



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI
PADOVA**

Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione

Corso di laurea triennale in Scienze e tecniche psicologiche

Elaborato finale

EFFETTO PLACEBO E ALCOL

Placebo effect and alcohol

Relatore

Prof. Simone Cutini

Laureando: Giuseppe La Rosa

Matricola: 1220579

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

INTRODUZIONE	1
CAPITOLO 1. CIRCUITI NEURALI COINVOLTI NELL'EFFETTO PLACEBO.....	5
1.1 Principali paradigmi di ricerca dell'effetto placebo	5
1.1.1 <i>Disegno a gruppi paralleli</i>	6
1.1.2 <i>Disegno aperto-nascosto (open-hidden)</i>	7
1.1.3 <i>Disegno della risposta condizionata</i>	7
1.1.4 <i>Disegno del condizionamento farmacologico</i>	8
1.2 Meccanismi neurobiologici dell'effetto placebo	9
1.2.1 <i>Analgesia indotta da effetto placebo</i>	10
1.2.2 <i>Effetto placebo in altre condizioni cliniche</i>	14
1.3 Meccanismi psicologici dell'effetto placebo	15
CAPITOLO 2. EFFETTO PLACEBO E DIPENDENZA DA ALCOL	21
2.1 Lo studio COMBINE.....	21
2.2 Studi placebo-controlled: confronto tra terapie farmacologiche e placebo nel trattamento della dipendenza da alcol	24
2.2.1 <i>Principali farmaci impiegati per il trattamento della dipendenza da alcol</i>	25
2.2.2 <i>Acamprosato e naltrexone vs. placebo</i>	25
2.2.3 <i>Naltrexone vs. placebo</i>	29
2.3 Neuromodulazione nel trattamento della dipendenza da alcol. Confronto tra il trattamento attivo e quello fittizio (sham-controlled).....	31
2.3.1 <i>Neurobiologia dell'abuso di alcol</i>	31
2.3.2 <i>Tecniche di neuromodulazione</i>	32
2.3.3 <i>Stimolazione magnetica transcranica (TMS) vs. placebo</i>	33
2.3.4 <i>Stimolazione magnetica transcranica elettrica a corrente diretta (tDCS) vs. placebo...</i>	37
2.4 Confronto tra psicoterapia e placebo nel trattamento della dipendenza da alcol	40
CONCLUSIONI	43
BIBLIOGRAFIA.....	47

INTRODUZIONE

L'idea di sviluppare questa tesi nasce dall'interesse di trattare il tema dell'effetto placebo e dei suoi possibili risvolti in ambito clinico per ciò che riguarda la dipendenza da alcol, uno dei principali fattori di rischio per la salute nei paesi di tutto il mondo (WHO, Global status report on alcohol and health, 2018).

L'effetto placebo è il termine utilizzato per rappresentare gli effetti che si osservano a seguito della somministrazione di una terapia con placebo, vale a dire una sostanza (o terapia) farmacologicamente inattiva (Benedetti, *Effetti placebo e nocebo. Dalla fisiologia alla clinica*, 2016). Alcuni di questi esiti terapeutici risultano essere di giovamento ai soggetti affetti da diverse patologie. Il principio generale su cui si fonda tale fenomeno consiste nell'influenza che il contesto della cura, e non l'azione specifica del farmaco, ha sulla mente e sull'attività di determinate regioni cerebrali a seguito della somministrazione di un medicamento. Da tale concetto deriva l'idea per cui, mediante la manipolazione del contesto che caratterizza la terapia, è possibile rafforzare le aspettative favorevoli del paziente nei confronti del trattamento e, conseguentemente, orientare positivamente l'esito di una terapia. Come vedremo meglio in seguito, per tali ragioni, il placebo è adoperato anche allo scopo di testare l'efficacia di un farmaco, verificando quale parte degli effetti fisiologici che scaturiscono dalla sua somministrazione è effettivamente dovuta al principio attivo del farmaco e quale invece deriva dagli elementi contestuali che costituiscono l'evento medico.

L'alcol, o etanolo, è il composto organico alla base delle bevande alcoliche; i suoi effetti sull'organismo umano sono molteplici; complessivamente, le alterazioni di natura biologica, fisiologica, psicologica e mentale, con risvolti sul piano emotivo, cognitivo, sensoriale e comportamentale, rendono tale composto una sostanza psicoattiva e tossica (World Health Organization, Global status report on alcohol and health, 2018). Dal 2013 la dipendenza da alcol viene classificata dal Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) come "disturbo da uso di alcol".

L'alcol procura danni alle cellule di numerosi organi, ed è associato al rischio d'insorgenza di circa 200 malattie; il consumo elevato di tale sostanza è inoltre considerato dannoso perché espone la persona a pericoli per la sicurezza e porta a conseguenze negative di vario genere sul piano sociale. Per le sue proprietà, l'assunzione continua di alcol provoca dipendenza, che si traduce nella ricerca e nel desiderio di tale sostanza (*craving*), oltre che determinare fenomeni di astinenza (*alcohol withdrawal syndrome*) a seguito dell'interruzione della sua assunzione. Per curare la dipendenza da alcol e i sintomi da essa derivanti sono state sviluppate diverse terapie, sia farmacologiche che non farmacologiche; da diverso tempo l'efficacia di tali trattamenti viene sperimentata ricorrendo al placebo come metro di paragone, dando risultati talvolta inaspettati.

Nel primo capitolo vengono mostrati i più diffusi paradigmi adottati per la sperimentazione dell'effetto placebo. A seguire, si descrivono i principali meccanismi neurobiologici e i circuiti cerebrali implicati nella risposta placebo, con un'attenzione particolare al dolore e all'analgesia indotta da placebo. Infine viene discussa la componente psicologica dell'effetto placebo e il ruolo del contesto psicosociale in una terapia medica. Una revisione sistematica dei meccanismi propri dell'effetto placebo e dei circuiti cerebrali implicati (Wager & Atlas, 2015) offre una panoramica molto ampia di tali argomenti.

Il secondo capitolo affronta l'effetto placebo in relazione alla dipendenza da alcol. Lo studio COMBINE (combinazione di medicinali e misure terapeutiche comportamentali) ha testato l'efficacia di terapie di vario genere, incluso il trattamento placebo. La maggior parte degli studi sui farmaci impiegati per la cura della dipendenza da alcol, nonché quelli sulle terapie di elettro-neuromodulazione del sistema nervoso, confrontano gli esiti del trattamento attivo con quelli della condizione placebo. Nel capitolo si riportano alcuni interessanti risultati per ciò che riguarda il trattamento con un placebo.

CAPITOLO 1

CIRCUITI NEURALI COINVOLTI NELL'EFFETTO PLACEBO

1.1 Principali paradigmi di ricerca dell'effetto placebo

Un trattamento medico non consiste strettamente nella somministrazione di un farmaco o di un dispositivo, ma include una serie di elementi relativi al contesto elaborati dal cervello del paziente che riceve la terapia. L'elaborazione di tali stimoli influenza la fisiologia del paziente e dunque l'esito clinico del trattamento a cui è sottoposto. Tali informazioni contestuali possono essere globalmente suddivise in: informazioni esterne, quali la natura ed il luogo del trattamento, segnali sociali (provenienti ad esempio dall'atteggiamento del medico, oppure la vista del camice bianco) e le suggestioni verbali; informazioni personali, legate al vissuto e alla storia del paziente, costituite da ricordi che possono influenzare il modo in cui viene interpretata la cura e dunque l'aspettativa nei confronti della terapia stessa, generando emozioni anche molto diverse da una persona all'altra. I trattamenti con placebo sono dunque progettati cercando di sfruttare questi elementi contestuali; ciò solitamente viene fatto mediante presentazione di segnali sensoriali associati ad esiti positivi o negativi, suggerimenti verbali al fine di aumentare le aspettative di successo della terapia, offerta di stimoli (cues) relativi ad esempio al luogo della terapia e alla figura professionale che somministra la terapia (Wager & Atlas, 2015).

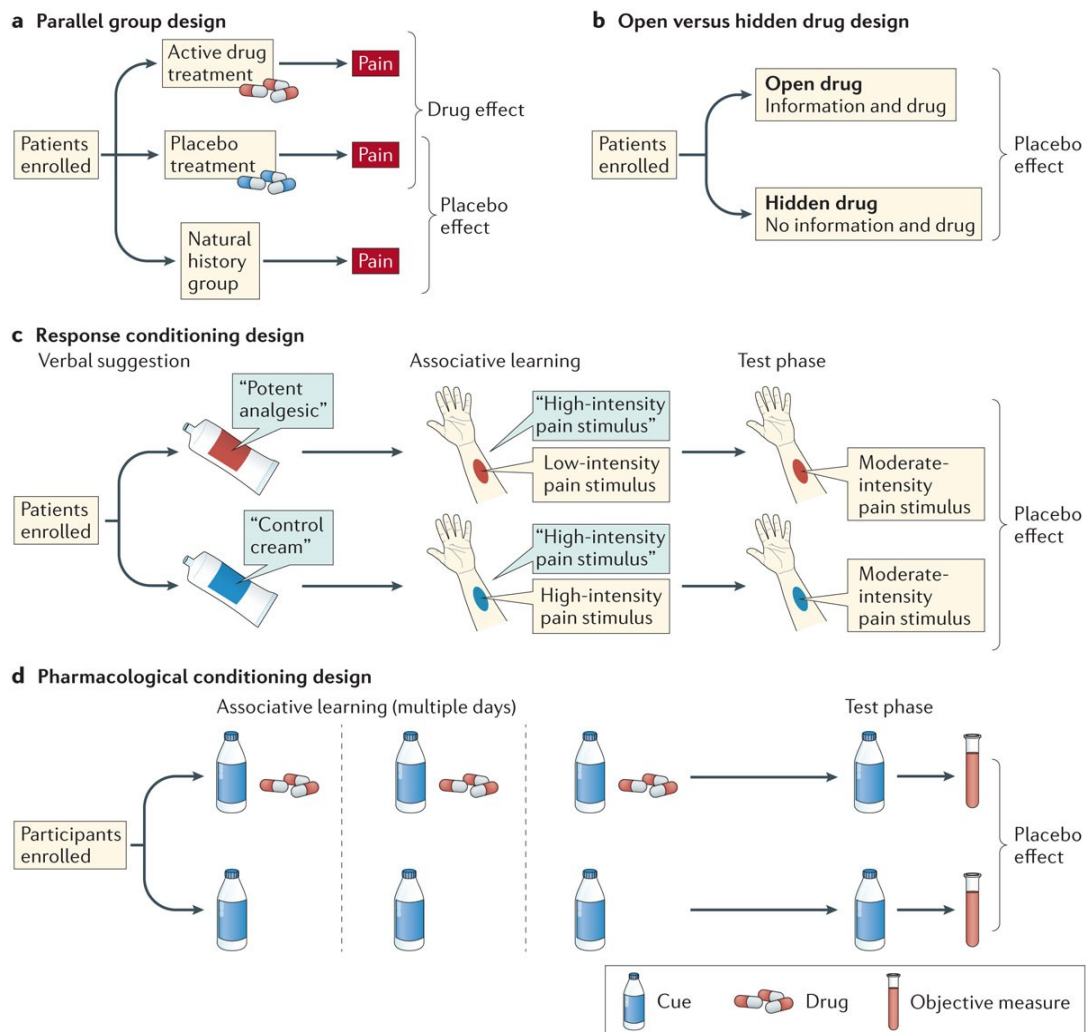


Fig.1. Principali paradigmi di ricerca utilizzati per la valutazione degli effetti placebo. (a) Disegno dei gruppi paralleli: l'efficacia di un effetto placebo viene misurata confrontando i risultati ottenuti da gruppi di partecipanti che hanno ricevuto un trattamento differente; (b) Disegno aperto-nascosto: il farmaco viene somministrato dandone informazione al paziente (open) oppure no (hidden). Ciò permette di valutare gli effetti del contesto clinico senza dover sospendere il trattamento; (c) Disegno della risposta condizionata: utilizzo di istruzioni combinate con il rinforzo per massimizzare l'efficacia dei trattamenti con placebo; (d) Disegno del condizionamento farmacologico: in una prima fase di condizionamento viene somministrato il trattamento attivo. Segue la somministrazione di un placebo, che risulta avere il medesimo effetto grazie ai processi di apprendimento associativo (tratto da Wager & Atlas, 2015).

1.1.1 Disegno a gruppi paralleli

Negli studi che ricorrono a questo disegno viene somministrato un trattamento differente a ciascun gruppo di partecipanti; nella sua struttura più semplice un gruppo riceve il trattamento

attivo, e un secondo gruppo riceve il placebo (figura 1a). L'efficacia di un effetto placebo viene misurata confrontando i risultati osservati nei due gruppi.

1.1.2 Disegno aperto-nascosto (open-hidden)

Numerosi studi hanno mostrato come l'efficacia di un farmaco o di un altro trattamento possa sensibilmente ridursi se questo viene somministrato di nascosto, eliminando la componente costituita dall'aspettativa che il paziente ha verso la cura e misurando così il peso degli effetti del contesto clinico nel trattamento (Atlas *et al.*, 2012; Kam-Hansen *et al.*, 2014; Bingel *et al.*, 2011). Si tratta di uno dei paradigmi più utilizzati per la valutazione degli effetti placebo (figura 1b).

1.1.3 Disegno della risposta condizionata

Un altro modello ricorre invece al condizionamento, vale a dire il fenomeno per cui, mediante l'associazione di stimoli neutri a stimoli in grado di indurre una risposta biologicamente significativa, è possibile elicitarne la medesima risposta ricorrendo solamente a tali stimoli neutri (figura 1c). In particolare, uno studio condotto da Nakamura *et al.* nel 2012 si è avvalso di tale processo per studiare il legame tra l'analgesia da placebo e cambiamenti nell'attività del sistema nervoso autonomo; quest'ultimo risulta essere regolato da più regioni cerebrali, inclusa la corteccia prefrontale, e può dunque essere influenzato sia da contesti psicologici minacciosi (Wager *et al.*, 2009) che da istruzioni verbali (Phelps *et al.*, 2001). Una ricerca ha condotto degli esperimenti per indagare come l'effetto placebo potesse influire sulla percezione del dolore (Nakamura *et al.*, 2012). I partecipanti ricevevano tre creme identiche e inerti (dei placebo), ma veniva comunicato loro che tali prodotti variassero nella loro capacità di lenire il dolore. Sulla porzione di pelle trattata con la crema veniva applicato uno stimolo doloroso. I tre gruppi sperimentali venivano informati del fatto che lo stimolo fosse uguale per tutti, ma in realtà differiva per intensità, in modo tale da creare aspettative e associazioni di sollievo differenti. Nella fase finale di test, i tre gruppi venivano sottoposti ad un identico stimolo doloroso.

