

2017

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

MAGISTRSKO DELO

MAGISTRSKO DELO

**NEVROBIOLOŠKI MEHANIZMI PLACEBO
UČINKA IN NJEGOV POMEN V KLINIČNI PRAKSI**

LUČKA VAVPOTIČ

LUČKA VAVPOTIČ

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Magistrsko delo

**Nevrobiološki mehanizmi placebo učinka in njegov pomen v
klinični praksi**

(Neurobiological mechanisms of placebo effect and its role in clinical practice)

Ime in priimek: Lučka Vavpotič

Študijski program: Biopsihologija, 2. stopnja

Mentor: doc. dr. Simona Kralj Fišer

Somentor: doc. dr. Ana Arzenšek

Koper, september 2017

Ključna dokumentacijska informacija

Ime in PRIIMEK: Lučka VAVPOTIČ

Naslov magistrskega dela: Nevrobiološki mehanizmi placebo učinka in njegov pomen v klinični praksi

Kraj: Koper

Leto: 2017

Število listov: 74

Število slik: 2

Število tabel: 5

Število referenc: 117

Mentor: doc. dr. Simona Kralj Fišer

Somentor: doc. dr. Ana Arzenšek

UDK: 615.039(043.2)

Ključne besede: placebo učinek, nevrobiološki mehanizmi, psihološki modeli, klinična praksa, klinično preizkušanje

Izvleček: Placebo je substanca ali poseg brez specifične učinkovitosti, ki lahko pri posamezniku izzove izboljšanje stanja, t.i. placebo učinek. Učinke po prejemu placeba opazujemo v dveh širših kontekstih, in sicer kot placebo administracijo v kontrolnih skupinah pri kliničnih preizkusih in pri raziskavah, usmerjenih specifično na placebo učinek. Raziskave učinka placeba kažejo, da ta lahko deluje preko več mehanizmov, ki vključujejo odgovor na pričakovanja, klasično pogojevanje, učenje, zmanjševanje tesnobe, nagrajevalni sistem, psihosocialni kontekst in posledično sproščanje raznolikih endogenih mediatorjev, kot so opiodi, dopamin, serotonin in holecistokinin. Uporaba placebo intervencij je sporna, saj ob tem pacient ni deležen aktivnega zdravljenja. Po drugi strani je izkoristek placebo učinka ob aktivnem zdravljenju popolnoma legitimen, saj so mnogi avtorji mnenja, da je globalni efekt določenega zdravila sestavljen iz farmakodinamičnega učinkovanja in psihološkega efekta. Poleg združitve placebo učinka in aktivnega zdravljenja se odpira možnost uporabe Pavlovega pogojevanja tudi v praksi, kjer bi aktivno zdravilo čez čas zamenjali s placebom. V delu je razjasnjena problematika pojmovanja placeba, področja njegove uporabe in etični vidiki. V nadaljevanju so obravnavani psihološki modeli ter nevrološki in genetski temelji placebo učinka pri različnih stanjih. Na podlagi ugotovitev so predlagane smernice uporabe placebo učinka za optimizacijo zdravljenja. Pregled raziskav nakazuje, da placebo učinek lahko opredelimo kot psihobiološki odziv organizma na administracijo inertne substance.

Key words documentation

Name and SURNAME: Lučka VAVPOTIČ

Title of the master thesis: Neurobiological mechanisms of placebo effect and its role in clinical practice

Place: Koper

Year: 2017

Number of pages: 74

Number of figures: 2

Number of tables: 5

Number of references: 117

Mentor: Assist. Prof. Simona Kralj Fišer, PhD

Co-Mentor: Assist. Prof. Ana Arzenšek, PhD

UDK: 615.039(043.2)

Keywords: placebo effect, neurobiological mechanisms, psychological models, clinical practice, clinical trials

Abstract: Placebo is a substance or procedure, with no specific action, which can induce condition improvement in individual – placebo effect. Placebo effect can be considered in two broad contexts; as placebo control groups in clinical trials, or in placebo specific studies. Trials including placebo effect show several mechanisms of action that include response to expectations, classical conditioning, learning, anxiety reduction, reward system and psychosocial context, which can consequently result in a release of various endogenous mediators such as opioids, dopamine, serotonin and cholecystokinin. The use of placebo intervention can be viewed as controversial, as patient is not receiving active treatment. Harnessing placebo effect during active treatment is completely legitimate, as many authors believe that the global effect of particular drug is composed of pharmacodynamic effect and psychological effect of administration itself. Besides combining the active therapy and placebo effect, there is also possibility of using conditioning, where the active drug is later replaced with placebo. This thesis explains the problem of placebo conceptualization, its use in practice and trials, and its ethical aspects. It also discusses psychological models, as well as neurological mechanisms and genetic basis of placebo effect through different conditions. Based on these findings, guidelines for optimization of treatment using placebo effect are proposed. An overview of reasearch paper suggests that the placebo effect can be defined as the psychobiological response of the organism to administration of an inactive drug.

KAZALO VSEBINE

1	UVOD.....	1
2	DEFINICIJA.....	3
2.1	RAZVOJ POJMA PLACEBO.....	3
2.2	RAZLIČNE DEFINICIJE PLACEBO UČINKA.....	3
2.3	NOCEBO.....	8
3	KONTEKSTI PLACEBA.....	10
4	PODROČJA IN MOČ DELOVANJA PLACEBO UČINKA.....	15
5	METODE VREDNOTENJA PLACEBO UČINKA.....	19
6	PSIHOLOŠKI MODELI PLACEBO UČINKA.....	21
6.1	KLASIČNO POGOJEVANJE.....	21
6.2	PRIČAKOVANJE IZBOLJŠANJA.....	23
6.3	PSIHOSOCIALNI KONTEKST IN SOCIALNO UČENJE.....	27
6.4	SISTEM NAGRAJEVANJA.....	29
6.5	OSEBNOST.....	29
6.6	VPLIV TERAPEVTA.....	30
6.7	ODNOS MED TERAPEVTOM IN KLIENTOM.....	31
6.8	OKOLJE.....	31
7	NEVROLOŠKI TEMELJI PLACEBA UČINKA.....	32
7.1	MEHANIZMI DELOVANJA.....	33
7.1.1	Opioidni, kanabionoidni in holecistokininski mehanizmi.....	35
7.1.2	Dopaminski mehanizmi.....	37
7.1.3	Vloga serotonina.....	39
7.1.4	Imunski in endokrini mehanizmi.....	40
7.1.5	Stresni odziv.....	40
7.2	ODZIVI NA PLACEBO PRI POSAMEZNIH MOTNJAH.....	40
7.2.1	Placebo in antidepresivi.....	40
7.2.2	Multipla skleroza.....	42
7.2.3	Demenca.....	42
7.2.4	Učinek pri placebo operaciji.....	42
7.3	RAZISKAVE NA ZDRAVIH POSAMEZNIKIH.....	43
7.3.1	Placebo in fizična zmogljivost.....	43
7.3.2	Placebo in umska zmogljivost.....	43
7.3.3	Placebo in vsakdanja poživila.....	44
7.4	GENETSKI VPLIVI.....	44
8	EVOLUCIJSKI POGLED NA PLACEBO UČINEK.....	46
9	IMPLIKACIJE PLACEBO UČINKA V PRAKSI.....	48
9.1	ZASNOVE KLINIČNIH PREIZKUSOV.....	48

9.2	OCENJEVANJE DEJANSKEGA PLACEBO UČINKA	49
9.3	UPORABA TERMINA PLACEBO	49
9.4	OPTIMIZACIJA ZDRAVLJENJA	49
9.5	STIČNE TOČKE ALTERNATIVNE MEDICINE IN PLACEBA	53
10	ETIČNI POMISLEKI.....	54
11	INTERPRETACIJA IN SKLEPI	56
12	LITERATURA IN VIRI.....	58

KAZALO PREGLEDNIC

Tabela 4.1. Različne rabe termina »placebo«.....	10
Tabela 4.2. Pet kliničnih scenarijev in pogledov ponudnikov, pacientov in znanstvenikov na placebo intervencije	11
Tabela 4.3. Klasifikacija vedenjskih vzrokov PU po Tinbergenu	14
Tabela 7.1.1. Osnovni nevrobiološki mehanizmi PU, ki se sprožijo po administraciji placeba, pri različnih stanjih.....	34
Tabela 9.3.1. Termini, ki opisujejo placebo odziv iz različnih vidikov in so predlagani kot zamenjava termina placebo učinek.....	49

