

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Filosofia, Sociologia, Pedagogia e Psicologia Applicata

Corso di Laurea in Scienze Psicologiche Sociali e del Lavoro

Elaborato finale

Effetto placebo: l'influenza del contesto psicosociale sul paziente

Placebo effect: the influence of the psychosocial context on the patient

Relatrice

Prof.ssa Luisa Sartori

Laureanda: Aurora Da Ros

Matricola: 2018084

Anno Accademico 2022/2023

INDICE

1. INTRODUZIONE.....	5
2. EFFETTI PLACEBO ED EFFETTI NOCEBO.....	7
2.1 Definizione di effetto placebo	7
2.2 L'effetto nocebo	9
3. IL RUOLO DELLE ASPETTATIVE.....	13
3.1 L'attivazione dopaminergica e il sistema della ricompensa	15
3.2 Le aspettative e i meccanismi corticali.....	17
4. L'INFLUENZA DEL CONTESTO PSICOSOCIALE SUL PAZIENTE ONCOLOGICO	20
4.1 L'influenza del contesto sull'attività delle cellule NK.....	22
4.2 Meccanismi di condizionamento: la nausea anticipatoria nel paziente oncologico	24
4.3 Il supporto psicosociale e l'efficacia delle terapie antitumorali.....	26
5. L'INTERAZIONE MEDICO-PAZIENTE	28
5.1 Le quattro fasi dell'interazione.....	30
5.2 Attivazioni cerebrali nel paziente.....	32
6. ANALISI DELLA LETTERATURA	37
CONCLUSIONI.....	41
BIBLIOGRAFIA	45

1. INTRODUZIONE

Molti studi hanno analizzato gli effetti placebo e gli effetti nocebo per concettualizzarli in una varietà di discipline. Gli studi più recenti prendono in considerazione la neurobiologia sottostante alle risposte placebo e sottolineano che il contesto psicosociale attorno al paziente rappresenta una fonte di stimoli determinanti per il paziente, in grado di modificare i meccanismi neurali del cervello. Questi stimoli possono riguardare diversi fattori quali la ritualità del trattamento, le aspettative e i bisogni del paziente, sino all'interazione con l'equipe medica.

Il termine effetto placebo viene utilizzato in modo molto specifico, legato ancora alla famosa “pillola di zucchero”, ma il vero effetto placebo riguarda il miglioramento psicofisico attribuibile a fattori psicosociali, come l'aspettativa di esperire un beneficio terapeutico. Quindi propriamente rappresenta l'effetto positivo del contesto psicosociale che accompagna una 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. Grazie alle più moderne tecniche di neuroimaging molti studiosi come Fabrizio Benedetti e colleghi hanno osservato che le aspettative indotte dal contesto psicosociale, come le parole del medico, possono attivare le stesse aree cerebrali che vengono attivate, ad esempio, dagli antidolorifici.

L'obiettivo di questo elaborato è quello di inserire la concettualizzazione dell'effetto placebo in un significato più ampio, nel quale l'importanza fondamentale è attribuita al contesto, senza trascurare i risultati talvolta controversi, i limiti delle ricerche e le implicazioni etiche degli studi nel campo. Le recenti scoperte mettono in luce come le aspettative possano essere modulate anche dall'interazione con il personale sanitario.

Questa breve rassegna della letteratura prende in considerazione l'influenza decisiva del contesto sia in termini più generici, sino ad un'analisi più applicativa relativa alle risposte placebo e nocebo nei pazienti oncologici.

2. EFFETTI PLACEBO ED EFFETTI NOCEBO

2.1 Definizione di effetto placebo

“Ciò che importa non è certo lo zucchero, ma il suo significato simbolico e tale principio vale praticamente per ogni cosa” (Brody, 2018)

Un concetto che può servire come esempio della straordinaria interazione fra mente e corpo è l'effetto placebo: si tratta di un fenomeno psicobiologico in base al quale il cervello anticipa un beneficio clinico (Benedetti, 2015). Rappresenta il miglioramento dei sintomi in risposta a dei fattori, presumibilmente, non specifici e apparentemente inerti come suggestioni verbali, non verbali, fattori psicosociali e visuali, pastiglie inerti, iniezioni di soluzioni saline, chirurgie fittizie ed altri eventi.

È importante distinguere il concetto di “placebo” dal termine “effetto placebo”. Non vanno confusi poiché un placebo fa riferimento ad una terapia simulata, invece quando viene utilizzata la terminologia “effetto placebo” si intende il valore psicologico dato ad un trattamento.

Nel linguaggio corrente il termine placebo indica un trattamento inerte che viene prescritto al paziente. Nonostante il placebo non contenga un principio attivo, è possibile che il paziente percepisca un reale miglioramento della sua condizione clinica, ad esempio una riduzione dei sintomi. Quest'ultimo, ossia il fenomeno di percezione di un beneficio, è ciò che viene definito effetto placebo e può condurre alla sensazione di esperire un miglioramento su un sintomo o su una condizione spiacevole come una condizione patologica.

Per lungo tempo il concetto di effetto placebo è stato associato unicamente agli effetti positivi conseguenti ad una terapia simulata, quindi alla “pillola di zucchero”, ma l'obiettivo stesso di un placebo, come suggerisce l'etimologia della parola, è quello di compiacere il paziente: “io piacerò”. Questo scopo può essere raggiunto non solo con i farmaci. Fino agli anni '60 –'70 un effetto placebo era considerato esclusivamente un segno di fallimento della terapia testata, infatti i placebo venivano

impiegati esclusivamente negli studi clinici per testare l'efficacia dei trattamenti. Tuttora viene utilizzato principalmente negli studi volti a testare i farmaci, ma come avviene? Eccone un esempio: le persone in un gruppo ricevono un farmaco vero e proprio, mentre i membri di un altro gruppo ricevono una sostanza inerte, un placebo attivo. I partecipanti alla sperimentazione clinica non sanno se ricevono la sostanza reale o il placebo. In questo modo, i ricercatori possono misurare se il farmaco è efficace confrontando il modo in cui entrambi i gruppi reagiscono. Se entrambi i gruppi mostrano una reazione simile mediamente si ritiene che il farmaco non funzioni.

Il significato di questo concetto si è modificato intorno agli anni '60. Gli studiosi hanno ipotizzato per la prima volta che la reazione ad un placebo, la risposta placebo, non è la prova certa che un determinato trattamento non funzioni, ma piuttosto che potrebbe essere presente un altro meccanismo non farmacologico nel paziente. Asbjorn Hróbjartsson e Peter Gøtzsche (2010) hanno condotto una revisione sistematica di studi controllati randomizzati con placebo. Era presente un gruppo controllo con placebo, un gruppo controllo senza alcun trattamento e un gruppo che riceveva il trattamento vero e proprio. La loro analisi evidenzia che mediamente i placebo producevano risultati solo leggermente migliori rispetto ai gruppi senza trattamento (controllo). Conclusero che la risposta placebo riguarda i significati che si attribuiscono agli eventi (Hutchinson, 2018). Anche la definizione di Brody ha esplicitato la rilevanza dell'interazione tra mente e corpo presente nell'effetto placebo: "l'effetto placebo rappresenta il significato simbolico che si attribuisce ad un evento o ad un oggetto" (Brody, 2018). Questo esperto medico studioso dell'interazione mente-corpo ha portato alla luce la concettualizzazione psicologica delle risposte placebo, ponendo attenzione alle componenti essenziali di questo fenomeno psicobiologico e tralasciando il superfluo, ossia i trattamenti medici inerti. Attenersi alla definizione più rigorosa e tradizionale di effetto placebo significa mettere in primo piano la somministrazione di una sostanza inerte, ma gli studi più recenti evidenziano che il significato del termine si è evoluto e non è sempre necessario somministrare un placebo per ottenere un effetto terapeutico. Il contesto psicosociale in cui il paziente è immerso può essere sufficiente per

produrre dei benefici terapeutici, e tale contesto costituisce il rituale terapeutico. La letteratura individua l'interazione medico-paziente come uno dei fattori più rilevanti nell'induzione di risposte placebo in un contesto caratterizzato da assistito e curante.

Oggi in psicologia l'effetto placebo fa riferimento all'effetto benefico di un insieme di fattori che coinvolgono numerosi processi psicologici. In questo panorama, risulta essenziale specificare che non esiste un solo effetto placebo, ma ne esistono molteplici perché il cervello può anticipare un beneficio attraverso diversi meccanismi psicologici (Benedetti, 2015; Benedetti, 2018). Un esempio riguarda i processi di aspettativa e i processi di condizionamento, meccanismi che possono attivarsi a prescindere dall'assunzione di un farmaco (Sütterlin, 2015).

Il lavoro di molti studiosi è servito a direzionare la concettualizzazione di effetto placebo come modulatore di diverse reazioni psicobiologiche e questo rappresenta un passo importante per l'indagine neuropsicologica. Frisaldi afferma che il significato psicologico delle risposte placebo include qualsiasi rituale terapeutico, privo di un principio attivo, in grado di produrre aspettative nel paziente, influenzate dal contesto psicosociale in cui si trova (Frisaldi, 2014). F. Benedetti ha intuito che le risposte placebo sperimentate da un individuo dipendono fortemente da quello che gli viene detto e da come gli viene detto, e dal contesto psicosociale in cui gli viene erogata la cura (Benedetti e Frisaldi, 2016). In ambito psicologico, effetto placebo e risposta placebo possono essere utilizzati in modo interscambiabile per indicare un evento psicobiologico che si manifesta nell'individuo.

