

ΤΑ ΦΑΙΝΟΜΕΝΑ PLACEBO ΚΑΙ NOCEBO. ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ: ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Spanou Ioanna¹, Kararizou Evangelia², Mitsikostas Dimos-Dimitrios²

^{1,2} Α΄ Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Περίληψη

Οι συμπεριφορές placebo και nocebo είναι πολύ συχνές στις παθήσεις του εγκεφάλου και επηρεάζουν καθοριστικά το ποσοστό συμμόρφωσης στην εκάστοτε χορηγούμενη θεραπευτική αγωγή. Σκοπός της ανασκόπησης είναι αφενός, η παρουσίαση των μηχανισμών και των νευρωνικών κυκλωμάτων που διαμεσολαβούνται στο placebo και nocebo και αφετέρου η ανάδειξη του μεγέθους της αντίδρασης placebo και nocebo στις κλινικές μελέτες σε συγκεκριμένες νευρολογικές παθήσεις, όπως οι πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες, η νόσος Parkinson, η πολλαπλή σκλήρυνση και η ινομυαλγία. Επιπλέον, προτείνονται παρεμβάσεις για την καθημερινή κλινική πρακτική, ώστε να αυξάνεται το placebo και να μειώνεται το nocebo.

Λέξεις ευρητηρίου: Placebo, Nocebo, Κεφαλαλγία, Νόσος Parkinson, Πολλαπλή Σκλήρυνση, Ινομυαλγία

PLACEBO AND NOCEBO IN NEUROLOGICAL DISEASES: A REVIEW OF THE LITERATURE

Spanou Ioanna¹, Kararizou Evangelia², Mitsikostas Dimos-Dimitrios¹

^{1,2} 1st Department of Neurology, Eginition Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens

Abstract

Placebo and nocebo behaviors are very common in brain disorders. Through positive or negative expectations, placebo and nocebo contribute to patients' adherence to medication. This review aims to highlight the various mechanisms and neuronal circuits that control placebo and nocebo, to present published data showing the magnitude of the placebo and nocebo response in primary headaches, Parkinson's disease, multiple sclerosis and fibromyalgia and to suggest interventions for everyday clinical practice that may increase placebo and reduce nocebo.

Key words: Placebo, Nocebo, Headache, Multiple Sclerosis, Parkinson's Disease, Fibromyalgia

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αναμφίβοτα, από την αρχαιότητα, το placebo αποτελεί ένα σημαντικό κεφάλαιο της ιστορίας της Ιατρικής (Joyce, 1994)^[1]. Χωρίς τη δύναμη της θέλησης, καμία ασθένεια δεν μπορεί να νικηθεί. Στον αντίποδα, βρίσκεται το nocebo. Ασθενής και ιατρός αποτελούν ένα δίπολο, στο οποίο υπεισέρχονται πολλαπλοί γνωσιακοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες, οι οποίοι με τη σειρά τους ασκούν καθοριστικό ρόλο, ώστε τελικά ο ασθενής να αναπτύσσει θετικές ή αρνητικές προσδοκίες σχετικά με τη χορηγούμενη θεραπεία (Blasini

και συνεργάτες)^[2]. Σκοπός συνεπώς κάθε κλινικού ιατρού, θα πρέπει να είναι να αυξήσει το placebo και να μειώσει το nocebo, ώστε να μεγιστοποιήσει το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

2. ΟΡΙΣΜΟΙ

2.1. Επίδραση Placebo (Placebo effect)

Ο όρος placebo προέρχεται από τη λατινική λέξη «placere», που σημαίνει «θα ευχαριστήσω, θα κάνω καλό» και περιγράφει τη θετική προσδοκία του ασθενή

ό,τι λαμβάνοντας μία συγκεκριμένη θεραπεία (φαρμακευτική ή επεμβατική), θα ωφεληθεί (Colloca και συνεργάτες, 2013a και 2013b)^[3,4].

2.2. Αντίδραση Placebo (Placebo response)

Περιγράφει την παρατηρούμενη στις κλινικές μελέτες βελτίωση των ασθενών οι οποίοι λαμβάνουν μία «θεραπευτική ουσία», η οποία όμως δεν περιέχει κάποιο δραστικό συστατικό (Enck και Benedetti, 2008)^[5].

2.3. Επίδραση Nocebo (Nocebo effect)

Το nocebo προέρχεται από τη λατινική λέξη «nocere», που σημαίνει «θα βλάψω» και βρίσκεται στον αντίποδα του placebo. Ο όρος χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά στις αρχές του 1960 από τον Kennedy για να διαχωρίσει το δυσάρεστο από το ευχάριστο αποτέλεσμα του placebo^[6]. Περιγράφει την αρνητική προσδοκία του ασθενή ό,τι λαμβάνοντας μία συγκεκριμένη θεραπεία (φαρμακευτική ή επεμβατική) θα επιδεινωθεί η κατάσταση της υγείας του (Colloca και Miller 2011, Enck και Benedetti, 2008)^[5, 7]. Το φαινόμενο nocebo μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση των ήδη υπάρχοντων συμπτωμάτων ή ακόμη και την εμφάνιση νέων, ανεξάρτητα από τη χορήγηση μίας ουσίας, προκαλούμενη απλά και μόνο από την αρνητική προσδοκία (Benedetti και Colloca, 2007)^[8]. Η επίδραση nocebo προκαλείται συνήθως πειραματικά, με αρνητικές πληροφορίες, χωρίς καν την παρέμβαση οποιασδήποτε θεραπευτικής πράξης.

2.4. Αντίδραση Nocebo (Nocebo response)

Περιγράφει την παρατηρούμενη στις κλινικές μελέτες επιδείνωση των συμπτωμάτων ενός ασθενούς ή την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών παρόμοιων με αυτές του δραστικού φαρμάκου, παρ' ό,τι ο ασθενής λαμβάνει μία «θεραπευτική ουσία» χωρίς κάποιο δραστικό συστατικό (Colloca και Miller, 2011, Enck και Benedetti, 2008)^[7, 9]. Διαφέρει επομένως από την επίδραση nocebo, στην παρουσία θεραπευτικής παρέμβασης.

3. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η ιστορία του placebo ξεκινά ήδη από τον 14ο αιώνα (Shapiro, 1964)^[10], ωστόσο είναι κυρίως συνυφασμένη με το όνομα του Άγγλου ιατρού Elisha Perkins (18ος αιώνας) που υποστήριζε ότι πολλές ασθένειες μπορεί να θεραπεύονται αγγίζοντας το σώμα με μεταλλικές ράβδους με «μαγνητικές ιδιότητες». Αργότερα, ο ιατρός John Haygarth έκανε ένα πείραμα χρησιμοποιώντας τόσο τις ράβδους του Perkins, όσο και ξύλινες ράβδους τις οποίες ζωγράφιζε ώστε να φαίνονται σαν μεταλλικές για την αντιμετώπιση ασθενών με ρευματικά νοσήματα. Το πείραμα του Haygarth αποτέλεσε και το πρώτο πείραμα στην ιστορία για τη δύναμη του placebo (Jacobs 2000)^[11]. Η πρώτη κατα-

γεγραμμένη αναφορά του placebo σε ιατρικό λεξικό ήταν το 1795 (Motherby G)^[12], ενώ το 1937 (Taber CW)^[13] λαμβάνει τη σημασία που γνωρίζουμε έως και σήμερα. Ακολούθησαν οι πρώτες βιολογικές έρευνες στο φαινόμενο placebo το 1960 στα ζώα (Herrnstein, 1962)^[14] και αργότερα το 1978 στους ανθρώπους (Levine, Gordon, και Fields)^[15].

Στις ημέρες μας, η έρευνα των συμπεριφορών placebo και nocebo εκτείνεται σε ένα ευρύ φάσμα επιστημών. Το μέγεθός τους μπορεί να μετρηθεί με ακρίβεια, όπως προκύπτει από τις τυχαίοποιημένες μελέτες με εικονικό φάρμακο (RCTs), σε διάφορες νευρολογικές παθήσεις, και συγκεκριμένα στην παρούσα ανασκόπηση θα αναφερθούμε στις πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες, τη νόσο του Parkinson, στην πολλαπλή σκλήρυνση και στην ινομυαλγία. Επίσης στην κλινική πράξη, η nocebo συμπεριφορά είναι πολύ συχνή στις παθήσεις του εγκεφάλου και αποτελεί τον πραγματικό εχθρό που πρέπει να αντιμετωπίσουμε.

4. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ PLACEBO ΚΑΙ NOCEBO

Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για να περιγράψουν τα νευρωνικά κυκλώματα από τα οποία διαμεσολαβούνται το placebo και nocebo, οι οποίοι γενικά ταξινομούνται σε γνωσιακούς και βιολογικούς και αλληλεπιδρούν μεταξύ τους (Benedetti και Amanzio, 2011)^[16].

4.1. Γνωσιακοί μηχανισμοί Placebo - Nocebo

Στην εμφάνιση των placebo και nocebo φαίνεται ό,τι συμμετέχουν πολλαπλοί γνωσιακοί μηχανισμοί. Οι δύο βασικότερες εμπλεκόμενες συμπεριφορές είναι της εξαρτημένης μάθησης και της προσδοκίας (Frisaldi και Benedetti, 2015, Dodd και συν., 2017)^[17, 18].

4.1.1. Στην εξαρτημένη μάθηση (Classical Conditioning)

το άτομο εκτίθεται αρχικά σε μία ενεργό ουσία, η οποία του προκαλεί μία συγκεκριμένη αντίδραση και η οποία αποτυπώνεται στη μνήμη του. Κάτω από παρόμοιες συνθήκες, η έκθεση σε μία ανενεργό ουσία ενδέχεται να προκαλέσει μία όμοια ή παρόμοια αντίδραση με αυτή που θα προκαλούσε η ενεργός ουσία. Συνεπώς, η εξαρτημένη μάθηση εμπιρεύει μνημονικά κυκλώματα και επομένως σχετίζεται με τις διαδικασίες της μάθησης και της προσαρμογής (Haour, 2005)^[19]. Σε κλινικό επίπεδο, καθοριστικό ρόλο διαδραματίζουν οι προηγούμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις με το συγκεκριμένο θεραπευτικό αποτέλεσμα και τις ανεπιθύμητες δράσεις που είχαν, προηγούμενες θετικές ή αρνητικές εικόνες-εμπειρίες από το θεράποντα ιατρό, αλλά ακόμη και το σχήμα και το χρώμα ενός προηγούμενου φαρμακευτικού σκευάσματος («το κόκκινο χάπι μου έκανε καλό, επομένως κάθε κόκκινο χάπι μπορεί να μου κάνει καλό», Ader, 1997)^[20]. Η εξαρτημένη μάθηση ασκεί μεγαλύτερη επίδραση ενδεχομένως στις βιολογικές λειτουργίες

που περιλαμβάνουν το ενδοκρινικό και ανοσιακό συστήματα (Benedetti και Pollo, 2003)^[21]. Χαρακτηριστικό κλινικό παράδειγμα εξαρτημένης μάθησης καταγράφει το πείραμα με τους ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, οι οποίοι έλαβαν επανειλημμένως ένα ρόφημα με συγκεκριμένη γεύση μαζί με έγχυση κυκλοφωσφαμίδης. Όταν ωστόσο τους χορηγήθηκε μόνο το ρόφημα, διαπιστώθηκε ότι στην περιφέρεια παρατηρήθηκε μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων, όπως θα συνέβαινε δηλαδή εάν ελάμβαναν μαζί και κυκλοφωσφαμίδη (Giant και συν., 1996)^[22].