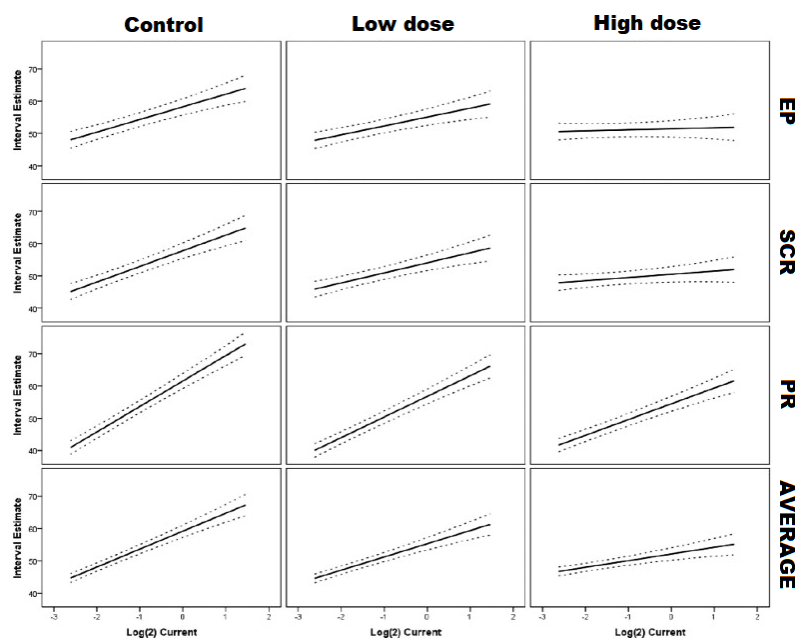


Fig.2. Rette di regressione stimate che mostrano il grado di variabilità della variabile dipendente (EP = potenziale evocato; SCR = conduttanza cutanea evocata; PR = report sul dolore) in funzione della variabile indipendente (l'efficacia dichiarata della crema: control = nessuna efficacia; low dose = bassa efficacia; high dose = alta efficacia). Le pendenze delle linee di regressione indicano il tasso di cambiamento rispetto all'aumento del livello dello stimolo. I risultati mostrano che all'aumentare della dose di placebo somministrata la risposta dei parametri rilevati diminuisce (tratto da Nakamura *et al.*, 2012).

Gli autori hanno rilevato come parametri quali la conduttanza cutanea evocata da stimoli nocivi, il diametro della pupilla e l'ampiezza del tracciato dell'elettroencefalogramma fossero gradualmente ridotti in proporzione alla dose dichiarata del placebo (figura 2). I partecipanti che pensavano di aver ricevuto l'analgésico efficace provavano meno dolore, nonostante lo stimolo doloroso avesse la stessa intensità in tutti e tre i gruppi.

La corteccia prefrontale influenza anche diversi sistemi neuroendocrini, tra cui quelli relativi all'asse ipotalamo-ipofisi; ciò ha permesso di riprodurre gli effetti dell'ansiolitico Diazepam con le sole istruzioni verbali.

1.1.4 Disegno del condizionamento farmacologico

In altri studi è stato invece possibile giungere a un'analogia riduzione del dolore ricorrendo al paradigma di condizionamento farmacologico (figura 1d): a seguito di ripetute somministrazioni di un farmaco, segue la somministrazione di un placebo, che risulta avere il

medesimo effetto grazie ai processi di apprendimento associativo (Benedetti *et al.*, 2003). Altri sistemi endocrini su cui è possibile agire ricorrendo al placebo sono quelli che regolano l'appetito (Crum *et al.*, 2011). Inoltre, essendo il sistema nervoso autonomo e il sistema neuroendocrino legati al sistema immunitario, si pensa sia possibile sfruttare le potenzialità del placebo per agire anche sulle risposte immunitarie (Goebel *et al.*, 2002; Schedlowski & Pacheco-Lopez, 2010) ed infiammatorie (Kamenica, Naclerio & Malani, 2013).

1.2 Meccanismi neurobiologici dell'effetto placebo

Sebbene tali studi suggeriscano come il contesto di un trattamento possa influenzare la fisiologia del paziente e di conseguenza l'esito di una terapia, molte delle conclusioni a cui si è giunti al termine di una ricerca sull'effetto placebo si basano sulle autovalutazioni dei partecipanti. Quest'ultime possono essere dovute al processo decisionale in atto durante un trattamento, e dunque all'esperienza soggettiva vissuta, la quale può essere influenzata da varie forme di *bias* cognitivi (Tversky & Kahneman, 1974). Ne deriva che, in taluni casi, l'effetto placebo si esplicita essenzialmente provocando dei cambiamenti in ciò che concerne la segnalazione dei sintomi da parte del paziente e non causi una variazione del sintomo stesso o della patologia (Wager *et al.*, 2006; Martini *et al.*, 2015). Cionondimeno, l'effetto del placebo sul processo decisionale può influenzare la salute in svariati modi, soprattutto sul lungo periodo, come lo dimostrano le ricerche che si occupano di comprendere in base a cosa vengono scelti cibi e bevande (Plassmann *et al.*, 2008; Plassmann *et al.*, 2014), farmaci da assumere, e persone con cui socializzare (Halperin *et al.*, 2011).

Per la ricerca risulta di grande importanza studiare le basi neurali dell'effetto placebo. A tale scopo, si ricorre a diverse metodiche che consistono nel misurare direttamente specifiche funzioni cerebrali mediante tecniche di neuroimaging. Le più utilizzate sono la risonanza magnetica funzionale (fMRI), l'elettroencefalografia (EEG), la magnetoencefalografia (MEG) e la tomografia a emissione di positroni (PET), quest'ultima utilizzata con successo nelle

metodiche di imaging molecolare metabolico, vale a dire le tecniche volte al tracciamento delle attività di molecole quali il glucosio, la dopamina e gli oppioidi.

1.2.1 Analgesia indotta da effetto placebo

La modulazione del dolore indotta da effetto placebo è il tipo di effetto placebo maggiormente studiato. L'utilizzo delle tecniche di neuroimaging ha permesso di comprendere con maggior chiarezza quali siano le regioni cerebrali coinvolte nell'analgesia da placebo e nell'iperalgia (figura 3).

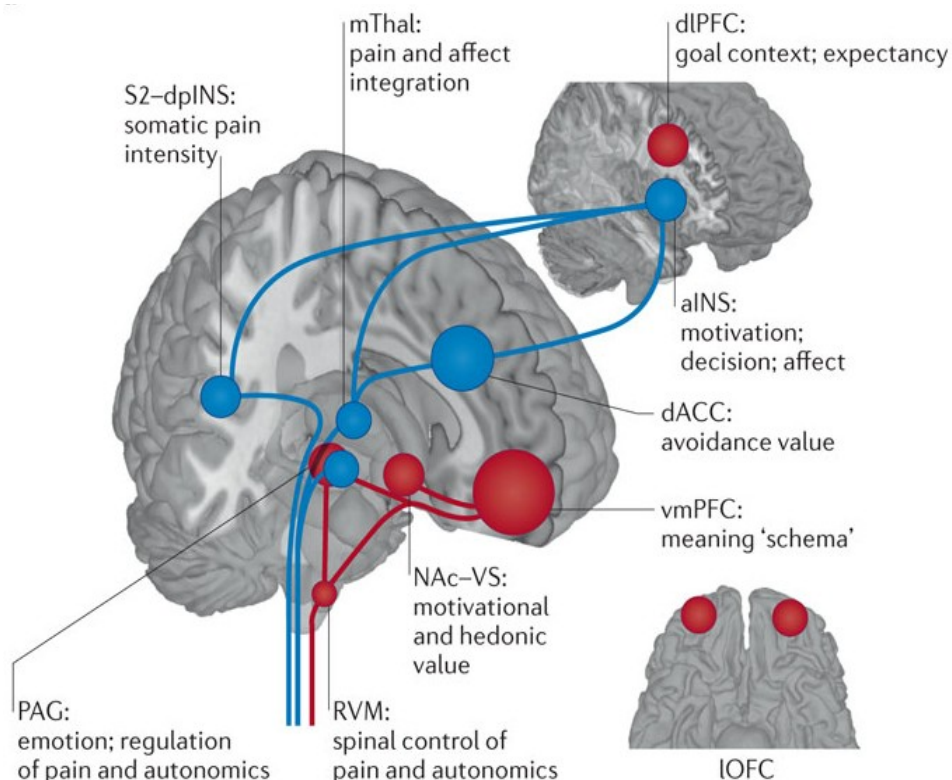


Fig.3. Neurofisiologia dell'analgesia da placebo: una panoramica delle regioni cerebrali coinvolte negli effetti del placebo sul dolore e delle loro potenziali funzioni in tale contesto. In blu sono evidenziate le regioni coinvolte negli stimoli dolorosi: corteccia somatosensoriale secondaria-porzione dell'insula posteriore (S2-dpINS), nuclei mediale del talamo (mThal), insula anteriore (aINS), parte dorsale della corteccia cingolata anteriore (dACC), sostanza grigia periacqueduttale (PAG). In rosso sono evidenziate le aree cerebrali associate ad un incremento nella risposta al placebo: corteccia prefrontale dorsolaterale (dIPFC), sostanza grigia periacqueduttale (PAG), midollo rostroventrale (RVM), nucleo accumbens-striato ventrale (NAc-VS), corteccia prefrontale ventromediale (vmPFC), corteccia orbitofrontale laterale (IOFC) (tratto da Wager & Atlas, 2015).

In figura, in blu, sono segnate le aree coinvolte negli stimoli dolorosi: si tratta dei nuclei mediali del talamo (mThal), dell'insula anteriore (aINS), della parte dorsale della corteccia cingolata anteriore (dACC), della sostanza grigia periacqueduttale (PAG) e della corteccia somatosensoriale secondaria-porzione dorsale dell'insula posteriore (S2-dpINS). Da parte di tali regioni ci si aspetta di osservare una ridotta risposta al dolore a seguito del trattamento con placebo. Le aree in rosso (corteccia prefrontale ventromediale (vmPFC), la corteccia prefrontale dorsolaterale (dlPFC), corteccia orbitofrontale laterale (IOFC), nucleo accumbens-striato ventrale (NAc-VS), sostanza grigia periacqueduttale (PAG) e midollo rostrale (RVM) sono invece quelle associate ad un incremento nella risposta al placebo. L'ipotesi è che ciò possa avvenire poiché le suddette aree sono implicate nella formazione delle aspettative sul placebo e nella ritenzione delle informazioni contestuali. Numerosi studi hanno ottenuto risultati rilevanti: il trattamento con placebo ha effettivamente ridotto il dolore dovuto all'attività delle regioni citate, in particolar modo dACC, mThal e aINS (Bingel *et al.*, 2011; Wager *et al.*, 2004). Come vedremo meglio in seguito, dalle ricerche che si sono occupate degli effetti placebo su altri aspetti, quali emozioni, malattia di Parkinson e depressione, giungono informazioni preziose sulle funzioni delle regioni cerebrali interessate dal placebo.

Nonostante gli incoraggianti risultati finora ottenuti, la comprensione profonda di tali fenomeni richiede ulteriori studi. Come riportato dagli autori Wager & Atlas (2015), il dolore è un'esperienza sensoriale complessa legata ad altri processi mentali. L'analisi mediante fMRI ha rivelato come i neuroni di molte delle regioni cerebrali coinvolte nell'elaborazione del dolore codificano non solo informazioni nocicettive, ma sono implicati anche in varie funzioni cognitive ed affettive distinte dal dolore, come ad esempio compiti percettivi, processi decisionali ed elaborazione delle risposte emotive. Ciò rende difficoltoso capire a fondo se il target di uno specifico trattamento con placebo sia il dolore o un'altra funzione, e in che misura. Affinché il tracciamento di un'attività cerebrale possa essere fruttuosamente

utilizzato come marker per il dolore, si è pensato di ricorrere a due criteri in particolare: sensibilità e specificità per il dolore. Ciò contribuisce a rilevare con alta probabilità, ed allo stesso tempo isolare, il fenomeno doloroso, come dimostrato dagli studi sul marker noto come “neurologic pain signature” (NPS, firma neurologica del dolore). Gli esperimenti condotti con tale marker hanno permesso di identificare con più precisione i meccanismi dell’elaborazione del dolore, come dimostrato da alcuni studi in cui un intervento psicologico basato sul placebo ha influito in modo mirato sul dolore segnalato (Woo *et al.*, 2015; Wager *et al.*, 2013).

Se da un lato l’effetto placebo può rappresentare un valido rimedio per ridurre le risposte cerebrali legate al dolore, dall’altro può essere adoperato per attivare i circuiti che modulano il dolore endogeno. Esistono diverse forme di analgesia endogena (Fields *et al.*, 2004), come risultato dell’attività di varie aree cerebrali interagenti fra loro e in cui sono coinvolti svariati composti chimici, quali oppioidi, dopamina, serotonina, colecistochinina, noradrenalina, ossitocina; tra questi, risulta particolarmente rilevante per la modulazione del dolore il percorso neurale basato sulla liberazione di oppioidi endogeni, costituito dall’asse PAG-RVM-midollo spinale. Questa interazione fa parte di un complesso sistema di modulazione del dolore definito discendente, in quanto trasmette impulsi dal tronco encefalico al midollo spinale, allo scopo di sopprimere gli impulsi nocicettivi ascendenti al livello del midollo spinale. Studi che hanno fatto uso di PET e fMRI hanno riscontrato aumenti nell’attività di PAG a seguito di trattamento con placebo, attivando così il controllo modulatorio discendente e, in ultima analisi, provocando l’effetto analgesico ricercato.

Oltre al dolore, tali circuiti, e in generale il complesso di molecole coinvolte nella modulazione del dolore indotta da placebo, svolgono un ruolo anche per ciò che concerne la formazione dei comportamenti motivati (Wright *et al.*, 2011) e delle risposte di tipo affettivo (Buhle *et al.*, 2013). In tal senso, l’analgesia da placebo può essere considerata parte di un insieme di meccanismi più ampio che provvede a regolare numerose funzioni mentali. Ciò è dipeso dal fatto che il trattamento con placebo non si limita ad influenzare l’attività del

sistema modulatorio discendente; il suo raggio d'azione si estende anche ad altre regioni cerebrali, dalle quali PAG riceve proiezioni dirette. Di particolare rilievo risultano le connessioni esistenti tra PAG e varie parti di PFC, il cui rilascio di oppioidi può essere indotto dal placebo (Eippert *et al.*, 2009; Stein *et al.*, 2012).

Altre regioni interessate dal trattamento placebo, connesse a PAG e PFC, sono, NAc, VS e l'amigdala (AMY). Quest'ultima è una regione centrale nell'elaborazione delle emozioni e delle reazioni di paura in risposta a potenziali minacce (Johansen *et al.*, 2010); studi realizzati con PET hanno mostrato come i trattamenti placebo, mediante l'aumento delle risposte endogene agli oppioidi, possano alterare l'interpretazione data all'evento minaccioso, riducendo le risposte emotive di ansia e/o paura. Risultati significativi provengono anche dalle ricerche relative alla regione NAc-VS; la liberazione di dopamina in quest'area è associata al sistema della ricompensa (Berridge *et al.*, 1998) e del desiderio (Kober *et al.*, 2010), e dunque all'impegnarsi nel condurre determinati comportamenti, tra cui quelli autoregolatori legati al dolore. Gli studi condotti sugli animali da Schwartz *et al.* (2014) e negli esseri umani da Baliki *et al.* (2012) lasciano ipotizzare come gli effetti placebo in tali regioni possano giocare un importante ruolo negli aspetti motivazionali correlati al dolore e in altri comportamenti motivati.

