



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI  
DI GENOVA



## **Università degli Studi di Genova**

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

### **Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici**

A.A 2014/2015

Campus Universitario di Savona

# **Effetto nocebo nell'esecuzione di task motori in soggetti sani: revisione sistematica della letteratura**

Candidato:

Jacopo Berti

Relatore:

Giacomo Rossetini

Sommario	3
Abstract	3
Introduzione	4
Razionale	4
Obiettivo dello studio	6
Materiali e metodi	6
Protocollo e criteri di eleggibilità	6
Strategia di ricerca dei dati	6
Fonti utilizzate	6
Selezione degli studi	6
Criteri di inclusione	7
Criteri di esclusione	7
Estrazione dei dati	8
Valutazione della qualità metodologica	8
Analisi e sintesi dei dati	8
Risultati	9
Processo di selezione	9
Caratteristiche degli studi	9
Partecipanti	9
Disegno di studio	10
Task motorio	10
Somministrazione del nocebo	10
Outcome	10
Rischio di bias nei singoli studi	11
Risultato dei singoli studi e sintesi	12
Discussione	12
Confronto tra gli studi	12
Fattori influenzanti l'effetto nocebo	13
Caratteristiche dei soggetti	13
Responsività al nocebo	13
Genere	13
Sintesi dei risultati	14
Rischio di bias cumulato	16
Limiti revisione sistematica	17
Conclusioni	17
Implicazioni per la pratica clinica	17
Implicazioni per la ricerca	17
Punti chiave	18
Bibliografia	19

## Abstract

Background: L'effetto Nocebo rappresenta la controparte del più conosciuto effetto placebo, ed è un effetto negativo successivo alla somministrazione di un trattamento farmacologico o procedurale inerte, somministrato con o senza l'intenzione di creare un danno. La ricerca sul nocebo è tuttavia meno sviluppata rispetto a quella sul placebo, essendo quest'ultimo molto più conosciuto ed indagato.

Nel *setting* clinico il nocebo ha un'elevata rilevanza, infatti è dimostrato come questo possa esercitare azioni avverse, contrastando effetti farmacologici positivi. Finora l'attenzione si è concentrata soprattutto sull'effetto nocebo in relazione ai sintomi di malattia, in particolare il dolore.

Nonostante questo la ricerca oltre che concentrarsi sul *setting* clinico ha iniziato a prendere in considerazione anche l'effetto nocebo nella *performance* fisica e motoria, ambito in cui si è riscontrato che una sua somministrazione può allargare i limiti della *performance* e/o diminuire la percezione della fatica.

Obiettivi: L'obiettivo di questa revisione sistematica è identificare e confrontare gli studi che indagano l'effetto del nocebo nel determinare modifiche del *task* motorio in soggetti sani.

Metodi: Sono stati selezionati studi riguardanti soggetti adulti sani e comparanti l'effetto della somministrazione di un nocebo sulla *performance* motoria con un *trial baseline* (che non prevedesse la somministrazione di alcuna sostanza e/o trattamento). Sono stati esclusi studi che analizzassero l'effetto nocebo nei confronti di *outcomes* diversi dal *task* motorio e lavori con PEDro score <6.

Risultati: Dalla ricerca sono emersi 116 articoli di cui 114 scartati perché non rispettavano i criteri d'inclusione. 2 studi sono stati inclusi. I 2 studi dimostrano come l'effetto nocebo possa modulare negativamente la *performance* in termini di *task* motori in soggetti sani.

Conclusioni: I risultati non possono essere generalizzati per lo scarso numero di articoli di buona validità interna presenti in letteratura. Nella somministrazione di sostanze o trattamenti nocebo sembra essenziale considerare fattori individuali del soggetto ricevente, procedure di somministrazione ed elementi contestuali che partecipano alla creazione dell'aspettativa. Sono necessari ulteriori studi e ricerche future di elevata qualità metodologica per confermare i risultati degli studi presenti finora in letteratura.

**Parole-chiave:** "nocebo effect", "motor skills", "exercise", "athletic performance".

## Introduzione

### *Razionale*

L'effetto nocebo è un effetto negativo susseguente la somministrazione del nocebo, che è un trattamento farmacologico o procedurale inerte, somministrato con o senza l'intenzione di creare un danno **(1)**. Rappresenta la controparte del più conosciuto effetto placebo, per il quale si ha un effetto positivo, dato dall'attivazione di specifici effetti neurali, in seguito ad un trattamento farmacologico o procedurale inerte anche in questo caso **(2)**. Questo effetto è stato descritto per il dolore **(3-4-5)** ma è stato anche osservato nei disordini motori come la malattia di Parkinson **(6)** ed altre condizioni di reazione allergica **(7)**, ed è stato suggerito che giochi un ruolo nella malattia psicogena di massa **(8)**. Nel caso del dolore, l'iperalgnesia del nocebo ha mostrato di essere strettamente collegata con due sistemi di neurotrasmettitori interagenti, gli oppioidi e le colecistochinine, che esercitano un effetto opposto, inibitorio o facilitante, sulla trasmissione del dolore **(9-10-11)**. Altre condizioni mediche, come la depressione, l'ansia, la secrezione ormonale, le funzioni ormonali e di dipendenza sono meno conosciute rispetto al dolore, sebbene siano stati identificati alcuni dei meccanismi comuni ad esso. Tuttavia gli effetti del nocebo, e ovviamente anche del placebo, sono la conseguenza di un'interazione generale tra l'organismo e il suo ambiente, e come tali, si estendono oltre il contesto della guarigione **(12)**.

La ricerca sul nocebo è tuttavia meno sviluppata rispetto a quella sul placebo, essendo quest'ultimo molto più conosciuto ed indagato **(12;13)**. Nonostante questo la ricerca oltre che concentrarsi sul *setting* clinico ha iniziato a prendere in considerazione anche l'effetto nocebo nella *performance* fisica e motoria, ambito in cui si è riscontrato che una sua somministrazione può allargare i limiti della *performance* e/o diminuire la percezione della fatica. Fino ad ora, solo pochi studi hanno dimostrato un peggioramento delle *performance* motorie in seguito ad una procedura di nocebo. Gli atleti di una squadra sportiva hanno mostrato una riduzione di velocità durante delle *performance* motorie, in seguito alla somministrazione di una sostanza inerte insieme ad informazioni negative sui suoi effetti **(14)**. I principali meccanismi psicologici implicati sia nell'effetto placebo che nocebo sono il condizionamento (*conditioning*) e l'aspettativa (*expectancy*), che hanno

