomico definito, qualunque sia il quadro sintomatico.

Anche quando si parla di malattia in termini di disturbo fisico comunque si presuppone che essa coinvolga un soggetto, che come tale, nel momento in cui viene colto da un processo patologico, diviene paziente, diviene appunto, colui che soffre e tale sofferenza non si limita al disagio fisico ma investe anche la sfera psichica. Se si supera così il dualismo soma-psiche la malattia può essere pensata non solo come lesione fisica ma si estende anche all'idea di malattia come ferita narcisistica, ossia malattia come lutto o perdita, come offesa all'immagine corporea e psichica del sé.

La domanda di terapia, quindi, oltre alla risoluzione del disturbo fisico, contiene anche la richiesta da parte del paziente di recuperare la sua autostima e di poter curare la sua ferita narcisistica”¹.

Un esempio di quanto detto ci viene raccontato in un articolo da Walter A. Brown:

«Un paio d'anni fa, dopo una giornata di sci alpinismo con un tempo gelido, mi venne un forte mal di schiena. Anche allacciarmi le scarpe era una vera agonia. Nonostante il dolore, sapevo di non avere alcuna malattia seria, quindi ero certo di tornare a star bene in un batter d'occhio. Ma le giornate passavano senza che vi fosse alcun cambiamento. Non furono di giovamento neppure una fascia riscaldante e i suggerimenti di un amico con un problema cronico alla schiena (sdraiati, non portare i pesi, fai attenzione ai movimenti bruschi). Dopo una settimana ero ormai disperato. Chiamai allora mio cugino Gary, un fisioterapista. I suoi consigli, quando mi era capitato di consultarlo a proposito di distorsioni e tendiniti, erano

¹ N. Lalli, *Rapporto medico-paziente*, in: *Il Primo Colloquio Psichiatrico*, Napoli Liguori, 2001.

sempre risultati azzeccati. Ero quindi fiducioso di trovarmi nelle mani di un esperto. Come al solito, Gary fu ottimista e autorevole. Dopo aver ascoltato la mia storia e avermi sottoposto ad alcune manipolazioni, identificò i muscoli coinvolti. Mi disse di raffreddare la zona, mi prescrisse una serie di esercizi per allungare i muscoli contratti e mi suggerì di assumere *ibuprofen*. Alla fine della seduta, avevo ancora mal di schiena, ma avevo anche una tecnica per alleviare il dolore e la convinzione che sarei migliorato. La mia schiena non stava meglio, ma io sì. Evitai l'*ibuprofen* (mi mette sottosopra lo stomaco), mi applicai il ghiaccio e feci gli esercizi con scrupolo. Ogni volta mi sentivo veramente soddisfatto. Mi stavo finalmente curando. In due giorni il mal di schiena si ridusse ad una fitta; in una settimana scomparve. Non so se il ghiaccio o l'esercizio avessero realmente guarito i muscoli infiammati e contratti o se sarebbero guariti da soli nello stesso tempo. Quello che so è che soltanto il fatto di chiedere e ricevere una cura mi aveva fatto sentire meglio, meno inabile, meno afflitto, più speranzoso, e questo aveva a sua volta accelerato la mia guarigione. Questi benefici sono chiamati, spesso in modo derisorio, effetto placebo».

In quest'ottica si pensa quindi alla malattia come un evento che coinvolge l'uomo nella sua globalità, in cui le dimensioni somatica e psichica, e anche quella sociale, sono strettamente legate tramite relazioni complesse.

Questo dovrebbe essere il pensiero e la visione della medicina moderna, che si può anche estrapolare dalla definizione di salute come "stato di benessere fisico, mentale e sociale completo" data dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Ma poi, di pari passo con questa medicina interessata alla cura della malattia come processo che coinvolge l'essere umano nella sua globalità, sembra che ci sia un'altra medicina, nata probabilmente con il crescente "progresso" farmacologico, interessata unicamente all'evento patologico in se stesso.

L'atteggiamento di questa medicina si potrebbe paragonare a quello dello studente della facoltà di "medicina" ai primi anni, che affronta la malattia sui libri, studiandone l'eziologia, la patogenesi e l'eventuale terapia, senza rapportarsi all'individuo malato; però il passaggio successivo dello studente è quello di abbandonare questo rapporto teorico e astratto con la malattia, affrontando nei reparti il rapporto diretto con il paziente; si trova così di fronte non più solo al processo patologico, ma deve rapportarsi con il soggetto portatore del processo patologico.

Questa nuova medicina, sembra non voglia affrontare quel passo successivo che obbliga al confronto non più solo con la malattia come entità astratta, ma al confronto con un essere umano che mostra la sua sofferenza e chiede di essere aiutato. Ma allora, ci si chiede: come cambia la cura in questa visione così astratta della malattia?

Si assiste ad una crescita importante dell'efficacia terapeutica a discapito del rapporto medico-paziente.

La superspecializzazione e l'ipertecnologia hanno trasformato l'uomo-malato in un organo o funzione da riparare, inducendo il medico, dimentico della famosa frase di M. Balint "...il farmaco che il medico somministra più frequentemente è se stesso", a proporre una relazione asettica e distaccata che è vissuta dal paziente come indifferenza e a volte addirittura come ostilità.

Ma poi, si assiste ad un fenomeno apparentemente paradossale, nel momento in cui i pazienti invece di mostrare entusiasmo per questi progressi terapeutici, per questa medicina in cui il rapporto medico-paziente tende a scomparire, perdono fiducia nei confronti del medico e si rivolgono sempre più a quella medicina opposta che viene definita alternativa. (18)

In uno studio pubblicato nel 1993 sul “New England Journal Medicine” si legge infatti che almeno il 30% degli statunitensi adulti si rivolge alla medicina alternativa, come massaggi, omeopatia, cure spirituali e megavitamine, e che il numero totale di visite effettuate ogni anno da terapeuti alternativi è maggiore di quelle dei medici di base.

Ma perché si verifica questo fenomeno? Perché si assiste a questo “cambio di rotta dei pazienti”?

Una ipotesi potrebbe essere quella che, in effetti, con la medicina alternativa il rapporto medico-paziente, riacquista una certa dignità, anche se poi, forse, ciò non è mai stato pensato nemmeno dagli stessi cultori delle cure alternative o dai loro pazienti, che anzi, spesso, attribuiscono l’efficacia dei loro successi terapeutici alle megavitamine, ai miscugli di erbe etc., senza chiedersi se i benefici ottenuti con questi rimedi non derivino dall’effetto placebo determinato dal rapporto con il paziente.

Viene da chiedersi se coloro che praticano terapie alternative siano davvero fermamente convinti della loro efficacia o se invece, consapevoli di sfruttare l’effetto placebo, non compiano altro che un raggirio nei confronti dei pazienti. Con questo quesito nasce quindi un problema deontologico: quanto sia giusto dal punto di vista etico prescrivere ad un paziente “la pillola di zucchero” passandola per una sostanza farmacologicamente attiva sapendo che, dicendogli la verità, verrà meno la

risposta al placebo dipendente in parte dalle aspettative del paziente di ricevere un rimedio adeguato?

Forse questo problema, come suggerisce anche Brown, potrebbe essere superato se si riuscisse a riconoscere il valore terapeutico dell'effetto placebo, come si fa per le altre terapie tradizionali. Cercando di studiare i fattori che determinano e influenzano l'effetto placebo; cercando di riconoscere su quali disturbi esso ha una maggiore efficacia; considerando appunto la specificità del placebo e cominciando a connotarlo per quello che è, per quello che è il suo effetto e non più limitandosi ad accezioni dispregiative o a definirlo sostanza inattiva, dubitando della sua validità. In quest'ottica si potrebbe anche pensare ad un modo concreto e deontologicamente corretto per affrontare la somministrazione di una sostanza inerte o ad azione blanda, senza ingannare il paziente e le sue aspettative.

Un esempio è il trattamento dell'ipertensione arteriosa di livello modesto e moderato. Alcuni studi, come quello effettuato nei primi anni novanta da Barr J. Materson del *Veterans Affairs Medical Centers* di Miami, hanno dimostrato che almeno il 20% di chi si trova in questa condizione ritorna ad una pressione normale dopo alcune settimane di placebo; come suggerisce Brown, visto che la cura dell'ipertensione è costosa e presenta fastidiosi effetti collaterali, alcuni pazienti prenderebbero forse in considerazione il trattamento con placebo; naturalmente la scelta del paziente dovrebbe essere preceduta dall'informazione, data da parte del medico, sui vari trattamenti possibili per il suo disturbo e gli effetti collaterali di questi. Il medico, poi, potrebbe consigliare la terapia con placebo (infusi, pillole non contenenti farmaci) rendendo consapevole il paziente dell'efficacia non

farmacologica di essa, ma di una possibile efficacia terapeutica legata all'effetto placebo, che sarà comunque da verificare nel corso del trattamento, e in caso di esito negativo si dovrà sostituire con un farmaco appropriato.