2.2 L'effetto nocebo

Il fenomeno opposto all'effetto placebo si chiama effetto nocebo e prende in considerazione il ruolo di credenze e aspettative negative dell'individuo sulla sua condizione psicofisica. Secondo gli studiosi Webster, Weinman, e Rubin (2016) può essere definito anche "effetto placebo negativo" poiché l'effetto nocebo riguarda gli effetti negativi scatenati da stimoli apparentemente neutri. Questi stimoli

inducono aspettative negative, che possono tradursi in ansia e stress: gli esperti, tra cui Fabrizio Benedetti (2015), li hanno definiti anche *stressor*. L'aspettativa negativa rappresenta la credenza che una specifica situazione condurrà nel futuro ad un evento negativo e può originarsi a seguito di diversi fattori, come un contesto psicosociale negativo che circonda il paziente. Suggestioni verbali di peggioramento clinico o di diagnosi incerta sono un esempio valido e sono in grado di attivare meccanismi neurali che si traducono in risposte nocebo.

Gli effetti nocebo e l'impatto delle aspettative negative sono un fenomeno molto presente nella nostra società. Alcune condizioni psicologiche sono il risultato delle attese negative indotte dai social media, soprattutto nei più giovani. Processi simili si attivano anche a causa di diagnosi cliniche considerate "gravissime", come il cancro: la diagnosi di neoplasia può innescare ansia e sfiducia nel futuro tali da provocare in alcuni casi nausea e vomito anticipatori alla chemioterapia. La sfiducia in una terapia, in una diagnosi, oppure la paura del dolore, possono portare un paziente ad aspettarsi un esito negativo e contribuire all'inefficacia di un trattamento, o al peggioramento di una situazione di malattia (Webster, Weinman, Rubin, 2016). Quelli riportati sono tutti validi esempi di risposte nocebo, ma questo argomento sarà illustrato più approfonditamente nelle prossime pagine.

Realizzare gli studi sugli effetti nocebo è molto più complicato rispetto a realizzare ricerche sugli effetti placebo a causa di problemi etici legati alla situazione. Le procedure potrebbero risultare stressanti e determinare un reale peggioramento delle condizioni cliniche di un paziente, non rispettando il regolamento vigente poiché significa produrre un danno alle persone. Persuadere i pazienti che un trattamento non funziona può comportare implicazioni etiche, dovute alla violazione dell'autonomia della persona e conseguenti effetti sulla salute psicofisica dei partecipanti. Indurre aspettative negative consapevolmente ed infliggere dolore psicofisico non è etico. Quindi le implicazioni etiche degli effetti nocebo sono la ragione principale per cui gli effetti placebo sono molto più studiati e presenti in letteratura. Infatti molte ricerche sulle risposte nocebo vengono

realizzate su volontari in salute (Faasse, 2019). Inoltre le aspettative negative vengono indotte esclusivamente senza la somministrazione di sostanze, simulata e non.

3. IL RUOLO DELLE ASPETTATIVE

“L’effetto placebo è attivato dal rituale dell’atto terapeutico, cioè tutto quello che comunica al paziente che si sta mettendo in atto una terapia (parole, rituali di cura). Tutto ciò va a indurre nel paziente fiducia, aspettativa e desiderio di miglioramento, tutti elementi che porteranno a un cambiamento nella percezione della malattia e del sintomo” (Benedetti, 2011)

Negli anni '80 Irving Kirsch ha proposto per la prima volta una spiegazione sulle risposte placebo basata sull’aspettativa. Questa teoria rappresenta una pietra miliare anche per gli studi attuali e sostiene che le risposte placebo siano prodotte da aspettative (Liu, 2022):

“Response expectancy is the anticipation of one’s own automatic reactions to various situations and behaviors. For example, a person may expect to feel more alert after drinking a cup of coffee, to feel less pain after taking pain medication, to feel intoxicated after drinking alcoholic beverages, and so on. Expected outcomes of this sort are among the things we consider in choosing courses of action.”

Attualmente questa spiegazione degli effetti placebo è diventata centrale e, a partire dall’ipotesi di Kirsch, lo studio sulle aspettative come meccanismo centrale delle risposte placebo si è ampliato. L’effetto placebo è un fenomeno psicobiologico attribuibile al significato che il trattamento esercita nell’aspettativa del paziente. Il semplice aspettarsi un risultato, un beneficio terapeutico, un progredire, senza alcuna somministrazione terapeutica, innesca attivazioni cerebrali tali da condurre effettivamente a un miglioramento clinico (Liu, 2022). La gran parte degli studi sugli effetti placebo riguarda le aspettative, poiché costituiscono il principale meccanismo implicato nelle risposte placebo. La letteratura talvolta utilizza il termine “effetti delle aspettative” in modo equivalente rispetto a “effetti placebo”.

Il concetto di aspettativa è generale e può essere analizzato da prospettive diverse. Le persone si creano delle aspettative sulla base di diversi fattori: l’esperienza personale, la suggestione verbale,

l'apprendimento associativo e fattori più intrinseci come la qualità della relazione terapeutica e il contesto ambientale in cui essa agisce. Le aspettative del paziente sono una componente essenziale per la riuscita di una terapia e, più in generale, per le risposte placebo (Chen, P. H. A, 2019). Moerman ha proposto di sostituire il concetto di risposta placebo con “risposta sulla base del significato” per sottolineare il ruolo cruciale delle aspettative del paziente riguardo alla sua situazione di malattia e, soprattutto, in relazione alle terapie (Moerman, 2002). La risposta sulla base del significato evidenzia, ancora una volta, che il fulcro risiede nel rituale terapeutico, e non nella sostanza inerte. La risposta placebo esiste anche senza somministrare un placebo: il contesto psicosociale induce aspettative riguardo all'esito della terapia e, soprattutto, può influenzare l'esito stesso. Quanto più alta è l'aspettativa, tanto più marcato sarà l'effetto placebo associato ad un evento. Lo stesso principio vale anche per le aspettative negative (Liu, 2022).

Secondo i recenti studi di Benedetti (2018) la semplice visione del personale sanitario e dell'ambiente ospedaliero offre alla persona degli stimoli sensoriali che producono aspettative tali da attivare specifiche vie recettoriali, quali la “matrice del dolore¹”. I rituali descritti sono il centro dell'effetto placebo perchè costituiscono degli stimoli sociali che informano la persona che presto riceverà un miglioramento o un peggioramento della propria condizione clinica o, più specificatamente, dei sintomi. Gli stimoli psicosociali possono attivare o disattivare le stesse aree cerebrali attivate da alcuni farmaci, come il sistema della ricompensa. Infatti le regioni cerebrali impegnate nelle risposte placebo sono parte di un circuito cerebrale che sta alla base delle risposte affettive ed emotive e possono portare ad analgesia da placebo². Gli effetti delle aspettative positive e negative sono coinvolti nell'attività della dopamina.

¹ Area cerebrale che include specifiche zone della corteccia prefrontale e strutture del sistema limbico, legate agli aspetti sensoriali del dolore.

² Miglioramento significativo di un sintomo o di una condizione psicofisiologica che si manifesta con insensibilità al dolore (Palermo, 2018).

3.1 L'attivazione dopaminergica e il sistema della ricompensa

L'aspettativa di un risultato positivo può ridurre l'ansia e attivare le regioni del cervello coinvolte nel circuito della ricompensa, un sistema neurale adattivo che modula le risposte comportamentali, cognitive ed emotive. Il ruolo centrale di questo meccanismo è svolto dal nucleo accumbens³, che rilascia dopamina quando proviamo gratificazione e sollievo.

Scott et al. (2008) hanno utilizzato la tomografia a emissione di positroni (PET) e la fMRI (risonanza magnetica funzionale) per analizzare il sistema della ricompensa. Questo circuito risulta attivarsi in situazioni di aspettativa di miglioramento: non hanno osservato associazioni tra il rilascio di dopamina e l'effettivo miglioramento clinico sulla funzione fisico motoria, bensì hanno analizzato la correlazione tra l'attivazione dopaminergica e l'aspettativa psicologica di un beneficio. Gli autori hanno considerato che il rilascio di dopamina nel nucleo accumbens si associa all'attesa di un beneficio, detto anche "ricompensa".

L'attesa del beneficio induceva attivazione dopaminergica nelle corteccie del cingolo anteriore, orbito-frontale e insulare, nel nucleo accumbens e nella sostanza grigia periacquedottale. In particolare, il processo di aspettativa è strettamente correlato all'attivazione dei neuroni dopaminergici prefrontali, che proiettano al nucleo accumbens. Inoltre le risposte placebo innescano il rilascio di dopamina nello striato dorsale e ventrale (Covey, 2019).

Secondo gli studi di Scott et al., (2008) l'aumento dell'attività dopaminergica è associato all'anticipazione di un beneficio. Hanno concluso che una maggiore attività dopaminergica nel nucleo accumbens correla con risposte placebo più intense. Lo studio dell'attività cerebrale tramite fMRI è stato utilizzato per prevedere l'intensità delle risposte placebo, ossia l'entità degli effetti nei pazienti:

³ Regione del prosencefalo basale.

effetti placebo più forti si associano ad un sistema della ricompensa più attivo, quindi a maggiori segnali *NAc* (dopaminergici).

Studi successivi (Berke, 2018) hanno riconfermato il coinvolgimento del rilascio di dopamina nelle aspettative: l'attivazione del circuito della ricompensa e il rilascio di dopamina nello striato ventrale rappresentano il processo neurobiologico più rilevante coinvolto nelle risposte placebo. Il 25% delle variazioni di intensità nelle risposte placebo è dovuta al rilascio di dopamina nel nucleo accumbens. Secondo le prove sperimentali il sistema dopaminergico si attiva quando un paziente si aspetta un miglioramento clinico: quando l'individuo cerca sollievo attende una ricompensa, in termini di beneficio psicofisico. Alcuni pazienti oncologici che terminano, o stanno terminando, le terapie chemioterapiche mostrano una variazione della concentrazione di dopamina del 200% in più, un dato paragonabile alla risposta del corpo a seguito di assunzione di morfina (Fulda, 2008). Il fatto che gli studi sperimentali riscontrino questi dati, soprattutto in pazienti che devono ancora concludere il ciclo di terapie, mostra che tali variazioni sono il risultato di un'attesa di beneficio clinico, e dell'anticipazione di esso, piuttosto che di una risposta clinica.