4.1.2. Η προσδοκία (Expectation) πηγάζει από την προϋπάρχουσα πεποίθηση της υποκειμενικής βίωσης ενός μελλοντικού αποτελέσματος, ενισχυόμενης συχνά λεκτικά από το θεράποντα, χωρίς να έχει προηγηθεί έκθεση στην ανενεργή ή ενεργή ουσία (Price και συν., 2008, Faasse και συν., 2015)^[23, 24]. Όπως γίνεται αντιληπτό και η προσδοκία επηρεάζεται-διαμορφώνεται από τη μάθηση, μέσω άμεσων απόκτησης πληροφοριών και κοινωνικών πεποιθήσεων, οι οποίες σε μεγάλο βαθμό απορρέουν από τα μέσα ενημέρωσης και το διαδίκτυο, καθώς και μέσω παρατηρήσεων (μάθηση εκ παρατηρήσεως/observational learning), (Blasini και Corsi, 2017, Colagiuri και συν., 2015)^[2, 25]. Με άλλα λόγια, ο ασθενής δημιουργεί θετικές ή αρνητικές προσδοκίες λαμβάνοντας υπόψη πληροφορίες-στοιχεία από το περιβάλλον που έχουν συγκεκριμένη σημειολογία, (Benedetti και Colloca, 2007, Amanzio και Benedetti, 2011)^[8, 16], όπως είναι ο χώρος όπου χορηγείται η θεραπεία (καθαριότητα, ευταξία), ο χρησιμοποιούμενος ιατρικός εξοπλισμός (αν φαίνεται καινούριος, καλά συντηρημένος) και η παρακολούθηση ενός άλλου ανθρώπου να βιώνει μία επώδυνη εμπειρία (Colloca και Benedetti, 2009, Yoshida και συν., 2013, Vogtle και συν., 2016)^[26, 27, 28]. Επιπλέον, θετικές ή αρνητικές προσδοκίες σχηματίζονται από τα φυσικά χαρακτηριστικά του χορηγούμενου σκευάσματος όπως το χρώμα, το σχήμα, η μυρωδιά, η γεύση ακόμη και η τιμή (Tinnermann, 2017)^[29], καθώς και από τη σχέση που δημιουργείται με το θεράποντα (λέξεις, συμπεριφορές), (Benedetti και Pollo, 2003, Benedetti και Lanotte, 2007, Benedetti και Amanzio, 2011)^[8, 16, 21].

Συχνά ερχόμαστε αντιμέτωποι με δύσπιστους ασθενείς, οι οποίοι πρέπει να μας εμπιστευθούν και οι οποίοι έχουν δοκιμάσει πολλές θεραπείες οι οποίες έχουν αποτύχει (Blasini και Corsi, 2017)^[2] και εμφανίζουν συχνά άγχος για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα μίας νέας αγωγής (Colloca και Benedetti, 2007)^[8]. Αξίζει λοιπόν, να γίνει ιδιαίτερη μνεία στη μεγάλη σημασία της λεκτικής ενίσχυσης από το θεράποντα ιατρό, στη δημιουργία της θετικής προσδοκίας για μία θεραπεία, αυξάνοντας την επιθυμία του ασθενούς να βελτιωθεί. Είναι καλό ο θεραπευτής να μιλά θετικά για μία θεραπεία που προτείνει στον ασθενή του, αποφεύγοντας αρνητικούς όρους και έμφαση στις ανεπιθύ-

μυτες ενέργειες, αλλά περιγράφοντας τη θεραπευτική παρέμβαση θετικά: π.χ. η αρνητική παρουσίαση, που εστιάζεται στο αρνητικό αποτέλεσμα μπορεί να είναι, «να ένα φάρμακο που θα σας μειώσει τον πόνο», ενώ η θετική παρουσίαση είναι, «να ένα φάρμακο που θα σας βοηθήσει πολύ να νιώσετε καλύτερα». Η συμπεριφορά του θεράποντα, λεκτική και εξωλεκτική είναι κεφαλαιώδους σημασίας, ειδικά όταν ενθαρρύνει τον ασθενή και σέβεται τη μοναδικότητά του (Di Blasi και συν., 2001^[21], Benedetti και Pollo, 2003^[30], Klinger και Colloca, 2017^[31]). Αντίθετα, η ενίσχυση της αρνητικής προσδοκίας από τον θεράποντα, που πολλές φορές γίνεται και ασυνείδητα, ενισχύει τη nocebo υπεραληγσία και ενδεχομένως σχετίζεται με τη μετάπτωση στο χρόνιο άλγος (Schmid και συν., 2015)^[32]. Η δυνατότητα επιλογής της θεραπευτικής αγωγής και η αίσθηση αυτοελέγχου, επίσης έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν το φαινόμενο placebo ενώ μειώνουν το nocebo (Colloca και συν., 2004^[33], Bartley και συν., 2016)^[34]. Χαρακτηριστικά της προσωπικότητας του ασθενή, όπως η αισιοδοξία ή η απαισιοδοξία φαίνεται να σχετίζονται με την εμφάνιση των δύο φαινομένων (placebo/nocebo). Για παράδειγμα, η σωματική αυθυποβολή, η καταστροφολογία και το αίσθημα απειλησίας έχουν συσχετιστεί με το nocebo (Schweinhardt και συν., 2009, Geers και συν., 2010)^[35, 36].

4.2. Νευροανατομία και Νευροδιαβίβαση Placebo- Nocebo

Πολλοπλήθεις μελέτες, με τη συμβολή της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (f MRI) και της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET), έχουν διεξαχθεί προκειμένου να καταδειχθούν οι ανατομικές περιοχές του εγκεφάλου που συμμετέχουν στη δημιουργία του placebo, ενώ δυστυχώς είναι πολύ λιγότερες για το nocebo.

Γενικά, οι ανατομικές περιοχές που εμπλέκονται στη διαδικασία του άλγους διακρίνονται σε δύο υποσυστήματα. Το πρώτο, είναι το αισθητηριακό υποσύστημα (sensory- discriminative), το οποίο εμπλέκεται στην αντίληψη ενός αλγεινού ερεθίσματος (διάρκεια, ένταση, εντόπιση) και εκπροσωπείται από τον πρωτοταγή και συνειρμικό σωματοαισθητικό φλοιό, το οπίσθιο τμήμα της νήσου του Reil και τους πλάγιους θαλαμικούς πυρήνες. Το δεύτερο υποσύστημα, είναι το γνωσιακό (affective- motivational), το οποίο εμπλέκεται στη συναισθηματική και γνωσιακή αξιολόγηση του άλγους και εκπροσωπείται από την έλικα του προσαγωγίου, τον προμετωπιαίο φλοιό, τη νήσο του Reil και τους πυρήνες της μέσης γραμμής του θαλάμου (Arkarian και συν., 2005)^[37].