Comunque rimane fondamentale il fatto di riuscire a capire quanto un disturbo possa beneficiare dell'effetto placebo, quanto e se sia possibile curare (migliorare) una determinata patologia avvalendosi esclusivamente di esso, evitando il ricorso ad altre terapie. Questo è importante perché spesso dietro la tendenza a somministrare sostanze inerti, si nascondono dinamiche di indifferenza o di incapacità del medico di proporre risposte più precise ed articolate o si nasconde la sua paura di somministrare farmaci con effetti farmacodinamici reali, che potrebbero comunque preoccupare il paziente e creare al medico dei problemi. Ma questo atteggiamento, qualora si verificasse, lì dove esista una possibilità terapeutica più "concreta" e nel caso in cui la cura con placebo non porterebbe ad alcun esito positivo, sarebbe l'atteggiamento del medico "guaritore" che nasconde una dinamica di non-risposta e incapacità.

Forse la squalifica dell'effetto placebo da parte della medicina ufficiale (articoli del 2000), deriva proprio dalla reazione di denuncia che nasce nei confronti della medicina alternativa, responsabile di trasformare il medico in "guaritore" e che basa, essendone più o meno consapevole, l'efficacia delle cure alternative sull'effetto placebo.

In effetti la medicina ufficiale, quando smentisce l'effetto del placebo, dimentica che molte terapie somministrate nel passato come farmaci o come metodiche di cui si pensava di conoscere il preciso meccanismo d'azione, alla luce delle moderne acquisizioni di fisiopatologia e clinica sono risultate dei placebi.

L'esempio più classico è quello di un trattamento chirurgico per l'angina pectoris, un tempo abituale ed oggi caduto in disuso. Per verificare l'efficacia di questo intervento alcuni ricercatori, guidati da Eddmunds G. Dimond del *Medical Center* dell'Università del Kansas, eseguirono la procedura chirurgica, (consistente nella legatura di alcune arterie) su un insieme di 13 pazienti, mentre su un secondo gruppo di cinque pazienti fecero solo un'incisione al petto senza ulteriore intervento chirurgico. Tra i pazienti su cui era stata realmente effettuata l'operazione, il 76% ebbe un miglioramento. Ma quello che colpisce è che il miglioramento fu del 100% nel gruppo placebo.

Inoltre, ancora oggi, la stessa medicina ufficiale, nonostante si vanti di non utilizzare più pozioni o infusi come un tempo, non si rende conto che spesso continua ad attribuire poteri di guarigione a pillole e a procedure terapeutiche prive di alcun valore terapeutico per il disturbo da trattare; è il caso ad esempio dell'utilizzo diffuso, anche se terapeuticamente inutile, degli antibiotici per combattere raffreddori e influenze di origine virale.

Ma che cosa è un farmaco?

«Il farmaco si definisce come quella sostanza che per le sue proprietà chimiche, chimico-fisiche e fisiche è dotata di virtù terapeutiche.

Ma in origine il farmaco era *pharmacos*, ossia una persona che veicolava forze maligne e pertanto pericolosa, che doveva essere espulsa per purificare e reintegrare l'equilibrio del corpo sociale. Nella tragedia di Sofocle, Edipo è definito *turannos* e *pharmacos* allo stesso tempo. È colui che salva Tebe dalla peste con la sua sapienza (*turannos*), ma anche lo stesso che apporta la peste e che pertanto deve essere esiliato.

Nell'Edipo si racconta anche la storia di un'usanza greca, quella del capro espiatorio (*pharmacon*), animale ricettacolo di tutti i mali che potevano essere allontanati solo con l'allontanamento di questo oggetto.

C'è da notare che il farmaco presenta delle caratteristiche peculiari. La prima è proprio questa duplicità per cui il farmaco inizialmente è *pharmacos* per poi essere *pharmacon*: quindi inizialmente è persona o forza vitale o comunque soggetto, e poi diventa animale e quindi oggetto. Passaggio che si evidenzia anche dal cambio di genere dal maschile al neutro. Questa duplicità è ancora attuale e può essere visualizzata nella modalità del medico che somministra, al contempo, se stesso ed il farmaco.

Seconda caratteristica è l'ambiguità che accompagna la parola farmaco, che può essere rimedio e al tempo stesso veleno. Infatti qualsiasi sostanza farmacologicamente attiva può presentare effetti collaterali o produrre un esito letale, in caso di dosaggi eccessivi.

La terza caratteristica è che un farmaco non veicola solo proprietà farmacologiche ma anche (in questo caso si definisce placebo) fantasie, desideri, paure che entrano a far parte intimamente del rapporto medico-paziente: è quindi un dato essenziale e strutturale del farmaco quello di essere oggetto materiale ma anche fantasmatico»².

Possiamo inoltre dire che i farmaci, in base alle caratteristiche che di volta in volta assumono, in base al loro meccanismo farmacodinamico e all'azione terapeutica che esplicano, possono essere distinti in tre gruppi:

1. In questo primo gruppo si inseriscono quei farmaci di cui si conosce esattamente la farmacodinamica e che agiscono direttamente sulla eziopatogenesi di una malattia; sono quei farmaci per cui si riconosce la

² N. Lalli, *Il rapporto medico paziente e la relazione terapeutica*, in: *Manuale di Psichiatria e Psicoterapia*, Napoli, Liguori, 1999.

valenza di oggetto (*pharmacon*) e per cui risulta maggiore l'ambiguità di essere rimedio e veleno (quanto più un farmaco, infatti, esplica la sua azione, tanto più produce effetti collaterali) e che veicolano maggiormente proprietà farmacologiche.

2. Nel secondo gruppo si inseriscono quei farmaci dei quali si può o meno conoscere il meccanismo farmacodinamico ma che sono utilizzati nella terapia di sindromi. Per sindrome si intende un insieme di sintomi che si ritrovano con una certa frequenza e costanza e che pertanto fanno presupporre che questo insieme di sintomi non sia casuale, ma significativo e probabilmente derivante da una specifica causa che spesso non è nota. Dunque i farmaci di questo gruppo possono definirsi farmaci sintomatici perché, appunto, non agiscono direttamente sulla malattia. Forse qui si accentua il ruolo del farmaco come veicolo di fantasie e desideri e si riduce l'aspetto di veleno.

3. Nel terzo gruppo ci sono quei farmaci come sostanze inerti, o con effetto blando ma non diretto alla causa o alla patogenesi di una malattia, ma che agiscono su un disturbo funzionale (come ad esempio il dolore o l'ipertensione labile). Il farmaco diventa maggiormente *pharmacos*, quindi il medico, in questo caso, più che altro somministra se stesso; inoltre il farmaco stesso perde completamente l'aspetto di veleno proprio perché viene meno la sua azione farmacologica, mentre si fa soprattutto veicolo delle aspettative e fantasie del paziente. È il "farmaco" placebo che esplica per l'appunto un effetto placebo.

A questo punto occorre cercare di capire a cosa è legato questo effetto placebo. Dalla ricerca su di esso emerge che sono diversi i fattori in gioco che determinano tale effetto.

In parte dipende dal trattamento stesso, per cui sono importanti la presentazione, il colore, e le modalità di somministrazione di una determinata sostanza.

I placebo colorati, infatti, sono più attivi di quelli incolore e sembra che anche il tipo di colore influenzi il tipo di effetto.

Per quel che riguarda la via di somministrazione la via iniettiva è quella più efficace, mentre lo sono meno le supposte.

Inoltre l'effetto varia in base alla durata di somministrazione, diminuendo con il tempo (tale fenomeno viene definito tachifilassi).

Uno dei fattori più importanti che influenzano l'effetto placebo, è, poi, il paziente stesso.

Inizialmente si era ipotizzata l'esistenza di soggetti placebo *reactors*, ma attualmente ciò è stato smentito da ricerche che mostrano che la risposta al placebo varia per lo stesso soggetto in momenti diversi della sua vita e in condizioni diverse. Nonostante questi risultati, non si può escludere comunque l'esistenza di alcune caratteristiche o tratti della personalità del paziente che lo predispongono a rispondere positivamente o negativamente al placebo. Infatti dalle varie ricerche sembra che i pazienti che presentano effetto placebo positivo siano individui estroversi, dipendenti, piuttosto ansiosi; quelli con effetto negativo, sono soggetti piuttosto rigidi, che si fidano poco, e che tendono a presentare una sintomatologia prevalentemente ad espressione somatica.

La risposta al placebo appare, inoltre, influenzata dalla condizione di sofferenza e di stress che un soggetto sta vivendo, per cui, ad esempio, il potere analgesico del placebo è maggiore in un contesto clinico che non in un contesto sperimentale.

Importanti sono, infine, le aspettative del paziente riguardanti il trattamento, nel senso che il miglioramento ottenuto con il placebo è correlato ad un atteggiamento favorevole verso i farmaci in genere e al miglioramento atteso nel caso specifico.

Altro fattore importante nel determinare l'effetto placebo è il medico. Infatti, quanto più questi crede fermamente ed intimamente all'efficacia di un trattamento, tanto più esso sarà attivo e quindi maggiore risulta l'effetto placebo.

Tra le variabili correlate al medico bisogna anche considerare l'autorevolezza e il prestigio di cui questi gode.

Ma il fattore certamente più importante è legato al rapporto medico-paziente, alle dinamiche che nascono all'interno di una relazione terapeutica.