KAZALO SLIK IN GRAFIKONOV

Slika 2.1. Aditivni model učinkov zdravljenja.....	5
Slika 6.2.1. Variante zasnove protokola za ocenjevanje PU	26

SEZNAM KRATIC

PU	placebo učinek
CCK	holecistokinin
HPA	hipotalamus, hipofiza in nadledvična žleza
fMRI	funkcionalno magnetno resonančno slikanje
PET	pozitronska emisijska tomografija
ACC	anteriorni cingulatni korteks
dIPFC	dorzolateralni prefrontalni korteks
PAG	perikvaduktalna sivina
CB ₁	kanabinoidni receptorji 1
VTA	ventralno tagmentalno področje
SSRI	selektivni zaviralci serotoninskega prevzema
IL-2	interlevkin-2
IFN-g	interferon-g
COMT	katehol-O-metil-transferaza
MAO-A	monoaminska oksidaza A
TPH2	triptofan hidroksilazo-2
DBH	dopaminske β-hidroksilaze
BDNF	nevrotrofični dejavnik možganskega izvora
OPMR1	μ-opioidnih receptorjev
5-HT	5-hidroksitriptamin

ZAHVALA

Iskreno se zahvaljujem svoji mentorici doc. dr. Simoni Kralj Fišer za njen čas, začetno vzpodbudo k ideji, pripravljenost in natančno obravnavo naloge.

Ravno tako se zahvaljujem somentorici doc. dr. Ani Arzenšek za pomoč, vzpodbudo in odzivnost.

Zahvala gre tudi očetu in starim staršev, ki so mi študij omogočili in zaupali v moje odločitve, ter moji mami za vso brezpogojno podporo.

1 UVOD

Vpliv kognitivnih procesov na telo je dobro poznan fenomen. Na procese v telesu lahko preko kognicije brez zunanjega uvajanja učinkovin vpliva tudi placebo učinek (PU). Interes za PU narašča predvsem zaradi vpogleda v samokontrolo delovanja bioloških mehanizmov in nakazuje na to, da ne poznamo mej endogene človeške zmogljivosti (Benedetti, Mayberg, Wager, Stohler, Zubieta, 2005).

Placebo je običajno definiran kot substanca ali poseg brez specifične učinkovitosti, ki pri posamezniku izzove izboljšanje stanja, ki se ga opredeli kot PU (Bresjanac, 2012). Vendar placebo ne predstavlja le inertnega zdravljenja. PU simbolizira tudi koristne učinke konteksta kliničnega zdravljenja, ki segajo od odnosa med pacientom in zdravnikom do posameznih pričakovanj, ki na izid zdravljenja vplivajo neodvisno od spontanega naravnega zdravljenja (Miller idr, 2009).

PU je predmet raziskovanja že več kot stoletje in veliko število študij je pokazalo presenetljivo spodbudne rezultate, vendar je verodostojnost starejših raziskav pogosto vprašljiva. Placebo je bolj izrazit pri spremembi stanj, na katere imajo vpliv kognitivni procesi, morda zaradi večjega števila raziskav na tem področju. Vpliv PU naj bi bil praktično zanemarljiv pri poškodbah, kot so recimo zlomi, vseeno pa naj bi določene kognitivne tehnike vplivale na celjenje ran (Holden-Lund, 1988).

Učinke po prejemu placeba opazujemo v dveh širših kontekstih, in sicer kot placebo administracijo v kontrolnih skupinah pri kliničnih preizkusih in pri raziskavah, usmerjenih specifično na placebo učinek. Največje število slednjih se nanaša na raziskovanje analgetičnega učinka po prejemu placeba.

Naraščajoče število raziskav učinka placeba preko zadnjih desetletij je pokazalo, da pri PU sodeluje več mehanizmov oziroma procesov. Odziv na placebo deluje preko raznolikih mehanizmov, ki lahko vključujejo odgovor na pričakovanja, klasično pogojevanje, učenje, zmanjševanje tesnobe, nagrajevalni sistem in posledično sproščanje raznolikih endogenih mediatorjev, kot so opiodi, dopamin, serotonin in holecistokinin (CCK) (Benedetti, 2009). PU omogoča vpogled v pomembne biološke mehanizme, ki so zanimivi za nadaljnje raziskovanje delovanja človeških možganov. Razumevanje PU bo izboljšalo tudi oblikovanje kliničnih preizkusov, predvsem pri intervencijah, kot so operacije, pri uvajanju psihoaktivnih zdravil in pri vedenjskih intervencijah (Oken, 2008).

PU lahko aktivirajo različna vedenja terapevtov, od pogleda, dotika, empatije do njihove samozavesti, nastopa in podobno (Miller idr., 2009). Ključen za aktivacijo pozitivnih učinkov placeba je občutek socialne podpore. Študije kažejo, da imajo zaupanje, sugestibilnost in prepričanje v uspešen izid zdravljenja biološki in kemični učinek v telesu.

Naše zaznavanje, misli in izkušnje pomembno vplivajo na nevrokemični sistem, ta pa nadalje na druge biokemične sisteme v telesu, vključno z imunskim in hormonalnim sistemom (Čanji in Logar, 2017).

Že od nekdaj so v uporabi t.i. sladkorne tabletko in vodne injekcije, dane pacientu brez informiranja o substanci. Tovrstno početje pa pogosto odpira etične dileme. Uporaba placeba v kliničnih preizkusih je etično sprejemljiva le, če je tveganje, v primeru, da pacient ne prejema zdravljenja, dovolj nizko. Največ predpisovanja inertnih substanc pa najdemo na področju psihiatrije pri osebah, diagnosticiranih z depresijo, shizofrenijo, bipolarno motnjo, demenco, obsesivno kompulzivno motnjo, anksiozno ali panično motnjo in pri odvisnosti, saj obstaja verjetnost, da bi hitro prišlo do zlorab zdravil. Placebo je bil uporabljen tudi v primerih, ko je bil zdravnik mnenja, da s pacientom v resnici ni nič narobe (Čanji in Logar, 2017).

Ključni izziv za prakso ni predpisovanje zdravil brez učinka, ampak vprašanje, kako tem z aktivno učinkovino dodamo placebo, ki ojača farmakološki učinek. Za klinično prakso je torej cilj optimizirati učinke placeba. Slednje je možno preko ustvarjanja pozitivnih pričakovanj pacienta, z ugodnim okoljem ter odnosom med pacientom in zdravnikom. Avtorji omenjajo tudi možnost s predhodnim pogojevanjem z administracijo aktivnega zdravila in nato zamenjavo z placebo (Benedetti, 2014a).

Prof. dr. Samo Kreft pravi: »Po mojem mnenju je korpus raziskav dovolj velik, da lahko rečemo, da je placebo učinek konsistenten, da se pojavlja pri različnih boleznih, ne samo pri psihičnih motnjah in bolečinah, ampak tudi pri čisto telesnih, kot je delovanje imunskega sistema...« (Čanji in Logar, 2017). Bistvo raziskovanja PU je interdisciplinarnost medicine, psihologije, sociologije in farmacije.

Pričujoča naloga bo temeljila na raziskovanju nevrobiološke podlage odziva na placebo in sestavnih komponent, ki povzročijo izboljšanje po prejemu placeba. Ključno vprašanje, ki se pri obravnavi placeba pojavi, je, ali gre le za subjektivno poročanje o izboljšanju ali se udeležujejo dejanske fiziološke spremembe.

2 DEFINICIJA

V tem poglavju bo obravnavan razvoj pojma placebo in njegovi začetki v randomiziranih kliničnih študijah. Primerjane bodo različne definicije in pogledi avtorjev na PU. Pojasnjen bo tudi nocebo pojav, učinek nasproten placebo.

2.1 RAZVOJ POJMA PLACEBO

Termin »placebo« izvira iz latinske besede »placebo«, ki pomeni »ugajal bom«. Do leta 1930 je bil placebo del redne medicinske prakse za nadomestitev inertnega zdravljenja za prava, vendar nevarna, zdravila ali za pomiritev bolnikov pri boleznih, za katere dejanska terapija še ni obstajala. Do spremembe glede uporabe in pojmovanja placeba je prišlo z iznajdbo klinične farmakologije in metodologijo dvojno-slepih randomiziranih placebo nadzorovanih preizkušanj, ko je pojem »placebo« v znanstveni literaturi začel opredeljevati neaktivno kontrolno skupino (Lent, 2011).