In termini di effetti nocebo alcuni studi dimostrano che correlano a risposte opposte della dopamina nel sistema della ricompensa rispetto agli effetti placebo. Non è rilevante la mancanza di un placebo per disattivare il nostro sistema dopaminergico (Berke, 2018): stimoli esterni che inducono aspettative negative, come una diagnosi di tumore da parte di un medico, sono sufficienti ad inibire drasticamente l'attività del nucleo accumbens. Le risposte nocebo correlano con una disattivazione media del 150% del rilascio di dopamina.

Gran parte degli studi presenti in letteratura suggeriscono che il sistema della ricompensa possiede un ruolo centrale sia negli effetti placebo, che in quelli nocebo, ma altri studi mostrano che le risposte placebo e nocebo riguardano circuiti neurali distinti. La colecistochinina, un ormone secreto dal duodeno, sembra disattivarsi di fronte a situazioni di aspettativa negativa. Questo ormone non è l'unico a disattivarsi di fronte a risposte placebo e nocebo. In generale l'aspettativa negativa verso il

dolore clinico dovuto ad una malattia porta ad un'intensità percepita dello stimolo dolorifico più elevata rispetto che in assenza di aspettative negative. Di diretta rilevanza per la comprensione degli effetti nocebo, sono le vie discendenti deputate alla modulazione del segnale dolorifico, come la matrice del dolore. Il livello d'intensità del dolore atteso altera l'intensità del dolore percepito: l'iperalgia⁴ indotta dall'aspettativa si manifesta sia nei contesti sperimentali che in quelli clinici, in cui non sussiste manipolazione.

Se gli effetti placebo e nocebo siano coinvolti principalmente negli stessi meccanismi cerebrali, con attività opposte, o in meccanismi distinti, è ancora argomento di forte dibattito. Nel complesso si è arrivati ad ipotizzare che gli effetti delle aspettative positive e negative possono associarsi sia a meccanismi neurali condivisi, sia a percorsi distinti (Scott et al., 2008). Ad oggi, infatti, non si dispone di dati univoci circa le aree coinvolte in questi processi e circa il ruolo cognitivo da queste ricoperto.

3.2 Le aspettative e i meccanismi corticali

I miglioramenti clinici e le aspettative di miglioramento attivano meccanismi neurali simili tra loro e analoghi a quelli prodotti dai veri farmaci (Benedetti, 2018). I rituali terapeutici che circondano un paziente sono fonte di stimoli psicosociali determinanti per le sue credenze e aspettative e, da un punto di vista psicobiologico, anche per la sua attività neurale. Alcune aree corticali del cervello, soprattutto la corteccia prefrontale, sono coinvolte nell'attesa di un beneficio. Le aree maggiormente implicate nelle risposte placebo sono la corteccia orbitofrontale e la corteccia prefrontale dorsolaterale. Il rilascio di dopamina dello striato ventrale innesca una cascata di attivazioni neuronali a livello corticale. I neuroni della dopamina (DA) dell'area tegmentale ventrale rilasciano dopamina non solo nello striato ventrale (nucleus accumbens, NAcc), ma anche nella corteccia prefrontale. Secondo le ricerche di De la Fuente-Fernandez, Lidstone, e Stoessl (2006) il rilascio di dopamina

⁴ Aumento significativo della sensibilità dolorifica (Wu, 2022).

nello striato ventrale funziona “come un cancello”, quindi è una componente permissiva per le risposte placebo.

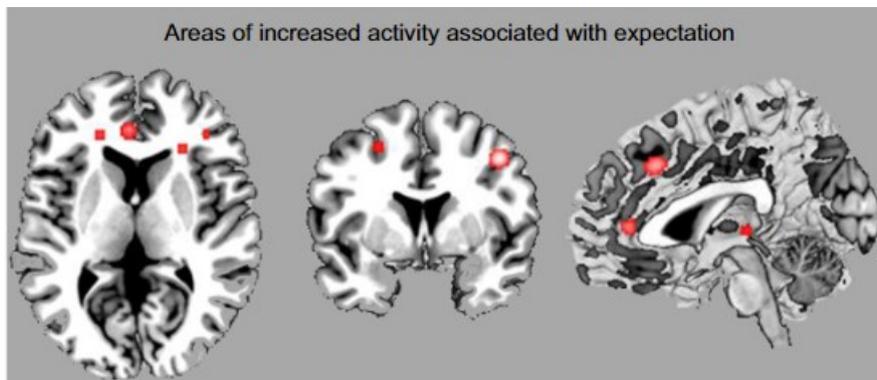


FIG 1. Aree cerebrali attivate dall'aspettativa positiva (Benedetti, 2011).

Lorenz et al. (2006) hanno utilizzato tecniche di magnetoencefalografia (MEG) per stabilire se l'aspettativa di riduzione del dolore in alcuni pazienti oncologici metastatici eserciti il suo effetto psicofisico inducendo l'attivazione di determinati processi corticali. Lorenz e collaboratori hanno condotto nove studi sull'argomento con l'utilizzo di risonanza magnetica funzionale e due studi attraverso tomografia a emissione di positroni. Nella *FIG. 1* si può osservare l'attivazione della corteccia del cingolo, della corteccia prefrontale e del grigio periacquedottale sinistro. L'elaborazione dell'aspettativa è associata al 90% ad aree corticali del nostro cervello. Gli effetti placebo e gli effetti nocebo coinvolgono numerose aree cerebrali e principalmente con attivazione opposta: l'analgesia da placebo riguarda un aumento dell'attività delle regioni della corteccia prefrontale dorsolaterale, della corteccia cingolata anteriore rostrale, dell'ipotalamo, dell'amigdala e della sostanza grigia periacquedottale. Si associa inoltre ad una ridotta attività nelle aree di elaborazione del dolore come il talamo, l'insula e la corteccia somatosensoriale. Al contrario, le aspettative negative aumentano l'attivazione di regioni affettivo-cognitive come la corteccia cingolata anteriore caudale, l'insula e l'ippocampo. Le aspettative negative attivano diverse regioni cerebrali: principalmente sono coinvolte la corteccia del cingolo e la corteccia orbitofrontale. Le moderne tecniche di *neuroimaging* sono state significative per la comprensione della neurobiologia sottostante alle aspettative. Una recente meta-

analisi (Mercer Lindsay, Chen, Gilam, Mackey, & Scherrer, 2021) ha suggerito una forte concordanza tra l'effetto nocebo e l'attivazione della corteccia cingolata anteriore (o ACC). In questi risultati appena illustrati le procedure non hanno previsto la somministrazione di nessuna sostanza inerte: gli sperimentatori utilizzano principalmente stimoli psicosociali, come le suggestioni verbali. Il ricercatore comunicava al soggetto un dolore imminente in modo tale che si aspettasse uno stimolo dolorifico e poi avveniva la fase di stimolazione innocua (ad esempio un oggetto freddo a contatto con la pelle). Successivamente venivano rilevate le risposte del cervello tramite risonanza magnetica funzionale. Il dolore atteso alterava l'intensità del dolore percepito, attivando zone cerebrali implicate nella percezione del dolore, nonostante lo stimolo non fosse dolorifico. Gli sperimentatori hanno osservato che durante l'attesa dello stimolo 'nocivo' si attivavano particolarmente la corteccia del cingolo anteriore, l'insula, la corteccia orbitofrontale e la corteccia somatosensoriale. Gli studiosi attualmente parlano di ansia anticipatoria (Finniss et al., 2010), che anticipa il dolore e ne amplifica la percezione, anche a livello sintomatologico, di fronte ad una condizione patologica. L'aumento dell'ansia può contribuire agli effetti placebo: i partecipanti agli studi mostrano maggiori probabilità di dimostrare un effetto placebo quando si sentono ansiosi rispetto a quando non si sentono ansiosi. I volontari con un'elevata ansia dimostrano una risposta più elevata sia al placebo che agli interventi nocebo (Liu, 2022).

La letteratura sulle aspettative positive è molto più ampia e invece suggerisce una riduzione dell'attività di aree cerebrali coinvolte nella percezione dolorifica ('matrice del dolore'), quali la corteccia prefrontale dorsolaterale, la corteccia cingolata anteriore, la corteccia somatosensoriale, il talamo e l'insula. Inoltre la corteccia orbito frontale riveste un ruolo cruciale nelle risposte emotive

di anticipazione dei benefici e del dolore. Una ridotta attivazione neurale in queste aree risulta simile a quella osservata in seguito alla somministrazione di un farmaco antidolorifico⁵.

Numerosi studi condotti con l'utilizzo di tecniche di neuroimaging riscontrano un coinvolgimento primario delle aree prefrontali nelle risposte placebo, soprattutto la corteccia prefrontale dorsolaterale. Inoltre Krummenacher et al. (2010) hanno utilizzato la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) per inibire l'attività della corteccia prefrontale durante l'effetto placebo. Questi ricercatori hanno inattivato la corteccia prefrontale dorsolaterale destra e sinistra durante una procedura che induceva effetti placebo e hanno scoperto che questa procedura bloccava completamente le risposte placebo. Questo risultato accomuna diversi studi: Finniss et al. (2010), basandosi su diverse procedure, hanno confermato la partecipazione primaria della corteccia prefrontale nell'analgesia da placebo e nei processi di aspettativa. Quindi nel caso di un danno ai lobi prefrontali non vi sarà alcuna risposta placebo. Funzioni complesse, come l'aspettativa di un beneficio, dipendono in modo determinante dal funzionamento della corteccia prefrontale.

Analizzando questi dati è importante specificare che in tutti gli studi non sono state somministrate terapie cliniche simulate ai partecipanti. Questi processi sono attualmente oggetto di molte ricerche sperimentali in quanto i meccanismi neurali coinvolti nell'effetto placebo vanno compresi più approfonditamente.