Questi fattori entrano sempre in gioco in una relazione terapeutica e sono difficilmente eliminabili, per cui possiamo dire che, in effetti, in ogni intervento terapeutico agisce anche l'effetto placebo. Adesso c'è da chiedersi quanto questo influisca sulla cura di una patologia.

Il fatto che si espliciti più o meno l'effetto placebo dipende anche dal tipo di patologia che si sta trattando.

Possiamo dire, infatti, che in una malattia di cui siano accertate l'eziologia, la patogenesi e il quadro anatomopatologico, e la cui terapia è specifica e direttamente collegata all'eziopatogenesi, l'effetto placebo ha un ruolo minimo, e sarà invece importante l'azione del farmaco, prettamente farmacologica.

Se si passa poi alle sindromi possiamo dire che qui aumenta il ruolo del farmaco come placebo e del rapporto medico-paziente, che diventano poi di primaria importanza nel trattamento di un disturbo.

Ma allora, se l'effetto placebo risulta essere, soprattutto come rapporto medico-paziente, un elemento importante di ogni terapia, perché viene spesso svalutato e negato, come è accaduto negli ultimi anni con la pubblicazione di articoli che vogliono dimostrare l'inesistenza di esso?

Ci soffermeremo in particolare su di un articolo (quello di S. Kienle e H. Kiene) che sembra essere il capostipite di una serie di articoli critici successivi.

Placebo, è solo *suggestione*

di Chiara Lalli³

Vorrei molto che la mia scoperta fosse di ordine fisico. Qualsiasi spiegazione si dia della luce, ciò non le impedisce di rischiare, perché essa non dipende in nulla dai fisici. La mia scoperta, ahimé! dipende dagli ostetrici! È tutto dire...

Louis-Ferdinand Céline, *Il Dottor Semmelweis*

Nel 1997 Gunver S. Kienle e Helmut Kiene scrivono un articolo dal titolo *The Powerful Placebo Effect: Fact or Fiction?* nel quale si dichiarano a favore della seconda interpretazione (*fiction*).

L'obiettivo critico è, naturalmente, l'effetto placebo e tutta la letteratura a favore della sua esistenza, a partire dall'articolo di Henry K. Beecher *The Powerful Placebo*, pubblicato nel 1955.

Una approfondita analisi della sterminata bibliografia sull'argomento fa emergere, secondo il parere dei due medici tedeschi, un sorprendente risultato: sono stati commessi numerosi errori che hanno prodotto una falsa impressione degli effetti del placebo.

Sarà l'articolo di Beecher ad essere messo in dubbio punto per punto allo scopo di evidenziarne i fraintendimenti e le leggerezze metodologiche, perché la letteratura sul placebo ne ha ereditato gli abbagli, sembra del tutto passivamente. Una critica per metonimia: svelare l'inganno di un frammento della letteratura per svelare l'infondatezza dell'insieme. Allo stesso modo procederò nei confronti dell'articolo di Kienle e Kiene, ricostruendo le argomentazioni critiche cercandovi l'errore o l'inconcludenza.

Beecher dichiara che i sintomi del 35% di un campione costituito da 1082 pazienti, osservati nel corso di 15 studi, sono stati mitigati dal *solo* effetto placebo. Kienle e Kiene, attraverso l'analisi dei dati, intendono dimostrare che furono gli errori commessi nell'osservare e nell'interpretare gli esperimenti condotti a provocare una falsa impressione circa gli effetti del placebo, che pertanto finisce con il rivelarsi inesistente. Tale analisi prende le mosse da due domande: «1. L'esistenza dell'effetto placebo è dimostrata in quei 15 esperimenti (*trials*) che Beecher ha analizzato in 'The Powerful Placebo'? 2. In caso contrario, quali sono i fattori che possono creare la falsa impressione di un effetto placebo?» (Kienle e Kiene, 1997, p. 1312; la traduzione è mia)⁴.

Il primo passo che gli autori ritengono necessario è fornire una rigorosa definizione del placebo. Questo compito appare facile: il placebo è una imitazione «di una cura specifica, in assenza di specifici componenti terapeutici» (p. 1312). La facilità di questa impresa, avvertono gli autori, è però solo apparente: in agguato vi sono omissioni e ambiguità, addirittura possibili contraddizioni, che però non vengono meglio specificate. Dalla lettura di Beecher emerge che egli si riferisca, con il termine 'placebo', a sostanze farmacologicamente inerti la cui somministrazione può avere effetti terapeutici *reali*. Kienle e Kiene stabiliscono, a partire da quanto detto finora, i criteri per il riconoscimento di un *effetto placebo*: (1) un *placebo* deve essere somministrato; (2) l'evento deve essere un *effetto* del 'trattamento placebo', vale a dire che quell'evento non si sarebbe verificato senza la somministrazione del placebo; (3) l'evento deve essere attinente alla malattia o ai sintomi, cioè deve essere un evento *terapeutico*.

³ In corso di pubblicazione © Chiara Lalli 2002.

⁴ Nel prosieguo, ove non specificato, le citazioni si riferiranno sempre allo stesso articolo. Pertanto sarà specificato soltanto il numero della pagina.

Nelle definizioni riportate e adottate dagli autori, e anche nei criteri da loro offerti, c'è un grande assente: *la credenza di essere curati*. Credenza che *noi* sappiamo essere fallace (non corrispondente a verità) perché ciò che viene somministrato è una imitazione del farmaco attivo, da cui conseguirebbe un effetto terapeutico. È proprio questo il punto che necessita una indagine ed eventualmente una spiegazione: uno stato mentale (credenza di essere curati, speranza di guarire, fiducia nei confronti del medico) in grado di *curare*. Naturalmente, non ci sarebbe nulla di sorprendente nel fatto che un farmaco curi una determinata malattia. Allo stato attuale delle conoscenze mediche, che la penicillina estingua un processo infettivo non provoca alcuna sorpresa, anzi la sorpresa sarebbe provocata dal risultato contrario e renderebbe necessario mettere in discussione la diagnosi compiuta o le modalità di somministrazione, sull'effetto terapeutico della penicillina non c'è alcun dubbio. Il farmaco è qualcosa di fisico: le catene causali che portano alla cura di una malattia possono essere complesse, la sua scoperta può aver richiesto anni e lunghe ricerche, ma la possibilità della sua azione non suscita alcuna particolare difficoltà.

Attribuire potere terapeutico a uno stato mentale, invece, dà origine a molteplici difficoltà (vedi dopo).

L'omissione della componente mentale da parte di Kienle e Kiene è imperdonabile, e rischia di stravolgere e di compromettere la loro critica all'impreciso e approssimativo Beecher.

A dimostrazione di ciò, non si dà effetto placebo per chi non può avere una credenza: come nel sonno profondo, o nel coma. Ma neanche si dà effetto placebo nel caso in cui io, medico, somministro una sostanza farmacologicamente inerte a un paziente a cui non dico di somministrare un farmaco che rimedierà ai suoi dolori oppure nel caso in cui io sciolga la medicina nel suo bicchiere senza che se ne accorga, anche se questo paziente provasse un giovamento. Non si dà effetto placebo se il mio paziente

non sa che io lo sto curando (in verità, se non gli ho detto che lo sto curando anche se non lo sto curando nel modo in cui pensa: con un farmaco; se egli non ha percepito nulla, non ha visto nulla che gli faccia pensare di essere curato), e anche nel caso fortuito in cui la sua salute migliorasse, ciò sarebbe dovuto a un miglioramento spontaneo e non una conseguenza del placebo in senso stretto.

Naturalmente, nessuno metterebbe in dubbio che un farmaco vero funzioni allo stesso modo in un paziente sveglio e in uno addormentato, in uno che non mi capisce e in uno in coma.

La questione è che quest'ultimo agisce *indipendentemente* dalla mente, agisce con meccanismi chimici che sono indifferenti a qualunque credenza o desiderio si possa provare (la cui azione può essere incrementata da un desiderio, ma non dipenderne interamente). Una lumaca, come essere privo di mente, ammesso che si accetti questa premessa, può guarire *solo* in seguito a un trattamento farmacologicamente attivo, e non in seguito alla somministrazione di una sostanza inerte creduta un farmaco.

Fattori che possono essere scambiati per effetto placebo

È mia intenzione analizzare ciò che Kienle e Kiene ricostruiscono come argomentazioni di Beecher. Non mi interessa, in questa sede, esaminare che gli autori abbiano riportato fedelmente le affermazioni di Beecher o che ne abbiano stravolto il significato, ma mi interessa accertare la coerenza delle critiche e delle argomentazioni utilizzate per negare l'esistenza dell'effetto placebo.

Torniamo all'articolo in questione e alla critica dei casi in cui Beecher attribuiva il miglioramento all'effetto placebo. Kienle e Kiene affermano che in tutti questi casi è possibile offrire una spiegazione avvalendosi di altri fattori, senza ricorrere all'illusorio effetto placebo. Beecher avrebbe scambiato le conseguenze di simili fattori per effetti del placebo influenzando gran parte della letteratura successiva e trascinandola

nell'errore di considerare tutti i tipi di fenomeni «come effetti placebo terapeutici in un modo piuttosto acritico» (p. 1312).