Prve randomizirane dvojno-slepe raziskave (kjer so udeleženci naključno razvrščeni v dve skupini – placebo in aktivno; niti udeleženci, niti izvajalci pa ne vedo, kateri skupini pripada posameznik), kontrolirane s placebom, so se pojavile po drugi svetovni vojni. Kmalu se je začel pojavljati trend nepričakovanega izboljšanja zdravja pri kontrolni skupini. Glavni prelom v zgodovini placeba se je zgodil z objavo članka dr. Henry Beecher-ja z naslovom »The powerful placebo« (prev. »Mogočni placebo«) leta 1955, kjer je avtor razpravljal o uporabi placeba v medicini. V prispevku so izsledki njegove metaanalize 15 raziskav različnih motenj. Ugotovil je, da je povprečno izboljšanje v kontrolni skupini, ki je prejela placebo, znašalo 35.2%. Članek je sicer požel kritike zaradi navajanja pristranskih raziskav, kjer kontrolna skupina brez zdravljenja ni bila uporabljena. Avtor torej ni upošteval drugih možnih dejavnikov izboljšanja, kot so spontana remisija, zunanji vplivi, drugi sočasni ukrepi itd. (Beecher, 1955). V tem obdobju so se raziskovalci pričeli ukvarjati z vprašanjem, ali ima placebo potencial izboljšanja bolezenskega stanja ljudi. Drugo prelomnico raziskovanja PU sta prinesla Hrobjartsson in Gotsche (2001) z metaanalizo 114 randomiziranih kliničnih študij, kjer sta, za razliko od Beecherja, primerjala placebo skupino in skupin brez zdravljenja. Vendar statistična analiza ni pokazala pomembnih kliničnih učinkov placeba.

2.2 RAZLIČNE DEFINICIJE PLACEBO UČINKA

Slovar slovenskega knjižnega jezika pod geslom placebo ponudi razlago: placébo - a m (ê) farm. zdravilo brez zdravilne snovi, ki je po videzu in okusu enako kot kako pravo zdravilo, navidezno zdravilo (SSKJ, 10.6.2017).

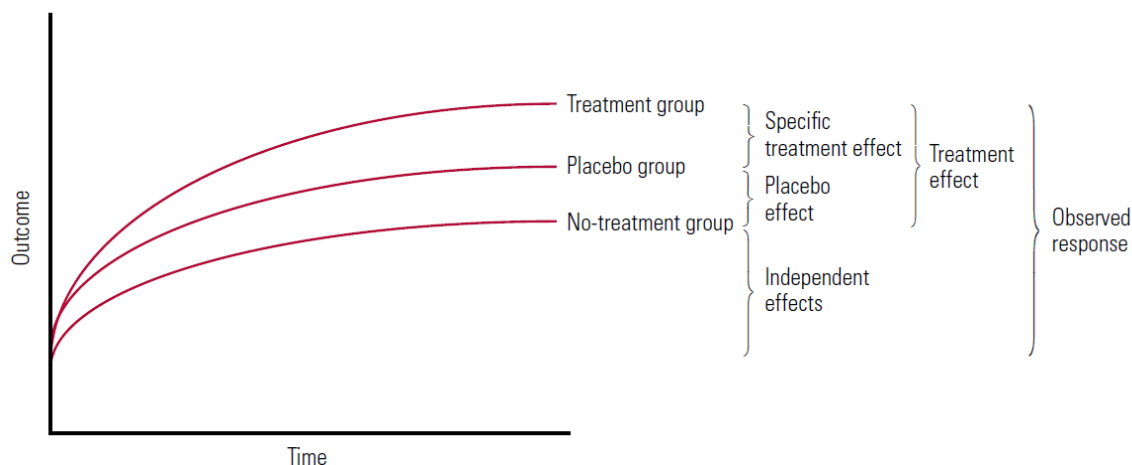
Po klasični definiciji je placebo kakršna koli terapija ali komponenta terapije, uporabljena za njegove nespecifične, psihološke ali psihofiziološke učinke ter za njegov domnevni specifični učinek, brez specifične aktivnosti za prisotno bolezensko stanje (Linde, Fassler, Meissner; po Shapiro in Morris, 1978). Ločimo tudi pristne placebe (zdravljenja brez aktivne, specifične komponente) in nepristne (tiste, ki vsebujejo druge komponente, ki niso placebo) (Linde idr., 2011).

Bresjanac (2012) opredeli placebo kot: »snov ali poseg, ki nima specifične učinkovitosti za dano bolezen, motnjo ali proces, a pri prejemniku izzove subjektivno ali objektivno izboljšanje stanja, ki mu pravimo učinek placeba«. Učinek placeba se je iz klinično farmakološkega raziskovanja razvil v biološki pojav, ki je sam po sebi vreden znanstvenega raziskovanja. Manj pozornosti pa se posveča razvoju enotne teorije in definicije placebo učinka. Pojem zdravilo predstavlja učinkovino, posredovano telesu z namenom sprožitve biološkega efekta. Deluje preko spreminjanja ene ali več biokemijskih poti, na primer z vezavo na receptor ali spremembo aktivnosti določenega encima. Definirati pojem placebo pa je bolj zapletena naloga. Običajno je definiran v farmakološkem izrazu kot inertna substanca brez farmakološke aktivnosti (Benedetti, 2014b).

Vendar placebo ni le inertno zdravljenje, prej administracija pod senzoričnimi in socialnimi dražljaji, ki sporočajo pacientu, da prejema njemu koristno terapijo ter predstavlja celoten ritual terapevtskega dejanja (Benedetti, 2014a). Kot klinični fenomen je placebo učinek splošno ime za koristne učinke, ki izhajajo iz konteksta kliničnega srečanja, vključno z rituali in odnosom, ki nastanejo ločeno od terapevtskega učinka farmakološke oziroma druge fiziološke medicinske intervencije (Miller idr., 2009). Učinek placeba je torej psihobiološki pojav, ki ga je mogoče pripisati različnim mehanizmom, vključno z mehanizmi pričakovanja in pogojevanja (Benedetti idr., 2005). Drugi termini, uporabljeni za opis PU, so tudi efekt pričakovanja, efekti konteksta in pomenski odziv (Lent, 2011).

Problematika opredelitve pojma placebo učinek izhaja predvsem iz različne uporabe in pomena, ki mu ga pripisujejo nevroznanstveniki in zdravniki. Zdravniško stroko na splošno zanimajo kakršni koli pozitivni efekti kontrolne skupine pacientov, ne glede na vzrok. Nevroznanstvenike pa le tista izboljšanja, ki izhajajo iz aktivnih miselnih procesov, kot so procesi učenja in posameznikovo pričakovanje izboljšanja. Klinične raziskave primerjajo prave terapije s placebo in testirajo, ali je terapija uspešnejša, brez vednosti, ali je bilo izboljšanje v kontrolni skupini prisotno zaradi spontane remisije ali psihobioloških faktorjev. Določena zdravila so ovržena, ker poskusi pokažejo, da ne delujejo bolje od placeba. Pri tem gre za dva različna faktorja - včasih so premalo učinkovita, včasih pa je učinek precejšen, hkrati pa je učinek placeba enako visok (Benedetti idr., 2005). Nevroznanost pa poskuša izolirati psihobiološke komponente od

spontanih nihanj simptomov, pacientovih pristranskih poročil in eksperimentatorjevih pristranskih meritev (Benedetti, 2014a).



Slika 2.1. Aditivni model učinkov zdravljenja (po McQueen, Cohen, st John-Smith, Rampes, 2013a).

Klinični učinek po mnenju nekaterih avtorjev predstavlja seštevek direktnega fizičnega učinka (mehanični ali kemični učinki zdravila, operacije in drugih intervencij), neodvisnih učinkov (spontana remisija, naravne variacije, regresija proti povprečju, učinki glede na čas, neopredeljene vzporedne intervencije, Hawthornov učinek in podobno) in placebo učinkov, kot prikazuje slika 2.1 (po McQueen idr., 2013a).

