

ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Η φαρμακογονιδιωματική στο φαινόμενο placebo

Μαρία Θεριανού, Γεωργία Κατσιδήμα, Γεώργιος Π. Πατρινός*

Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πάτρα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το φαινόμενο placebo στην κλινική πράξη περιγράφει τις δυσμενείς παρενέργειες που δύναται να εμφανίσει ο ασθενής, λαμβάνοντας μια ανενεργή θεραπεία. Πιο συγκεκριμένα, παρότι ο όρος βρίσκεται και μία ευρύτερη χρήση, περιγράφοντας οποιοδήποτε αβλαβές ερέθισμα, το οποίο ενδέχεται να προκαλέσει επιβλαβή απόκριση, εντούτοις συνδέει το ψυχολογικό προφίλ και το περιβάλλον του ασθενούς με την απόκρισή του σε μία θεραπεία. Με τον τρόπο αυτό υπογραμμίζεται και η επίδραση της επαγωγικής ταύτισης (conditioning) στην απόκριση σε ένα φαρμακευτικό σχήμα. Στις μέρες μας γίνονται προσπάθειες συσχέτισης της απόκρισης placebo με τη φαρμακογονιδιωματική, μέσω αντίστοιχων μελετών. Τα υπάρχοντα δεδομένα αναδεικνύουν γονίδια σχετιζόμενα με νευροδιαβιβαστικά μονοπάτια όπως το COMT, που είναι υπεύθυνο για τον ενζυμικό μεταβολισμό των κατεχολαμινών. Παράλληλα γίνεται λόγος για δράση

μέσω του ΚΝΣ, με την ενεργοποίηση της χοληκυστοκινίνης (CCK) των προ-αλγαισθητικών μονοπατιών του PAG, καθώς και την ενεργοποίηση νευροδιαβιβαστικών ενδογενών μ-οπιοειδών μονοπατιών, για αύξηση ή μείωση του πόνου αντίστοιχα. Τέλος επισημαίνεται και η σχέση μεταξύ της υπερδραστηριότητας του άξονα HPA και της υπεραλγησίας. Ωστόσο, η πραγματοποίηση μεγάλων κλινικών μελετών, που να στοχεύουν στην περαιτέρω ανάλυση των προαναφερθέντων, βρίσκει αντίθετη μία σημαντική μερίδα της επιστημονικής κοινότητας. Με πρώτο μέλημα την ευημερία των ασθενών, θεωρείται αναγκαίος ο αυστηρός προσδιορισμός κατευθυντηρίων γραμμών, ώστε οι εν λόγω μελέτες να παραμένουν εντός ηθικών πλαισίων. Καταληκτικά, αναγνωρίζοντας την επιρροή του φαινομένου placebo στις κλινικές μελέτες, προτείνεται περαιτέρω ενασχόληση για τον καλύτερο συσχετισμό του με την φαρμακογονιδιωματική.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Φαρμακογονιδιωματική, φαινόμενο placebo, COMT, ενεργοποίηση χοληκυστοκινινών (CCK), ηθικό πλαίσιο, κλινικές μελέτες

* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας

Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστημιούπολη, Ρίο, 265 04, Πάτρα.
Τηλεφωνο: 2610-962339, Email: gpatrinos@upatras.gr

Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια η επιστημονική κοινότητα απασχολείται με τα φαινόμενα placebo και nocebo, καθώς και την μεταξύ τους σχέση. Οι έννοιες σαφώς συνδέονται μεταξύ τους αφού και οι δύο σχετίζονται με την αδρανή φαρμακευτική θεραπεία, καθιστώντας έτσι την σαφή διάκριση δυσκολότερη. Παραταύτα, είναι γενικά αντιληπτό ότι ο όρος placebo αναφέρεται σε θετικά για τον ασθενή αποτελέσματα, ενώ ο όρος nocebo σε δυσμενή. Οι δύο έννοιες αλληλεπικαλύπτονται μέχρι το πρώτο επίσημο ορισμό του φαινομένου nocebo [1, 10]. Έτσι το 1961 οι ανεπιθύμητες ενέργειες από μια ανενεργή θεραπεία, ορίζονται για πρώτη φορά ως φαινόμενο nocebo από την λατινική ρίζα nocere που μεταφράζεται κατά λέξη στην ελληνική ως: πρόκειται να βλάψω. Στη σύγχρονη καθημερινότητα η χρήση του όρου διευρύνεται, ξεπερνώντας τα αυστηρώς ιατρικά όρια. Χρησιμοποιείται με σκοπό να εκφράσει τις δυσμενείς επιδράσεις έπειτα από έκθεση σε καλοήθεις νέες τεχνολογίες, περιβαλλοντικούς παράγοντες αλλά και οποιοδήποτε ερέθισμα το οποίο εκλαμβάνεται από το άτομο ως επιβλαβές, φέρνοντας έτσι στο προσκήνιο ποικίλα ανορθόδοξα παραδείγματα.