Seguiamo da vicino il percorso della disillusione offerto da Kienle e Kiene, il tentativo di smascheramento di un errore cui sarebbe stata concessa già troppo popolarità.

Il primo caso analizzato (*Spontaneous Improvement*) sembra offrire un avvertimento condivisibile: non si deve scambiare un miglioramento spontaneo per un effetto del placebo. Questa l'interpretazione dei due casi trattati (e di cui parlerò tra breve). L'affermazione che precede la trattazione di tali casi esemplari, invece, suscita qualche perplessità: «il *miglioramento spontaneo* di una malattia non si verifica come un risultato della somministrazione del placebo; *non è l'effetto* di un placebo» (p. 1312). La perplessità è di ordine terminologico (ma la scelta dei termini implica ed è implicata da scelte concettuali). Se un avvenimento viene considerato *spontaneo*, come può, allo stesso tempo, essere necessario negare che sia *l'effetto* di qualcosa? Se x accade spontaneamente, non è necessario andare alla ricerca di una causa, anzi è necessario non farlo. Ammettiamo comunque che quello che gli autori volevano intendere, e su questo punto ribadiamo il nostro accordo, sia: è una grave mancanza non considerare come fattore di disturbo e come fonte di possibile errore la possibilità che una malattia regredisca *spontaneamente*.

In un esperimento con soggetti affetti da un violento raffreddore, il 35% dei pazienti che avevano ricevuto il placebo si sentirono meglio entro 6 giorni (2 giorni dopo l'inizio della somministrazione del placebo). Beecher interpretò questi miglioramenti come l'effetto della somministrazione del placebo non considerando affatto che moltissimi pazienti con un comune raffreddore migliorano spontaneamente nel giro di 6 giorni. Se tanto i curati che i non curati guariscono nello stesso arco di tempo, è legittimo sospettare che la variabile presente sia ininfluenza. Ma questo

potrebbe valere anche somministrando un farmaco attivo. Vale a dire, il miglioramento *spontaneo* di un raffreddore, se è davvero tale, è riottoso anche di fronte alla somministrazione di un'aspirina.

Se gli autori usano l'argomento del miglioramento spontaneo per mettere in dubbio il possibile effetto del placebo, dovrebbero essere disposti anche ad escludere l'azione dei farmaci: si avrebbero allora solo miglioramenti spontanei nell'impossibilità di provocare miglioramenti indotti.

Secondo fattore di fraintendimento (*Fluctuation of Symptoms*). Nelle malattie croniche i pazienti alternano, dovrei aggiungere *spontaneamente*, fasi di miglioramento e fasi di peggioramento. A causa di questa fluttuazione sintomatica, è un errore considerare solo il tasso di miglioramento e, senza fare attenzione a quello di peggioramento, interpretarlo come effetto placebo. In un caso in cui Beecher aveva preteso che il 30% dei pazienti che avevano assunto il placebo ne aveva avuto giovamento, Kienle e Kiene affermano che, dovendo considerare anche la percentuale dei pazienti che peggiorarono, il risultato finale (ottenuto sottraendo il tasso dei peggiorati da quello dei migliorati) non era superiore al 5-10%. Considerando questa percentuale piuttosto marginale, il tempo piuttosto lungo di somministrazione e il tipo di malattia, «non c'era alcun motivo di supporre alcun effetto placebo» (p. 1313).

Cerco di ricostruire l'argomentazione:

- (1) i sintomi possono presentare oscillazioni in positivo e in negativo da un punto 0 che è la malattia cronica al momento dell'osservazione;
- (2) prestare attenzione ai soli spostamenti verso il miglioramento è un errore;
- (3) è necessario considerare anche i peggioramenti;
- (4) la differenza percentuale tra (2) e (3) è irrilevante (*this seems a rather low rate*);

(5) dunque, non c'è ragione di ricorrere all'effetto placebo come causa di tale differenza.

Data la premessa (1), i passi da (2) a (4) non solo sono superflui, ma addirittura rendono l'inferenza da (4) a (5) erronea.

Infatti, se le oscillazioni sintomatiche sono *spontanee* e non suscitano alcuna sorpresa nel manifestarsi nel corso di una malattia cronica, non c'è alcun bisogno di aggiungere altro: ci ritroveremmo in un caso analogo al miglioramento spontaneo.

Invece, il fatto che la differenza percentuale tra i pazienti migliorati e quelli peggiorati sia poco rilevante (5-10%), non autorizza in alcun modo la conclusione alla quale arrivano Kienle e Kiene. La non esistenza dell'effetto placebo non è minacciata dalla scarsità delle sue manifestazioni, ma è possibile escluderla soltanto ricorrendo ad altre cause per spiegare i sintomi rilevati: la fluttuazione sintomatica. La spontanea fluttuazione dei sintomi (e l'aggettivo *spontaneous* compare alla fine del paragrafo) altro non è che un'oscillazione di un pendolo impreciso. Il fatto che il dominio dei pazienti migliorati sia più ampio di quello dei pazienti peggiorati non crea nessuna difficoltà: è solo uno scarto irrilevante che la misurazione statistica prevede.

Se tirassi 100 volte una moneta, ottenendo 63 volte 'testa' e 37 volte 'croce', non attribuirei di certo la differenza ad oscure e inspiegabili forze (a meno che io non sia fortemente superstizioso, ma stiamo parlando di scienziati, e non di fattucchiere), ritenute la causa di tale presunto effetto. La normale (*spontanea*) fluttuazione statistica sarebbe la *naturale* spiegazione di tale fenomeno.

Ma il dubbio che Kienle e Kiene abbiano voluto rinforzare la conclusione dell'inesistenza dell'effetto placebo attraverso un'inferenza scorretta permane, e prende ancora più corpo leggendo una testimonianza riportata a conferma della spiegazione statistica: «Nel loro interessante articolo "How much of the placebo 'effect' is really statistical regression?" McDonald e gli altri hanno argomentato 'che la maggior parte

(*most*) dei miglioramenti attribuiti all'effetto placebo'». Quali fenomeni sono esclusi da quella 'maggior parte'? E di che natura sono gli esclusi, seppure sappiamo essere esigui?

In breve, se la premessa viene mantenuta, non c'è bisogno di aggiungere altri passaggi: se ammettiamo la fluttuazione spontanea dei sintomi è insensato ricorrere all'effetto placebo; se la premessa viene messa da parte per seguire i passi successivi, allora lo scarto percentuale non può escludere l'effetto placebo a causa della sua irrilevanza numerica, ma solo mantenendo, disonestamente, le implicazioni della premessa.

Si potrebbe peraltro cercare una spiegazione alla fluttuazione sintomatica che non escluda l'effetto placebo: è statisticamente normale che vi sia una percentuale di miglioramenti e una di peggioramenti in seguito alla somministrazione di un placebo (questo accade anche in seguito alla somministrazione di sostanze attive). In questo caso quello scarto sarebbe allo stesso modo *insignificante* (normale) ma sarebbe inserito in una cornice esplicativa del tutto differente.

Terzo fattore (*Additional Treatment*). «I cosiddetti effetti placebo spesso si verificano in concomitanza di cure *aggiuntive*. Certamente non c'è alcuna giustificazione nel chiamare tali miglioramenti 'effetto placebo'» (p. 1313). Non c'è dubbio che la possibilità di indicare in un evento fisico la causa di un effetto riscontrato è più semplice, e a volte corretto: se ingrasso di 10 chili in un periodo di tempo in cui ingerisco 3.550 calorie al giorno oltre a una pillola che mi hanno detto avere un formidabile potere ingrassante ma che, ricordiamo, è inerte a mia insaputa (mettiamo che io sia un'attrice e che debba ingrassare per interpretare una cicciona in modo convincente), è legittimo, è corretto, investire le 3.550 calorie quotidiane del ruolo di causa, piuttosto che la ingannevole pillola.

Sembra tuttavia un errore troppo grossolano quello che si vuole scongiurare. Viene da domandarsi se possa essere (stata) individuata una differenza tra i pazienti trattati solo con la cura *reale* (quella aggiuntiva rispetto al placebo) e quelli trattati con il placebo e la cura aggiuntiva. Per tornare alla cicciona, quale differenza potrebbe esserci, *ceteris paribus*, tra me che ingurgito 3.550 calorie e la miracolosa quanto inefficace pillola, e un'altra che assume solo le calorie. Se ci fosse una differenza, sarebbe ragionevolmente attribuibile all'effetto della pillola ingrassante.