Στη δημιουργία του placebo, προσδιορίστηκε η συμμετοχή του πρωτοταγούς και συνειρμικού σωματοαισθητικού φλοιού, του θαλάμου, των βασικών γαγγλίων, συμπεριλαμβανομένου και του επικλινούς πυρήνα, της πέριξι του υδραγωγού φαιάς ουσίας καθώς

και περιοχών του μεταιχμιακού συστήματος όπως η αμυγδαλή, ο φλοιός της ηλικίας του προσαγωγίου και της προμετωπιαίας χώρας (Wager και συν., 2004^[38], Kong και συν., 2007^[39], Eippert και συν., 2009^[40], Krummenacher και συν., 2010^[41]). Δυστυχώς, είναι λιγότερες οι μελέτες σχετικά με τη νευροανατομία του nocebo, οι οποίες ωστόσο καταδεικνύουν ότι σχετίζεται με το γνωσιακό υποσύστημα του πόνου (affective- motivational). Πιο συγκεκριμένα, το nocebo σχετίζεται κυρίως με την ενεργοποίηση του αριστερού ιπποκάμπευ σχηματισμού και άλλων περιοχών που ελέγχουν το φόβο, όπως είναι ο φλοιός της νήσου του Reil, ο προμετωπιαίος φλοιός και η ηλικία του προσαγωγίου. Αντίθετως ο επικλινής πυρήνας, η περίξ του υδραγωγού φαϊά ουσία και η αμυγδαλή εμφανίζουν μειωμένη ενεργοποίηση (Kong και συν., 2008)^[42]. Επιπλέον, παρατηρείται ενεργοποίηση στο ομόπλευρο οπίσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού, ευοδώνοντας την οδό του άλγους (Geuter και Buchel, 2013)^[43].

Ως προς τη νευροδιαβίβαση, το placebo διαμεσολαβείται κυρίως μέσω του συστήματος των ενδογενών οπιοειδών και συγκεκριμένα των μ- υποδοχέων (Levine και Gordon, 1978^[15], Lirpman και συν., 1990^[44], Zubieta και Stohler, 2005^[45]). Επιπλέον, το placebo μέσω της θετικής προσδοκίας σχετίζεται ισχυρά με το σύστημα της ανταμοιβής, στο οποίο κατέχει βασική θέση ο επικλινής πυρήνας και η απελευθέρωση ντοπαμίνης (De la Fuente- Fernandez και συν., 2001 και 2002)^[46]. Παράλληλα, το σύστημα των ενδοκανναβινοειδών μέσω των υποδοχέων CB1 επίσης ελέγχει τη placebo συμπεριφορά (Benedetti και Amanzio, 2011)^[47].

Αντίθετα στο nocebo, είναι μειωμένη η απελευθέρωση της ντοπαμίνης και των ενδογενών οπιοειδών, ενώ φαίνεται πως είναι αυξημένη η ενεργοποίηση της οδού της χολεκυστοκινίνης, μέσω των υποδοχέων CCK-1 και CCK-2, η οποία δρα ανταγωνιστικά στο σύστημα των ενδογενών οπιοειδών και συνεπώς, δρά ευοδωτικά στον πόνο. Συγκεκριμένα, η nocebo υπεραλγησία μετεχειρητικά αναχαιτίστηκε από την προγλουμίνη, έναν ανταγωνιστή της χολεκυστοκινίνης, όχι όμως από τη ναλοξόνη (Benedetti και συν., 1997)^[48]. Επίσης, είναι γνωστή η σχέση του άλγους με το άγχος και την ενεργοποίηση του αδρενεργικού άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης- επινεφριδίων, με την τελική παραγωγή κορτιζόλης. Το nocebo θα μπορούσε να θεωρηθεί ως μία στρεσογόνος αντίδραση, καθώς χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα φλοιοτρόπου ορμόνης και κορτιζόλης ορού. Μετά από χορήγηση προγλουμίνης αναχαιτίστηκε η nocebo υπεραλγησία, χωρίς καταστολή του άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης- επινεφριδίων. Αντίθετα, μετά τη χορήγηση βενζοδιαζεπίνης (διαζεπάμης), η οποία παρουσιάζει αγχολυτική δράση, αναχαιτίστηκαν τόσο η nocebo υπεραλγησία όσο και η ενεργοποίηση του άξονα (Benedetti και συν., 2006)^[49]. Παράλληλα, κατά τη μελέτη του nocebo στην κεφαλαλγία του μεγάλου

υπομέτρου, διεπιστώθη ότι η αρνητική προσδοκία για την εμφάνιση κεφαλαλγίας συνοδεύθηκε από αυξημένη ενεργοποίηση της οδού της κυκλιοοξυγενάσης και των προσταγλανδινών (Benedetti και συν., 2014)^[50].

5. NOCEBO ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Η έννοια της αντίδρασης placebo αποτέλεσε πεδίο ενδιαφέροντος και ηθικών διλημμάτων ήδη από την πρώτη RCT φαρμάκου έναντι placebo στα μέσα του 20ου αιώνα (Hill, 1990)^[51]. Σκοπός των κλινικών μελετών είναι να περιορίσουν το φαινόμενο placebo, ώστε να μελετήσουν όσο καλύτερα γίνεται την αποτελεσματικότητα μιας φαρμακευτικής ουσίας (Enck και Benedetti, 2008)^[52]. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οποιαδήποτε φαρμακευτική ουσία θεωρείται ότι έχει δύο συνιστώσες, αφενός τα ιδιαίτερα φαρμακοδυναμικά της χαρακτηριστικά και αφετέρου το φαινόμενο placebo, το επιπρόσθετο δηλαδή αποτέλεσμα το οποίο προκύπτει από τη θετική προσδοκία από τη μεριά του ασθενούς (Colloca και Loriano, 2004)^[52]. Παράλληλα, στις τυπικές RCTs, οι ασθενείς ενημερώνονται για τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να βιώσουν, γεγονός το οποίο φαίνεται πως αυξάνει σημαντικά τις αρνητικές προσδοκίες τους (Cohen, 2014)^[53]. Συγκεκριμένα, ορισμένοι ασθενείς, παρότι λαμβάνουν τη placebo ουσία εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες (nocebo), επηρεάζοντας και πάλι τα αποτελέσματα των μελετών, καθώς αυξάνουν ψευδώς τα ποσοστά των ανεπιθύμητων ενεργειών ενός σκευάσματος και μειώνουν τη συμμόρφωση (Benedetti και Amanzio, 2011^[16], Colloca και Finniss, 2012)^[54].

