



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑΣ, ΙΣΤΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΘΕΩΡΙΑΣ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΗΛΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΦΙΛΟΛΟΓΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ

Χριστίνα Λιβερίου

A.M. 17M07

Ο προσδιορισμός των μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (single-nucleotide polymorphisms - SNPs) που διαφοροποιούν την ανταπόκριση placebo στους υγιείς εθελοντές και η συσχέτισή τους με τους γνωσιακούς μηχανισμούς που εμπλέκονται σε αυτήν.

Examining the single-nucleotide polymorphisms – SNPs implicated in the prediction of placebo response in healthy participants and their association with the mechanisms of the cognitive functions involved.

Διπλωματική εργασία
για τη λήψη μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης από το
Διατμηματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών στη Γνωσιακή Επιστήμη

Συμβουλευτική επιτροπή:

1. Ειρήνη Σκαλιώρα, Καθηγήτρια, ΙΦΕ ΕΚΠΑ
2. Γεώργιος Παπαδόπουλος, Αφυπηρετήσας αναπληρωτής καθηγητής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
3. Έμα Αναστασιάδου, Εντεταλμένη Ερευνήτρια, ΠΒΕΑΑ

Αθήνα

Σεπτέμβριος 2021

Περίληψη

Οι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (single-nucleotide polymorphisms - SNPs) - και πιο συγκεκριμένα οι rs4680 της κατεχολ-Ο-μεθυλοτρανσφεράσης (COMT) που μεταβολίζει την ντοπαμίνη και 5-HTTLPR της μεταφοράς της σεροτονίνης - ενέχονται στην ανταπόκριση στο placebo και είναι πολύ σημαντικό να προσδιορισθεί αν μπορούν να αποτελέσουν βιολογικούς δείκτες της ανταπόκρισης αυτής. Ταυτόχρονα, οι παραπάνω πολυμορφισμοί έχουν ερευνηθεί ως προς τη συσχέτισή τους με τους γνωσιακούς μηχανισμούς της προσδοκίας και της λήψης αποφάσεων (decision-making). Θα ελεγχθεί η υπόθεση ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην ανταπόκριση placebo κατά τη διάρκεια ενός πειράματος αναλγησίας - κυρίως για τους ομοζυώτες για τα υπολειπόμενα αλληλόμορφα -met του rs4680 της COMT και -s της 5-HTTLPR στους υγιείς εθελοντές. Για την απομόνωση του καθαρού placebo effect θα εισαχθεί στις πειραματικές συνθήκες και η συνθήκη της «μη θεραπείας» και η ανταπόκριση placebo θα προσδιορισθεί ως οι διαφορές στις αναφερόμενες τιμές αναλγησίας (κλίμακα VAS) σε τρεις πειραματικές συνθήκες: α) στη συνθήκη «μη θεραπείας», στη συνθήκη placebo και στη συνθήκη μη-placebo. Θα ελεγχθεί η υπόθεση ότι η έκφραση των γονιδίων επηρεάζεται από το “θεραπευτικό” περιβάλλον και τα γνωσιακά χαρακτηριστικά του συμμετέχοντα. Πιο συγκεκριμένα, θα αναζητηθεί αν η δημιουργία «θετικών προσδοκιών» από την αναμενόμενη θεραπεία (κλίμακα PANAS) συσχετίζεται ή αλληλοεπιδρά με την ανταπόκριση placebo και αν αυτή διαφοροποιείται σημαντικά μεταξύ των διαφορετικών γονιδιακών συνδυασμών των rs4680 και 5-HTTLPR. Τέλος, θα ελεγχθεί αν ο γονιδιακός συνδυασμός με τη μεγαλύτερη ανταπόκριση στο placebo συσχετίζεται με τη διαφορετική συμπεριφορά κατά τη λήψη αποφάσεων στο Iowa Gambling Task (IGT) και, πιο συγκεκριμένα, αν υπάρχει ειδική συσχέτιση με την προτίμηση στην επιλογή των μειονεκτικών καρτών στο συγκεκριμένο IGT. Το πείραμα θα πραγματοποιηθεί μόνο σε γυναίκες και στις δύο φάσεις του έμμηνου κύκλου - την εκκριτική και την παραγωγική - με σκοπό να προσδιορισθεί η επίδραση των ορμονικών μεταβολών στην ανταπόκριση placebo.

#πολυμορφισμοί #placebo #ανταποκρινόμενοι #προσδοκία #λήψη_αποφάσεων

Abstract

The single-nucleotide polymorphisms (SNPs) rs4680 of catechol-O-methyltransferase (COMT) which is involved in dopamine metabolism and 5-HTTLPR of the serotonin transporter gene - play a significant role in the way people respond to placebo treatment and they could possibly be identified as biological markers for the distinction between placebo responders and non – responders. However, these particular polymorphisms are also investigated for their role in cognitive mechanisms – particularly the ones of expectations and decision making. We hypothesized that there is a statistical difference in placebo response between the homozygotes of the minor frequency alleles (-met of COMT and -s of 5-HTTLPR) and the other participants. We created three treatment arms: a) the “no-treatment” arm, b) the “non-placebo” arm and c) the “placebo” arm where we measured the response of the participants to painful electrical stimuli (VAS scale). We also hypothesized that the gene expression is associated with the “treatment” environment and the cognitive characteristics of the individuals and we examined the association of positive expectations (measured by PANAS scale) with placebo response and with the SNPs combinations of the different alleles of COMT (-met or -val) and 5-HTTLPR (-s or -l). Last but not least, we examined the association of the SNPs corresponding to the strongest placebo response with the performance on the Iowa Gambling Task – particularly with the choice of the most disadvantageous decks of cards. The experiment involved only women of reproductive age and was conducted in each phase of the menstrual cycle (follicular and luteal) in order to study hormonal influences on placebo response.

#SNPs #placebo #responders #expectation #decision-making

Εγκρίνεται η διπλωματική εργασία

FIRINI SKALICORA
FIRINI SKALICORA
Oct 19 2021 6:02 PM

Ειρήνη Σκαλιώρα



Έμα Αναστασιάδου



Γεώργιος Παπαδόπουλος



**Ο ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΜΟΝΟΝΟΥΚΛΕΟΤΙΔΙΚΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ
(SINGLE – NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS – SNPS) ΠΟΥ
ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΟΥΝ ΤΗΝ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ PLACEBO ΣΤΟΥΣ ΥΓΙΕΙΣ
ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ ΚΑΙ Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΟΥΣ ΓΝΩΣΙΑΚΟΥΣ
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥΣ ΠΟΥ ΕΜΠΛΕΚΟΝΤΑΙ ΣΕ ΑΥΤΗΝ**

ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΛΙΒΕΡΙΟΥ

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΟ ΠΜΣ ΓΝΩΣΙΑΚΗ ΕΠΙΣΤΗΜΗ
ΤΜΗΜΑ ΙΣΤΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΦΙΛΟΣΟΦΙΑΣ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΕΙΡΗΝΗ ΣΚΑΛΙΩΡΑ
ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ: ΕΜΑ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑΔΟΥ
ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ**

Περιεχόμενα

Εισαγωγή.....σελ. 7	σελ. 7
Βιβλιογραφική ανασκόπηση	σελ. 14
Ένας επίσημος ορισμός placebo.....	σελ. 14
The placebo efficacy paradox – ελπίδες και προβλήματα.....	σελ. 15
Ένας κοινός μηχανισμός placebo και η γνωσιακή νευροεπιστήμη..	σελ. 19
Νευροεπιστήμες.....	σελ. 20
Προσδοκίες.....	σελ. 23
Λήψη αποφάσεων.....	σελ. 25
Γενετικοί μηχανισμοί.....	σελ. 27
Φύλο και έμμηνος ρήση.....	σελ. 29
Ανταποκρινόμενοι και μη: προβλεπτικοί παράγοντες.....	σελ. 30
Ερευνητική μεθοδολογία	σελ. 34
Αποτελέσματα	σελ. 40
Συζήτηση.....σελ. 46	σελ. 46
Βιβλιογραφία	σελ. 51
Παράρτημα	σελ. 56

«Είναι προτιμότερο να γνωρίζω τον άνθρωπο που έχει την ασθένεια παρά την ασθένεια που έχει ο άνθρωπος»

Ιπποκράτης

«I would rather know the person who has the disease than the disease the person has»

Hippocrates

Αντί για πρόλογο....

Μέσα από πολλές διαδικασίες και διακυμάνσεις, το placebo σήμερα αποτελεί μία «σταθερά» τις ιατρικής πράξης. Ο όρος «placebo» εμφανίζεται συχνά και καθημερινά στο «αδρανές» σκεύασμα, στο θεραπευτικό πλαίσιο και τη λεκτική αναφορά μίας αμφίβολης θεραπείας, στις κλινικές μελέτες. Η επιστήμη σήμερα βρίσκεται πολύ κοντά στο να προσδιορίσει και διατυπώσει τους μηχανισμούς που βρίσκονται πίσω από τη λειτουργία του placebo και να διατυπώσει μεθόδους με σκοπό να ελέγξει την παράμετρο placebo σε όλους τους τομείς. Η μελέτη, λοιπόν, και ο χειρισμός του φαινομένου placebo έχει δύο πολύ σημαντικές και καθοριστικές κατευθύνσεις: α) τη βελτίωση των θεραπευτικών μεθόδων με σκοπό τη χορήγηση όλο και λιγότερο δραστικών ουσιών και επομένως την εμφάνιση όλο και λιγότερων παρενεργειών και β) τη βελτιστοποίηση των κλινικών μελετών ώστε το placebo ως ομάδα ελέγχου να αποδίδει τα ορθότερα δυνατόν αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα ενός νέου φαρμάκου. Ανταποκρίνονται, όμως, όλοι οι άνθρωποι στον ίδιο βαθμό στο φαινόμενο placebo; Η απάντηση είναι ότι ένα πλήθος χαρακτηριστικών μελετώνται συστηματικά με σκοπό τη δημιουργία δύο διαφορετικών «δεξαμενών» (pools): των ανταποκρινόμενων και των μη-ανταποκρινόμενων στο φαινόμενο placebo. Η δημιουργία των δύο αυτών κατηγοριών «στο εργαστήριο» (Benedetti, 2011) προσφέρει τεράστια πλεονεκτήματα, αλλά και αρκετά μειονεκτήματα, και προς τις δύο κατευθύνσεις της έρευνας, αλλά, πάνω από όλα, ανοίγει ένα νέο μονοπάτι στην ανακάλυψη της λειτουργίας του εγκεφάλου και στις νευροεπιστήμες αποκαλύπτοντας τη μαεστρία της λειτουργίας του νου σε όλα τα επίπεδα: από τη φυσιολογία του σώματος ως την αντίληψη, τη λήψη αποφάσεων και τα πολυδιάστατα bayesian μοντέλα της νόησης.

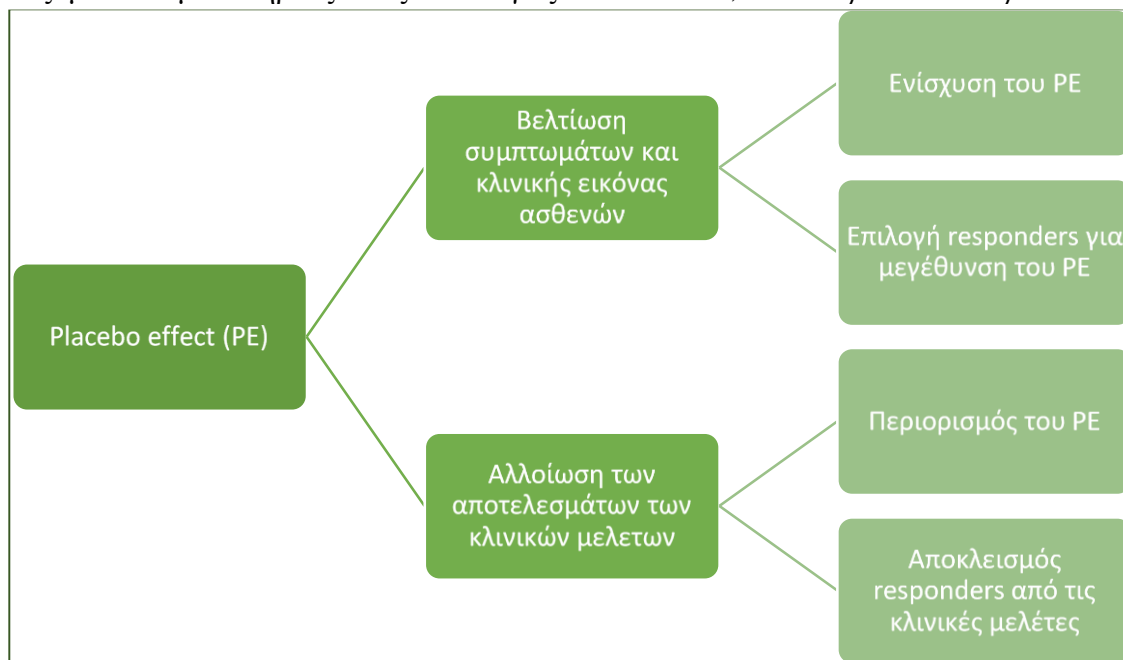
Εισαγωγή

Η ύπαρξη του φαινομένου placebo (placebo effect) έχει πλέον ελεγχθεί και αναγνωρισθεί ως μία «μη ειδική» θεραπευτική δράση, η οποία εμφανίζεται μετά από την εφαρμογή ή τη χορήγηση ενός εικονικού φαρμάκου (placebo) ή μίας εικονικής θεραπευτικής μεθόδου (placebo ή sham treatment). Το εικονικό φάρμακο (placebo) χρησιμοποιείται ευρέως στις κλινικές μελέτες – και χορηγείται στην ομάδα ελέγχου των ασθενών με σκοπό να συγκριθούν τα αποτελέσματα μίας «εικονικής» θεραπείας με εκείνα μίας «πραγματικής θεραπείας» που περιέχει τη δραστική ουσία που είναι υπό εξέταση. Παρόλο, που δεν αναμένεται να υπάρξει κάποια «επίδραση» - ή πόσο μάλλον - δεν επιδιώκεται να έχουμε θεραπευτικά αποτελέσματα από την επίδραση του placebo στην ομάδα ελέγχου, πολύ συχνά παρατηρείται σημαντική βελτίωση ή και ανακούφιση των ασθενών που έλαβαν το εικονικό placebo. Η θεραπευτική αυτή επίδραση του placebo καλείται φαινόμενο placebo (placebo effect (PE)) (Geuter, 2017) και είναι αξιοσημείωτο ότι ορισμένες φορές διαρκεί πολύ περισσότερο από ό,τι αναμένεται - ειδικά μετά από placebo παρεμβάσεις, όπως είναι, για παράδειγμα, τα placebo χειρουργεία ή ο placebo βελονισμός σε χρόνιους ασθενείς (η placebo εμφύτευση εγκεφαλικού ιστού σε ασθενείς με Parkinson οδήγησε σε ένα σημαντικό, αλλά και σταθερό PE που είχε διάρκεια ακόμη και 18 μήνες μετά από την επέμβαση – χρονικό διάστημα ισότιμο με την βελτίωση που παρουσίασαν όσοι είχαν υποβληθεί σε πραγματική χειρουργική επέμβαση) (Kaptchuk, 2002). Σύμφωνα με την πιο πρόσφατη βιβλιογραφία η θεραπευτική αποτελεσματικότητα του placebo effect (PE) είναι πλέον αδιαμφισβήτητη, όσο και να εξακολουθεί να είναι δύσκολο να ελεγχθεί και πολλές φορές είναι μάλιστα παραγνωρισμένη. (Ανδρέου, 2008)

Η κατοχύρωση της ύπαρξης του φαινομένου placebo (PE) δημιουργεί ερωτήματα και υποθέσεις που στοχεύουν σε δύο διαφορετικές κατευθύνσεις, οι οποίες είναι εξίσου σημαντικές: Η μία κατεύθυνση αφορά στην αξιοποίηση του PE στη θεραπευτική πράξη και την πρόκληση όσο το δυνατόν μεγαλύτερης ανακούφισης και βελτίωσης της κλινικής εικόνας των ασθενών με τη χορήγηση όλο και περισσότερων «ανενεργών» συστατικών και «αδρανών» θεραπευτικών τεχνικών. Η δεύτερη – και διαμετρικά αντίθετη- κατεύθυνση αφορά στην εξάλειψη του PE από τις ομάδες ελέγχου κατά τη διενέργεια των κλινικών μελετών ώστε να έχουμε εγκυρότερα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα και τη θεραπευτική δράση των φαρμακευτικών και των άλλων ουσιών που εξετάζονται σε αυτές (Benedetti, 2014).

Υπάρχει, λοιπόν, η αναγκαιότητα να βρεθούν οι παράγοντες και οι μεταβλητές εκείνες που επιτρέπουν το «χειρισμό» του PE – τη μεγιστοποίηση ή την ελαχιστοποίησή του ανάλογα με τις ελεγχόμενες καταστάσεις και το επιθυμητό αποτέλεσμα που επιδιώκεται. Με ποιόν τρόπο, όμως,

μπορεί να γίνει ο χειρισμός της μεταβλητής placebo; Από τη στιγμή που δεν υπάρχει «δραστική» ουσία ή κάποιος άλλος «θεραπευτικός» παράγοντας, το μέγεθος του οποίου μπορούμε να αυξομειώσουμε επηρεάζοντας αναλόγως και το PE, τότε *πρέπει να προσανατολίσουμε τις*



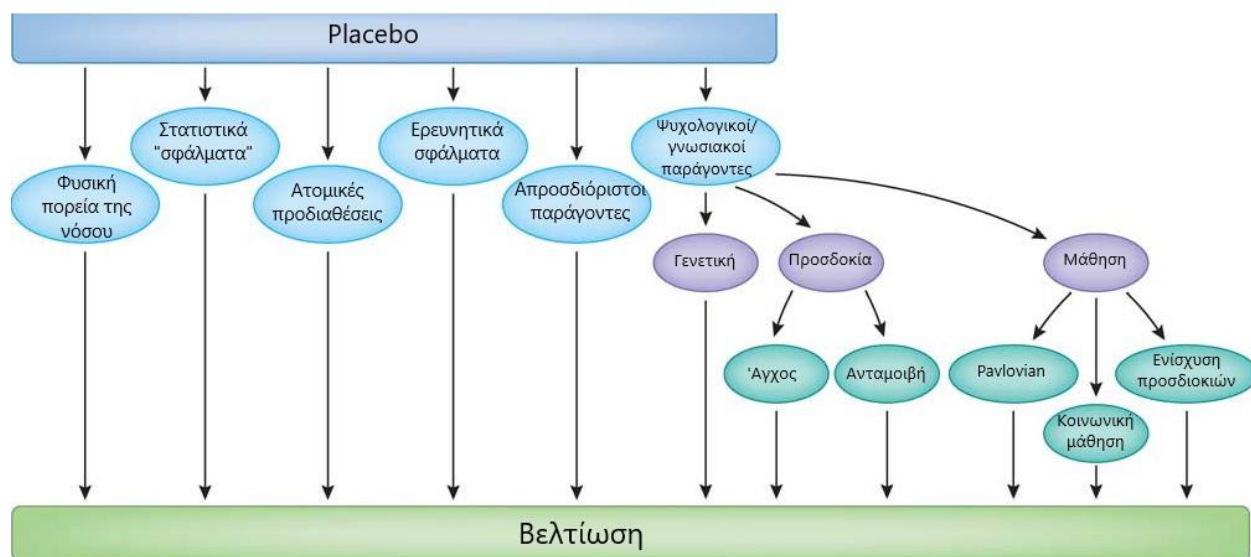
Σχήμα 1. Η διττή επίδραση του placebo effect (PE) και η αναγκαιότητα διαχωρισμού των responders και μη responders.

αναζητήσεις μας σε διεργασίες και λειτουργίες που πραγματοποιούνται αποκλειστικά στον εγκέφαλο των ασθενών – στις πεποιθήσεις και τις προσδοκίες, στην αντίληψη του κοινωνικού και φυσικού περιβάλλοντος, στη γενίκευση των παλαιότερων εμπειριών και τέλος στη λήψη αποφάσεων σε σχέση με τη νόσο και τη θεραπεία της (Geuter, 2017).

Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά στη βιοχημική λειτουργία του εγκεφάλου έχει παρατηρηθεί ότι ουσίες που είναι οι ανταγωνιστές των οπιοειδών – η ναλοξόνη, η χολοκυστοκίνη και η πενταγαστρίνη – εμποδίζουν την εμφάνιση του PE – κυρίως όσον αφορά στην αναλγητική δράση του placebo και κυρίως σε χρόνους ασθενείς. Παρόλο, που η βιβλιογραφία είναι πλούσια σε αναφορές που αφορούν στην εξάλειψη του PE μέσω ποικίλων αγωνιστών και ανταγωνιστών των βιοχημικών οδών του εγκεφάλου, η χρήση τους κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών είναι ανέφικτη, κυρίως εξαιτίας των αλληλοεπιδράσεων που θα έχουν με τους υπό εξέταση θεραπευτικούς παράγοντες (Benedetti, 2014).

Η γνωσιακή λειτουργία της «προσδοκίας» είναι ένα μία ιδιότητα που μπορεί να επηρεάσει το μέγεθος του PE τόσο σε μικροενοχλήσεις όσο και σε κλινικές περιπτώσεις χρόνιων συμπτωμάτων και μπορεί να προκαλέσει μεταβολή του PE και προς τις δύο κατευθύνσεις: τόσο της αύξησης όσο και της εξάλειψης. Σύμφωνα με τον Benedetti (2014), αποτελεί έναν πρόσφορο τρόπο «δημιουργίας δύο διαφορετικών τύπων ασθενών στο εργαστήριο: των ανταποκρινόμενων (responders) και των μη

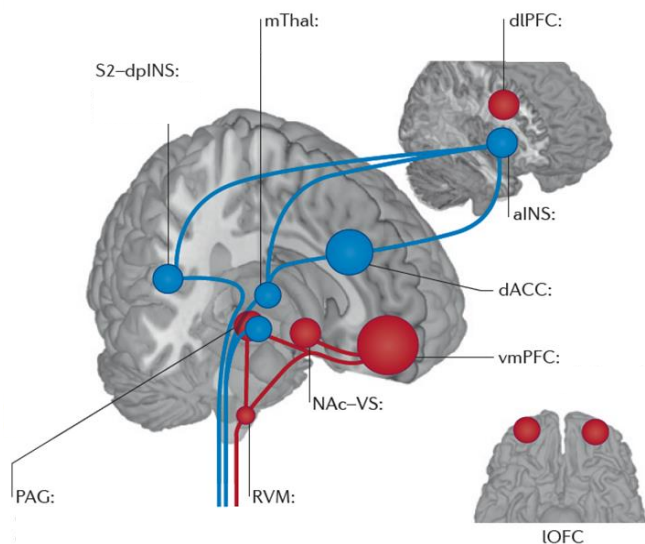
– ανταποκρινόμενων (*non- responders*) στην *placebo* αναλγησία». Η μεθοδολογία είναι απλή. Ο ασθενής έρχεται σε επαφή με ένα αλγογόνο ερέθισμα του οποίου η ένταση διαρκώς μειώνεται ώστε να του δοθεί η εντύπωση ότι λαμβάνει κάποια θεραπεία που του προκαλεί αναλγησία... ή αντίθετα, το αλγογόνο ερέθισμα αυξάνεται σε ένταση ώστε να δίνεται η εντύπωση στον ασθενή ότι η «θεραπεία» του απέτυχε. Με αυτή τη μέθοδο που βασίζεται ουσιαστικά στη συμπεριφορική μάθηση (*conditioning*) γίνεται ικανοποιητικός «χειρισμός» του PE που μπορεί να διαρκέσει από λίγα λεπτά ως και 4 – 7 μέρες. Ακόμη, όμως, και στις περιπτώσεις που η παραπάνω διαδικασία είναι χρονοβόρα και δεν υπάρχει η δυνατότητα να πραγματοποιηθεί, ο παράγοντας της «προσδοκίας» και η «εκπαίδευση» του συμμετέχοντα σε αυτήν πρέπει να ελέγχεται κατά τις κλινικές μελέτες μαζί με ένα σύνολο άλλων παραγόντων που αναλύονται στην παρακάτω ενότητα (Σχήμα 2).



Σχήμα 2. Η βελτίωση που παρατηρείται μετά από τη χορήγηση του placebo οφείλεται σε ποικιλία παραγόντων. Ο κλινικός ιατρός ενδιαφέρεται για το σύνολο των παραγόντων ενώ ο «γνωσιακός» επιστήμονας ενδιαφέρεται μόνο για τη γενετική, την προσδοκία και τη μάθηση (Benedetti, 2011)

Υπάρχουν διάχυτες αλλαγές στη λειτουργία του εγκεφάλου τόσο κατά την «αναμονή» του πόνου όσο και κατά την «εμπειρία» του πόνου . Η ικανότητα των ανθρώπων να «ελέγχουν» τον πόνο σε σχέση με τον «αναμενόμενο» κάθε φορά πόνο διαφέρει από άνθρωπο σε άνθρωπο, κάτι που αντανακλά μία σημαντική διαφοροποίηση ως προς την ικανότητα του κάθε ανθρώπου να ενεργοποιεί την ενδογενή αναλγησία και να προστατεύει το σώμα του από τη μακροχρόνια έκθεση στον πόνο Η διαφοροποίηση αυτή στην ανταπόκριση στον πόνο οφείλεται κυρίως σε αλλαγές τόσο στην ανατομία όσο και στη λειτουργική συνδεσμολογία του εγκεφάλου - και κυρίως ορισμένων

περιοχών του- οι οποίες θα μπορούσαν να αποτελέσουν προβλεπτικούς παράγοντες για την ικανότητα



Σχήμα 3. Η νευροφυσιολογία του πόνου. Οι περιοχές με το μπλε χρώμα είναι οι περιοχές που παρουσιάζουν χαμηλότερη ανταπόκριση στον πόνο όταν χορηγούμε placebo. Οι περιοχές με το κόκκινο χρώμα είναι οι περιοχές που παρουσιάζουν αυξημένη δραστηριότητα όταν η ανταπόκριση σχετίζεται με τη θεραπεία placebo (και όχι με τον πόνο καθεαυτό) και σχετίζονται με το πλαίσιο της θεραπείας και τις ανάλογες προσδοκίες που υπάρχουν από τη θεραπεία.