Il quarto fattore analizzato (*Conditional Switching of Treatment*) dà origine a un campionamento sbagliato, a un errore di validità dell'esperimento condotto, compromettendo l'inferenza conclusiva. Ma, ancora una volta, quello che Kienle e Kiene scrivono, o meglio la scelta dei termini adottati, suscita un certo stupore: «[...] l'effetto placebo venne ancora una volta amplificato (*further amplified*) [...]» e, poche righe dopo, «di conseguenza l'estensione dell'effetto placebo venne grossolanamente sovrastimato (*grossly overestimated*)» (pp. 1313-1314). Solo se un fenomeno esiste può essere amplificato e la sua stima essere sbagliata per eccesso. Se x è lungo 3 centimetri, io posso sbagliare (usando un termine di paragone inadatto, avendo una teoria sbagliata o uno strumento di misurazione mal tarato) e dichiarare che sia lungo 15 centimetri: ho esagerato le dimensioni di x . Ma se x non esiste, come è possibile *dilatarlo*, come è possibile rendersi colpevoli di un errore di misurazione? Se io ottengo un risultato (per quanto sbagliato) o (1) sto misurando y al posto di x e non me ne accorgo (e il risultato sbagliato potrebbe essere il sintomo del mio errore) e dunque è possibile che x non esista, oppure (2) x esiste e io posso commettere un errore di misurazione, esagerandone la lunghezza.

Sappiamo che moltiplicando qualunque numero, anche di 15 cifre, per 0 si ottiene sempre lo stesso risultato. Zero. E se nel corso di una simile moltiplicazione io ottenessi

3, non avrei *amplificato* il risultato, avrei soltanto scambiato una cosa con un'altra, avrei sostituito il risultato giusto con quello sbagliato.

Tornando al placebo: se affermo che è stato commesso un errore di misurazione, sto dicendo che il risultato della misurazione è sbagliato, che è stato gonfiato, ma il placebo esiste.

L'effetto placebo può essere tanto moderato da approssimarsi allo zero, e se arrivasse a coincidere con zero non esisterebbe. Se Kienle e Kiene fossero riusciti a dimostrare che in tutti i casi, letterari e sperimentali, osservati il placebo era sempre coincidente con lo zero, avrebbero dimostrato soltanto che in tutti i casi, letterari e sperimentali, osservati non si verificava l'effetto del placebo. Ma non avrebbero potuto concludere che l'esistenza del placebo era stata definitivamente negata (forse avrebbero potuto dichiarare che la sua manifestazione era presumibilmente molto rara). Per far questo avrebbero dovuto ricorrere a strumenti critici più potenti: negare il presupposto stesso dell'esistenza del placebo, cioè la possibilità di attribuire al mentale un'azione causale.

È chiaro che l'obiettivo di Kienle e Kiene è dimostrare che l'effetto placebo *non esiste*, e non soltanto che il suo effetto è talmente esiguo da renderlo ininfluenza (ed è chiaro anche che la responsabilità dell'amplificazione e dell'eccessiva considerazione è affidata a Beecher), come si potrebbe dire di una piccola dose di blu in un grande secchio di vernice gialla. Non sembra neanche che tale scelta terminologica sia dovuta ad una certa reticenza nell'affermare esplicitamente l'inesistenza del placebo: in più occasione viene detto che l'effetto placebo non esiste, che gli effetti di altre cause vengono scambiate per effetti del placebo, fino alla plateale e perentoria conclusione: *The Powerful Placebo turns out to be a fiction*. Fiction è proprio quel genere letterario, cinematografico o televisivo basato su fatti immaginari e personaggi fantastici e che si

contrappone, ad esempio, a saggi o alle biografie (in inglese fantascienza si dice *science fiction...*).

Lo stupore permane: l'affermazione che il placebo non esiste e, allo stesso tempo, che il suo effetto sia stato esagerato è intimamente contraddittoria.

Per non incorrere in questa antinomia gli autori avrebbero dovuto affermare che gli effetti di alcuni fattori sono stati equivocati e interpretati erroneamente come effetto placebo, così come un tempo la caduta dei gravi veniva interpretata come movimento spontaneo verso il luogo naturale (errore in seguito svelato dalla forza gravitazionale).

Ritorno alle leggerezze commesse da Beecher e messe in luce da Kienle e Kiene. In alcuni casi egli avrebbe selezionato i pazienti in un modo piuttosto discutibile: quando i pazienti si sentivano meglio, veniva loro somministrato il placebo; quando si sentivano peggio, il placebo veniva sostituito con un trattamento attivo. In uno studio sull'angina pectoris, ad esempio, i pazienti che avevano pochi episodi di angina ricevevano il placebo, quelli i cui attacchi aumentavano ricevevano il farmaco. Segue la considerazione da me incriminata di essere contraddittoria: «di conseguenza l'estensione dell'effetto placebo venne grossolanamente sovrastimata (*grossly overstimated*)» (p. 1314).

Ancora una volta ci troviamo di fronte allo stesso errore: un miglioramento indipendente e precedente (potremmo ribadire il carattere di *spontaneità*) alla somministrazione del placebo che viene considerato come successivo al placebo, e dunque come suo effetto.

Quinto fattore (*Irrrelevant or Questionable Response Variables*). Una risposta positiva, e ingannevole, sul placebo si può ottenere rivolgendo la propria attenzione verso questioni non pertinenti alla ricerca.

Beecher avrebbe commesso anche questo errore: il 73% di pazienti affetti da sclerosi multipla avevano provato una intensificazione della sensazione di euforia, di

vigore e agilità, a suo parere, come effetto del placebo. Ma Kienle e Kiene non sono d'accordo: dal momento che l'euforia è di per sé un sintomo della sclerosi multipla, *dunque* una intensificazione dell'euforia non è necessariamente (ma in qualche caso sì?) un segno di miglioramento. Inoltre la variazione di questo stato d'animo è caratteristica di questa malattia e la rende inappropriata a segnalare l'effetto del placebo.

Sembra che la risposta ricalchi servilmente l'argomento della fluttuazione spontanea e non aggiunga null'altro.

Sesto fattore (*Answers of Politeness and Experimental Subordination*). In un articolo scritto da Beecher in collaborazione con Keats (Beecher e Keats 1950), gli autori dichiarano di aver osservato molti pazienti esprimere un alleviamento del dolore in contrasto con l'impressione del medico. Questa osservazione, secondo Kienle e Kiene, riguarda i casi discussi da Beecher nell'articolo del 1955, *The Powerful Placebo*, solo marginalmente, ma è di fondamentale importanza per la trattazione dell'effetto placebo in generale. Avvalendosi del contributo di numerosi articoli sull'argomento, Kienle e Kiene sostengono che spesso i pazienti dichiarano di star meglio solo per gentilezza (*politeness*) nei confronti del medico, per ripagarlo degli sforzi compiuti per aiutarli. La gratitudine, combinata con una dose di buone maniere, spesso si trasforma in una esagerazione del beneficio ottenuto assumendo l'ultima medicina prescritta.

Lo stesso fenomeno è chiamato da Kiene (Kiene 1996) «un effetto placebo *verbale* (in contrasto con uno *reale* terapeutico)» (p. 1314). Inoltre egli menziona un fenomeno chiamato subordinazione sperimentale (*experimental subordination*), che spinge il soggetto coinvolto in un esperimento a dire ciò che ci si aspetta che dica, piuttosto che quello che in realtà osserva o esperisce.

Il tipo di pericolo delineato da Kienle e Kiene è rilevabile anche in esperimenti su farmaci, psicofarmaci, e ogni altro tipo di sostanza o sul gusto di un nuovo gelato. Tra l'altro la subordinazione sperimentale ha una parentela con un fenomeno noto negli

esperimenti scientifici: la tendenza alla conferma del ricercatore, ovvero la tendenza a vedere nell'esperimento intrapreso quello che si desiderava vedere.

Il ragionevole avvertimento non è specifico, ma molto generico: se il mio benefattore mi chiedesse cosa penso della sua nuova donna (e io fossi piuttosto scettica), è probabile che gli darei una risposta più morbida di quello che penso davvero, per gentilezza nei suoi confronti.

Fin qui ho assunto che l'intenzione di Kienle e Kiene fosse di indicare una possibile ingenuità sperimentale. Ma potrebbe essere che la loro intenzione fosse invece di spingersi più in là, suggerendo che l'effetto placebo non esiste perché è solo e sempre una risposta cortese, una menzogna detta a fin di bene (o comunque non è da questa distinguibile in alcun modo, dunque una coincidenza epistemologica implica una coincidenza ontologica).

Invito a casa mia 40 persone e offro loro una pietanza, informandoli che sono stata io a cucinarla con tanta dedizione e che mi auguro che provochi un effetto piacevole. La pietanza è di dubbio sapore. Domandando ai presenti il verdetto del palato, otterrei una percentuale n di gradimento. Ora Kienle e Kiene (nella versione debole) metterebbero in guardia la cuoca entusiasta: qualche elemento di n avrebbe potuto simulare per gentilezza nei miei confronti; oppure (nella versione forte) potrebbero insinuare che la risposta dettata da gentilezza è la prova sufficiente a dichiarare l'effetto piacevole inesistente.

A questo punto io dovrei affrontare due problemi: (1) tra coloro che hanno asserito di aver provato un effetto piacevole, come potrei distinguere le risposte genuinamente vere da quelle motivate da gentilezza nei miei confronti? E (2) come potrei ribattere e oppormi all'inesistenza di qualunque effetto piacevole?

La risposta al primo problema potrebbe essere trovata (e di fatto è stata trovata) in alcuni accorgimenti sperimentali: controlli, il doppio cieco, modalità nel porre le domande etc.

