

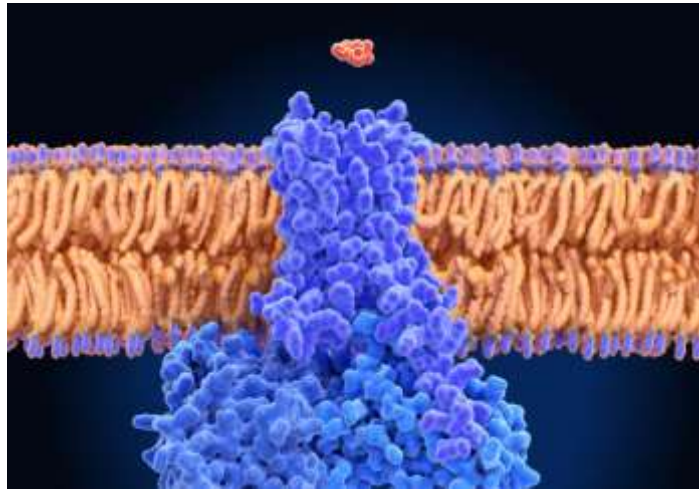
29. Settembre

La dopamina non ha alcun ruolo causale diretto nella formazione delle aspettative di trattamento e dell'analgesia placebo negli esseri umani

Devi sapere che la volontà è un potente coadiuvante della medicina.

Paracelso
(1493 – 1541)

Si ritiene generalmente che l'ormone e neurotrasmettitore dopamina sia la forza trainante dietro il sollievo dal dolore dovuto all'effetto placebo, ma in realtà potrebbe avere un ruolo minimo o nullo nel fenomeno.



La dopamina in rosso

L'effetto placebo si verifica quando i sintomi medici di una persona vengono attenuati attraverso il potere della suggestione e dell'aspettativa, come ad esempio assumendo una pillola di zucchero. Si pensava che la **dopamina**, insieme agli oppioidi e ai cannabinoidi prodotti naturalmente nel nostro corpo, fosse coinvolta in questo specifico sollievo dal dolore.

La Prof. **Ulrike Bingel** e il suo gruppo di ricerca *del Dipartimento di Neurologia, Centro per le Scienze Neuro- e Comportamentali Traslazionali (C-TNBS), Università di Medicina di Essen* si concentrano sull'interazione tra dolore e processi cognitivi.

Il team ha una lunga esperienza nell'indagine dei **meccanismi del SNC** alla base della nocicezione, del dolore e della modulazione del dolore in condizioni di salute e malattia.

Nell'attività di ricerca utilizza paradigmi comportamentali, modulazioni farmacologiche e imaging cerebrale funzionale e strutturale. In particolare esplorano gli effetti reciproci del dolore e della cognizione, concentrandosi fortemente **su questioni traslazionali** come il ruolo delle aspettative e delle esperienze precedenti sui risultati del trattamento analgesico.

Del gruppo decisamente interdisciplinare fanno parte **neurologi, neuroscienziati, psicologi, biologi e informatici** e ha sede presso il Dipartimento di Neurologia dell'Università di Medicina di Essen. Ed è affiliato **all'istituto Erwin-L-Hahn per l'imaging a risonanza magnetica** e **al Dipartimento di ricerca traslazionale sul dolore** dell'University Pain Center .



Il team di Essen ha pubblicato ieri report

Kunkel A et al

Dopamine has no direct causal role in the formation of treatment expectations and placebo analgesia in humans.

PLoS Biol. 2024 Sep 24;22(9):e3002772

Lo studio finalizzato per definire il ruolo causale della dopamina nello stabilire aspettative di trattamento positive, nonché sull'entità e sulla durata del loro effetto sul dolore.