⁵ Gli studi di Fabrizio Benedetti illustrati nel libro "La speranza è un farmaco" sottolineano questo concetto attraverso l'esperienza di Cornelia e di Sandra, pazienti oncologiche.

4. L'INFLUENZA DEL CONTESTO PSICOSOCIALE SUL PAZIENTE ONCOLOGICO

Il contesto psicosociale comprende tutto ciò che circonda il paziente in terapia e può essere definito come “il rituale dell’atto terapeutico”. Di Biasi et al. (2001) hanno studiato un elenco di situazioni appartenenti al contesto psicosociale che potrebbero influenzare l’efficacia di una terapia. Questi fattori spaziano dalle caratteristiche del singolo, all’importanza di una relazione medico-paziente rassicurante ed empatica, sino al fattore più significativo che è rivestito dalle aspettative. La sola presenza di un rituale terapeutico come un’interazione esaustiva con il personale sanitario trasmette l’informazione al cervello che è in corso un’analisi delle condizioni di salute.

Le risposte placebo possono avere effetti positivi in una varietà di condizioni di malattia, come i tumori. Gli studi condotti su pazienti affetti da cancro presenti in letteratura sono numerosi e riguardano principalmente i sintomi della malattia. Gli effetti placebo, infatti, non influenzano direttamente la progressione della neoplasia: le risposte placebo possono indurre una riduzione dei sintomi della patologia e delle terapie antitumorali, oltre ad aumentare l’efficacia di quest’ultime. Una varietà di sintomi conseguenti alle chemioterapie può subire sia risposte placebo che effetti nocebo, ad esempio: nausea, *fatigue*⁶, *distress*⁷.

Molte persone che convivono con una diagnosi di cancro riportano insufficiente sostegno psicosociale e insoddisfazione. I fattori che possono condizionare i bisogni psicosociali individuali sono vari e Page (2008) ne ha individuati quattro principali: ansia dovuta alla malattia, la disponibilità economica, il supporto psicosociale e la pressione lavorativa. Le variabili di natura psicologica sono

⁶ Forma di stanchezza persistente nei pazienti oncologici (De La Cruz, 2010).

⁷ Il National Comprehensive Cancer Network (NCCN) definisce il *distress* nei pazienti oncologici come “un’esperienza emozionale spiacevole, multifattoriale, psicologica e/o sociale, che può interferire negativamente con la capacità di affrontare il cancro, i suoi sintomi fisici, e il suo trattamento”.

numerose e si differenziano tra un individuo e l'altro. Queste possono influire sull'attività delle cellule tumorali. La sensazione di non ricevere adeguato supporto emotivo e sociale è una delle cause maggioritarie di stress nei pazienti oncologici. Le più recenti metanalisi evidenziano una relazione significativa tra un contesto psicosociale adeguato e l'incidenza del cancro. Il *distress* psicologico sperimentato in questa condizione di malattia può promuovere la genesi del tumore, la sua progressione e metastasi, ma soprattutto “compromettere l'efficacia delle terapie antitumorali” (Wu, 2022). In questo quadro i fattori contestuali psicosociali acquisiscono grande rilievo per il benessere psicofisico del paziente e in questo capitolo verranno illustrati da un punto di vista psicobiologico. “Ciò che rende significativo un intervento clinico, e quindi crea la convinzione della sua efficacia, è senza dubbio il contesto psicosociale circostante. Senza questo contesto generale, il placebo non è nulla” sostiene Tao Liu (2022).

4.1 L'influenza del contesto sull'attività delle cellule NK

La citotossicità delle cellule è l'abilità di uccidere altre cellule ed è un importante meccanismo d'azione del nostro sistema immunitario in grado di combattere le infezioni virali e il cancro. Le cellule NK (cellule *natural killer*) e i linfociti T sono tra i principali fattori di questo sistema. Le cellule natural killer sono globuli bianchi (linfociti) coinvolte nell'eliminazione naturale, ossia non implicata ad antigeni, di cellule infettate da virus e di cellule tumorali grazie alla produzione di citochine⁸. Svolgono svariate funzioni importanti per il sistema immunitario, come l'attività tumoricida, anche se il meccanismo con cui le cellule *natural killer* discriminano tra cellule normali e anormali è ancora in fase di studio.

⁸ Piccole molecole di natura proteica che hanno la capacità di legarsi a specifici recettori posti sulla membrana e sono deputate a fornire istruzioni precise alle cellule.

Lo stress psicologico può essere una fonte di riduzione dell'attività delle cellule *nk*. Secondo gli studi dell'esperta Ursula Stockhorst (2000) esiste un collegamento tra il supporto sociale sperimentato da un paziente oncologico e l'attività di queste cellule. Lo studio evidenzia bassi livelli di citotossicità delle cellule *nk* in individui che riportano basso supporto sociale, in particolare poche relazioni interpersonali stabili e supportive. Inoltre questo parametro correla anche con la crescita della metastasi nei tumori. La solitudine aumenta la metastasi del cancro al seno e risulta accorciare la sopravvivenza dei pazienti. Bassi livelli di supporto psicosociale correlano con la crescita dei tumori pancreatici e dei tumori ovarici, poiché risultano livelli inferiori di citotossicità delle cellule NK. Tuttavia questi studi presentano dei limiti significativi nelle procedure. I risultati si riferiscono all'impatto delle risposte placebo, ma gli autori non hanno quantificato e trattato pienamente l'impatto delle aspettative. Diversi fattori possono condurre a questi esiti, quindi non è chiaro se possano riferirsi propriamente a risposte placebo e ad effetti delle aspettative.

Uno studio del 1991 prende in considerazione pazienti affetti da tumore al seno dopo l'operazione di rimozione (Burton, Parker, & Wollner, 1991). La ricerca evidenzia una relazione tra bassi livelli di supporto sociale da parte del team di medici e la compromissione del funzionamento delle cellule NK. Durante questa ricerca, l'interazione medico-paziente era volutamente quasi nulla, poco presente, e non rassicurante: è emerso che la percezione da parte del paziente di ricevere un considerevole supporto sociale correla significativamente con un'efficace attività delle cellule NK. Nonostante la significatività nei risultati, le evidenze presentano gli stessi limiti dello studio sopracitato.

4.2 Meccanismi di condizionamento: la nausea anticipatoria nel paziente oncologico

"Devi andare in una clinica ed essere esaminato da professionisti medici in camice bianco. Ricevere pillole e sottoporsi a rituali clinici. Tutto questo può avere un profondo impatto su come il corpo percepisce i sintomi perché senti che stai ricevendo attenzione e cura" (T. J. Kaptchuk, 2000)

Il contesto psicosociale è rappresentato da diversi stimoli in grado di condizionare le nostre aspettative. Uno dei meccanismi psicologici connessi al processo di aspettativa è il condizionamento: il soggetto impara ad associare determinati stimoli ad aspettative di miglioramento o peggioramento. Molte risposte placebo dipendono da meccanismi di apprendimento associativo (Bovbjerg, 2018). Il placebo è lo stimolo apparentemente neutro.

Le pastiglie, le persone in camice, le siringhe e l'utilizzo di dispositivi medici sono in grado di innescare un beneficio clinico: quando una persona ha percepito benessere in seguito ad un rituale terapeutico, tenderà ad associare uno stimolo ad un miglioramento della sua condizione anche in futuro. L'esperienza precedente è uno dei mezzi migliori con cui un trattamento clinico può creare significati e convinzioni. "Gli effetti placebo sono stati quindi attribuiti a un fenomeno di apprendimento" (Benedetti et al., 2011; Liu, 2022).

Un meccanismo analogo può avvenire in situazioni di risposta nocebo, in seguito ad aspettative negative indotte dal processo di apprendimento associativo. Gli studi mostrano che questo meccanismo esercita effetti sulla percezione del dolore, quindi può indurre analgesia da placebo. Il processo di condizionamento è uno dei possibili sistemi psicobiologici sottostanti agli effetti placebo e nocebo in quanto i pazienti possono apprendere determinate risposte di significato.

L'ambiente ospedaliero è un esempio di stimolo neutro in grado di innescare meccanismi di condizionamento. Gli stimoli presenti nel contesto ospedaliero può indurre effetti nocebo, quali nausea e vomito anticipatorie. Lo studio di U. Stockhorst e collaboratori (2000) ha analizzato l'attività delle cellule NK nei pazienti oncologici in seguito alla stimolazione neutra (la presenza dell'ambiente

ospedaliero). Lo stimolo è diventato una risposta appresa negativa. I risultati indicano livelli molto più alti di attività delle cellule *nk*, espressa in citolisi (%) nel giorno 0: a casa, prima di iniziare le terapie. I livelli di attività delle *natural killer* si riducono notevolmente nel giorno 1: visita in ospedale, antecedente all'inizio delle terapie. Lo stimolo neutro sembra diventare uno stimolo dolorifico, fonte di stress psicologico: ha compromesso l'attività delle cellule *nk*. i pazienti in questione sperimentano ansia antecedente all'inizio delle cure imminenti e questa rappresenta una risposta nocebo, legata al contesto psicosociale.

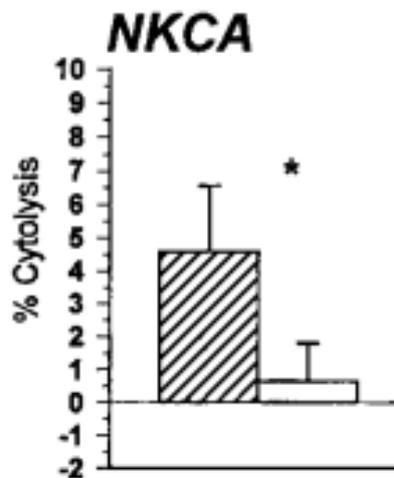


FIG 2. Attività delle cellule *NK*, espressa in citolisi, a casa e in ospedale (Stockhorst, et al., 2000).