Από τις παλαιότερες αναφορές στα placebo είναι οι προερχόμενοι από βουντού θάνατοι [8]. Χαρακτηριστική είναι η δράση των σαμάνων, στους Αβοριγίνες της Αυστραλίας, που καταριόντουσαν κάποιο μέλος της φυλής στοχεύοντας το με ένα κόκκαλο, με αποτέλεσμα τον θάνατό του εντός λίγων ημερών. Πιο πρόσφατο ανάλογο αποτελεί το σύνδρομο του Wi-Fi, ένα φαινόμενο τρομερών διαστάσεων αν εξεταστεί το πλήθος των ατόμων που επισκέφτηκαν νοσοκομεία με πονοκέφαλο και ζαλάδα εξαιτίας των πεδίων Wi-Fi ή και των κινητών τηλεφώνων [18]. Ακόμα και η δημοφιλής τάση των διαιτών χωρίς γλουτένη ανήκει στα φαινόμενα placebo [19]. Με την εμφάνισή τους, το ποσοστό των ασθενών που "παρατηρούσαν" ευαισθησία στην γλουτένη αυξήθηκε δραματικά, έπειτα από κατανάλωση παρασκευασμάτων άνευ γλουτένης (gluten free). Όλα τα παραπάνω όμως χωριούν σε σύγκριση με την σχέση ψυχολογίας των ασθενών-έκβασης χειρουργείου, καθώς έχει παρατηρηθεί ότι ασθενείς που πρόκειται να χειρουργηθούν και είναι πεπεισμένοι ότι δεν θα μπορέσουν να ανταπεξέλθουν στην διαδικασία, όντως καταλήγουν [10, 17].

Ψυχολογικοί μηχανισμοί

Οι προσδοκίες για τα επερχόμενα αποτελέσματα έχουν καθοριστικό ρόλο στην πορεία οποιασδήποτε θεραπείας, όχι μόνο στις χειρουργικές επεμβάσεις, ενώ εξαρτώνται τόσο από τον ίδιο τον ασθενή όσο και από το

ψυχοκοινωνικό του περιβάλλον. Ατομικά χαρακτηριστικά όπως η έλλειψη αισιοδοξίας ή οι αγχώδεις και καταθλιπτικές διαταραχές σε συνδυασμό με εξωτερικούς παράγοντες, όπως η λειτουργικότητα των διαπροσωπικών σχέσεων και οι παρεχόμενες εκ των θεραπόντων οδηγίες δύνανται να δημιουργήσουν αρνητικές προσδοκίες [1, 5, 9]. Πιο συγκεκριμένα, πεπεισμένος ότι η θεραπεία είναι επώδυνη και πιθανώς αναποτελεσματική, ο ασθενής εμφανίζει αυξητικές τάσεις στο πόνο, παρατήρηση που καταγράφηκε στο φαινόμενο placebo ως υπεραλγησία [2, 16]. Παράλληλα, παρατηρείται ότι η φαρμακευτική αγωγή που παρέχεται (αδρανής ή μη) ενοχοποιείται. Αυτό γίνεται διακριτό στις μελέτες μέσα από μία πληθώρα συμπτωμάτων και σημείων. Ειδικότερα, ασθενείς που πάσχουν από πλήθος νόσων και κατ'επέκταση λαμβάνουν πολλές διαφορετικές αγωγές τείνουν να προσάπτουν στο προς εξέταση φαρμακευτικό σχήμα παρενέργειες, που δεν είναι παρά συμπτώματα κάποιας μη εξεταζόμενης τη δεδομένη στιγμή νόσου [12].

