

PSICOLOGIA, NEUROBIOLOGIA, ETICA DELL'EFFETTO PLACEBO E DELLA RELAZIONE MEDICO-PAZIENTE

Psychology, neurobiology, ethics of the placebo effects and of the doctor-patient relationship

Elisa Frisaldi¹, Lucia Giudetti², Alan Pampallona², Fabrizio Benedetti¹

¹Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Torino e Istituto Nazionale di Neuroscienze

²Fondazione Giancarlo Quarta Onlus, Milano

Keywords

Placebo
Nocebo
Expectation
Conditioning
Reward

Abstract

Placebo and nocebo effects have recently emerged as an interesting model to understand some of the intricate underpinnings of the mind-body interaction. A variety of psychological mechanisms, such as expectation, conditioning, reward, anxiety modulation, have been identified and a number of neurochemical networks characterized across different conditions, such as pain and Parkinson's Disease.

What has emerged from the recent insights into the neurobiology of placebo and nocebo effects is that the psychosocial context around the patient and the therapy, which represents the ritual of the therapeutic act, may change the biochemistry and the neuronal circuitry of the patient's brain. Furthermore, the mechanisms activated by placebos and nocebos have been found to be the same as those activated by drugs, which suggests a cognitive/affective interference with drug action.

The doctor-patient relationship plays a crucial role within the ritual of the therapeutic act. Investigating the doctor-patient relationship by using a physiological and neuroscientific approach makes the doctors more aware about their influence on both patients' behaviors and patients' ability to react against the disease, with profound ethical, clinical and pharmacoeconomical implications.

Introduzione

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

Nel linguaggio corrente il termine *placebo* è usato per indicare una sostanza o, più in generale, un trattamento inerte che viene prescritto che viene prescritto per compiacere il paziente, in assenza di una reale terapia. Nonostante il placebo non contenga di per sé un principio attivo, è possibile che il paziente percepisca un reale miglioramento della propria patologia (per esempio una riduzione della percezione del dolore). Questo è ciò che viene definito *effetto placebo*. Il gruppo placebo, ovvero il gruppo di soggetti che ha ricevuto il trattamento placebo, è di solito utilizzato nei trial clinici per testare la superiorità del farmaco reale rispetto al trattamento placebo. Nell'ambito dei trial clinici, la domanda a cui tendenzialmente si risponde è "Il farmaco attivo è migliore del placebo?", senza rispondere direttamente alla domanda "Come può una sostanza senza proprietà attive produrre un effetto positivo?". Prima di rispondere a quest'ultimo interrogativo, è importante fare chiarezza sulla terminologia usata per definire l'effetto placebo, al fine di evitare confusioni e incomprensioni.

I placebo, infatti, sono tradizionalmente considerati "pillole di zucchero" quando, in realtà, somministrare un placebo a un paziente significa simulare una reale terapia. Durante un trattamento medico, per esempio durante la somministrazione di un antidolorifico, il paziente riceve il principio attivo del farmaco insieme a differenti stimoli. Questi stimoli rappresentano il contesto psicosociale della terapia, ovvero l'aspetto fisico del trattamento (come la forma e il colore del farmaco), la ritualità del trattamento, l'informazione verbale fornita dall'equipe medica e le aspettative del paziente

Corrispondenza: Elisa Frisaldi, Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Torino e Istituto Nazionale di Neuroscienze, Corso Raffaello, 30 - 10125 Torino. E-mail: elisa.frisaldi@unito.it.

riguardo all'esito della terapia. Quando il trattamento reale è sostituito da un placebo, il principio attivo del farmaco non è più presente, ma il contesto psicosociale rimane invariato. L'effetto placebo rappresenta, quindi, l'effetto del contesto psicosociale positivo che accompagna una terapia. Se un contesto positivo può produrre effetti positivi, un contesto negativo può produrre effetti negativi. In questo secondo caso, viene utilizzato il termine *nocebo*. Un effetto nocebo nasce da un'aspettativa negativa, ovvero dalla credenza che una determinata situazione possa condurre a un esito negativo. Un esempio comune di effetto nocebo è rappresentato dalle possibili conseguenze negative prodotte dalla lettura degli effetti collaterali descritti nel foglietto illustrativo (il cosiddetto bugiardino) di un medicinale [1].