Lo studio della regione NAc-VS è importante anche per un'altra ragione. Le risposte ai trattamenti con placebo sono variabili da un soggetto all'altro; ciò ha portato alla distinzione tra placebo responder e placebo non responder, a seconda che il soggetto sia o meno suscettibile al placebo. L'analisi di alcuni parametri strutturali e funzionali di NAc e VS può rivelarsi utile per predire tali differenze individuali, dato che forti risposte analgesiche al placebo sono risultate essere correlate ad un aumento del volume della materia grigia NAc-VS e delle risposte agli oppioidi.

1.2.2 Effetto placebo in altre condizioni cliniche

Le relazioni strutturali e funzionali tra le regioni cerebrali hanno portato all'idea per cui l'effetto placebo potesse influire anche su altri aspetti. Dopo il dolore, tre domini oggetto di attenzione da parte degli studiosi dell'effetto placebo sono quelli relativi alla malattia di Parkinson, alla depressione e alle emozioni.

Nei pazienti parkinsoniani la somministrazione di un placebo provoca un aumento del rilascio di dopamina striatale (de la Fuente-Fernandez *et al.*, 2001). E' risultato che questo beneficio migliora il comportamento dei pazienti, in particolare per ciò che concerne la capacità di associare ad un'azione la relativa ricompensa (reward learning); si tratta di un meccanismo alterato nei pazienti affetti da Parkinson poiché la malattia determina la soppressione dei neuroni implicati nel rilascio di dopamina (Schmidt *et al.*, 2014). Inoltre, in alcuni soggetti, il rilascio di dopamina striatale ha determinato un incremento delle prestazioni motorie (Benedetti *et al.*, 2004). E' interessante notare come l'aumento di questo neurotrasmettitore correli positivamente con le aspettative del paziente nei confronti della terapia, a conferma dell'importanza clinica di tale aspetto.

Nel campo della psicopatologia, una ricerca (Drevets *et al.*, 1997) ipotizzò che la parte subgenuale del giro cingolato potesse avere un ruolo nell'insorgenza della depressione. In tale regione (area 25 di Brodmann) si osserva un'iperattività del metabolismo glucidico nei pazienti affetti da disturbo depressivo, in particolare quello resistente al trattamento. Un successivo studio (Mayberg *et al.*, 2005) ha mostrato come sia possibile migliorare la condizione di alcuni pazienti mediante stimolazione cerebrale profonda di tale area. Una possibile modalità d'intervento in tal senso è rappresentata dal trattamento con placebo, dato che sembra provocare una riduzione, nell'area subgenuale, del metabolismo glucidico causa della patologia (Mayberg *et al.*, 2002).

Relativamente agli stati emotivi, sono stati condotti una serie di studi volti a ridurre le valutazioni di spiacevolezza e/o disgusto in risposta a immagini negative adoperando vari

trattamenti placebo, quali ansiolitici placebo (Petrovic *et al.*, 2005), pillola anti-nausea placebo (Schienle *et al.*, 2013) e spray nasale placebo (Ellingsen *et al.*, 2013).

1.3 Meccanismi psicologici dell'effetto placebo

I progressi delle neuroscienze e le moderne tecniche di neuroimaging hanno permesso una maggiore comprensione dell'anatomia, dei processi neurofisiologici delle regioni cerebrali e delle connessioni esistenti tra di esse, come anche dei meccanismi d'azione propri del placebo in queste aree. Il fenomeno dell'effetto placebo, però, non si limita ai processi fisiologici finora descritti. Assieme agli aspetti più strettamente biologici, risulta essenziale studiare i meccanismi psicologici insiti nell'effetto placebo. Wager & Atlas (2015) nella loro revisione sistematica hanno mostrato un quadro complessivo della componente psicologica dell'effetto placebo.

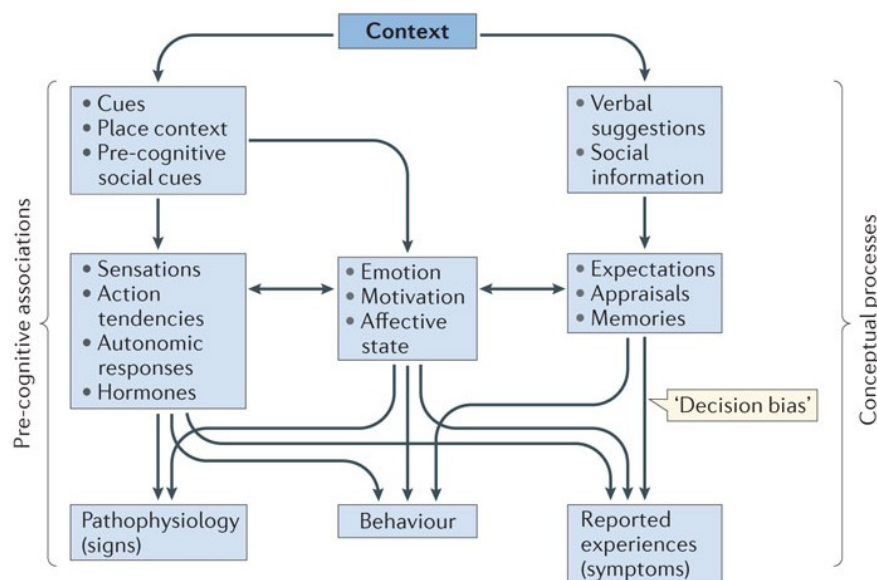


Fig.4. Meccanismi psicologici implicati nell'effetto placebo. L'effetto placebo viene misurato in funzione della fisiopatologia, del comportamento e dei sintomi del paziente. Questi tre aspetti sono condizionati dal contesto, in cui è possibile individuare processi concettuali e associazioni precognitive: i primi determinano l'interpretazione conscia di una situazione, influenzando la valutazione, le aspettative e i ricordi e, a sua volta, emozioni e comportamenti; le associazioni precognitive sono risposte innate o apprese che possono alterare i processi fisiologici inconsci e dunque la motivazione e gli stati affettivi. Ne consegue che, a seconda del contesto, l'effetto placebo viene mediato da elementi differenti (tratto da Wager & Atlas, 2015).

Come discusso in precedenza, il setting entro cui si svolge un trattamento terapeutico include una serie di informazioni che vengono percepite e interpretate dal cervello del paziente, alcune in modo consapevole, altre inconsciamente. I meccanismi psicologici che emergono nel contesto di una terapia possono essere raggruppati in due categorie (figura 4): i processi cosiddetti “concettuali” (conceptual processes) e le associazioni precognitive (pre-cognitive associations). La prima categoria è costituita dall’interpretazione conscia della situazione e delle informazioni verbali e sociali, dai ricordi e dalle regole sociali, e dalla consapevolezza interocettiva, vale a dire la consapevolezza dei segnali provenienti dal proprio corpo. Questi elementi possono condizionare le aspettative e la valutazione degli stimoli (appraisal) e, a sua volta, influire su stati emotivi ed affettivi, motivazione, comportamenti e sintomi; le associazioni precognitive sono risposte inconsce, innate o apprese (ad esempio tramite condizionamento), in grado di influenzare il comportamento, i sintomi e più direttamente gli aspetti fisiopatologici, innescando risposte endocrine.

La sfida per i ricercatori consiste nel riuscire ad identificare con precisione quali terapie placebo attivano determinate risposte nel cervello del paziente. E’ noto come un trattamento con placebo basato sull’apprendimento associativo possa suscitare associazioni precognitive. Non è chiaro però quali tipi di risposte vengano influenzate; un tale trattamento può influire simultaneamente su più circuiti cerebrali, sugli stati emotivi e sul comportamento. Analogamente, i suggerimenti verbali possono alterare sia le aspettative di risultato che i ricordi delle esperienze passate. Uno studio (Flaten *et al.*, 2011) ha indagato la relazione che intercorre tra le risposte placebo e le emozioni, ed ha rilevato che gli stati emotivi possono essere influenzati da entrambe le categorie di meccanismi psicologici citate, quando il contenuto del contesto è particolarmente rilevante per la sopravvivenza.

Ne consegue che le dinamiche psicologiche che caratterizzano un trattamento con placebo influiscono in modo differente sugli esiti della terapia (sintomi, segni fisiologici, comportamenti). Inoltre, nonostante una sostanziale convergenza tra i circuiti cerebrali

implicati nell'effetto placebo, non esiste un singolo processo mentale o circuito cerebrale che funga da mediatore per tutti i tipi di effetto placebo. Due importanti studi a cura di Zhang del 2009 e del 2011 hanno rilevato tramite fMRI come un analgesico placebo, progettato quindi allo scopo di ridurre il dolore, possa influenzare un altro aspetto, le emozioni (Zang *et al.*, 2009; Zang *et al.*, 2011): il trattamento placebo ha sia ridotto l'attività di AMY, alterando gli stati emotivi, che incrementato l'attività della porzione subgenuale di dACC, una regione facente parte di vmPFC, implicata nella modulazione del dolore. Data l'esistenza di una convergenza tra i circuiti cerebrali si rende necessario approfondire le relazioni che intercorrono tra le aree cerebrali influenzate dal trattamento con placebo e gli effetti della terapia stessa. Un'area del cervello oggetto di particolare interesse è vmPFC, la cui attività indotta da placebo è risultata essere correlata a più effetti: alcuni studi hanno mostrato come la sua stimolazione possa influire sui processi concettuali e dunque sulla messa in atto di comportamenti salutari, anche sul lungo periodo; altri studi hanno trovato una correlazione con cambiamenti fisiopatologici. L'idea è che in futuro si possa isolare una determinata attività legata a tale regione cerebrale, allo scopo di influenzare in modo specifico le connessioni che la corteccia cerebrale stabilisce con le altre aree. Un'altra possibile ipotesi di ricerca pone il focus sul comprendere quali siano gli specifici meccanismi psicologici in grado di provocare il cambiamento clinico ricercato; ad esempio, le evidenze scientifiche mostrano che il paradigma placebo più efficace per incrementare l'attività dei circuiti implicati nella modulazione del dolore è quello basato sul condizionamento. Non è chiaro però se gli effetti provocati da tale procedura siano dovuti alla fiducia riposta nel placebo, all'aspettativa di ottenere un risultato positivo o al puro processo di apprendimento associativo. A tal proposito sono stati eseguiti vari studi che hanno testato l'efficacia dei soli suggerimenti verbali, del solo rinforzo e di una combinazione dei due stimoli. Sebbene i risultati ottenuti non chiariscano in modo esaustivo i dubbi al riguardo, pare che i migliori esiti si ottengano mediante l'uso di entrambe le componenti psicologiche (Carlino *et al.*,

2015; Colloca *et al.*, 2009), a dispetto di quanto si era ipotizzato alcuni decenni fa (Kirsch *et al.*, 1985; Wickramasekera *et al.*, 1980). A conferma di ciò, è stato osservato che nei test che hanno fatto uso di creme placebo si è riusciti ad ottenere l'effetto desiderato (l'analgesia) fintanto che i partecipanti credevano che lo stimolo doloroso fosse sempre ugualmente intenso (Morton *et al.*, 2009). Questo dimostra che tale trattamento per essere efficace necessita che i soggetti coinvolti non solo esperiscano una riduzione dei sintomi, ma abbiano anche delle aspettative positive verso il placebo. In altre parole, questi tipi di terapie placebo funzionano se spingono i partecipanti ad attribuire l'effetto terapeutico (l'effetto) al placebo stesso (la causa); una discordanza tra causa ed effetto determina esiti più deboli, come quando si crede che un risultato positivo sia dipeso da una cattiva scelta, portando il soggetto ad attribuire l'evento alla fortuna. Viceversa, quando i partecipanti ricevono dei feedback sugli effetti della terapia che sono coerenti con le credenze precedentemente instaurate mediante i suggerimenti verbali, allora tali convinzioni potenziano la risposta dopaminergica dovuta al condizionamento, il che si traduce in una maggiore attivazione di PFC e delle aree funzionalmente connesse, quali quelle del NAc-VS, e dunque un effetto terapeutico maggiore (figura 5).

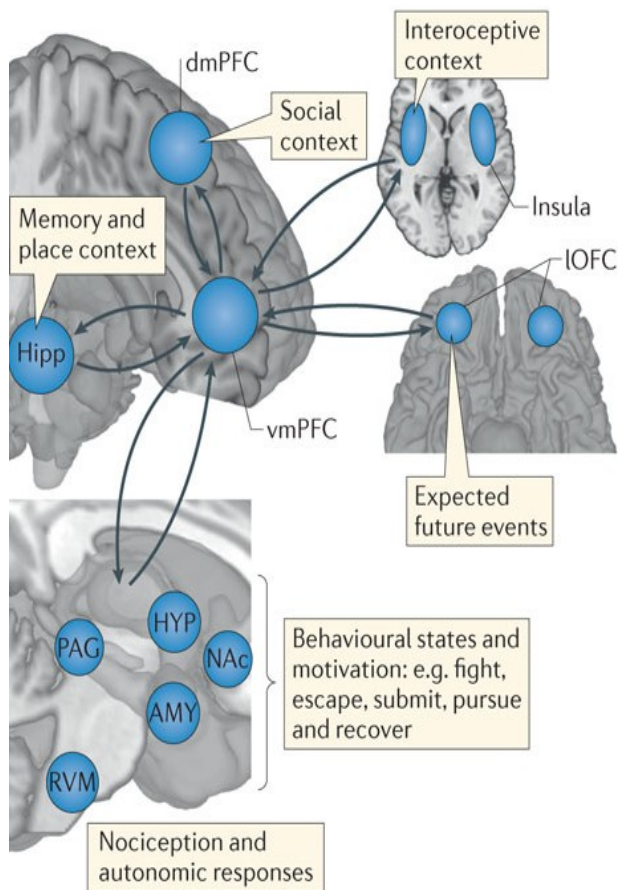


Fig.5. L'effetto placebo dipende dal modo in cui viene concettualizzata una data situazione, definendo uno schema che influenza il pensiero e il comportamento. Uno schema è il risultato di una serie di ingredienti, elaborati in varie regioni cerebrali funzionalmente interconnesse, tra cui: inferenze sulle informazioni sociali (PFC dorsomediale), memorie autobiografiche e informazioni sul contesto del luogo (ippocampo), valutazioni interocettive del proprio stato corporeo (insula), aspettative (IOFC). L'integrazione di questi elementi avviene ad opera di vmPFC, e sono a loro volta legati alle informazioni sensoriali, autonome e neuroendocrine dei centri del tronco cerebrale e sottocorticali, di cui fanno parte NAc, PAG, AMY, RVM. Ciò spiega come l'aspettativa positiva, elaborata in IOFC, possa determinare una maggiore attivazione di vmPFC e conseguentemente di NAc-VS (tratto da Wager & Atlas, 2015).

CAPITOLO 2

EFFETTO PLACEBO E DIPENDENZA DA ALCOL

Come illustrato in precedenza, il dolore è ad oggi la condizione maggiormente studiata nell'area di studi inerente all'effetto placebo. Relativamente al trattamento della dipendenza da alcol mediante il ricorso a terapie placebo, gli studi sono ancora pochi e talora controversi; cionondimeno i risultati emersi da alcune di queste ricerche offrono degli importanti spunti per la ricerca presente e futura in questo specifico campo. Inoltre, il lavoro di Wager & Atlas ha evidenziato come le regioni implicate nel dolore e nella sua modulazione, e che rispondono maggiormente all'effetto placebo, sono coinvolte in numerosi altri processi di natura cognitiva ed affettiva (Davis *et al.*, 1997; Woo *et al.*, 2014). Ciò lascia presupporre l'idea di ricorrere efficacemente all'effetto placebo per trattare la dipendenza da alcol e i sintomi alcol-correlati.