Studi successivi hanno analizzato i sintomi anticipatori alle sedute chemioterapiche. Secondo lo studio di De la Cruz (2010), il 38% dei pazienti oncologici sperimenta nausea e insonnia ancor prima di iniziare le terapie chemioterapiche. Nonostante non risultino disturbi fisici tali da provocare la nausea antecedente alle terapie, il paziente sperimenta sintomi anticipatori come aspettativa di ciò che accadrà. Questo potrebbe essere un chiaro esempio di come il contesto psicosociale, e quindi le aspettative e gli stimoli condizionati, possano provocare effetti nocebo che si riversano nel paziente anche in termini di aggravamento dei sintomi (De la Cruz et al., 2010). Studi più recenti hanno confermato l'esistenza di nausea e vomito anticipatorie alle sedute chemioterapiche, in quanto non risultavano correlare con disturbi psicofisiologici (Benedetti, 2015).

Queste ricerche presentano comunque dei limiti. Sia nella vita quotidiana, sia nella pratica clinica di routine sono presenti diverse risposte nocebo provocate dagli stimoli psicosociali che circondano i pazienti. Tuttavia gli studi sugli effetti nocebo non possono essere manipolati dagli sperimentatori per evidenti problemi etici, infatti non vengono analizzati in condizioni strettamente controllate. Diagnosi negative o incerte possono portare ad un'amplificazione dei sintomi dolorifici a causa di molti fattori. Gli studi si basano principalmente su auto descrizioni dei pazienti e questa procedura va in contro ad ostacoli non trascurabili. Nonostante i limiti etici e metodologici, numerosi effetti placebo e nocebo si esplicano nei meccanismi di condizionamento. Il contesto psicosociale può suscitare risposte apprese.

4.3 Il supporto psicosociale e l'efficacia delle terapie antitumorali

Il 30% dei pazienti oncologici riferisce di sperimentare la mancanza di un adeguato supporto psicosociale. Percepire solitudine nella condizione di malattia risulta il secondo motivo più frequente di ansia nelle persone affette da cancro, dopo la paura della morte (Llavero-Valero, 2016). La mancanza di supporto sociale può compromettere l'efficacia degli agenti citotossici, quindi di cellule NK e linfociti T, inibendo così l'apoptosi⁹ delle cellule tumorali indotta dalla chemioterapia, come già anticipato. La percezione di solitudine può indebolire gli effetti della chemioterapia modulando la risposta indotta. Secondo i numerosi esperimenti sull'influenza del contesto psicosociale nei pazienti chemioterapici questo può diminuire l'effetto terapeutico del cisplatino, un farmaco antitumorale prescritto alle donne affette da tumore all'ovaio. Gli autori hanno stimato che il 4-26% dei pazienti assegnati casualmente ad esperimenti di manipolazione del contesto psicosociale che circonda il paziente riferiscono miglioramenti significativi nei sintomi chemioterapici (quasi del 50%

⁹ Morte cellulare geneticamente programmata che si verifica diffusamente durante lo sviluppo embrionale e che nell'organismo adulto permette di mantenere sotto controllo il numero delle cellule in tessuti, organi ed apparati.

in termini di intensità). La manipolazione delle condizioni cliniche consisteva nella presenza di uno psicologo una volta a settimana, la possibilità di accompagnamento alle terapie antitumorali in ogni seduta, e un'interazione costantemente empatica e presente per ogni difficoltà da parte del personale sanitario (medico, operatori sanitari, psicologi e infermieri). L'ipotesi di partenza degli studiosi e la manipolazione coinvolgevano nuovamente il ruolo delle aspettative positive indotte nel paziente (Chvetzoff et al., 2003).

Inoltre gli autori hanno studiato successivamente la correlazione tra un mancato supporto psicosociale al paziente oncologico e l'efficacia delle radioterapie. Hanno osservato che un contesto psicosociale non supportivo induce la resistenza dell'organismo annullando l'11-17% dell'immunità antitumorale indotta dalle radiazioni.

Al contrario, la sensazione di ricevere un adeguato supporto psicosociale contribuisce all'efficacia delle terapie antitumorali: migliora la risposta al fluorouracile¹⁰ e alla gemcitabina¹¹ (Benedetti, 2015).

La recente letteratura ha riportato numerose prove del fatto che la mancanza di un adeguato supporto sociale da parte del *team* di medici e del contesto psicosociale che circonda il paziente possano influire sulla sua prognosi (Bauereiß, 2018). Le relazioni più vicine al paziente ricoprono un ruolo fondamentale in termini di supporto psicosociale per il paziente. Non è da dimenticare però che le variabili psicosociali hanno un peso sull'andamento della malattia di livello molto diversificato da un paziente ad un altro. Inoltre gli studi presentati riportano risultati lineari, ma le ricerche sugli effetti placebo e nocebo in oncologia presentano anche numerose evidenze contraddittorie tra loro. Gli esperti Shu-Ching Chen et al., ad esempio, hanno concluso che il contesto psicosociale incide significativamente nei benefici sintomatici dei pazienti oncologici solo in una minoranza non

¹⁰ Agente chemioterapico antitumorale che trova impiego principalmente nel trattamento dei tumori al colon, al retto, al seno, allo stomaco e al pancreas.

¹¹ Agente antineoplastico impiegato per i tumori della vescica e del pancreas.

significativa dei pazienti. Inoltre negli esperimenti condotti influiscono una molteplicità di fattori legati alla situazione economica, culturale e personale (tra cui il genere dei partecipanti), tali da non permettere di isolare efficacemente le variabili contestuali di natura psicosociale.

Al contrario di quanto appena illustrato, F. G. Miller e T. J. Kaptchuk (2015) sostengono che sarebbe appropriato utilizzare il concetto di “cura basata sul contesto” per mettere in rilievo quanto detto finora sull’influenza del contesto psicosociale, e quindi dei rituali terapeutici, che circondano i pazienti. La rilevanza del contesto psicosociale può determinare importanti risposte placebo e nocebo non trascurabili. Nonostante questo, alcune concettualizzazioni utilizzate per definire gli effetti placebo implicano problematiche etiche e farmaco-economiche¹² per nulla trascurabili (Benedetti, 2013; Benedetti, 2015).

¹² Vd: Analisi della letteratura.

5. L'INTERAZIONE MEDICO-PAZIENTE

“Quando curi una malattia puoi vincere o perdere; quando ti prendi cura di una persona vinci sempre!” H. D. P. Adams

Il rituale terapeutico comprende diversi fattori, ma il personale sanitario riveste un ruolo decisivo perché può trasmettere al paziente moltissimi stimoli tali da indurre determinate aspettative. Gli atteggiamenti e le parole utilizzate da coloro che si prendono cura dei pazienti influiscono sugli *outcome*. La relazione medico-paziente può massimizzare gli effetti specifici di un rituale terapeutico. Questa interazione tra curante e persona assistita ha grande valore nell'instaurarsi di un effetto placebo e può diventare benefica se il paziente riconosce il curante come qualcuno capace di ridurre o risolvere il suo malessere. Questo meccanismo innesca sentimenti di fiducia, aspettative di guarigione, e nel curante innesca maggiore empatia. L'incontro di questi elementi facilita la partecipazione attiva della persona al suo processo di cura (Benedetti, 2015). Il supporto del medico curante può avere forte impatto sul significato soggettivo dato dal paziente all'evento di malattia. Come già illustrato nel capitolo “Il ruolo delle aspettative”, le risorse psicologiche disponibili al paziente per far fronte all'evento stesso sono decisive. Ricevere sostegno da parte di figure di riferimento rappresenta una variabile significativa per lo sviluppo delle difese necessarie per l'organismo. Di Biasi et al. hanno analizzato 25 trial clinici randomizzati in cui era stato manipolato il contesto psicosociale, ossia la modalità di interazione dei medici in una visita, con lo scopo di indurre determinate aspettative al paziente riguardo all'esito della terapia. È emerso un esito interessante. I medici che avevano utilizzato una modalità di interazione rassicurante ed amichevole (domande volte a distrarre dalla situazione; toni rassicuranti; espressione del volto sorridente, frasi di speranza) risultavano infondere delle aspettative tali da rendere le terapie più efficaci rispetto ai risultati ottenuti dai dottori che avevano adottato atteggiamenti formali e distaccati, privi di forme di

rassicurazione e speranza (Benedetti, 2015). I pazienti del secondo gruppo non riportavano alcun miglioramento psicofisico. Partiamo quindi da questo spunto di riflessione.

5.1 Le quattro fasi dell'interazione

Le risposte placebo dipendono dalla relazione medico-paziente. Questa interazione rappresenta l'elemento chiave del contesto psicosociale. L'esperto F. Benedetti ha descritto la relazione medico-paziente come un sistema omeostatico che è suddiviso in quattro stadi:

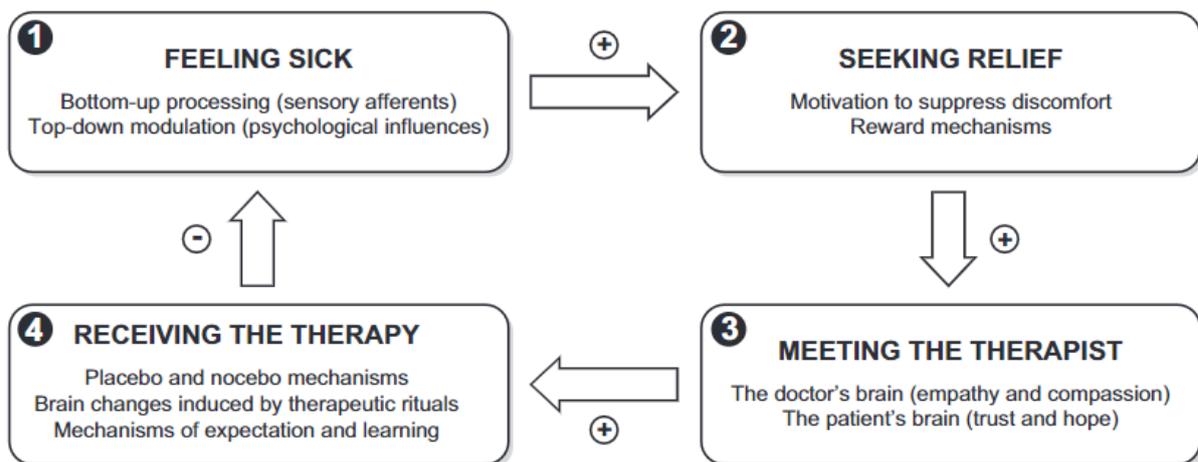


FIG 3. Le 4 fasi della relazione medico-curante (Benedetti et al., 2013).

