

ΤΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ NOCEBO ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

ΥΠΟΨΗΦΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΑΣ: ΣΠΑΝΟΥ ΙΩΑΝΝΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. ΜΗΤΣΙΚΩΣΤΑΣ ΔΗΜΟΣ- ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ ΕΚΠΑ (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ)
2. ΚΑΡΑΡΙΖΟΥ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ ΕΚΠΑ
3. ΣΜΥΡΝΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή

Η συμπεριφορά nocebo βρίσκεται στον αντίποδα του placebo και είναι πολύ συχνή στις παθήσεις του εγκεφάλου, με αντιπροσωπευτικότερα παραδείγματα τις πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες, τη νόσο του Parkinson, την πολλαπλή σκλήρυνση και την ινομυαλγία, επηρεάζοντας καθοριστικά το ποσοστό συμμόρφωσης στην εκάστοτε χορηγούμενη θεραπευτική αγωγή. Στην εμφάνιση του φαινομένου nocebo εμπλέκονται πολλαπλές γνωσιακές συμπεριφορές, με βασικότερες την εξαρτημένη μάθηση και την αρνητική προσδοκία. Μελέτες με λειτουργική μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (f MRI) καταδεικνύουν ό,τι στο nocebo ενεργοποιούνται περιοχές του γνωσιακού υποσυστήματος του πόνου (affective- motivational), όπως ο ιπποκάμπος σχηματισμός, ο φλοιός της νήσου του Reil, ο προμετωπιαίος φλοιός και η έλικα του προσαγωγίου. Ως προς τη νευροδιαβίβαση του nocebo, παρατηρείται μειωμένη απελευθέρωση της ντοπαμίνης και των ενδογενών οπιοειδών, ενώ είναι αυξημένη η ενεργοποίηση της οδού της χολεκυστοκινίνης. Παράλληλα, το nocebo ως μία στρεσογόνα αντίδραση, συνοδεύεται από αυξημένη ενεργοποίηση του αδρενεργικού άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης- επινεφριδίων, ενώ συνοδεύεται και από αυξημένη ενεργοποίηση της οδού της κυκλοοξυγενάσης και των προσταγλανδινών.

Το μέγεθος του nocebo στις κλινικές μελέτες μπορεί να μετρηθεί καθώς ορισμένοι ασθενείς, παρότι λαμβάνουν τη placebo (ανενεργή) ουσία εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ φαίνεται πως υπάρχει και στην κλινική πράξη και μάλιστα πιθανόν σε συχνότητα μεγαλύτερη σε σχέση με τις τυχαιοποιημένες μελέτες.

Σκοπός

Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η εις βάθος διερεύνηση του φαινομένου nocebo στην ημικρανία, τη νόσο του Parkinson, την πολλαπλή σκλήρυνση και την ινομυαλγία.

Πρωτεύοντα στόχο αποτελεί η χαρτογράφηση περιοχών του εγκεφάλου που ενεργοποιούνται κατά την αντίδραση placebo και nocebo στη διάρκεια μιας ημικρανικής κρίσης και μεσοκριτικά και η συσχέτισή τους με τις περιοχές που ενεργοποιούνται στη φάση της αναλγησίας, πριν και μετά από τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής.

Επιπλέον, για τους ασθενείς με νόσο Parkinson, πολλαπλή σκλήρυνση και ινομυαλγία, πρωτεύοντα στόχο αποτελεί η συσχέτιση της πιθανότητας εμφάνισης placebo με κλινικές κλίμακες. Δευτερεύοντα στόχο συνιστά η επέκταση της μελέτης χαρτογράφησης των περιοχών του εγκεφάλου που ενεργοποιούνται κατά την αντίδραση placebo και placebo στις ανωτέρω παθήσεις.

Μέθοδος

Όσον αφορά τους ασθενείς με επεισοδιακή ημικρανία (ICHD-IIIb), θα προσέρχονται στη μονάδα απεικόνισης του νοσοκομείου τόσο κατά τη φάση του πόνου όσο και μεσοκριτικά και θα υποβάλλονται αρχικά σε ανατομικό MRI και εν συνεχεία σε fMRI (baseline καταγραφή). Εν συνεχεία, με τυχαιοποιημένο τρόπο θα υποβάλλονται σε ειδικές παρεμβάσεις (χορήγηση φαρμάκου, αντίδραση placebo με λεκτική υποβολή, αντίδραση και επίδραση placebo επίσης με λεκτική υποβολή, ενώ θα υπάρχει και ομάδα ελέγχου) και ακολούθως θα υποβάλλονται σε δεύτερο activation fMRI. Στόχο αποτελεί ο έλεγχος πιθανών διαφορών στις υποκειμενικές αξιολογήσεις του πόνου στην οπτική αναλογική κλίμακα πόνου (VAS-11) και των αποτελεσμάτων της fMRI μεταξύ των ομάδων της μελέτης, αλλά και σε κάθε ομάδα πριν και μετά την παρέμβαση. Σε όλους τους ασθενείς θα προ-διενεργείται το ερωτηματολόγιο για το placebo Q-No, οι κλίμακες άγχους και κατάθλιψης του Hamilton, το ερωτηματολόγιο αξιολόγησης της επίπτωσης της ημικρανίας στην καθημερινή ζωή (MIDAS), η κλίμακα Symptom Checklist-90 καθώς και η γνωσιακή-συμπεριφορική κλίμακα του Εδιμβούργου.