Il paragrafo 2.1 tratta di un autorevole studio sul trattamento della dipendenza da alcol e sul ruolo del placebo, mentre nei paragrafi successivi mi soffermerò su diversi studi in cui talvolta è stata osservata una significativa risposta placebo nei gruppi di controllo.

2.1 Lo studio COMBINE

Nel 1997 il National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism avviò un ampio studio clinico, controllato, randomizzato e in doppio cieco (COMBINE Study) su 1383 pazienti dipendenti da alcol, con lo scopo di valutare l'efficacia di terapie farmacologiche e interventi comportamentali, somministrati da soli o in combinazione tra loro. Weiss e colleghi hanno analizzato i risultati di un sottoinsieme di quella popolazione ($n = 466$) (Weiss *et al.*, 2008). I trattamenti presi in esame furono: una psicoterapia specifica per il trattamento dei pazienti dipendenti da alcol (Combined Behavioral Intervention o CBI), volta al rinforzo della motivazione e al miglioramento di abilità cognitive-comportamentali; un supporto medico (Medical Management o MM) ad opera di un professionista sanitario per aiutare il paziente a

rimanere aderente alla terapia e per incoraggiarlo a frequentare gruppi di supporto come Alcolisti Anonimi (AA); un placebo. I 466 partecipanti furono divisi in tre gruppi, che ricevettero rispettivamente: la sola terapia comportamentale (CBI); placebo + supporto medico (MM); placebo + supporto medico (MM) + terapia comportamentale (CBI).

Al termine delle 16 settimane del trial clinico, in tutti e tre i gruppi si è osservata una accresciuta astinenza dall'alcol (tabella 1); tuttavia i partecipanti che hanno ricevuto la sola terapia comportamentale (CBI) hanno conseguito risultati significativamente peggiori rispetto agli altri due gruppi, dato che si sono astenuti dal bere per un numero di giorni pari al 66.6% contro il 73.1% del gruppo placebo + MM e il 79.4% del gruppo CBI + placebo + MM (tabella 1).

Inoltre il 79.0% del gruppo CBI ha avuto una ricaduta, contro il 71.2% del gruppo che ha ricevuto CBI + placebo + MM.

Percentage days abstinent	Baseline		Week 16 ^a	
	<i>n</i>	mean (SE)	<i>n</i>	mean, adj. (SE)
Placebo + MM	153	24.5 (2.0)	142	73.1 (2.2)
CBI + Placebo + MM	156	24.5 (2.0)	145	79.4 (2.2)
CBI alone	157	23.8 (2.0)	146	66.6 (2.2)

Tabella 1. Percentuale dei giorni di astinenza all'inizio dello studio e dopo 16 settimane. I partecipanti del gruppo placebo + MM e del gruppo placebo + MM + CBI si sono astenuti dal consumo di alcolici per un tempo significativamente maggiore (rispettivamente 73.1% e 79.4%) rispetto al gruppo che ha ricevuto solamente la terapia comportamentale (CBI) (66.6%) (tratto da Weiss *et al.*, 2008).

L'ipotesi di Weiss e colleghi è che tali risultati dipendano da un significativo effetto placebo emerso nel corso dello studio, dovuto all'assunzione delle pillole e all'incontro con un operatore sanitario (Weiss *et al.*, 2008).

Il lavoro di Weiss e colleghi confermerebbe i risultati osservati nel più importante articolo realizzato sullo studio COMBINE (Anton *et al.*, 2006). Tale studio ipotizza che i fattori che hanno contribuito a generare la risposta placebo sono principalmente quattro: l'atto

stesso di assumere delle pillole come rinforzo della motivazione, i benefici dovuti all'incontro regolare con un professionista medico, il contenuto di tali visite e l'ottimismo nei confronti dei potenziali benefici del trattamento (Anton *et al.*, 2006); quest'ultimo punto rimarca il ruolo centrale delle aspettative per elicitarne un effetto placebo significativo.

Un altro dato che Weiss e colleghi hanno ricavato riguarda il grado di partecipazione agli incontri di Alcolisti Anonimi, un valore indicativo se si considera che la frequenza agli A.A. è risultata essere correlata a risvolti positivi rispetto alla patologia (Moos & Moos, 2004; Morgenstern *et al.*, 1997). Durante il trattamento, i pazienti dei gruppi che hanno ricevuto il placebo e il supporto medico (MM) hanno partecipato ai gruppi AA in misura significativamente maggiore rispetto al gruppo che ha ricevuto unicamente la terapia CBI (tabella 2).

Patients attending AA	Baseline		During treatment	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Placebo + MM	35	22.9	49	32.0
CBI + Placebo + MM	34	21.8	51	32.7
CBI alone	35	22.3	32	20.4

Tabella 2. Percentuale di pazienti che hanno frequentato le riunioni di Alcolisti Anonimi all'inizio e durante il trattamento. All'inizio della terapia (baseline), i tre gruppi frequentavano gli incontri in misura pressoché identica; durante il trattamento la percentuale di partecipanti dei due gruppi che hanno ricevuto il placebo e il supporto medico è significativamente maggiore (32.0% e 32.7%) rispetto al gruppo che ha ricevuto la sola CBI (20.4%) (tratto da Weiss *et al.*, 2008).

Tale risultato potrebbe essere attribuibile al fatto che il placebo veniva somministrato nel contesto delle visite mediche (MM), e dunque potrebbe dipendere dalle attenzioni ricevute da un operatore sanitario; cure di cui il gruppo CBI era invece privo (Weiss *et al.*, 2008). Questa spiegazione peraltro trova riscontro nei benefici che questi tipi di interventi (MM) hanno avuto sulla condizione dei soggetti alcolodipendenti (Bertholet *et al.*, 2005).

Sono state avanzate interessanti ipotesi sul legame tra l'effetto placebo e le relazioni di cura. Benedetti presume l'esistenza di più effetti placebo, distinguendo effetti placebo dovuti all'atto del curare (il placebo) ed effetti correlati al placebo, che si manifestano semplicemente grazie all'interazione umana (Benedetti, 2016). Nel corso del tempo, lo sviluppo delle relazioni sociali e dell'atto di prendersi cura di qualcuno potrebbero aver contribuito alla comparsa dell'effetto placebo; in questo senso tale fenomeno sarebbe il risultato di un processo evolutivo, e andrebbe considerato come una sorta di sistema di cura analogo ad altri meccanismi endogeni di difesa nel corpo (Benedetti, 2016; Evans, 2002; Humphrey, 2002).

2.2 Studi placebo-controlled: confronto tra terapie farmacologiche e placebo nel trattamento della dipendenza da alcol

La maggior parte dei trial clinici odierni ricorre al placebo per provare l'efficacia di un farmaco (*placebo-controlled*) o di una terapia di altro genere (*sham-controlled*). Come evidenziato da Kaptchuck, l'attenzione non deve essere posta unicamente al risultato conseguito con il trattamento attivo, ma anche su quello osservato nel gruppo trattato con il placebo. Il grado di efficacia di un dato trattamento si dedurrebbe perciò misurando la differenza tra il risultato conseguito dalla specifica terapia e il risultato osservato nel gruppo trattato con placebo (Kaptchuck *et al.*, 2000).

Non di rado accade che un risultato statisticamente significativo non si osservi solamente nel gruppo trattato sperimentalmente, ma anche nel gruppo di controllo che ha ricevuto il placebo; casi del genere si sono ad esempio verificati negli studi di meta-analisi di malattie psichiatriche quali schizofrenia e depressione (Kirsch *et al.*, 2008; Mallinckrodt *et al.*, 2010). In altre meta-analisi, come quelle sugli anti-H2, farmaci impiegati per il trattamento dell'ulcera, l'efficacia del farmaco è stata dimostrata solamente in quegli studi le cui risposte al placebo erano relativamente piccole (Moerman, 2000); in altre parole, il

risultato dipendeva dall'entità della risposta al placebo. Questi studi suggeriscono che la risposta al placebo possa influenzare anche i risultati di altri tipi di studi (Kaptchuck *et al.*, 2000).

Sebbene ciò possa rendere difficoltoso definire l'effettiva utilità di uno specifico trattamento, è altresì vero che queste ricerche rappresentano una considerevole fonte di informazioni per lo studio dell'effetto placebo.

2.2.1 Principali farmaci impiegati per il trattamento della dipendenza da alcol

Esistono diverse classi di farmaci utili al trattamento della dipendenza da alcol e dei sintomi derivanti dall'alcolismo; i principi attivi più comuni sono acamprosato, naltrexone, disulfiram e calcio carbimide. Il disulfiram e il calcio carbimide vengono impiegati come terapia di disassuefazione dall'alcol: se il paziente assume bevande alcoliche in concomitanza con questi farmaci avverterà sintomi di malessere, che dovrebbero dissuaderlo dal consumo di alcol. L'acamprosato e il naltrexone sono impiegati nelle fasi successive alla disintossicazione da alcol; contribuirebbero a smorzare l'ipereccitabilità tipica delle fasi di astinenza, determinando una riduzione del desiderio impulsivo di alcol (craving) e conseguentemente del rischio di ricadute, sia in termini di frequenza che di intensità.

2.2.2 Acamprosato e naltrexone vs. placebo

In uno studio del 2013 Litten e colleghi hanno analizzato 51 trial clinici sui farmaci acamprosato e naltrexone allo scopo di valutare l'entità dell'effetto placebo negli studi sulla dipendenza da alcol (Litten *et al.*, 2013). I 51 studi presi in esame coprono un arco temporale compreso tra il 1985 e il 2011.

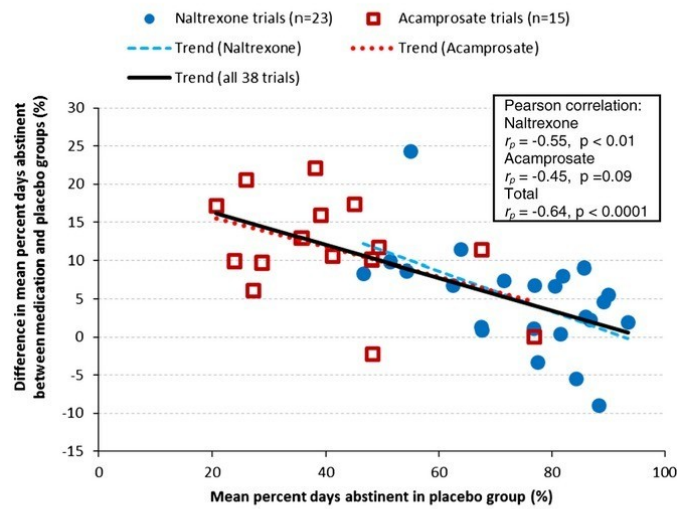
Gli studi inclusi in questa analisi rispettavano i seguenti criteri: (1) gli studi erano randomizzati, controllati con placebo e in doppio cieco; (2) i partecipanti erano adulti (età pari a superiore a 18 anni) a cui era stata diagnosticata una dipendenza da alcol secondo i criteri del Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (DSM); (3) i partecipanti hanno riferito di essersi astenuti dall'alcol prima della fase di randomizzazione; (4) ai partecipanti è

stato somministrato un trattamento di almeno 4 settimane; (5) gli studi includevano 1 o più dei seguenti parametri (*end points*): percentuale di giorni di astinenza, astinenza totale, percentuale di giorni senza un elevato consumo di alcol, o astinenza da un elevato consumo di alcol.

Per la rilevazione degli *end points*, gli studi si sono avvalsi di più tipologie di indicatori del consumo di alcol. Una di queste è rappresentata da questionari e report di autovalutazione, quali il metodo Time-Line Follow-Back (TLFB) per la valutazione del consumo di alcol quotidiano, e l'Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS), che esamina alcuni aspetti cognitivi del craving. Le analisi di laboratorio costituiscono un'altra categoria di indicatori; la raccolta di questi dati incrementa la validità dei risultati. Alcuni esempi consistono nella rilevazione di marker ematici, quali volume corpuscolare medio degli eritrociti (MCV), aspartato e alanina aminotransferasi (AST e ALT) nel siero e gamma-glutamilttransferasi (GGT); misurazione della concentrazione di etanolo mediante analisi delle urine e alcoltest con etilometro (Chick *et al.*, 2000a; Chick *et al.*, 2000b).

L'entità dell'effetto placebo è stata stimata mettendo in relazione la risposta al placebo e il grado di efficacia del trattamento (valutato come la differenza tra i risultati osservati nel gruppo trattato con il farmaco e il gruppo trattato con placebo). Per descrivere la forza di tale relazione è stato utilizzato il coefficiente di correlazione di Pearson (r_p) e la regressione lineare semplice. I risultati sono mostrati nelle figure sottostanti.

(A) Percent days abstinent



(B) Total abstinence

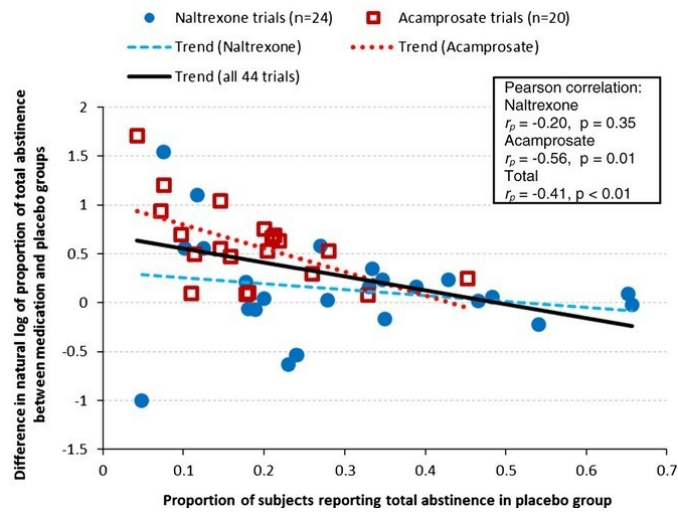
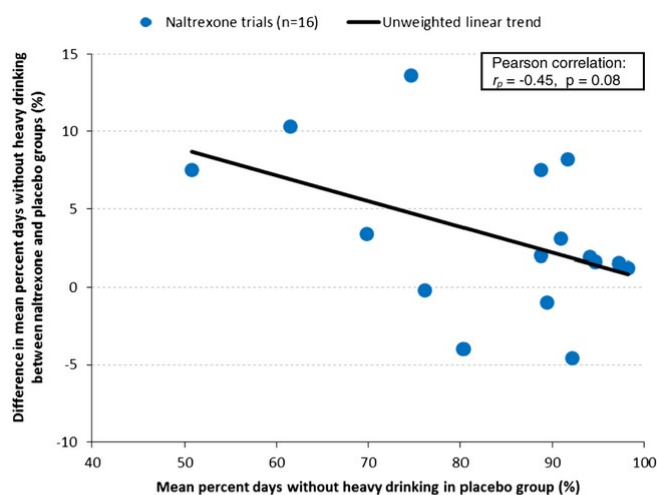


Fig.6. Relazione tra la risposta al placebo (asse x) e l'entità dell'efficacia del trattamento (asse y) per (A) “giorni di astinenza in percentuale” e (B) “astinenza totale” negli studi su acamprosato e naltrexone. I dati mostrano una correlazione negativa tra la risposta placebo e l'entità dell'efficacia del trattamento sia nell'endpoint A che B (tratto da Litten *et al.*, 2013).