του κάθε ανθρώπου να ανταποκρίνεται ή να μην ανταποκρίνεται στο PE (Kong, 2013). Μέχρι σήμερα έχουν ερευνηθεί οι περιοχές και η δραστηριότητα του εγκεφάλου που προκαλούν τις μεταβολές που σχετίζονται με το placebo: ο προμετωπιαίος λοβός (prefrontal cortex-PFC) και τα νευρολογικά κυκλώματα που απορρέουν από αυτόν (Hashmi, 2012), η

δραστηριότητα στην κάτω μέση μετωπιαία έλικα (middle frontal gyrus-MFG) και η συνδεσμολογία της (Tetreault, 2016), η αμυγδαλή (amygdala-AMY), ο κερκοφόρος πυρήνας (nucleus accumbens-NAC), το κοιλιακό ραβδωτό σώμα (ventral striatum-VS) και η συνδεσμολογία τους που απορρέει από τον προμετωπιαίο λοβό (prefrontal cortex - PFC), όλα τα προηγούμενα έχουν παρουσιάσει μεταβολές κατά το PE που είναι σημαντικές συγκρινόμενες με την προηγούμενη αδρανή κατάσταση -ως προς το φαινόμενο που μελετάμε - του εγκεφάλου (pretest resting state). Ανάλογες λειτουργικές μεταβολές στον εγκέφαλο παρατηρούνται κατά την «αναμονή» του πόνου και κατά την αντίστοιχη «προσδοκία» πόνου ή αναλγησίας - δραστηριοποίηση του PFC, των πρόσθιων βασικών γαγγλίων (VBG) και του κερκοφόρου πυρήνα (NAC) - παρόλο που δεν υπάρχει ικανοποιητική αξιοπιστία στις μελέτες αλληλοεπίδρασης των φαινομένων «προσδοκίας» και placebo με τις εγκεφαλικές λειτουργικές μεταβολές. Επίσης, δεν έχει διαπιστωθεί αν η παλαιότερη εμπειρία μεταβάλλει τη συνδεσμολογία των περιοχών του εγκεφάλου που μελετάμε και είναι αδιευκρίνιστο αν οι μεταβολές στη λειτουργικότητα και τη συνδεσμολογία των εγκεφαλικών περιοχών κατά το PE παραμένουν σταθερά χαρακτηριστικά των ασθενών ή μεταβάλλονται με το χρόνο για κάθε έναν ασθενή ξεχωριστά (Kong, 2013).

Θα ήταν ιδανικό, λοιπόν, να εντοπιστούν πιο ειδικά χαρακτηριστικά - που να είναι σταθερά και να μην μεταβάλλονται με το χρόνο - τα οποία να μπορούν να προσδιορίσουν *a priori* τους

ανταποκρινόμενους και τους μη – ανταποκρινόμενους στο placebo. Για το λόγο αυτό, οι πιο πρόσφατες μελέτες έχουν ερευνήσει σε σημαντικό βαθμό το ρόλο των γονιδίων στο «χειρισμό» του PE και το συσχετισμό συγκεκριμένων γονιδιακών πολυμορφισμών με την ανταπόκριση ή τη μη ανταπόκριση στο PE. Πιο συγκεκριμένα, το αλληλόμορφο AA της μεθειονίνης της (met) της κατεχολ-ο-μεθυλοτρανσφεράσης (COMT) έχει συσχετισθεί με υψηλή ανταπόκριση στο placebo effect σε ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (Hall, 2012), στην ινομυαλγία, την κεφαλαλγία, τον μετεγχειρητικό πόνο (Colagiuri, 2015), σε καρδιαγγειακά νοσήματα (Hall, 2014) και άλλες χρόνιες παθήσεις.

Επίσης, η σχετιζόμενη με τη μεταφορά της σεροτονίνης (SERT) 5-HTTLPR εμφανίζεται σε παλαιότερες μελέτες ότι παίζει κάποιο ρόλο στην αντίληψη του πόνου – και πιο συγκεκριμένα στον ουδό αντίληψη του πόνου από την εφαρμογή θερμικών ή ηλεκτρικών ερεθισμάτων – όπως επίσης και στην placebo ανταπόκριση που σχετίζεται με το κοινωνικό άγχος (Colagiuri 2015, Hall 2015).

Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον ότι οι λειτουργικές περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με την ανταπόκριση placebo, όπως είναι ο κερκοφόρος πυρήνας (NAC) και το κοιλιακό ραβδωτό σώμα (VS) εμφανίζουν ενισχυμένη συναπτική δραστηριότητα με τη χρήση της τεχνικής BOLD (Blood Level Oxygen Dependent) σε fMRI που μελετούν την συμπεριφοράς που σχετίζονται με την απόκτηση χρημάτων και το κέρδος. Στο πλαίσιο των θεωριών των τυχερών παιγνίων (gambling theory), οι αποφάσεις που λαμβάνονται σχετικά με τη μία ή την άλλη κίνηση σε ένα τυχερό παιχνίδι δεν σχετίζονται τόσο με το χρηματικό πόσο που θα κερδίσει κανείς όσο με την «προσδοκία» που έχει κάποιος ως προς το κέρδος ή την απώλεια. Κατά συνέπεια, η λήψη απόφασης σε ένα ενδεχόμενο παιχνίδι τζόγου (όπως είναι το Iowa Gambling Task) είναι πιθανό να συσχετίζεται με συναπτική δραστηριότητα στο NAC και ταυτόχρονα στον προμετωπιαίο λοβό (PFC) κατά αναλογία με την αύξηση της συναπτικής δραστηριότητας που εμφανίζεται στις περιοχές αυτές όταν ενεργοποιείται η γνωσιακή λειτουργία της «προσδοκίας». (Zubieta, 2007). Περισσότερο αξιοπρόσεκτο, όμως, είναι το γεγονός ότι οι ίδιοι γονιδιακοί πολυμορφισμοί των COMT και 5-HTTLPR που διακρίνουν τους ανταποκρινόμενους από τους μη – ανταποκρινόμενους στο placebo, είναι οι ίδιοι που συσχετίζονται με την επιλογή των μειονεκτικών ή των πλεονεκτικών καρτών στο Iowa Gambling Task (IGT), ένα τυχερό παιχνίδι τζόγου που χρησιμοποιείται για την «μέτρηση» της λήψης αποφάσεων και μάλιστα σχετίζεται με συγκεκριμένη ψυχοπαθολογία των συμμετεχόντων (Van de Bos 2009, Pittaras 2016). Πράγματι, γυναίκες εθελοντές, ομοζυγωτικές ως προς τα αλληλόμορφα της μεθειονίνης met/met της COMT και του κοντού (s) αλληλόμορφου της μεταφοράς της σεροτονίνης (5-HTTLPR) (πολυμορφισμός -s) φαίνεται ότι επιλέγουν συχνότερα από «μη προνομιακές» στοίβες στο Iowa Gambling Task συγκριτικά με τους υπόλοιπους γονιδιακούς συνδυασμούς (Van de Bos, 2009).

Τί αναζητεί η παρούσα έρευνα

Η έρευνά μας στέκεται σε ορισμένα από τα παραπάνω «αδιευκρίνιστα» σημεία με σκοπό να «οδηγήσει» την έρευνα του PE λίγα βήματα παρακάτω.

Παλιότερες μελέτες έχουν αναζητήσει τη δυνατότητα διάκρισης των ανθρώπων σε ανταποκρινόμενους και μη-ανταποκρινόμενους στο placebo κυρίως σε ασθενείς χρόνιων παθήσεων που υποφέρουν από επαναλαμβανόμενους πόνους, μία κατάσταση που μπορεί να μεταβάλλει τόσο την υπό μελέτη συνδεσμολογία του εγκεφάλου όσο και τις γνωσιακές λειτουργίες των συμμετεχόντων (Hall 2012, Wager 2011, Zubieta 2007, Benedetti 2011, Kong 2013, Colagiuri 2015). Στην παρούσα μελέτη, θα αναζητηθεί ο a priori εντοπισμός των ανταποκρινόμενων και των μη-ανταποκρινόμενων στο placebo βάσει των σταθερότερων γονιδιακών χαρακτηριστικών και, μάλιστα, η αναζήτηση αυτή θα προσανατολιστεί αποκλειστικά στον υγιή πληθυσμό. Πιο συγκεκριμένα, θα ελεγχθεί η υπόθεση (A) ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην ανταπόκριση placebo (AP) κατά τη διάρκεια ενός πειράματος αναλγησίας για τους διαφορετικούς πολυμορφισμούς του rs4680 της COMT (met/val) και της 5-HTTLPR (-s /-l) σε ελεγμένα παθολογικά και ψυχολογικά υγιή πληθυσμό. Παλαιότερες μελέτες έχουν αναδείξει ότι η εμφάνιση του PE οφείλεται κυρίως σε διεργασίες που λαμβάνουν χώρα στον εγκέφαλο και ότι οι μεταβολές

Τέσσερα (4) νέα ερευνητικά στοιχεία

- 1) αναφέρεται σε υγιή πληθυσμό,
- 2) συμπεριλαμβάνει και μία επιπλέον συνθήκη της “μη θεραπείας” (δεν έχουν πραγματοποιηθεί ανάλογες έρευνες που να περιλαμβάνουν πειραματική συνθήκη με “μη θεραπεία” (NTC=no treatment control)),
- 3) περιλαμβάνει μελέτη των πολυμορφισμών 5-HTTLPR της σεροτονίνης στην placebo αναλγησία σε μη-νευρολογικές και μη-ψυχιατρικές παθήσεις,
- 4) αναζητά το συσχετισμό του φαινομένου placebo με τις διαφορετικές φάσεις του έμμηνου κύκλου – μία παράμετρος που αγνοείται συχνά κατά τη μελέτη των φαινομένων placebo/nocebo ως προς το φύλο και την ηλικία

στη συνδεσμολογία και τη λειτουργία ανατομικών περιοχών του εγκεφάλου (αμυγδαλή, κερκοφόρος

πυρήνας (NAC), κοιλιακό ραβδωτό σώμα (VS), προσθιομεσαίος προμετωπιαίος λοβός (vmPFC)) συσχετίζονται με «γνωσιακές λειτουργίες» όπως οι πεποιθήσεις και οι προσδοκίες, η αντίληψη, η λήψη αποφάσεων κλπ. (Wager 2011, Zubieta 2007, Benedetti 2011). Στην παρούσα μελέτη θα αναζητηθεί ο συσχετισμός των «προβλεπτικών» γονιδιακών πολυμορφισμών της COMT και 5-HTTLPR με τις γνωσιακές λειτουργίες που αφορούν στο PE, την «προσδοκία» και τη λήψη αποφάσεων. Επομένως, θα ελεγχθεί **η υπόθεση (B)** ότι κατά την έκφραση των γονιδίων υπάρχει - εκτός από το placebo effect (PE)- συσχετισμός του «θεραπευτικού» περιβάλλοντος και των «προσδοκιών» (Wager, 2011) με τους μηχανισμούς λήψης αποφάσεων (Zubieta, 2007) , όπως συμβαίνει κατά το IGT (Van de Bos, 2009). Πιο συγκεκριμένα, θα αναζητηθεί αν η δημιουργία «θετικών προσδοκιών» από την αναμενόμενη θεραπεία (κλίμακα PANAS) όπως και το ποσοστό επιλογής των «μειονεκτικών» καρτών στο IGT συσχετίζεται ή αλληλοεπιδρά με την ανταπόκριση placebo (PA) και την αντίστοιχη γονιδιακή του έκφραση που μελετάμε μέσω των γονιδιακών πολυμορφισμών της COMT και 5-HTTLPR.

Παλαιότερες μελέτες έχουν αναφέρει αλληλεπίδραση του φύλου με την επιλογή καρτών στο IGT με αποτέλεσμα να γίνεται επιλογή των συμμετεχόντων και ως προς το φύλο ανάμεσα σε άλλους παράγοντες (Homberg 2008, Van de Bos 2009). Παράλληλα, έχει αναφερθεί ότι η φάση του έμμηνου κύκλου κατά την οποία πραγματοποιούνται οι πειραματικές διαδικασίες μπορεί να επηρεάσει τόσο την ανταπόκριση στον πόνο (Iacovides, 2015) όσο και την απόδοση στο IGT (Van den Bos 2009, Homberg 2008), κάτι που προτρέπει στην αναζήτηση συσχετισμών μεταξύ της φάσης του έμμηνου κύκλου (παραγωγική, εκκριτική) και της λειτουργίας των μηχανισμών placebo. Θα αναζητηθεί, λοιπόν, η αλληλεπίδραση της φάσης του έμμηνου κύκλου με τα «γονιδιακά» χαρακτηριστικά της COMT και 5-HTTLPR ως προς την ανταπόκριση στο placebo και θα ελεγχθεί **η υπόθεση (Γ)** ότι το PE συσχετίζεται με τη φάση του έμμηνου κύκλου κατά την οποία πραγματοποιείται το πείραμα κατά αναλογία με την «προσδοκία» και με τη λειτουργία της λήψης αποφάσεων στο IGT (Van den Bos 2009, Homberg 2008, Enck and Klosterhalfen, 2019).

Βιβλιογραφική ανασκόπηση

Ένας επίσημος ορισμός placebo. Η λέξη placebo εμφανίστηκε για πρώτη φορά το 14ο αιώνα στο Vulgate, τη μετάφραση στα Λατινικά της Παλαιάς Διαθήκης από τον St Jerome, όπου σε έναν ψαλμό αναφέρεται η φράση «Placebo Domino in regione vivorum», η οποία σημαίνει «θα ευχαριστήσω τον Κύριο στη γη των ζωντανών». Επομένως, η αρχική ερμηνεία της λέξης ήταν «θα ευχαριστήσω» και αφορούσε την αντικατάσταση μίας πραγματικής θεραπείας από την έμμεση ανακούφιση που θα μπορούσε να προσφέρει ένας θρησκευτικός ύμνος, κάτι που του προσέδιδε από την αρχή τόσο μία “αρνητική” όσο και μία “θετική” έννοια. (Osmond 1974).

Τον 18ο αιώνα, στο πλαίσιο, της εμφάνισης και εγκαθίδρυσης του διαφωτισμού, η έννοια «placebo» διευρύνεται και περιλαμβάνει από τις «αλχημείες» των τσαρλατάνων ως τη σκόπιμη χρήση αναποτελεσματικών θεραπειών με μοναδικό σκοπό να «ευχαριστήσουν» τον ασθενή (pleasing effect) (Robertson, 1776).

Η πρώτη αναφορά σε ιατρικό λεξικό γίνεται το 1785 στο Motherby's New Medical Dictionary, όπου το placebo αποκτά έναν ουδέτερο και ασαφή χαρακτηρισμό ως μία «κοινότοπη μέθοδος ή κοινότοπο φάρμακο». Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει ο ορισμός στο Hooper's Medical Dictionary



(1811), όπου ως placebo αναφέρεται ένα οποιοδήποτε φάρμακο με σκοπό να ευχαριστήσει και όχι να ευεργετήσει τον ασθενή, όπου για πρώτη φορά η

Σχήμα 4. Θεραπεία με ζωικό μαγνητισμό: πραγματική θεραπεία ή placebo; Θεραπεία με placebo που έχει σκοπό να ευχαριστήσει και όχι να ευεργετήσει τον ασθενή, εφόσον από το 17^ο αιώνα και μετά, η ευχαρίστηση και η ιατρική θεραπεία αντιμετωπίζονται σαν να πρόκειται για δύο αμοιβαία αποκλειόμενες καταστάσεις (Hooper's Medical Dictionary, 1811).

ευχαρίστηση και η ιατρική θεραπεία αντιμετωπίζονται σαν να πρόκειται για δύο αμοιβαία αποκλειόμενες καταστάσεις, όπου η ανακούφιση ή η ευχαρίστηση δεν πρέπει να αποτελούν μέρος της πραγματικής θεραπείας. (Brody, 1980).

Η δυτική ιατρική του 20ου αιώνα βασίστηκε σε σημαντικό βαθμό σε μηχανιστικές υποθέσεις σχετικά με τις αιτίες που προκαλούν τις παθογένειες (Reiss, 2016). Σε αυτό το πλαίσιο «εμφανίζεται μία σημαντική μετακίνηση στον ορισμό του placebo που τείνει, πλέον, να συμπεριλάβει την αδρανή φύση του χορηγούμενου σκευάσματος ως συστατικό στοιχείο του ορισμού πέρα από την ήδη

αναφερόμενη αντιδιαστολή μεταξύ «θεραπευτικού αποτελέσματος» και «ευχαρίστησης» που υπάρχει ως τα τέλη του 19ου αιώνα» (Louhiala 2017, Σπυρόπουλος 2006). Λόγω της μηχανιστικής λογικής που αναφέρθηκε, σε συνδυασμό με τις θετικιστικές αντιλήψεις του 20ου αιώνα, εμφανίζεται ένας νέος ορισμός του placebo όπου ο παραδοσιακός ορισμός συμπληρώνεται με τη φράση: placebo είναι ένα φάρμακο ή παρασκεύασμα, ειδικά ένα αδρανές τέτοιο, που χορηγείται απλώς για να ικανοποιήσει τον ασθενή (Webster's new international dictionary of the English language, 1933). Μέχρι σήμερα έχει διατυπωθεί μία πληθώρα ορισμών placebo. Ο Pepper (1945) το περιέγραψε ως μία αδρανή φαρμακολογικά ψυχολογική ή «παραπλανητική» επίδραση, ο Wolf (1959) ως την αντίδραση που αποδίδεται σε ένα χάπι, σκεύασμα ή διαδικασία αλλά δεν αποδίδεται στις φαρμακοδυναμικές του ή άλλες ειδικές του ιδιότητες του) και ο Modell (1955) ότι «η αντίδραση placebo είναι η κοινή επίδραση που έχουν όλα τα σκευάσματα αν αφαιρέσεις την ειδική φαρμακολογική δράση που έχει το καθένα χωριστά». Η πιο ολοκληρωμένη απόδοση εμφανίζεται πάντως στον ορισμό του Shapiro (1968): «Ως placebo ορίζεται κάθε θεραπεία (ή συστατικό της θεραπείας) που επιλέγεται να χρησιμοποιηθεί για την μη-ειδική ψυχολογική ή ψυχο-φυσιολογική δράση της, ή που χρησιμοποιείται για την υποτιθέμενη επίδρασή της σε έναν ασθενή, σε ένα σύμπτωμα ή σε μία πάθηση, η οποία, όμως, δεν έχει καμία ειδική δράση ως προς την πάθηση που θεραπεύεται, σύμφωνα με όσα γνωρίζει ο θεραπευτής ή ο θεραπευόμενος» (Shapiro 1968, Brody 1980) ή όπως ορίζεται από το American Medical Association (2007): «Το placebo είναι μία ουσία που παρέχεται στον ασθενή, και για την οποία ο γιατρός πιστεύει ότι δεν έχει καμία φαρμακολογική δράση ως προς την πάθηση που θεραπεύεται». Αυτό που χαρακτηρίζει πάντως τον ορισμό του placebo, ειδικά μετά την επικράτηση της μηχανιστικής λογικής του 20^{ου} αιώνα, είναι η «αδρανής», «ανενεργή» «η μη-φαρμακολογική δράση» του σε αντιδιαστολή με τη «θεραπευτική δράση» των «φαρμάκων» και των άλλων «δραστικών ουσιών» (Louhiala 2017, Σπυρόπουλος 2006). Επομένως, το placebo καθορίζεται ανά τους αιώνες πάντα σε σχέση με αυτό που θεωρούμε «θεραπεία» σε ένα ορισμένο πλαίσιο και σε μία ορισμένη χρονική περίοδο (Strengers, 2013). Θα μπορούσε, επομένως, το placebo να είναι κάθε θεραπεία με ένα «υποτιθέμενο» αποτέλεσμα για την οποία δεν γνωρίζουμε ακόμη το μηχανισμό δράσης ή δεν γνωρίζουμε την αιτία στην οποία οφείλεται το παρατηρούμενα αποτέλεσμα (Shapiro, 1968).

The placebo efficacy paradox – ελπίδες και προβλήματα. Μελετώντας τη θεραπευτική επίδραση του placebo, ο Beecher (1955) εντόπισε μία «σχετικά σταθερή» θεραπευτική αποτελεσματικότητα των placebos (περίπου 35%) , κάτι που τον οδήγησε στο συμπέρασμα ότι

πρέπει να υπάρχει ένας «κοινός θεραπευτικός μηχανισμός δράσης» που εμφανίζεται σε όλα ανεξάρτητα τα placebos. Πράγματι, πολλές μελέτες υποδεικνύουν την ευρεία εφαρμογή του placebo effect ως μία συνειδητή επιλογή των θεραπειών, η οποία μάλιστα είναι αρκετά διαδεδομένη με τα χαμηλότερα και τα υψηλότερα ποσοστά των ιατρών που χρησιμοποιούν placebos στην κλινική πρακτική κυμαίνονται από 20% - 97,5% αντιστοίχως. (Howick 2011, Louhiala 2017). Το placebo effect παρατηρείται κυρίως κατά την αντιμετώπιση των χρόνιων παθήσεων με θεραπείες που περιλαμβάνουν συνήθως έναν συνδυασμό φαρμακευτικής αγωγής και άλλων εναλλακτικών ή συμπληρωματικών θεραπειών. Σε πολλές μελέτες η εναλλακτική ιατρική έχει συσχετισθεί σε μεγάλο

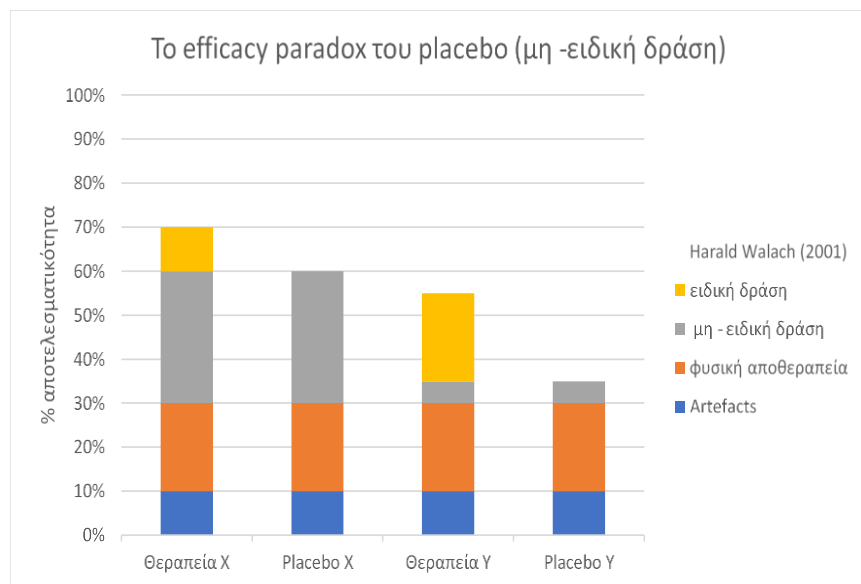
Εφαρμογή placebo στην ιατρική πρακτική (ζητήματα προς επίλυση)

1. Ποιος είναι υπεύθυνος να αποφασίσει
2. Σε ποιους ασθενείς θα εφαρμοστεί
3. Σε τί ποσοστό ασθενών έχει αποτέλεσμα
4. Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά ασθενών που ανταποκρίνονται
5. Διάκριση υγιών και χρονίως πασχόντων
6. Ηθικά διλήμματα

βαθμό με ένα «ενισχυμένο» placebo effect. Σε μία διασταυρούμενη κλινική μελέτη που πραγματοποιήθηκε με σκοπό να διαπιστωθεί αν υπάρχει πράγματι σημαντικό placebo effect, οι ασθενείς έλαβαν τέσσερις διαφορετικές μορφές θεραπείας που συγκρίθηκαν

μεταξύ τους: το φάρμακο «διαζεπάμη», βελονισμό, «placebo βελονισμό» και χάπι placebo. Το γεγονός ότι το φάρμακο αλλά και οι δύο περιπτώσεις βελονισμού (τόσο ο θεραπευτικός όσο και ο placebo) είχαν σαφώς καλύτερα αποτελέσματα από το χάπι placebo είναι σαφής ένδειξη ότι ο βελονισμός παρουσιάζει ούτως ή άλλως ένα διογκωμένο φαινόμενο placebo (effect). Παρόλο που έχουν διεξαχθεί παρόμοιες ερευνητικές εργασίες, η μεθοδολογία είναι πτωχή και δεν έχει σαφώς διαπιστωθεί η συμμετοχή του placebo effect στη χρήση εναλλακτικών ή συμπληρωματικών θεραπειών. Ορισμένα, πάντως, χαρακτηριστικά των εναλλακτικών θεραπειών, όπως είναι η «διαπροσωπική» σχέση με τον θεραπευτή ή οι «ιδιαίτερες» τελετουργίες που λαμβάνουν χώρα κατά την πρακτική τους, θα μπορούσαν να αποτελέσουν μεμονωμένα στοιχεία που υπόσχονται ασφαλή και ενισχυμένη placebo αποτελεσματικότητα (Kaptchuk, 2002). Σύμφωνα, μάλιστα με τον Benedetti (2009) : «το placebo θα μπορούσε να οριστεί σαφέστερα ως μία αδρανής θεραπεία συν το πλαίσιο που ειδοποιεί τον ασθενή ότι πραγματοποιείται μία θεραπευτική πράξη». Για τον λόγο αυτό, το placebo effect έχει προταθεί να αντικατασταθεί από τους όρους : contextual healing, meaning response και care effect (Louhiala, 2017). Παρόλα αυτά, εγείρονται τα παρακάτω ερωτήματα: Είναι θεμιτό και κλινικά αποδεκτό να χρησιμοποιούμε το placebo effect στην καθημερινή θεραπευτική και ποιος και με ποιόν τρόπο είναι σε θέση να αποφασίσει κάτι τέτοιο; Με ποιο τρόπο θα επιλεγούν οι ασθενείς οι οποίοι θα υποβληθούν σε placebo θεραπεία ή σε «ενισχυμένη» placebo θεραπεία και

κατά πόσο είναι υπεύθυνη η επιλογή αυτή; Είναι όλοι οι ασθενείς δεκτικοί στη θεραπεία placebo και πώς μπορεί να διαπιστωθεί η ευαλωτότητα στο placebo effect; Έχει η placebo θεραπεία την ίδια αποτελεσματικότητα τόσο σε χρονίως πάσχοντες και σε υγιείς ασθενείς; Ποια είναι τα ηθικά διλήμματα που μπορεί να προκύψουν από την εφαρμογή της placebo θεραπείας;



Σχήμα 5. Υποθετική απεικόνιση του efficacy paradox, όπου η μη -ειδική δράση του φαρμάκου (placebo effect) επηρεάζει τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών (RCTs). Το μικρό placebo effect στη θεραπεία Y (5% των ασθενών επωφελούνται) καθιστά τη δράση του φαρμάκου στατιστικώς σημαντικότερη (συγκριτικά με την ομάδα placebo Y) αντίθετα από ό,τι συμβαίνει με τη θεραπεία X. Αντιθέτως, στην πραγματικότητα, η θεραπεία X είναι περισσότερο αποτελεσματική (70% των ασθενών επωφελούνται) συγκριτικά με το 55% αποτελεσματικότητας της θεραπείας Y (Walach, 2001).