Termin »placebo učinek« se nanaša na spremembe v posamezniku, povzročene s placebo manipulacijo (Koshi in Short, 2007). Stewart-Williams in Podd (2004) označita placebo kot substanco oziroma proces, ki ne vsebuje moči za tvorjenje pričakovanega efekta ter povzroči psihološki ali fiziološki učinek v človeku in drugih živalih, ki se nanaša na sam prejem snovi oziroma postopek terapije. Placebo nima le terapevtskega učinka, sproži lahko tudi številne stranske učinke.

Če uvajanje placeba označimo kot določeno intervencijo, posledico te intervencije imenujemo placebo učinek. Ta je pod vplivom več nespecifičnih vidikov obravnavanja, ki določijo obseg učinka, kot so kretnje, besede, tablete, naprave, operacija in podobno, ki so posledica zdravnikovega zaupanja v zdravljenje, njegove empatije in poklicnega statusa (Lent, 2011).

O placebo se običajno govori kot o inertni substanci brez kakršnih koli specifičnih učinkov za dano bolezen, ki je v klinični praksi v uporabi le za zadovoljitev paciente želje po zdravljenju ter predstavlja lažno zdravljenje. V randomiziranih kontroliranih študijah pa placebo, kot kontrolni pogoj, predstavlja zlati standard medicine, ki temelji na dokazih (Miller idr., 2009).

Miller in sodelavci (2009) karakterizirajo placebo učinek kot obliko interpersonalnega zdravljenja, neodvisnega od spontanega naravnega zdravljenja. Spontano zdravljenje organizma je avtomatični odziv telesa na bolezen ali poškodbo, ki ga vodijo notranji mehanizmi boja proti infekciji ali celjenja ran. Prav tako naj bi bil neodvisen od tehnološkega zdravljenja, v katerega spadajo farmakološki pripravki ali fiziološki posegi, ki segajo vse od zeliščnih pripravkov do presaditve srca, ki jo spremljajo imunosupresivna zdravila. Spontano, farmakološko in interpersonalno zdravljenje vendarle pogosto delujejo skupaj. Na primer, operacija popravi lezijo, s tem nastane rana, ki se zdravi po naravni poti. Bolečino, ki spremlja operacijo, lajšajo analgetiki, njihova aktivnost pa je odvisna tudi od terapijskega konteksta in s tem povezanega pričakovanja. Prav tako imajo lahko vse tri omenjene oblike zdravljenja negativne dimenzije. Pri avtoimunskih boleznih lahko spontano zdravljenje povzroči patološko dogajanje, tehnološko zdravljenje lahko proizvede iatrogene bolezni in stranske učinke, interpersonalno pa nocebo efekt. Pojem interpersonalnega zdravljenja temelji na ideji, da kontekst kliničnega srečanja in odnos med zdravilcem in pacientom povzroči terapijsko korist. Pogoj je zavesten pacient, ki se zaveda dražljajev, ki prispevajo k izidu zdravljenja. Kako ključno je pacientovo zavedanje in pozornost pri prejemanju placeba, nakazuje paradigma prikritega zdravljenja – doziranje zdravila brez vednosti pacienta, ki kaže na to, da je terapijski ukrep, v primeru, da pacientu ne sporočimo, da prejema zdravilo (npr. z doziranjem preko infuzije), manj učinkovit (Benedetti, 2014b). Drugi primer relevantnosti zavestnega pacienta je ugotovitev, da je pri kognitivnih motnjah, kjer je prisotna okvara čelnih režnjev, zaradi katere usahne zavestno pričakovanje, zmanjšan učinek placeba in s tem zmanjšana terapijska učinkovitost zdravil, kot so protibolečinske učinkovine (Benedetti, 2006). Psihološki mehanizmi interpersonalnega zdravljenja preko PU vključujejo tudi spremembe v pozornosti pacienta, kot so usmeritev pozornosti stran od bolečine in zmanjševanje tesnobe. Velika razlika med »tehnološkim« in »interpersonalnim« zdravljenjem je tudi vloga pacienta. Pri prvem je bolnik pravzaprav pasivni prejemnik zdravstvenega posega, ki ga predpisal zdravnik – zdravljenje se pacientu »zgodí«. Z interpersonalnim pa sam odnos med pacientom in zdravnikom tudi pospeši zdravljenje. Miller idr. (2009) tudi poudarijo razlikovanje med boleznijo (*angl.* disease) – biološko disfunkcijo organizma, ki se je razume patofiziološko, in bolezenskim stanjem (*angl.* illness) – doživljanje stiske z določeno simptomatsko manifestacijo. PU primarno vpliva na bolezensko stanje/doživljanje, redko na bolezen samo. Bolezensko stanje lahko vodi do bolezni in obratno. Na primer, negativna čustva vplivajo na simpatično živčevje, pot hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza in vnetne poti, ter povečajo tveganje za kardiovaskularne bolezni, in obratno, fizična bolezen, zlasti kronična, lahko vodi do duševne bolezni (McQueen idr., 2013a, po Naylor, 2012).

Moerman in Jonas (2002) predlagata izraz »pomenski odziv« (*angl.* »meaning response«) kot boljši opis PU in podobnih fenomenov, saj ta koncept poudarja pomembnost

komponente, ki je pomembna za PU kot način zdravljenja – komunikacijo s pacientom, ki zagotavlja verodostojno utemeljitev učinkovitosti zdravljenja. Že posredovanje informacije o diagnozi ima lahko svojo terapevtsko vrednost. Pod simbolični pomen zdravljenja lahko uvrstimo upanje in pričakovanje izboljšanja na podlagi srečanja z zdravnikom (Oken, 2008).

Placebo se v literaturi uporablja v različnih kontekstih – v prvi vrsti kot inertna substanca, kot drugo pa kot odgovor na določene vplive okolje. Benedetti (2011) na podlagi tega predlaga, da se v medicinski praksi in raziskovanju ne govori več o »placebu«, temveč o odgovoru na pomen, kontekst in učenje (*angl.* meaning, context and learning response – MAC).

Brown (2006) predlaga zamenjavo pojma »zdravljenje s placebom« s »situacijo zdravljenja« in zagovarja, da so ključni elementi uspešnosti placeba prisotnost zdravnika, simboli zdravljenja, pregled, zdravlilni rituali, diagnoza, prognoza in primerno zdravljenje. Pomemben vpliv igrajo tudi formalnosti, kot je na primer predpisovanje receptov (Brown, 2006; po Swinburn idr., 1998).

PU ni nujno prisoten le pri zdravljenju, pojavlja se tudi v drugih življenjskih situacijah pri zdravih posameznikih, kot je PU, podoben nagrajevalnemu sistemu pri zlorabi drog, PU, ki poveča športno zmogljivost, PU, ki stimulira pozornost in vznburjenje in podobno (Benedetti, Pollo, Colloca, 2007).

Avtorji PU primerjajo s Hawthornovim učinkom (Hrobjartsson in Goetzsche, 2010). Slednji pojav izvira iz situacije v tovarni Western Electric, kjer se je produktivnost delavcev izboljšala, ko se je uprava podjetja začela posvečati njihovim delovnim pogojem, s tem da se dejanski pogoji niso spremenili. Delavci so s tem dobili občutek aktivne udeležbe, kar pa je v procesu dejansko pripeljalo do spremembe delovnih pogojev na bolje. Iz klinične prakse je to razvidno, ko že samo prejemanje zdravniške oskrbe lahko vodi v spremembe vedenja in vzorcev, kot so izboljšanje prehrane, prenehanje s kajenjem, pitjem alkohola in drugih oblik skrbi za svoje zdravje.

Kljub vidnem napredku v razumevanju PU klinična pomembnost rezultatov laboratorijskih eksperimentov, ki se navezujejo na placebo mehanizme, še ni razjasnjena, saj je večina tovrstnih študij izvedena na zdravih posameznikih, ki so bili podvrženi določeni manipulaciji z namenom razumevanja placebo analgezije (Miller idr., 2009). Omejitev teh raziskav predstavlja tudi opazovanje predvsem kratkoročnih PU, ki so trajali od nekaj minut do nekaj ur ali dni. Predvsem pa primanjkuje translacijskih raziskav, ki bi bile usmerjene na klinično implikacijo PU skozi dolgoročno zdravljenje in testiranje ter bi preverjale prenos v klinično prakso in optimalni izkoristek PU v zdravniški oskrbi.