(C) Percent days without heavy drinking



(D) Abstinence from heavy drinking

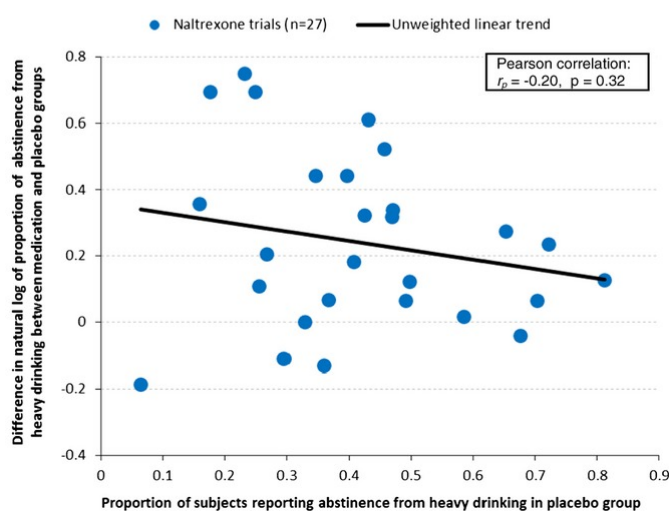


Fig.7. Relazione tra la risposta al placebo (asse x) e l'entità dell'efficacia del trattamento (asse y) per (C) "giorni senza elevato consumo di alcol in percentuale" e (D) "astinenza da un elevato consumo di alcol" negli studi su naltrexone. I dati mostrano una correlazione negativa tra la risposta placebo e l'entità dell'efficacia del trattamento sia nell'endpoint C che D (tratto da Litten *et al.*, 2013).

I trial clinici su acamprosato sono evidenziati in rosso; in blu i trial su naltrexone. I trend dell'acamprosato e del naltrexone e il trend complessivo relativo ai due farmaci sono mostrati rispettivamente con una retta tratteggiata rossa, una retta tratteggiata blu ed una retta nera.

In figura 6, vengono mostrati i giorni di astinenza in percentuale (A) e l'astinenza totale (B), per acamprosato e naltrexone; in entrambi i parametri si osserva una correlazione

negativa piuttosto forte, complessivamente pari a $r_p = -0.64$ per il grafico A e $r_p = -0.41$ per il grafico B.

In figura 7, relativamente agli studi sul naltrexone, sono rappresentate le correlazioni (C) dei giorni senza un elevato consumo di alcol in percentuale ($r_p = -0.45$) e (D) dell'astinenza da un elevato consumo di alcol ($r_p = -0.20$).

In conclusione, esiste una correlazione negativa tra la risposta placebo e l'entità dell'efficacia del trattamento (Litten *et al.*, 2013); in altre parole, una parte significativa dei miglioramenti riscontrati in questi studi sembra essere dovuta all'effetto placebo.

Per spiegare tali risultati sono stati considerati numerosi fattori, tra cui l'anno di pubblicazione degli studi e l'età dei partecipanti. Benché questi fattori abbiano influito sui valori ottenuti, non hanno influenzato in modo significativo il risultato, in quanto i modelli di correlazione osservati nel gruppo placebo sono stati osservati anche nel gruppo sperimentale (Litten *et al.*, 2013).

Litten e colleghi ipotizzano che il placebo possa utilizzare meccanismi d'azione uguali o simili a quelli del farmaco. Questa meta-analisi e i dati ricavati potrebbero rappresentare un'ulteriore evidenza scientifica a supporto degli studi sull'analgesia, che hanno dimostrato come il placebo attivi i recettori degli oppioidi, mimando il meccanismo d'azione dei farmaci analgesici per ridurre il dolore (Finniss *et al.*, 2010).

2.2.3 Naltrexone vs. placebo

Uno studio recente (Oslin *et al.*, 2015) ha ipotizzato che la variabilità nella risposta degli individui alcol dipendenti trattati con naltrexone potesse dipendere da un polimorfismo funzionale del gene del recettore μ -oppioide: l'analisi dei dati posseduti sembra mostrare che coloro che possiedono 1 o 2 copie dell'allele Asn40 hanno una probabilità significativamente maggiore di avere ricadute nell'uso di alcol rispetto ai soggetti omozigoti per l'allele Asp40 (Oslin *et al.*, 2003).

Per verificare tale ipotesi, i partecipanti reclutati sono stati prima divisi in base all'allele posseduto, e poi assegnati casualmente al gruppo sperimentale (naltrexone) o al gruppo di controllo (placebo), formando infine 4 gruppi: Asn40/naltrexone, Asn40/placebo, Asp40/naltrexone, Asp40/placebo.

Come già discusso in precedenza, la somministrazione di naltrexone dovrebbe ridurre il desiderio di bere, favorendo l'astinenza dall'alcol; l'efficacia della terapia è stata perciò valutata sulla base dell'abuso di alcol in ciascuna delle 12 settimane di trattamento.

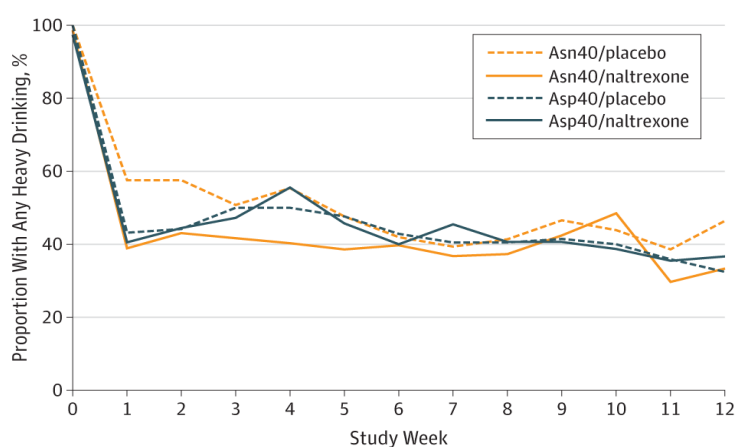


Fig.8. Abuso di alcol durante le 12 settimane di trattamento per i gruppi Asn40/placebo, Asn40naltrexone, Asp40/placebo, Asp40/naltrexone. In tutti e 4 i gruppi si osserva una significativa riduzione del consumo di alcol (tratto da Oslin *et al.*, 2015).

Durante le 12 settimane di trattamento è stata osservata una significativa riduzione del consumo di alcol da parte di tutti e quattro i gruppi dello studio (figura 8), con nessuna differenza significativa tra i rispettivi risultati. Contrariamente a quanto ipotizzato, non è stata osservata una risposta significativamente diversa al trattamento con naltrexone tra il gruppo Asn40 e il gruppo Asp40 (Oslin *et al.*, 2015). L'efficacia del trattamento con placebo è risultata paragonabile, se non indistinguibile, a quella del trattamento con naltrexone.

2.3 Neuromodulazione nel trattamento della dipendenza da alcol. Confronto tra il trattamento attivo e quello fittizio (sham-controlled)

Nonostante i progressi compiuti nella comprensione dei meccanismi sottostanti la dipendenza da alcol, i disturbi ad esso correlati sono ancora un grave problema. Le terapie oggi più in uso offrono un supporto nel trattamento della patologia, seppur con dei limiti; i trattamenti farmacologici, ad esempio, hanno un'efficacia piuttosto variabile, oltre che avere degli importanti effetti collaterali (Antonelli *et al.*, 2018).

In tale contesto, gli approcci di tipo non farmacologico possono rappresentare un valido strumento terapeutico. In questo lavoro di tesi mi sono occupato delle tecniche di neuromodulazione, e in particolare della stimolazione magnetica transcranica (TMS) e della stimolazione magnetica transcranica elettrica a correnti dirette (tDCS). Si tratta di terapie innovative che intervengono in modo mirato sull'attività dei circuiti cerebrali coinvolti in un disturbo.

Nonostante si tratti di un campo ancora poco esplorato, l'applicazione clinica di tali procedure ha portato a risultati talvolta significativi, rappresentando un'efficace terapia nel trattamento della depressione (Wei *et al.*, 2017) e dell'astinenza da eroina (Shen *et al.*, 2016), da cocaina (Rapinesi *et al.*, 2016) e in generale delle tossicodipendenze, inclusa quella da alcol (Diana *et al.*, 2017).

2.3.1 Neurobiologia dell'abuso di alcol

L'abuso di sostanze come cocaina e alcol provoca un'alterazione dei circuiti neuronali coinvolti nell'elaborazione della ricompensa, vale a dire i circuiti del sistema dopaminergico. Esse incrementano l'attività dei neuroni di queste regioni, soprattutto quelli della via mesocorticolimbica, provocando piacere nel consumatore. L'assunzione protratta nel tempo deprime l'attività dei recettori della dopamina, causando malessere e sintomi di astinenza, che portano il consumatore a ricercare la sostanza in quantità sempre maggiori, in quanto le

droghe innescano rilasci sempre minori di dopamina. Ciò determina il ciclo della dipendenza e le annesse ricadute nel consumo di sostanze (Diana *et al.*, 2019).

2.3.2 Tecniche di neuromodulazione

Le tecniche di neuromodulazione mirano a ridurre la dipendenza da alcol e i meccanismi del craving, mediante la stimolazione delle aree corticali e subcorticali protagoniste del circuito dopaminergico della ricompensa, vale a dire l'area tegmentale ventrale, AMY, NAc, insula, PFC, dACC.

Molte di queste regioni cerebrali sono le stesse coinvolte nella genesi di un effetto placebo. Analogamente a quanto accade con le terapie farmacologiche, la validità di un intervento terapeutico richiede una rigorosa sperimentazione e la progettazione di disegni di ricerca che includano dei gruppi di controllo. Gli studi riguardanti le tecniche di neuromodulazione interpretano il risultato ottenuto con il trattamento attivo confrontandolo con un trattamento fittizio (sham-controlled), che corrisponde concettualmente al placebo nei trial farmacologici. Simulando la somministrazione di una terapia neuromodulatoria, i partecipanti dei gruppi di controllo credono di ricevere un trattamento reale mediante un dato dispositivo, in realtà non attivo.

Questa procedura si rende particolarmente necessaria negli studi sulla dipendenza da sostanze, che mirano a contenere il craving. Il desiderio di assumere la sostanza psicoattiva è una risposta soggettiva dipendente da vari fattori; oltre al trattamento in sé, vanno tenuto in considerazione il contesto psicosociale dell'intervento, lo stato psicologico dell'individuo (l'umore, l'attenzione, l'aspettativa di assumere la sostanza nel breve periodo) e il desiderio di ricevere una cura (Gorelick *et al.*, 2014). Si tratta dunque degli stessi elementi che contribuiscono in modo centrale a stimolare un effetto placebo.

In molte terapie che fanno uso di dispositivi medici si è riscontrato un forte effetto placebo (Kaptchuck *et al.*, 2000): diversi studi sul trattamento del dolore mediante stimolazione elettrica transcutanea nervosa (TENS) hanno avuto tassi di risposta al placebo

dal 40% al 60% (Kaptchuck *et al.*, 2000). Sono fortemente associati all'effetto placebo anche gli eventuali effetti benefici dell'agopuntura (Kaptchuck *et al.*, 2000), recentemente studiata per attenuare le crisi d'astinenza da alcol e altri sintomi correlati all'alcol (Chen *et al.*, 2018; Shin *et al.*, 2017). Infine, da una meta-analisi del 2009 sul disturbo depressivo maggiore un significativo effetto placebo è stato trovato sia negli studi farmacologici sia negli studi sulla stimolazione magnetica cerebrale ripetitiva (rTMS) (Brunoni *et al.*, 2009).

2.3.3 Stimolazione magnetica transcranica (TMS) vs. placebo

La stimolazione magnetica transcranica (TMS) è un metodo non invasivo di stimolazione elettromagnetica del tessuto cerebrale. I campi magnetici, generati con una bobina posizionata in prossimità del cuoio capelluto, provocano una moderata alterazione dell'attività elettrica del cervello, registrata con metodi di neuroimaging quali EEG, PET e fMRI (Diana *et al.*, 2017).

Nei soggetti dipendenti da alcol, una delle aree maggiormente interessate dalla TMS è dlPFC, una regione cerebrale coinvolta nei processi decisionali e nel controllo cognitivo dei comportamenti associati al rischio. La stimolazione di dlPFC, alterata nei soggetti dipendenti da alcol, dovrebbe aumentare il rilascio di dopamina nella via striatale, nella corteccia cingolata e orbito frontale (Cho & Strafella, 2009), riducendo il craving e altri sintomi alcol-correlati. I risultati sono promettenti (Diana *et al.*, 2019), anche se piuttosto eterogenei (Coles *et al.*, 2018), probabilmente anche per via della grande variabilità dei fattori con cui sono stati condotti gli esperimenti, quali la durata e l'intensità delle stimolazioni.

In alcuni trial clinici è stato osservato un effetto sia nel gruppo trattato con rTMS che nel gruppo placebo (sham-controlled); nel 2010 Mishra e colleghi realizzarono uno studio con pazienti alcol-dipendenti al fine di ridurre il desiderio di assunzione (craving). Il trattamento era costituito da sessioni multiple di stimolazione magnetica (rTMS) di dlPFC.

I partecipanti sono stati casualmente assegnati al gruppo con trattamento attivo oppure al gruppo placebo (sham group). Per misurare gli effetti dei due trattamenti è stato

somministrato un questionario per misurare la gravità del craving (Alcohol Craving Questionnaire o ACQ-NOW) rispettivamente pre-rTMS, post-rTMS e 1 mese dopo l'ultimo trattamento. Nella tabella sottostante si riportano i punteggi conseguiti.

Craving scores		Pre-rTMS	Post-rTMS	1 month post-rTMS
ACQ-T	Active (mean ± SD)	245.16 ± 23.47	43.43 ± 18.05	44.25 ± 73.76
	Sham (mean ± SD)	244.53 ± 28.72	86.73 ± 11.15	89.93 ± 103.80
ACQ-T × group				
ACQ-1	Active (mean ± SD)	51.83 ± 5.16	7.20 ± 4.38	8.60 ± 16.63
	Sham (mean ± SD)	53.20 ± 5.18	19.26 ± 3.28	19.40 ± 23.26
ACQ-1 × group				
ACQ-2	Active (mean ± SD)	42.53 ± 9.87	6.40 ± 3.77	6.71 ± 13.48
	Sham (mean ± SD)	42.66 ± 12.73	13.86 ± 5.19	15.06 ± 19.16
ACQ-2 × group				
ACQ-3	Active (mean ± SD)	44.53 ± 6.08	7.46 ± 4.12	7.30 ± 12.70
	Sham (mean ± SD)	42.46 ± 10.22	15.60 ± 3.39	15.33 ± 18.46
ACQ-3 × group				
ACQ-4	Active (mean ± SD)	54.60 ± 4.10	5.83 ± 3.67	8.03 ± 17.40
	Sham (mean ± SD)	56.46 ± 4.51	14.46 ± 6.64	17.33 ± 23.83
ACQ-4 × group				
ACQ-5	Active (mean ± SD)	51.66 ± 5.62	16.53 ± 4.93	13.59 ± 14.08
	Sham (mean ± SD)	49.73 ± 5.37	23.53 ± 3.70	22.80 ± 19.69
ACQ-5 × group				
GCI	Active (mean ± SD)	7.90 ± 0.75	1.40 ± 0.58	1.42 ± 2.37
	Sham (mean ± SD)	7.88 ± 0.92	2.79 ± 0.35	2.89 ± 3.34
GCI × group				

Tabella 3. Varianza dei punteggi delle scale ACQ-NOW (pre-rTMS, post-rTMS e 1 mese dopo l'ultimo trattamento) tra il gruppo attivo e il gruppo placebo. Sia post-rTMS, che dopo 4 settimane dal trattamento, si osserva un miglioramento in entrambi i gruppi, con un effetto nel gruppo attivo che è significativamente maggiore rispetto al gruppo placebo (tratto da Mishra *et al.*, 2010).