Από την άλλη, σύμφωνα με τη σύγχρονη ιατρική, μία θεραπεία κρίνεται αποτελεσματική όταν πραγματοποιηθεί μία κλινική μελέτη (συνήθως τυχαιοποιημένη με ομάδα ελέγχου – randomized controlled trial (RCT)) και τα κλινικά αποτελέσματα από την εφαρμογή της θεραπείας αποδειχθούν στατιστικώς

σημαντικότερα από την εφαρμογή placebo στην ομάδα ελέγχου. Παρόλα αυτά, υπάρχουν αποτελεσματικές θεραπείες, οι οποίες δρουν μέσω placebo αντιδράσεων και αποτελούν το φαινόμενο placebo. Αυτό σημαίνει ότι μέσω των κριτηρίων της σύγχρονης ιατρικής και της evidence-based medicine θα κριθούν «αναποτελεσματικές» ενώ έχουν πράγματι σημαντικά κλινικά αποτελέσματα. (Friesen, 2019). Από την άλλη, στις κλινικές μελέτες θεωρείται ότι έχουμε μία ομάδα ελέγχου (placebo control), η οποία λαμβάνει μία «αναποτελεσματική» θεραπεία, και η οποία στην πραγματικότητα δεν είναι καθόλου αναποτελεσματική. Αυτό το φαινόμενο ονομάζεται efficacy paradox και είναι πολύ συνηθισμένο στις χρόνιες παθήσεις. Σύμφωνα με τον Harald Walach (2001), το efficacy paradox εμφανίζεται όταν μία θεραπεία X δεν έχει αποτέλεσμα μόνο μέσω της ειδικής φαρμακολογικής της δράσης, αλλά ενυπάρχουν σε αυτήν και άλλα στοιχεία (φυσική αποθεραπεία, στατιστική επεξεργασία, placebo δράση) τα οποία συμβάλλουν στην αποτελεσματικότητά της. Σε αυτή την περίπτωση, όταν γίνεται σύγκριση με το placebo της θεραπείας X – το οποίο περιλαμβάνει τα στοιχεία (φυσική αποθεραπεία, στατιστική επεξεργασία, placebo δράση) διαπιστώνεται μικρή στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ φαρμακευτικής θεραπείας X και placebo θεραπείας X, επομένως η θεραπεία X κρίνεται «αναποτελεσματική» (Σχήμα 5). Πιο συγκεκριμένα, ενώ η

θεραπεία X ωφελεί το 70% των ασθενών (70% αποτελεσματικότητα) μόνο το 10% αυτών επωφελούνται από την ειδική (φαρμακολογική) δράση του φαρμάκου ενώ το υπόλοιπο 60% «θεραπεύεται» από τις υπόλοιπες δράσεις που προαναφέρθηκαν. Αυτό το 60% της αποτελεσματικότητας – αφού δεν οφείλεται στην ειδική δράση του φαρμάκου – θα εμφανιστεί και στην ομάδα ελέγχου (control) του placebo. Οι δύο ομάδες – φαρμάκου και placebo δεν θα εμφανίσουν σημαντικές διαφορές ως προς την αποτελεσματικότητα και το φάρμακο θα κριθεί «μη θεραπευτικό». Αντίθετα, αν έχουμε μίας μέτριας αποτελεσματικότητας θεραπεία Y (όφελος για το 55% των ασθενών) όπου η ειδική δράση του φαρμάκου θα είναι μεγαλύτερη (20%) και τα υπόλοιπα στοιχεία (φυσική αποθεραπεία, στατιστική επεξεργασία, placebo δράση) θα είναι πιο περιορισμένα, τότε θα υπάρχει σημαντική

διαφορά κατά τη σύγκριση των δύο ομάδων (φαρμάκου και placebo) και η δεύτερη θεραπεία Y είναι πιθανόν να κριθεί πολύ περισσότερο δραστική από ό,τι είναι στην πραγματικότητα. Επομένως, λόγω του efficacy paradox η

ίδια δομή που στηρίζει τη μεθοδολογία της evidence-based medicine είναι η ίδια που μπορεί να καταστρέψει τόσο την εγκυρότητα όσο και την αξιοπιστία της. (Friesen, 2019). Σύμφωνα με τον Jeremy H. Howick (2011), η έγκυρη placebo ομάδα ελέγχου πρέπει να λαμβάνει ένα placebo που να είναι όμοιο με την υπό έρευνα θεραπεία χωρίς τα ειδικά χαρακτηριστικά της. Συγκεκριμένα, το placebo, υποστηρίζει πρέπει να ικανοποιεί όλες τις παρακάτω συνθήκες: να διαθέτει όλα τα μη -ειδικά χαρακτηριστικά της υπό έρευνας θεραπείας (για παράδειγμα, έκδοχα, θεραπευτικό σχήμα, περιβάλλον θεραπείας) και στο βαθμό που αυτά είναι παρόντα κατά τη θεραπευτική πειραματική διαδικασία να μην διαθέτει επιπλέον χαρακτηριστικά που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τον ασθενή (ομορφότερος περιέκτης, πιο “πειστική” εμφάνιση). Ούτως ή άλλως, πάντως, το placebo effect πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ως ένας σταθερός και αναπόφευκτος «θόρυβος», ο οποίος πρέπει να αφαιρείται από τα πραγματικά αποτελέσματα των κλινικών μελετών (Hunter, 2007). Υπάρχει άραγε άλλος τρόπος να περιορίσουμε το placebo effect ώστε να μην αλληλοεπιδρά με τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών; *Θα μπορούσαμε ίσως να «ελέγξουμε» την placebo ομάδα ελέγχου ώστε να περιλαμβάνει μη – ανταποκρινόμενους στο placebo συμμετέχοντες ή στην παρούσα φάση μία ανάλογη επιλογή θα μπορούσε να προκαλέσει ακόμη μεγαλύτερα προβλήματα;*

Αποκλεισμός των responders (ανταποκρινόμενων στο placebo) από τις κλινικές μελέτες

1. Πιθανότητα για διαφορετική ανταπόκριση και ως προς τη «δραστική» ουσία
2. Δυσκολία γενίκευσης των αποτελεσμάτων στον ευρύτερο πληθυσμό
3. Δυσκολία υπολογισμού μεταβλητών όπως η φυσική πορεία της νόσου, στατιστική κλπ.
4. Πιθανότητα μεταβολής της ιδιότητας ως «ανταποκρινόμενου» βάσει των συνθηκών ή του είδους της θεραπείας.

Σύμφωνα με τον Benedetti (2014) υπάρχουν ορισμένες ενστάσεις ως προς αυτό: πρώτον, δεν γνωρίζουμε αν η επιλογή των «μη – ανταποκρινόμενων» θα επηρέαζε και την αποτελεσματικότητα της υπό μελέτης «δραστικής» ουσίας – δεύτερον, θα ήταν δύσκολο να γενικεύσουμε τα αποτελέσματα της μελέτης στον γενικό πληθυσμό και τρίτον, η δημιουργία «μη-ανταποκρινόμενων στο placebo» – ειδικά μέσω τεχνικών του conditioning ή μέσω μαγνητικής διακρανιακής διέγερσης (rTMS) – δεν μπορεί να ελέγξει διακυμάνσεις των συμπτωμάτων και την φυσική πορεία της νόσου, όπως επίσης δεν μπορεί να εγγυηθεί για τη «σταθερότητα» της μη – ανταπόκρισης στο placebo. *Μήπως, θα έπρεπε, λοιπόν να αναζητήσουμε σταθερότερα χαρακτηριστικά, όπως είναι το γενετικό υπόβαθρο του placebo effect που θα μπορούσαν να μας βοηθήσουν να αξιοποιήσουμε περισσότερο αυτή τη διάκριση σε ανταποκρινόμενους και μη;* Αυτός ο προβληματισμός είναι που μας ώθησε και στο σχεδιασμό και την πραγματοποίηση της παρούσας έρευνας και μας έδωσε κίνητρο για τη μελέτη των μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (SNPs) που εμπλέκονται στο φαινόμενο placebo.

Ένας κοινός μηχανισμός placebo και η γνωσιακή νευροεπιστήμη. Σύμφωνα με τον Beecher (1955) η «σχετικά σταθερή» θεραπευτική αποτελεσματικότητα των placebos (περίπου 35%) δεν μπορεί παρά να οφείλεται σε έναν κοινό θεραπευτικό μηχανισμό δράσης. Καταρχήν, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι «θεραπευτικά φαινόμενα» που παρατηρούνται μετά από τη χορήγηση του placebo, δεν σημαίνει ότι οφείλονται αποκλειστικά στο φαινόμενο placebo. Μπορεί να οφείλονται στη φυσική πορεία της νόσου ή και σε ορισμένες στατιστικούς «υπολογισμούς» (regression to the mean), σε μεθοδολογική μεροληψία από την πλευρά των ερευνητών ή και σε ψυχολογικούς παράγοντες από την πλευρά των ασθενών. Για να απομονωθεί και να μετρηθεί το καθαρό placebo effect (PE), είναι σημαντικό να υπάρχει μία συνθήκη control κατά την οποία ο συμμετέχων δεν θα λαμβάνει placebo. Για το λόγο αυτό, είναι πολύ σημαντικό όταν μελετάμε τη θεραπευτική ανταπόκριση στο placebo και τις ατομικές διαφορές ως προς αυτό, να περιλαμβάνουμε στην έρευνα μία συνθήκη μη-θεραπείας (NTC=no treatment control), όπου θα μετρούνται οι παράμετροι που εξετάζονται (για παράδειγμα, πόνος ή δυσφορία σε κάποιο ερέθισμα) χωρίς την εφαρμογή οποιασδήποτε θεραπευτικής ή μη-θεραπευτικής παρέμβασης (Hall, 2012).

Αφού αποκλεισθούν όλοι οι παραπάνω παράγοντες και -εφόσον το placebo (σύμφωνα με όλους τους παραπάνω ορισμούς) δεν περιέχει κάποια δραστική φαρμακολογικά ουσία, τότε το PE βασίζεται αποκλειστικά σε διεργασίες που λαμβάνουν χώρα στον εγκέφαλο του ασθενούς. Πολλές γνωσιακές λειτουργίες όπως είναι οι πεποιθήσεις, οι προσδοκίες, η αντίληψη του πλαισίου της «θεραπείας», ο συσχετισμός με τις προηγούμενες εμπειρίες και η λήψη αποφάσεων αποτελούν εγκεφαλικές διεργασίες που σχετίζονται με το φαινόμενο placebo. Για το λόγο αυτό, το placebo αποτελεί μία

μεγάλη πρόκληση τόσο για τη γνωσιακή όσο και την νευροεπιστήμη, που πρέπει να εξηγήσουν με ποιο μηχανισμό ένα αδρανές χαπάκι μπορεί να προκαλέσει τόσο σημαντικές μεταβολές τόσο στον εγκέφαλο όσο και στη φυσιολογία του σώματος και των βασικών λειτουργιών του. (Geuter, 2017).

Η ιδιαιτερότητα του PE είναι ότι εμπλέκει πολλές και διαφορετικές λειτουργίες που πραγματοποιούνται ταυτόχρονα στον εγκέφαλο του ασθενούς. Ορισμένες φορές ενεργοποιούνται οι περιοχές που σχετίζονται με τη διαχείριση του άγχους, άλλες φορές ενεργοποιούνται μηχανισμοί που σχετίζονται με το σύστημα ανταμοιβής ενώ πολλές φορές συμμετέχουν μηχανισμοί μάθησης ή και γενετικές διαφοροποιήσεις (Σχήμα 2). Έτσι, το PE αποτελεί ένα συνονθύλευμα εννοιών και ιδεών που αφορούν τομείς όπως η συμπεριφορά και η ψυχολογία, η ηθική και η φυσιολογία, όπως και η γενετική του νευρικού συστήματος (Benedetti, 2011). Στις επόμενες ενότητες θα αναπτυχθούν τα σημαντικότερα πεδία που ερευνώνται ως προς το φαινόμενο placebo: α) οι νευροεπιστήμες και οι λειτουργικές περιοχές του εγκεφάλου που δραστηριοποιούνται κατά το PE, β) η γνωσιακή επιστήμη και οι λειτουργίες της προσδοκίας και της λήψης αποφάσεων και γ) οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί που εμπλέκονται στις παραπάνω λειτουργίες και με ποιο τρόπο εκφράζεται ο ρυθμιστικός τους ρόλος. Τέλος, θα αναζητηθεί με ποιο τρόπο μπορούν όλα τα παραπάνω να συμβάλλουν στη διάκριση του πληθυσμού ως προς την ανταπόκριση placebo και στην κατάταξή τους σε ανταποκρινόμενους και μη – ανταποκρινόμενους στο PE.

Νευροεπιστήμες. Μέχρι σήμερα έχουν ερευνηθεί σε σημαντικό βαθμό οι περιοχές και η δραστηριότητα του εγκεφάλου που προκαλούν τις μεταβολές που σχετίζονται με το placebo. Πιο συγκεκριμένα, η ανάπτυξη των νέων

[Ανατομικοί όροι]

προμετωπιαίος λοβός = prefrontal cortex – PFC

κάτω μέση μετωπιαία έλικα = middle frontal gyrus –MFG

αμυγδαλή = amygdala -AMY

κερκοφόρος πυρήνας = nucleus accumbens -NAC

κοιλιακό ραβδωτό σώμα = ventral striatum-VS

μεταιχμιακό σύστημα = limbic system-LS

πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου = anterior cingulate cortex-ACC

περιδραγωγίος φαιά ουσία =periaqueductal grey-PAG

ρυγχιαίος μεσοκοιλιακός προμήκης = rostroventral medulla-RVM

μέσος θάλαμος = medial thalamus – mThal

πρόσθιος νήσος του Reil = mid- and anterior insula- aINS

ραχιαία οπίσθια νήσος του Reil (dorsal posterior insula- dpINS)

έξω ραχιαίος προμετωπιαίος λοβός = dorsolateral prefrontal cortex - dlPFC

προσθιομεσαίος προμετωπιαίος λοβός = ventromedial prefrontal cortex-vmPFC

έξω κογχομετωπιαίος φλοιός =lateral orbitofrontal cortex - IOFC

κοιλιακή καλυπτρική περιοχή = ventral tegmental area – VTA

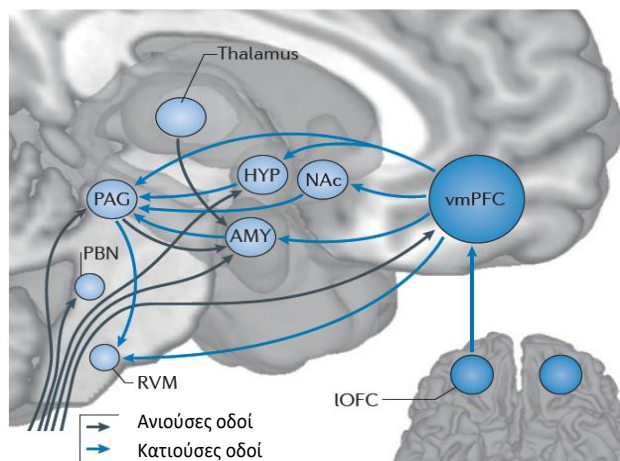
μεθόδων νευροαπεικόνισης – και κυρίως της λειτουργικής fMRI – έχουν δώσει τη δυνατότητα εντοπισμού των εγκεφαλικών περιοχών των οποίων η λειτουργικότητα μεταβάλλεται στις μεταβολές του πόνου: σε περιπτώσεις χρόνιου οπισθοστερνικού πόνου έχει εντοπιστεί η συμμετοχή του προμετωπιαίου λοβού (prefrontal cortex - PFC) και των νευρολογικών κυκλωμάτων που απορρέουν από αυτόν (Hashmi, 2012). Η δραστηριότητα στην κάτω μέση μετωπιαία έλικα (middle frontal gyrus-MFG) και η συνδεσμολογία της (ένας μηχανισμός που σχετίζεται με τη λήψη αποφάσεων) προτάθηκαν ως προβλεπτικός placebo παράγοντας στη χρόνια οστεοαρθρίτιδα (Tetreault, 2016). Η αμυγδαλή (amygdala-AMY), ο κερκοφόρος πυρήνας (nucleus accumbens-NAC) και το κοιλιακό ραβδώτο σώμα (ventral striatum-VS) και η συνδεσμολογία που απορρέει από τον προμετωπιαίο λοβό (PFC) αποτελούν τις πιο πρόσφατες περιοχές ενδιαφέροντος του φαινομένου placebo (PE) (Wager, 2015). Η τεχνική BOLD της fMRI, η μοριακή απεικόνιση του μεταβολισμού της γλυκόζης (molecular imaging of glucose) συνδυάζονται συχνά με PET scan που εντοπίζει τη «διαδρομή» των νευροδιαβιβαστών της ντοπαμίνης και των οπιοειδών (Wager, 2015) με αποτέλεσμα να «παρακολουθούνται» οι μεταβολές που πραγματοποιούνται σε ολόκληρο το κύκλωμα του ΚΝΣ και ειδικά στις περιοχές όπως είναι ο υδραγωγός του Sylvius ή εγκεφαλικός υδραγωγός (periaqueductal grey-PAG) (Zubieta, 2005) και ο ρυγγαίος μεσοκοιλιακός προμήκης (rostromedial medulla) RVM που είναι πλούσιες σε αυτούς τους νευροδιαβιβαστές. Με αυτό τον τρόπο, έχουν διαπιστωθεί μεγάλες μεταβολές στις παραπάνω περιοχές του εγκεφάλου κατά την επίδραση αλγογόνων ερεθισμάτων, οι οποίες σχηματίζουν τη λεγόμενη «νευρολογική υπογραφή του πόνου» (NPS – Neurological Pain Signature) (Wager, 2015).

Σύμφωνα με το review των Geuter et al. (2017) τα λειτουργικά μέρη του εγκεφάλου που συμμετέχουν στο PE ελέγχοντας τη φυσιολογία των υπόλοιπων συστημάτων του οργανισμού είναι κυρίως κατιούσες οδοί που συνδέουν τον προμετωπιαίο λοβό (PFC) με το μεταιχμιακό σύστημα (limbic system-LS) και κατευθύνονται προς τις περιοχές του προμήκη μυελού (medulla-M) που ελέγχουν τον πόνο, το αυτόνομο νευρικό σύστημα και τη λειτουργία του ανοσοποιητικού.

Όσον αφορά στην placebo αναλγησία συγκεκριμένα οι πυρήνες και νευρικές οδοί του πόνου του νωτιαίου μυελού ελέγχονται από ένα απαγωγό νευρωνικό κύκλωμα (κατιούσες οδοί), το οποίο μπορεί τόσο να ελαττώσει όσο και να ενισχύσει τα αλγογόνα ερεθίσματα. Τα λειτουργικά μέρη του εγκεφάλου που εμφανίζουν έντονη δραστηριοποίηση σε αυτή τη διαδικασία – όπως εντοπίζονται μέσω των τεχνικών BOLD της fMRI - είναι ο πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου, (anterior cingulate cortex-ACC), ο προσθιομεσαίος προμετωπιαίος λοβός (ventromedial prefrontal cortex-vmPFC), ο κερκοφόρος πυρήνας (nucleus accumbens-NAC) και η περιυδραγωγίος φαιά ουσία - φαιά ουσία που περιβάλλει τον υδραγωγό του Sylvius ή εγκεφαλικό υδραγωγό (periaqueductal grey-PAG) (Zubieta,

2005). Στον ρυγχαίο μεσοκοιλιακό προμήκη (rostromedial medulla-RVM) υπάρχουν δύο ξεχωριστοί τύποι κυττάρων, τα ON και τα OFF κύτταρα, τα οποία αντίστοιχα ενισχύουν ή εμποδίζουν την αντίληψη του πόνου όπως και τη συμπεριφορά ανταπόκρισης στο άλγος (Geuter, 2017). Η τελευταία αυτή διαπίστωση έχει οδηγήσει μάλιστα στο διαχωρισμό κατά κάποιο τρόπο των περιοχών του εγκεφάλου σε 1) αυτές που διεγείρονται απευθείας από τις οδούς του πόνου (nociceptive) και τα αλγογόνα ερεθίσματα (pain stimuli) – όπως είναι ο μέσος θάλαμος (medial thalamus - mThal), η πρόσθιος νήσος του Reil (mid- and anterior insula-aINS), ο ραχιαίος πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου (dorsal anterior cingulate cortex - dACC), η περιωδραγωγίος φαιά ουσία (periaqueductal grey - PAG) και η σύνδεση του σωματισθητικού φλοιού (S2) με τη ραχιαία οπίσθια νήσο του Reil (dorsal posterior insula- dpINS) (S2-dpINS) – (Wager, 2014) και 2) σε αυτές που δραστηριοποιούνται μόνο κατά την placebo θεραπεία (ανεξάρτητα από το αν έχουν δεχτεί ή όχι κάποιο αλγογόνο ερέθισμα) και σχετίζονται με το πλαίσιο της θεραπείας, τις «προσδοκίες» και την τελική αντίληψη της αίσθησης του πόνου – όπως είναι ο προσθιομεσαίος προμετωπιαίος λοβός (vmPFC), ο έξω ραχιαίος προμετωπιαίος λοβός (dlPFC), ο έξω κογχομετωπιαίος φλοιός (lateral orbitofrontal cortex -lOFC), το σύστημα κερκοφόρου πυρήνα - κοιλιακού ραβδωτού σώματος (NAC-VS), η περιωδραγωγίος φαιά ουσία PAG και ο ρυγχαίος μέσο – κοιλιακός προμήκης (RVM) (Σχήμα 3).

Πράγματι, μέσω τεχνικών νευροαπεικόνισης που αναφέρθηκαν πιο πάνω, έχει διαπιστωθεί ότι οι συγκεκριμένες περιοχές παρουσιάζουν αυξημένη δραστηριότητα μόνο κατά την placebo συνθήκη (PE) σε ένα πείραμα που συγκρίνει την placebo συνθήκη με μία συνθήκη ελέγχου όπου δεν λαμβάνεται καμία θεραπεία (Wager 2014, Wager 2015). Συν τοις άλλοις, η «τεχνητή» πρόκληση αναλγησίας τόσο με μηχανικά όσο και με φαρμακολογικά μέσα (μορφίνη) σε ανέπαφα ζώα ενεργοποιεί τις παραπάνω περιοχές προκαλώντας αλληλεπιδράσεις μεταξύ των νευροχημικών παραγόντων της ντοπαμίνης (DA) και των οπιοειδών (OP) στην κοιλιακή καλυπτρική περιοχή (ventral tegmental area – VTA) αλλά και στον κερκοφόρο πυρήνα (NAC) και

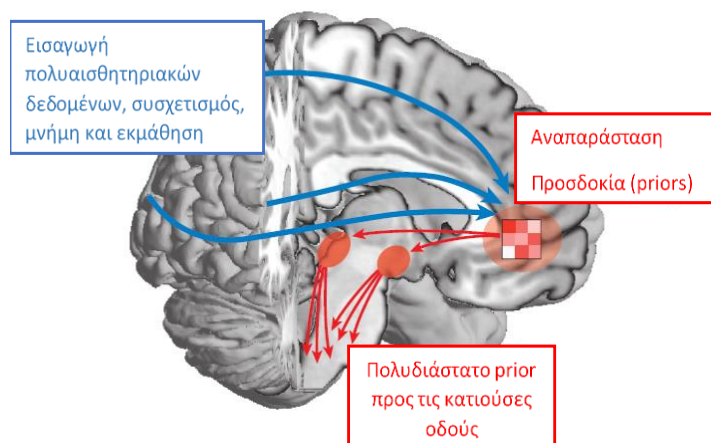


Σχήμα 6. Ο έλεγχος του πόνου προκαλείται μέσω απαγωγών κυκλωμάτων (κατιούσες οδοί) οι οποίες ενισχύουν ή περιορίζουν τα ερεθίσματα που κατευθύνονται στον εγκεφαλικό φλοιό. Στα κυκλώματα αυτά συμμετέχουν ο προσθιομεσαίος προμετωπιαίος λοβός (ventromedial prefrontal cortex-vmPFC), η περιωδραγωγίος φαιά ουσία (periaqueductal grey-PAG), ο ρυγχαίος μεσοκοιλιακός προμήκης (rostromedial medulla-RVM) και ο κερκοφόρος πυρήνας (nucleus accumbens-NAC) (Wager, 2015)

ενεργοποιεί τα OFF κύτταρα στο RVM. Είναι αξιοσημείωτο, λοιπόν, ότι τα παραπάνω νευρολογικά κυκλώματα που ενεργοποιούνται στην placebo αναλγησία συμμετέχουν στον έλεγχο και άλλων καταστάσεων, συγκινησιακών ή γνωσιακών που σχετίζονται με την αντίληψη, με την αναντιστοιχία αντίληψης και προσδοκίας, τη συμπεριφορά απέναντι στην εσωτερίκευση των αναπαραστάσεων, τη συμπεριφορά ως προς την προσδοκία και την ψυχολογία των κινήτρων (Zubieta, 2007).

Προσδοκίες. Ο ρόλος της «προσδοκίας» στο PE διαπιστώνεται με το παρακάτω πείραμα των Montgomery και Kirsch (1997). Κατά την εφαρμογή του πρωτοκόλλου, οι συμμετέχοντες δέχονταν υποδόρια ερεθίσματα η ένταση των

οποίων μειωνόταν συστηματικά ενώ παράλληλα έγινε χρήση κάποιας κρέμας placebo. Στη συνέχεια, οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: η πρώτη ομάδα δεν γνώριζε ότι ο ερευνητής μείωνε την ένταση του επίπνου ερεθίσματος ενώ στη δεύτερη ομάδα ο «χειρισμός» του ερεθίσματος έγινε γνωστός, όπως επίσης και το γεγονός ότι η κρέμα



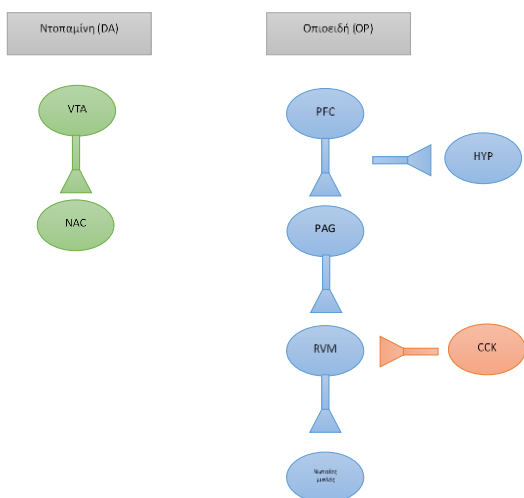
Σχήμα 7. Οι Geuter et al. (2017) προτείνουν το παραπάνω μοντέλο: Οι αναπαραστάσεις από την εμπειρία δημιουργούν στο vmPFC ένα σύνολο συσχετιζόμενων αναπαραστάσεων (priors) οι οποίες δημιουργούν προβλέψεις, οι οποίες «προβάλλονται» στα κατώτερα συστήματα, όπως, για παράδειγμα, η PAG και ο NAC.