1. Sentirsi malati: la prima fase riguarda la percezione di un sintomo, come il dolore, che si manifesta nel sistema nervoso centrale e periferico. La percezione del sintomo è un'esperienza unica per ogni paziente.
2. Cercare sollievo: bisogno cruciale che spinge il paziente a cercare un esperto. L'atto stesso alla ricerca di un curante può attivare i meccanismi della ricompensa (Benedetti, 2013).
3. Incontro con il terapeuta: interazione fondamentale in cui il medico rappresenta il mezzo con cui eliminare il disagio psicofisico percepito.

4. Il paziente riceve la terapia: l'atto finale dell'interazione. Il semplice rituale terapeutico può generare risposte placebo, benefici che possono essere similmente efficaci alle risposte ottenute da trattamenti medici e alleviare dai sintomi.

Le quattro fasi illustrate nella *FIG 3* rappresentano il contesto nel quale si inserisce la risposta di significato, quindi l'effetto placebo (Benedetti, 2013, 2015). All'interno di questo sistema la variabile scatenante riguarda la prima fase, il "sentirsi malati", lo stato di malessere. Questo sistema è sempre attivo, indipendentemente dalle terapie che vengono somministrate all'individuo. Anche se una terapia è totalmente inefficace, l'aspettativa di beneficio del paziente, la risposta placebo, può essere sufficiente a inibire il disagio (Benedetti, 2013).

La variabile in questione può essere tenuta sotto controllo da un sistema motivazionale messo in atto dal personale sanitario con lo scopo di dare sollievo psicofisico al paziente, inducendo risposte placebo. L'incontro con il medico coinvolge numerosi meccanismi nel cervello del paziente che sono responsabili delle aspettative suscitate nella persona. Ogni elemento della ricerca di sollievo è associato alla figura del medico che può suscitare determinate aspettative attraverso i comportamenti che mette in atto. Come precedentemente accennato, l'interazione fra curante e paziente diventa benefica dal momento in cui il paziente riconosce il medico come un esperto che è capace di ridurre o risolvere il suo malessere. In questo sistema si creano nel paziente sentimenti di fiducia, di aspettativa, di guarigione. L'esperimento di Kaptchuk e Miller (2018) è un esempio di quanto detto finora. Gli studiosi hanno cercato di capire se è possibile scomporre gli effetti placebo in tre componenti: valutazione e osservazione, rituale terapeutico e relazione medico-paziente. Gli autori hanno studiato un gruppo di pazienti oncologici e hanno stimato l'entità delle tre componenti. I pazienti sono stati sottoposti ad una delle seguenti condizioni: inserimento in lista d'attesa, solo agopuntura placebo, oppure agopuntura placebo associata a una relazione medico-paziente in cui venivano enfatizzati attenzione, confidenza e calore umano. Dopo tre settimane questi erano i

risultati: nella prima condizione il 28% dei pazienti in lista d'attesa riportava un'adeguata riduzione della sofferenza; anche il 44% di quelli del gruppo trattato con agopuntura placebo e il 62% di coloro appartenenti al gruppo con agopuntura placebo e relazione medico-paziente potenziata provava sollievo. I risultati erano simili anche dopo sei settimane dal rituale terapeutico.

Da un punto di vista neuropsicologico, prendersi cura del paziente in maniera professionale ed empatica può influenzare i circuiti neuronali e l'attività cerebrale, predisponendo l'individuo ad una riduzione della gravità dei sintomi. I fattori psicosociali modulano le risposte placebo in quanto possiedono il potenziale per condizionare la tolleranza o intolleranza alle cure mediche, o ai farmaci. La relazione medico-paziente è una componente determinante delle risposte placebo dei pazienti.

5.2 Attivazioni cerebrali nel paziente

L'incontro tra il paziente e il medico è un'interazione sociale complessa che coinvolge moltissimi fattori, come la fiducia e la speranza da parte del paziente. Risulta molto difficile studiare le basi neurali di questi processi in quanto coinvolgono innumerevoli circuiti cerebrali. Inoltre esiste un'influenza reciproca tra i diversi elementi che rientrano in questo meccanismo, quindi risulta molto complicato isolare le variabili e quantificare l'impatto di ciascuna di esse.

La fiducia verso il proprio medico può rivelarsi fondamentale per una migliore aderenza alle terapie previste per la persona e quindi per ottenere degli effetti benefici sullo stato di salute di un paziente (Benedetti, 2015). Infatti la fiducia si riferisce ad un insieme di attese riguardo ad una situazione. Esistono numerosi test progettati per analizzare il livello di fiducia del paziente verso il proprio medico.

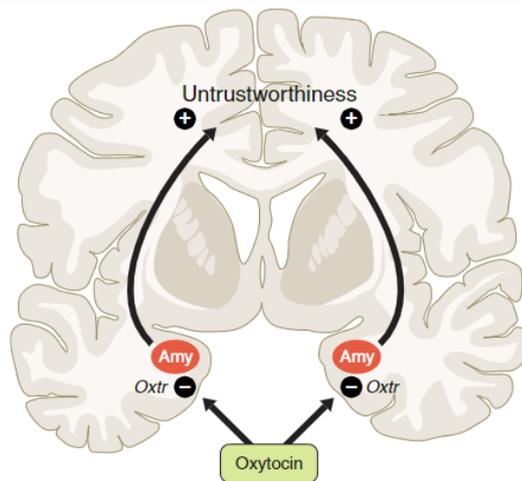


FIG 4. *L'ossitocina aumenta la fiducia legandosi ai recettori (Oxtr) sull' amigdala e inibendone l'attività (Benedetti, 2013).*

La fiducia è un atteggiamento modulato dall'ossitocina. Questo ormone agisce tramite i recettori localizzati nell'amigdala, riducendone l'attività. In questo modo aumenta la fiducia percepita. L'amigdala è infatti coinvolta nella percezione di inaffidabilità. L'attivazione dell'amigdala è più alta di fronte a giudizi di inaffidabilità, e questo dipende dall'attività dell'ossitocina. Questo ormone si lega ai propri recettori *Oxtr* sull'amigdala e modula la sua attivazione: quando un paziente ritiene affidabile il suo medico l'ossitocina inibisce l'attività dell'amigdala, agendo tramite i recettori. Questo sistema è il principale circuito neuronale coinvolto nella fiducia. Quindi se un paziente che cerca sollievo non ha fiducia nei terapeuti e nelle terapie l'interazione medico-paziente perde il suo significato. Non è da dimenticare che la fiducia è legata all'ammirazione, che può svolgere un ruolo scatenante affinché un paziente si fidi del personale sanitario. L'ammirazione è un fattore relazione essenziale nell'interazione medico-paziente, sia verso la moralità del medico, ma anche in termini di abilità e competenza. Lo stato affettivo di ammirazione coinvolge l'attivazione delle corteccie posteromediali.

“Insomma disponiamo di una complessa farmacia interna, pronta a entrare in azione in quelle circostanze in cui avviene una relazione di fiducia fra individuo e individuo”, sostiene Benedetti.

I fattori relazionali sono rappresentati da tutti quegli elementi che caratterizzano la relazione persona assistita-medico, ad esempio le informazioni verbali che il professionista fornisce, lo stile di comunicazione utilizzato e il linguaggio del corpo. L'utilizzo di parole appropriate può modificare il risultato terapeutico: la comunicazione verbale può produrre risposte placebo significative. Gli studi di Price, Finniss e Benedetti (2008; 2011; 2013) evidenziano che specifiche parole determinano la qualità e l'efficacia della relazione, quindi l'assenza di comunicazione medico-paziente può ridurre l'efficacia di una terapia. Una terapia va spiegata al paziente potenziando le aspettative di beneficio con parole adeguate, non trascurando le speranze di successo terapeutico. Se manca questo, la terapia può ottenere un'efficacia ridotta. Gli studi su Sandra (de *"la speranza è un farmaco"*, F. Benedetti) sull'importanza di scegliere parole appropriate suggeriscono che la diagnosi deve contenere per legge la verità del caso, ma bisogna lasciare ampio spazio alle aspettative positive, ove è possibile. Le parole vengono codificate con una sensibilità amplificata nel momento in cui il ruolo è quello di paziente.

Oltre a fattori complessi, quali la fiducia, la speranza e 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. Una recente indagine ha identificato i differenti tipi di bisogni relazionali dei pazienti, evidenziando come determinate argomentazioni da parte del medico siano in grado di soddisfare direttamente i bisogni dei pazienti. I comportamenti relazionali di massima efficacia per rassicurare, o comunque rendere consapevole un paziente della validità delle terapie sono quelli improntati alla razionalità, capaci quindi di evidenziarne vantaggi e svantaggi. Fornire consistenti e preziose informazioni ed utilizzare parole di vicinanza con il paziente modula l'attività del sistema di ricompensa, in particolare del nucleo accumbens e della corteccia prefrontale ventromediale (Frisaldi et al., 2014). Invece instaurare una relazione di fiducia con il proprio medico attiva i neurotrasmettitori della giunzione temporo parietale, dell'insula e nella corteccia prefrontale ventrolaterale (Benedetti, 2011).