Ταυτοχρόνως, καταλυτική επίδραση στην επίπτωση νέων θεραπευτικών αγωγών, δραστικών ή μη, εμφανίζουν τα μαθησιακά ερεθίσματα· αυτά συνδέονται άρρηκτα με το φαινόμενο placebo. Η αιτιώδης σχέση εντοπίζεται πιθανότατα στην επαγωγική ταύτιση (conditioning) που είναι αποτέλεσμα παρελθουσών, μη αποτελεσματικών ή επώδυνων θεραπειών. Κάθε χαρακτηριστικό, ακόμη και αμελητέο, δύναται να αποτελέσει ερέθισμα [2, 9], με παραδείγματα το χρώμα ή το σχήμα ενός χαπιού, το περιβάλλον της θεραπείας ή το σύνολο των μελετών στις οποίες έχει συμμετάσχει ο ασθενής. Για παράδειγμα, φαίνεται ότι τα μπλε και πράσινα χάπια σχετίζονται με ηρεμιστικές ιδιότητες ενώ πορτοκαλί, κόκκινα και κίτρινα έχουν ερεθιστική επίπτωση. Χαρακτηριστικό αποτέλεσμα αυτού αποτελεί το γεγονός ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν μπλε placebo αναφέρουν συχνότερα την υπνηλία ως παρενέργεια συγκριτικά με ασθενείς των ροζ placebo [10]. Εύλογα λοιπόν συνάγεται ότι ένα εκτεταμένης διάρκειας αρνητικό ή θετικό ερέθισμα επιφέρει ψευδείς αποκρίσεις, και συνεπώς ότι η σχέση μεταξύ πλήθους δυσμενών για το υπό εξέταση υποκείμενο μαθησιακών ερεθισμάτων και επακόλουθων φαινομένων placebo είναι αιτιώδης [9, 10].

Νευρολογικοί μηχανισμοί

Οι συσχετίσεις αυτές κατέστησαν το φαινόμενο placebo πολλά υποσχόμενο πεδίο έρευνας στον τομέα της νευροβιολογίας, ενώ η πρόοδος στον τομέα της γονιδιωματικής επέτρεψε την μελέτη της σχέσης φαρμακογενετικής και αποτελεσματικής ή μη θεραπείας [7, 11].

Μάλιστα, μια ερευνητική ομάδα στο Harvard Medical School ασχολήθηκε με την γενετική βάση του φαινομένου placebo και τις ατομικές διαφοροποιήσεις στην ένταση αυτού ανά ασθενή. Βρέθηκε ότι πολλά γονίδια σχετιζόμενα με το φαινόμενο placebo μετέχουν σε νευροδιαβιβαστικά μονοπάτια, όπως το γονίδιο COMT (catechol-O-methyltransferase) που κωδικοποιεί ένα ένζυμο που μεταβολίζει κατεχολαμίνες (ορμόνες όπως η ντοπαμίνη και η επινεφρίνη). Πολυμορφισμοί αυτού του γονιδίου προάγουν το φαινόμενο placebo σύμφωνα με κλινικές μελέτες [7, 11]. Την ίδια στιγμή μία άλλη ερευνητική ομάδα, βρήκε ότι το ίδιο γονίδιο φαίνεται να εμπλέκεται και στις αποκρίσεις placebo [7].

Σε άλλες κλινικές μελέτες παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με νόσους του ΚΝΣ (κεντρικού νευρικού συστήματος) εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά περιστατικών placebo συγκριτικά με ασθενείς με νόσους του ΠΝΣ (περιφερειακού νευρικού συστήματος) [3, 9]. Προτάθηκε λοιπόν ότι τα φαινόμενα placebo επισυμβαίνουν μέσω του ΚΝΣ, προκαλούμενα από την εκάστοτε παθολογία και τα συμπτώματα της υποκείμενης ασθένειας. Είναι άλλωστε γνωστό στην ιατρική κοινότητα ότι το προκαταβολικό άγχος για επικείμενο πόνο, που μπορεί να ενισχυθεί ή να προκληθεί από τις ιατρικές οδηγίες και συμβουλές, κατά κανόνα επιφέρει την ενεργοποίηση της χοληκυστοκινίνης (CCK/cholecystokinin), που επιτείνει την μετάδοση του αισθήματος του πόνου και οδηγεί στην υπεραλγησία [3, 4, 10]. Διαφαίνεται λοιπόν ότι η ενεργοποίηση προ-αλγαισθητικών μονοπατιών του PAG (φαϊά ουσία) από την CCK σχετίζεται άμεσα με την βίωση αυτού του είδους πόνου [3, 9, 16]. Υπό συγκεκριμένες αγγχογόνες συνθήκες, η υπεραλγησία προκαλείται από την προ-αλγαισθητική δράση της χοληκυστοκινίνης στο PAG, και πιθανώς επιτείνεται από την ενεργοποίηση, από την CCK, καθοδικών μονοπατιών από τις προμετωπιαίες περιοχές προς το PAG.