ήταν placebo, δηλαδή αδρανής. Όταν δόθηκαν εκ νέου τα ίδια ερεθίσματα, στη δεύτερη ομάδα δεν εμφανίστηκε κανένα PE, ένα αποτέλεσμα που υπονοεί ότι η «εκμάθηση» της προσδοκίας της αναλγησίας είναι απαραίτητη για να έχουμε placebo αναλγησία. (Benedetti, 2011).

Πράγματι, συγκλίνουσες έρευνες υποδεικνύουν ότι ο προμετωπιαίος λοβός (PFC) και πιο συγκεκριμένα ο προσθιομεσαίος προμετωπιαίος λοβός (vmPFC) - που συμμετέχει στο PE-διατηρεί και ταυτόχρονα ενημερώνει τις εσωτερικές αναπαραστάσεις των στόχων και κυρίως των προσδοκιών (Wager & Atlas, 2011). Πιο συγκεκριμένα, οι εννοιολογικές αυτές αναπαραστάσεις στον vmPFC προκαλούν «προβλέψεις» για μία συγκεκριμένη κατάσταση σε ένα συγκεκριμένο πλαίσιο και καθορίζουν τον τρόπο αντίδρασης σε αυτές με σκοπό κάποιος να διατηρήσει ή να αποκτήσει την ευημερία του. Οι αναπαραστάσεις αυτές μέσω του vmPFC επηρεάζουν τα αισθητικά νεύρα και τις σπλαγχοδεκτικές ίνες μέσω προεκτάσεων προς τον προμήκη και τον νωτιαίο μυελό (periaqueductal grey-PAG, rostroventral medulla-RVM) και επιδρούν στα εκτελεστικά όργανα καθορίζοντας την ανάλογη συμπεριφορά (Geuter, 2017). Ένα μεγάλο μέρος της έρευνας placebo

εστιάζει στην έννοια «προσδοκία», η οποία θεωρείται ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες της placebo ανταπόκρισης με αποτέλεσμα σε ένα μεγάλο μέρος της βιβλιογραφίας να συγχέονται οι όροι «ανταπόκριση στο placebo» και «ανταπόκριση στην προσδοκία» και να θεωρείται αυτονόητο ότι ταυτίζονται ενώ στην πραγματικότητα αυτό δεν συμβαίνει.

Οι μηχανισμοί που προκαλούν το PE μέσω της «προσδοκίας» ενός μελλοντικού γεγονότος είναι πολύπλοκοι και περιλαμβάνονται σε ευρύτερους μηχανισμούς που αφορούν καταστάσεις, όπως το άγχος και η ανταμοιβή (Σχήμα 8) (Benedetti, 2011). Πράγματι, η προσδοκία της ανταμοιβής προκαλεί δραστηριοποίηση της πρόσθιων βασικών γαγγλίων (ventral basal ganglia - VBG) και του κερκοφόρου πυρήνα (NAC) μέσω της αύξησης του νευροδιαβιβαστή της ντοπαμίνης (DA). Η ίδια



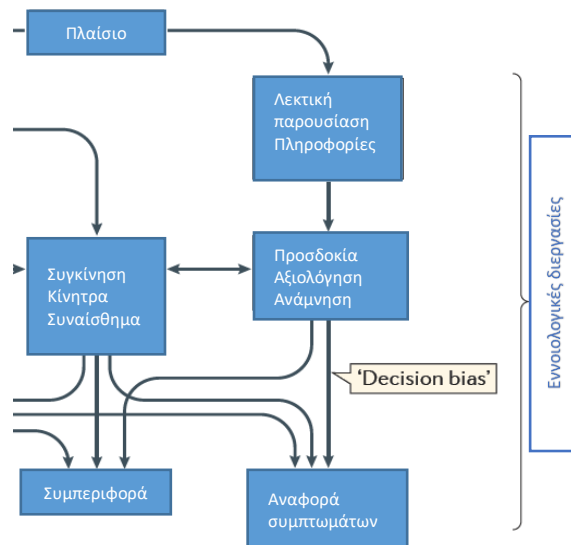
Σχήμα 8. Το νευρωνικό δίκτυο που συμμετέχει στο σύστημα άγχους, ανταμοιβής και placebo αναλγησίας διακρίνεται στις οδούς της ντοπαμίνης (DA) και των οπιοειδών (OP). Η DA κατευθύνεται προς την κοιλιακή καλυπτρική περιοχή (VTA) και τον κερκοφόρο πυρήνα (NAC). Τα OP την περιυδραγώγιο φαϊά ουσία (PAG) και τον ρυγχαίο μεσοκοιλιακό προμήκη (RVM). Τα συστήματα αυτά ανταγωνίζεται η δράση της χολοκυστοκίνης (CCK) (Benedetti, 2011)

νευρολογική οδός συμμετέχει παράλληλα στην placebo αναλγησία, με τις μεγαλύτερες ανταποκρίσεις στο PE να συμμεταβάλλονται με την αύξηση της ντοπαμίνης (DA) στην κοιλιακή καλυπτρική περιοχή (VTA), στον κερκοφόρο πυρήνα (NAC) και σε όλη την κατανομή των νευρολογικών δικτύων που συστήματος ανταμοιβής. (Schweinhart, 2009). Η δραστηριότητα των οπιοειδών (OP) έχει σχετισθεί τόσο με την προσμονή όσο με την ανταμοιβή και την «προσδοκία», αλλά και την placebo αναλγησία συμμετέχοντας στο

νευρολογικό κύκλωμα που περιλαμβάνει την περιυδραγώγιο φαϊά ουσία (PAG), τον ρυγχαίο μεσοκοιλιακό προμήκη (RVM) και τον νωτιαίο μυελό. Σε μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν εκλεκτικοί ανταγωνιστές των υποδοχέων CCK-A και CCK-B της χολοκυστοκίνης τόσο σε ζώα όσο και σε ανθρώπους διαπιστώθηκε ότι υπάρχει συσχετισμός της δραστηριότητας της χολοκυστοκίνης παράλληλα και στους τρεις τομείς: του άγχους, της προσδοκίας και της υπεραλγησίας. (Benedetti & Amanzio 1997, Hebb 2005). Συμπερασματικά, οι νευροχημικές οδοί που εμπλέκονται στην placebo αναλγησία και περιλαμβάνουν τις βιοχημικές οδούς της ντοπαμίνης (DA), των οπιοειδών (OP), της σεροτονίνης και της χολοκυστοκίνης (CCK) παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στα γνωσιακά συστήματα της «προσδοκίας», της συμπεριφοράς και της στοχευμένης αντίδρασης. (Wager, 2015). Μία βασική ένδειξη γι' αυτό είναι ότι τα θεραπευτικά αποτελέσματα της placebo αναλγησίας

μπορούν να αντιστραφούν με καθαρά χημικούς ή φαρμακολογικούς παράγοντες όπως είναι ο ανταγωνιστής των μ-οπιοειδών υποδοχέων ναλοξόνη, με τη μεσολάβηση δηλαδή του οπιοειδούς συστήματος (Benedetti, 2011). Κατά τη διάκριση σε ανταποκρινόμενους και μη- στην placebo αναλγησία, τα σταθερά χαρακτηριστικά που αναζητούμε είναι, λοιπόν, πιθανόν να αλληλοεπιδρούν με τις συγκεκριμένες συνθήκες, το πλαίσιο της θεραπείας και τις παλαιότερες εμπειρίες των συμμετεχόντων, δημιουργώντας ένα δίκτυο αναπαραστάσεων (priors) οι οποίες δημιουργούν συγκεκριμένες «προσδοκίες», οι οποίες είναι πιθανόν να συσχετίζονται με το PE που καταμετράται και να μεταβάλλουν την αναμενόμενη placebo αναλγησία σύμφωνα με άλλα σταθερότερα χαρακτηριστικά.

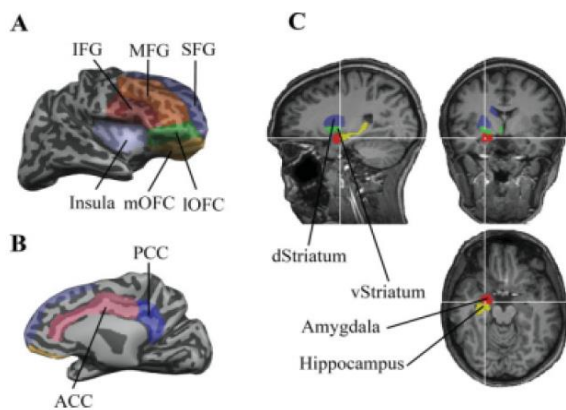
Λήψη αποφάσεων. Η αντίληψη του πόνου είναι μία πολύπλοκη αισθητηριακή εμπειρία η οποία περιλαμβάνει – εκτός από το συναίσθημα και την «προσδοκία» - το γνωσιακό παράγοντα της λήψης αποφάσεων. Υπάρχει η κοινή αντίληψη ότι το PE επηρεάζεται από διαφορετικές περιπτώσεις «προκαταλήψεων» (decision bias) που επηρεάζουν το τελικό αποτέλεσμα μέσω της λήψης συγκεκριμένων αποφάσεων. Για παράδειγμα, ένας ασθενής μπορεί να αποφασίζει να αναφέρει μικρότερο επίπεδο πόνου μετά από μία «placebo» θεραπεία γιατί συνδυάζει την εμπειρία του με τις νέες πληροφορίες και τις ήδη διαμορφωμένες προσδοκίες του (prior expectations) σε ένα bayesian μοντέλο (Geuter, 2017) ή αποφασίζει ότι είναι λιγότερο επίπονο να «δηλώσει» λιγότερο αντί για περισσότερο πόνο με σκοπό να ευχαριστήσει τον ερευνητή του (Wager 2015, Zubieta 2007).



Σχήμα 9. Ο ασθενής αποφασίζει να αναφέρει τα συμπτώματα μετά από μία “placebo” θεραπεία γιατί συνδυάζει την εμπειρία του με τις νέες πληροφορίες και τις ήδη διαμορφωμένες προσδοκίες (prior expectations) σε ένα bayesian μοντέλο ή «αποφασίζει» ότι είναι λιγότερο επίπονο να «δηλώσει» λιγότερο αντί για περισσότερο πόνο με σκοπό να ευχαριστήσει τον ερευνητή του (Zubieta, 2007).

Η νευροπεπτιδική πίσω από το «decision bias» στο PE εντοπίζεται στη διέγερση του προσθιομεσαίου προμετωπιαίου λοβού (vmPFC) και συγκεκριμένα στην περιοχή του που περιλαμβάνει τον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου (ACC), ενώ παράλληλα παρατηρείται μείωση στη δραστηριότητα στην αμυγδαλή (AMY) και στη νήσο του Reil (INS). Στη

συνέχεια, η σύνδεση του vmPFC με τα κατώτερα κέντρα είτε ακολουθεί την οδό της περιδραγάγιου φαιάς ουσίας (PAG) που σχετίζεται με περισσότερο αυτόνομες, σωματικές και βιολογικές αντιδράσεις είτε ακολουθεί την προαναφερθείσα οδό σύνδεσης με τον κερκοφόρο πυρήνα (NAC), και το κοιλιακό ραβδωτό σώμα (VS), τη νευρολογική οδό των οπιοειδών (OP) και το σύστημα ανταμοιβής της ντοπαμίνης (DA). Η αύξηση της ντοπαμίνης (DA) και της δραστηριότητας του NAC σε fMRI σχετίζεται με τις στοχευμένες αντιδράσεις σε ανταμοιβή και την ικανότητα για έλεγχο του πόνου (self-regulation) με τη συμμετοχή του decision bias. (Wager, 2015) Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον ότι οι λειτουργικές περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με την ανταπόκριση placebo - (όπως οι νευρολογικές οδοί της ανταμοιβής που σχετίζονται με τη ντοπαμίνη (DA) και η συναπτική δραστηριότητα του κερκοφόρου πυρήνα (NAC)) - εμφανίζουν αντίστοιχη δραστηριότητα σε fMRI που μελετούν την συμπεριφοράς που σχετίζονται με την απόκτηση χρημάτων, την οικονομική ανταμοιβή, τον τζόγο και το κέρδος (Zubieta, 2007).



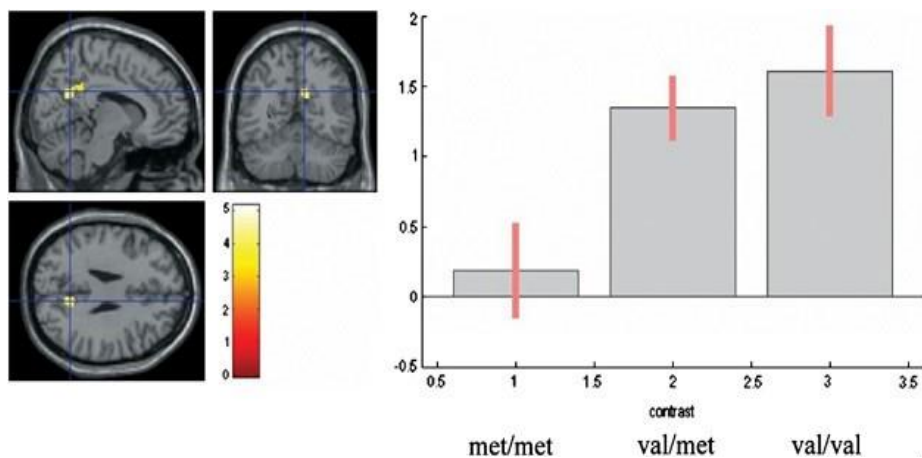
Σχήμα 10. Περιοχές ενδιαφέροντος (regions of interest-ROI) στις οποίες ελέγχεται η παράμετρος BOLD στις fMRI στις δύο ομάδες: στην ομάδα ελέγχου και στην ομάδα IGT (Li, 2010).

Στο πλαίσιο των θεωριών των τυχερών παιγνίων (gambling theory), οι αποφάσεις που λαμβάνονται σχετικά με τη μία ή την άλλη κίνηση σε ένα τυχερό παιχνίδι δεν σχετίζονται τόσο με το χρηματικό πόσο που θα κερδίσει κανείς όσο με την «προσδοκία» που έχει κάποιος ως προς το κέρδος ή την απώλεια και κατά πόσο μπορεί αυτός να ρισκάρει μία ενδεχόμενη απώλεια. Κατά συνέπεια, η λήψη απόφασης σε ένα ενδεχόμενο παιχνίδι τζόγου (όπως είναι το Iowa Gambling Task-IGT) είναι αναμενόμενο να συσχετίζεται με τους μηχανισμούς ανταμοιβής

του PE (Weiss-Cohen, 2018). Πράγματι, έχει ήδη παρουσιαστεί ότι οι άνθρωποι που έχουν αυξημένη δραστηριότητα στο NAC – προσδιορίζεται μέσω της τεχνικής BOLD που εντοπίζει την αυξημένη λειτουργικότητα στο επίπεδο των συνάψεων - και ταυτόχρονα στον προμετωπιαίο λοβό (PFC) κατά την αναμονή κάποιας χρηματικής αμοιβής εμφάνιζαν παράλληλα πιο σημαντική placebo ανταπόκριση. (Zubieta, 2007). Δεν είναι τυχαίο ότι πολλές φορές μάλιστα η «πρόβλεψη» της ανταπόκρισης στο PE βασίζεται στις παρατηρούμενες μεταβολές σε fMRI που εμφανίζονται σε «παιχνίδια ανταμοιβής», άσχετα από την επεξεργασία και τον έλεγχο του πόνου. (Wager 2015, Li 2010). Επομένως, δεν είναι άσκοπο να συσχετίσουμε την απόδοση στο IGT με την απόδοση στο PE και την «προσδοκία» και μάλιστα να ερευνήσουμε κατά πόσο αυτός ο συσχετισμός αφορά – εκτός από

τα νευρολογικά κυκλώματα – και στους γενετικούς πολυμορφισμούς που συμμετέχουν στην placebo ανταπόκριση.

Γενετικοί μηχανισμοί. Επομένως, η γενετική διαφοροποίηση σε σχέση με το μεταβολισμό της ντοπαμίνης (DA) και το κύκλωμα έκκρισης και επαναπρόσληψής της θα μπορούσε να είναι από τους πρώτους υποψήφιους που πρέπει να εξεταστούν ως πιθανοί βιοδείκτες της ανταπόκρισης στο placebo



Σχήμα 11. Στατιστικά σημαντικός συσχετισμός μεταξύ των γονότυπων val/val, val/met και met/met και της ενεργοποίησης του φλοιού του προσαγωγίου (ACC) – της οδού του πόνου - κατά τη διάρκεια ντοπαμινεοεξαρτόμενων γνωσιακών διεργασιών (Stokes, 2011)

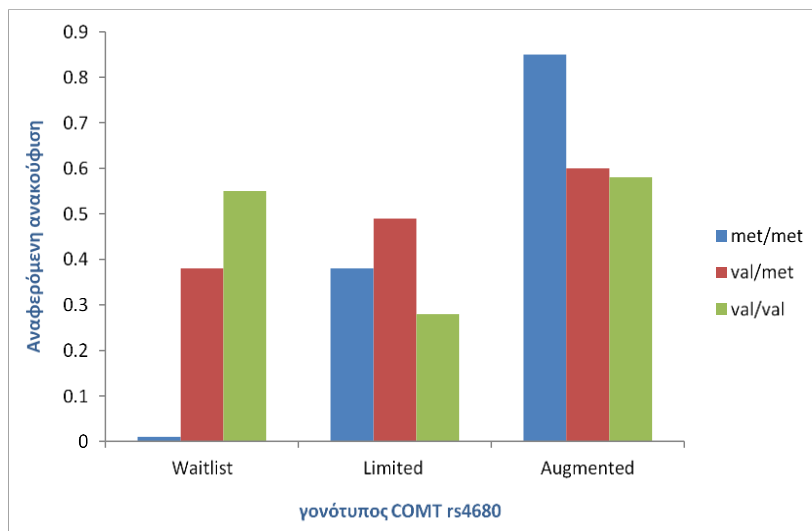
και της διάκρισης σε ανταποκρινόμενους και μη. Το Rs4680, ο πιο γνωστός «πολυμορφισμός» στο μεταβολισμό της ντοπαμίνης (DA) βρίσκεται στο γονίδιο της κατεχολ-ο-μεθυλοτρανσφεράσης (COMT), ένα ένζυμο που

μεταβολίζει την ντοπαμίνη (DA) και άλλες κατεχολαμίνες. Συγκεκριμένα, το Rs4680 κωδικοποιεί το αμινοξύ μεθειονίνη (met) στη θέση της βαλίνης (val) με αποτέλεσμα την μείωση της ενζυματικής δραστηριότητας της COMT κατά τρεις με τέσσερις φορές. Οι ομοζυγώτες του λιγότερου δραστήριου αλληλόμορφου της μεθειονίνης έχουν συσχετισθεί με υψηλότερα επίπεδα ντοπαμίνης (DA) στον προμετωπιαίο λοβό (vmPFC), την περιοχή που εμπλέκεται στο μηχανισμό της ανταμοιβής και κατά αναλογία στο γνωσιακό μηχανισμό της προσδοκίας και της λήψης αποφάσεων, αλλά, όπως έχει διαπιστωθεί και σε παλαιότερες μελέτες, σχετίζεται (Roussos, 2009) επίσης με το μηχανισμό και τη διαδρομή της ανταπόκρισης placebo.

Το rs4680 είναι ένας πολυμορφισμός διαδεδομένος και το υπολειπόμενο γονίδιο του αλληλόμορφου της μεθειονίνης αναφέρεται ως 37% στους Καυκάσιους (Hall, 2012) και διαφέρει ανάλογα με τη φυλή και την εθνικότητα, προσεγγίζοντας ένα ποσοστό 20-25% στο συνολικό πληθυσμό. Οι Hall et al. (2012) μελέτησαν το ρόλο που έπαιξε ο πολυμορφισμός της COMT για το αλληλόμορφο της μεθειονίνης (met) σε ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου και διαπίστωσαν ότι υπήρχε γραμμική συσχέτιση της εμφάνισης του met αλληλόμορφου με την placebo ανακούφιση των συμπτωμάτων του ευερέθιστου εντέρου. Πιο συγκεκριμένα, οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε τρεις κατηγορίες αναλόγως με τη «θεραπεία» που έλαβαν: 1) στη συνθήκη μη – θεραπείας (waitlist), στη

συνθήκη placebo (limited) και στην «επαυξημένη» συνθήκη (augmented) όπου η placebo θεραπεία συμπληρωνόταν με ένα θεραπευτικό πλαίσιο επικοινωνίας με έναν επαγγελματία υγείας. Ο αριθμός των αλληλόμορφων met/met εμφάνισε γραμμική συσχέτιση με το PE, το οποίο «μετρήθηκε» μέσω της κλίμακας IBS-SSS (Irritable Bowel Syndrome – Symptom Severity Scale). Η μεγαλύτερη διαφορά στην ανταπόκριση στο placebo - συγκριτικά πάντα με τη βάση της waitlist - εμφανίστηκε στη συνθήκη augmented, στη συνθήκη limited είχαμε περιορισμένη επίδραση placebo ενώ στην waitlist δεν είχαμε καμία

αλληλεπίδραση (Σχήμα 12). Η συγκεκριμένη έρευνα (Hall, 2012), μάλιστα, παρουσίασε πρώτη αποτελέσματα για το «καθαρό» PE αποδεδειγμένο από τη φυσική πορεία της νόσου ή άλλα στατιστικά σφάλματα (dissociation of the placebo effect and natural history-regression to the mean) χρησιμοποιώντας τη συνθήκη της μη-θεραπείας. Αυτή η διάκριση είναι απαραίτητη αν θέλουμε να προσδιορίσουμε το γονιδιακό



Σχήμα 12. Η αλληλεπίδραση μεταξύ της συνθήκης της θεραπείας και του γονότυπου της COMT ήταν στατιστικώς σημαντική ($p=0.009$) αλλά όχι η διαφορά μεταξύ των γονότυπων COMT για κάθε συνθήκη χωριστά. Η ανακούφιση των ασθενών μετρήθηκε μέσω της κλίμακας IBS-SSS (Irritable Bowel Syndrome – Symptom Severity Scale) (Hall, 2012).

αλληλόμορφο met/met του Rs4680 της COMT ως έναν αξιόπιστο βιολογικό δείκτη της ανταπόκρισης στο placebo και για αυτό το λόγο η συνθήκη αυτή της μη – θεραπείας (NTC) θεωρείται απαραίτητη για την πραγματοποίηση της παρούσας έρευνας.

Στην έρευνα των Yu et al. (2014) ερευνήθηκε ο συσχετισμός της μέτρησης της ReHo (regional homogeneity) μέσω resting state fMRI, του γονότυπου της COMT και του τύπου της προσωπικότητας στη συμπεριφορική μάθηση (conditioning) μέσω placebo ερεθισμάτων. Και σε αυτή τη μελέτη διαπιστώθηκε γραμμική συσχέτιση του αριθμού των met αλληλόμορφων της COMT με την καταστολή του πόνου. Γενικότερα, η ανάλυση των γενετικών πολυμορφισμών επικεντρώνεται σε τέσσερα συστήματα: το ντοπαμινεργικό (με κυρίαρχο τον πολυμορφισμό rs4680 της COMT), το οπιοειδές (-ο λειτουργικός πολυμορφισμός rs1799971 του γονιδίου OPRM1 των μ-οπιοειδών υποδοχέων συσχετίζεται με την ενεργοποίηση της ντοπαμίνης (DA) στον κερκοφόρο πυρήνα (NAC) κατά την placebo αναλγησία), το ενδοκανναβινοειδές (οι ομοζυγώτες για το Pro129/Pro129 FAAH γονότυπο εμφάνιζαν μεγαλύτερη placebo αναλγησία αλλά και θετικότερη διάθεση) και το σεροτονινεργικό (SERT) (με κύριο εκπρόσωπο την 5-HTTLPR η οποία σχετίζεται

τόσο με την ελάττωση του stress μέσω της αμυγδαλής (AMY) όσο και με την placebo αναλγησία (Colagiuri, 2015).