Diversi lavori scientifici hanno studiato direttamente gli effetti placebo e nocebo attraverso specifici protocolli sperimentali, rispondendo a diverse domande:

- 1) quali sono i meccanismi psicologici che conducono a un effetto placebo o nocebo,
- 2) quali sono le basi fisiologiche di questi fenomeni,
- 3) come possiamo usare questa conoscenza in campo clinico e quali sono le implicazioni etiche.

L'approccio psicologico

L'effetto placebo può essere generato sia da processi di condizionamento classico che dalle aspettative e credenze che il paziente sviluppa durante la terapia.

Diversi modelli psicologici sono stati proposti per descrivere gli effetti placebo e nocebo. Il primo descrive questi effetti come la conseguenza di un processo di apprendimento (come nel modello di condizionamento classico), mentre il secondo modello considera l'importanza di processi cognitivi di alto livello (modello dell'aspettativa) [1].

Secondo il modello di condizionamento classico, dopo ripetute associazioni di uno stimolo neutro (il suono di un campanello) con uno stimolo sensoriale (il cibo all'interno della bocca) che produce di per sé una risposta (salivazione), la presentazione del solo stimolo neutro produrrà la risposta. È possibile indurre un effetto placebo utilizzando lo stesso principio di condizionamento. Per esempio, è stato dimostrato che specifici aspetti di un trattamento, come la forma e il colore di una compressa, possono indurre delle risposte placebo da condizionamento se precedentemente associati a ingredienti attivi presenti nella compressa. Allo stesso modo, è possibile indurre una risposta nocebo da condizionamento associando uno stimolo neutro a un effetto collaterale.

Secondo il modello dell'aspettativa, invece, gli effetti placebo e nocebo sono generati dalle aspettative e dalle credenze che il paziente sviluppa durante una terapia. Diversi fattori influenzano tali aspettative, come le interazioni verbali con i terapeuti e gli altri pazienti, le emozioni provate durante il trattamento e le precedenti esperienze di terapia. Per esempio, più convincenti sono le parole che si usano durante l'applicazione di una crema placebo che si suppone riduca il dolore, più alte saranno le aspettative di riduzione del dolore e, di conseguenza, più forte sarà l'analgesia da placebo prodotta dall'applicazione della crema placebo. Inoltre, le emozioni collegate all'esito atteso possono indurre effetti placebo e nocebo. Se l'apprendimento ha un ruolo più importante quando la terapia mira a produrre un esito positivo, l'ansia sembra giocare un ruolo maggiore nel favorire esiti negativi. Per esempio, l'ansia anticipatoria dovuta a un dolore imminente può trasformare uno stimolo tattile in uno stimolo dolorifico. Inoltre, le aspettative possono agire anche attraverso l'attivazione di meccanismi di ricompensa che, nel caso caso dell'effetto placebo, corrispondono all'aspettativa del miglioramento clinico.

L'approccio biologico

Oltre all'approccio psicologico, la ricerca sugli effetti placebo e nocebo si è recentemente focalizzata sullo studio dei meccanismi biologici/fisiologici. I principali approcci sperimentali utilizzati sono quello farmacologico, le neuroimmagini e la registrazione da singoli neuroni in pazienti svegli. In particolare, lo studio del dolore e della malattia di Parkinson (PD) ha prodotto i migliori risultati.

Da un lato, numerosi studi farmacologici sul dolore mostrano il coinvolgimento di sistemi differenti. Per esempio, dopo ripetute esposizioni a farmaci oppioidi (come la morfina), è stato osservato come la somministrazione di un placebo attivi il rilascio di oppioidi endogeni che, di conseguenza, producono una riduzione del dolore. Questa

Nel trattamento del dolore la somministrazione del placebo induce l'attivazione del sistema degli oppioidi e dei cannabinoidi, mentre la colecistochinina ha un effetto inibitorio sugli oppioidi ed è coinvolta nell'effetto nocebo. Nella malattia di Parkinson la somministrazione del placebo induce invece il rilascio di dopamina nello striato.

analgesia da placebo può essere bloccata somministrando il naloxone, un antagonista degli oppioidi [2]. Il coinvolgimento del sistema oppioide è stato studiato anche indirettamente grazie a due farmaci distinti, la proglumide e la pentagastrina. La proglumide blocca la colecistochinina (CCK), che ha un'azione anti-oppioide. In questo modo, la proglumide potenzia l'analgesia da placebo mediata dagli oppioidi. Al contrario, la pentagastrina facilita la trasmissione della CCK e dunque blocca l'analgesia da placebo mediata dagli oppioidi [3]. Inoltre, è stato osservato come la proglumide blocchi l'iperalgia da nocebo, dimostrando come l'effetto nocebo sia collegato all'attivazione del sistema CCK [4].