Biomedicina skozi leta PU ni pripisovala večjega pomena zaradi paradigme, usmerjene na fiziološke in molekularne koncepte bolezni, ki je zdravljenja preko tehnoloških intervencij

(zdravil, operacij, vsadkov in podobno) in izključuje psihosocialni kontekst okoli pacienta ter je pravzaprav navzkriž biopsihosocialni perspektivi. Toda eliminiranje bolezni ni edini cilj medicinske prakse, cilj je tudi lajšanje trpljenja. Čeprav tradicionalnim oblikam medicine manjka znanstvene podlage razumevanja bolezni, te prav tako predstavljajo podlago za PU, saj nimajo specifične učinkovitosti (Miller idr., 2009).

Definiranje PU v psihoterapiji predstavlja velik izziv. Ker psihoterapija ne vključuje neposredno delujoče kemične učinkovine, je ocenjevanje učinka psihoterapije s kontrolo nespecifičnih oziroma placebo faktorjev nesmiselna (McQueen idr., 2013a, po Kirsch, 2005). To odpira vprašanje, ali psihoterapija deluje na podobnih mehanizmih kot placebo, predvsem preko zniževanja stresa, saj lahko opazimo stične točke izvajanja obeh. Pri psihoterapiji ravno tako lahko izvajamo tehnike pogojevanja in postavimo temelje pričakovanja izida. Na izid terapije, tako kot pri placebo, ključno vpliva odnos med terapevtom in klientom.

Zdravljenje je običajno izvedeno, ko so simptomi najbolj izraženi, kar pomeni, da se lahko delno izboljšajo skozi čas ne glede na intervencijo. Pri vstopanju v študijo udeležence želja po sodelovanju mnogokrat pripelje do pretirane ocene njihovih simptomov, zato je razlika med začetnimi simptomi in končnim izboljšanjem višja. Drugi faktorji, ki lahko vplivajo na izid zdravljenja v študiji, so tudi večja spretnost zdravnika pri izvajanju intervencije skozi čas, navajanje pacienta na klinično okolje in povečanje njegove sproščenosti (kar vpliva na spremenljivke, kot je krvni tlak), poročanje o izboljšanju simptomov, da bi zadovoljili izvajalce študije ali se izognili nadaljnjemu zdravljenju in podobno (McQueen idr., 2013b). Pri kliničnih preizkušanjih se te neodvisne spremenljivke lahko pojavijo tako v aktivni kot tudi v placebo skupini in skupini brez zdravljenja pri kliničnih preizkušanjih. Ko od opazovanega PU odštejemo omenjene druge nespecifične učinke zdravljenja, dobimo pravi placebo učinek. Nadalje, ko od opazovanega učinka resničnega zdravljenja odštejemo druge nespecifične učinke in pravi placebo učinek, dobimo resnični učinek dane intervencije. Slednje velja, če izhajamo iz predpostavke, da se učinki placeba in aktivno zdravljenje seštevajo. Vseeno so dokazi, da so ti efekti aditivni, pomanjkljivi in je morda vez med aktivnim in placebo zdravljenjem veliko bolj kompleksna in nelinearna.

2.3 NOCEBO

Pomemben dejavnik, ki se pojavlja pri zdravljenju, je tudi nocebo efekt. Nocebo efekt je pojav, kjer negativno pričakovanje določenega fenomena ali izida zdravljenja povzroči, da ima le-ta slabši efekt, kot bi ga sicer imel (Colloca idr., 2008; Colloca in Miller, 2011; Rutherford, Wall, Glas, Stewart, 2014; Vase, Skyt, Hall, 2016).

Nocebo učinek predstavlja poslabšanje simptomov, ki nastane zaradi določenega negativnega pričakovanja ob prejetju inertne ali aktivne substance oziroma zdravljenja.

Nocebo učinek se udejanja, ko psihosocialni kontekst na posameznika deluje negativno. Laboratorijske raziskave o nocebo učinku so pokazale, da je nocebo nevrobiološki fenomen, ki povzroči zaznavne telesne spremembe, običajno preko CCK, endogenih opioidov in dopamina (Enck, Benedetti, Schedlowski, 2008; Planes, Vilier, Mallaret, 2015). V placebo-kontroliranih kliničnih študijah pacienti v placebo skupini pogosto poročajo o stranskih učinkih, ki so podobni tistim, ki jih povzroči pravo zdravilo. Takšen primer je poročanje o spolni disfunkciji bolnikov z depresijo v placebo skupini. To je precej verjetno posledica pričakovanja učinkov, o katerih so udeleženci obveščeni pred začetkom študije s soglasjem ali ob predpisovanju zdravila, v tem primeru antidepressiva.

Ločimo nocebo učinek, ki se nanaša na negativen psihosocialni kontekst zdravljenja in njegovo nevrobiološke podlago, ter nocebo odziv oziroma odziv na spremembe, ki jih povzroči pričakovanje (Colloca in Miller, 2011). Pravi nocebo učinki v kontekstu kliničnih študij so nezaželeni učinki, ki jih je mogoče pripisati placebo intervenciji (npr. razkritje stranskih učinkov zdravila v informiranem soglasju), natančno pa jih lahko zaznamo v primerjavi s kontrolno skupino brez zdravljenja. Priporočena je torej previdnost pri opisovanju nezaželenih učinkov, saj lahko pripelje do samouresničujoče prerokbe in posledično nocebo efekta. Sejanju pričakovanj se lahko izognemo z opazovanjem in uporabo odprtih vprašanj pri rutinskem spremljanju stranskih učinkov. Nocebo efekt lahko sproži tudi pacientu neprijazno okolje, neverbalna komunikacija in nepozornost s strani zdravnika, kar mu nehote sugerira, da njegovo zdravljenje ne bo imelo pravega učinka.

Nocebo učinek je dober dokaz, da anksioznost vpliva na placebo odgovor. Da bi inducirali nocebo efekt, so Colloca in sodelavci (2008) uporabili nocebo postopek, kjer so verbalno sugerirali udeležencem, da bodo deležni boleče stimulacije pred administracijo lažnih ali resničnih nizko intenzitetnih električnih dražljajev. Ugotovili so, da je verbalna sugestija spremenila lažne dražljaje v boleče in nizko intenzitetne dražljaje v visoko boleče.

V primerjavi s PU je nocebo precej manj raziskan, saj so tovrstne klinične študije neetične zaradi sprožanja negativnih izidov in niso usmerjene h koristi za pacienta. Posledično je manj znanega tudi o bioloških mehanizmih noceba. Bistveno vlogo igra tesnoba, ki jo povzroči pričakovanje negativnega izida. Ta aktivira CCK sistem, ki spodbuja prenos bolečine (kar vodi v hiperalgezijo), in kaskado med hipotalamusom, hipofizo in nadledvično žlezo (HPA os), kar vodi do povečanega izločanja kortizola. Hkrati se pojavi še zaviranje sproščanja dopamina v nukleus akumbensu in sproščanje endogenih opioidov (Benedetti idr., 2006; Scott idr., 2008; Planes idr., 2015).

3 KONTEKSTI PLACEBA

Placebo srečujemo predvsem v dveh kontekstih: v prvem je placebo (namerno ali nenamerno) del terapevtskega odnosa oziroma rutinske klinične prakse, v drugem pa je placebo "kontrolni" pogoj v metodologiji kliničnih preizkusov učinkovitosti terapevtskih ukrepov (Bresjanac, 2012). Dokazi o učinkih placeba pa izhajajo tudi iz eksperimentalnih raziskav in laboratorijskih poskusov, posebej namenjenih ocenjevanju PU. V slednjih študijah je bistvena primerjava placebo skupine s skupino brez zdravljenja ali primerjava dveh placebo skupin pod različnimi pogoji (Miller idr., 2009).

Poleg omenjenih dveh kontekstov uporabe termina »placebo« skozi literaturo opazimo uporabo tudi v drugih pomenih (glej: Tabela 4.1).