un ruolo cruciale nel condizionare la performance motoria. **(15;16;17;18;19;20)**. Il meccanismo dell'*expectancy* si fonda sull'aspettativa del paziente nei confronti del trattamento che sta per ricevere, **(21)** ed è spesso indotto da suggestioni verbali. Per quanto riguarda il *conditioning* invece ci sono convincenti evidenze che supportano l'ipotesi che l'effetto placebo/nocebo, almeno in parte, sia anche il risultato di un processo di apprendimento **(10)**. Si fonda sulla teoria del condizionamento classico, per cui un iniziale stimolo neutro (ad esempio l'ambiente che circonda il paziente), attraverso l'accoppiamento "condizionate" ad uno stimolo non condizionato (il farmaco attivo), è poi capace di elicitare la risposta (risposta condizionata). Sebbene il *conditioning* e l'*expectancy* siano stati sempre considerate come entità separate, recentemente è stato proposto che entrambe possano essere coinvolte nella risposta complessiva al placebo/nocebo. **(10;20;22)**. La risposta placebo/nocebo sembra essere mediata dal *conditioning* quando sono coinvolte funzioni psicologiche inconscie, come ad esempio la secrezione ormonale, mentre sembra essere mediata dall'*expectation* quando entrano in gioco processi psicologici consci, anche se viene messa in atto una procedura condizionante **(22)**.

Tuttavia, i meccanismi centrali giocherebbero un ruolo essenziale nella *performance* muscolare e nella fatica, come postulato agli inizi del '900 da Krogh, Lindhard e Mosso attraverso il concetto di *central governor* **(23)**. L'idea è che ci sia un *central governor* della fatica che integra fattori sensoriali e metabolici periferici con fattori motivazionali e psicologici e regoli l'esercizio in modo specifico per assicurare il suo completamento purché l'omeostasi sia conservata in tutti i sistemi corporei. Nel contesto di un modello di regolazione centrale della fatica il placebo/nocebo può interessare l'*output* del *central governor* alterando la valutazione individuale della *performance* muscolare in atto. Quindi il placebo/nocebo può agire come un indizio segnalando al *central governor* di rilasciare i suoi freni **(23)**.

I risultati suggeriscono che i cambiamenti neurobiologici coinvolti possano essere scatenati da una varietà di meccanismi psicologici come condizionamento, aspettative, ricompensa e riduzione dell'ansia e possono essere modulate da desiderio, motivazione e memoria. Questi sono fattori significativi nel determinare *outcome* positivi o negativi **(23-24)**.

Da questo quindi, emerge un interesse nello svolgere una revisione sistematica sull'effetto nocebo nell'esecuzione di *task* motori in soggetti sani, essendo presenti in letteratura soltanto due revisioni narrative, nell'ambito dell'effetto nocebo nel *task* motorio, che tuttavia non sono state recentemente aggiornate con gli ultimi studi presenti in letteratura **(13;25)**.

## Obiettivo dello studio

L'obiettivo di questa revisione sistematica è quello di identificare e confrontare gli studi che indagano l'effetto del nocebo nel determinare modifiche del *task* motorio in soggetti sani.

## Materiali e metodi

### *Protocollo e criteri di eleggibilità*

La revisione è stata svolta seguendo le linee guida PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) attraverso la creazione di un protocollo pre studio **(26)**.

### *Strategia di ricerca dei dati*

La ricerca bibliografica è stata condotta utilizzando la stringa: “(nocebo) AND (((sport) OR (sport performance)) OR (exercise) OR ((motor performance) OR (motor skill)) OR ((belief effect) OR (expectation)) OR ((ergogenic aid) OR (caffeine))”

### *Fonti utilizzate*

Le banche dati utilizzate per la ricerca sono state MEDLINE tramite interfaccia Pubmed, Chinal, PEDro, Dare, Cochrane Lybrary. È stata effettuata un'ulteriore ricerca nella bibliografia degli articoli analizzati al fine di rilevare altri lavori potenzialmente includibili.

### *Selezione degli studi*

Due revisori indipendenti (JB e GR) hanno esaminato i titoli e gli *abstract* degli studi individuati, per l'inclusione nel processo di eleggibilità. I revisori hanno, in seguito, cercato ed esaminato il testo

completo degli articoli i cui *abstract* risultassero rilevanti a fini della revisione. Ogni lavoro è stato quindi valutato per l'eleggibilità in base ai criteri di inclusione ed esclusione.

### *Criteri di inclusione*

- Tipo di studio. Sono stati inclusi soltanto RCT, scritti in lingua inglese, prodotti dalla nascita delle banche dati sino a maggio 2016.
- Tipo di partecipanti: Sono stati inclusi solo studi effettuati su popolazione adulta (con età maggiore o uguale a 18 anni), maschi e femmine sani (esclusione degli studi in cui la popolazione presentasse patologie).
- Tipo di intervento: Sono stati inclusi nella ricerca articoli indaganti l'effetto nocebo di un intervento nell'esecuzione di un *task* motorio.
- Tipo di confronto: sono stati inclusi nella ricerca gli articoli indaganti l'efficacia dell'effetto nocebo nella modifica di *task* motori, facendo un confronto tra un controllo (*baseline*) ed un gruppo sperimentale al quale è stato somministrato un nocebo.
- *Outcome*: gli studi considerati valutano gli effetti della somministrazione di un nocebo in termini di miglioramento del *task* motorio. Gli *outcome* utilizzati per rilevare il cambiamento sono: fisici (miglioramento della *performance* a seconda del tipo di *task* motorio analizzato in termini di forza prodotta, potenza sviluppata, numero di ripetizioni), fisiologici (frequenza cardiaca, consumo di ossigeno, rapporto di scambio respiratorio, lattato ematico, ampiezza potenziale motorio evocato e durata del periodo corticale silente) e psicologici (percezione della fatica, percezione della forza, aspettativa della *performance*, tasso di sforzo percepito).
- *Timing* di rilevazione degli *outcome*: sono stati inclusi studi con rilevazione degli *outcome* prima e dopo la somministrazione del nocebo.

### *Criteri di esclusione*

- Lingua: sono stati esclusi gli articoli pubblicati sull'argomento di interesse in lingue diverse dall'inglese
- Partecipanti: non sono stati considerati studi includenti partecipanti di età inferiore a 18 anni o affetti da patologie.

- Intervento e confronto: sono stati esclusi gli studi che consideravano l'effetto nocebo nei confronti di *outcomes* diversi dal *task* motorio (aumento del dolore, peggioramento dell'umore, aumento dell'ansia).

## Estrazione dei dati

I due revisori hanno estratto dagli studi selezionati i dati riguardanti il campione (numerosità, tipo di popolazione, età media, sesso) il *task* motorio richiesto, la sostanza utilizzata come nocebo e il meccanismo di azione, gli *outcomes* fisici, fisiologici e psicologici, il disegno di studio ed i risultati. L'utilizzo di tabelle sinottiche ha permesso di sintetizzare i dati degli studi inclusi.