Un secondo sistema coinvolto nell'analgesia da placebo è il sistema dei cannabinoidi. In questo caso, è stato osservato che dopo la somministrazione di un farmaco non oppioide, come il ketorolac, la somministrazione di un placebo attivi i recettori cannabinoidi CB1, con conseguente effetto analgesico. Questo effetto non può essere bloccato dal naloxone, ma può essere bloccato dal rimonabant, un antagonista dei recettori CB1. Nel complesso, quindi, se un paziente ha ricevuto in precedenza un farmaco oppioide, la successiva analgesia da placebo verrà mediata dai recettori oppioidi, mentre una precedente esposizione a farmaci non oppioidi condurrà a un'analgesia da placebo mediata dai cannabinoidi [5].

Gli studi di neuroimmagine hanno esplorato le regioni cerebrali coinvolte nell'analgesia da placebo e nell'iperalgia da nocebo. È stato osservato come l'analgesia da placebo sia collegata a una riduzione di attività nelle aree cerebrali coinvolte nella percezione dolorifica, facenti parte della cosiddetta "matrice del dolore", come il talamo, l'insula, la parte rostrale della corteccia cingolata anteriore (rACC), la corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC), la corteccia somatosensoriale primaria, il giro sopramarginale e il lobulo parietale inferiore sinistro [6, 7]. È interessante notare come la ridotta attivazione in queste aree sia simile a quella osservata in seguito alla somministrazione di un vero farmaco analgesico. Al contrario, l'iperalgia da nocebo sembra essere collegata a un aumento dell'attività nelle stesse aree della matrice del dolore, come la corteccia cingolata anteriore bilaterale dorsale, l'opercolo parietale e frontale sinistro, la corteccia orbitofrontale e l'ippocampo [8].

Anche la malattia di Parkinson ha fornito importanti conoscenze sui meccanismi fisiologici della risposta placebo. È stato infatti osservato come il rilascio di dopamina sia cruciale per questi pazienti; l'attivazione dopaminergica avviene nello striato, ovvero nella stessa regione coinvolta nella fisiopatologia della malattia di Parkinson [9]. Inoltre, utilizzando le registrazioni da singoli neuroni, è stato osservato che nella regione motoria del talamo e nel nucleo subtalamico l'attività neuronale cambia in seguito alla somministrazione di un placebo [10, 11].

Il placebo nel contesto della relazione medico-paziente

Dal punto di vista neurobiologico, la relazione medico-paziente può essere suddivisa in almeno quattro fasi: sentirsi male, cercare sollievo, incontrare il terapeuta e ricevere la terapia. Dal punto di vista evolutivo, la funzione di tale relazione è garantire la soppressione della sofferenza al semplice contatto con il terapeuta.

L'effetto placebo è strettamente legato alla relazione fra medico e paziente. Infatti, poiché un placebo è rappresentato dal contesto psicosociale che circonda il paziente, è naturale che l'elemento fondamentale di tale contesto sia rappresentato dal medico e, più in generale, dal personale sanitario. La "relazione medico-paziente", chiamata anche "interazione paziente-terapeuta", è stata sempre affrontata nel corso dei secoli da prospettive differenti, incluse la psicologia, la sociologia, la filosofia, la pratica medica, così come l'economia e la politica sanitaria. Non c'è bisogno di sottolineare che tutte queste prospettive hanno contribuito a dare importanti informazioni a medici, psicologi, filosofi e amministratori della sanità. Ciò che fondamentalmente è emerso nel corso degli anni non riguarda solo la conoscenza e l'acquisizione delle diverse abilità tecniche da parte degli operatori sanitari, ma anche la migliore comprensione, acquisizione e potenziamento delle capacità di interazione e comunicazione con il paziente. Sebbene questo possa sembrare abbastanza ovvio, una grande quantità di studi scientifici sull'argomento ha dimostrato che una buona interazione fra medico e paziente non solo è auspicabile, perché gentilezza e cordialità sono meglio della maleducazione, ma può avere effetti benefici sulla salute e sulla risposta a una terapia. Viceversa, un'interazione negativa può portare al peggioramento della malattia.