Il secondo problema pone problemi più complessi: potrei invocare l'esperienza che tutti prima o poi hanno avuto del 'piacevole'. Riferendosi al placebo è necessario affinare gli strumenti per distinguere l'affermazione di sentirsi meglio per deferenza dal sentirsi meglio; appurata la veridicità dell'affermazione, la sensazione di provare giovamento è già effetto placebo. È effetto del placebo anche il solo stato mentale di sollievo, perché gli stati mentali sono incontrovertibili: se ho una sensazione, non posso sbagliarmi circa l'averne una sensazione, posso in seguito controllarne la verità, ma è indubbio che la sensazione c'è stata.

Settimo fattore (*Neurotic or Psychotic Misjudgment*)

Un caso particolare di *dissimulazione* è costituito dai pazienti affetti da disturbi nevrotici o psicotici. Tali pazienti, com'è noto, presentano nel quadro clinico un forte disturbo del senso di realtà e di conseguenza accertare se i loro resoconti siano attendibili oppure no è un compito arduo. La letteratura sul placebo tramanda storie avvincenti e incredibili (più nel significato letterale di non credibile che in quello derivato di prodigiosi), ma non è ammissibile concedere loro la più piccola possibilità di dimostrare validamente l'esistenza del placebo.

Lo psichiatra deve distinguere tra uno scorretto resoconto fatto da un nevrotico e un corretto resoconto di un effetto terapeutico, ed è proprio questo, secondo gli autori, il loro lavoro quotidiano.

Interviene il sospetto che ciò che gli autori intendano è che sia possibile differenziare tra ciò che è sensato e ciò che è insensato, nel senso di distinguere tra chi è nevrotico (o psicotico) e chi non lo è.

Se uno è psicotico dice che si sente meglio, certo può dire una cosa falsa, ma quand'è che può cominciare ad essere vero? Altrimenti, intendiamo dire che uno psicotico lo è per sempre (come un individuo alto un metro e ottantasette centimetri).

Ottavo fattore (*No Placebo Given at All*). Nel paragrafo in cui Kienle e Kiene si soffermano sui casi in cui *nessun placebo viene dato* viene ammessa, o comunque non contraddetta, l'esistenza delle malattie psicosomatiche. L'ammissione implica interessanti conseguenze, ma mi riservo di parlarne in seguito.

Ci sono, secondo il parere degli autori, una classe di fenomeni descritti dalla letteratura sul placebo che non hanno nulla a che fare con il placebo. Lo scopo di tali descrizioni è di dimostrare il possibile potere di cause 'non specifiche' (non specifiche può significare 'non fisiche', oppure 'non (ancora) conosciute, ma fisiche'; la scelta di un significato piuttosto che dell'altro rende l'ammissione dell'esistenza delle malattie psicosomatiche priva di difficoltà oppure complicata).

Beecher narra episodi stupefacenti appartenenti alla cultura voodoo, quali la guarigione improvvisa e inaspettata di persone credute morte oppure la morte intervenuta in persone sane in seguito a rituali magici. Un altro esempio è riportato da Wolf nel suo *The Pharmacology of Placebos* (Wolf 1959): una donna affetta da ulcera gastrica non reagiva producendo acido gastrico anche a una potente sostanza che ne stimola la secrezione; però, quando le venne chiesto del marito ebbe una immediata secrezione di acido. La donna aveva da poco scoperto che il marito aveva sessualmente abusato della figlia dodicenne. Secondo Wolf questo fenomeno può dimostrare la possibilità dell'effetto placebo, secondo Kienle e Kiene non è pertinente e non è altro che un *effetto psicosomatico*, non l'effetto del placebo. La possibilità che un effetto psicosomatico si realizzi è molto più pertinente e rilevante rispetto alla discussione sull'effetto placebo di quanto Kienle e Kiene possano pensare. Le condizioni di

ammissibilità per un effetto psicosomatico e per un effetto placebo sono molto simili, le complesse (e problematiche) catene causali condividono il rischio di essere ritenute non efficaci. Ora, con le parole di Kienle e Kiene, il mero rituale di dare una pillola non può equivalere all'effetto della scoperta di un abuso sessuale perpetrato dal proprio marito ai danni della propria figlia: infatti, non è un *rituale* che deve essere paragonato con un *effetto*, bensì l'effetto del ricevere da parte del paziente una pillola (inattiva) con l'effetto del ricevere una notizia sconvolgente. E gli effetti, in entrambi i casi, sono stati mentali: speranza di guarire, fiducia nel medico, aspettative nei confronti della medicina (in generale e in particolare, la pillola che però è inattiva); disperazione, rabbia, dolore per un crimine.

Ciò che non è chiaro, è il perché la rabbia della donna (stato mentale) avrebbe il potere di provocare la secrezione gastrica (effetto psicosomatico) mentre la *sola* speranza di guarigione del paziente (stato mentale) non potrebbe provocargli un benessere (effetto placebo).

Nono fattore (*Uncritical Reporting of Anecdotes*). Beecher commette un altro passo falso pensando di dimostrare il potere di effetti non specifici (*the power of nonspecific effect*; non è ragionevolmente evidente che *nonspecific* sia diventato sinonimo di placebo, né lo è il contrario; Kienle e Kiene non si prendono il fastidio di spiegarlo) avvalendosi del seguente caso: una donna di mezza età malata di cancro viene sottoposta a un intervento chirurgico esplorativo, in seguito al quale viene ritenuta inoperabile. Quando si sveglia dall'anestesia uno dei suoi parenti le dice la verità circa lo stato della sua malattia. La donna muore nel giro di un'ora in seguito a shock cardiovascolare.

Kienle e Kiene avvertono che prima di diagnosticare una enigmatica e misteriosa 'morte placebo', qualsiasi medico razionale dovrebbe considerare le cause di

complicazioni più verosimili in interventi del genere: emorragie o embolo polmonare. Questi aneddoti acritici sul placebo svaniscono se osservati con un certo rigore.

Nessuno, e mi permetto di considerare anche Beecher, vuole trascurare l'insorgenza delle complicazioni postoperatorie e sminuirne le conseguenze, ma ciò non esclude direttamente e senza appello la possibilità di un effetto placebo (che non deve necessariamente essere l'unica causa della morte, ma che può costituire un elemento aggravante di una condizione di salute già molto compromessa). Kienle e Kiene dovrebbero avere i mezzi per dimostrare che quella donna sarebbe comunque morta nel giro di un'ora, anche se nessuno le avesse rivelato la verità, anche se i medici l'avessero rassicurata promettendole un miglioramento o la guarigione.

Il penultimo fattore all'origine della grande illusione (*Misquotation*) non credo meriti che un cenno: da Beecher in poi, ci avvertono Kienle e Kiene, tutta la letteratura sul placebo è contaminata da innumerevoli citazioni erranee e imprecisioni nel riportare percentuali di guarigione, numero del campione osservato, modalità e durata della somministrazione del placebo. Ciò che sorprende è che la conseguenza di questi errori è esclusivamente a vantaggio del placebo: qui la fluttuazione *spontanea* e statisticamente normale non vale.

Infine (*False Assumptions of Toxic Placebo Effects*) c'è la questione degli effetti tossici o collaterali del placebo che Beecher assume, quali ad esempio la secchezza delle fauci, la sonnolenza, il senso di affaticamento e il sonno. Se gli autori rimproverano a Beecher una certa approssimazione nell'indicare l'incidenza (tra l'8 e il 50%) e nell'offrire la possibilità di 'verificare' le sue affermazioni esponendo gli esperimenti, poi si affidano a studi condotti da altri (e il cui rigore forse potrebbe essere messo in dubbio parimenti) per contestare tali presunti effetti tossici o collaterali e dimostrare che sono sintomi normali (*everyday symptoms*) la cui frequenza è simile a quella che

Beecher attribuiva al placebo. Di conseguenza, concludono, è decisamente scorretto scambiare questi sintomi ordinari per effetti straordinari, per effetti collaterali del placebo.

La forma della critica mossa da Kienle e Kiene è sempre la stessa e ormai dovrebbe essere nota.

Si diceva: guarda, avevo appena cominciato a rimettermi e già la medicina cominciava a fare effetto, ed ecco, questa maledetta disgrazia (o contrarietà)... E si arrabbiava con la sua disgrazia o con la gente che era causa delle sue contrarietà, che lo ammazzava pur sentendo bene che era invece la sua rabbia ad ammazzarlo; ma non si poteva contenere.

Lev Nikolaevic Tolstoj, *La Morte di Ivan Il'ic*

A conclusione dell'articolo Kienle e Kiene ribadiscono quanto detto a proposito dell'articolo di Beecher e dell'inesistenza dell'effetto placebo. Inoltre aggiungono che anche se qualche ricerca sull'effetto placebo risulta metodologicamente più rigorosa, una valida dimostrazione dell'effetto placebo è ancora assente (gli autori assicurano di aver letto almeno 800 articoli sull'argomento).