Tabela 4.1. *Različne rabe termina »placebo«.*

Konteksti uporabe termina »placebo«

Psihološki trik

Zdravljenje, namenjeno nevrotičnim pacientom brez resnične potrebe po aktivnem zdravljenju

Orodje za preverjanje pravega biokemičnega učinka zdravila

Orodje za odpravo pristranskosti pri preizkusih

Orodje v študijah mehanizmov zdravljenja

Sprožilec psihosomatskih reakcij

Orodje za nefarmakološke učinke v farmakoloških randomiziranih študijah

Razpon vedenjskih odzivov na psihosocialni kontekst

Slabšalni izraz za psihosocialne vidike terapevtskega delovanja

Razpon razvitih vedenjskih odzivov subjekta na naravno selekcijo, ki omogoča organizmu regulacijo samo-zdravilnih procesov

Če po bibliografskih bazah, kot je na primer *Medline* iščemo reference za ključno besedo »placebo«, večina člankov prepozna placebo kot kontrolni pogoj v preizkusih, le majhen odstotek so pregledni članki o splošnih ali specifičnih aspektih PU oziroma originalna poročila o eksperimentih, ki raziskujejo odziv na placebo (Linde idr., 2011).

Klinična preizkušanja novih učinkovin oziroma ukrepov so namenjena ugotavljanju, ali je učinek pri pacientih, ki jemljejo pravo zdravilo, višji kot pri tistih, ki prejmejo placebo. Klinične študije pridobijo rezultate o uspešnosti novega zdravila, vendar ne preverjajo

učinka samega terapevtskega procesa, ki spremlja prejetje učinkovine ali placeba (Benedetti, 2014a). V dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah se domneva, da je neposredni biološki učinek razlika med aktivno substanco in placebom. Vendar neposredni biološki učinki in nespecifični učinki placeba najverjetneje niso med seboj zgolj aditivni, zato je težko določiti dejanske sklepe raziskave (Oken, 2008). Tudi pri vključitvi skupine brez zdravljenja imajo randomizirane klinične preiskave določene omejitve pri ocenjevanju placebo učinka, saj so slednje študije oblikovane tako, da ocenjujejo učinkovitost zdravljenja kot razliko med potencialnim zdravljenjem in placebo skupino. Dolgotrajna uporaba neučinkovitega ukrepa pogosto tudi iz etičnih razlogov ni mogoča (npr. rakava obolenja, hude depresije). Učinek placeba je manjši pri dvojno slepih poskusih, saj se pacienti zavedajo, da obstaja možnost, da bodo prejeli placebo, kar zmanjša učinek pričakovanja (Miller idr., 2009).

Medicina, ki temelji na dvojno slepih preizkusih kontroliranih s placebom, podpira domnevo, da lahko del učinkovitosti zdravljenja pripišemo placebo in ne le sami zdravilni učinkovini ali posegu (Bresjanac, 2012). Če predpostavimo, da placebo predstavlja psihosocialni kontekst zdravljenja, je PU del vsakega terapevtskega odnosa, tudi če ne vključuje lažnega posega.

Tabela 4.2. *Pet kliničnih scenarijev in pogledov ponudnikov, pacientov in znanstvenikov na placebo intervencije (povzeto po: Linde idr., 2011).*

scenarij	ponudnik	pacient	znanstvenik
1. fiziološka raztopina, uporabljena za pacienta v bolečinah	placebo	specifična terapija (zavajajoča informacija)	placebo
2. antibiotik za pacienta z virusno infekcijo	ni določeno	specifična terapija	placebo
3. homeopatsko sredstvo za otroka s prehladom (predpisano s strani skeptičnega zdravnika)	(najbrž) placebo	specifična terapija	placebo
4. homeopatsko sredstvo za otroka s prehladom (predpisano s strani homeopata)	specifična terapija	specifična terapija	placebo
5. artoskopsko presajanje pri pacientu s osteoartritisom kolena	specifična terapija	specifična terapija	placebo

Linde in sodelavci (2011) opredelijo različne poglede strok in pacientov na to, kaj predstavlja PU, preko petih scenarijev, omenjenih v Tabeli 4.2. V scenariju številka 1 je administriran pristen placebo (fiziološka raztopina brez specifične učinkovitosti). Zdravnik (ponudnik) in znanstvenik se zavedata, da je to placebo, pacient po drugi strani ne, ker mu je informacija o učinkovini prikrita. Anketiranje je pokazalo, da je med 17-80% zdravnikov in 51-100% medicinskih sester že namerno uporabilo pristen placebo v neki točki njihove kariere (Fassler idr., 2010), vseeno pa so podatki pokazali, da je dejanska frekvenca uporabe nizka. Uporaba nepristnega placeba naj bi bila pogostejša v primarnem zdravstvu kot v specializirani oskrbi. Razlogi za tovrstno uporabo temeljijo na želji po izboljšanju bolnikovega počutja. Kot primer lahko vzamemo pacienta, ki trpi za hudimi glavoboli, zaradi česar mu grozi odvisnost od morfija, zato zdravnik raje poskusi z zamenjavo za placebo. Naslednji primer je bolnik v zadnjih fazah raka, kjer kurativno zdravljenje ni mogoče; zdravnik predpiše obliko zdravljenja brez specifičnega delovanja, da bolniku ne poruši upanja. Kljub temu, da je bil v obeh primerih pacient obveščen na varljiv način, so nekateri avtorji mnenja, da je tako ravnanje etično sprejemljivo. Ankete kažejo na to, da placebo predpisujejo zahtevnejšim pacientom, ki se pogosteje in intenzivneje pritožujejo nad svojim stanjem, da bi se izognili konfliktom. V praksi to izvira predvsem iz preobremenjenosti zdravniške stroke, a vendar je ta podlaga manj etično sprejemljiva. (Hrobjartsson, 2008). Tretji vzorec tovrstnega predpisovanja pa izhaja iz uporabe placeba v diagnostične namene, kjer se preverja, ali so pacienti simptomi resnični ali »le psihološki« (Fassler idr., 2010). Slednje lahko smatramo v nasprotju z dokazi, ki jasno kažejo, da tudi »pravi« simptomi reagirajo na placebo aplikacijo.

V scenariju številka 2 pacient z domnevno virusno infekcijo zaprosi za antibiotik, ki mu je pomagal pri preteklih infekcijah. Antibiotiki so sicer pri bakterijskih okužbah visoko učinkovita zdravila, vendar pri virusnih infekcijah ne učinkujejo. Tako administracijo kategoriziramo kot nepristen placebo, saj nek učinek ima, ni pa specifičen za virusno infekcijo (Linde idr., 2011). Raziskave kažejo, da je nespecifična uporaba aktivnih zdravil precej bolj pogosta kot pristni placebo. Predpisovanje antibiotikov in drugih nepotrebnih zdravil ravno tako izvira predvsem iz želje ali pritiska pacientov (Kumar, Little, Britten, 2003). Predpisovanje placeba v takih situacijah ni predmet zavajanja, ampak konflikta med profesionalno integriteto zdravnika in željo bolnika, vseeno pa je taka uporaba antibiotikov neetična, neprofesionalna in škodljiva.

Tretji scenarij predstavlja situacijo, kjer mati bolnega otroka prosi zdravnika za homeopatska zdravila, za katera verjame, da učinkujejo, saj so domnevno učinkovali pri neki drugi situaciji. Mnogo znanstvenikov večino homeopatskih sredstev označuje kot placebo oziroma psevdo-terapijo, saj pogosto nimajo aktivne in specifične tarčne substance v biokemijskem smislu. V slednji situaciji sicer ni večjih tveganj, zato pediater homeopatsko zdravilo predpiše s tem, da opozori, da je sam skeptičen do homeopatije, ampak verjame, da je vredno poskusiti, ter doda, naj se v primeru slabšanja simptomov

ponovno oglasita. V taki situaciji je zdravnik razpet med željo klienta in svojim skepticizmom. Ta oblika predpisovanja komplementarnih zdravljenj, kot so vitamini, homeopatija in zdravila rastlinskega izvora, je prav tako precej pogostejša od predpisovanja pristnega placeba (Linde idr., 2011).

V naslednjem scenariju mati išče pomoč pri homeopatu, ki za razliko od pediatra, ne dvomi v delovanje in ne dojema homeopatije kot placebo. V tem primeru etičnega pomisleka ni, saj homeopat reagira v skladu s svojim prepričanjem, da je za njegovega klienta homeopatsko zdravilo najbolj koristno. Vseeno so nekateri znanstveniki prepričani, da je njihova dolžnost obveščanje javnosti o dejanski zanesljivosti delovanja homeopatije.