Σύμφωνα με τη μέχρι σήμερα υπάρχουσα βιβλιογραφία (Homberg, 2008), το κοντό (s) αλληλόμορφο της μεταφοράς της σεροτονίνης (5-HTTLPR) (πολυμορφισμός -s) συσχετίζεται και με τη συμπεριφορά στο Iowa Gambling Task. Σε πρωτόκολλο όπου συμμετείχαν εθελόντριες γυναίκες, οι ομοζυγωτικές ως προς το κοντό (-s αλληλόμορφο) επέλεξαν συχνότερα από «μη προνομιακές» στοίβες, παίρνοντας μη «αποδοτικές» αποφάσεις σχετικά, συγκριτικά με εκείνες που διέθεταν το μακρύ αλληλόμορφο (l) (Homberg, 2008). Η «μη αποδοτική» λήψη αποφάσεων (η οποία είναι μάλιστα εμφανής σε πολλές ψυχιατρικές νόσους) έχει πιθανόν γενετικό υπόστρωμα, το οποίο πιθανόν να σχετίζεται με την placebo αναλγησία. Τέλος, σύμφωνα με τον Van den Bos (2009) η λήψη αποφάσεων στο Iowa gambling task ενεργοποιεί τους ίδιους μηχανισμούς με το PE (συμμετοχή της COMT στη ντοπαμινεργική οδό από τον προμετωπιαίο λοβό (PF) στον κερκοφόρο πυρήνα (NAC) και συμμετοχή του 5-HTTLPR στη σεροτονινεργική οδό). Λόγω του συσχετισμού που υπάρχει μεταξύ της νευρολογικής ανταπόκρισης του placebo με τους μηχανισμούς της λήψης απόφασης, για παράδειγμα στο Iowa gambling task, -του vmPFC, του PAG, τον NAC, και του VS, όπως και της νευρολογικής οδού των οπιοειδών (OP) και το σύστημα ανταμοιβής της ντοπαμίνης (DA) - υποθέτουμε ότι υπάρχει συσχετισμός του συγκεκριμένου πολυμορφισμού -s της 5-HTTLPR με την ανταπόκριση «placebo». *Για κάθε διαφορετικό συνδυασμό (met/met, met/val και val/val για την COMT και -s/-s, -s/-l και -l/-l για την 5-HTTLPR) του γονιδιώματος αναμένεται να υπάρχει αντιστοιχία της υψηλότερης απόδοσης στην placebo αναλγησία με την επιλογή των “μη προνομιακών” ή “μειονεκτικών” καρτών, οι οποίες έχουν άμεσο κέρδος αλλά μακροπρόθεσμη απώλεια.*

Φύλο και έμμηνος ρήση. Η διαφορετική ανταπόκριση των γυναικών (Chen, 2004) συγκριτικά με τους άνδρες στο επίπεδο της COMT δραστηριότητας αναγκαστικά θα περιορίσει το υπό μελέτη δείγμα στη γυναικεία ομάδα των συμμετεχόντων. Σύμφωνα με τους Vambheim & Flaten (2017) μεταξύ 12 placebo μελετών υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των ανδρών και των γυναικών ως προς το PE και την placebo ανταπόκριση. Οι άντρες ανταποκρίνονταν περισσότερο στην placebo θεραπεία και ελάμβαναν περισσότερο υπόψη τους την προφορική καθοδήγηση των ερευνητών με αποτέλεσμα να εμφανίζουν μεγαλύτερη συσχέτιση μεταξύ placebo ανταπόκρισης (PA) και λεκτικής επικοινωνίας και καθοδήγησης. Διαφορές μεταξύ των φύλων διαπιστώθηκαν επίσης ως προς την placebo ή placebo ανταπόκριση – με τους άνδρες να είναι πιο επιρρεπείς στο placebo και με το συσχετισμό του φύλου με την placebo ή placebo ανταπόκριση να είναι σημαντικός ($c2 [1, N=18], p=0.046$). Επίσης, παρατηρήθηκε αλληλεπίδραση μεταξύ της COMT δραστηριότητας

και του φύλου και κατά την απόδοση στο IGT (Van den Bos, 2009). Επομένως, συνιστάται οι διαφορές αυτές να λαμβάνονται υπόψη στις έρευνες placebo – για παράδειγμα, *μπορεί να ερευνηθεί μόνο το μέγεθος ανταπόκρισης των γυναικών στο placebo και να ελεγχθεί αν συµμεταβάλλεται γραµµικά µε το χαρακτηριστικό µικρότερης ευελιξίας (Bildler, 2004) και προσαρµογής στα δυσάρεστα ερεθίσµατα που συνοδεύει την επιλογή των “µη προνοµιακών” καρτών.*

Τέλος, έχει αναφερθεί ότι η φάση του έµµηνου κύκλου κατά την οποία πραγµατοποιούνται οι πειραµατικές διαδικασίες µπορεί να επηρεάσει τόσο την ανταπόκριση στον πόνο (Iacovides, 2015) όσο και την απόδοση στο IGT (Van den Bos 2009, Homberg 2008). Ο Iacovides (2015) αναφέρει µάλιστα ότι κατά την έρευνα του πειραµατικού πόνου παρατηρείται το εξής παράδοξο: παρόλο που οι γυναίκες αναφέρουν παρόµοια επίπεδα άλγους και δυσφορίας κατά την πρόκληση πειραµατικού πόνου στο εργαστήριο και στις δύο φάσεις του κύκλου (παραγωγική και εκκριτική), οι απεικονιστικές µέθοδοι που καταγράφουν την εγκεφαλική λειτουργία εντοπίζουν διαφορές στη δραστηριοποίηση των περιοχών που σχετίζονται – όχι τόσο µε τον πόνο καθεαυτό - αλλά µε το γνωσιακό έλεγχο του πόνου και την κινητικότητα. Πιο συγκεκριµένα, σύµφωνα µε τους Enck and Klosterhalfen (2019), σε κάθε µελέτη όπου υπάρχει κατανοµή ή επιλογή των συµµετεχόντων µε βάση το φύλο, πρέπει να λαµβάνεται υπόψη η φάση του έµµηνου κύκλου στην οποία βρίσκονται οι γυναίκες που συµµετέχουν στο πείραµα – ειδικά όταν οι µεταβλητές σχετίζονται µε ανακούφιση και αναλγησία. *Ο συσχετισµός της καταγραφής του πόνου µε τη φάση του έµµηνου κύκλου (εκκριτική, παραγωγική) προτρέπει στην αναζήτηση συσχετισµών µεταξύ της φάσης του έµµηνου κύκλου (παραγωγική, εκκριτική) και της λειτουργίας –όχι µόνο της αναλγησίας – αλλά και των µηχανισµών placebo.*

Ανταποκρινόµενοι και µη – συµµετέχοντες: προβλεπτικοί παράγοντες. Μέχρι τώρα, η περισσότερο αναφερόµενη οδός που αγκαλιάζει τόσο το PE όσο και τις γνωσιακές λειτουργίες της προσδοκίας και της λήψης αποφάσεων, είναι η οδός που συνδέει τον vmPFC µε το NAC και το VS και σε αυτόν εµπλέκεται το σύστηµα των οπιοειδών (OP) και της ντοπαµίνης (DA). *Αυτή η οδός, παράλληλα, θεωρείται η πιο σηµαντική για τον εντοπισµό των ατοµικών διαφορών στην ανταπόκριση PE και στον προσδιορισµό των ανταποκρινόµενων στο placebo.* Οι ισχυρές αντιδράσεις PE µπορούν να «προβλεφθούν» από παράγοντες όπως η δοµή και η λειτουργικότητα της σύνδεσης NAC – VS, η αύξηση των οπιοειδών (OP) και της δραστηριότητας τους µέσω fMRI και PET scan, η αύξηση του όγκου της φαιάς ουσίας και η αύξηση της δραστηριότητας των περιοχών όπου ο vmPFC συνδέεται

με τα κατώτερα κέντρα της περιδραγάγιου φαιάς ουσίας (PAG), τον κερκοφόρο πυρήνα (NAC), και το κοιλιακό ραβδωτό σώμα (VS) όπως καταγράφεται σε fMRI (Colloca, 2013). Πράγματι, σύμφωνα με τα παραπάνω, το ποσοστό των ανταποκρινόμενων κυμαίνεται περίπου στο ένα τρίτο των συμμετεχόντων σε πρωτόκολλα placebo (Benedetti 1996, Bingel 2006, Price 2008). Μάλιστα, όσοι «κρίνονται» ως ανταποκρινόμενοι παρουσιάζουν σχετικά σταθερή συμπεριφορά στο PE (Atlas 2012, Whalley 2008) αρκεί να υπάρχει το ίδιο «πλαίσιο θεραπείας» (Büchel, 2014). Παρόλα αυτά, ορισμένες φορές παρατηρείται μη αμελητέα διαφοροποίηση μεταξύ των ανταποκρινόμενων ως προς το PE στο ίδιο «πλαίσιο θεραπείας» που προκαλεί την ίδια «προσδοκία» όσον αφορά στο αναμενόμενο αποτέλεσμα στην ανακούφιση και την αναλγησία. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στην διαφορετική ικανότητα από άτομο σε άτομο να ενεργοποιεί την ενδογενή του αναλγησία και να προστατεύει το σώμα του από τη μακροπρόθεσμη έκθεση στον πόνο (Kong, 2013). Η «προσδοκία», από την άλλη, μπορεί να προβλέψει την placebo ή τη nocebo ανταπόκριση ανεξάρτητα από τα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας (Corsi, 2017). Η αύξηση της

[Ερευνητικοί στόχοι]

- 1) Θα μελετηθούν οι διαφορές στις αναφερόμενες τιμές αναλγησίας (κλίμακα VAS) στις τρεις πειραματικές συνθήκες: α) στη συνθήκη “μη θεραπείας”, στη συνθήκη “placebo” κρέμας και στη συνθήκη “μη placebo” κρέμας. Η placebo αναλγησία (PA) θα προσδιορισθεί ως η διαφορά των τιμών στην κλίμακα VAS μεταξύ των συνθηκών αυτών.
- 2) Θα ελεγχθεί η υπόθεση ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην ανταπόκριση placebo (PA) α) μεταξύ των ομοζυγών για το υπολειπόμενο γονίδιο (met ή A αλληλόμορφο) της COMT και των υπόλοιπων γονιδιακών συνδυασμών της COMT και β) μεταξύ όσων συνδυάζουν το s-αλληλόμορφο της 5-HTTLPR με το υπολειπόμενο γονίδιο (met ή A αλληλόμορφο) της COMT και των υπόλοιπων γονιδιακών συνδυασμών των COMT και 5-HTTLPR.
- 3) Θα ελεγχθεί η υπόθεση ότι η έκφραση των γονιδίων θα επηρεάζεται και από το “θεραπευτικό” περιβάλλον και τα γνωσιακά χαρακτηριστικά του συμμετέχοντα. Πιο συγκεκριμένα, θα αναζητήσουμε αν η δημιουργία “θετικών προσδοκιών” από την αναμενόμενη θεραπεία (κλίμακα PANAS) συσχετίζεται με την ανταπόκριση placebo (PA), και αν αλληλοεπιδρά με τα αλληλόμορφα των COMT και 5-HTTLPR.
- 4) Θα ελεγχθεί η υπόθεση ότι ο γονιδιακός συνδυασμός που περιέχει το s-αλληλόμορφο της 5-HTTLPR με το υπολειπόμενο γονίδιο met ή A αλληλόμορφο της COMT συσχετίζεται με την απόδοση στο Iowa Gambling Task και ότι υπάρχει αλληλεπίδραση με την προσδοκία ως προς την ανταπόκριση placebo (PA). Τέλος, θα ελέγξουμε τους εξωγενείς παράγοντες του φύλου και των φάσεων του κύκλου της έμμηνου ρήσης και πώς αλληλοεπιδρούν με την ανταπόκριση placebo (PA) και τους προαναφερθέντες γνωσιακούς μηχανισμούς.

δραστηριότητας σε περιοχές του εγκεφάλου όπως ο έξω PFC, ο vmPFC και ο mOFC συσχετίζεται με το επίπεδο της αναφερόμενης κάθε φορά αναλγησίας (PA) αλλά και με την αναφερόμενη αντίστοιχη «προσδοκία» του πόνου και μπορεί να αποτελέσει προβλεπτικό παράγοντα του PE (Wager, 2015). Οι Stein et al (2012) έδειξαν ότι η πυκνότητα της λευκής ουσίας στον έξω dPFC, στο ρυγχαίο ACC και στη διαδρομή προς το PAG (οπιοειδές σύστημα, κατιούσα οδός, «προσδοκία» και «γνωσιακή» ανταπόκριση στον πόνο) εμφανίζουν θετική συσχέτιση με τις ατομικές διαφορές στο PE σε υγιείς συμμετέχοντες. (Colloca, 2013). Επίσης, κατά την «προσδοκία» του πόνου, η ντοπαμινεργική (DA) ανταπόκριση μπορεί να αποτελέσει έναν προβλεπτικό παράγοντα της αναμενόμενης placebo αναλγησίας. (Zubieta, 2007), ενισχύοντας με αυτό τον τρόπο τη θέση ότι υπάρχουν ατομικές διαφορές και ως προς την ανταπόκριση στις θετικές «προσδοκίες» εκτός από το PE. Οι ατομικές διαφορές στην ανταπόκριση placebo μπορεί επίσης και να προβλεφθούν από τη δραστηριοποίηση του συστήματος NAC-VS κατά την αναμονή κάποια χρηματικής αμοιβής και όχι μόνο κατά τη λήψη placebo. (Zubieta, 2007). *Λόγω της εμπλοκής της ντοπαμίνης (DA) στους περισσότερους προβλεπτικούς παράγοντες της ανταπόκρισης placebo ήταν αναμενόμενο να αναζητηθεί στο κατά πόσο τα γονίδια που εμπλέκονται στο μηχανισμό επαναπρόσληψής της μπορούν να αποτελέσουν βιολογικούς δείκτες της ανταπόκρισης placebo.*

Πιο συγκεκριμένα, ο rs4680 πολυμορφισμός της COMT που επηρεάζει το μεταβολισμό της ντοπαμίνης (DA) έχει εμπλακεί στη θεραπεία – είτε με placebo είτε με φαρμακολογικούς παράγοντες - πολλών ασθενειών όπως η σχιζοφρένεια, οι καρδιαγγειακές νόσοι, τα νευρολογικά νοσήματα και το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (irritable bowel syndrome - IBS) (Hall, 2015). Ο Hall (2012) πραγματοποίησε ανάλυση συµμεταβολής ως προς τον αριθμό των αλληλόμορφων της μεθειονίνης val158met της COMT με τιμές της μεταβλητής (0, 1, 2) και της ανταπόκρισης στο placebo και προσδιόρισε ότι υπάρχει κάποια γραμμική σχέση μεταξύ τους λόγω της μειωμένης δραστηριότητας της COMT και κατ' επέκταση της αυξημένης δραστηριότητας της ντοπαμίνης. Σύμφωνα με τη μελέτη του, ο γονότυπος met/met της COMT θα μπορούσε να αποτελέσει έναν προβλεπτικό παράγοντα για την ανταπόκριση placebo σε ασθενείς με IBS, όχι τόσο λόγω της γραμμικής σχέσης με το PE, όσο λόγω της μη εμφάνισης placebo ανταπόκρισης στην ομάδα ελέγχου (control group – μη – θεραπεία).

Παρόλα αυτά, κανείς μέχρι σήμερα δεν έχει ερευνήσει την ύπαρξη μεμονωμένων πολυμορφικών νουκλεοτιδίων (π.χ. met/met της COMT) ως 'προβλεπτικούς' βιολογικούς δείκτες της ανταπόκρισης στο placebo σε υγιή πληθυσμό και μάλιστα συσχετίζοντας τους με συγκεκριμένους γνωσιακούς μηχανισμούς που λαμβάνουν μέρος σε αυτό. Η προτεινόμενη έρευνα είναι η πρώτη που θα αναφέρεται σε υγιή πληθυσμό, και που θα συμπεριλαμβάνει και την επιπλέον συνθήκη της “μη θεραπείας”. Με τον

συνδυασμό των πειραματικών συνθηκών που προτείνουμε θα μπορέσουμε να συσχετίσουμε το γονιδιακό προφίλ των συμμετεχόντων αφενός με την ροπή τους να ανταποκρίνονται στην αναλγησία που προκαλεί το εικονικό φάρμακο (PA) και με τον τρόπο που παίρνουν αποφάσεις και, αφετέρου, με το ρυθμιστικό ρόλο που μπορεί να παίζουν παράγοντες όπως οι ορμονικές μεταβολές που παρατηρούνται στις δύο φάσεις του έμμηνου κύκλου (εκκριτική, παραγωγική). Έτσι θα μπου οι βάσεις ώστε να γίνουν κατανοητοί οι μηχανισμοί που ρυθμίζουν τις μεταβολές στη συμπεριφορά, το βιολογικό τους υπόβαθρο, τις ασυνείδητες διεργασίες που τις ακολουθούν και, εν τέλει, η απορρύθμιση τους σε ψυχιατρικές διαταραχές.

Ερευνητική μεθοδολογία

Πειραματικές ομάδες πρωτοκόλλου. 200 περίπου συμμετέχοντες (μόνο γυναίκες ηλικίας 25-35 ετών) οι οποίες θα ελεγχθούν ως προς τη φάση του κύκλου στην οποία βρίσκονται (παραγωγική, τέλος εκκριτικής φάσης) (Van den Bos 2009, Homberg 2008) και θα λάβουν μέρος στις παρακάτω πειραματικές διαδικασίες. Ο σχεδιασμός του πρωτοκόλλου περιλαμβάνει «διπλή»

συμμετοχή στο κυρίως πείραμα της πειραματικής διαδικασίας 2 (θα υπάρξει μία επαναληπτική διαδικασία μετά το πέρας ορισμένων ημερών) ώστε κάθε συμμετέχουσα να συμμετέχει τόσο στην αρχική όσο και στην τελική φάση του έμμηνου κύκλου. Θα χρησιμοποιηθεί μεικτός συνδυασμός ώστε τόσο η αρχική (πρώτη φορά του πειράματος 2) όσο και η τελική ομάδα (δεύτερη φορά του πειράματος 2) να περιλαμβάνει γυναίκες και στις δύο φάσεις του έμμηνου κύκλου. Για τη στρατολόγηση των συμμετεχόντων θα χορηγηθεί ειδικό έντυπο συγκατάθεσης

σχετικά με τη λήψη δείγματος και τον προσδιορισμό των γενετικών πολυμορφισμών rs4680 της COMT και 5-HTTLPR του μεταφορέα της σεροτονίνης, για την εφαρμογή αλγορίθμων ηλεκτρικών ερεθισμάτων και για τη δυνατότητα ερωτήσεων σχετικά με την υγεία και την άρτια ψυχολογία των συμμετεχόντων (Παράρτημα 1)

Οι πειραματικές διαδικασίες. 1) Γονιδιακή μελέτη των πολυμορφισμών του rs4680 της COMT και 5-HTTLPR του μεταφορέα της σεροτονίνης. Θα ληφθεί δείγμα σιέλου για τον προσδιορισμό των πολυμορφισμών 5-HTTLPR και rs4680 (val158met) της COMT με ειδικά cotton

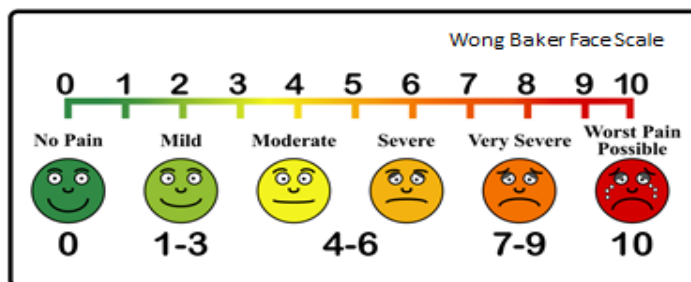
Έρευνα και δεοντολογία

- 1) Επιλογή των συμμετεχόντων με κριτήρια που αφορούν στο φύλο, στην ηλικία, το ιατρικό ιστορικό, ορμονικές ή άλλες διαταραχές.
- 2) Αποκλεισμός προβλημάτων νόσησης και λήψης φαρμάκων που μπορούν να επηρεάσουν το αποτέλεσμα
- 3) Επιλογή τριών μετρήσεων ώστε να αποκλείσουμε το ενδεχόμενο ιδιοσυγκρασιακών εξαιρέσεων
- 4) Λεκτική παρουσίαση ώστε να είναι βέβαιο ότι το μήνυμα για το σκεύασμα placebo παρουσιάστηκε σωστά.
- 5) Διαβάθμιση ερεθισμάτων ώστε να ελεγχθεί η μετάβαση και η προσδοκία του συμμετέχοντα .
- 6) Καταμέτρηση της προσδοκίας ώστε να ελεγχθεί η υποκειμενική αίσθηση του πόνου και η υποκειμενική διάσταση του πειράματος για τον κάθε συμμετέχοντα.
- 7) Κατάθεση πρωτοκόλλου στο Αιγινήτειο Νοσοκομείο και αίτηση έγκρισης από την επιτροπή Έρευνας και Δεοντολογίας του Αιγινήτειου Νοσοκομείου
- 8) Σχεδιασμός πρωτοκόλλου ώστε να πληρούνται τα κριτήρια σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι και τον Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας.

swabs (BIOzymTC, Madison, Wisconsin) Ως μέθοδος εντοπισμού των πολυμορφισμών του γονιδιώματος θα χρησιμοποιηθεί η σήμανση με φθόριο των αλληλουχιών που ενδιαφέρουν και η σύγκριση με υβριδοποιημένες ή μη αλληλουχίες χωρίς σήμανση: για το 5-HTTLPR (5'-CAG CAA CTC CC TGT ACC C-3') και (5'-GGA GAT CCT GGG AGA GGT G-3') για το rs4680 της COMT τα COMTF: 5'-CACATCACCATCGAGATCAACA-3' και COMTR: 5'-GATGACCCTGGT GATAGTGG-3'. Τα προϊόντα PCR θα αποστειρωθούν με διάλυμα αιθανόλης και θα αναμειχθούν με τα ανάλογα αντιδραστήρια (π.χ. Applied Biosystems). Οι λεπτομέρειες αυτής της διαδικασίας μπορούν να αναζητηθούν στο Homberg (2008), Hall (2012) και Van den Bos (2009).

2) Συμμετοχή στις πειραματικές συνθήκες «μη θεραπεία» (NTC=no treatment control), μη-placebo και placebo με σκοπό να προσδιοριστούν οι ουδοί ανταπόκρισης στην κλίμακα πόνου VAS (Visual Analog Scale) που αντιστοιχούν σε κάθε συμμετέχοντα. Θα πραγματοποιηθεί η θεραπευτική συνθήκη της «μη θεραπείας» με μία πρώτη εφαρμογή των αλογόνων ερεθισμάτων (ηλεκτρική διέγερση σε έξι διαφορετικά επίπεδα των 0.01mA, 0.025mA, 0.05mA, 0.1mA, 0.2mA και 0.4mA). (Cohen, 2014) και καταμέτρηση της αντίληψης του πόνου στην οπτική κλίμακα VAS (Visual Analog Scale) με διαβάθμιση από το 1 ως το 10. Το στάδιο αυτό είναι απαραίτητο γιατί α) πρέπει να εντοπίσουμε την placebo αναλγησία σε υγιείς εθελοντές και, επομένως, δεν μπορούμε να «χειριστούμε» τη μεταβλητή «χρόνιος πόνος» και β) πρέπει να ληφθούν υπόψη οι ατομικές διαφορές των συμμετεχόντων – όχι μόνο ως προς την ανταπόκριση placebo – αλλά και ως προς τον πόνο καθεαυτόν (Hall, 2012). Για το λόγο αυτό, καταγράφεται ως «placebo αναλγησία» (PA) η διαφορά στις τιμές καταμέτρησης του πόνου στην κλίμακα VAS στις συνθήκες «placebo» και «μη – placebo» (αναλύονται παρακάτω) μείον την τιμή στη συνθήκη της «μη-θεραπείας».

Οπτική, Αριθμητική και Λειτουργική Αναλογική Κλίμακα Πόνου.
Visual Analogue Scale (VAS)



0-4 ήπιος πόνος, 5-6 μέτριος πόνος
και άνω του 7 έντονος πόνος

Σχήμα 13. Η κλίμακα VAS οπτικοποιεί και απλουστεύει τη διαδικασία αναφοράς του πόνου.

Ακολουθεί η συνθήκη «μη-placebo» και αμέσως μετά η συνθήκη «placebo» με διαφορά 10 λεπτών μεταξύ τους. Πριν από κάθε από αυτά τα δύο στάδια θα τοποθετηθεί σε όλους τους συμμετέχοντες μία κρέμα η οποία θα είναι αδρανής (βαζελίνη). Πριν από τη συνθήκη placebo, οι ασθενείς θα

ενημερώνονται ότι η κρέμα είναι «αναλγητική» ή «παυσίπονη» και θα δίνονται οδηγίες σχετικά με τον τρόπο δράσης και το αποτέλεσμά της, ενώ πριν από τη συνθήκη «μη placebo» δεν θα αναφέρεται τίποτα σχετικά με τη δράση της κρέμας (control κρέμα - στην πραγματικότητα θα πρόκειται για την ίδια αδρανή κρέμα) (Benedetti, 2011). Βάσει αυτού του σχεδιασμού θα μπορεί να διαπιστωθεί η λεκτική επίδραση στην αναμονή του πόνου και την «προσδοκία» των αποτελεσμάτων. Η σειρά με την οποία θα δοθεί η κρέμα θα είναι πρώτα η κρέμα control στη συνθήκη «μη-placebo» και στη συνέχεια η κρέμα «placebo» ώστε ο συμμετέχων να αγνοεί τη χρήση

The Positive and Negative Affect Schedule (PANAS, Watson et al., 1988)

Ερωτηματολόγιο PANAS

Η κλίμακα αυτή περιλαμβάνει ορισμένες λέξεις οι οποίες περιγράφουν διαφορετικά συναισθήματα και ψυχικές διαθέσεις. Διαβάστε προσεκτικά και στη συνέχεια τοποθετήστε δίπλα στην κάθε λέξη τον αριθμό που αντιστοιχεί στη δική σας συναισθηματική κατάσταση αυτή τη στιγμή στο συγκεκριμένο ερευνητικό χώρο και σε συνδυασμό με όσα συμβαίνουν σε αυτόν και στο σώμα σας.

<ol style="list-style-type: none"> 1. Πολύ λίγο ή καθόλου 2. Λίγο 3. Μέτρια 4. Αρκετά 5. Πολύ 	<ol style="list-style-type: none"> 11. Ευερέθιστος 12. Σε εγρήγορση 13. Νιώθετε ντροπή 14. Εμπνευσμένος 15. Νευρικός 16. Αποφασισμένος 17. Παρατηρητικός 18. Ταραχμένος 19. Δραστήριος 20. Φοβισμένος
--	---

Οδηγίες υπολογισμού του αποτελέσματος

Θετικό αποτέλεσμα: Προσθέτετε τα αποτελέσματα από στα 1, 3, 5, 9, 10, 12, 14, 16, 17, 19. Ο τελικός αριθμός της θετικής προσδοκίας κυμαίνεται από το 10 ως το 50, με τους υψηλότερους αριθμούς να αντιστοιχούν σε μεγαλύτερη θετική προσδοκία.

Αρνητικό αποτέλεσμα: Προσθέτετε τα αποτελέσματα από στα 2, 4, 6, 7, 8, 11, 13, 15, 18, 20. Ο τελικός αριθμός της αρνητικής προσδοκίας κυμαίνεται από το 10 ως το 50, με τους χαμηλότερους αριθμούς να αντιστοιχούν σε μικρότερη αρνητική προσδοκία.