Κατ' επέκταση, γίνεται αντιληπτό πως το nocebo υπάρχει και στην κλινική πράξη αλλά δεν μπορεί να προσδιοριστεί με ακρίβεια καθώς δεν υπάρχει το placebo των κλινικών μελετών. Μάλιστα, φαίνεται πως η συχνότητά του στην κλινική πράξη είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τις RCTs καθώς οι ασθενείς οι οποίοι είναι επιφυλακτικοί και δύσπιστοι να δοκιμάσουν ένα καινούριο φάρμακο δεν συμμετέχουν σε τέτοιου είδους μελέτες (Mitsikostas και συν., 2011)^[55]. Κάθε κλινικός ιατρός συνεπώς, οφείλει να προσπαθεί να μειώσει το nocebo και προς αυτή την κατεύθυνση μπορεί να συμβάλει το ερωτηματολόγιο Q-No, κατά το οποίο ένα άθροισμα ≥ 15 μπορεί να προβλέψει το nocebo με 67,5% ευαισθησία, 71,7% ειδικότητα και 42,5% θετική προγνωστική αξία (Mitsikostas και Deligianni, 2014)^[56].

5.1. Nocebo στις κεφαλαλγίες

Οι πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες αποτελούν την πιο συχνή νευρολογική διαταραχή και κατατάσσονται ως η πρώτη πιο συχνή αιτία αναπηρίας παγκοσμίως σε άτομα κάτω των 50 ετών, έχοντας σημαντικότερο αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής (Steiner και συν., 2018)^[57]. Οι τρεις πιο συχνές πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες είναι η

κεφαλαλγία τύπου-τάσεως (ΚΤΤ, επιπολασμός 38%), η ημικρανία (επιπολασμός 15%) και η αθροιστική κεφαλαλγία (επιπολασμός 1%), οντότητες συνήθως θεραπεύσιμες (Steiner και συν., 2014 [58], Rozen και συν., 2013^[59]).

Ωστόσο, είναι συχνά δύσκολη η διαχείριση της προφυλακτικής θεραπείας, καθώς συχνά ανακύπτουν θέματα ασφαλείας και ανοχής (Mitsikostas, 2016)^[60]. Συγκεκριμένα, 1 στους 5 ασθενείς που έλαβε οποιαδήποτε φαρμακευτική προφυλακτική θεραπεία για ημικρανία, ΚΤΤ ή αθροιστική κεφαλαλγία, διέκοψε την αγωγή λόγω θεμάτων ασφαλείας (Gracia-Naya και συν., 2011)^[61]. Η ασφάλεια και η διάρκεια μιας αγωγής καθορίζουν το ποσοστό συμμόρφωσης σε αυτή. Η συμμόρφωση στην προφυλακτική θεραπεία της χρόνιας ημικρανίας είναι φτωχή, με 1 στους 4 να συμμορφώνεται όταν απαιτείται εξάμηνη αγωγή και μόλις 1 στους 5 όταν απαιτείται ετήσια αγωγή (Hepp και συν., 2015)^[62].

Από την πρώτη μελέτη του μεγέθους του nocebo στις RCTs για την ημικρανία (Reuter και συν., 2003)^[63] ανεδείχθη ότι ο 1 στους 3 που έλαβε placebo εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες κυρίως σχετιζόταν με το υπό εξέταση φάρμακο και την ημικρανική κρίση καθ' εαυτή. Παράλληλα, η συστηματική ανασκόπηση για τους μηχανισμούς και λιγότερο για το μέγεθος του nocebo στις κλινικές μελέτες της ημικρανίας για τα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη, τις τριπτάνες και τα αντιεπιληπτικά (Amanzion και Benedetti, 2009)^[64] ανέδειξε ότι το εμφανιζόμενο nocebo αντικατοπτρίζει τις αναμενόμενες για το κάθε φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες (φαρμακοεξαρτώμενες δηλαδή). Για παράδειγμα, όσοι έλαβαν το placebo των αντιεπιληπτικών, εμφάνισαν ανορεξία και δυσκολίες μνήμης. Από τη μετα-ανάλυση όλων των διαθέσιμων RCTs για τις πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες (Mitsikostas και συν., 2011)^[55] προέκυψε ότι για την προφυλακτική θεραπεία της ημικρανίας και της ΚΤΤ, σχεδόν ο 1 στους 2 που έλαβε placebo εμφάνισε nocebo και από αυτούς, ο 1 στους 20 αναγκάστηκε να διακόψει την αγωγή, ενώ η μόνη προφυλακτική αγωγή για την ημικρανία με χαμηλότερο μέγεθος nocebo ήταν η αλλαντική τοξίνη Α.