Στον αντίποδα της λειτουργίας των CCK μονοπατιών βρίσκονται τα οπιοδιεγερτικά συστήματα, τα οποία ενεργοποιούνται από τις προσδοκίες του ασθενή για ελάττωση του πόνου. Οι προφορικές διαβεβαιώσεις ή ενδείξεις θετικού αναλγητικού αποτελέσματος ενεργοποιούν την νευροδιαβίβαση ενδογενών μ-οπιουιδών, ενώ οι ενδείξεις για αρνητικό αποτέλεσμα- αύξηση του αισθανόμενου πόνου- ενεργοποιούν τους υποδοχείς CCK/A και/ή CCK/B [10, 16]. Ταυτοχρόνως σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν τα μονοπάτια των κορτικοειδών. Μελέτη βασισμένη στις συγκεντρώσεις της κορτιζόλης και της αδρενοκορτικοτροπικής ορμόνης στο αίμα των ασθενών έφερε στο φως την σχέση μεταξύ υπερδραστηριότητας του άξονα HPA (άξονας υποθαλάμου-υ-

πόφουσης-επινεφριδίων) και υπεραλγησίας placebo. Το σύμπτωμα μπορεί να εμφανίσει ύφεση ένεκα προφορικών υποδείξεων [9]. Αξίζει τέλος να σημειωθεί ότι τα φαινόμενα placebo σχετίζονται με ντοπαμινεργική ενεργότητα ενώ τα placebo φαίνεται να σχετίζονται με την καταστολή της ντοπαμίνης, γεγονός που σε συνδυασμό με τους προαναφερθέντες μηχανισμούς διανοίγει προοπτικές για περαιτέρω μελέτη [10].

Ηθικά διλήμματα

Σημαντική μερίδα της επιστημονικής κοινότητας εκφράζει ηχηρά τη διαφωνία της για περαιτέρω έρευνα επί των αποκρίσεων placebo, κάνοντας λόγο για ανηθικότητα, <<εξαπάτηση>> των συμμετεχόντων και παραβίαση των θεμελιωδών αρχών της θεραπευτικής καθώς η ενασχόληση με το εν λόγω φαινόμενο είναι άρρηκτα συνδεδεμένη όχι μόνο με την έλλειψη ωφελειών για τον ασθενή αλλά και με την προκλητή δυσμενή τροπή της κλινικής του εικόνας [6, 9, 13, 15]. Λόγω των παραπάνω διχογνωμιών τόσο η APA (American Psychological Association) όσο και η APS (American Pain Society) ασχολήθηκαν διεξοδικά με τις συνθήκες υπό τις οποίες επιτρέπεται η ελλιπής ενημέρωση των ασθενών για την κλινική δοκιμή στην οποία μετέχουν και πότε κρίνεται ορθή η χρήση ομάδων placebo σε κλινικές μελέτες. Η APA συναινεί με την <<εξαπάτηση>> των ασθενών (εσκεμμένη απόκρυψη πληροφοριών) όταν η έρευνα θα έχει σημαντικό κοινωνικό και επιστημονικό αντίκτυπο μη επιτεύξιμο με οποιαδήποτε άλλη ισοδύναμη και ταυτοχρόνως διαφανή προσέγγιση. Παράλληλα απαραίτητες θεωρούνται η επαρκής πληροφόρηση των ασθενών επί δεδομένων που δύνανται να επηρεάσουν την επιθυμία τους για συμμετοχή στην έρευνα και η πλήρης ενημέρωσή τους - σε ύστερο βέβαια χρόνο, μετά τη λήξη του πειράματος [6, 9, 15].