Sia post-rTMS che dopo 1 mese l'ultimo trattamento si osserva una significativa riduzione del desiderio di assunzione di alcol nel gruppo attivo (Mishra *et al.*, 2010). Anche il gruppo placebo, però, riporta un miglioramento del quadro clinico (tabella 3). Inoltre, per ciò che riguarda la ricaduta nel consumo di alcol non si riportano differenze significative tra i due gruppi (Mishra *et al.*, 2010).

Altri studi rTMS sham-controlled per il trattamento del craving non riportano differenze significative tra i due gruppi, dato che in entrambe le condizioni, reale e fittizia, si osservano effetti lievi (Hoppner *et al.*, 2011) o nulli (Herremans *et al.*, 2012).

Una ricerca del 2016 (Del Felice *et al.*, 2016) ha esaminato gli effetti neurofisiologici, psicologici e comportamentali di sessioni multiple di rTMS su soggetti alcol-dipendenti, mediante:

- Misurazione dell'attività elettrica cerebrale con EEG;
- Stroop test e compito Go/No-go, per valutare la capacità di inibizione delle risposte impulsive;
- Auto-report sul consumo di alcol e test tossicologici;
- Scala VAS (Visual Analogue Scale), una scala visuo-analogica per misurare il grado soggettivo di craving;
- Scala Symptom Check List-90-R (SCL-90-R), un questionario auto-somministrato utilizzato per misurare la gravità dei sintomi e dei problemi annessi alla dipendenza da alcol quali depressione, somatizzazione, disturbi del sonno.

Tali strumenti sono stati utilizzati pre-rTMS, post-rTMS e 1 mese dopo l'ultimo trattamento.

L'ipotesi dello studio è che un incremento delle bande EEG lente (theta/alfa) o una riduzione di quelle più veloci (beta/gamma) sia il correlato neurofisiologico di un effetto potenziante sul controllo e sull'inibizione della dipendenza da alcol.

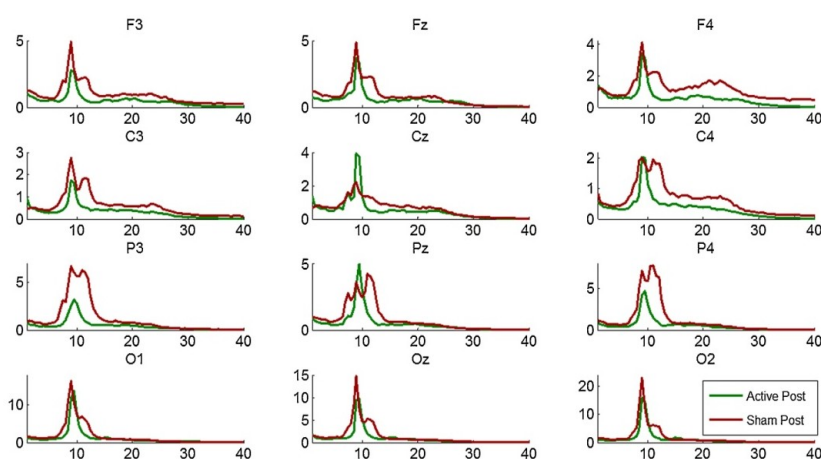


Fig.9. Confronto post-trattamento delle bande EEG del gruppo attivo e del gruppo placebo. Nel gruppo attivo si osserva una riduzione delle frequenze EEG più veloci in misura significativamente maggiore rispetto al gruppo placebo (tratto da Del Felice *et al.*, 2016).

Nel gruppo con trattamento attivo si è osservata una riduzione delle frequenze EEG più veloci in misura significativamente maggiore rispetto al gruppo placebo (figura 9).

Non sono stati osservati miglioramenti relativi al craving valutato con la scala VAS.

Il gruppo rTMS ha realizzato punteggi migliori al follow-up rispetto al pre-rTMS sia nello Stroop Test sia nel compito Go/No-go; inoltre è stata osservata una riduzione dei sintomi psicologici valutati con la scala SCL-90-R.

Anche il gruppo placebo riporta una riduzione dei sintomi psicologici (Del Felice *et al.*, 2016), in particolare per ciò che riguarda somatizzazione, sensibilità interpersonale, depressione, disturbo del sonno. Questo studio confermerebbe le ipotesi di altre ricerche (Brunoni *et al.*, 2009; Kaptchuck *et al.*, 2006), che hanno osservato una significativa risposta placebo anche con trattamenti fittizi non farmacologici.

La corteccia prefrontale svolge un ruolo chiave nelle funzioni esecutive, ovverosia quelle abilità che consentono a un individuo di pianificare ed attuare strategie adeguate ai propri obiettivi e di monitorare e autoregolare il proprio comportamento. L'abuso di alcol provoca una riduzione della materia grigia in numerose regioni cerebrali, in particolare la corteccia prefrontale, alterando dunque tali capacità cognitive. Analogamente allo studio di Del Felice, sono stati realizzati altri esperimenti che hanno verificato gli effetti del trattamento con rTMS sulle funzioni esecutive di individui dipendenti da alcol. Uno studio randomizzato, in cieco e sham-controlled ha somministrato un test cognitivo (Go/No-Go) a soggetti alcol-dipendenti disintossicati prima e dopo il trattamento reale o placebo (Herremans *et al.*, 2013). L'ipotesi dello studio è che solamente la sessione rTMS sarebbe in grado di migliorare il controllo inibitorio e la prestazione delle funzioni esecutive (Herremans *et al.*, 2013). Malgrado ciò, la prestazione nel compito Go/No-go dopo il trattamento è migliorata in entrambi i gruppi: sia il gruppo reale che il gruppo placebo hanno compiuto un numero significativamente inferiore di errori. Per di più, confrontando le prestazioni tra i due gruppi non vi sono differenze. Riguardo ai tempi di reazione, non si osservano differenze

significative tra prima e dopo il trattamento in entrambi i gruppi. In ogni caso, questo miglioramento potrebbe essere dovuto ad altri fattori, legati all'apprendimento maturato nel corso dell'esperimento (Herremans *et al.*, 2013).

2.3.4 Stimolazione magnetica transcranica elettrica a corrente diretta (tDCS) vs. placebo

La stimolazione magnetica transcranica elettrica a corrente diretta (tDCS) è un'altra tecnica di neuromodulazione non invasiva. Consiste nell'utilizzo di un piccolo generatore per produrre una corrente elettrica a bassa intensità, che eccita i neuroni dell'area stimolata. Ciò dovrebbe modulare l'attività della regione interessata, migliorando il quadro clinico di varie condizioni neurologiche e psichiatriche (Coles *et al.*, 2018).

Anche in questo filone di ricerca, i trial clinici condotti con un gruppo placebo hanno portato a risultati interessanti che necessitano di ulteriori approfondimenti. Uno di questi studi (Nakamura-Palacios *et al.*, 2012) è stato realizzato con l'obiettivo di verificare gli effetti della tDCS su diversi tipi di soggetti alcol-dipendenti. I partecipanti sono stati classificati secondo la tipologia di Lesch, che distingue quattro sottogruppi di pazienti alcolisti in base all'origine del craving e alle abitudini di consumo (tipo I: craving causato dall'alcol; tipo II: craving causato dallo stress; tipo III: craving causato dall'umore; tipo IV: craving causato da disturbi ossessivo-compulsivi) (Lesch, 1988).

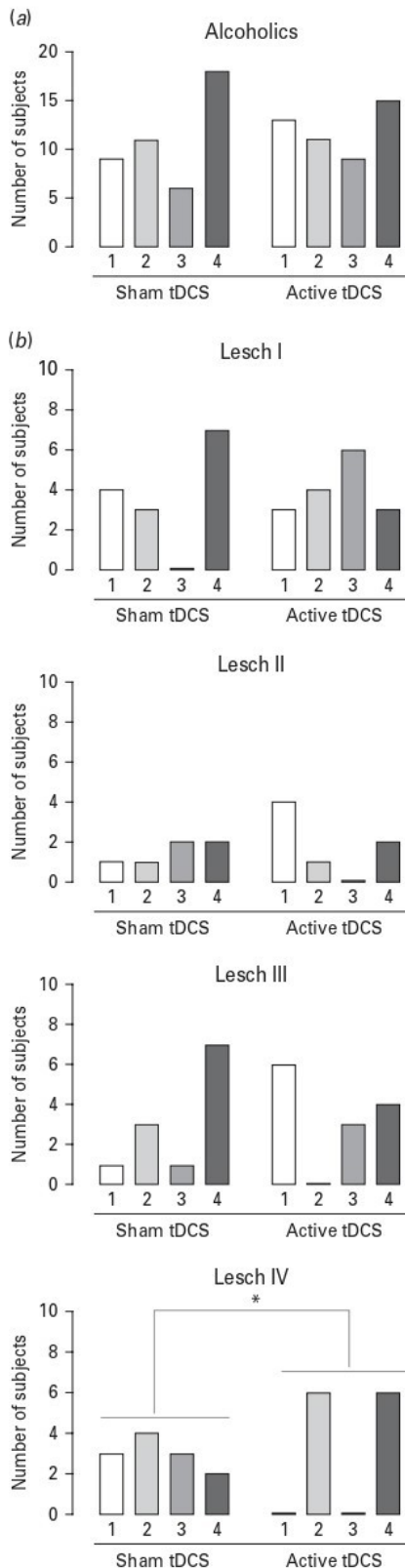


Fig.10. Cambiamenti in percentuale (1, peggioramento, 2 nessun cambiamento, 3 piccolo miglioramento, 4 miglioramento) delle prestazioni FAB a seguito di sessioni con tDCS reale o placebo a carico della corteccia prefrontale dorsolaterale (a) nel campione totale di alcolisti e (b) separatamente nei tipi di alcolisti secondo le tipologie di Lesch. Sia nel gruppo attivo sia nel gruppo placebo si osserva un incremento delle prestazioni FAB. (tratto da Nakamura-Palacios *et al.*, 2012).

Anche in questo studio, l'eventuale efficacia del trattamento è stata testata mediante l'analisi delle funzioni esecutive dei partecipanti prima e dopo l'intervento. Sia al gruppo sperimentale sia al gruppo di controllo è stata somministrata la Frontal Assessment Battery (FAB), una batteria di test costituita da 6 prove cognitive e comportamentali. I risultati sono stati classificati in quattro categorie: peggioramento (quando si è verificato un peggioramento dei punteggi FAB dopo il trattamento); nessun cambiamento; piccolo miglioramento (quando c'era un miglioramento dello 0-9% nei punteggi FAB); miglioramento (miglioramento uguale o maggiore del 9%).

Come è possibile vedere in figura 10a, il campione totale di alcolisti sia del gruppo attivo che del gruppo placebo mostra un miglioramento globale, senza differenze significative tra i due gruppi (Nakamura-Palacios *et al.*, 2012). L'analisi con test χ^2 dei singoli sottogruppi di Lesch evidenzia un incremento della prestazione nelle prove FAB di entrambi i gruppi (tDCS e placebo/sham);

solamente nel sottogruppo IV si osserva un miglioramento significativamente maggiore dei punteggi dei partecipanti trattati con tDCS rispetto al gruppo placebo (figura 10b).

Den Uyl e colleghi hanno studiato gli effetti della tDCS combinata al Cognitive bias modification (CBM), un allenamento cognitivo volto a ridurre alcuni bias (den Uyl *et al.*, 2016); tale approccio sembra avere dato effetti benefici a soggetti alcol-dipendenti (RW Wiels *et al.*, 2011; Eberl *et al.*, 2013).

Il disegno di ricerca era costituito da diversi questionari e prove, tra cui utilizzata per misurare la severità dei bias. Oggetto di analisi sono stati i bias alcol-correlati, il craving, le ricadute dopo 3 mesi, le ricadute dopo un anno.

Anche in questo studio, randomizzato e a doppio cieco, il trattamento attivo è stato valutato confrontando i risultati ottenuto dal gruppo attivo e dal gruppo placebo.

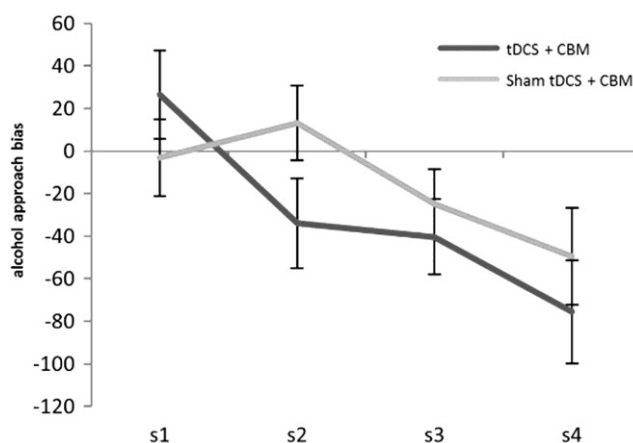


Fig.11. Grado di bias alcol-correlati prima di ogni sessione di allenamento. Tra la sessione 1 e la sessione 4 il numero di bias alcol-correlati si è ridotto in entrambe le condizioni (tDCS+CBM e sham tDCS+CBM) (tratto da den Uyl *et al.*, 2016).

In entrambi i gruppi si è osservata una riduzione dei bias alcol-correlati, seppur in modo maggiore nel gruppo attivo (figura 11). Tale condizione sperimentale, però, non permette di conoscere il contributo dell'allenamento cognitivo (CBM) e, dunque, neanche quello dell'eventuale effetto placebo.

Relativamente agli altri parametri misurati, il craving si è ridotto marginalmente sia nel gruppo attivo sia nel gruppo placebo; riguardo alle ricadute dopo 3 mesi e dopo un anno non si sono registrate differenze marcate.

2.4 Confronto tra psicoterapia e placebo nel trattamento della dipendenza da alcol

Le psicoterapie individuali e di gruppo rappresentano un'ulteriore modalità di intervento per il trattamento della dipendenza da alcol, con risultati positivi, sia da sole sia in combinazione con una terapia farmacologica (Weiss *et al.*, 2009; Markowitz *et al.*, 2008).