## Valutazione della qualità metodologica

La qualità metodologica è stata valutata mediante la scala PEDro, sviluppata per la valutazione di rct e quasi rct **(27)** e presentante proprietà psicometriche adeguate ( $k=.611$  to  $.88$ ;  $ICC= .39$  to  $.91$ ) **(28)**.

A seguito della valutazione gli studi sono stati classificati secondo il criterio proposto da Foley: "eccellente" (Pedro 9-10), "buono" (Pedro 6-8), "discreto" (Pedro 4-5), "scadente" (Pedro 0-3) **(29)**. Qualora il disaccordo non fosse stato risolto dopo la discussione tra revisori, un terzo autore (MT) sarebbe stato contattato per la decisione finale. Sono stati considerati solo gli studi con PEDro score **(27)**  $\geq 6$  ("buoni" o "eccellenti").

## Analisi e sintesi dei dati

I risultati comparanti l'effetto placebo sul *task* motorio con un gruppo di controllo (*baseline*) sono stati sintetizzati e analizzati. La valutazione dell'*outcome* si è svolta considerando la significatività statistica ( $p<0.05$ ), la precisione dell'effetto (intervallo di confidenza), la dimensione dell'effetto

mediante indici di efficacia (*control event rate – CER, experimental event rate – EER, absolute risk reduction – ARR, relative risk reduction – RRR, number needed to treat – NNT, number needed to harm – NNH*) **(26)**.

## **Risultati**

### *Processo di selezione*

La ricerca su banche dati informatizzate ha identificato 116 studi potenzialmente includibili nella revisione. Sulla base della lettura di titolo ed *abstract* sono stati esclusi 111 articoli che non rispettavano i criteri d'inclusione o erano dei duplicati. In seguito all'analisi del testo completo dei 5 articoli rimanenti, è stato escluso un'ulteriore articolo non soddisfacente il criterio di ricerca. Altri 2 articoli sono stati esclusi dopo l'attribuzione del punteggio secondo la PEDro scale. Al termine della ricerca si sono evidenziati 2 articoli rilevanti ai fini della revisione in quanto soddisfacenti i criteri d'inclusione (tabella 1).

Il diagramma di flusso illustra l'intero processo di selezione degli studi (figura 1).

Non essendoci state discordanze tra i 2 revisori nella selezione degli studi inclusi, non è stato necessario interpellare un terzo revisore.

## **Caratteristiche degli studi**

### *Partecipanti*

I partecipanti dei 2 studi inclusi sono stati uomini e donne sani con un'età compresa tra i 19 e i 27 anni. In uno studio il campione è composto da una popolazione di individui sia di sesso maschile che femminile (50%-50%) **(30)**, nell'altro il campione è composto da una popolazione di sesso maschile

**(31)**. Le dimensioni complessive del campione sono state di 102 partecipanti. Entrambi gli studi analizzano un campione rappresentato da studenti universitari.

### *Disegno di studio*

Entrambi gli studi selezionati erano *trial* sperimentali randomizzati **(30-31)**. Riguardo alla tipologia di studio tutti e 2 gli studi sono stati realizzati in *setting* di laboratorio. Entrambi gli studi utilizzano un *parallel design*, in cui il gruppo sperimentale è diverso dal gruppo di controllo.

### *Task motorio*

Gli studi considerati, hanno preso in esame *task* motori differenti tra loro: uno riguardante un movimento di abduzione dell'indice destro contro un pistone connesso ad un trasduttore di forza **(30)** ed uno riguardante un'estensione di ginocchia bilaterale, con ripetizioni sub-massimali alla *leg extension* fino ad esaurimento **(31)**.

### *Somministrazione del nocebo*

L'effetto nocebo in entrambi gli studi viene ricercato sia tramite la procedura dell'*expectancy*, quindi tramite suggestioni verbali circa l'efficacia del trattamento somministrato, sia tramite la procedura del *conditioning*. Le procedure nocebo applicate sono per entrambi gli studi la *Tens*, con suggestioni verbali di una possibile riduzione di forza, per quanto riguarda il meccanismo dell'*expectancy*, mentre per quanto riguarda il meccanismo del *conditioning*, in uno studio viene applicato tramite una riduzione surrettizia del *feedback* visivo sul livello di forza associato alla somministrazione della *Tens* **(30)**, mentre in uno studio viene applicato tramite un incremento surrettizio del peso da sollevare, associato al meccanismo dell'*expectancy* **(31)**.

### *Outcome*

Gli *outcomes* analizzati riguardavano il peggioramento della *performance* motoria, i cambiamenti fisiologici e le modificazioni psicologico-percettive dopo la somministrazione del trattamento nocebo.

La *performance* motoria, in particolare, in uno studio considerava il valore medio dell'ampiezza del picco di forza normalizzato con la massima forza volontaria **(30)**, nell'altro studio il numero di ripetizioni-carico di lavoro fino ad esaurimento **(31)**. Per quanto riguarda gli *outcome* fisiologici, in uno studio viene riportata l'ampiezza del potenziale motorio evocato (MEP) e la durata del periodo corticale silente (CSP) **(30)**. Infine per quanto riguarda gli *outcome* psicologici, in uno studio vengono utilizzate le scale VAS e NRS, per la percezione della forza, e la Scala Borg, per la percezione della fatica **(30)**, nell'altro il tasso di sforzo soggettivo percepito (RPE) **(31)**, dopo la somministrazione del trattamento.

## Rischio di bias nei singoli studi

Il Pedro score dei 2 studi analizzati è di 7 per entrambi **(30-31)**; nessun studio è stato classificato come eccellente. Sono stati esclusi, e quindi non analizzati, anche se considerati in tabella 1, in tabella 2 ed in tabella 3, gli studi che presentassero un Pedro score uguale o inferiore a 5 **(32-33)**.

Entrambi gli studi esplicitano un processo di randomizzazione nell'assegnazione dei partecipanti ai gruppi sperimentale/controllo **(30-31)**. In nessuno dei 2 studi viene specificata l'assegnazione nascosta dei soggetti al gruppo di trattamento o all'ordine in cui ricevono il trattamento **(30-31)**. Entrambi gli studi presentavano gruppi simili all'inizio dello studio per quanto riguarda i più importanti indicatori prognostici **(30-31)**. In entrambi gli studi tutti i soggetti sembrerebbero risultare "ciechi", e quindi a non conoscenza, rispetto al trattamento che subivano **(30-31)**. In tutti e due gli studi non viene specificata la cecità di chi somministra il trattamento e dei valutatori **(30-31)**. In entrambi gli studi i risultati di almeno un obiettivo dello studio sono stati ottenuti in più dell'85% dei soggetti inizialmente assegnati ai gruppi **(30-31)**. In entrambi gli studi tutti i soggetti analizzati al termine dello studio hanno ricevuto il trattamento, sperimentale o di controllo, cui erano stati assegnati **(30-31)**. In tutti e 2 gli studi sono riportati i risultati della comparazione statistica tra i gruppi per almeno uno degli obiettivi principali e gli studi forniscono misure sia di grandezza che di variabilità per almeno uno degli obiettivi principali **(30-31)**.