Επιδράσεις στην κλινική μελέτη

Η παρατήρηση και χρήση δεδομένων από πολυάριθμα ερευνητικά πεδία καθιστά κατανοητή την επίδραση φαινομένων placebo-placebo στην ακρίβεια και αξιοπιστία των κλινικών μελετών, ανεξάρτητα από των χαρακτήρα αυτών. Το φαινόμενο placebo επηρεάζει αρνητικά τα αποτελέσματα των φαρμακευτικών αγωγών, υποβαθμίζοντας την ασφάλεια των αγωγών και κατά συνέπεια επιδρά επί της κλινικής πρακτικής. Για το λόγο αυτό ο περιορισμός του φαινομένου μέσω ενός πολυδιάστατου σχεδιασμού αποτελεί μείζον μέλημα των επιστημών υγείας. Η προταρχική προσέγγιση βασίζεται στον ανθρώπινο παράγοντα και πιο συγκεκριμένα στη βελτίωση επικοινωνίας μεταξύ θε-

ραπόντων και ασθενή. Μία τέτοια σχέση οφείλει να εδραιώνεται στην εμπιστοσύνη, την ειλικρίνεια και την ευγένεια με στόχο τη σωστότερη πληροφόρηση και τη βέλτιστη συνεννόηση [9, 10, 13]. Μία τέτοια λειτουργική γέφυρα επικοινωνίας μπορεί να περιορίσει το φαινόμενο placebo καθώς ο ασθενής προσηλώνεται στα θετικά πρότυπα- παραδείγματα χάριν, το ποσοστό των ασθενών που δεν εμφάνισαν συγκεκριμένο σύμπτωμα. Κατ' επέκταση ο ασθενής τείνει να θεωρεί τις αναφορές σε συγκεκριμένες παρενέργειες ως απλές πιθανότητες ή παράθεση πληροφοριών, μειώνοντας την ένταση και συχνότητα των αποκρίσεων placebo. Η εξουσιοδοτημένη απόκρυψη πληροφοριών, δηλαδή όταν ο συμμετέχων δίνει την άδεια στον θεράποντα να μην τον πληροφορήσει για συγκεκριμένες παρενέργειες που προφανώς δεν είναι απειλητικές για την ζωή του, αλλά και η ενημέρωση για την αιτιολογία και τις συνέπειες του φαινομένου placebo στην κλινική πρακτική, μπορούν να περιορίσουν την επίδραση placebo [6, 8, 9].

Παράλληλα αναμένονται περαιτέρω μελέτες για την πλήρη κατανόηση της δράσης του φαινομένου placebo, τόσο στο ψυχολογικό όσο και στο νευροβιολο-

γικό επίπεδο, καθώς και της σχέσης placebo και φύλου. Η φυλοεξαρτώμενη διαφορά ήδη έχει παρατηρηθεί, και αφορά τη συχνότερη και εντονότερη εμφάνιση φαινομένων υπεραλγησίας- placebo σε γυναίκες, λόγω των υψηλότερων επιπέδων άγχους [2, 10]. Τέλος, χαρακτηριστικά του ασθενή όπως ο νευρωτισμός (neuroticism), η απαισιοδοξία και ο τύπος προσωπικότητας A (επιθετική/ ανταγωνιστική/ εχθρική προσωπικότητα) κατά την κλίμακα διαβάθμισης Bortner μάλλον συνιστούν αρνητική προδιάθεση, με αποτέλεσμα την εμφάνιση φαινομένων placebo [1, 4, 5].

Σκέψεις για το μέλλον

Οι κλινικές και πειραματικές μελέτες, τόσο για τα φαινόμενα placebo αυτά καθαυτά, όσο και για την συσχέτιση στοιχείων του γονιδιώματος με την απόκριση σε αδρανείς μορφές θεραπείας, βρίσκονται ακόμη σε πρώιμο στάδιο [6, 17]. Τα υπάρχοντα δεδομένα παρέχουν στην επιστημονική κοινότητα πληθώρα εναυσμάτων για σκέψη και περαιτέρω ενασχόληση· ενασχόληση που αναμένεται να εστιάσει τόσο στην ωφέλεια του ασθενούς όσο και στην καλύτερη κατανόηση της συσχέτισης της φαρμακογονιδιωματικής με το φαινόμενο placebo. ●

ABSTRACT

Pharmacogenomics of Nocebo

Maria Therianou, Georgia Katsidima, George P. Patrinos

University of Patras School of Health Sciences, Department of Pharmacy, Patras, Greece