Sono stati condotti diversi studi per verificare quali sono le psicoterapie efficaci; sorprendentemente sembra che lo siano tutte (Parloff, 1986; Moerman, 2002). La spiegazione potrebbe essere data dal fatto che i fattori responsabili di risultati terapeutici positivi siano gli elementi comuni a tutte le psicoterapie, vale a dire aspettativa, fiducia, motivazione, speranza (Moerman, 2002). Uno studio del 1979 ha condotto un esperimento in cui degli studenti che presentavano problemi psicologici sono stati suddivisi in quattro gruppi, in base al trattamento ricevuto: psicoterapia con professionisti con almeno vent'anni di esperienza, interazione con docenti di filosofia, inglese o matematica capaci di infondere fiducia, una terapia minima e la sola esecuzione di test diagnostici. Tutti e quattro i gruppi mostrarono dei miglioramenti, sebbene significativamente maggiori nei primi due gruppi. Il fatto che sia con la psicoterapia sia con figure non professionali possano conseguirsi risultati positivi, suggerirebbe l'esistenza di fattori comuni diversi da quelli specifici delle psicoterapie (Benedetti, 2016).

Ci si potrebbe chiedere se anche nel caso delle psicoterapie, incluse quelle ideate per il trattamento della dipendenza da alcol, parte dei benefici sia dovuto ad un effetto placebo. Sfortunatamente, risulta quasi impossibile verificare qualcosa del genere: mentre i trattamenti discussi in precedenza ricorrono a un "principio attivo" non psicologico (il farmaco o il dispositivo) che può essere separato dalla componente psicologica, è difficile operare questa

separazione in una psicoterapia, poiché il “principio attivo” in questo caso è esso stesso di natura psicologica (Benedetti, 2016). Per di più, elementi come l’aspettativa e la fiducia potrebbero concettualmente considerarsi propri sia di una psicoterapia che di una risposta placebo. In tal senso, dunque, la psicoterapia andrebbe considerata come un effetto placebo (Benedetti, 2016).

CONCLUSIONI

L'effetto placebo è un fenomeno di cui si comincia a comprenderne la natura. Gli studi sull'analgesia indotta da placebo hanno ottenuto risultati significativi dal punto di vista dell'efficacia e della replicabilità, prefigurando la possibilità di applicare fruttuosamente tali conoscenze in ambito clinico (Wager & Atlas, 2015). L'analisi del contesto di un trattamento e degli elementi che lo compongono ha permesso di capire il ruolo centrale che questo assume nella genesi dell'effetto placebo e, di riflesso, l'influenza dei fattori psicosociali sul successo di una terapia, anche canonica (come è il caso del paradigma open-hidden).

Le ricerche neurobiologiche sul dolore hanno mostrato quali sono le regioni cerebrali coinvolte nell'analgesia da placebo e nell'iperalgisia; molte delle aree implicate nella riduzione endogena del dolore sono le stesse associate ad un incremento nella risposta al placebo. Elemento cardine affinché si realizzi tale processo è l'aspettativa, vale a dire l'associazione, nella mente del soggetto, tra l'esposizione al trattamento e un conseguente miglioramento delle condizioni di salute (Wager & Atlas, 2015). Come è stato discusso, la sede responsabile della formazione dell'effetto placebo è principalmente la corteccia prefrontale ventromediale (vmPFC), regione in cui vengono integrate informazioni di diverso tipo; in particolare, nell'analgesia da placebo, un'aspettativa positiva verso il trattamento stimola l'attività di vmPFC e, conseguentemente, innesca l'asse PAG-RVM-midollo spinale. Tale circuito, basato sulla liberazione di oppioidi endogeni, si inserisce nell'ambito del sistema discendente di modulazione del dolore, inibendo la trasmissione degli stimoli dolorosi. Un altro sistema facente parte dell'analgesia indotta da placebo è il sistema dopaminergico; l'ipotesi è che la liberazione di dopamina nella regione NAc-VS avvenga in conseguenza della ricompensa dell'analgesia stessa (Wager & Atlas, 2015).

L'analisi mediante fMRI e PET ha rivelato come i neuroni delle regioni cerebrali citate siano coinvolti in varie funzioni cognitive ed emotive distinte dal dolore, con implicazioni sul piano comportamentale e motivazionale, e su quello delle risposte di tipo

affettivo (Davis *et al.*, 1997; Woo *et al.*, 2014). Lo studio dell'effetto placebo in altre condizioni cliniche, quali la depressione (Mayberg *et al.*, 2005) e la malattia di Parkinson (de la Fuente-Fernandez *et al.*, 2001), ha svelato come anche in questi casi il trattamento placebo possa innescare un concreto processo neurobiologico.

Alla luce di tali risultati, nel presente lavoro mi sono occupato di quegli studi sul trattamento della dipendenza da alcol che, intenzionalmente o incidentalmente, hanno riscontrato un significativo effetto placebo. L'analisi dello studio COMBINE ha mostrato come un trattamento placebo e un supporto medico associati ad una terapia comportamentale siano più efficaci della sola terapia comportamentale nell'incrementare il numero di giorni di astinenza e la frequenza ai gruppi di Alcolisti Anonimi, e nel ridurre le ricadute (Weiss *et al.*, 2008; Anton *et al.*, 2006). Una meta-analisi di 51 studi sui farmaci acamprosato e naltrexone utilizzati per il trattamento del craving ha osservato una significativa efficacia del placebo nell'aumentare i giorni di astinenza nei gruppi di controllo (Litten *et al.*, 2013); altri studi hanno ottenuto un risultato analogo (Oslin *et al.*, 2015). Infine, anche relativamente alle tecniche di neuromodulazione rTMS e tDCS è stato riscontrato un consistente effetto placebo: in diversi studi si è infatti osservata una riduzione del craving (Mishra *et al.*, 2010), una riduzione dei sintomi psicologici alcol-correlati (Del Felice *et al.*, 2016) ed un miglioramento delle funzioni esecutive (Herremans *et al.*, 2013; Nakamura-Palacios *et al.*, 2012), sebbene quasi sempre in misura minore rispetto al trattamento attivo. In qualche modo, sembra che la sola impressione di ricevere un trattamento molto forte, quale appunto una stimolazione neuromodulatoria, possa produrre un miglioramento di alcuni aspetti della patologia; un fenomeno peraltro che è stato riscontrato non solo tramite report di autovalutazione dei partecipanti, ma anche con misure maggiormente oggettive (tecniche di neuroimaging; test delle funzioni esecutive). Ancora una volta, potrebbe essere l'aspettativa positiva nei confronti del trattamento ricevuto ad attivare PFC, dACC, insula e NAc, ossia le regioni cerebrali che costituiscono il circuito dopaminergico della ricompensa, con il conseguente

beneficio in termini di riduzione del desiderio di assunzione di alcol. Si può osservare che queste ed altre aree cerebrali sono le stesse implicate nell'analgesia indotta da placebo, facendo ben sperare sulla possibilità di trattare i pazienti alcol-dipendenti con terapie placebo. Tuttavia bisogna sottolineare che la modulazione endogena indotta da placebo, oltre a quello dopaminergico, implica numerosi altri sistemi e meccanismi, che sono differenti rispetto a quanto accade nella dipendenza da alcol. Inoltre, nonostante una certa convergenza tra i circuiti cerebrali implicati nell'effetto placebo, non esiste un singolo processo mentale che funga da mediatore per tutti i tipi di effetto placebo.

Affinché possano essere progettati interventi strutturati per il trattamento dell'alcolismo si rendono dunque necessari ulteriori studi volti a comprendere più a fondo sia gli specifici meccanismi psicologici in grado di innescare l'effetto placebo ricercato, che le relazioni tra le regioni cerebrali attivate dal placebo e gli effetti della terapia.

BIBLIOGRAFIA

Anton, R. F., O'Malley, S. S., Ciraulo, D. A., Cisler, ... COMBINE Study Research Group (2006). Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 295(17), 2003–2017.

<https://doi.org/10.1001/jama.295.17.2003>

Antonelli, M., Ferrulli, A., Sestito, L., Vassallo, G. A., Tarli, C., Mosoni, C., Rando, M. M., Mirijello, A., Gasbarrini, A., & Addolorato, G. (2018). Alcohol addiction - the safety of available approved treatment options. *Expert opinion on drug safety*, 17(2), 169–177.

<https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1404025>

Atlas, L. Y., Whittington, R. A., Lindquist, M. A., Wielgosz, J., Sonty, N., & Wager, T. D. (2012). Dissociable influences of opiates and expectations on pain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 32(23), 8053–8064.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0383-12.2012>

Baliki, M. N., Petre, B., Torbey, S., Herrmann, K. M., Huang, L., Schnitzer, T. J., Fields, H. L., & Apkarian, A. V. (2012). Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nature neuroscience*, 15(8), 1117–1119. <https://doi.org/10.1038/nn.3153>

Benedetti F. (2016) Effetti placebo e nocebo. Dalla fisiologia alla clinica. Giovanni Fioriti Editore.

Benedetti, F., Colloca, L., Torre, E., Lanotte, M., Melcarne, A., Pesare, M., Bergamasco, B., & Lopiano, L. (2004). Placebo-responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus. *Nature neuroscience*, 7(6), 587–588. <https://doi.org/10.1038/nn1250>

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. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 23(10), 4315–4323. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-10-04315.2003>

Berridge, K. C. & Robinson, T. E. (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res. Brain Res. Rev.* 28, 309–369

Bertholet, N., Daepfen, J. B., Wietlisbach, V., Fleming, M., & Burnand, B. (2005). Reduction of alcohol consumption by brief alcohol intervention in primary care: systematic review and meta-analysis. *Archives of internal medicine*, 165(9), 986–995. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.9.986>

Bingel, U., Wanigasekera, V., Wiech, K., Ni Mhuircheartaigh, R., Lee, M. C., Ploner, M., & Tracey, I. (2011). The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Science translational medicine*, 3(70), 70ra14.

<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001244>

Brunoni, A. R., Lopes, M., Kaptchuk, T. J., & Fregni, F. (2009). Placebo response of non-pharmacological and pharmacological trials in major depression: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 4(3), e4824. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004824>

- Buhle, J. T., Kober, H., Ochsner, K. N., Mende-Siedlecki, P., Weber, J., Hughes, B. L., Kross, E., Atlas, L. Y., McRae, K., & Wager, T. D. (2013). Common representation of pain and negative emotion in the midbrain periaqueductal gray. *Social cognitive and affective neuroscience*, 8(6), 609–616. <https://doi.org/10.1093/scan/nss038>
- Carlino, E., Torta, D. M., Piedimonte, A., Frisaldi, E., Vighetti, S., & Benedetti, F. (2015). Role of explicit verbal information in conditioned analgesia. *European journal of pain (London, England)*, 19(4), 546–553. <https://doi.org/10.1002/ejp.579>
- Chick, J., Anton, R., Checinski, K., Croop, R. (2000a). A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of naltrexone in the treatment of alcohol dependence or abuse. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 35(6), 587–593. <https://doi.org/10.1093/alcalc/35.6.587>
- Chick, J., Howlett, H., Morgan, M. Y., & Ritson, B. (2000b). United Kingdom Multicentre Acamprosate Study (UKMAS): a 6-month prospective study of acamprosate versus placebo in preventing relapse after withdrawal from alcohol. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 35(2), 176–187. <https://doi.org/10.1093/alcalc/35.2.176>
- Cho, S. S., & Strafella, A. P. (2009). rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex. *PloS one*, 4(8), e6725. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006725>
- Coles, A. S., Kozak, K., & George, T. P. (2018). A review of brain stimulation methods to treat substance use disorders. *The American journal on addictions*, 27(2), 71–91. <https://doi.org/10.1111/ajad.12674>
- Colloca, L., Tinazzi, M., Recchia, S., Le Pera, D., Fiaschi, A., Benedetti, F., & Valeriani, M. (2008). Learning potentiates neurophysiological and behavioral placebo analgesic responses. *Pain*, 139(2), 306–314. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.04.021>
- Crum, A. J., Corbin, W. R., Brownell, K. D., & Salovey, P. (2011). Mind over milkshakes: mindsets, not just nutrients, determine ghrelin response. *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, 30(4), 424–431. <https://doi.org/10.1037/a0023467>
- Davis, K. D., Taylor, S. J., Crawley, A. P., Wood, M. L., & Mikulis, D. J. (1997). Functional MRI of pain- and attention-related activations in the human cingulate cortex. *Journal of neurophysiology*, 77(6), 3370–3380. <https://doi.org/10.1152/jn.1997.77.6.3370>
- de la Fuente-Fernández, R., Ruth, T. J., Sossi, V., Schulzer, M., Calne, D. B., & Stoessl, A. J. (2001). Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science (New York, N.Y.)*, 293(5532), 1164–1166. <https://doi.org/10.1126/science.1060937>
- Del Felice, A., Bellamoli, E., Formaggio, E., Manganotti, P. (2016). Neurophysiological, psychological and behavioural correlates of rTMS treatment in alcohol dependence. *Drug and alcohol dependence*, 158, 147–153. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.11.018>
- den Uyl, T. E., Gladwin, T. E., Rinck, M., Lindenmeyer, J., & Wiers, R. W. (2017). A clinical trial with combined transcranial direct current stimulation and alcohol approach bias retraining. *Addiction biology*, 22(6), 1632–1640. <https://doi.org/10.1111/adb.12463>

- Diana, M., Bolloni, C., Antonelli, M., Di Giuda, D., Cocciolillo, F., Fattore, L., & Addolorato, G. (2019). Repetitive transcranial magnetic stimulation: Re-wiring the alcoholic human brain. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)*, 74, 113–124. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2018.05.011>
- Diana, M., Raij, T., Melis, M., Nummenmaa, A., Leggio, L., & Bonci, A. (2017). Rehabilitating the addicted brain with transcranial magnetic stimulation. *Nature reviews. Neuroscience*, 18(11), 685–693. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.113>
- Drevets, W. C., Price, J. L., Simpson, J. R., Jr, Todd, R. D., Reich, T., Vannier, M., & Raichle, M. E. (1997). Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, 386(6627), 824–827. <https://doi.org/10.1038/386824a0>
- Eberl, C., Wiers, R. W., Pawelczack, S., Rinck, M., Becker, E. S., & Lindenmeyer, J. (2013). Approach bias modification in alcohol dependence: do clinical effects replicate and for whom does it work best?. *Developmental cognitive neuroscience*, 4, 38–51. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2012.11.002>
- Eippert, F., Bingel, U., Schoell, E. D., Yacubian, J., Klinger, R., Lorenz, J., & Büchel, C. (2009). Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. *Neuron*, 63(4), 533–543. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.07.014>
- Ellingsen, D. M., Wessberg, J., Eikemo, M., Liljencrantz, J., Endestad, T., Olausson, H., & Leknes, S. (2013). Placebo improves pleasure and pain through opposite modulation of sensory processing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(44), 17993–17998. <https://doi.org/10.1073/pnas.1305050110>
- Evans D. (2002). Pain, evolution, and the placebo response. *Behavioral and Brain Sciences*, 25, 459–60
- Fields H. (2004). State-dependent opioid control of pain. *Nature reviews. Neuroscience*, 5(7), 565–575. <https://doi.org/10.1038/nrn1431>
- Finniss, D. G., Kaptchuk, T. J., Miller, F., & Benedetti, F. (2010). Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet (London, England)*, 375(9715), 686–695. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61706-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61706-2)
- Flaten, M. A., Aslaksen, P. M., Lyby, P. S., & Bjørkedal, E. (2011). The relation of emotions to placebo responses. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 366(1572), 1818–1827. <https://doi.org/10.1098/rstb.2010.0407>
- Goebel, M. U., Trebst, A. E., Steiner, J. (2002). Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 16(14), 1869–1873. <https://doi.org/10.1096/fj.02-0389com>
- Gorelick, D. A., Zangen, A., & George, M. S. (2014). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of substance addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1327(1), 79–93. <https://doi.org/10.1111/nyas.12479>

Halperin, E., Russell, A. G., Trzesniewski, K. H., Gross, J. J., & Dweck, C. S. (2011). Promoting the Middle East peace process by changing beliefs about group malleability. *Science (New York, N.Y.)*, 333(6050), 1767–1769. <https://doi.org/10.1126/science.1202925>

Herremans, S. C., Baeken, C., Vanderbruggen, N., Vanderhasselt, M. A., Zeeuws, D., Santermans, L., & De Raedt, R. (2012). No influence of one right-sided prefrontal HF-rTMS session on alcohol craving in recently detoxified alcohol-dependent patients: results of a naturalistic study. *Drug and alcohol dependence*, 120(1-3), 209–213. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.07.021>

Herremans, S. C., Vanderhasselt, M. A., De Raedt, R., & Baeken, C. (2013). Reduced intra-individual reaction time variability during a Go-NoGo task in detoxified alcohol-dependent patients after one right-sided dorsolateral prefrontal HF-rTMS session. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 48(5), 552–557. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agt054>

Höppner, J., Broese, T., Wendler, L., Berger, C., & Thome, J. (2011). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment of alcohol dependence. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 12 Suppl 1, 57–62. <https://doi.org/10.3109/15622975.2011.598383>

<https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639>

Humphrey N. (2002). Great expectations: the evolutionary psychology of faith-healing and the placebo effect. In C von Hofsten and L Bäckman, eds. *Psychology at the turn of the millenium, vol. 2: social, developmental, and clinical perspectives*, pp. 225-46. Psychology Press, Hove.