## Risultato dei singoli studi e sintesi

Entrambi gli studi **(30-31)** hanno riportato un effetto statisticamente significativo ( $p < 0.05$ ) del nocebo nel determinare modifiche del *task* motorio in soggetti sani. Lo studio di Emadi Andani **(30)**, che ha utilizzato il meccanismo dell'*expectancy* e quello del *conditioning* associati, ha riportato un effetto significativo del nocebo sul *task* motorio di abduzione dell'indice contro un pistone connesso ad un trasduttore di forza espresso tramite un cursore sul monitor di un PC, con riduzione del valore medio di ampiezza del picco di forza e della percentuale di forza pressoria rispetto al *baseline* ( $p < 0.05$ ); è stata inoltre riportata una riduzione significativa della durata del periodo corticale silente (CSP) ( $p < 0.05$ ), una significativa percezione di minor forza ed aspettativa di performance peggiore ( $p < 0.05$ ). Lo studio di Pollo **(31)**, ha dimostrato un effetto significativo del nocebo sul *task* motorio di estensione di ginocchia bilaterale, con capacità di modulare in negativo il numero di ripetizioni (massimo sforzo) ad una *leg extension* ( $p < 0.05$ ), utilizzando sia l'*expectancy mechanism* isolato, sia associato al *conditioning mechanism*; tuttavia non c'è stato un effetto significativo del nocebo sul tasso di sforzo percepito ( $p > 0.05$ ).

## Discussione

### *Confronto tra gli studi*

Numerosi fattori rendono difficoltoso il confronto tra gli studi e la generalizzazione dei risultati ottenuti. I *task* presi in esame sono differenti tra loro come natura dei compiti. Gli *outcome* utilizzati sono diversi tra loro.

### *Fattori influenzanti l'effetto nocebo*

Risulta potenzialmente utile riflettere sui fattori che possono influenzare il manifestarsi o meno e l'entità dell'effetto nocebo nel *task* motorio.

### *Caratteristiche dei soggetti*

#### *Responsività al nocebo*

La responsività al nocebo, ovvero il grado in cui il soggetto risponde alla somministrazione di un nocebo, è un parametro che può variare ampiamente nella popolazione studiata. La responsività individuale sembra dipendere da fattori personali e situazionali, ed anche dall'interazione tra i due, e di conseguenza è difficile da predire. E' utile pertanto individuare il livello di aspettativa generato nel soggetto, ovvero quanto il soggetto creda che la sostanza o il trattamento somministrati possano influenzare e/o abbiano influenzato positivamente e/o negativamente la *performance*, poiché consente di giustificare un'eventuale diminuzione della performance stessa, causata dal generarsi nel soggetto di una credenza negativa **(15)**.

#### *Genere*

Dei due studi analizzati, quello di Pollo et al. **(31)**, è composto da un campione di soli maschi. Questo fattore rappresenta un limite, in quanto non permette di estendere i risultati alla popolazione generale. Pollo et al **(31)** ipotizzano che i cicli ormonali possano comportare delle variazioni non prevedibili nel *task* motorio. Risulta utile verificare questa ipotesi ed allargare gli studi a campioni che includano anche popolazione di sesso femminile analizzando, a posteriori, eventuali differenze nella risposta nocebo.

## Sintesi dei risultati

Nel *setting* clinico il nocebo ha un'elevata rilevanza, infatti è dimostrato come questo possa esercitare azioni avverse, contrastando effetti farmacologici positivi. Finora l'attenzione si è concentrata soprattutto sull'effetto nocebo in relazione ai sintomi di malattia, in particolare il dolore **(34)**. In questa revisione sistematica, 3 dei 4 studi considerati in tabella 1, dimostrano come l'effetto nocebo non sia limitato soltanto al contesto patologico, ma si estenda anche in condizioni fisiologiche, come l'esecuzione di *task* motori in soggetti sani, all'interno delle quali la *performance* può essere modulata negativamente.

Tutti e due gli studi analizzati sono stati realizzati in *setting* di laboratorio **(30-31)**. Lo studio di Emadi Andani et al. **(30)**, per quanto riguarda gli *outcome* fisici, mostra una riduzione della forza nel gruppo sperimentale comparato con il gruppo controllo; nello specifico, sia il picco di forza normalizzato con la massima forza volontaria, sia la percentuale di forza pressoria (che si riferisce al numero di volte in cui il soggetto spinge costantemente il pistone sopra ad un certo valore soglia) si riducono rispetto al *baseline* solo nel gruppo sperimentale. Questa riduzione di forza è stata indotta tramite l'effetto nocebo, attraverso l'utilizzo della *Tens*, descritta tramite suggestioni verbali come uno strumento che avrebbe potuto ridurre la forza nei soggetti (*expectancy mechanism*) in aggiunta ad un'occulta riduzione del *range* di escursione del cursore sul monitor del PC che rappresentava la forza espressa (*conditioning mechanism*). La cosa interessante è stato osservare che anche nella sessione finale, dopo il *baseline* e la sessione manipolativa, all'interno della quale la riduzione occulta del *range* di escursione del cursore era stata rimossa, i soggetti del gruppo sperimentale non hanno mostrato un incremento di forza comparato con la sessione manipolativa, il che suggerisce che la forza ha continuato a ridursi in questo gruppo, anche soltanto tramite l'utilizzo dell'*expectancy*.