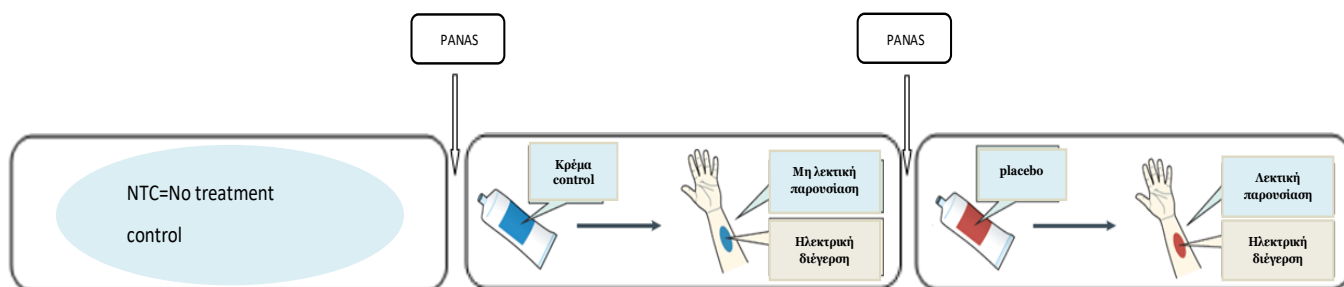
Copyright © 1988 by the American Psychological Association. Reproduced with permission. The official citation that should be used in referencing this material is Watson, D., Clark, L. A., & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: The PANAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology, 54*(6), 1063-1070.

της κρέμας control στο πρώτο στάδιο του πειράματος.

Στη συνέχεια – και πριν από τη χορήγηση των επίπινων ερεθισμάτων – θα δοθεί στους συμμετέχοντες η κλίμακα PANAS (Positive and Negative Affectivity Scale - (Zubieta, 2007) διαβάθμιση από το 10 ως το 50 (PANAS; Watson, 1988) με σκοπό να διαπιστωθεί κατά πόσο το φαινόμενο placebo που προκαλείται από τη χρήση της παρουσιαζόμενης ως «αναλγητικής» κρέμας επηρεάζει την «προσδοκία» του πόνου – το πόσο δηλαδή περιμένουν οι συμμετέχοντες ότι θα πονέσουν- και τη συναισθηματική τους κατάσταση πριν από την εφαρμογή των επίπινων ερεθισμάτων (Zubieta, 2007) (Σχήμα 15).

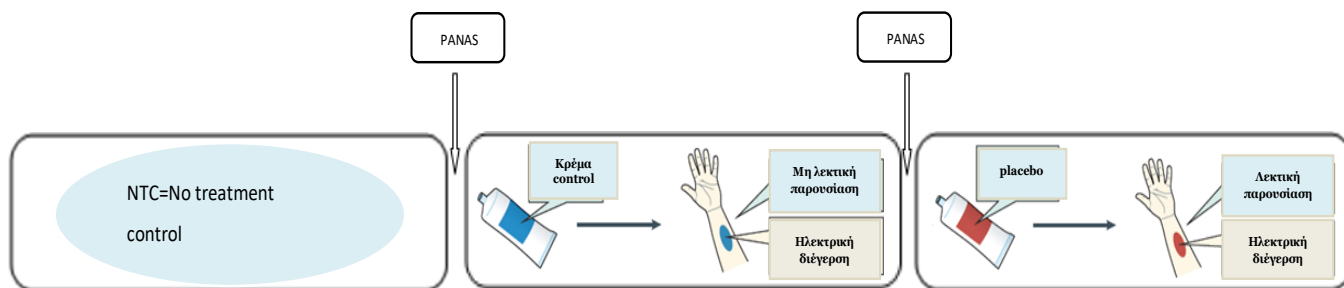
Όπως και στη συνθήκη «μη-θεραπείας» έτσι και στις μη-placebo και placebo συνθήκες θα εφαρμόζονται έξι επίπεδα δοκιμασιών (Wager 2011, Wager 2004, Van de Bos 2009) που θα ξεκινούν από το χαμηλότερο επίπεδο και θα αυξάνονται σταδιακά μέχρι το υψηλότερο ή μέχρι ο συμμετέχων να ζητήσει διακοπή. Συγκεκριμένα, θα γίνεται διαδερμική ηλεκτρική διέγερση παλμικά ημιτονοειδώς στα 4Hz και διάρκειας 2,5 sec (10 παλμοί) για κάθε ένα από τα έξι διαφορετικά επίπεδα των 0.01mA, 0.025mA, 0.05mA, 0.1mA, 0.2mA και 0.4mA και μετά από κάθε επίπεδο διέγερσης θα καταγράφεται η αίσθηση του πόνου στην ειδική κλίμακα μέτρησης του πόνου (οπτική αναλογική κλίμακα (Visual Analog Scale) και θα αντιστοιχεί σε έναν αριθμό από το 1 ως το 10 (Wager, 2004). Το κυρίως πείραμα θα πραγματοποιηθεί σε 2 φάσεις, η μία στην αρχή (εκκριτική) και η άλλη στο τέλος (παραγωγική) της έμμηνου ρήσης -ιδανικά με τη μεσολάβηση δύο έμμηνων κύκλων (Jonas, 2018). Θα καταγραφούν οι τιμές της κλίμακας VAS σε όλες τις φάσεις του

Εκκριτική φάση



IGT(Iowa Gambling Task)

Παραγωγική φάση



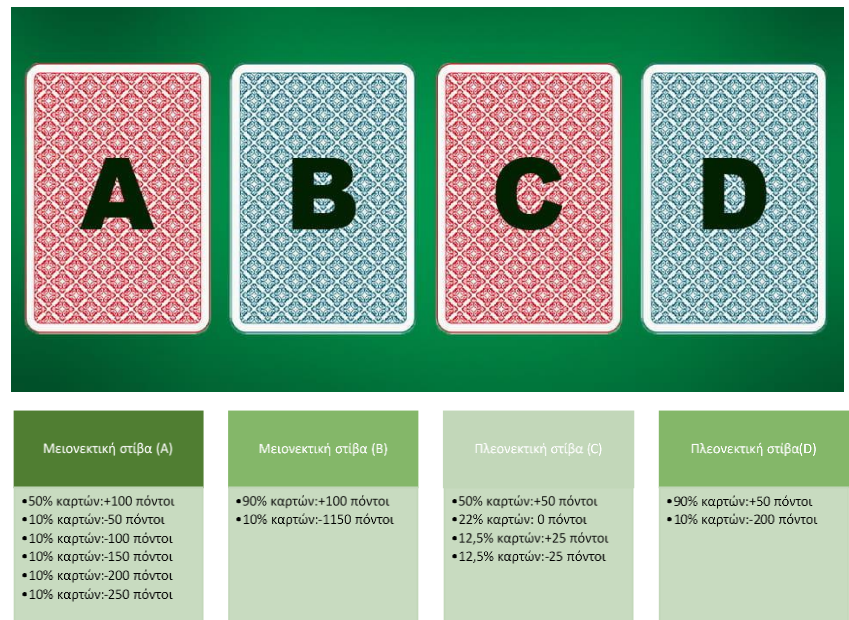
Σχήμα 15. Οι φάσεις του πειράματος (εκκριτική, παραγωγή) και οι πειραματικές συνθήκες που επαναλαμβάνονται σε κάθε φάση (NTC, placebo και μη-placebo). Στο ενδιάμεσο των συνθηκών δίνεται το ερωτηματολόγιο της κλίμακας PANAS (Positive and Negative Affective Schedule, (Wager, 2015)). Σημασία έχει η διαφοροποίηση μεταξύ των δύο συνθηκών «μη-placebo» και «placebo» ως προς τη λεκτική παρουσίαση της κρέμας και όχι ως προς την πραγματική σύστασή της

πειράματος και τα υπολογιστεί ως PA (placebo αναλγησία) οι διαφορές των τιμών της κλίμακας VAS στις συνθήκες της «μη-placebo» και «placebo» μείον την τιμή VAS στην NTC.

Οι συμμετέχοντες θα έχουν τη δυνατότητα να διακόψουν τη συμμετοχή στο πείραμα ή να ζητήσουν διακοπή οποιαδήποτε στιγμή το επιθυμήσουν. Η αποχώρηση θα καταγράφεται και ο συμμετέχων θα εξαιρείται από το πείραμα.

3) Συμμετοχή στην πειραματική διαδικασία Iowa Gambling Task. Οι γυναίκες που θα έχουν συμμετάσχει και στις τρεις προηγούμενες συνθήκες θα συμμετέχουν και στο πειραματικό παιχνίδι Iowa gambling task (IGT). Θα χρησιμοποιηθεί η αυτοματοποιημένη μορφή (Van de Bos, 2006) η οποία μπορεί να αναζητηθεί και διαδικτυακά (<https://github.com/openigtlink/OpenIGTLink>). Η συμμετοχή στο IGT θα μπορεί να πραγματοποιηθεί μια οποιαδήποτε μέρα πριν ή μετά από τις δύο φάσεις του πειράματος, αφού τα χαρακτηριστικά που καταμετρώνται είναι σταθερά (Van den Bos, 2009) και δεν επηρεάζονται από τη χρονική σειρά ή από το πλαίσιο πραγματοποίησης του IGT. Οι συμμετέχοντες καλούνται να επιλέξουν ένα χαρτί από τέσσερις διαφορετικές στοίβες. Δύο από αυτές περιέχουν “προνομιακές” κάρτες (C και D) οι οποίες αποδίδουν μία μικρή αμοιβή (50\$) αλλά το όφελος από την επιλογή τους είναι μακροπρόθεσμα μεγάλο γιατί δεν υπάρχουν ουσιαστικά απώλειες. Οι δύο άλλες στοίβες περιέχουν κάρτες που ονομάζονται “μειονεκτικές” ή “μη προνομιακές” (A και B) και παρέχουν

άμεση και μεγάλη αμοιβή, αλλά μακροπρόθεσμα το όφελος είναι μικρό γιατί ακολουθείται από μεγαλύτερη απώλεια. Οι συμμετέχοντες καλούνται να σχηματίσουν ένα σενάριο βασισμένοι στα αποτελέσματα των καρτών που επιλέγουν χωρίς να έχουν περαιτέρω πληροφορίες και με βάση αυτό να λάβουν τις αποφάσεις τους σχετικά με τις στοίβες που πρόκειται να επιλέξουν («προνομιακές» ή «μειονεκτικές»). Πραγματοποιούνται 100 δοκιμασίες, αλλά τα αποτελέσματα διαχωρίζονται στις 40



Σχήμα 14. Παρουσίαση των πόντων στις μειονεκτικές και πλεονεκτικές κάρτες του Iowa Gambling Task (IGT). Είναι εμφανές ότι οι μειονεκτικές κάρτες (A,B) μπορεί να αποφέρουν ένα άμεσο μεγάλο κέρδος αλλά μακροπρόθεσμα καταλήγουν σε ζημία. Μετά από 40 – 50 γύρους, ο συμμετέχων κατέχει πλέον την εμπειρία του παιχνιδιού και «αναμένεται» να επιλέγει κυρίως από τις πλεονεκτικές κάρτες που μακροπρόθεσμα προσφέρουν το μεγαλύτερο κέρδος (Van de Bos 2009, Weiss-Cohen 2018).

πρώτες δοκιμασίες (όπου δεν έχει ακόμη διαπιστωθεί το σενάριο από τους συμμετέχοντες) και στις επόμενες 60 δοκιμασίες όπου βλέπουμε διαφοροποίηση της προτίμησης των συμμετεχόντων. Τα αποτελέσματα θα παρουσιάζονται ως το ποσοστό των «μειονεκτικών» καρτών που επιλέγονται συνολικά κατά τις δοκιμασίες 40 -100 ως προς το σύνολο των καρτών που επιλέγονται κατά τη διάρκεια των δοκιμασιών αυτών.

4) *Καταγραφή αποτελεσμάτων.* Οι μεταβλητές που καταμετρώνται θα καταγραφούν σε πίνακα για να μπορούν να γίνουν οι ανάλογες στατιστικές επεξεργασίες. Πρόκειται για το χειρισμό των δύο πολυμορφισμών -s και -l του 5-HTTLPR και των τριών πολυμορφισμών met/met, val/met και val/val του COMT (Van den Bos, 2009), τη φάση του έμμηνου κύκλου (παραγωγική, εκκριτική), τις τιμές στην κλίμακα PANAS για την καταγραφή των προσδοκιών μετά από την παρουσίαση της συνθήκης (“αναλγητική” (placebo) και “control” (μη - placebo) και πριν από την έναρξη των έξι δοκιμασιών και τις τιμές από την υποκειμενική αναφορά της έντασης του πόνου (από το 1 ως 10) για κάθε δοκιμασία (σε αντιστοιχία με το επίπεδο πόνου – ηλεκτρικού ερεθίσματος). Ως «placebo αναλγησία» PA για τη συνθήκη placebo ορίζουμε την τιμή που προκύπτει από τη διαφορά στην τιμή VAS του πόνου στη συνθήκη «μη -θεραπείας» (T₀) από την τιμή VAS στη συνθήκη placebo (T₁). Αντίστοιχα, με τον ίδιο τρόπο ορίζεται και η “placebo αναλγησία για τη συνθήκη «μη placebo» (T₂). (Zubieta, 2007). Ως προς την κλίμακα PANAS, οι τιμές θα ορίζονται ως το «θετικό αποτέλεσμα» ή το «αρνητικό» αποτέλεσμα των προσδοκιών και θα κυμαίνονται από 10 – 50 για την κάθε περίπτωση. Στο Iowa Gambling Task καταγράφεται αυτόματα το ποσοστό επιλογής από τις στοίβες των μειονεκτικών καρτών A και B συγκριτικά με το σύνολο των καρτών που επιλέγονται στις 60 τελευταίες δοκιμασίες.

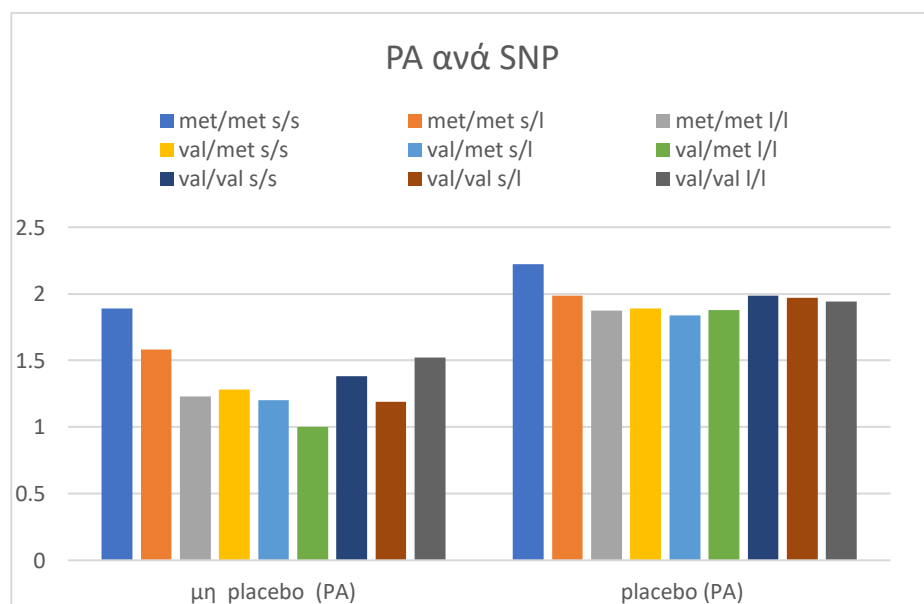
Αποτελέσματα

Από τις 200 συμμετέχουσες διέκοψαν οι 2 λόγω αισθήματος δυσφορίας κατά τη διάρκεια του πειράματος. 3 από τις συμμετέχουσες παρουσίασαν αδιαθεσία και μικροενοχλήσεις ανεξάρτητης από το πείραμα αιτιολογίας μεταξύ εκκριτικής και παραγωγικής φάσης με αποτέλεσμα να καθυστερήσει χρονικά το δεύτερο στάδιο του πειράματος. Διακρίθηκαν 9 συνδυασμοί πολυμορφισμών (met/met, s/s: met/val, s/s: val/val, s/s: met/met, s/l: met/val, s/l: val/val, s/l: met/met, l/l: met/val, l/l: val/val, l/l) βάσει των οποίων προσδιορίστηκαν οι ζητούμενες ατομικές διαφορές (placebo αναλγησία (PA), προσδοκία,

Πίνακας 1. Καταγραφή των αποτελεσμάτων για κάθε συμμετέχοντα ανά SNP, θετική ή αρνητική προσδοκία και για κάθε διαβάθμιση ηλεκτρικού ερεθίσματος (0,01, 0,025, 0,05, 0,1, 0,2 και 0,4).

Συμ/χων	SNP 5-HTTLPR	SNP COMT	Βαθμολογία στην κλίμακα PANAS (προσδοκία)				PA (placebo αναλγησία)											
			Μη placebo		Placebo		Μη placebo PA=T ₀ -T ₂ (ανά επίπεδο mA)						Placebo PA=T ₀ -T ₁ (ανά επίπεδο mA)					
			Θετική	Αρνητική	Θετική	Αρνητική	0.01	0.025	0.05	0.1	0.2	0.4	0.01	0.025	0.05	0.1	0.2	0.4
1	s/s	met/met	38	42	40	28	1	1	1	0	0	1	1	2	3	2	2	2
2	l/l	met/met	35	35	35	26	0	2	1	1	1	1	1	3	2	2	2	1
3	s/l	val/met	30	40	32	38	0	0	1	1	0	0	1	1	2	2	1	2
4	l/l	val/val	28	42	33	52	1	0	0	0	0	2	1	1	1	1	1	2
5	s/l	val/val	36	37	36	41	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3
...																
185	l/l	val/met	37	48	38	38	0	0	0	2	1	1	1	1	0	2	1	1

επιλογή καρτών στο IGT). Παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αύξηση του PA στην placebo συνθήκη

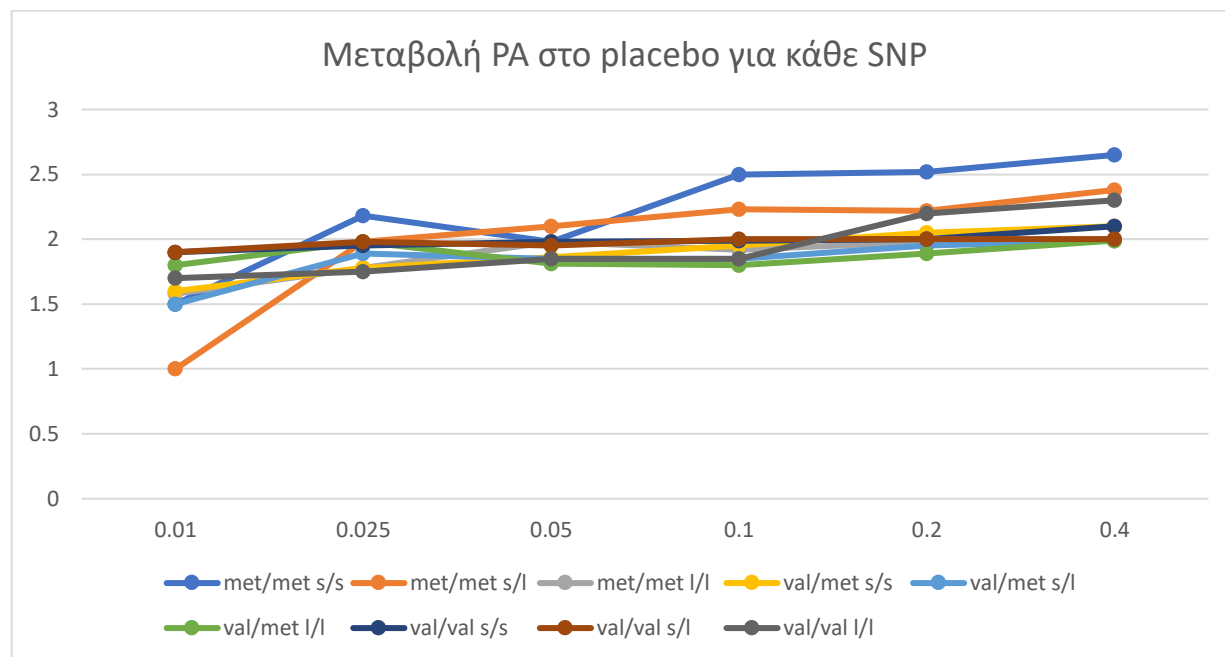


Σχήμα 15. Η PA (placebo αναλγησία) σε κάθε συνθήκη placebo και μη-placebo για κάθε υπό μελέτη SNP χωριστά.

συγκριτικά με την μη-placebo συνθήκη ($\pm 1,95$ και $\pm 1,49$ αντίστοιχα) με στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο συνθηκών placebo και μη-placebo (one-paired T-test, $T=9.92$, $p<0.00001$) αλλά όχι μεταξύ των εννέα υπό μελέτη πολυμορφισμών (SNPs) για κάθε συνθήκη χωριστά (Σχήμα 15). Παρόλα αυτά, υπάρχει

γραμμικός συσχετισμός μεταξύ της τιμής του ηλεκτρικού ερεθίσματος (0,01-0,4mA) και της

αναφερόμενης placebo αναλγησίας (PA) για κάθε SNP χωριστά, με τον συνδυασμό (met/met, -s) να παρουσιάζει τη μεγαλύτερη συσχέτιση ($r = 0.7435$ met/met s/s N -2 (185) $p < 0.00001$) συγκριτικά με τους άλλους SNPs ($r = 0.6359$ val/met s/l N-2 (183) $p < 0.00001$).



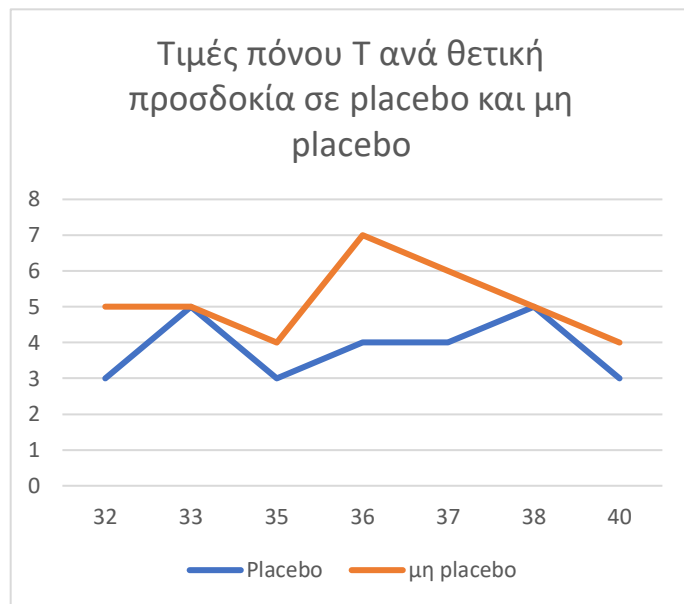
Σχήμα 16. Η PA όπως συµµεταβάλλεται για κάθε SNP ως προς την αύξηση της έντασης του ηλεκτρικού ερεθίσματος που εφαρµόζεται (0,01-0,4mA).

Για τον συσχετισµό της προσδοκίας µε τις αναφερόµενες τιµές πόνου από τον κάθε συµµετέχοντα δεν χρησιµοποιήθηκαν οι τιµές της placebo αναλγησίας (PA) αλλά οι αναφερόµενες τιµές στην κλίµακα VAS (1-10) ώστε να υπάρξει µεγαλύτερη διακύµανση στις υπό µελέτη τιµές (SD).

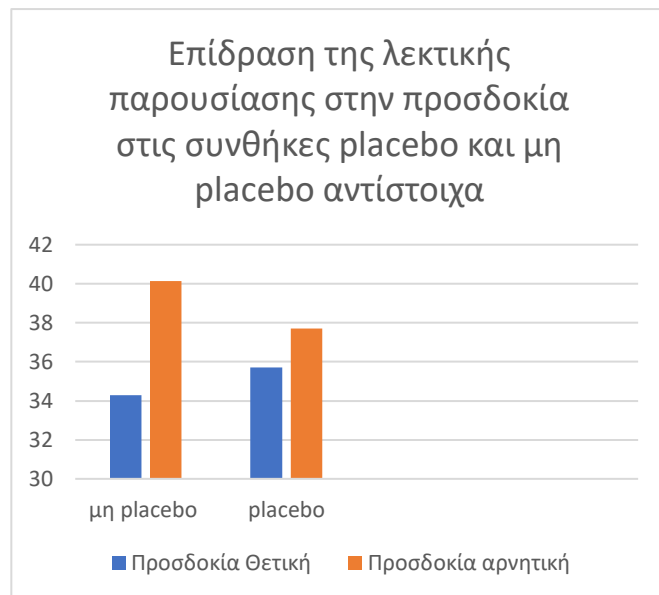
Πίνακας 2. Καταγραφή των αναφερόµενων τιµών πόνου και για τις 3 συνθήκες του πειράµατος (NTC, µη-placebo και placebo). Από τη διαφορά των τιµών αυτών προκύπτουν οι τιµές της PA ($PA_1 = T_0 - T_1$) και ($PA_2 = T_0 - T_2$).

Συµ/χων	T ₀ (ανά επίπεδο mA)						T ₂ (µη-placebo) (ανά επίπεδο mA)						T ₁ (placebo) (ανά επίπεδο mA)					
	0.01	0.025	0.05	0.1	0.2	0.4	0.01	0.025	0.05	0.1	0.2	0.4	0.01	0.025	0.05	0.1	0.2	0.4
1	2	3	4	4	4	5	1	2	3	4	4	4	1	1	1	2	2	3
2	1	3	3	3	4	4	1	1	2	2	3	4	0	0	1	1	2	3
3	2	2	3	4	4	5	2	2	2	3	4	5	1	1	1	2	3	3
4	1	2	4	5	6	7	0	2	4	5	5	5	0	1	3	4	5	5
5	2	2	2	3	5	7	2	2	2	3	5	7	2	2	2	3	4	4
....
200	3	3	3	5	5	6	2	3	3	3	4	5	2	2	3	3	4	5

Δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ των αναφερόµενων τιµών στην κλίµακα VAS (1-10) και της τιµής της θετικής προσδοκίας (10-50) τόσο για την placebo (R is -0.0095 N-2 = 185 $p = 0.903227$ - $p < 0.05$ µη στατιστικώς σηµαντικό αποτέλεσµα) όσο και για τη µη - placebo συνθήκη (R is -0.1036. $p = 0.165288$ - $p < 0.05$ µη στατιστικώς σηµαντικό αποτέλεσµα - Σχήµα 17).