5.2. Nocebo στη νόσο Parkinson

Η μελέτη των φαινομένων placebo και nocebo στους ασθενείς με νόσο Parkinson αποτέλεσε πεδίο ιδιαίτερου ενδιαφέροντος, καθώς αφενός είναι γνωστό ότι η νόσος χαρακτηρίζεται από πρωτοπαθείς ντοπαμινεργικό έλλειμμα και αφετέρου στη δημιουργία των δύο φαινομένων συμμετέχει ενεργά το σύστημα της ανταμοιβής με τα ντοπαμινεργικά κυκλώματα (Benedetti και συν., 2003)^[21]. Σε μελέτες με PET σε ασθενείς με νόσο Parkinson (De la Fuente-Fernandez και συν., 2001 και 2002)^[46] ανεδείχθη ότι η χορήγηση placebo προκάλεσε την απελευθέρωση ντοπαμίνης στον επικληνική πυρήνα και τον οσφρητικό φλοιό. Γνωστή είναι η δύναμη του placebo σε ασθενείς με

νόσο Parkinson οι οποίοι υποβάλλονταν σε εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση. Συγκεκριμένα, στους ασθενείς είχε χορηγηθεί αρκετές φορές απομορφίνη (conditioning) και προ της επέμβασης τους χορηγήθηκε διάλυμα φυσιολογικού ορού με εντυπωσιακή μείωση της δυσκαμψίας ως απάντηση placebo (Benedetti και συν., 2004)^[65]. Από τη μετα-ανάλυση για τις φαρμακολογικές θεραπείες στη νόσο Parkinson, προέκυψε ότι το 15% όσων έλαβαν placebo εμφάνισε κλινική ανταπόκριση (Goetz και συν., 2008)^[66]. Ωστόσο, και η δύναμη του nocebo φαίνεται πως είναι σημαντικά μεγάλη στους ασθενείς με νόσο Parkinson. Η μετα-ανάλυση 41 RCTs που δημοσιεύθηκαν την προηγούμενη δεκαετία για τη θεραπεία της νόσου Parkinson (Stathis και συν., 2012)^[67], απέδειξε ότι οι 2 στους 3 ασθενείς που έλαβαν placebo εμφάνισαν nocebo, ενώ από αυτούς ο 1 στους 10 αποχώρησε από τις μελέτες.

5.3. Nocebo στην πολλαπλή σκλήρυνση

Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) είναι μία χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος, συνοδευόμενη από νευροεκφύλιση ήδη από τα αρχικά στάδια (McDonald I, Compston A, 2006)^[68]. Στόχος των νοσοτροποποιητικών θεραπειών (ΝΤΘ) είναι η καθυστέρηση εμφάνισης της αναπηρίας, ενώ απαιτείται μακροχρόνια χορήγηση και συνεπώς υψηλή συμμόρφωση από την πλευρά του ασθενούς (Treadaway και συν., 2009)^[69]. Όπως συμβαίνει με όλα τα χρόνια νοσήματα, το μέγεθος του nocebo αποδεικνύεται σημαντικό στην ΠΣ. Η μετα-ανάλυση 100 RCTs (56 για ΝΤΘ και 44 για συμπτωματικές θεραπείες) που δημοσιεύθηκαν τα προηγούμενα περίπου 20 έτη (Papadopoulos και Mitsikostas, 2010)^[70], κατέδειξε ότι το μέγεθος του nocebo στην ΠΣ αυξήθηκε με το πέρασμα του χρόνου καθώς και ότι όσο πιο πρόσφατη η μελέτη, τόσο μεγαλύτερο το ποσοστό διακοπής λόγω nocebo. Μελέτες φάσης II εμφανίζουν μεγαλύτερη συχνότητα nocebo σε σχέση με μελέτες φάσης III. Επίσης ανευρέθη ότι το nocebo είναι μεγαλύτερο στις RCTs των ΝΤΘ σε σχέση με τις συμπτωματικές θεραπείες. Συγκεκριμένα για τις ΝΤΘ, οι 3 στους 4 που έλαβαν placebo εμφάνισαν nocebo, ωστόσο μόνο το 2% αποχώρησε από τις μελέτες λόγω αυτού. Για τις συμπτωματικές θεραπείες, ο 1 στους 4 που έλαβε placebo εμφάνισε nocebo και πάλι μόνο το 2% αποχώρησε από τις μελέτες. Η αντίδραση nocebo ήταν ηπιότερη στους ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΠΣ σε σχέση με τους ασθενείς με πρωτοπαθώς ή δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή της νόσου.

5.4. Nocebo στην ινομυαλγία

Η ινομυαλγία αποτελεί την 3η συχνότερη ρευματική νόσο παγκοσμίως μετά την οσφραλγία και την οστεοαρθρίτιδα. Αφορά κυρίως γυναίκες και χαρακτηρίζεται