Johansen, J. P., Hamanaka, H., Monfils, M. H., Behnia, R., Deisseroth, K., Blair, H. T., & LeDoux, J. E. (2010). Optical activation of lateral amygdala pyramidal cells instructs associative fear learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(28), 12692–12697. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002418107>

Kamenica, E., Naclerio, R., & Malani, A. (2013). Advertisements impact the physiological efficacy of a branded drug. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(32), 12931–12935. <https://doi.org/10.1073/pnas.1012818110>

Kam-Hansen, S., Jakubowski, M., Kelley, J. M., Kirsch, I., Hoaglin, D. C., Kaptchuk, T. J., & Burstein, R. (2014). Altered placebo and drug labeling changes the outcome of episodic migraine attacks. *Science translational medicine*, 6(218), 218ra5. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006175>

Kaptchuk, T. J., Goldman, P., Stone, D. A., & Stason, W. B. (2000). Do medical devices have enhanced placebo effects?. *Journal of clinical epidemiology*, 53(8), 786–792. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(00\)00206-7](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(00)00206-7)

Kaptchuk, T. J., Stason, W. B., Davis, R. B., Legedza, A. R., Schnyer, R. N., Kerr, C. E., Stone, D. A., Nam, B. H., Kirsch, I., & Goldman, R. H. (2006). Sham device v inert pill: randomised controlled trial of two placebo treatments. *BMJ (Clinical research ed.)*, 332(7538), 391–397. <https://doi.org/10.1136/bmj.38726.603310.55>

Kirsch, I., Deacon, B. J., Huedo-Medina, T. B., Scoboria, A., Moore, T. J., & Johnson, B. T. (2008). Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS medicine*, 5(2), e45. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050045>

- Kirsch, I. (1985). Response expectancy as a determinant of experience and behavior. *Am. Psychol.* 40, 1189–1202
- Kober, H., Mende-Siedlecki, P., Kross, E. F. (2010). Prefrontal-striatal pathway underlies cognitive regulation of craving. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(33), 14811–14816. <https://doi.org/10.1073/pnas.1007779107>
- Lesch, O. M., Dietzel, M., Musalek, M., Walter, H., & Zeiler, K. (1988). The course of alcoholism. Long-term prognosis in different types. *Forensic science international*, 36(1-2), 121–138. [https://doi.org/10.1016/0379-0738\(88\)90225-3](https://doi.org/10.1016/0379-0738(88)90225-3)
- Litten, R. Z., Castle, I. J., Falk, D., Ryan, M., Fertig, J., Chen, C. M., & Yi, H. Y. (2013). The placebo effect in clinical trials for alcohol dependence: an exploratory analysis of 51 naltrexone and acamprosate studies. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 37(12), 2128–2137. <https://doi.org/10.1111/acer.12197>
- Mallinckrodt, C. H., Zhang, L., Prucka, W. R., & Millen, B. A. (2010). Signal detection and placebo response in schizophrenia: parallels with depression. *Psychopharmacology bulletin*, 43(1), 53–72.
- Markowitz, J. C., Kocsis, J. H., Christos, P., Bleiberg, K., & Carlin, A. (2008). Pilot study of interpersonal psychotherapy versus supportive psychotherapy for dysthymic patients with secondary alcohol abuse or dependence. *The Journal of nervous and mental disease*, 196(6), 468–474. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e31817738f1>
- Martini, M., Lee, M. C., Valentini, E., & Iannetti, G. D. (2015). Intracortical modulation, and not spinal inhibition, mediates placebo analgesia. *The European journal of neuroscience*, 41(4), 498–504. <https://doi.org/10.1111/ejn.12807>
- Mayberg, H. S., Lozano, A. M., Voon, V., McNeely, H. E., Seminowicz, D., Hamani, C., Schwalb, J. M., & Kennedy, S. H. (2005). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*, 45(5), 651–660. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.02.014>
- Mayberg, H. S., Silva, J. A., Brannan, S. K., Tekell, J. L., Mahurin, R. K., McGinnis, S., & Jerabek, P. A. (2002). The functional neuroanatomy of the placebo effect. *The American journal of psychiatry*, 159(5), 728–737. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.5.728>
- Mishra, B. R., Nizamie, S. H., Das, B., & Praharaj, S. K. (2010). Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in alcohol dependence: a sham-controlled study. *Addiction (Abingdon, England)*, 105(1), 49–55. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02777.x>
- Moerman D. E. (2000). Cultural variations in the placebo effect: ulcers, anxiety, and blood pressure. *Medical anthropology quarterly*, 14(1), 51–72. <https://doi.org/10.1525/maq.2000.14.1.51>
- Moerman D.E. (2002). Meaning, medicine and the placebo effect. Cambridge University Press, Cambridge, MA.
- Moos, R. H., & Moos, B. S. (2004). Long-Term Influence of Duration and Frequency of Participation in Alcoholics Anonymous on Individuals With Alcohol Use Disorders. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 72(1), 81–90. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.72.1.81>

- Morgenstern, J., Labouvie, E., McCrady, B. S., Kahler, C. W., & Frey, R. M. (1997). Affiliation with Alcoholics Anonymous after treatment: a study of its therapeutic effects and mechanisms of action. *Journal of consulting and clinical psychology*, 65(5), 768–777. <https://doi.org/10.1037//0022-006x.65.5.768>
- Morton, D. L., Watson, A., El-Deredy, W., & Jones, A. K. (2009). Reproducibility of placebo analgesia: Effect of dispositional optimism. *Pain*, 146(1-2), 194–198. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.07.026>
- Nakamura, Y., Donaldson, G. W., Kuhn, R., Bradshaw, D. H., Jacobson, R. C., & Chapman, R. C. (2012). Investigating dose-dependent effects of placebo analgesia: a psychophysiological approach. *Pain*, 153(1), 227–237. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.10.024>
- Nakamura-Palacios, E. M., de Almeida Benevides, M. C., da Penha Zago-Gomes, M. (2012). Auditory event-related potentials (P3) and cognitive changes induced by frontal direct current stimulation in alcoholics according to Lesch alcoholism typology. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 15(5), 601–616. <https://doi.org/10.1017/S1461145711001040>
- Oslin, D. W., Berrettini, W. (2003). A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 28(8), 1546–1552. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300219>
- Oslin, D. W., Leong, S. H., Lynch, K. G. (2015). Naltrexone vs Placebo for the Treatment of Alcohol Dependence: A Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry*, 72(5), 430–437. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.3053>
- Parloff M. B. (1986). Frank's "common elements" in psychotherapy: nonspecific factors and placebos. *The American journal of orthopsychiatry*, 56(4), 521–530. <https://doi.org/10.1111/j.1939-0025.1986.tb03485.x>
- Petrovic, P., Dietrich, T., Fransson, P., Andersson, J., Carlsson, K., & Ingvar, M. (2005). Placebo in emotional processing--induced expectations of anxiety relief activate a generalized modulatory network. *Neuron*, 46(6), 957–969. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.05.023>
- Phelps, E. A., O'Connor, K. J., Gatenby, J. C., Gore, J. C., Grillon, C., & Davis, M. (2001). Activation of the left amygdala to a cognitive representation of fear. *Nature neuroscience*, 4(4), 437–441. <https://doi.org/10.1038/86110>
- Plassmann, H., O'Doherty, J., Shiv, B., & Rangel, A. (2008). Marketing actions can modulate neural representations of experienced pleasantness. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(3), 1050–1054. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706929105>
- Plassmann, H. & Wager, T. D. (2014). In *The Interdisciplinary Science of Consumption* (eds Kringelbach, M., Knutson, B. & Preston, S.) 219–240
- Rapinesi, C., Del Casale, A., Di Pietro, S. (2016). Add-on high frequency deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) to bilateral prefrontal cortex reduces cocaine craving in patients with cocaine use disorder. *Neuroscience letters*, 629, 43–47. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.06.049>

- Schedlowski, M., & Pacheco-López, G. (2010). The learned immune response: Pavlov and beyond. *Brain, behavior, and immunity*, 24(2), 176–185. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.08.007>
- Schienze, A., Übel, S., Schöngaßner, F., Ille, R., & Scharmüller, W. (2014). Disgust regulation via placebo: An fMRI study. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(7), 985–990. <https://doi.org/10.1093/scan/nst072>
- Schmidt, L., Braun, E. K., Wager, T. D., & Shohamy, D. (2014). Mind matters: placebo enhances reward learning in Parkinson's disease. *Nature neuroscience*, 17(12), 1793–1797. <https://doi.org/10.1038/nn.3842>
- Schwartz, N., Temkin, P., Jurado, S., Lim, B. K., Heifets, B. D., Polepalli, J. S., & Malenka, R. C. (2014). Chronic pain. Decreased motivation during chronic pain requires long-term depression in the nucleus accumbens. *Science (New York, N.Y.)*, 345(6196), 535–542. <https://doi.org/10.1126/science.1253994>
- Shen, Y., Cao, X., Tan, T., Shan, C., Wang, Y., Pan, J., He, H., & Yuan, T. F. (2016). 10-Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Reduces Heroin Cue Craving in Long-Term Addicts. *Biological psychiatry*, 80(3), e13–e14. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.02.006>
- Shin, N. Y., Lim, Y. J., Yang, C. H., & Kim, C. (2017). Acupuncture for Alcohol Use Disorder: A Meta-Analysis. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2017, 7823278. <https://doi.org/10.1155/2017/7823278>
- Stein, N., Sprenger, C., Scholz, J., Wiech, K., & Bingel, U. (2012). White matter integrity of the descending pain modulatory system is associated with interindividual differences in placebo analgesia. *Pain*, 153(11), 2210–2217. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.07.010>
- Tversky, A., & Kahneman, D. (1974). Judgment under Uncertainty: Heuristics and Biases. *Science (New York, N.Y.)*, 185(4157), 1124–1131. <https://doi.org/10.1126/science.185.4157.1124>
- Wager, T. D., & Atlas, L. Y. (2015). The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health. *Nature reviews. Neuroscience*, 16(7), 403–418. <https://doi.org/10.1038/nrn3976>
- Wager, T. D., Atlas, L. Y., Lindquist, M. A., Roy, M., Woo, C. W., & Kross, E. (2013). An fMRI-based neurologic signature of physical pain. *The New England journal of medicine*, 368(15), 1388–1397. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1204471>
- Wager, T. D., Matre, D., & Casey, K. L. (2006). Placebo effects in laser-evoked pain potentials. *Brain, behavior, and immunity*, 20(3), 219–230. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.01.007>
- Wager, T. D., Rilling, J. K., Smith, E. E., Sokolik, A. (2004). Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain. *Science (New York, N.Y.)*, 303(5661), 1162–1167. <https://doi.org/10.1126/science.1093065>
- Wager, T. D., van Ast, V. A., Hughes, B. L., Davidson, M. L., Lindquist, M. A., & Ochsner, K. N. (2009). Brain mediators of cardiovascular responses to social threat, part II: Prefrontal-subcortical pathways and relationship with anxiety. *NeuroImage*, 47(3), 836–851. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.044>

- Wei, Y., Zhu, J., Pan, S., Su, H., Li, H., & Wang, J. (2017). Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression. *Shanghai archives of psychiatry*, 29(6), 328–342. <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.217106>
- Weiss, R. D., Griffin, M. L., Jaffee, W. B., Bender, R. E., Graff, F. S., Gallop, R. J., & Fitzmaurice, G. M. (2009). A "community-friendly" version of integrated group therapy for patients with bipolar disorder and substance dependence: a randomized controlled trial. *Drug and alcohol dependence*, 104(3), 212–219. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.04.018>
- Weiss, R. D., O'malley, S. S., Hosking, J. D., Locastro, J. S., Swift, R., & COMBINE Study Research Group (2008). Do patients with alcohol dependence respond to placebo? Results from the COMBINE Study. *Journal of studies on alcohol and drugs*, 69(6), 878–884. <https://doi.org/10.15288/jsad.2008.69.878>
- Wickramasekera I. (1980). A conditioned response model of the placebo effect predictions from the model. *Biofeedback and self-regulation*, 5(1), 5–18. <https://doi.org/10.1007/BF00999060>
- Wiers, R. W., Eberl, C., Rinck, M., Becker, E. S., & Lindenmeyer, J. (2011). Retraining automatic action tendencies changes alcoholic patients' approach bias for alcohol and improves treatment outcome. *Psychological science*, 22(4), 490–497. <https://doi.org/10.1177/0956797611400615>
- Woo, C. W., Koban, L., Kross, E., Lindquist, M. A., Banich, M. T., Ruzic, L., Andrews-Hanna, J. R., & Wager, T. D. (2014). Separate neural representations for physical pain and social rejection. *Nature communications*, 5, 5380. <https://doi.org/10.1038/ncomms6380>
- Woo, C. W., Roy, M., Buhle, J. T., & Wager, T. D. (2015). Distinct brain systems mediate the effects of nociceptive input and self-regulation on pain. *PLoS biology*, 13(1), e1002036. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002036>
- Wright, J. S., & Panksepp, J. (2011). Toward affective circuit-based preclinical models of depression: sensitizing dorsal PAG arousal leads to sustained suppression of positive affect in rats. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 35(9), 1902–1915. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.08.004>
- Zhang, W., & Luo, J. (2009). The transferable placebo effect from pain to emotion: changes in behavior and EEG activity. *Psychophysiology*, 46(3), 626–634. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2009.00786.x>
- Zhang, W., Qin, S., Guo, J., & Luo, J. (2011). A follow-up fMRI study of a transferable placebo anxiolytic effect. *Psychophysiology*, 48(8), 1119–1128. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2011.01178.x>