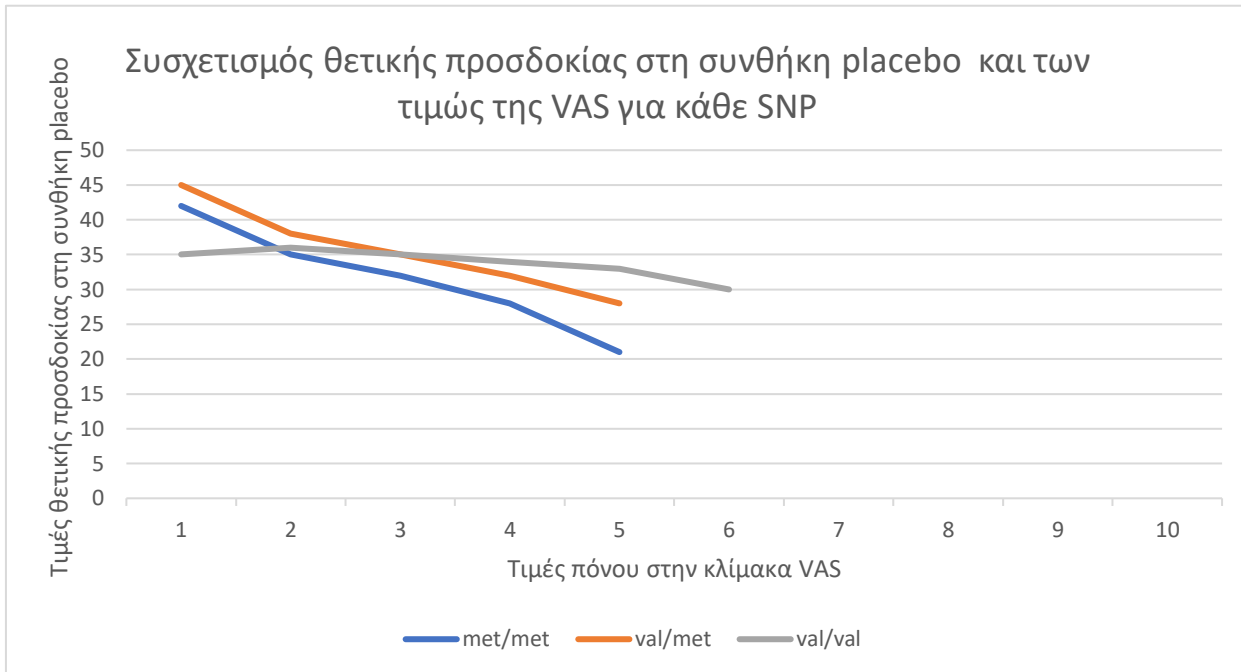


Σχήμα 17. Απεικόνιση της γραμμικής σχέσης μεταξύ των αναφερόμενων τιμών της κλίμακας VAS και των τιμών της θετικής προσδοκίας.



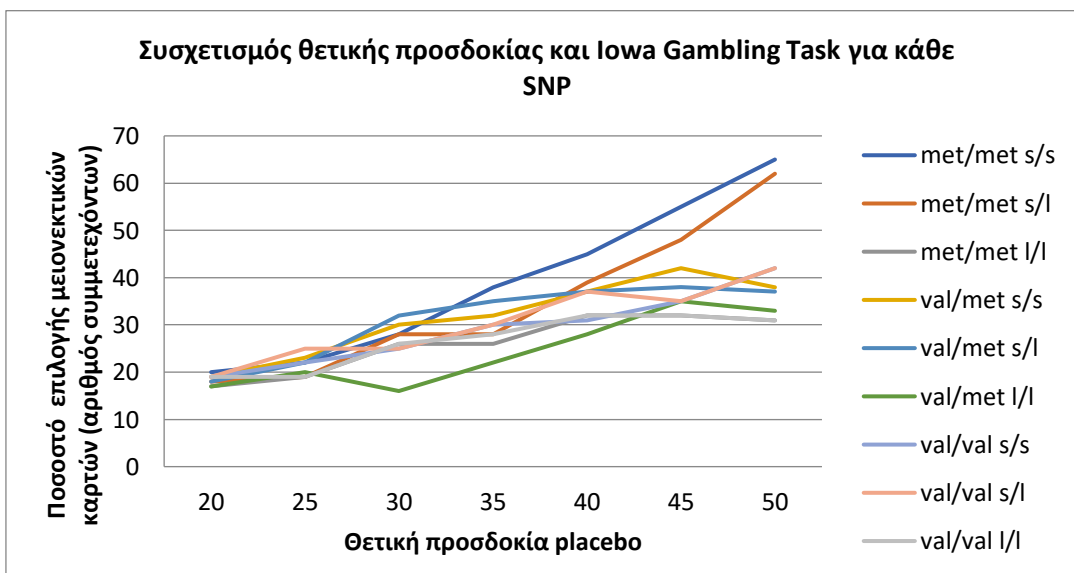
Σχήμα 18. Σύγκριση των τιμών της θετικής και της αρνητικής προσδοκίας για κάθε πειραματική συνθήκη (μη-placebo και placebo) ανεξάρτητα από τις αναφερόμενες τιμές πόνου στη VAS.

Παρόλο που παρατηρείται διαφορά στο μέσο όρο των τιμών της θετικής προσδοκίας ($\pm 34,29$ στην μη-placebo και $\pm 35,71$ στην placebo) δεν παρατηρείται στατιστικώς σημαντική διαφορά ως προς τη θετική προσδοκία μεταξύ των δύο συνθηκών (one-paired T-test, $t=2.08$, $p=0.08$) με μία οριακά σημαντική διαφορά να παρατηρείται μεταξύ των τιμών της αρνητικής προσδοκίας στις δύο συνθήκες (one-paired T-test $t = 2.4$, $p = 0.02$ – Σχήμα 18). Για να διαπιστωθεί αν υπάρχει τελικά συσχετισμός μεταξύ της προσδοκίας και των αναφερόμενων τιμών αναλγησίας, ερευνήθηκε ο συσχετισμός τιμών θετικής προσδοκίας και τιμών της κλίμακας VAS για κάθε έναν από τους πολυμορφισμούς (SNPs) του rs4680 της COMT (Σχήμα 19). Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε διπλή ANOVA για να διαπιστωθεί αν υπάρχει αλληλεπίδραση θετικής προσδοκίας x αναφερόμενων τιμών πόνου (VAS 1-10) για κάθε SNP rs4680. Διαπιστώθηκε αρνητική γραμμική συσχέτιση μεταξύ των τιμών VAS με τις τιμές της θετικής προσδοκίας στη συνθήκη placebo και για τον πολυμορφισμό met/met του rs4680 ($r=- 0.9895$, $p<0.05$, $R^2=0.9791$) όπως και η ύπαρξη αλληλεπίδρασης ($[F 7.10 (5.10)]$, $p=0.04$) τιμών προσδοκίας (10-50) x τιμών VAS μεταξύ των πολυμορφισμών met/met και val/val. Για να διαπιστωθεί η αλληλεπίδραση των γνωσιακών χαρακτηριστικών της προσδοκίας και της απόδοσης στο Iowa Gambling Task για κάθε συνδυασμό SNPs της COMT και της 5-HTTLPR πραγματοποιήθηκε διπλή Ανονα μεταξύ των συμμετεχόντων των 9 διαφορετικών πολυμορφισμών



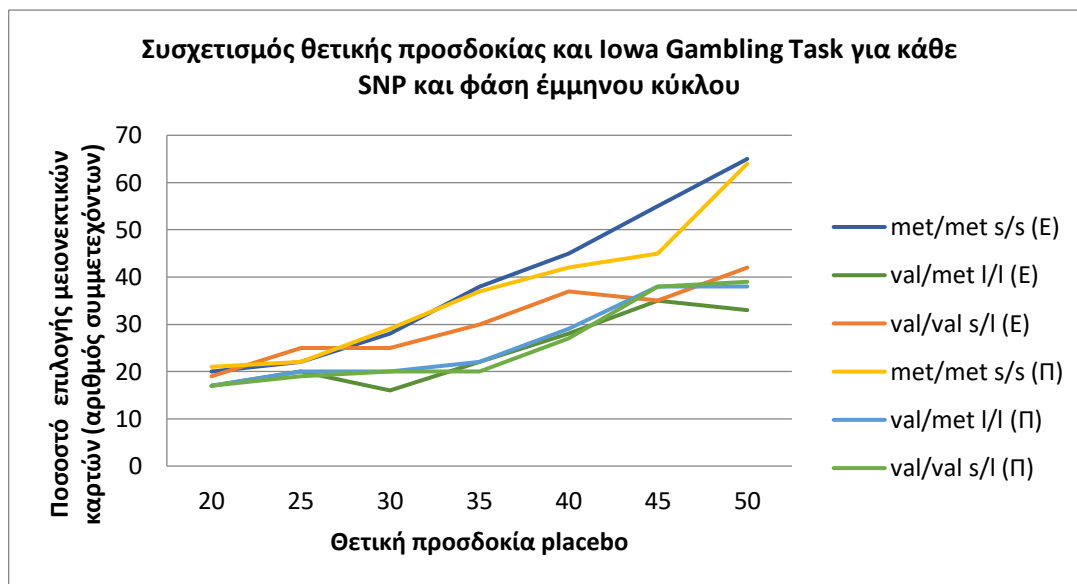
Σχήμα 19. Σχηματική απεικόνιση της αλληλεπίδρασης που παρατηρείται για τις τιμές θετική προσδοκία (10-50) x τιμές της κλίμακας VAS (1-10) για κάθε SNP του rs4680.

(met/met, s/s: met/val, s/s: val/val, s/s: met/met, s/l: met/val, s/l: val/val, s/l: met/met, l/l: met/val, l/l: val/val, l/l). Διαπιστώθηκε αλληλεπίδραση μεταξύ των πολυμορφισμών (SNPs) met/met, s/s και val/val, s/l ([F 32.05 (6,48)], $p = 3.442e-15$) και met/met, s/s και val/met, l/l ([F 5,33 (8,48)], $p = 0,0008268$) ως προς τις τιμές θετικής προσδοκίας (10-50) x ποσοστό επιλογής μειονεκτικών καρτών (A,B) στο IGT (Σχήμα 20).



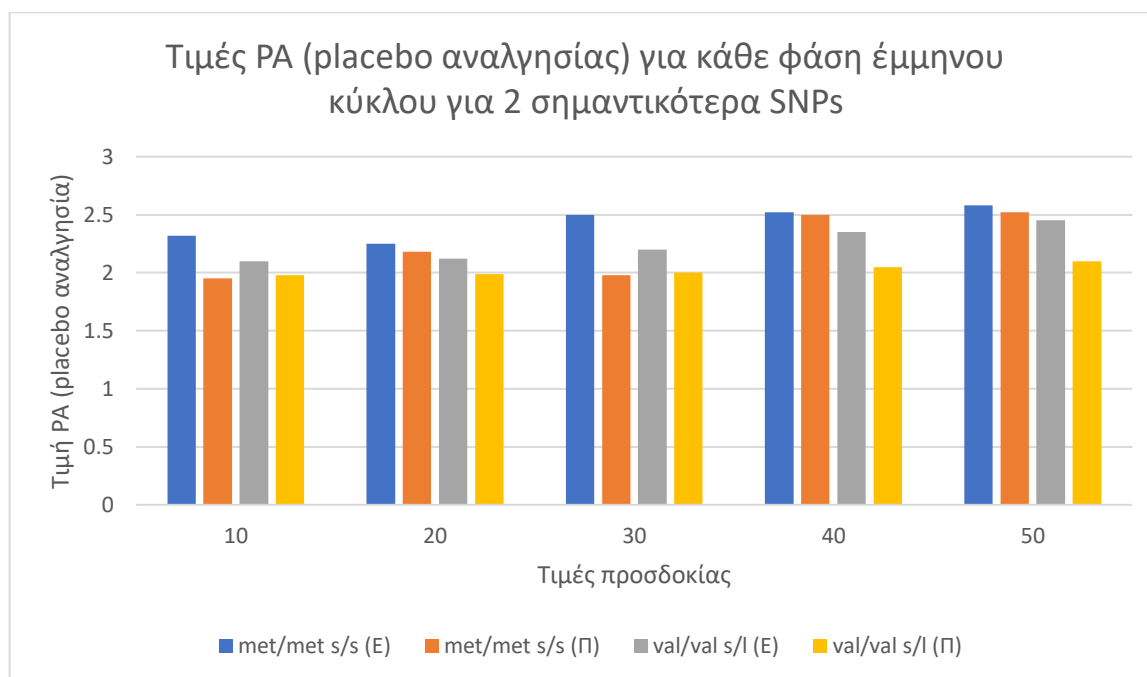
Σχήμα 20. Αλληλεπίδραση των εννέα διαφορετικών συνδυασμών SNPs ως προς τη θετική προσδοκία (10-50) και την επιλογή μειονεκτικών καρτών στο Iowa Gambling Task (IGT) (μετράται ως το ποσοστό των μειονεκτικών καρτών ως προς το σύνολο για τις 60 τελευταίες δοκιμασίες).

Στη συνέχεια, πραγματοποιείται ανάλυση παλινδρόμησης του ποσοστού επιλογής των “μειονεκτικών” καρτών (Α και Β) στις τελευταίες δοκιμασίες 40 – 100 με το μέσο όρο των τιμών της placebo αναλγησίας (PA) σύμφωνα με το πρότυπο των Wager et al. (2004) με σκοπό να διαπιστωθεί αν υπάρχει γραμμικός συσχετισμός μεταξύ του μοντέλου λήψης αποφάσεων και της placebo αναλγησίας για τους μελετώμενους γονιδιακούς πολυμορφισμούς. Τέλος ελέγχεται αν υπάρχει αλληλεπίδραση των τιμών θετικής προσδοκίας (10-50) και των τιμών IGT (1-100%) για κάθε συνδυασμό πολυμορφισμών (met/met, s/s: met/val, s/s: val/val, s/s: met/met, s/l: met/val, s/l: val/val, s/l: met/met, l/l: met/val, l/l: val/val, l/l) τόσο στην εκκριτική όσο και στην παραγωγική φάση του έμμηνου κύκλου). Αντιστοίχως προς την εκκριτική φάση διαπιστώθηκε ότι και κατά την παραγωγική φάση υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ των πολυμορφισμών (SNPs) met/met, s/s και val/val, s/l ([F 28.05 (6,48)], $p < 0,0001$) και met/met, s/s και val/met, l/l ([F 12.03 (8,48)], $p < 0,005$) ως προς τις τιμές θετικής προσδοκίας (10-50) x ποσοστό (%) επιλογής μειονεκτικών καρτών χωρίς να υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p < 0,005$) στις τιμές προσδοκίας και IGT μεταξύ των δύο φάσεων (εκκριτικής και παραγωγικής).



Σχήμα 21. Οι τρεις αλληλοεπιδρώντες συνδυασμοί met/met s/s, val/met l/l και val/val s/l και η κατανομή των αποτελεσμάτων στις δύο φάσεις του έμμηνου κύκλου (εκκριτική (E), παραγωγική (Π))

Αντιστοίχως, οι τιμές της placebo αναλγησίας (PA) δεν έδειξαν στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φάσεων του έμμηνου κύκλου (εκκριτική (E), παραγωγική (Π) - one-paired T-test (T=1.50, p=0,16)) με μέσο όρο τιμών PA ± 2.42 για την εκκριτική φάση και $\pm 2,22$ για την παραγωγική φάση για τον SNP met/met s/s. Επίσης, δεν παρατηρήθηκε αλληλεπίδραση μεταξύ των τιμών προσδοκίας x των τιμών PA (placebo αναλγησία) ($p > 0.05$) για τις διαφορετικές φάσεις του κύκλου σε κανένα συνδυασμό SNPs.



Σχήμα 22. Έρευνα αλληλεπίδρασης των τιμών της PA και της θετικής προσδοκίας για κάθε φάση του έμμηνου κύκλου (παραγωγική (Π), εκκριτική(E)) στους σημαντικότερους SNPs (met/met s/s, val/val s/l).

Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη ερευνήθηκε κατά πόσο οι διαφορετικοί πολυμορφισμοί (SNPs) του rs4680 της COMT (met/val) και της 5-HTTLPR (-s /-l) μπορούν να αποτελέσουν προβλεπτικούς παράγοντες της ανταπόκρισης στο placebo (PA) και γενικότερα των γνωσιακών μηχανισμών που σχετίζονται με την PA και κατά πόσο μπορούν να εξηγήσουν και να προβλέψουν τις ατομικές διαφορές που εμφανίζονται στις έρευνες placebo των τελευταίων ετών (Benedetti, 2011). Οι γονιδιακοί αυτοί πολυμορφισμοί (SNPs) επιλέχθηκαν γιατί φαίνεται να παίζουν ρυθμιστικό ρόλο (μέσω των νευροδιαβιβαστών της ντοπαμίνης (DA), της σεροτονίνης (SERT) και των οπιοειδών (OP)) στο νευρολογικό κύκλωμα του εγκεφάλου που ελέγχει την ανταπόκριση στο placebo – αλλά ταυτόχρονα και την ανταπόκριση στο άγχος και την ανταμοιβή, την «προσδοκία» ενός αποτελέσματος και της αντίληψης του συγκεκριμένου αποτελέσματος, τη συμπεριφορά στα τυχερά παιχνίδια, όπως το IGT, και το σχηματισμό πολυδιάστατων priors που μπορεί να καθορίσουν ένα bayesian μοντέλο ανταπόκρισης (Geuter, 2017). Για το λόγο αυτό, αναμένουμε ότι τα υπολειπόμενα γονίδια met/met του rs4680 της COMT, που οδηγούν αύξηση της ντοπαμίνης (DA) στο κύκλωμα της ντοπαμίνης και s/s της 5-HTTLPR θα ενισχύουν την ανταπόκριση placebo (PA) και με ανάλογο τρόπο θα επηρεάσουν τις υπόλοιπες γνωσιακές λειτουργίες.

Πράγματι, παρόλο, που δεν διαπιστώθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στην placebo ανταπόκριση (PA) μεταξύ των SNPs είναι σημαντικό να επισημάνουμε ότι σε καθαρές τιμές η PA και ο αναφερόμενος πόνος στην κλίμακα VAS (T_0 , T_1 και T_2) ήταν αυξημένα στους SNPs COMT (met/met) και 5-HTTLPR (-s) (Σχήμα 15). Η ένταση του σταδιακά αυξανόμενου ερεθίσματος (0.01mA, 0.025mA, 0.05mA, 0.1mA, 0.2mA και 0.4mA) που εφαρμόστηκε στους συμμετέχοντες (Σχήμα 16) φαίνεται να παρουσίαζε αλληλεπίδραση με τους SNPs ως προς την PA, με αποτέλεσμα να έχουμε στατιστικώς σημαντικότερη αύξηση της PA για τον SNP (met/met, s/s) όσο αυξανόταν η ένταση του ερεθίσματος (0,1-0,4 mA). Ίσως για το λόγο αυτό, οι παλαιότερες έρευνες έχουν βρει σημαντικά ευρήματα συσχετισμού των SNPs με την PA σε χρονίως πάσχοντες και κυρίως σε περιπτώσεις χρόνιου πόνου, εφόσον η ποιότητα και η ποσότητα των ερεθισμάτων που προκαλούν τον πόνο μπορεί να ενέχουν σημαντική θέση στο κατά πόσο ο κάθε SNP δραστηριοποιεί την PA. Επίσης, υπάρχουν ενδείξεις ότι το νευρολογικό κύκλωμα που δραστηριοποιείται κατά την placebo θεραπεία – όπως είναι ο προσθιομεσαίος προμετωπιαίος λοβός (vmPFC), ο έξω ραχιαίος προμετωπιαίος λοβός (dlPFC), ο έξω κογχομετωπιαίος φλοιός (lateral orbitofrontal cortex -lOFC), το σύστημα κερκοφόρου πυρήνα - κοιλιακού ραβδωτού σώματος (NAC-VS), η περιωδραγώγιος φαιά ουσία PAG και ο ρυγχαίος μέσο – κοιλιακός προμήκης – και που ελέγχουν οι υπό μελέτη SNPs

αποτελεί ένα κύκλωμα ελέγχου το οποίο «εκπαιδεύεται» κατά κάποιο τρόπο στην placebo ανταπόκριση (PA) (Zubieta, 2007) - κάτι που ενισχύει ακόμη περισσότερο την άποψη ότι η επανάληψη και η ενίσχυση των ερεθισμάτων μπορεί να «τελειοποιήσουν» κατά κάποιο τρόπο τον μηχανισμό ανταπόκρισης στο placebo (στην PA) τόσο σε υγιείς, αλλά κυρίως σε χρονίως πάσχοντες. Σύμφωνα με τα παραπάνω, ίσως θα έπρεπε να υπάρξει ένα follow up των συμμετεχόντων στο πείραμα με σκοπό να διαπιστωθεί αν α) μέσω της επανάληψης της πειραματικής διαδικασίας θα υπάρχει «εκπαίδευση» και «εκμάθηση» της placebo αναλγησίας σε βάθος χρόνου και αν αυτή η εκμάθηση θα συσχετίζεται με τους SNPs rs4680 της COMT (met/val) και 5-HTTLPR (-s/-l) και β) κατά πόσο οι διαφορές αυτές που παρατηρούνται μεταξύ των SNPs αποτελούν ένα «σταθερό» χαρακτηριστικό που έχει ισχύ σε βάθος χρόνου τόσο σε υγιείς όσο και σε χρονίως πάσχοντες ώστε να μπορέσει να αποτελέσει «προβλεπτικό» παράγοντα (Kong, 2013).

Η λεκτική παρουσίαση της κρέμας (συνθήκη placebo) ήταν αναμενόμενο να εμφανίσει μικρότερες τιμές στην κλίμακα VAS (T_0 , T_1 και T_2) παρόλο που δεν εμφανίστηκε γραμμική συσχέτιση μεταξύ των τιμών της θετικής (αρνητικής συσχέτιση) ή της αρνητικής προσδοκίας (θετική συσχέτιση) και των τιμών αυτών. Σε αυτό ίσως έπαιξε ρόλο ότι οι συμμετέχοντες ήταν νέοι και υγιείς και ότι ίσως δεν τους απασχολούσε τόσο πολύ το θέμα του «πόνου» αλλά ίσως του «περιβάλλοντος» και της άγνωστης συνθήκης στην οποία βρίσκονταν. Η έλλειψη εμπειρίας στον πόνο (αντιθέτως ως προς τους χρόνιους ασθενείς) επίσης μετριάζει την εστίασή τους και τη σοβαρότητα αντιμετώπισης του θέματος της ανακούφισης και της αναλγησίας. Ανεξάρτητα, πάντως από το ζήτημα του πόνου, η λεκτική παρουσίαση της κρέμας στην placebo συνθήκη οδήγησε σε στατιστικώς σημαντική μείωση της αρνητικής προσδοκίας στους συμμετέχοντες, κάτι που σημαίνει ότι στη συνθήκη placebo ενεργοποιήθηκαν όντως περισσότερο οι μηχανισμοί προσδοκίας και ανταμοιβής που εξετάζονται στο πλαίσιο της ανταπόκρισης placebo. Ο συσχετισμός της «προσδοκίας» και placebo ανταπόκρισης δεν ήταν πάντως ιδιαίτερα εμφανής, κάτι που μπορεί να οφειλόταν στον υπολογισμό των στατιστικών αυτών παραμέτρων για όλους τους συμμετέχοντες και όχι για κάθε SNP χωριστά – και ειδικά για εκείνα τα SNPs που εξετάζουμε ως «προβλεπτικούς» παράγοντες. Πράγματι, κατά τη μελέτη της αλληλεπίδρασης της θετικής προσδοκίας x αναφερόμενων τιμών πόνου (VAS 1-10) για κάθε SNP rs4680 της COMT διαπιστώθηκε ότι για τον SNP met/met οι τιμές της θετικής προσδοκίας σχετίζονταν αρνητικά με τον πόνο που αισθανόταν ο κάθε συμμετέχων στη συνθήκη placebo (T_1), ενώ δεν υπήρχε ανάλογος συσχετισμός για τα SNPs val/met και val/val (Σχήμα 19). Επομένως, εδώ βλέπουμε ότι στο δείγμα μας το θέμα «λεκτική παρουσίαση της κρέμας» και αναλγησία placebo λειτουργεί περισσότερο –όπως ήταν αναμενόμενο – στον met/met - κάτι που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στις μελλοντικές μελέτες που αφορούν στο κατά πόσο ψυχολογικοί και γνωσιακοί

παράγοντες είναι πιθανό να σχετίζονται με την ανταπόκριση placebo. Προτείνεται, λοιπόν, ότι κατά τις έρευνες της προσωπικότητας, των ψυχολογικών και των νοητικών χαρακτηριστικών αλλά και του πλαισίου και των συνθηκών που επηρεάζουν την placebo ανταπόκριση, να λαμβάνονται υπόψη και οι πιθανές ατομικές διαφορές που οφείλονται σε καθαρά γονιδιακούς παράγοντες, εφόσον οι τελευταίοι δείχνουν να επηρεάζουν τις υπό μελέτη συσχετίσεις με στατιστικώς σημαντικό τρόπο (Σχήμα 20). Για το λόγο αυτόν, τέθηκε και το ερώτημα αν οι συμμετέχοντες με γονιδιακό SNP (met/met, s/s) που παρουσίαζαν μεγαλύτερες τιμές τόσο στην κλίμακα VAS (T₁, T₂), στην PA και είχαν θετικότερη στάση και «προσδοκία» (κλίμακα PANAS) θα επέλεγαν με μεγαλύτερη ευκολία τις λεγόμενες «μειονεκτικές» κάρτες στο IGT (δηλαδή τις κάρτες με «άμεσο» κέρδος αλλά μακροπρόθεσμη απώλεια) – κάτι που μπορούσε να μεταφραστεί ως τάση για ταχύτερη ικανοποίηση και τάση για άμεση μεγιστοποίηση του οφέλους.

Ο συσχετισμός όλων των παραπάνω με τη συμπεριφορά σε ένα παίγνιο, όπως το IGT, που μελετά τα ψυχολογικά και γνωσιακά χαρακτηριστικά των παικτών σε σχέση με τις αποφάσεις που παίρνουν για το παιχνίδι (decision bias) είναι πολύ σημαντικός γιατί μας δίνει ενδείξεις ότι η placebo ανταπόκριση μοιράζεται μηχανισμούς όχι μόνο της προσδοκίας αλλά και του άγχους της ανταμοιβής, κάτι που - αν αποδειχθεί - ανοίγει νέους δρόμους στη μελέτη του placebo και των ανταποκρινόμενων σε αυτό: α) ως προς τους μηχανισμούς που εμπλέκονται στο placebo και στον τρόπο που αυτοί ελέγχονται μέσω της αντίληψης και της νόησης β) ως προς το ρόλο των νευροδιαβιβαστών, όπως η ντοπαμίνη (D), η σεροτονίνη (SERT) και τα οπιοειδή (OP) - και των SNPs που τα ελέγχουν - τόσο στις επιμέρους εγκεφαλικές λειτουργίες όσο και στα πολυδιάστατα γνωσιακά μοντέλα (bayesian multidimensional priors) και, που μέσω κατιούσας νευρολογικής οδού, ελέγχουν πολλές σωματικές (placebo) και ψυχολογικές (συμπεριφορά) λειτουργίες και γ) ως προς τη διατύπωση προβλεπτικών παραγόντων για όλους τους προαναφερθέντες μηχανισμούς οι οποίοι βασίζονται σε βιολογικούς δείκτες συνδυασμών γενετικών πολυμορφισμών (SNPs) όπως αυτοί που μελετάμε (rs4680 της COMT και 5-HTTLPR (-s /-l)).