από χρόνιο, διάχυτο μυοσκελετικό άλγος το οποίο δεν μπορεί να αποδοθεί σε άλλη αιτία. Εν μέρει, θεωρείται ως μία διαταραχή του κεντρικού πόνου η οποία προκαλεί φαινόμενα υπεραλγησίας και αλλοδυνίας, ενώ συνυπάρχει συχνά με κατάθλιψη, αγχώδη διαταραχή και τάση για σωματοποίηση (Clauw, 2009)^[71]. Από τη μετα-ανάλυση 16 RCTs για τη θεραπεία της ινομυαλγίας που δημοσιεύθηκαν κατά την προηγούμενη δεκαετία (Mitsikostas και συν., 2011)^[72] απεδείχθη ότι οι 2 στους 3 ασθενείς που έλαβαν placebo εμφάνισαν placebo, ενώ ο 1 στους 10 αποχώρησε από τις μελέτες. Επίσης, η νεαρή ηλικία συνοδεύθηκε από μεγαλύτερα ποσοστά αποχώρησης λόγω βίωσης placebo σε σχέση με τη μεγαλύτερη ηλικία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι συμπεριφορές placebo και nocebo είναι πολύ συχνές στις νευρολογικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένων των πρωτοπαθών κεφαλαλγιών, της νόσου Parkinson, της πολλαπλής σκλήρυνσης και της ινομυαλγίας. Ο πραγματικός εχθρός ωστόσο είναι το nocebo και αποτελεί πεδίο περαιτέρω έρευνας όσον αφορά τους υποκείμενους μηχανισμούς του. Οι σχεδιαστές των κλινικών μελετών οφείλουν να γνωρίζουν ότι λόγω του nocebo μειώνεται ο πληθυσμός της μελέτης, με αποτέλεσμα, να προκύπτουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα για την ασφάλεια των υπό εξέταση φαρμάκων. Αντίστοιχα, στην κλινική πράξη οι ιατροί πρέπει να προσπαθούν να περιορίσουν το nocebo με εξατομικευμένες στρατηγικές για τον κάθε ασθενή, ώστε να αυξήσουν την αποτελεσματικότητα μιας θεραπείας, καθώς το nocebo αποτελεί σημαντική αιτία μη συμμόρφωσης στην αγωγή και μετάπτωσης σε χρόνιατητα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Joyce CRB. Placebos and complementary medicine. *Lancet* 1994;340:1279-81.
- Maxie Blasini, Nicole Corsi, Regine Klinger, Luana Colloca. Nocebo and pain: an overview of the psychoneurobiological mechanisms, www.pain-reportsonline.com 2017; 2 e585.
- Colloca L., Flaten M.A., Meissner K. Placebo and Pain: From Bench to Bedside. Oxford, UK: Elsevier; 2013a.
- Colloca L., Klinger R., Flor H., Bingel U. Placebo analgesia: psychological and neurobiological mechanisms. *Pain* 2013b;154 (4):511.
- Enck P, Benedetti F, Schedlowski M. New insights into the placebo and nocebo responses. *Neuron* 2008; 59:195-206.
- Kennedy WP. The nocebo reaction. *Med World* 1961; 95:203-5.
- Colloca L, Miller FG: The nocebo effect and its relevance for clinical practice. *Psychosom Med* 2011; 73:598-603.
- Benedetti F, Lanotte M., Lopiano L., Colloca L. When words are painful: Unraveling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience* 2007; 147(2):260-271.
- Colloca L., Miller FG. How placebo responses are formed: A learning perspective.
- Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 2011; 366, 1859-1869.
- Shapiro AK. A historic and heuristic definition of the placebo. *Psychiatry* 1964; 27:52-8.
- Jacobs B. Biblical origins of placebo. *J R Soc Med* 2000; 93:213-214.
- Motherby G. A new medical dictionary or general repository of physics. 4th ed. London: J. Johnson; 1795.
- Taber CW. *Taber's digest of medical terms*. Philadelphia: F.A. Davis; 1937.
- Herrnstein RJ. Placebo effect in the rat. *Science*. 1962;138(3541):677-8.
- Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet*. 1978 Sep 23;2(8091):654-7.
- Fabrizio Benedetti, Martina Amanzio. The placebo response: How words and rituals change the patient's brain. *Patient Education and Counseling* 2011; 84:413-419.
- Elisa Frisaldi, Alessandro Piedimonte, Fabrizio Benedetti. Placebo and Nocebo Effects: A Complex Interplay Between Psychological Factors and Neurochemical Networks. *American Journal of Clinical Hypnosis* 2015; 57: 267-284.
- Seetal Dodd, Olivia M. Dean, Joao Vian, Michael Berk. A Review of the Theoretical and Biological Understanding of the Nocebo and Placebo Phenomena. *Clinical Therapeutics* 2017; Volume 39(3).
- Haour F. Mechanisms of the placebo effect and of conditioning. *Neuroimmunomodulation*. 2005; 12:195-200.
- Ader R. The role of conditioning in pharmacotherapy. In A. Harrington (Ed.). Cambridge, MA: Harvard University Press. *The placebo effect: An interdisciplinary exploration* (pp. 138-165);1997.
- Fabrizio Benedetti, Antonella Pollo, Leonardo Lopiano, Michele Lanotte, Sergio Vighetti, Innocenzo Rainero. Conscious Expectation and Unconscious Conditioning in Analgesic, Motor and Hormonal Placebo/Nocebo Responses. *The Journal of Neuroscience*, May 15, 2003;23(10):4315-4323 4315.
- Giang DW., Goodman AD., Schiffer RB., Mattson DH., Petrie M., Cohen N., et al. Conditioning of cyclophosphamide-induced leukopenia in humans. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1996; 8, 194-201.
- Price DD., Finniss DG., Benedetti F. A comprehensive review of the placebo effect: Recent