Με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία, υπολογίζονται 60 άτομα περίπου για την ανάδειξη σημαντικών διαφορών σχετικά με τον πρωτογενή στόχο (σύγκριση ευρημάτων MRI) σε επίπεδο σημαντικότητας 0,05. Με βάση τα πρώτα στοιχεία από την fMRI θα γίνει power analysis για τον ακριβή καθορισμό του δείγματος της μελέτης και η στατιστική ανάλυση θα γίνει με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 19.0.

Όσον αφορά τους ασθενείς με νόσο Parkinson, πολλαπλή σκλήρυνση και ινομυαλγία, (100 από κάθε νόσο) θα διενεργείται το ερωτηματολόγιο Q-No και θα γίνεται συσχέτιση με την πιθανότητα εμφάνισης placebo. Σε περίπτωση που η μελέτη με fMRI για τη χαρτογράφηση των περιοχών του εγκεφάλου που ενεργοποιούνται κατά την επίδραση placebo και placebo στους ημικρανικούς ασθενείς αναδείξει στατιστικά σημαντικά ενεργοποιημένες ή απενεργοποιημένες περιοχές στο μεταιχμιακό σύστημα και στις περιοχές αντίληψης και επεξεργασίας του πόνου, η μελέτη θα επεκταθεί και στις άλλες νευρολογικές παθήσεις (N. Parkinson, πολλαπλή σκλήρυνση και ινομυαλγία).

Κατά τη διεξαγωγή της παρούσας μελέτης θα τηρηθούν όλες οι βασικές αρχές ηθικής και δεοντολογίας, όπως προβλέπονται από τη διακήρυξη του Ελσίνκι.

NOCEBO IN NEUROLOGICAL DISEASES

PhD CANDIDATE: SPANOU IOANNA

ADVISORY COMMITTEE

1. MITSIKOSTAS DIMOS-DIMITRIOS, ASSOCIATE PROFESSOR OF NEUROLOGY, NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS (SUPERVISOR)
2. KARARIZOU EVANGELIA, ASSOCIATE PROFESSOR OF NEUROLOGY, NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS
3. SMYRNIS NIKOLAOS, ASSOCIATE PROFESSOR OF PSYCHIATRY, NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS

ABSTRACT

Background

The term nocebo was introduced in contraposition to the term placebo in order to distinguish the noxious from the pleasing effects of placebo. In neurological diseases, nocebo phenomenon is very common, in particular in primary headaches, Parkinson's disease, multiple sclerosis and fibromyalgia, related to lower adherence in therapy as well as to high rates of dropouts in clinical trials. The most well-known psychological theories underpinning nocebo behavior are the conditioning and negative expectancy hypothesis. Recently, neuroanatomical investigations through fMRI demonstrated activation of affective-motivational subsystem of pain in nocebo, such as hippocampus, anterior cingulate cortex, dorsolateral prefrontal cortex, and insula cortex. As far as the neurotransmission systems mediated nocebo, dopamine and opioid activation is decreased while cholecystikinin is increased, facilitating pain pathways. Additionally, nocebo is related with hypothalamus-pituitary-adrenal hyperactivity, as well as with activation of cyclooxygenase-prostaglandins pathway. In the setting of clinical trials, nocebo can be calculated by the adverse events recorded by the placebo group, while in real life, may be more prevalent.

Aim

The aim of this study is the investigation of the nocebo phenomenon in migraine, Parkinson's disease, multiple sclerosis and fibromyalgia.

The primary objective is to map areas of the brain after evoking placebo and nocebo responses during a migraine crisis and interictally, and additionally to find any association with the areas activated in the analgesic phase, before and after medication administration.

For patients with Parkinson's disease, multiple sclerosis and fibromyalgia the primary objective is to correlate the likelihood of nocebo with clinical scales. A secondary objective is to extend the mapping study of brain regions that are activated during the placebo and nocebo response to the above conditions.

Methods

Sixty patients with episodic migraine (ICHD-IIIb) are going to participate in the study. During migraine crisis and interictally, an anatomic MRI and a baseline fMRI will be performed. Then, some interventions will be done randomly (drug administration, placebo response with verbal suggestions, nocebo response and nocebo effect also with verbal suggestions, including a control group) and a second fMRI activation scanning will be performed. The aim is to investigate for any differences in pain measurements in VAS-11 scale and fMRI results between the study groups and also in each group before and after the intervention. In all patients the Q-No questionnaire, the Hamilton stress and depression scales, the Migraine Disability Score (MIDAS), the Symptom Checklist-90 scale and the Edinburgh cognitive-behavioral scale will be conducted.

For patients with Parkinson's disease, multiple sclerosis and fibromyalgia (100 for each disease), the Q-No questionnaire will be performed and will be correlated with the likelihood of nocebo. Furthermore, secondary objective is to extend the fMRI mapping study to the above neurological conditions.

Statistical analysis will be performed with the program SPSS19.0 and all principles of Helsinki Declaration will be respected.

Reference

1. Kennedy WP. The nocebo reaction. *Med World* 1961; 95:203–5.
2. 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.
3. 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.
4. Benedetti F., Amanzio M., Casadio C., Oliaro A., Maggi G. Blockade of nocebo hyperalgesia by the cholecystokinin antagonist proglumide. *Pain* 1997; 71, 135–140.
5. Benedetti F, Amanzio M, Vighetti S, Asteggiano G. The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *J Neurosci*. 2006;26:12014–12022.
6. 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.
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.
8. L. Colloca, D. Finniss. Nocebo effects, patient- clinician communication and therapeutic outcomes. *JAMA* 307, 567 (2012).
9. 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.
10. 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.
11. Papadopoulos D, Mitsikostas DD. Nocebo effects in multiple sclerosis trials: a meta-analysis. *Mult Scler* 2010; 16(7):816– 828.
12. 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.