Come ormai sappiamo il presunto effetto placebo sarebbe in realtà subordinazione sperimentale, deferenza, oppure effetto di un trattamento aggiuntivo. La maggior parte dei sostenitori del placebo sono inconsapevoli dell'esagerazione compiuta a tale riguardo e solo una esigua percentuale di studiosi manifesta un giudizio senza appello: l'effetto placebo sarebbe un mito generato da erronea percezione, travisamento, mistero e speranza.

La proposta di sostituire il termine 'placebo' con il termine 'effetto non specifico' ha vita breve per stessa ammissione da parte di Kienle e Kiene: lo slittamento terminologico non sarebbe in grado di conferire esistenza a qualcosa che non ce l'ha. Inoltre, che cosa potrebbe significare 'non specifico'? Casuale (*spontaneo*), fisico ma non ancora conosciuto, oppure mentale ma non ancora conosciuto? In ogni caso, 'effetto

non specifico' sarebbe solo un modo intimamente contraddittorio per dare un nome a un fenomeno sconosciuto.

Viene però ribadita anche l'esistenza (affatto problematica a parere degli autori) degli effetti psicosomatici

La vendetta di Cartesio

Quando il dualismo sostanziale si era confrontato con il problema della causazione mentale aveva perso: la sostanza mentale non è più con noi. La storia può anche ripetersi: nel confronto tra il dualismo delle proprietà e la causazione mentale il dualismo può ancora perdere, lasciando le proprietà mentali irriducibili nella polvere.

Jaegwon Kim, *La Mente e il Mondo Fisico*

L'unico risultato che potremmo concedere a Kienle e Kiene è l'aver dimostrato che, nei casi trattati da Beecher, gli effetti interpretati come effetto placebo non sono altro che fattori di varia natura. Ma questo è davvero un dono già troppo munifico.

Il passo compiuto in seguito, peraltro implicitamente, da Kienle e Kiene è inaccettabile e illegittimo: dal momento che è stato dimostrato l'errore di Beecher, allora l'effetto placebo non esiste. Il che somiglia a un clamoroso errore di induzione. Se il mio scopo è dimostrare che la telepatia non esiste, non è sufficiente smentire presunti fenomeni di telepatia dimostrando che in un caso si trattava di una coincidenza, in un altro di una menzogna. Devo criticare le condizioni stesse per cui la telepatia non può esistere.

Kienle e Kiene avrebbero avuto uno strumento potente di critica al placebo e non l'hanno utilizzato: la negazione della causazione mentale.

La dimostrazione dell'inefficacia del placebo sarebbe compiuta una volta abbracciata una teoria riduzionista del mentale che nega un potere causale *proprio* della mente, e l'argomentazione potrebbe avere la seguente struttura:

(1) tutto quello che può agire causalmente è fisico (una sostanza chimicamente attiva, una trazione, un intervento chirurgico);

(2) ciò che non è fisico (un desiderio, la credenza di essere curati, la paura, in una parola uno stato mentale) è inefficace causalmente;

(3) dunque uno stato mentale non può in alcun modo essere all'origine di una guarigione, parziale o totale.

Kienle e Kiene non ammettono mai esplicitamente che la questione dell'effetto placebo è la questione di uno stato mentale che produce un altro stato mentale o uno stato fisico, né ricorrono mai a termini quali 'mente', 'stato mentale' o 'causazione mentale' di contro a quella fisica.

Al fine di svelare ciò che non è ammesso apertamente, è sufficiente riconsiderare il secondo criterio indicato dagli autori per riconoscere il manifestarsi dell'effetto placebo: 'l'evento non si sarebbe verificato senza la somministrazione del placebo', vale a dire il placebo è la causa dell'evento (se x non si verifica senza y , y può essere *ragionevolmente* considerato come la causa del verificarsi di x), ma il placebo è una sostanza farmacologicamente inerte, ovvero incapace di causazione fisica. Il placebo potrebbe avvalersi della sola causazione non-fisica, cioè mentale. È proprio in questo punto che si sarebbe potuto insinuare l'inesistenza dell'effetto placebo, come conseguenza dell'impossibilità per il mentale di agire causalmente sul fisico.

Il problema della causazione mentale è una questione nota in filosofia della mente e ripropone il problema in cui si era imbattuto Descartes. Ipotizzando l'esistenza di una sostanza fisica e di una sostanza mentale come due domini differenti e ontologicamente indipendenti, Descartes aveva suscitato già nei suoi contemporanei una domanda alla quale non era stato in grado di offrire una soluzione: come possono avvenire transazioni tra menti e corpi? Come può una sostanza inestesa agire causalmente su una sostanza fisica?

L'attuale problema della causazione mentale si presenta con una formulazione simile (come sia possibile per il mentale esercitare influenze causali nel mondo fisico), anche se il presupposto ontologico è differente: esiste un mondo esclusivamente fisico, in cui non vi è più posto per menti dotate di sostanza immateriale. La domanda spinosa in questa visione fisicalista del mondo è la seguente: come è possibile per la mente esercitare i suoi poteri causali in un mondo che è fondamentalmente fisico?

Non è possibile, in questa sede, offrire un resoconto delle spiegazioni della causazione mentale. Basti dire che una possibile, ed estrema, soluzione sta nel negare qualunque rilevanza causale al mentale: il ruolo causale è esclusivamente attribuito al fisico, a cui il mentale si riduce.

Kienle e Kiene non hanno compiuto una critica risolutiva all'esistenza del placebo perché l'unico modo consisteva nell'abbracciare tale soluzione.

Inoltre, non si può nemmeno attribuire loro un implicito accordo sull'impossibilità che un evento mentale abbia un effetto fisico senza cadere in contraddizione, perché ammettono gli effetti psicosomatici.

D'altra parte molti medici, implicitamente riduzionisti riguardo al mentale, accettano l'esistenza delle malattie psicosomatiche, quindi ammettono l'intervento delle cause mentali. Probabilmente considerano le malattie psicosomatiche un rimedio preferibile, ma assolutamente non ideale, all'imbarazzante ammissione della incapacità di fare una diagnosi, del 'non so'.

In assenza di una spiegazione di tipo fisico, di fronte all'incomprensione di un quadro sintomatico si fa ricorso alle malattie psicosomatiche: è solo un po' di stress, una vita faticosa. Dichiarare che la mente è in qualche modo responsabile di una malattia costituisce un tentativo di preservare l'immagine del medico curatore e infallibile almeno agli occhi dei pazienti, ma probabilmente irrita coloro i quali (i medici) devono cedere a questa spiegazione non fisica, a questa misteriosa causazione che impone una

causa *mentale*, difficile da misurare e da controllare. «[...] additare la mente per loro non significherà altro che tentare di occultare la mancanza di una reale spiegazione causale, ovvero di una spiegazione fisica, l'unica che essi ritengono valida. Le nozioni di 'malattia psicosomatica' o di 'malattia generata dallo stress' sono nozioni-ombrello che servono solo a dare al mistero un nome più accettabile per il paziente, che in questo modo perde meno fiducia verso la medicina ufficiale e rifiuta meno spesso di pagare il medico» (Bacchini 2000, pp. 31-32).

La contraddizione viene eliminata attraverso l'interpretazione del ricorso al mentale come il sintomo dell'ignoranza della vera causa fisica. E si può finalmente affermare che non esiste effetto placebo, non esistono *davvero* le malattie psicosomatiche. Esistono tutt'al più come processi fisici di cui si sa ancora poco.

Stesso destino per la psichiatria che non si avvale di psicofarmaci (che sia questo uno degli intenti sotterranei di Kienle e Kiene?). Il ricatto posto alla psichiatria è lo stesso rivolto al mentale: l'accettazione di ridursi al fisico (gli psicofarmaci), pena l'inesistenza. Il cerchio si chiude: ciò che può curare è e può essere solo fisico, perché il mentale non ha alcuna possibilità di agire causalmente. Lo psichiatra cura solo se si avvale di psicofarmaci. La distinzione psichiatria-psicofarmaci, mentale-fisico è solo terminologica, ad esistere sarebbero solo le entità che occupano il posto di destra.

Conclusioni

Questo articolo parte dalla critica sul metodo scorretto con il quale vengono effettuati gli studi sull'effetto placebo. Gli aa. denunciano, giustamente, alcuni aspetti della ricerca sul placebo che debbono essere considerati dei veri errori metodologici.

Cercheremo di fare alcune ipotesi per spiegare le intenzioni degli autori, magari anche non completamente consapevoli.

1. Una prima ipotesi potrebbe essere che, squalificando l'effetto placebo, si tenda implicitamente a squalificare la medicina alternativa. Se questa ipotesi fosse vera riteniamo che ci sono ben altri criteri per dimostrare la non validità di alcune pratiche mediche alternative.

2. Una seconda ipotesi è quella di squalificare l'importanza del rapporto medico-paziente e proporre una visione totalmente meccanicistica dell'atto medico, ove la somministrazione (*administration*) del farmaco possa essere effettuata da un robot.

3. Una terza ipotesi che ci sia il tentativo di sottolineare esclusivamente l'importanza del farmaco nel processo di cura e guarigione del paziente, e che pertanto gli effetti legati alla complessità del rapporto medico-paziente siano in fondo solo fattori *inutili e disturbanti*.