- advances and current thought. *Annual Review of Psychology* 2008; 59, 565-590.
25. Faasse K, Grey A, Jordan R, Garland S, Petrie KJ. Seeing is believing: Impact of social modeling on placebo and nocebo responding. *Health Psychol* 2015;34:880-5.
 26. Colagiuri B, Schenk LA, Kessler MD, et al. The placebo effect: From concepts to genes. *Neuroscience* 2015; 307:171-190.
 27. Colloca L, Benedetti F. Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain* 2009; 144:28-34.
 28. Yoshida W, Seymour B, Koltzenburg M, Dolan RJ. Uncertainty increases pain: evidence for a novel mechanism of pain modulation involving the periaqueductal gray. *J Neurosci* 2013;33:5638-46.
 29. Vogtle E, Barke A, Kroner-Herwig B. Nocebo hyperalgesia induced by social observational learning. *Pain* 2013; 154:1427-33.
 30. A. Tinnermann et al. *Science* 2017; 358, 105.
 31. Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF. Non-specific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA* 2002; 287:622-627.
 32. Regine Klinger, Maxie Blasini, Julia Schmitz, Luana Colloca. Nocebo effects in clinical studies: hints for pain therapy. www.painreportsonline.com 2017; 2e586.
 33. Schmid Julia, Bingel Ulrike, Ritter Christoph, Benson Sven, Schedlowski Manfred, Gramsch Carolin, et al. Neural underpinnings of nocebo hyperalgesia in visceral pain: A fMRI study in healthy volunteers. *NeuroImage* 2015; 120:114-22.
 34. Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2004;3(11):679-84.
 35. Bartley H, Faasse K, Horne R, Petrie KJ. You Can't Always Get What You Want: The Influence of Choice on Nocebo and Placebo Responding. *Ann Behav Med* 2016 ;50(3):445-51.
 36. Schweinhardt P, Seminowicz DA, Jaeger E, et al. The anatomy of the mesolimbic reward system: a link between personality and the placebo analgesic response. *J Neurosci*. 2009; 29:4882-4887.
 37. Geers AL., Wellman JA., Fowler SL., Helfer SG., France CR. Dispositional optimism predicts placebo analgesia. *J Pain* 2010; 11,1165-1171.
 38. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005; Aug;9(4):463-84.
 39. Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ, et al. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science*. 2004; 303:1162-7.
 40. Kong J, Kaptchuk TJ, Polich G, Kirsch I, Gollub RL. Placebo analgesia: findings from brain imaging studies and emerging hypotheses. *Rev Neurosci*. 2007; 18:173-190.
 41. Eippert F, Finsterbusch J, Bingel U, Buchel C. Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. *Science*. 2009; 326-404.
 42. Krummenacher P, Candia V, Folkers G, Schedlowski M, Schonbachler G. Prefrontal cortex modulates placebo analgesia. *Pain*. 2010; 148:368-74.
 43. Kong J, Gollub RL, Polich G, Kirsch I, Laviolette P, Vangel M et al. A functional magnetic resonance imaging study on the neural mechanisms of hyperalgesic nocebo effect. *J Neurosci* 2008; 28(49):13354-13362.
 44. Geuter S, Buchel C. Facilitation of pain in the human spinal cord by nocebo treatment. *J Neurosci* 2013;33:13784-90.
 45. Lipman JJ., Miller BE., Mays KS., Miller MN., North WC., Byrne WL. Peak β endorphin concentration in cerebrospinal fluid: Reduced in chronic pain patients and increased during the placebo response. *Psychopharmacology* 1990; 102, 112-116.
 46. Zubieta JK, Stohler CS. Neurobiological mechanisms of placebo responses. *Ann NY Acad Sci*. 2009; 1156:198-210.
 47. De la Fuente- Fernandez R, Ruth TJ, Sossi V, et al. Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science*. 2001; 293:1164-1166.
 48. Benedetti F, Amanzio M, Rosato R, Blanchard C. Non-opioid placebo analgesia is mediated by CB1cannabinoid receptors. *Nat Med*. 2011;17: 1228-1230.
 49. Benedetti F., Amanzio M., Casadio C., Oliaro A., Maggi G. Blockade of nocebo hyperalgesia by the cholecystokinin antagonist proglumide. *Pain* 1997; 71, 135-140.
 50. Benedetti F, Amanzio M, Vighetti S, Asteggiano G. The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *J Neurosci*. 2006;26:12014-12022.
 51. Benedetti F, Durando J, Vighetti S. Nocebo and placebo modulation of hypobaric hypoxia headache involves the cyclooxygenase-prostaglandins pathway. *Pain*. 2014 May;155(5):921-8.
 52. Hill AB. Memories of the British streptomycin trial in tuberculosis. *Controlled Clinical Trials*. 1990;11:77-79.
 53. Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004;3:679-84.
 54. Cohen S. The nocebo effect of informed consent. *Bioethics* 2014; 28:147-154.
 55. L. Colloca, D. Finniss. Nocebo effects, patient-

- nician communication and therapeutic outcomes. *JAMA* 307, 567 (2012).
56. Mitsikostas DD, Mantonakis LI, Chalarakis NG. Nocebo is the enemy, not placebo. A meta-analysis of reported side effects after placebo treatment in headaches. *Cephalalgia* 2011; 31:550-561.
 57. Dimos D. Mitsikostas, Christina I. Deligianni. Q-No: a questionnaire to predict nocebo in outpatients seeking neurological consultation *Neurol Sci* 2015; 36:379-381.
 58. Timothy J. Steiner, Lars J. Stovner, Theo Vos, R. Jensen, Z. Katsarava. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *J Headache Pain*. 2018; 19(1): 17.
 59. Steiner TJ, Stovner LJ, Katsarava Z, et al. The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *J Headache Pain* 2014; 15:31.
 60. Rozen TD, Fishman RS. Cluster headache in the United States of America: demographics, clinical characteristics, triggers, suicidality, and personal burden. *Headache* 2012; 52:99-113.
 61. Dimos D. Mitsikostas. Nocebo in headache. *Curr Opin Neurol* 2016, 29:331-336.
 62. Gracia-Naya M, Santos-Lasaosa S, Rios-Gomez C, et al. Predisposing factors affecting drop-out rates in preventive treatment in a series of patients with migraine. *Rev Neurol* 2011; 53:201-208.
 63. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, et al. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 2015; 35:478-488.
 64. Reuter U, Sanchez del Rio M, Carpay JA, Boes CJ, Silberstein SD; GSK Headache Masters Program. Placebo adverse events in headache trials: headache as an adverse event of placebo. *Cephalalgia* 2003; 23: 496-503.
 65. Amanzion M, Corazzini LL, Vase L, Benedetti F. A systematic review of adverse events in placebo groups of anti-migraine clinical trials. *Pain* 2009; 146: 261-269.
 66. Benedetti F, Colloca L, Torre E, Lanotte M, Melcarne A, Pesare M, et al. Placebo responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus. *Nat Neurosci* 2004; 7:587-8.
 67. Goetz CG, Wu J, McDermott MP, Adler CH, Fahn S, Freed CR, et al. Placebo response in Parkinson's disease: comparisons among 11 trials covering medical and surgical interventions. *Movement Disorders* 2008; 23:690-9.
 68. Stathis P, Smpiliris M, Konitsiotis S, Mitsikostas DD. Nocebo as a potential confounding factor in clinical trials for Parkinson's disease treatment: a meta-analysis. *Eur J Neurol* 2013; 20(3):527-533.
 69. McDonald I, Compston A. The symptoms and signs of multiple sclerosis. In: Compston A, Confavreux C, Lassman H, et al, eds. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 4th ed. Oxford: Churchill Livingstone; 2006:287-346.
 70. Treadaway K, Cutter G, Salter A, et al. Factors that influence adherence with disease modifying therapy in MS. *J Neurol* 2009; 256: 568-576.
 71. Papadopoulos D, Mitsikostas DD. Nocebo effects in multiple sclerosis trials: a meta-analysis. *Mult Scler* 2010; 16(7):816-828.
 72. Clauw DJ. Fibromyalgia: an overview. *Am J Med* 2009;122(12 Suppl):S3-S13.
 73. Mitsikostas DD, Chalarakis NG, Mantonakis LI, Delicha EM, Sfikakis PP. Nocebo in fibromyalgia: meta-analysis of placebo-controlled clinical trials and implications for practice. *Eur J Neurol* 2012; 19(5):672-680.