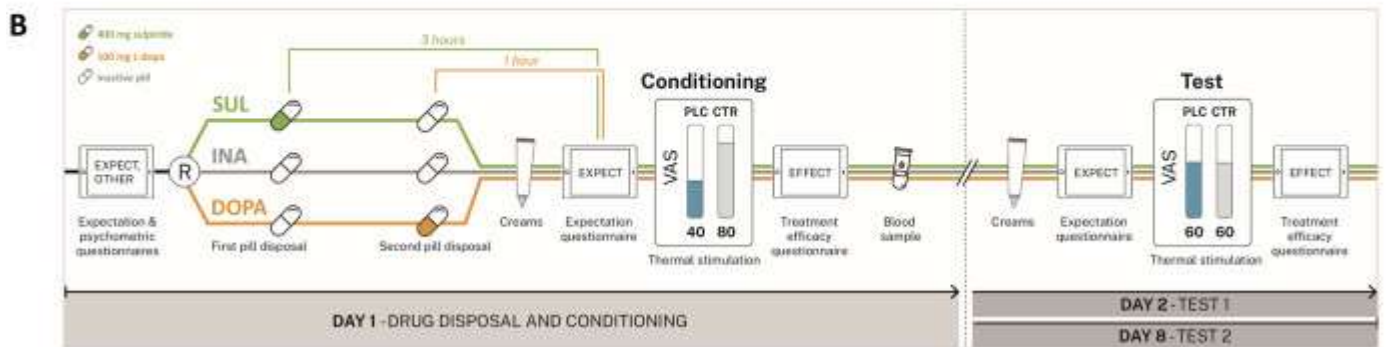
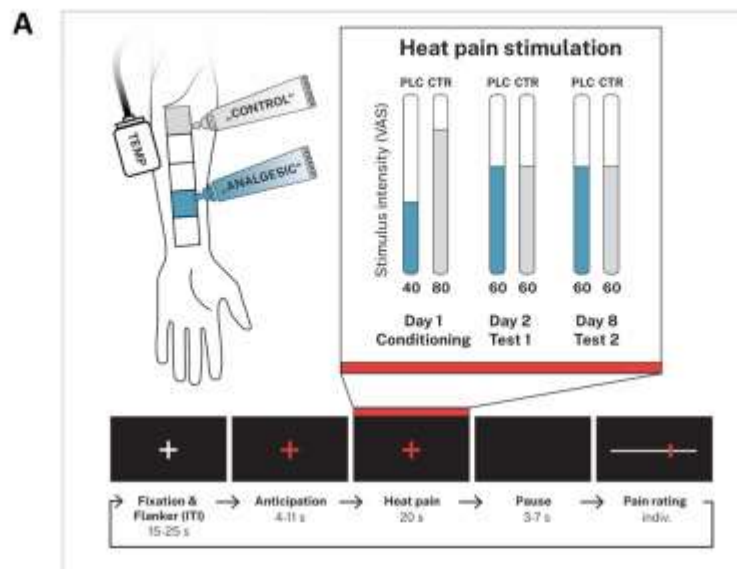
A tal fine, è stato utilizzato un paradigma di analgesia placebo consolidato in combinazione con 2 modulazioni farmacologiche opposte del tono dopaminergico, **ovvero l'antagonista della dopamina sulpiride** e il precursore della **dopamina L-dopa**, entrambi applicati in uno studio sperimentale, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo con un disegno tra soggetti in N = 168 volontari sani.

Il farmaco in studio ha alterato con successo il tono dopaminergico durante la procedura di condizionamento. Contrariamente a quanto ipotizzato tuttavia il farmaco **non ha modulato la formazione di aspettative di trattamento positive** e l'analgesia placebo è stata testata 1 giorno dopo.

L'analgesia placebo non era più rilevabile l'ottavo giorno dopo il condizionamento.

Utilizzando un approccio combinato frequentista e bayesiano, i dati forniscono una forte evidenza contro un'influenza dopaminergica diretta sulla generazione e il mantenimento degli effetti placebo.

Un'ulteriore esplorazione dei meccanismi neurochimici alla base dell'analgesia placebo rimane tuttavia fondamentale nella ricerca per sfruttare questi effetti per risultati di trattamento ottimali.



- (A) **Pannello superiore.** L'esperimento si svolge in 3 giorni con il condizionamento il giorno 1, la sessione di test 1 il giorno 2 e la sessione di test 2 l'ottavo giorno. I partecipanti vengono trattati con 2 creme identiche con la PLC introdotta come "crema analgesica" e la CTR come crema di controllo sensoriale inattiva. La posizione del sito di controllo (area grigia) e del placebo (area blu) sull'avambraccio volare sinistro è pseudo-randomizzata. I livelli di intensità dello stimolo termico doloroso sono individualizzati per corrispondere a valutazioni target di 40, 60 e 80 su una VAS a 101 punti con endpoint contrassegnati come *non doloroso* e *insopportabilmente doloroso*.
- (B) **Pannello inferiore.** Tempistica della prova. Ogni prova è composta da 5 fasi: ITI con il compito del flanker, fase di anticipazione, stimolo del dolore, breve pausa e valutazione dell'intensità del dolore. L'ITI ha una durata casuale di 15-25 s. La fase di anticipazione inizia quando il mirino bianco diventa rosso, indicando che sta per seguire una stimolazione dolorosa. Dopo un tempo di ritardo variabile, viene somministrato lo stimolo termico doloroso (durata 20 s) e 3-7 s dopo la fine della stimolazione termica i partecipanti forniscono valutazioni dell'intensità del dolore utilizzando una VAS.

Programma sperimentale. Assegnazione casuale e in doppio cieco dei partecipanti a uno dei 3 gruppi di farmaci: sulpiride (SUL), L-dopa (DOPA) o controllo inattivo (INA). I profili farmacocinetici differenziali richiedono un'assunzione di pillole scaglionata in 2 diversi punti temporali in cui il gruppo SUL assume una pillola attiva (sulpiride 400 mg) al punto temporale uno e il gruppo DOPA assume una pillola attiva (levodopa/carbidopa 100/25 mg) al punto temporale 2. Per il gruppo INA, le pillole in entrambi i punti temporali sono inattive. Le aspettative del trattamento in 4 diversi punti temporali (EXPECT) e le valutazioni dell'efficacia della manipolazione del placebo (EFFECT) vengono misurate in tre punti temporali tramite il GEE. CTR, controllo; ITI, intervallo tra prove; PLC, placebo; VAS, scala analogica visiva.