Con i recenti progressi delle scienze biomediche, della fisiologia e delle neuroscienze, oggi siamo nella posizione di potere affrontare e discutere l'interazione medico-

paziente da una prospettiva biologica [12]. Nessun tentativo di questo tipo è stato fatto finora, e il compito non è facile. Molte delle nuove conoscenze e delle recenti scoperte devono essere inserite all'interno del contesto clinico, della pratica medica di routine, delle teorie psicologiche e sociologiche, al fine di fornire evidenza scientifica del fatto che la relazione medico-paziente può davvero essere affrontata in termini neurobiologici.

In particolare, le neuroscienze sembrano essere l'approccio più appropriato per affrontare questa sfida. Infatti, è oggi possibile esplorare e studiare il cervello del paziente durante questa speciale interazione sociale. Ovviamente le neuroscienze rappresentano una disciplina vasta, costituita da differenti sottodiscipline, come le neuroscienze molecolari e cellulari, oppure le neuroscienze cognitive. Le neuroscienze sociali e cognitive possono analizzare l'interazione paziente-terapeuta in termini biologici dal momento che oggi molti dei meccanismi cerebrali del comportamento sociale sono noti. Per esempio, conosciamo alcuni dei meccanismi fisiologici e biochimici di funzioni complesse quali fiducia, speranza, empatia e compassione, che rappresentano elementi essenziali nel rapporto fra medico e paziente. Se da una parte il paziente deve avere fiducia e speranza, dall'altra il terapeuta deve essere empatico e umano.

Le recenti acquisizioni nell'ambito della fisiologia e delle neuroscienze devono essere anche considerate in un contesto evolutivistico; entrambe studiano diversi sistemi biologici, ed ogni sistema biologico, sia esso semplice o complesso, è un prodotto dell'evoluzione emerso per uno scopo preciso. Per esempio, i circuiti cerebrali implicati nella fiducia sono emersi nel corso dell'evoluzione al fine di rafforzare le interazioni sociali. La fiducia è infatti un comportamento che favorisce i contatti tra gli individui, ma se un paziente che cerca sollievo non ha fiducia nei terapeuti e nelle terapie l'interazione medico-paziente non ha alcun senso di esistere. Perciò, una corretta comprensione di come siano emersi i circuiti nervosi coinvolti nelle interazioni sociali è di fondamentale importanza poiché ci permette di acquisire quelle informazioni necessarie per comprendere le origini evolutive di funzioni complesse quali l'altruismo e le cure mediche [13].

Dunque la relazione medico-paziente può essere affrontata in termini evolutivistici, fisiologici e neuroscientifici, alla luce delle recenti scoperte nell'ambito delle neuroscienze. Il concetto basilare consiste nel fatto che, da una prospettiva fisiologica e neurobiologica, l'interazione medico-paziente può essere suddivisa in almeno quattro fasi [12, 13]. La prima è la fase del "sentirsi male", che rappresenta un punto di partenza essenziale per il successivo repertorio comportamentale. Le neuroscienze hanno molto da dire su questa fase perché coinvolge diversi sistemi sensoriali e regioni cerebrali che insieme contribuiscono all'esperienza globale e cosciente del "sentirsi male". Per esempio, la percezione di un sintomo come il dolore è modulata sia da sistemi ascendenti che da sistemi discendenti di controllo. La seconda fase è rappresentata da ciò che spinge il paziente a "cercare sollievo", un tipo di comportamento finalizzato a sopprimere disagio e sofferenza. Questa fase non è diversa da ciò che accade quando si cerca di sopprimere fame e sete, e a questo riguardo i meccanismi di ricompensa giocano un ruolo chiave. La terza fase consiste nell' "incontrare il terapeuta", un'interazione sociale unica e speciale tra paziente e medico in cui quest'ultimo rappresenta il mezzo che permetterà di eliminare disagio e sofferenza, e per tale motivo rappresenta egli stesso una potentissima ricompensa. Durante questo tipo di interazione entrano in gioco molte funzioni complesse, come fiducia e speranza da una parte ed empatia e compassione dall'altra. Le neuroscienze cominciano a comprendere tali funzioni e, inoltre, consentono di studiare non solo il cervello del paziente, ma anche quello del terapeuta, con il suo comportamento empatico e umano. Infine, la quarta fase è corrisponde al momento di "ricevere la terapia", che è l'atto finale e sicuramente il più importante nel rapporto paziente-terapeuta. In questa fase, il semplice rituale dell'atto terapeutico genera risposte positive di miglioramento dovute alle aspettative di beneficio da parte del paziente (risposta placebo).