L'aspettativa di beneficio da parte del paziente può essere indotta dal linguaggio verbale e non verbale del medico e può essere sufficiente ad inibire parte del disagio provato. Un trattamento placebo come le suggestioni verbali può generare un cambiamento nella percezione del dolore. Questo processo coinvolge la corteccia orbito frontale e la corteccia prefrontale, oltre alla riduzione dell'attività del talamo, influenzando l'elaborazione emotiva di una situazione. Una relazione medico-paziente supportiva è una componente significativa dell'effetto placebo, e può migliorare le aspettative dei pazienti nei confronti delle terapie: in molti studi clinici randomizzati in singolo cieco risulta efficace nel migliorare la sintomatologia delle terapie antitumorali. Infatti è emerso che le aspettative dei medici su una situazione clinica si trasmettono frequentemente ai pazienti stessi, influenzando in questo modo i risultati clinici (Howe, 2017).

La comunicazione non verbale è un altro dei fattori cruciali nell'instaurarsi della relazione medico-paziente. Il contatto visivo riveste un ruolo primario poiché le persone estrapolano significati attraverso gli stimoli visivi. Lo sguardo stabilisce una connessione tra le persone, e le informazioni che si possono trarre dalle espressioni e gestualità altrui modulano le aspettative. Molte regioni del cervello sono coinvolte nel riconoscimento e nell'elaborazione di microespressioni facciali. Le zone cerebrali coinvolte in questo processo sono: il giro fusiforme¹³, il lobo temporale destro, la corteccia orbitofrontale e la corteccia prefrontale (Benedetti, 2011). Il giro fusiforme riveste un ruolo primario: si attiva nell'elaborazione delle espressioni facciali.

In generale la comunicazione non verbale come le gestualità del medico rappresenta una fonte eccellente d'informazioni sulle intenzioni sociali per i pazienti: intenzioni capaci di suggerire significati importanti. Esistono anche degli studi che evidenziano risultati diversi da quelli illustrati finora. Alcuni pazienti preferiscono un distacco totale con il proprio medico, conversazioni minime

¹³ Zona del lobo temporale specializzata nella percezione delle microespressioni e dei volti.

e caratterizzate esclusivamente da scambi essenziali. Inoltre emerge un limite primario nella realizzazione degli studi sull'interazione medico paziente. Le risposte nocebo sono studiate in minima parte per implicazioni etiche inevitabili (Posocco, 2013). Indurre un effetto nocebo significa scatenare reali peggioramenti psicofisici in un paziente.

6. ANALISI DELLA LETTERATURA

Gli studi più recenti sull'effetto placebo riguardano il contesto psicosociale intorno al paziente e alla terapia. I fattori contestuali rappresentano il rituale terapeutico e possono modificare i processi neuropsicologici del cervello del paziente e indurre specifiche risposte psicofisiologiche. Infatti gli effetti placebo e nocebo sono generati dalle aspettative e dalle credenze che il paziente sviluppa durante una terapia e queste agiscono attraverso l'attivazione di diverse aree cerebrali, in particolare il sistema della ricompensa e specifiche aree corticali. Diversi fattori influenzano le aspettative, come le interazioni verbali con i terapeuti e gli altri pazienti, le emozioni provate relative ad un esito e le precedenti esperienze di terapia. Anche i meccanismi di condizionamento possono generare risposte placebo e nocebo: l'ansia anticipatoria dovuta a un dolore imminente può trasformare uno stimolo neutro in uno stimolo dolorifico (Sütterlin, 2015) e l'esperienza riportata da alcuni pazienti oncologici ne è un esempio.

In questo quadro molti fenomeni sono erroneamente scambiati per effetti placebo (Benedetti 2011, 2015, 2018). La risposta placebo non è: la remissione spontanea di una malattia, il decorso naturale e altalenante di un sintomo, l'assecondare un medico, l'effetto di un trattamento medico combinato, e non è la guarigione da una malattia. Nei *trial* clinici è molto difficile distinguere l'effetto placebo puro, perché si rilevano altri effetti o avvenimenti concomitanti come, ad esempio, le remissioni spontanee. Un miglioramento o un peggioramento può essere innescato da una varietà di fattori. Tuttavia è importante specificare che qualunque terapia, che contenga o meno un principio attivo, può provocare un effetto placebo, ma questo non riguarda sistemi medici alternativi come l'omeopatia o la chiropratica (Moerman, 2002). Ogni componente del contesto psico-sociale che circonda un paziente, dal personale sanitario, all'ambiente ospedaliero, può influenzare la sua salute psicofisica.

Un atteggiamento positivo verso il paziente può avere un impatto considerevole, anche in situazioni di alta gravità, come nel caso dei pazienti oncologici. Attenzioni rivolte al benessere psicologico dei

pazienti malati di cancro può predisporli alla riduzione della gravità dei sintomi. Nonostante la rilevanza delle cure psicosociali, non esistono evidenze significative sulla correlazione tra gli effetti placebo e la regressione delle malattie, quali i tumori. In termini di sintomatologia invece le evidenze dimostrano che i sintomi più frequenti del cancro e delle terapie conseguenti, quali *fatigue*, nausea e vomito, sono influenzati in modo significativo dai rituali terapeutici. Tuttavia negli studi volti ad analizzare l'impatto del contesto psicosociale subentra anche l'impatto psicologico derivante da una diagnosi di neoplasia: è sufficiente sentire la parola "cancro" per indurre attese tragiche. Inoltre i meccanismi neurali attivati dall'effetto placebo sono influenzati dalle condizioni cliniche generali del paziente, da variabili individuali e dalle caratteristiche dell'intervento terapeutico, quindi rimane tutt'oggi difficile quantificare la risposta placebo.

Gli studi di *neuroimaging* hanno esplorato le regioni cerebrali coinvolte nell'analgia da placebo e nell'iperalgia da nocebo. È stato osservato come l'analgia da placebo sia collegata a una riduzione di attività nelle aree cerebrali coinvolte nella percezione dolorifica, facenti parte della cosiddetta "matrice del dolore". Sono coinvolti il talamo, l'insula, la parte rostrale della corteccia cingolata anteriore (o *rACC*), la corteccia prefrontale dorsolaterale (*DLPFC*), la corteccia somatosensoriale primaria. Al contrario, l'iperalgia da nocebo sembra essere collegata a un aumento dell'attività nelle stesse aree della matrice del dolore, come la corteccia orbitofrontale e l'ippocampo (Frisaldi et al., 2014).

Inoltre è utile considerare anche l'impatto neuropsicologico derivante dall'interazione medico-paziente. Le quattro fasi descritte da F. Benedetti rappresentano nella loro globalità il contesto nel quale si inserisce l'effetto placebo, in termini più generali, di interazione con il personale sanitario. Tutti gli operatori sanitari che circondano un paziente sono influenti nel suo contesto.

Gli studi sulle risposte placebo sono sempre più numerosi, ma gli effetti placebo presentano, come illustrato, ampie variabilità individuali e l'applicazione nella ricerca deve considerare queste

differenze. Queste variabili possono riguardare fattori demografici, psicosociali e biologici, come il sesso, la cultura e l'età. Le culture occidentali ed il genere femminile risultano sperimentare effetti placebo maggiori. I pazienti più suscettibili ai rituali terapeutici e alle suggestioni verbali vengono identificati tramite un'analisi delle aspettative pre-trattamento. Recenti evidenze riportano differenze tra gli individui dovute a fattori genetici: segnali differenti dei neurotrasmettitori possono modulare l'entità degli effetti placebo provati, aprendo una nuovissima area di ricerca che alcuni autori hanno chiamato *placeboma* (Liu, 2022).

L'effetto placebo è quindi l'effetto di un contesto (Benedetti, 2022) e come appena visto non è associato solo ad esiti positivi, ma anche ad esiti negativi: i rituali terapeutici agiscono sempre sul cervello delle persone.

“La componente psicologica è importante in qualsiasi atto medico, terapia, e in ogni procedura eseguita in ambito sanitario.” Fabrizio Benedetti

CONCLUSIONI

“Studiare l’effetto placebo oggi significa studiare il contesto psicologico e sociale intorno al paziente e alla terapia, e come tale contesto produca effetti benefici.” F. Benedetti

L’analisi della letteratura appena affrontata ha come obiettivo studiare le evidenze disponibili sull’effetto placebo come effetto del contesto psicosociale. L’evidenza scientifica porta in luce l’importanza del prendersi cura di un paziente: riconoscere che lo stato psicologico può influenzare la situazione fisiopatologica di una persona significa porre la cura del paziente al centro dell’assistenza medica. Il vantaggio nell’affrontare l’effetto del contesto psicosociale da un punto di vista neuropsicologico risiede nella visione diretta che offre a psicologi, medici e operatori sanitari di quanto i propri atteggiamenti siano in grado di modulare i meccanismi neurologici dei pazienti. Questo può stimolare la messa in atto di comportamenti efficaci ed empatici: comprendere determinati processi può portare ad una migliore pratica clinica, caratterizzata da maggiore consapevolezza e comunicazione. L’acquisizione e il potenziamento di capacità di interazione e comunicazione con il paziente possono rivelarsi cruciali: un’interazione cordiale e gentile non è solo auspicabile, ma può contribuire ad ottenere effetti benefici sulla salute e sulla risposta ad una terapia.

Il contesto che circonda il paziente è tanto importante quanto la terapia farmacologica e per questo è importante prendere coscienza che lo studio dell’effetto placebo rappresenta lo studio del contesto psicosociale che circonda un trattamento. Gli stimoli psicosociali possono risultare sia positivi che negativi e agiscono sul cervello di chi viene assistito innescando risposte placebo o nocebo. Questo meccanismo può contribuire al miglioramento o al peggioramento del decorso di una malattia oppure alla risposta ad un trattamento. Dunque limitare lo studio dell’effetto placebo alle sole procedure di somministrazione di una sostanza inerte è riduttivo e non risulta né utile né vantaggioso, come evidenziato.