Lo studio di Pollo et al. **(31)** è stato condotto dividendo il processo in 2 esperimenti: nel primo esperimento è stato utilizzato soltanto il meccanismo dell'*expectancy*, anche in questo caso tramite l'utilizzo della *Tens*, spiegando ai soggetti che questa avrebbe potuto incrementare il loro senso di fatica e di conseguenza ridurre la *performance* motoria. Nel secondo esperimento invece è stato indotto anche il meccanismo del *conditioning* in aggiunta a quello dell'*expectancy*, tramite un aumento occulto del peso da sollevare rispetto al *baseline*. Analizzando gli *outcome* fisici, nel primo

esperimento è stata osservata una significativa riduzione del lavoro svolto sotto il massimo sforzo volitivo (n° di ripetizioni) nel gruppo nocebo confrontato con il gruppo controllo, dove invece è stato osservato un incremento significativo di circa il 15%, che può essere interpretato come un effetto del *training*. Anche nel secondo esperimento è stata osservata una differenza significativa tra gruppo sperimentale e controllo, con quest'ultimo che ha avuto un incremento significativo della *performance* di circa il 29%, mentre il gruppo sperimentale non ha mostrato nessun cambiamento rispetto al *baseline*. In un precedente lavoro di Pollo et al. (35) riguardante l'effetto placebo sul lavoro muscolare e sulla fatica, è stato osservato che la combinazione di *expectancy* e *conditioning* determinava un maggiore effetto placebo rispetto all'*expectancy* da sola; qui non è stato osservato invece lo stesso fenomeno in quanto i risultati statistici finali risultano simili per entrambi gli esperimenti (1 e 2). Questa osservazione è in accordo con i dati risultanti da studi sul dolore, infatti Colloca et al. (36) hanno osservato che suggestioni verbali di tipo nocebo, sono state in grado di trasformare degli stimoli tattili in dolore, e di aumentare l'intensità del dolore alla pari di stimoli dolorosi forti. Quando la procedura di *conditioning* è stata aggiunta alle suggestioni verbali non sono state osservate differenze significative. Siccome il *conditioning* può rappresentare una forma di apprendimento, si può sostenere che l'apprendimento giochi un ruolo più importante nelle risposte placebo che in quelle nocebo.

Per quanto riguarda gli *outcome* psicologici, lo studio di Emadi Andani et al. (30) riporta un punteggio più basso all'*expectation scale* (NRS) riguardante l'aspettativa di *performance* motoria, insieme ad un punteggio più alto per quanto riguarda l'efficacia della *Tens* nel ridurre la forza (VAS), nel gruppo sperimentale comparato con il controllo; questo conferma che la procedura nocebo induce uno stato soggettivo caratterizzato da un'aspettativa di *outcome* peggiore. Comparando questo risultato con un loro precedente studio sul placebo (37), possiamo osservare un *pattern* opposto di comportamento, con un incremento della forza nello studio placebo ed una riduzione in questo sul nocebo. Questo conferma che istruzioni verbali opposte e procedure di *conditioning* si possono tradurre in risultati comportamentali divergenti. Per quanto riguarda invece gli *outcome* fisiologici, un altro aspetto che possiamo confrontare è quello riguardante l'aspettativa di trovare un *pattern* opposto nell'attivazione corticospinale tra effetto placebo e nocebo, che non è stata confermata, in quanto l'ampiezza del potenziale motorio evocato (MEP) non si è ridotta, e la durata del periodo corticale silente (CSP) non è aumentata in seguito alla procedura nocebo, anzi si è ridotta come nel caso dello studio sul placebo, il che suggerisce che l'aspettativa di cambiamento nella *performance*

possa esercitare un'attivazione inibitoria della corteccia motoria primaria indipendentemente dall'esito comportamentale.

Per quanto riguarda invece lo studio di Pollo et al. **(31)**, (dove non sono state misurate le aspettative dei soggetti, limitando così l'interpretazione del rapporto tra il peggioramento atteso e il peggioramento effettivo) considerando gli *outcome* psicologici è stato preso in considerazione il tasso di sforzo soggettivo percepito (RPE); non è stato osservato un effetto significativo del nocebo su di esso in termini di fatica percepita, in nessuno dei 2 esperimenti; nel loro precedente lavoro sul placebo **(35)** invece l'RPE si è dimostrato sensibile alla manipolazione placebo, tuttavia soltanto nell'esperimento dove erano associati l'*expectation* ed il *conditioning*.

## Rischio di bias cumulato

Dall'analisi della qualità degli studi emergono più punti in cui essi risultano deficitari e comportano rischio di *bias*. *Selection bias* sono presenti negli studi in cui l'assegnazione dei soggetti ai gruppi non era nascosta **(30-31)**. *Performance bias* si possono riscontrare nei lavori privi di cecità dei ricercatori **(30-31)**. *Detection bias* sono presenti nei lavori in cui è assente il cieco per i valutatori **(30-31)**. (Tabella 2).

Ulteriori elementi di criticità, comuni agli elaborati inclusi **(30-31)**, sono rappresentati dalla mancanza del calcolo della potenza statistica dello studio e degli indici di efficacia (*control event rate* – CER, *experimental event rate* – EER, *absolute risk reduction* – ARR, *relative risk reduction* – RRR, *number needed to treat* – NNT, *number needed to harm* – NNH) **(26)**.

## **Limiti revisione sistematica**

In questa revisione sono presenti alcune limitazioni metodologiche che meritano di essere affrontate. E' possibile che alcuni studi interessanti ai fini della revisione non siano stati trovati (*publication bias*).

Limitare la ricerca ad articoli esclusivamente in lingua inglese (*language bias*) può ulteriormente aver prodotto l'esclusione a priori di articoli interessanti per la revisione. Un ulteriore limite da prendere in considerazione è il limitato numero di studi di buona qualità metodologica presenti in letteratura (PEDro  $\geq 6$ ) che ha consentito di includere solo due studi in questa revisione.

L'eterogeneità dei lavori inclusi per disegno di studio e tipologia di *task* esaminato non ha consentito una generalizzazione dei risultati ottenuti.

## **Conclusioni**

### *Implicazioni per la pratica clinica*

Nonostante siano emerse prove di efficacia a sostegno dell'utilizzo dell'effetto nocebo per la modifica dell'esecuzione di *task* motori in soggetti sani, i risultati non possono essere generalizzati per lo scarso numero di articoli di buona validità interna, e non possono essere traslati in contesti clinici per la mancanza di elaborati svolti in presenza di quadri patologici.

### *Implicazioni per la ricerca*

Sono necessari ulteriori studi e ricerche future di elevata qualità metodologica per confermare i risultati degli studi presenti finora in letteratura. Studi futuri dovrebbero esaminare tali effetti anche

durante l'attività aerobica, che consente un arco di tempo più lungo per l'analisi e fornisce più opportunità per la modulazione delle strategie di *performance* tramite fattori psicologici.

Potrebbero essere inclusi anche soggetti con disordini muscolo scheletrici o problematiche di carattere neurologico al fine di garantire l'applicabilità dell'effetto placebo/nocebo nei contesti riabilitativi.

Inoltre i percorsi neurali e il ruolo degli ormoni e delle sostanze neurochimiche coinvolte, attendono ancora delucidazioni.