Zadnja situacija predstavlja ortopedskega kirurga, ki izvede artoskopsko presajanje na pacientu z osteoartritisom kolena. Kirurgi, ki ta postopek opravljajo, so po navadi mnenja, da je to učinkovita in aktivna terapija, znanstveniki pa pri tem postopku opažajo trend PU, ko randomizirana študija ni pokazala razlike med pravo in placebo operacijo. Operacija torej ni pristen placebo, je pa invazivna in intenzivna intervencija. Za razliko od homeopatov kirurgi običajno trdijo, da izvajajo zdravljenje na podlagi trenutno najboljših razpoložljivih znanstvenih podatkih, zato tudi pacientom take intervencije ne predstavijo kot placebo (Linde idr., 2011).

Ko je govora o placebo intervencijah v praksi, si večina zdravstvene stroke predstavlja namerno aplikacijo pristnega placeba kot v scenariju 1. Scenarija 2 in 3 spadata pod placebo, ker ponudnik uporabi prav tako uporabi intervencijo, da bi sprožil PU, scenarij 4 pa je tipičen primer konflikta perspektiv. Lažna, ovržena in nespecifična zdravljenja so uporabljena precej pogosteje kot pristen placebo (Linde, idr., 2011).

Placebo uporabo lahko razdelimo v tri kategorije (Čanji in Logar, 2017):

- Placebo pripravki: ti posnemajo zdravilo, vendar ne vsebujejo zdravilne učinkovine (fiziološka raztopina, sladkor, posnemovalci okusa...), lahko so aktivni (sprožijo določene učinke) in neaktivni
- Nepristni placebo oziroma psevdoplacebo: vsebuje učinkovine, ki ne izkazujejo znanstveno dokazanega delovanja za dano bolezen, ali pa je odmerek prenizek
- Psihoaktivni placebo: kontrola pri študijah zdravil, ki nima zdravilnega učinka, izkazuje pa stranske učinke danega zdravila

Tinbergenova klasifikacija, predstavljena v Tabeli 4.3, loči vzroke placebo odziva na vzročne in končne mehanizme (McQueen, Cohen, st John-Smith, Rampes, 2013b; po Tinbergen, 1963). Ta okvir omogoča integracijo fiziologije, nevroznanosti, socialnih ved, psihologije, psihodinamike, antropologije in evlucijske biologije.

Tabela 4.3. *Klasifikacija vedenjskih vzrokov PU po Tinbergenu (po McQueen idr., 2013b).*

VZROČNI MEHANIZMI	KONČNI MEHANIZMI
Takojšnji psihološki in fiziološki dražljaji (nega in okolje)	Evolucija fenomena: selektivna karakteristika, navezovanje
Mentalni procesi (pomen pričakovanja, klasično pogojevanje, emocionalne spremembe)	Funkcija: kakšno evolucijsko prednost omogoča - ohranjanje virov, združevanje zdravljenja z okoljem in tveganjem
Socialni procesi in interpersonalni odnos	
Nevrokemični procesi v možganih in telesu	
Ontogeneza: kultura, genetika, rituali, stil navezanosti	

Placebo učinki ne obsegajo le sprememb v nevronskih sistemih, povezanih z predvidevanjem in pričakovanjem, ampak tudi tiste, povezane z željo po doseganju določenega cilja (Oken, 2008).

Smisel preučevanja učinkov placeba je razumevanje, kako dejavniki konteksta, ki se nanašajo na klinično okolje, promovirajo zdravje. Smiselno bi bilo raziskati, ali je odziv na placebo prisoten tudi, ko lahko oseba prejme določeno zdravilo brez recepta in potemtakem brez srečanja z zdravnikom.

4 PODROČJA IN MOČ DELOVANJA PLACEBO UČINKA

To poglavje bo obravnavalo, kakšna je dejanska moč PU in kaj vpliva na udejanjenje PU. Predstavljeni so tudi različni pristopi raziskovanja PU.

Večina verodostojnih raziskav PU je bila izvedena v zadnjih dveh desetletjih. Poleg randomiziranih, dvojno-slepih raziskav terapevtskih posegov in učinkovin, kontroliranih s placebo skupin, so se pojavile tudi študije fizioloških mehanizmov in učinkov placeba. Ključno je spoznanje, da placebo ni le navidezno zdravilo ali lažni poseg, temveč zajema celoten psihosocialni kontekst terapevtskega odnosa. Čeprav je lažno zdravljenje lahko inertno, to ne velja za psihosocialne okoliščine (Bresjanac, 2012).

Hrobjartsson in Gotzsche (2001) v svoji meta-analizi 114 randomiziranih študij, ki so preučevale paciente s 40 različnimi bolezenskimi stanji (z uporabo različnih oblik placeba – farmakoloških, fizikalnih in psiholoških) nista našla dokazov o klinično pomembnih rezultatih placebo učinka. Manjši učinek sta pokazala le pri subjektivnih izboljšanjih (na primer pri dojetanju bolečine). Podobno sta ugotovila tudi pri ponovni meta-analizi 234 študij, ki sta jo izvedla leta 2009. Njuni izsledki nakazujejo na pomanjkanje dokazov o objektivni koristi PU pri zdravljenju bolezni preko simptomatske manifestacije. Vseeno se je izkazalo, da je bil učinek večji pri fizikalnih placebih kot pri placebo tabletah in ko pacienti niso bili obveščeni o možnosti prejetja placebo intervencije. V študijah, kjer je bila aplikacija subkutana, je bil PU višji kot pri oralnem placebo. Izboljšanje je bilo tudi pogostejše prisotno pri študijah, usmerjenih konkretno na preučevanje placebo učinkov. Ob domnevi, da placebo bolj lajša simptome kot pa zdravi bolezen, se je potrebno izogniti sklepanju, da gre pri simptomih le za mentalne ali subjektivne fenomene. Bolečina je kljub temu, da je sama po sebi subjektiven pojav, vidna preko sprememb aktivnosti v določenih področjih možganov. Spremembe, povezane z bolečino, lahko posnamemo s funkcionalnim magnetno resonančnim slikanjem (fMRI) in s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET) v kontekstu placebo analgezije (Miller idr., 2009). S placebo povzročeno reduciranje bolečine pri artritisu lahko vodi v izboljšanje mobilnosti, kar pomeni, da je izboljšanje stopnje bolezni posledica zdravljenja simptomov s placebo.

Randomizirane študije, ki vključujejo placebo skupino in skupine brez zdravljenja, so torej bistvene za preverjanje PU. Njihova metodološka omejitev pa je, da ne morejo biti dvojno-slepe in so posledično manj zanesljive in so tarča pristranskega poročanja ter uporabe pomožnih intervencij. Ocena učinka placebo odziva je negotova (Linde, 2011). Tudi ko ugotovimo, da je zaradi same intervencije v placebo skupini prišlo do izboljšanja v primerjavi s skupino brez zdravljenja, še vedno ne moremo objektivno izmeriti specifični efekt placeba. Razumljivo je, da je PU rezultat kompleksne terapevtske situacije in ne substance (sicer ne bi bil pravi placebo). Če predvidevamo, da vsak kontekst sproži

svojevrsten PU, bi morali ocenjevati enake placebo intervencije pod različnimi konteksti (farmakološki placebo in lažna operacija).

Študije učinkovanja akupunkture pri stanjih, kot so migrene, tenzijski glavoboli, kronične bolečine spodnjega predela hrbta in osteoartritis, so pokazale, da razlik med pravo in placebo akupunkturo ni bilo, vendar je pri obeh skupinah prišlo do pomembnega izboljšanja simptomov v primerjavi s skupino brez zdravljenja (Hakke idr., 2007). To nakazuje, da tradicionalna akupunktura ne nudi prave terapevtske učinkovitosti pri omenjenih stanjih, samo okolje, ritual, interakcija z zdravnikom in potek terapije pa deluje blagodejno na simptome. Možno je, da že sami ponavljajoči fizični dražljaji povzročijo analgetski učinek preko fizioloških mehanizmov ali pa gre le za učinek pričakovanja. Verjetnost izboljšanja naj bi bila namreč bila dvakrat večja pri pacientih, ki so poročali o pozitivnih pričakovanjih pred zdravljenjem (Linde idr., 2007).