Ο εντοπισμός των προβλεπτικών παραγόντων έχει ιδιαίτερη βαρύτητα σε πολλούς επιστημονικούς κλάδους: 1) στη θεραπευτική ιατρική μπορεί να βοηθήσει στην ελάττωση της χρήσης δραστικών ουσιών σε μεγάλο βαθμό ειδικά για τους ανταποκρινόμενους στο placebo, 2) στην ψυχιατρική να «προβλέψει» εγκαίρως συμπεριφορές που εμπλέκονται στους μηχανισμούς άγχους και ανταμοιβής (ντοπαμινεργικός, σεροτονινεργικός και οπιοειδών) και αφορούν αρνητικά συναισθήματα (συσχετισμός με προσδοκία) και επικίνδυνες συμπεριφορές τζόγου (IGT), 3) στην εφαρμογή των κλινικών μελετών (RCTs) τα αποτελέσματα των οποίων επηρεάζονται από το PE (placebo effect)

και το efficacy paradox που μπορεί να παραποιήσει τα αποτελέσματα των θεραπευτικών πρωτοκόλλων.

Η ιδέα ότι υπάρχει ένα πολυδιάστατο γνωσιακό μοντέλο (Geuter, 2017) το οποίο ομαδοποιεί λειτουργίες όπως η placebo ανταπόκριση, η προσδοκία και το IGT και η συμμετοχή ποικίλων νευροδιαβιβαστών (DA, SERT, OP) οδηγεί στην ερευνητική απορία αν το ορμονικό προφίλ των συμμετεχόντων αλληλοεπιδρά τόσο με τους γενετικούς προβλεπτικούς (SNPs) παράγοντες που μελετώνται όσο και με την απόδοση στις πειραματικές διαδικασίες (PA, PANAS, IGT). Ήδη, έχει διαπιστωθεί ότι τόσο στις μελέτες placebo όσο και στις μελέτες IGT (Vambheim 2017, Van de Bos 2009) υπάρχει διαφοροποίηση των αποτελεσμάτων ως προς το φύλο και ως τη φάση του κύκλου, όταν οι συμμετέχουσες είναι γυναίκες (Iacovides, 2015). Εκτός από την αναμενόμενη αλληλεπίδραση μεταξύ φάσης του κύκλου και γονιδιακού SNP στην placebo αναλγησία και στην placebo ανταπόκριση, παρατηρείται μία ανάλογη αλληλεπίδραση τόσο στις τιμές της προσδοκίας όσο και στο ποσοστό της επιλογής των μειονεκτικών καρτών (A,B) στο IGT (Σχήμα 21). Είναι πολύ πιθανό οι ορμονικές μεταβολές που συμβαίνουν μεταξύ των δύο φάσεων του κύκλου (εκκριτικής (E) και παραγωγικής (Π)) να εμπλέκονται στη λειτουργικότητα των νευρολογικών περιοχών που προκαλούν τα φαινόμενα που μελετώνται. Θα είχαμε μάλιστα σαφέστερη εικόνα και χρησιμότερους συσχετισμούς να υπήρχε η δυνατότητα για ορμονικό προσδιορισμό (τιμές οιστρογόνων (E), προγεστερόνη (P) και τεστοστερόνης (T)) πριν από την έναρξη των πειραματικών διαδικασιών και όχι τον εντοπισμό των φάσεων του έμμηνου κύκλου μέσω ερωτηματολογίου. Ένας ακόμη παράγοντας που θα έπρεπε ίσως να ληφθεί υπόψη και να διευκρινισθεί είναι η χρήση αντισυλληπτικών – η οποία προκαλεί σταθερό κύκλο αλλά «ισοπεδώνει» τις ορμονικές μεταβολές που συμβαίνουν κατά τον φυσιολογικό έμμηνο κύκλο (Iacovides, 2015). Ίσως, χρειάζεται, δηλαδή, μεγαλύτερη ρύθμιση πολλών εξωγενών παραγόντων ώστε να έχουμε σαφέστερα αποτελέσματα συσχετισμού της φάσης του έμμηνου κύκλου (E,Π) με την placebo αναλγησία για κάθε έναν από τους εννέα διαφορετικούς SNPs.

Τέλος, υπάρχουν δύο πολύ σημαντικά στοιχεία που θα έπρεπε να ληφθούν υπόψη σε ένα επόμενο ερευνητικό βήμα. Το πρώτο είναι ότι παρόλο που ο αριθμός των συμμετεχόντων είναι σημαντικός (200 από τους οποίους ολοκλήρωσαν οι 197) ο αριθμός συμμετεχόντων που αντιστοιχεί σε κάθε ένα SNP είναι μικρός ώστε να μπορέσει να κατοχυρωθεί ως «απόλυτος» βιολογικός δείκτης – προβλεπτικός παράγοντας, που θα μπορεί να προκαθορίσει καταστάσεις, όπως για παράδειγμα, τη συμμετοχή ή όχι σε κλινικές μελέτες (RCTs). Αυτό το μειονέκτημα σε συνδυασμό με το ότι το πείραμα αφορούσε αποκλειστικά placebo αναλγησία (PA) και όχι placebo ανταπόκριση σε άλλους τομείς (π.χ. αντίδραση ανοσοποιητικού, εύρυθμη λειτουργία γαστρεντερικού) περιορίζει για έναν

ακόμη λόγο το χαρακτηρισμό του υποψήφιου SNP ως προβλεπτικού παράγοντα. Όλα τα παραπάνω σε συνδυασμό με τον περιορισμένο χρόνο πραγματοποίησης του πειράματος (διαφορά μεταξύ των δύο πειραματικών συναντήσεων μόνο δεκαπέντε μέρες ως δύο μήνες) οδηγούν στο συμπέρασμα ότι πρέπει να επαναληφθούν οι πειραματικές διαδικασίες (πιθανά και με τους ίδιους συμμετέχοντες) σε βάθος χρόνου ώστε να παρατηρήσουμε με μεγάλη ακρίβεια – εκτός από τα συμπεράσματα στα οποία μας οδηγούν τα αποτελέσματα - κατά πόσο οι ιδιότητες των πολυμορφισμών (SNPs) που μελετάμε ανταποκρίνονται στις ιδιότητες ενός βιολογικού δείκτη - προβλεπτικού παράγοντα τόσο στην placebo αναλγησία όσο και στο placebo γενικότερα (σταθερότητα στο χρόνο, επίδραση και σε άλλα συστήματα εκτός από τον πόνο, ανταπόκριση στο γενικότερο πληθυσμό).

Βιβλιογραφία

- Adler, H., Hammett, B. (1973). The doctor-patient relationship revisited. An analysis of the placebo effect. *Ann Intern Med.* 1973;78(4), 595–598. doi:10.7326/0003-4819-78-4-595
- Ανδρέου, Χρ. Μποζίκας Β. (2008) Το φαινόμενο PLACEBO: Ορισμοί, ερμηνείες, ηθικοί προβληματισμοί *Ψυχιατρική* 19, 153–164.
- Atlas, L.Y., Wager, T.D. (2012). How expectations shape pain. *Neurosci. Lett.* 520, 140–148.
- Beecher H (1955) The powerful placebo. *JAMA* 159, 1602–1606.
- Benedetti, F., Amanzio, M. (1997). The neurobiology of placebo analgesia: from endogenous opioids to cholecystokinin. *Prog Neurobiol* 52, 109–125.
- Benedetti, F., Carlino, E., Pollo, A. (2011) How placebos change the patient's brain. *Neuropsychopharmacology* 36(1),339–354. doi :10.1038/npp.2010.81.
- Benedetti, F., Frisaldi, E. (2014). Creating placebo responders and non-responders in the laboratory: boons and banes. *Pain Manag.* 4(3), 165-7. doi: 10.2217/pmt.14.11.
- Benedetti, F. (1996). The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain* 64, 535–543.
- Bilder, R.M., Volavka, J., Lachman, H.M., Grace, A.A., (2004). The catechol-O-methyl- transferase polymorphism: relations to the tonic–phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology* 29, 1943–1961.
- Bingel, U., Lorenz, J., Schoell, E., Weiller, C., and Büchel, C. (2006). Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network. *Pain* 120, 8–15.
- Brody, H. (1980). *Placebos and the Philosophy of Medicine: Clinical, Conceptual, and Ethical Issues*. Chicago: University of Chicago Press.
- Büchel C., Geuter, S., Sprenger, C., Eippert F. (2014) Placebo Analgesia: A Predictive Coding Perspective. *Neuron* (81) 6, 1223-1239. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.02.042>.
- Chen, J., Lipska, B.K., Halim, N., Ma, Q.D., Matsumoto, M., Melhem, A., Kolachana, S., Hyde, T.M., Herman, M.M., Apud, J., Egan, M.F., Kleinman, J.E., Weinberger, D.R. (2004). Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *American Journal of Human Genetics* 75, 807–821.
- Cohen, S. P., Jianren, M. (2014). Neuropathic Pain: Mechanisms and Their Clinical Implications. *BMJ* 5, 348: f7656. doi: 10.1136/bmj. f7656
- Colagiuri, B., Schenk, L.A., Kessler, M.D., Dorsey, S.G., Colloca, L. (2015) The placebo effect: From concepts to genes. *Neuroscience* 307,171–190. doi : 10.1016/j.neuroscience.2015.08.017
- Colloca, L., Klinger, R., Flor, H., Bingel, U. (2013). Placebo analgesia: psychological and neurobiological mechanisms. *Pain*, 154(4), 511–514. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.02.002>

- Corsi, N., Colloca, L. (2017) Placebo and nocebo effects: the advantage of measuring expectations and psychological factors. *Front. Psychol.* 8, 308.
- Enck, P., Klosterhalfen, S. (2019). Does Sex/Gender Play a Role in Placebo and Nocebo Effects? Conflicting Evidence from Clinical Trials and Experimental Studies. *Frontiers in neuroscience*, 13, 160. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00160>
- Friesen, P. (2019) Mesmer, the placebo effect, and the efficacy paradox: lessons for evidence-based medicine and complementary and alternative medicine, *Critical Public Health*, 29(4), 435-447. doi: 10.1080/09581596.2019.1597967
- Geuter, S., Koban, L., Wager, T.D. (2017) The Cognitive Neuroscience of Placebo Effects: Concepts, Predictions, and Physiology *Annual Review of Neuroscience* 40(1), 167-188.
- Hall, K.T., Lembo, A.J., Kirsch, I., Ziogas, D.C., Douaiher, J. (2012) Catechol-O-Methyltransferase val158met Polymorphism Predicts Placebo Effect in Irritable Bowel Syndrome. *PLoS ONE* 7(10), e48135. doi: 10.1371/journal.pone.0048135
- Hall, K.T., Loscalzo, J., Kaptchuk, T.J (2015). Genetics and the placebo effect: the placebome. *Trends Mol Med.* 21(5), 285-94. doi: 10.1016/j.molmed.2015.02.009
- Hall, K.T., Nelson, C.P., Davis, R.B., Buring, J.E., Kirsch, I., Mittleman, M.A., Loscalzo, J., Samani, N.J., Ridker, P.M., Kaptchuk, T.J., Chasman, D.I. (2014). Polymorphisms in catechol-O-methyltransferase modify treatment effects of aspirin on risk of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 34(9), 2160–7.
- Hashmi, J.A., Baria, A.T., Baliki, M.N., Huang, L., Schnitzer, T.J., Apkarian, A.V. (2012). Brain networks predicting placebo analgesia in a clinical trial for chronic back pain. *Pain* 153(12), 2393–2402.
- Hebb, A.L., Poulin, J.F., Roach, S.P., Zacharko, R.M., Drolet, G. (2005). Cholecystokinin and endogenous opioid peptides: interactive influence on pain, cognition, and emotion. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29, 1225–1238.
- Homberg, J.R., Van den Bos, R., den Heijer, E., Suer, R., Cuppen, E. (2008). Serotonin transporter dosage modulates long-term decision making in rat and human. *Neuropharmacology* 55, 80–84. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.04.016
- Howick, J. (2011). *The Philosophy of Evidence-Based Medicine*. Oxford: Wiley-Blackwell.
- Hunter, P. (2007) A question of faith. *EMBO Rep* 8:125–128.
- Iacovides, S., Avidon, I., & Baker, F. C. (2015). Does pain vary across the menstrual cycle? A review. *European journal of pain (London, England)*, 19(10), 1389–1405. <https://doi.org/10.1002/ejp.714>
- Jonas. R., Namer, B., Stockinger, L. (2018) et al. Tuning in C-nociceptors to reveal mechanisms in chronic neuropathic pain. *Ann Neurol.* 83(5), 945-957. doi: 10.1002/ana.25231.
- Kaptchuk, T. (1998) Powerful placebo: the dark side of the randomized controlled trial. *Lancet* 351:1722–1725

- Kaptchuk, T. (2002). The placebo effect in alternative medicine: can the performance of a healing ritual have clinical significance? *Ann Intern Med.* 136(11), 817–825. doi:10.7326/0003-4819-136-11-200206040-00011
- Kong, J., Jensen, K. et al. (2013) Functional connectivity of the frontoparietal network predicts cognitive modulation of pain. *Pain* 154(3): 459-467 doi: 10.1016/j.pain.2012.12.004
- Lasagna, L. (1955) The controlled clinical trial: theory and practice. *Journal of Chronic Diseases* 1:353–67.
- Li, X., Lu, Z.L., D'Argembeau, A., Bechara, A. (2010), The Iowa Gambling Task in fMRI images. *Hum. Brain Mapp.* 31, 410-423. <https://doi.org/10.1002/hbm.20875>
- Louhiala, P., Puustinen, R. (2017) Meaning and Use of Placebo: Philosophical Considerations. In: Schramme T., Edwards S. (eds) *Handbook of the Philosophy of Medicine* (pp 717-728). Dordrecht: Springer.
- Modell, W. (1955) *The relief of symptoms*. Philadelphia: W.B. Saunders & Co.
- Montgomery, G.H., Kirsch, I. (1997). Classical conditioning and the placebo effect. *Pain* 72, 107–113.
- Osmond, H. (1974). Placebos and testing models. *Medical Counterpoint, June-July (16)*.
- Pepper, P. (1945). A note on the placebo. *Am. J. Pharmacol.* 117, 409–412.
- Pittaras, E., Callebert, J., Chennaoui, M., Rabat, A., Granon, S. (2016). Individual behavioral and neurochemical markers of unadapted decision-making processes in healthy inbred mice. *Brain Structure & Function.* 221(9), 4615-4629. DOI: 10.1007/s00429-016-1192-2
- Price, D.D., Finniss, D.G., and Benedetti, F. (2008). A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annu. Rev. Psychol.* 59, 565–590
- Reiss, J. (2016). Philosophy of Biomedicine. The Stanford Encyclopedia of Philosophy. Ανακτήθηκε από <https://plato.stanford.edu/archives/sum2016/entries/medicine>
- Robertson, W. (1776) *Observationes miscellaneae inaugurales de vino praecipue*. Edinburgh: Balfour et Smellie.
- Roussos, P., Giakoumaki, S.G., Bitsios, P. (2009) Tolcapone effects on gating, working memory, and mood interact with the synonymous catechol-O- methyltransferase rs4818c/g polymorphism. *Biological psychiatry* 66: 997–1004. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.07.008
- Schweinhart, P., Seminowicz, D.A., Jaeger, E., Duncan, G.H., Bushnell, M.C. (2009). The anatomy of the mesolimbic reward system: a link between personality and the placebo analgesic response. *J Neurosci* 29, 4882–4887.
- Shapiro, K. (1968). The placebo response. In: J.G. Howells (ed) *Modern perspectives in world psychiatry* (pp 598-610). Edinburgh: Oliver & Boyd.
- Σπυρόπουλος, Θ. (2006). *Ιστορική εξέλιξη της έννοιας του placebo από τα μέσα του 19ου αιώνα μέχρι σήμερα* (Διδακτορική διατριβή) Διαθέσιμο από: Εθνικό Αρχείο Διδακτορικών Διατριβών.

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

Strengers, I. (2013). The Doctor and the Charlatan. *Cultural Studies Review* 9. doi: 11. 10.5130/csr.v9i2.3561.

Stokes, P. R., Rhodes, R. A., Grasby, P. M., & Mehta, M. A. (2011). The effects of the COMT Val108/158Met polymorphism on BOLD activation during working memory, planning, and response inhibition: a role for the posterior cingulate cortex? *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 36(4), 763–771. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.210>

Tetreault, P., Mansour, A., Vachon-Presseau, E., Schnitzer, T.J., Apkarian, A.V., Baliki, M.N. (2016) Brain connectivity predicts placebo response across chronic pain clinical trials. *PLoS Biol.* 14(10), e1002570.

Vambheim, S. M., & Flaten, M. A. (2017). A systematic review of sex differences in the placebo and the nocebo effect. *Journal of pain research*, 10, 1831–1839. <https://doi.org/10.2147/JPR.S134745>

Van den Bos, R., Homberg, J., Gijbbers, E., Den Heijer, E., Cuppen, E. (2009). The effect of COMT Val158 Met genotype on decision-making and preliminary findings on its interaction with the 5-HTTLPR in healthy females. *Neuropharmacology* 56, 493–498. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.10.002

Van den Bos, R., Houx, B.B., Spruijt, B.M., (2006). The effect of reward magnitude differences on choosing disadvantageous decks in the Iowa Gambling Task. *Biological Psychology* 71, 155–161. doi: 10.1016/j.biopsycho.2005.05.003

Wager, T.D., Atlas, L.Y. (2015) The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health. *Nat. Rev. Neurosci.* 16(7), 403–418.

Wager, T.D., Atlas, L.Y., Lauren, A., Leotti, L.A., Rilling, J.K. (2011) Predicting Individual Differences in Placebo Analgesia: Contributions of Brain Activity during Anticipation and Pain Experience. *The Journal of Neuroscience*, 31(2), 439 – 452. doi: 10.1523/JNeurosci.3420-10.2011

Wager, T.D., Rilling, J.K., Smith, E., Sokolik, A., Casey, K., Davidson, J., Kosslyn, S., Rose, R., Cohen, J. (2004). Placebo-Induced Changes in fMRI in the Anticipation and Experience of Pain. *Science* 303, 1162 doi: 10.1126/science.1093065

Walach, H. (2001). The efficacy paradox in randomized controlled trials of CAM and elsewhere: Beware of the placebo trap. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 7(3), 213–218.

Watson, D., Clark, L.A., and Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: The PANAS scales. *J Pers. Soc. Psychol.* 54, 1063–1070. doi:10.1037/0022-3514.54.6.1063

Weiss-Cohen L., Konstantinidis E., Speekenbrink M., Harvey N. (2018) Task complexity moderates the influence of descriptions in decisions from experience. *Cognition* 170: 209-227. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2017.10.005>.

Whalley, B., Hyland, M.E., and Kirsch, I. (2008). Consistency of the placebo effect. *J. Psychosom. Res.* 64, 537–541.

Wolf, S. (1959), The pharmacology of placebos. *Pharmacol Rev.* 11,689-704.

Yu, R., Gollub, R.L., Vangel, M., Kaptchuk, T., Smoller, J.W. and Kong, J. (2014), Placebo analgesia and reward processing: Integrating genetics, personality, and intrinsic brain activity. *Hum. Brain Mapp.*, 35, 4583-4593. <https://doi.org/10.1002/hbm.22496>

Zubieta, J.K., Bueller, J.A., Jackson L.R., Scott, D.J., Xu Y, et al. (2005). Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on μ -opioid receptors. *J. Neurosci.* 25(34), 7754–62

Zubieta J.K., Scott, D., Stohler, C. (2007). Individual Differences in Reward Responding Explain Placebo-Induced Expectations and Effects, *Neuron*, 55(2), 325-336. doi: 10.1016/j.neuron.2007.06.028

Παράρτημα 1

Έντυπο συγκατάθεσης συμμετεχόντων για την πειραματική μελέτη με τίτλο:

« Μελέτη των μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (single-nucleotide polymorphisms - SNPs) που εμπλέκονται στην ανταπόκριση placebo και συσχετίσή τους με τους γνωσιακούς μηχανισμούς της προσδοκίας και της λήψης αποφάσεων».

Συγκατατίθεμαι να συμμετέχω στην πειραματική διαδικασία της προαναφερθείσας μελέτης που έχει ως σκοπό να διαπιστωθεί αν κάποιες γενετικές διαφορές μεταξύ των ατόμων επηρεάζουν τον τρόπο που ανταποκρινόμαστε στον πόνο ή/και την αναλγησία.

Πιο συγκεκριμένα, για τις ανάγκες της παραπάνω μελέτης, συγκατατίθεμαι να:

δώσω δείγμα σιέλου για εξέταση 2 συγκεκριμένων γονιδιακών πολυμορφισμών - των rs4680 της κατεχολ-Ο-μεθυλοτρανσφεράσης (COMT) και 5-HTTLPR της μεταφοράς της σεροτονίνης - (το δείγμα αυτό του σάλιου θα πραγματοποιείται με μία ειδική μπατονέτα που θα τοποθετηθεί στο εσωτερικό του στόματος και με μία απλή και ανώδυνη κίνηση θα συλλέξει κύτταρα σάλιου από συγκεκριμένα σημεία του εσωτερικού του μάγουλου).

να συμμετέχω στην πειραματική διαδικασία καταμέτρησης του πόνου και να δεχτώ ηλεκτρικά ερεθίσματα που θα κυμαίνονται από το χαμηλότερο επίπεδο (καθόλου επίπονα) ως ένα υψηλότερο επίπεδο (επίπονα, αλλά όχι δυσάρεστα ή επικίνδυνα) για ένα πολύ σύντομο χρονικό διάστημα και στη συνέχεια να αναφέρω το επίπεδο του πόνου που αισθάνθηκα.

να επαναλάβω τρεις φορές την παραπάνω πειραματική διαδικασία για δύο διαφορετικές συναντήσεις στις ημερομηνίες που θα μου οριστούν υπό τον όρο ότι η πειραματική διαδικασία θα διακοπεί σε οποιαδήποτε περίπτωση και για οποιονδήποτε λόγο ζητηθεί από εμένα.

να δεχτώ τοπική αγωγή για την καλύτερη εφαρμογή του πειράματος, την ανακούφιση ή την πρόληψη του πόνου

να συμπληρώσω ειδικό ερωτηματολόγιο στο οποίο θα περιλαμβάνονται ερωτήσεις σχετικά με ζητήματα υγείας, φαρμακευτικής αγωγής, αλλά και ψυχολογικών παραμέτρων (π.χ. σε συγκεκριμένα χρονικά σημεία της κάθε διαδικασίας ο συμμετέχων θα καλείται να συμπληρώσει ένα ερωτηματολόγιο που θα αφορά στο τί περιμένει ο ίδιος να αισθανθεί, κατά πόσο νομίζει ότι θα πονέσει και κατά πόσο έχει θετικά ή αρνητικά συναισθήματα σε σχέση με τη διαδικασία που πρόκειται να ακολουθήσει).

να λάβω μέρος σε ένα παιχνίδι «τζόγου», το Iowa Gambling Task, το οποίο θα πραγματοποιηθεί μία μέρα ανεξάρτητα από την προηγούμενη πειραματική διαδικασία.

Βάσει των παραπάνω παρέχω τη γραπτή μου συγκατάθεση για τη συμμετοχή στο πείραμα κρίνοντας ότι πληρούνται τα κριτήρια σύμφωνα με τη διακήρυξη του Ελσίνκι και τον Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας

Ερωτηματολόγιο για στρατολόγηση συμμετεχόντων

Όνοματεπώνυμο _____

Ηλικία _____

Φύλο _____

Τρόπος επικοινωνίας (e-mail ή τηλέφωνο) _____

1. Μπορείτε να δηλώσετε υπεύθυνα ότι ήσαστε απόλυτα υγιής τον τελευταίο μήνα;
2. Μπορείτε να βεβαιώσετε ότι δεν έχετε λάβει καθόλου φάρμακα τον τελευταίο μήνα;
3. Συμφωνείτε να συμπληρώσετε ένα μικρό ψυχολογικό τεστ (για μία πρωταρχική αξιολόγηση του άγχους ή της κατάθλιψης;)
4. Είχατε ποτέ στο παρελθόν αξιολογηθεί ψυχολογικά ή ψυχιατρικά σε σχέση με κάποια ιδιαίτερη κατάσταση;
5. Είχατε κάποια (έστω μικρή) ενόχληση κατά το διάστημα των 4 τελευταίων εβδομάδων στα δόντια, στα αυτιά ή σε άλλο σημείο του κεφαλιού ή του προσώπου;
6. Είχατε ποτέ εκδηλώσει κάποια αλλεργική αντίδραση σε φαρμακευτική ουσία, χημική ουσία ή κάποιο τρόφιμο;
7. Υπάρχει ιστορικό κληρονομικής ασθένειας σε κάποιο μέλος της οικογένειάς σας;
8. Έχετε ιστορικό εθισμού ή εξάρτησης από ουσίες ή αλκοόλ;
9. Είστε καπνιστής και, αν ναι, πόσο τσιγάρα καπνίζετε την ημέρα;
10. Ασκείστε καθημερινά και, αν ναι, πόσο περίπου χρόνο αφιερώνετε στην καθημερινή σας άσκηση;
11. Είστε σύμφωνος με τη λήψη φαρμάκων placebo (δηλαδή φαρμάκων που δεν παρέχουν δραστητική ουσία αλλά δεν μπορεί να αποκλεισθεί ότι θα έχουν έστω μια μικρή επίδραση σε μικροενοχλήσεις);
12. Είστε σύμφωνος με τη χρήση ελαφρά αλγογόνων ερεθισμάτων (θερμικών, ηλεκτρικών ή ερεθισμάτων πίεσης) με σκοπό την καταμέτρηση της αντίδρασης πόνου στον οργανισμό σας;
13. Αν είστε γυναίκα:
 - (α) Έχετε σταθερό εμμηνορροϊκό κύκλο;

(β) Είχατε κάποιες επιπλοκές όσον αφορά τον εμμηνορροϊκό σας κύκλο;

(γ) Γνωρίζετε πότε θα βρίσκεστε στην παραγωγική φάση του κύκλου σας; (4-10 μέρες μετά την έναρξη της έμμηνου ρύσης)