## Punti chiave

- L'effetto nocebo rappresenta la controparte del più conosciuto effetto placebo, ed è un effetto negativo susseguente la somministrazione di un trattamento farmacologico o procedurale inerte, somministrato con o senza l'intenzione di creare un danno.
- Sulla base dei risultati emersi dagli studi presi in esame, 2 lavori dimostrano come l'effetto nocebo sia in grado di modulare negativamente l'esecuzione di *task* motori in soggetti sani **(30-31)**.
- L'eterogeneità degli studi presi in esame, l'esiguità del numero di studi con buona validità interna e la mancanza di elaborati includenti soggetti con quadri patologici non consente di trarre conclusioni generalizzabili e traslabili nei *setting* fisioterapici.

## Bibliografia

1. Enck P, Benedetti F, Schedlowski M (2008) *New insights into the placebo and nocebo responses*. *Neuron* 59:195–206.
2. Benedetti F (2008) *Placebo effects: understanding the mechanisms in health and disease*. Oxford University Press, Oxford.
3. Staats P, Hekmat H, Staats A (1998) *Suggestion/placebo effects on pain: negative as well as positive*. *J Pain Symptom Manage* 15:235–243;
4. Benedetti F, Lanotte M, Lopiano L, Colloca L (2007a) *When words are painful: unravelling the mechanisms of the nocebo effect*. *Neuroscience* 147:260–271  
Benedetti F, Pollo A,
5. Colloca L (2007b) *Opioid-mediated placebo responses boost pain endurance and physical performance—is it doping in sport competitions?* *J Neurosci* 27:11934–11939
6. Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Vighetti S, Rainero I (2003) *Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses*. *J Neurosci* 23:4315–4323
7. Jewett DL, Fein G, Greenberg MH (1990) *A double-blind study of symptom provocation to determine food sensitivity*. *N Engl J Med* 323:429–433
8. Lorber W, Mazzoni G, Kirsch I (2007) *Illness by suggestion: expectancy, modeling and gender in the production of psychosomatic symptoms*. *Ann Behav Med* 33:112–116
9. Amanzio M, Benedetti F (1999) *Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems*. *J Neurosci* 19: 484–494
10. Greville-Harris M, Dieppe P. *Bad is more powerful than good: the nocebo response in medical consultations*. *Am J Med*. 2015 Feb; 128(2):126-9. Epub 2014 Sep 16. Review.
11. Benedetti F, Amanzio M, Casadio C, Oliaro A, Maggi G (1997) *Blockade of nocebo hyperalgesia by the cholecystinin antagonist proglumide*. *Pain* 71:135–140

12. Pollo A, Carlino E, Benedetti F. 2011. *Placebo mechanisms across different conditions: from the clinical setting to physical performance*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, Vol. 366, p. 1790-1798.
13. Beedie CJ, Foad AJ (2009) *The placebo effect in sports performance: a brief review*. Sports Med 39:313–329
14. Beedie CJ, Coleman DA, Foad AJ. *Positive and negative placebo effects resulting from the deceptive administration of an ergogenic aid*. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2007; 17:259–269
15. Montgomery GH, Kirsch I (1997) *Classical conditioning and the placebo effect*. Pain 72:107–113
16. Kirsch I (1999) *How expectancies shape experience*. American Psychological Association, Washington DC
17. Schedlowsky M, Enck P, Rief W, Bingel U. *Neuro-Bio-Behavioral Mechanisms of Placebo and Nocebo Responses: Implications for Clinical Trials and Clinical Practice*. Pharmacol Rev. 2015 Jul; 67(3):697-730. Review.
18. Frisaldi E, Piedimonte A, Benedetti F. *Placebo and nocebo effects: a complex interplay between psychological factors and neurochemical networks*. Am J Clin Hypn. 2015 Jan; 57(3):267-84. Review.
19. Bittar C, Nascimento OJ. *Placebo and nocebo effects in the neurological practice*. Arq Neuropsiquiatr. 2015 Jan; 73(1):58-63. Epub 2015 Jan 1. Review.
20. Benedetti F, Carlino E, Pollo A (2011) *How placebos change the patient's brain*. Neuropsychopharmacology 36:339–354; 5.
21. Kong J, Benedetti F. *Placebo and nocebo effects: an introduction to psychological and biological mechanisms*. Handb Exp Pharmacol. 2014; 225:3-15.
22. Finniss DG, Benedetti F. 2005. *Mechanisms of the placebo response and their impact on clinical trials and clinical practice*. Pain, Vol. 114, p. 3-6
23. Carlino E, Piedimonte A, Frisaldi E. 2014. *The effects of placebos and nocebos on physical performance*. Handb Exp Pharmacol, Vol. 225, p. 149-157

24. Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Vighetti S, Rainero I. 2003. *Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses*. J Neurosci, Vol. 23(10), p.4315-4323
25. Bérdi M, Koteles F, Szabo A, Bãrdos G. 2011. *Placebo Effects in Sport and Exercise: A Meta-Analysis*. EJMh, Vol. 6, p. 196-212.
26. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. 2015, BMJ Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation.
27. pedro.org.au (Internet). Sydney: Centre for Evidence-Based Physiotherapy, Musculoskeletal Division, The George Institute for Global Health; 1999-2015 (consultato 20 marzo 2015). Available from <http://www.pedro.org.au/italian/downloads/pedro-scale/>.
28. Olivo SA et al. *Scales to Assess the Quality of Randomized Controlled Trials: A Systematic Review*. physical therapy. 2008; 88:156-175
29. Foley NC, Teasell RW, Bhogal SK, Speechley MR. *Stroke Rehabilitation Evidence-Based Review: methodology*. Top Stroke Rehabil 2003, 10(1): 1-7
30. Emadi Andani M, Tinazzi M, Corsi N, Fiorio M. *Modulation of inhibitory corticospinal circuits induced by a nocebo procedure in motor performance*. PLoS One. 2015 Apr 29;10(4)
31. Pollo A, Carlino E, Vase L, Benedetti F. *Preventing motor training through nocebo suggestions*. Eur J Appl Physiol. 2012 Nov;112(11):3893-903.
32. Bottoms L, Buscombe R, Nicholettos A. 2013 Jul. *The placebo and nocebo effects on peak minute power during incremental arm crank ergometry*.
33. Foad AJ, Beedie CJ, Coleman DA. *Pharmacological and psychological effects of caffeine ingestion in 40-km cycling performance*. Med Sci Sports Exerc. 2008 Jan;40(1):158-65
34. Keltner JR, Furst A, Fan C, Redfern R, Inglis B, Fields HL (2006) *Isolating the modulatory effect of expectation on pain transmission: a functional magnetic resonance imaging study*. J Neurosci 26:4437–4443
35. Pollo A, Carlino E, Benedetti F (2008) *The top-down influence of ergogenic placebos on muscle work and fatigue*. Eur J Neurosci 28:379–388

36. Colloca L, Sigaud M, Benedetti F (2008) *The role of learning in nocebo and placebo effects*. *Pain* 136:211–218
37. FiorioM, EmadiAndaniM, MarottaA, ClassenJ, TinazziM. *Placebo-induced changes in excitatory and inhibitory corticospinal circuits during motor performance*. *JNeurosci*.2014; 34:3993–34005.