In questo modo gli autori sembrano non conoscere la storia della psichiatria e del rapporto medico-paziente in generale. Basterebbe ricordare l'importanza che ha avuto nella comprensione della malattia e, soprattutto, nella cura l'aver considerato il transfer non già come un accidente, un disturbo da eliminare, bensì come strumento fondamentale per la comprensione e la cura del paziente.

Non riteniamo che gli autori conoscano la storia della psichiatria e quindi tantomeno possono conoscere la filosofia.

Però mi sembra utile riproporre il famoso paradosso della colomba, utilizzato da Kant contro quei filosofi che credevano di poter risolvere problemi o trovare soluzioni, eliminando quei fattori che non rientrando nella loro visione, impedivano le 'logiche conclusioni' dei loro ragionamenti. Kant, ironicamente, sosteneva che questi somigliano a quella colomba che affaticata dal volo pensa: "quanto sarebbe bello se non ci fosse l'aria ad ostacolare il mio volo". È evidente che se non ci fosse l'aria non esisterebbe nemmeno il volo.

Ultimo elemento da prendere in considerazione riguarda la psichiatria, ove vige sempre più la tendenza da parte delle case farmaceutiche a produrre farmaci, prevalentemente farmaci antidepressivi, con sempre minori effetti collaterali, ma anche con minori effetti terapeutici.

La motivazione è molto semplice e banale, ma non è mai dichiarata esplicitamente: dare la possibilità al medico generico o comunque non specialista in psichiatria, di poterli prescrivere liberamente. Da qui l'inflazione di prescrizioni di antidepressivi; questo falso aumento dovuto a bisogni indotti ha portato poi, in un processo di perversione logica, a propagandare tale crescita di vendita come dovuto ad un aumento dei casi di depressione.

Quindi potremmo ipotizzare, soprattutto in riferimento all'ultima ipotesi, che negare l'effetto placebo potrebbe rappresentare il tentativo di aumentare, surrettiziamente, il potere terapeutico degli antidepressivi: ci troveremmo in questo caso di fronte ad una operazione gravemente scorretta sul piano scientifico perché riportabile solo ad una motivazione di propaganda commerciale delle case farmaceutiche.

Comunque sicuramente l'effetto placebo richiede ulteriori studi per una più adeguata comprensione di un fenomeno che sicuramente esiste.

Bibliografia

1. Bacchini F.: *La Mente Esiste*, Meltemi, Roma, 2000.
2. Beecher H.K.: <<Evidence for increased effectiveness of placebos with increased stress>>, in *American Journal of Physiology*, 1956.
3. Beecher H.K.: <<Increased stress and effectiveness of placebo and “active” drugs>>, in *Science*, 1960.
4. Beecher H.K.: «Die Placebowirkung als unspezifischer Wirkungs-faktor im Bereich der Krankheit und der Krankenbehandlung». In: Gross F., Beecher H.K., Eds. *Placebo das universelle Medikament?* Paul-Martini-Stiftung der Medizinisch Pharmazeutischen Studiengesellschaft e.V. Mainz: Eggebrecht-Press; 1984.
5. Blomberg L.H.: <<Treatment of disseminated sclerosis with active and inactive drugs>>. *Lancet* 1957; 1: 431-432.
6. Brown W.A.: <<L'effetto placebo>>. *Le Scienze* n. 355, 1998.
7. Buser P.: *Cerveau dei soi, cerveau de l'autre*, Édition Odile Jacob, Paris, 1998; trad. it., *Il cervello allo specchio*, McGraw-Hill, Milano 1999.
8. Coe W.S., Best M.M., Kinsman J.M.: <<veratrum viride in the treatment of hypertensive vascular disease>>. *Journal Am. Medical Association* 1950; 143 (1): 5-7.
9. Delay J., Pichot P.: *Abrégé de Psychologie* (II edizione) Masson e C. Ed., Parigi, 1964.
10. Dennett D. C.: *Consciousness Explained*, Boston, Little Brown and Company, 1991; trad. it., *Coscienza. Che Cosa È*, Milano, Rizzoli, 1993.

11. Ernst E., Resch K.I.: <<Concept of true and perceived placebo effects>>. *Br. Medical Journal* 1995; 311:551-553.
12. Evans W., Hoyle C.: <<The comparative value of drugs used in the continuous treatment of angina pectoris>>. *Quart J.Medicine* 1933; 7: 311-338.
13. Gay L.N., Carliner P.E.: <<The prevention and treatment of motion sickness.>> *Bulletin Johns Hopkins Hospital* 1949; 84: 470-487
14. Green D.M.: <<Pre-existing conditions, placebo reactions, and "side effects">>. *Ann. Intern. Med*: 1964; 60 (2): 255-265.
15. Grunbaum A.: <<The placebo concept in medicine and psychiatry>>. In Schepherd M., Sartorius N.: *Non specific Aspects of Treatment*, Hans Huber Publishers, Toronto, 1989.
16. Hashish I., Harvey W., Harris M.: <<Anti-inflammatory effects of ultrasound therapy: Evidence for a mayor placebo effect>>. *Br Journal Rheumatology* 1986; 25: 77-81.
17. Ho K.H., Hashish I., Salmon P., Freeman R., Harvey W.: <<Reduction of post-operative swelling by a placebo effect>>. *Journal Psychosomatic Res.* 1988; 32 (2): 197-205.
18. Hrobjartsson A., Gotzsche P.C.: <<Is the placebo powerless?>> *The New England Journal of Medicine*, 2001, Vol. 344, no. 21.
19. Hrobjartsson A.: <<The uncontrollable placebo effect>>. *Journal Clinical Pharmacology*, (1996) Vol. 50.
20. Kienle, G.S., Kiene H.: <<The Powerful Placebo Effect: Fact or Fiction?>> *Journal Clinical Epidemiology*, 1997, Vol. 50, No.12.
21. Kim J.: *Causality, Identity, and Supervenience in the Mind-Body Problem*, "Midwest Studies in Philosophy", 4, pp. 31-49, 1979.

22. Kim J.: *Mind in a Physical World*, The MIT Press, Cambridge (Mass.), 1998; trad. it., *La Mente e il Mondo Fisico*, McGraw-Hill, Milano, 2000.
23. Lalli N.: <<Considerazioni critiche sull'uso e gli effetti degli psicofarmaci>>. In: Lalli N. *Manuale di Psichiatria e Psicoterapia*, Liguori Ed., Napoli, 1999.
24. Lalli N.: <<Psichiatria e cambiamento>>. *Leadship medica*, anno XIV n.3.
25. Lalli N.: <<Rapporto medico-paziente>>. In: Lalli N. *Il Primo Colloquio Psichiatrico*, Liguori Ed., Napoli, 2001.
26. Lasagna L., Mosteller F., Felsing J.M., Beecher H.K., <<A study of the placebo response>>. *Am. Journal Med*: 1954; 16: 770-779.
27. Nagel T.: *The View from Nowhere*, Oxford, Oxford University Press, 1986; trad. it. *Uno Sguardo da Nessun Luogo*, Milano, Il Saggiatore, 1988.
28. Netter P., Classen W., Fingold E. Das: <<Placebo problem>>. In: Dolle W., Muller-Oerlinghausen B., Schwabe U., Eds. *Grundlagen der Arzneimitteltherapie-Entwicklung, Beurteilung und Anwendung von Arzneimitteln*. Mannheim, Wien, Zurich: Wissenschaftsverlag; 1986, 355-366.
29. Pancheri P., Pancheri L.: <<L'effetto placebo e i fattori terapeutici aspecifici>>. In: Pancheri P. (a cura di): *Trattato di Medicina Psicosomatica* USES, Firenze, 1984.
30. Reidenberg M.M., Lowenthal D.T.: <<Adverse nondrug reactions>>. *New England Journal of Medicine* 1968; 279 (13): 678-679.
31. Roberts A.H.: <<The powerful placebo revisited: The magnitude of nonspecific effects>>. *Mind/Body Medicine* 1995; March 1-10.
32. Shapiro A.K., Morris L.A.: <<The placebo effects in medical and psychological therapies>>. In: Garfield S.L., Bergin A.E. (Eds.):

Handbook of Psychotherapy and Behavior Change: an Empirical Analysis.
John Wiley and Sons, New York, 1978.

33. Shapiro A.K., Struening E.L.: <<A comparison of the attitude of a sample of physicians about the effectiveness of their treatment and the treatment of other physicians>>. *Journal of Psychiatric Research*, 1974.

34. Shapiro A.K.: <<Iatroplacebogenics>>. *International Pharmacopsychiatry*, 1969.

35. Shapiro A.K.: <<Semantics of the placebo>>. *Psychiatric Quarterly*, 1968.

36. Veterans Administration. Minutes of the Fifth Streptomycin Conference; Knickerbocker Hotel, Chicago, Illinois; April 15-18, 1948.

37. Wolf S., Pinsky RH.: <<Effects of placebo administration and the occurrence of toxic reactions>>. *Journal Am. Medical Association* 1954; 155: 339-341.

38. Wolf S.: <<The pharmacology of placebo>>. *Pharmacological Review* 1959; 11: 689-704.