Così come descritte da questa prospettiva neurobiologica, le quattro fasi rappresentano nella loro globalità il contesto nel quale si inserisce l'effetto placebo. Si tratta di un sistema sociale-neuronale che si è sviluppato come meccanismo di difesa nel corso dell'evoluzione. Così come le risposte immunitarie cellulari si sono evolute per proteg-

gere l'organismo dai microinvasori esterni, e la reazione di lotta-fuga per affrontare un pericolo, così la relazione "guaritore-malato" si è evoluta per fornire supporto psicologico e sociale al debole, al sofferente, all'anziano, e per garantire la soppressione del disagio e della sofferenza al semplice contatto sociale, cioè l'incontro con il "guaritore". Un individuo con un cervello capace di bloccare il dolore ogni volta che rileva la presenza di un aiuto medico ha un vantaggio evolutivo rispetto a un altro individuo il cui cervello non possiede tale capacità. Questo sistema di difesa è sempre presente, indipendentemente dall'efficacia delle terapie fornite dalla medicina moderna; anche se una terapia è totalmente inefficace, le aspettative di beneficio del paziente (la risposta placebo) possono essere sufficienti a sopprimere la sofferenza e a influenzare il decorso della malattia. La vera differenza fra sciamani e medici moderni consiste nel fatto che, mentre è probabile che le procedure dei primi risultino inefficaci, le procedure terapeutiche dei secondi sono spesso efficaci e agiscono mediante meccanismi specifici. A ogni modo, questo sistema sociale-neuronale è sempre al lavoro, come un sistema ancestrale pronto a entrare in azione, che si tratti dello sciamano o del medico moderno.

Implicazioni etiche e cliniche

Potenziare la relazione medico-paziente e il ruolo delle aspettative positive significa avere una migliore coscienza di come il comportamento del terapeuta può influenzare quello del paziente e la sua capacità di reagire alla malattia, con implicazioni etiche, cliniche e farmacoeconomiche di notevole rilievo.

C'è un vantaggio nell'affrontare l'effetto placebo e l'interazione paziente-terapeuta da una prospettiva fisiologica e neuroscientifica? Le ragioni di una risposta affermativa sono diverse. La prima è ovvia. È inutile dire che le neuroscienze sono interessate a comprendere il funzionamento del cervello, e questo speciale rapporto sociale può rivelare alcuni dei complessi meccanismi alla base di funzioni cerebrali superiori quali fiducia, speranza, empatia, compassione. La seconda ragione è che, con questa conoscenza fisiologica e neurobiologica nelle loro mani, medici, psicologi e operatori sanitari hanno una "visione diretta" di come le proprie parole, atteggiamenti e comportamenti sono in grado di modulare e modificare il cervello dei pazienti, e questo può ulteriormente stimolare da parte loro la messa in atto di comportamenti empatici ed efficaci. La terza ragione è correlata alla seconda. Gli studenti di Medicina e Psicologia, così come gli infermieri, possono beneficiare di un corso di insegnamento del tipo *Le Neuroscienze della Relazione Medico-Paziente*. L'inclusione di questa nuova materia nell'educazione degli operatori sanitari condurrebbe a una migliore coscienza della potente influenza che il comportamento del terapeuta ha sul comportamento del paziente e sulla sua capacità di reagire positivamente alla malattia. Comprendere i meccanismi neurobiologici dell'interazione medico-paziente può condurre a una migliore pratica medica e professione clinica, così come a una migliore comunicazione, interazione sociale e politica sanitaria. Perciò, un argomento così complesso, un tempo dominio della Psicologia e della Sociologia, può essere oggi affrontato dalla Fisiologia e dalle Neuroscienze.