TABELLA 1. Caratteristiche articoli

Autore, anno	n°	Campione:		Task motorio	Trattamento	Outcomes fisici		Outcomes psicologici		Disegno studio	Risultati
		Popolazione	Età media			F	Valore medio ampiezza picco di forza normalizzato con la massima forza volontaria (MVV)	Ampiezza potenziale motorio evocato (MEP) e durata del periodo corticale silente (CSP)	NRS, VAS (aspettativa performance, percezione forza) Borg Scale (percezione fatica)		
Modulation of inhibitory corticospinal circuits induced by a nocebo procedure in motor performance. PLoS	32	Studenti Università	23,3+/-2,9	16	TENS applicata sia al controllo che al gruppo sperimentale; nel gruppo sperimentale viene indotto l'effetto nocebo sia tramite l'istruzione verbale che la tens possa ridurre il reclutamento di fibre muscolari e quindi la forza, sia tramite un condizionamento, ottenuto con una riduzione occulta della reale forza espressa sul monitor del pc.	Movimento di abduzione dell'indice destro contro un pistone connesso ad un trasduttore di forza espresso tramite un cursore sul monitor di un PC	Valore medio ampiezza picco di forza normalizzato con la massima forza volontaria (MVV)	Ampiezza potenziale motorio evocato (MEP) e durata del periodo corticale silente (CSP)	NRS, VAS (aspettativa performance, percezione forza) Borg Scale (percezione fatica)	Within subject design	Effetto significativo del nocebo sul task motorio con: riduzione significativa della forza rispetto al baseline, riduzione del CSP (assenza di variazione del MEP), percezione di minor forza e aspettativa di performance peggiore
One. Emadi Andani M, Tinazzi M, Corsi N, Florio M. 2015 Apr.					(EM+CM)						

F: soggetti di sesso femminile; RPE: Rating of Perceived Exertion; NR: Non Riportato; NRS: numeric rate scale; VAS: Visual Analogical Scale; EM: Expectancy mechanism; CM: Conditioning mechanism; TENS: Transcutaneous electric nerve stimulation; MVF: Valore medio ampiezza picco di forza normalizzato con la massima forza volontaria; MEP: potenziale motorio evocato; CSP: periodo corticale silente; PMP-W: picco di potenza

TABELLA 1. Caratteristiche articoli

Titolo	Campione:		Task motorio	Trattamento	Outcomes fisici	Outcomes fisiologici	Outcomes psicologici	Disegno studio	Risultati			
Autore, anno	n°	Popolazione	Età media	F								
The placebo and nocebo effects on peak minute power during incremental arm crank ergometry.	12	Popolazione generale	25,3 +/-4,4	0	Incremental arm crank ergometry	Sia controllo, a cui viene somministrata acqua, sia gruppo sperimentale a cui viene somministrato un composto energetico per ridurre la performance, tramite l'istruzione verbale che questo induce se fatica	Picco di potenza (PMP;W)	Consumo di ossigeno, frequenza cardiaca, ventilazione al minuto, rapporto di scambio respiratorio	RPE locale e centrale (sforzo percepito locale e centrale)	Within subject design	No effetto significativo del nocebo sul task motorio (PMP;W); effetto significativo del nocebo sulla RPE locale	
Bottoms L, Buscombe R, Nicholletos A. 2013 Jul.						(EM)						

F: soggetti di sesso femminile; RPE: Rating of Perceived Exertion; NR: Non Riportato; NRS: numeric rate scale; VAS: Visual Analogical Scale; EM: Expectancy mechanism; CM: Conditioning mechanism; TENS: Transcutaneous electric nerve stimulation; MVF: Valore medio ampiezza picco di forza normalizzato con la massima forza volontaria; MEP: potenziale motorio evocato; CSP: periodo corticale silente; PMP-W: picco di potenza

TABELLA 1. Caratteristiche articoli

Titolo		Campioni:		Task motorio	Tattamento	Outcomes fisici	Outcomes fisiologici	Outcomes psicologici	Disegno studio	Risultati	
Autore, anno	n°	Popolazione	Età media	F							
Preventing motor training through nocebo suggestions.	70	Studenti Università Torino	22.20 ±2.01 22.87 ±2.26 20.47 ±1.07 20.45 ±1.00	0	Leg extension bilaterale	TENS applicata sia al controllo che al gruppo sperimentale; nel gruppo sperimentale viene indotto l'effetto nocebo, in un primo esperimento tramite l'istruzione verbale di una possibile riduzione della performance (EM), ed in un secondo esperimento tramite l'istruzione verbale associata ad un condizionamento, ottenuto con un aumento occulto del peso da sollevare	N° di ripetizioni-carico di lavoro (massimo sforzo)	NR	RPE (tasso di sforzo percepito)	Within subject design	Effetto significativo del nocebo sul task motorio.
Pollo A, Carlino E, Vase L, Benedetti F. Eur J Appl Physiol. 2012 Nov;112(11):3893-903.					(EM+CM)						No effetto significativo del nocebo sul RPE

F: soggetti di sesso femminile; RPE: Rating of Perceived Exertion; NR: Non Riportato; NRS: numeric rate scale; VAS: Visual Analogical Scale; EM: Expectancy mechanism; CM: Conditioning mechanism; TENS: Transcutaneous electric nerve stimulation; MVF: Valore medio ampiezza picco di forza normalizzato con la massima forza volontaria; MEP: potenziale motorio evocato; CSP: periodo corticale silente; PMP-W: picco di potenza

TABELLA 1. Caratteristiche articoli

Titolo	Campione:	Task motorio	Treatmento	Outcomes fisici	Outcomes fisiologici	Outcomes psicologici	Disegno studio	Risultati			
Autore, anno	n°	Popolazione	Età media	F	Task motorio	Treatmento	Outcomes fisici	Outcomes fisiologici	Outcomes psicologici	Disegno studio	Risultati
Pharmacological and psychological effects of caffeine ingestion in 40-km cycling performance.	14	Ciclisti livello agonistico	43+/-7	0	Prova di 40 km su cicloergometro (2 trials)	4 condizioni di esperimento:	Potenza	Frequenza cardiaca, lattato ematico, massimo consumo di ossigeno	NR	Within subject design	Effetto significativo del nocebo sul task motorio
Foad AJ, Beedle CJ, Coleman DA. Med Sci Sports Exerc. 2008 Jan;40(1):158-65						informato su ricevere caffeina/ricevere caffeina					
						informato su non ricevere trattamento/ricevere caffeina					
						informato su ricevere caffeina/ricevere un placebo					
						informato su non ricevere trattamento/non ricevere trattamento (EM)					