The nocebo effect in clinical practice describes the adverse reactions of a patient to a biologically inactive procedure. More specifically, although the term finds a wider use, describing any harmless stimulus that may cause a harmful response, in its essence, it links the patient's psychological profile and environment to his response some medical procedure. In this way, the effect of prior unconscious conditioning on the response to a drug treatment is also emphasized. Nowadays, efforts are made to correlate nocebo-response with pharmacogenomic therapy, through respective studies. The available data highlight genes associated with neurotransmitter pathways such as COMT, which are responsible for the enzymatic metabolism of catecholamines. At the same time, impli-

cation of the CNS is implied, through the activation of the cholecystokinin (CCK); of the pre-algae-sensitive pathways of PAG; and by activating neurotransmitter endogenous μ -opioid pathways, to increase or decrease pain. Finally, the relationship between hyperactivity of the HPA axis and hyperalgesia is underlined. However, conducting large-scale clinical trials to further analyze above the scientific community divides. Since the first concern is the patient well-being, it is considered necessary to define strict guidelines, so that these studies remain within ethical limits. Summing up, the influence of the nocebo phenomenon in clinical trials, further research suggests to better determine the nocebo effect on pharmacogenomics.

KEY WORDS: Pharmacogenomics, nocebo phenomenon, COMT, activation of cholecystokinin (CCK), ethical framework, clinical trials

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chamsi Pasha M, AliAlbar M. Minimizing nocebo effect: Pragmatic approach, *Avicenna Journal of Medicine* 2017; 150.140.159.203
2. Häuser W, Hansen E. Nocebo Phenomena in Medicine| *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(26):459–65
3. Zis P, Mitsikostas D. Nocebo Responses in Brain Diseases: A Systematic Review of the Current Literature, Luana Colloca(ed), *International Review of Neurobiology* (139): 443-462
4. Pozgain I, Pozgain Z. PLACEBO AND NOCEBO EFFECT: A MINI-REVIEW, *Psychiatria Danubina*, 2014; 26(2):100-107
5. Crijns T, Teunis T. Psychologic Factors Do Not Affect Placebo Responses After Upper Extremity Injections: A Randomized Trial, *Clin Orthop Relat Res* 2018; 476:2219-2228
6. Webster R, Weinman J. Ethical issues surrounding the study of nocebo effects: Recommendations for deceptive research, *British Journal of Health Psychology*, 2018; 23:775–781
7. Hall K, Loscalzo J. Genetics and the placebo effect: the placebome, *Trends Mol Med*. 2015; 21(5):285-94.
8. Benson H. The Nocebo Effect: History and Physiology, *PREVENTIVE MEDICINE*, 1997; 26:612–615
9. Pouillon L, Socha M, Demore B, et al. The nocebo effect: a clinical challenge in the era of biosimilars, *Expert Review of Clinical Immunology*, 2018; 14:739-749
10. Planes S, Villier C. The nocebo effect of drugs, *Pharma Res Per*, 2016; 4(2): e00208
11. Frisaldi E, Shaibani A. Placebo responders and nonresponders: what's new, *Pain management* 2018;8(6):405-408
12. Data-Franco J, Berk M. The nocebo effect: A clinicians guide, *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 2012; 47(7):617 –623
13. Evers A, Colloca L, Blease C, et al. Implications of Placebo and Nocebo Effects for Clinical Practice: Expert Consensus, *Psychother Psychosom*, 2018; 87 (4): 204-210
14. Colloca L, Grillon C. Understanding Placebo and Nocebo Responses for Pain Management, *Curr Pain Headache Rep*, 2014; 18:419-426
15. Webster R, Weinman J. Ethical issues surrounding the study of nocebo effects: Recommendations for deceptive research, *British Journal of Health Psychology*, 2018; 23: 775–781
16. Colloca L, Miller F. The nocebo effect and its relevance for clinical practice, *Psychosom Med*, 2011; 73 (7): 598-603
17. Haga S, Warner L, O'Daniel J. The Potential of a Placebo/Nocebo Effect in Pharmacogenetics, *Public Health Genomics* 2009; 12:158–162
18. Bräscher A, Raymaekers K. Are Media Reports Able to Cause Somatic Symptoms Attributed to WiFi Radiation? An Experimental Test of the Negative Expectation Hypothesis, *Environ Res*, 2017; 156:265-271
19. Biesiekierski J, Newnham E, Irving P et al, Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial, *Am. J Gastroenterol*. 2011; 106:508–514