Le implicazioni cliniche, nell'ambito della farmacoeconomia, possono anch'esse rivestire un'importanza fondamentale. Per esempio, le recenti scoperte mettono in luce l'importante ruolo dell'aspettativa e di come questa possa essere modulata dalla relazione medico-paziente. In assenza di aspettativa, come nel caso della somministrazione di un farmaco all'insaputa del paziente, l'efficacia terapeutica totale è diminuita, al punto che è necessario aumentare la dose per ottenere lo stesso effetto [14, 15]. Di conseguenza, aumentare l'interazione medico-paziente e indurre aspettative positive significa ridurre le dosi farmacologiche. A questo proposito è interessante notare come una recente indagine abbia identificato i differenti tipi di bisogni relazionali dei pazienti, evidenziando come determinate argomentazioni da parte del medico siano in grado di soddisfare direttamente specifici bisogni dei pazienti [16]. Oltre a fattori complessi, come la fiducia, la speranza, l'empatia, è interessante notare come una priorità del paziente riguardi le informazioni che riceve sul trattamento, per esempio l'efficacia, l'utilità, la durata, i rischi. Per rassicurare, o comunque rendere consapevole un paziente della validità delle terapie, i comportamenti relazionali di massima efficacia sono quelli improntati alla razionalità, capaci quindi di evidenziarne i vantaggi e gli svantaggi. Perciò, risulta evidente che se specifiche parole determinano la qualità e l'efficacia della relazione, l'assenza di comunicazione medico-paziente può ridurre l'efficacia di una terapia, così come dimostrato farmacologicamente da Benedetti e

collaboratori [14, 15]. Dunque, il potenziamento della relazione medico-paziente può avere importanti ricadute in ambito di farmacoeconomia.

Bibliografia

- [1] Benedetti F. Second Edition. Oxford, UK: Oxford University Press. 2014.
- [2] Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci*. 1999; 19(1):484-494.
- [3] Benedetti F, Amanzio M, Thoen W. Disruption of opioid-induced placebo responses by activation of cholecystokinin type-2 receptors. *Psychopharmacology*. 2011; 213(4):791-797.
- [4] Benedetti F, Amanzio M, Vighetti S, Asteggiano G. The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *J Neurosci*. 2006; 26(46):12014-12022.
- [5] Benedetti F, Amanzio M, Rosato R, Blanchard C. Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nat Med*. 2011; 17(10):1228-1230.
- [6] Petrovic P, Kalso E, Pettersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia—imaging a shared neuronal network. *Science*. 2002; 295(5560):1737-1740.
- [7] Wager TD, Rilling JK, Smith EE, et al. Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain. *Science*. 2004; 303(5661):1162-1167.
- [8] Keltner JR, Furst A, Fan C, et al. Isolating the modulatory effect of expectation on pain transmission: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*. 2006; 26(16):4437-4443.
- [9] de la Fuente-Fernández R, Ruth TJ, Sossi V, et al. Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science*. 2001; 293(5532):1164-1166.
- [10] Benedetti F, Colloca L, Torre E, et al. Placebo-responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus. *Nature Neuroscience*. 2004; 7(6):587-588.
- [11] Frisaldi E, Carlino E, Lanotte M, et al. Characterization of the thalamic-subthalamic circuit involved in the placebo response through single-neuron recording in Parkinson patients. *Cortex*. 2014; 60, 3-9.
- [12] Benedetti F. *The Patient's Brain. The neuroscience behind the doctor-patient relationship*. Oxford, UK: Oxford University Press. II cervello del paziente. Italian Edition, Roma, IT: Giovanni Fioriti Editore. 2012.
- [13] Benedetti F. Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship. *Physiol Rev*. 2013; 93(3):1207-1246.
- [14] Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2004; 3(11):679-684.
- [15] Benedetti F, Carlino E, Pollo A. Hidden administration of drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 90(5):651-661.
- [16] Giudetti L, Pampallona A. Progetto Ippocrates. Fondazione Quarta, Milano. 2014. Disponibile al sito: <http://ippocrates.eu/27-public/305-che-cose-il-progetto-ippocrates.html>. Ultimo accesso settembre 2014.