F: soggetti di sesso femminile; RPE: Rating of Perceived Exertion; NR: Non riportato; NRS: numeric rate scale; VAS: Visual Analogical Scale; EM: Expectancy mechanism; CM: Conditioning mechanism; TENS: Transcutaneous electric nerve stimulation; MVF: Valore medio ampiezza picco di forza normalizzato con la massima forza volontaria; MEP: potenzialità motorio evocato; CSP: periodo corticale silente; PMP-W: picco di potenza

**Tabella 2. Rischio di bias cumulato**

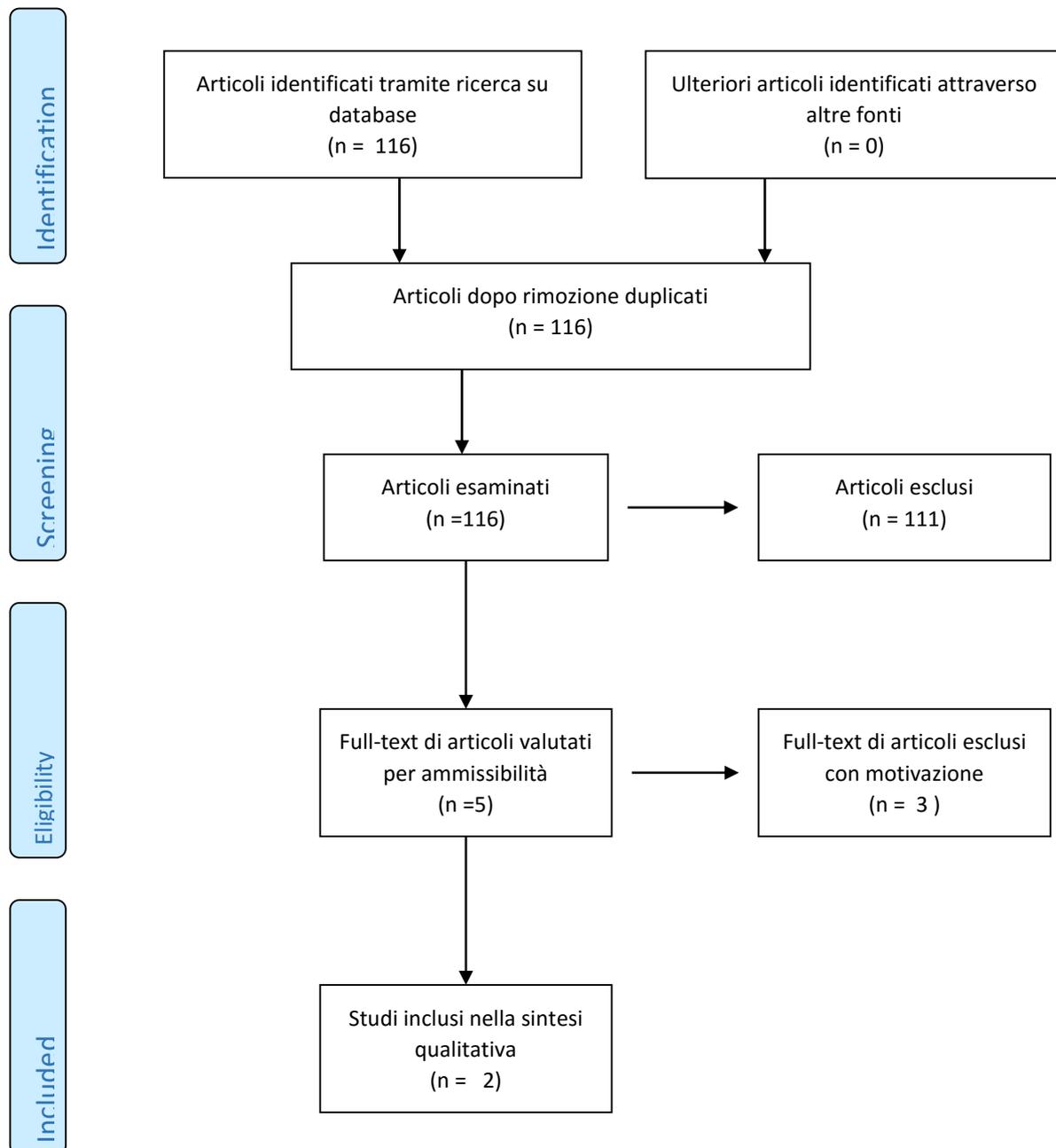
		Emadi Andani M. et al. 2015	Pollo A. et al. 2015	Bottoms L. et al. 2013	Foad AJ. et al. 2008		
<b>Fonti di bias</b>	selection	criteri di eleggibilità					1
		assegnazione random ai gruppi					2
	other	assegnazione nascosta ai gruppi					3
		gruppi simili al baseline					4
	performance	cieco dei partecipanti allo studio					5
		cieco dei ricercatori					6
	detection	cieco dei valutatori					7
	attrition	misure di outcome per più dell'85% dei soggetti					8
		analisi secondo "intention-to-treat"					9
		comparazione intergruppi per uno o più outcome					10
		presenza di "point estimate" e misure di variabilità					11
<b>Studi</b>							

 assenza di bias  
 presenza di bias

**Tabella 3. Punteggio PEDro**

Titolo autori e anno	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	tot
Modulation of inhibitory corticospinal circuits induced by a nocebo procedure in motor performance. PLoS  One. Emadi Andani M, Tinazzi M, Corsi N, Fiorio M. 2015 Apr.	1	1	0	1	1	0	0	1	1	1	1	7
Preventing motor training through nocebo suggestions.  Pollo A, Carlino E, Vase L, Benedetti F. Eur J Appl Physiol. 2012 Nov;112(11):3893-903.	1	1	0	1	1	0	0	1	1	1	1	7
The placebo and nocebo effects on peak minute power during incremental arm crank ergometry.  Bottoms L, Buscombe R, Nicholetts A. 2013 Jul.	1	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0	4
Pharmacological and psychological effects of caffeine ingestion in 40-km cycling performance.  Foad AJ, Beedie CJ, Coleman DA. Med Sci Sports Exerc. 2008 Jan;40(1):158-65	1	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	5

Figura 1. Flow Chart del processo di selezione degli studi



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).