In questo quadro le aspettative rivestono un'importanza primaria. 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 (Benedetti, 2015). Le recenti scoperte mettono in luce il ruolo della relazione medico-paziente nella modulazione delle attese di un individuo. Specifici pattern di atteggiamento possono essere terapeutici, eppure se un paziente che cerca sollievo non ha fiducia nei terapeuti e nelle terapie l'interazione medico-paziente perde la sua potenziale efficacia. Quindi 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. 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 l'interazione con il personale sanitario può contribuire al benessere delle persone in cura.

Indurre aspettative positive può portare ad una riduzione delle dosi farmacologiche necessarie ad un paziente, come accennato in precedenza. Le parole rivolte al paziente, la sua fiducia, le sue speranze, le sue aspettative di guarigione sono tutte essenziali, tuttavia non possono sostituire i farmaci. Dunque risulta necessario adottare le scoperte più attuali al meglio, poiché il potenziamento del contesto potrebbe implicare ricadute farmaco-economiche. Le nuove conoscenze trattate in questo elaborato insegnano che il contesto che circonda un paziente è tanto importante quanto una terapia farmacologica, ma che l'uno non esclude l'altro. L'associazione tra farmaci essenziali e un contesto psicosociale adeguato incarna un'accoppiata che può fare la differenza per raggiungere il benessere potenziale massimo di ciascun paziente.

L'utilizzo di un approccio psicosociale negli effetti placebo e nocebo potrebbe essere a basso costo e facile da realizzare, ma le risposte psicofisiche sono difficili da prevedere in quanto uniche tra un

individuo e l'altro. Gli effetti modulatori e l'impatto dei fattori di contesto possono variare in modo considerevole tra i pazienti. Le implicazioni etiche rimangono molteplici, proprio a partire dal fatto che l'effetto placebo non risiede nel farmaco, ma nella procedura stessa, il rituale terapeutico, e, a sua volta, nel cervello del paziente.

Al giorno d'oggi sfortunatamente non conosciamo ancora con esattezza in quali condizioni alcuni meccanismi si manifestino, ma l'esperto F. Benedetti (2015) offre un interessante spunto di riflessione: "chiediamoci cosa accadrebbe se il medico venisse sostituito da una macchina".

BIBLIOGRAFIA

Bauereiß, N., Obermaier, S., Oezuenal, S. E., & Baumeister, H. (2018). Effects of existential interventions on spiritual, psychological, and physical well-being in adult patients with cancer: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psycho-oncology*, 2531-2545.

Benedetti, F. (2011). *The patient's brain: the neuroscience behind the doctor-patient relationship*. Oxford University Press.

Benedetti, F. (2013). Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship. *Physiological reviews*, 1207-1246.

Benedetti, F. (2015). Effetti placebo e nocebo. *Dalla fisiologia alla clinica*.

Benedetti, F. (2018). *La speranza è un farmaco*. Edizioni Mondadori.

Berke, J. D. (2018). What does dopamine mean?. *Nature neuroscience*, 787-793.

Bovbjerg, D. H. (2003). Conditioning, cancer, and immune regulation. *Brain, behaviour, and immunity*, 17, S58-S61.

Brody, H. (2018). Meaning and an overview of the placebo effect. *Perspectives in biology and medicine*, 353-360.

Burton, M. V., Parker, R. W., & Wollner, J. M. (1991). The psychotherapeutic value of a “chat”: a verbal response modes study of a placebo attention control with breast cancer patients. *Psychotherapy Research*, 39-61.

- Chen, S. C., Lai, Y. H., Liao, C. T., Chang, J. T. C., Lin, C. Y., Fan, K. H., & Huang, B. S. (2013). Supportive care needs in newly diagnosed oral cavity cancer patients receiving radiation therapy. *Psycho-Oncology*, 1220-1228.
- Chen, P. H. A., Cheong, J. H., Jolly, E., Elhence, H., Wager, T. D., & Chang, L. J. (2019). Socially transmitted placebo effects. *Nature human behaviour*, 1295-1305.
- Chvetzoff, G., & Tannock, I. F. (2003). Placebo effects in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*, 19-29.
- Covey, D. P., & Cheer, J. F. (2019). Accumbal dopamine release tracks the expectation of dopamine neuron-mediated reinforcement. *Cell reports*, 481-490.
- De La Cruz, M., Hui, D., Parsons, H. A., & Bruera, E. (2010). Placebo and nocebo effects in randomized double-blind clinical trials of agents for the therapy for fatigue in patients with advanced cancer. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 766-774.
- De la Fuente-Fernández, R., Phillips, A. G., Zamburlini, M., Sossi, V., Calne, D. B., Ruth, T. J., & Stoessl, A. J. (2002). Dopamine release in human ventral striatum and expectation of reward. *Behavioural brain research*, 359-363.
- De la Fuente-Fernández, R. (2009). The placebo-reward hypothesis: dopamine and the placebo effect. *Parkinsonism & Related Disorders*, S72-S74.
- Faasse, K. (2019). Nocebo effects in health psychology. *Australian Psychologist*, 453-465.
- Finniss, D. G., Kaptchuk, T. J., Miller, F., & Benedetti, F. (2010). Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *The Lancet*, 686-695.

- Frisaldi, E., Giudetti, L., Pampallona, A., & Benedetti, F. (2014). PSICOLOGIA, NEUROBIOLOGIA, ETICA DELL'EFFETTO PLACEBO E DELLA RELAZIONE MEDICO-PAZIENTE. Psychology, neurobiology, ethics of the placebo effects and of the doctor-patient relationship. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione*, 17-22.
- Fulda, S., & Wetter, T. C. (2008). Where dopamine meets opioids: a meta-analysis of the placebo effect in restless legs syndrome treatment studies. *Brain*, 902-917.
- Haour, F. (2005). Mechanisms of the placebo effect and of conditioning. *Neuroimmunomodulation*, 195-200.
- Howe, L. C., Goyer, J. P., & Crum, A. J. (2017). Harnessing the placebo effect: Exploring the influence of physician characteristics on placebo response. *Health Psychology*, 1074.
- Humphrey, N. (2002). Great expectations: The evolutionary psychology of faith healing and the placebo effect. In *Psychology at the Turn of the Millennium, Volume 2* (pp. 241-259). Psychology Press.
- Hutchinson, P., & Moerman, D. E. (2018). The meaning response," placebo," and methods. *Perspectives in biology and medicine*, 361-378.
- Kaptchuk, T. J., & Miller, F. G. (2015). Placebo effects in medicine. *N Engl J Med*, 8-9.
- Kirsch, I. (2018). Response expectancy and the placebo effect. *International review of neurobiology*, 81-93.
- Krummenacher, P., Candia, V., Folkers, G., Schedlowski, M., & Schönbacher, G. (2010). Prefrontal cortex modulates placebo analgesia. *PAIN®*, 368-374.
- Liu, T. (2022). Placebo Effects: A New Theory. *Clinical Psychological Science*, 27-40.

- Llavero-Valero, M., Guillén-Grima, F., Zafon, C., & Galofré, J. C. (2016). The placebo effect in thyroid cancer: a meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*, 465-472.
- Mercer Lindsay, N., Chen, C., Gilam, G., Mackey, S., & Scherrer, G. (2021). Brain circuits for pain and its treatment. *Science translational medicine*, eabj7360.
- Moerman, D. E., & Jonas, W. B. (2002). Deconstructing the placebo effect and finding the meaning response. *Annals of Internal medicine*, 471-476.
- Page, A. E., & Adler, N. E. (Eds.). (2008). Cancer care for the whole patient: Meeting psychosocial health needs.
- Palermo, S. (2018). Analgesia da placebo, anticipazione dolorifica ei possibili correlati neurali dell'effetto nocebo. *Rivista internazionale di Filosofia e Psicologia*, 259-279.
- Price, D. D., Finniss, D. G., & Benedetti, F. (2008). A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annu. Rev. Psychol.*, 565-590.
- Posocco, A., & Falanga, R. (2013). Implicazioni dell'effetto placebo nella pratica clinica. *Medicinae Doctor*, 22-24.
- Scott, D. J., Stohler, C. S., Egnatuk, C. M., Wang, H., Koeppe, R. A., & Zubieta, J. K. (2008). Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Archives of general psychiatry*, 220-231.
- Sliwinski, J., & Elkins, G. R. (2013). Enhancing placebo effects: Insights from social psychology. *American Journal of Clinical Hypnosis*, 236-248.
- Stewart-Williams, S., & Podd, J. (2004). The placebo effect: dissolving the expectancy versus conditioning debate. *Psychological bulletin*, 324.

- Stockhorst, U., Spennes-Saleh, S., Körholz, D., Göbel, U., Schneider, M. E., Steingrüber, H. J., & Klosterhalfen, S. (2000). Anticipatory symptoms and anticipatory immune responses in pediatric cancer patients receiving chemotherapy: features of a classically conditioned response?. *Brain, behavior, and immunity*, 198-218.
- Sütterlin, S., Egner, L. E., Lugo, R. G., & Wojniusz, S. (2015). Beyond expectation: a case for nonpersonal contextual factors in a more comprehensive approach to the placebo effect and the contribution of environmental psychology. *Psychology research and behavior management*, 259-262.
- Tu, Y., Zhang, L., & Kong, J. (2022). Placebo and nocebo effects: from observation to harnessing and clinical application. *Translational Psychiatry*, 524.
- Webster, R. K., Weinman, J., & Rubin, G. J. (2016). A systematic review of factors that contribute to nocebo effects. *Health Psychology*, 1334.
- Wu, Y., Zhou, L., Zhang, X., Yang, X., Niedermann, G., & Xue, J. (2022). Psychological distress and eustress in cancer and cancer treatment: Advances and perspectives. *Science Advances*, eabq7982.