Precejšnje število znanstvenih dokazov podpira hipotezo, da ima PU moč lajšanja simptomov in ne nadzora nad potekom bolezni. Zdi se, da je PU premik v odgovoru na biologijo bolezni, ne povzroči pa fizioloških sprememb. Najbolj raziskano področje PU je njegov učinek na bolečino, ki pravzaprav spada na področje posledic in dojetanja same bolezni (Miller idr., 2009). V primeru objektivnih sprememb pri placebo skupinah, na primer pri Chronovi bolezni, najpogostejša razlaga avtorjev ni izboljšanje bolezni zaradi PU, ampak zaradi spontane remisije. Meta-analiza 213 randomiziranih študij, v katerih so preučevali paciente z motnjami spanja, zdravljene s placebom, je sicer pokazala subjektivna izboljšanja, vendar ne sprememb v objektivnih meritvah, kot je polisomnografija spalne latence (McCall, D'Agostino, Dunn, 2003). Sistematični pregled onkoloških bolezni je pokazal, da je placebo zdravljenje povezano s subjektivnim poročanjem o izboljšanju simptomov, kot so pomanjkanje apetita in bolečina, spremembe v velikosti tumorja pa so pripisali spremembam, povezanim s spontano remisijo (Chvetzoff in Tannock, 2003). Kljub temu ne moremo izključiti možnosti, da ima PU vpliv na koristne in trajne spremembe bolezni preko lajšanja simptomov, predvsem v okviru klasičnega pogojevanja. Slednje so demonstrirali Giang, Goodman in Schiffer (1996), ki so pri pacientih z multiplo sklerozo po pogojevanju s ciklofosfamidom in sirupom dosegli zmanjšano proizvodnjo perifernih levkocitov. Podobne učinke so pokazali Goebel in sodelavci (2002), ko so zdrave posameznike pogojevali z imunosupresijo.

Že samo pisno soglasje in informiranje o študijah lahko zmanjša učinkovitost PU v primerjavi s situacijo, kjer so aktivno substanco administrirali brez dane informacije o poteku študije (Bergmann idr., 1994). Učinek interakcije med informirano privolitvijo in zdravljenjem je bil ugotovljen s primerjavo kliničnih rezultatov iz učinkov aktivne substance zdravila med dvojno-slepimi placebo kontroliranimi študijami in dvojno-slepimi primerjalnimi študijami. Na primer, ko so pacientom po operaciji v prsnem košu administrirali raztopino brez učinka in jim dejali, da so prejeli analgetik, so imeli ti

bistveno manj potrebe po dejanskih analgetikih v primerjavi s tistimi, ki jim niso povedali, kaj bodo prejeli (Pollo, 2001).

PU je lahko nesorazmerno velik pri ne-slepih preizkusih, kar lahko vodi v »paradoks učinkovitosti«. To se zgodi, ko ima terapija določeno učinkovitost, ko se jo primerja z zdravilom, vendar ima malo učinka na zdravljenje, ko je izvedena primerjava z ustrežno placebo skupino (Oken, 2008). Analize nakazujejo, da je PU večji za psihološke in samo-ocenjene spremembe kot pri objektivnih meritvah aktivnosti bolezni (Hrobjartsson in Gotzsche, 2001).

Za raziskovanje vpliva dejavnikov konteksta PU na zdravljenje so možni različni pristopi. Če predpostavimo, da kontekst spremeni klinični odziv pri placebo in aktivnem zdravljenju, lahko z uporabo uravnotežene placebo študije istočasno raziščemo vpliv specifičnih (zdravilo proti placebo) in nespecifičnih učinkov oziroma faktorjev konteksta. Čeprav so taki preizkusi redki, dosedanje študije kažejo, da dejavniki konteksta imajo učinek (Linde idr., 2011, po Kleijnen idr., 1994; Enck idr., 2008). Nekaj tovrstnih faktorjev je bilo že preučevanih v randomiziranih študijah brez manipulacije aktivnega zdravljenja. Sistematični pregledi kažejo, da obstaja precejšnje število raziskav glede specifičnih faktorjev konteksta, kot so pričakovanje ali empatija, vendar to težko opredelimo kot placebo študije. Čeprav še ni oprijemljivih dokazov, kako pomemben je kontekst v klinični praksi, uspešni zdravniki izkoristijo PU za povečanje koristi pacienta, direktni uporabi placebo intervencij pa bi se morali izogniti, če to ni nujno potrebno.

Kaptchuk (2010) je ugotovil, da prikrivanje informacije o prejemu placeba ni nujno za izboljšanje stanja. Izvedel je randomizirano klinično študijo na posameznikih s sindromom razdražljivega črevesja, pri čemer je placebo skupino obvestil, da bo prejela inertno substanco, ki pa je v prejšnjih študijah povzročila znatno izboljšanje simptomov. Placebo skupino je nato primerjal s kontrolno skupino, ki ni prejela zdravljenja, le kontakt z zdravniki. Placebo skupina je brez zavajanja pokazala pomembno izboljšanje, kar nakazuje, da predpisovanje placeba brez prikrivanja in z realistično podanim pričakovanjem, omogoči zdravilne učinke placeba. Udeleženci so poročali, da jim je bila pozornost in razumevanje zdravnika, pogovor o njihovem stanju in občutek veljavnosti, znatnega pomena.

Precej odmeven je primer pacienta ameriškega psihologa Klopferja leta 1957, gospoda Wrighta, z diagnozo napredovanega raka na bezgavkah, v tistem času popolnoma brez znanih načinov zdravljenja. Kombinirano zdravljenje z radioterapijo in zgodnjimi kemoterapevtiki ni prišlo v poštev zaradi njegove anemije, zato je bila pričakovana smrt v nekaj tednih. Pacient je slišal za novo zdravilo proti raku, imenovano krebiozen, in zaprosil za zdravljenje. Prejel je aktivno substanco in obseg tumorjev po telesu se je zmanjšal. Kasneje so raziskave pokazale, da krebiozen nima nobenega pravega učinka, ob tem pa so se pri pacientu maligni tumorji ponovno pojavili. Zdravnik mu je ob tem podal lažno

informacijo, da krebiozen odlično deluje, informacija v javnosti pa je napačna, saj je izboljšanje simptomov pacienta pripisal njegovemu prepričanju. Pričel je z administracijo čiste vode v obliki injekcij in simptomi so za dva meseca ponovno izginili. V javnost je ponovno prišla potrjena informacija o neučinkovitosti krebiozena, po tej objavi pa so se tumorji ponovno pojavili in pacient je v kratkem umrl. Avtorji predvidevajo, da je pacient doživel epizode placebo in nocebo učinka (di Blasi, Crawford, Bradley, Kleijen, 2005, po Klopfer, 1957).

V zadnjem desetletju je očitno povečanje odgovorov na placebo v randomiziranih preizkušnjah terapij za nevropatsko bolečino omejilo razvoj novih učinkovitih analgetikov (Vase idr., 2016). Prevladujoče število placebo analgezije in nocebo hiperanalgezije je bilo izvedenih na zdravih posameznikih, ki so jih izpostavili bolečinskemu dražljaju, ali pri osebah z postoperativno bolečino, kjer bolečina izvira iz aktivacije nocireceptorjev. Nekaj študij je preučevalo tudi učinek placeba pri kroničnih bolečinah, vendar pri večini izmed teh patofiziologija bolezni ni bila jasna in je šlo za idiopatsko bolečino (Vase idr., 2016, po Kupers idr., 2007 in Piche idr., 2011). Učinek na nevropatsko bolečino, kjer ta izvira kot neposredna posledica lezije ali bolezni somatosenzoričnega sistema, je manj poznan. V raziskavah placebo mehanizmov se običajno izmeri razlika v bolečini med nezdravljeno skupino in placebo skupino ali placebo zdravljenje simptomov v isti skupini – navzkrižne študije.

Analiza 114 placebo-kontroliranih študij, ki so pri pacientih z razjedami in visokim krvnim pritiskom preučevale možne terapije, je pokazala, da je stopnja odgovora oziroma izboljšanja pri placebo skupini variirala od 0-100%, glede na državo. Stopnja odgovora je bila na primer višja v Nemčiji, nižja na Nizozemskem in Danskem. PU je variiral med državami, kontekstom, sporočanju informacij in interpretiranju tega sporočila glede na pacienta in kulturo (Moerman, 2000; po Benedetti, Amanzio, Rosato, Blanchard, 2011a). PU je na podlagi teh izsledkov precej nepredvidljiv, za razliko od Beecherjeve (1955) postavke, da PU v povprečju učinkuje v tretjini primerov.

5 METODE VREDNOTENJA PLACEBO UČINKA

PU ni mogoče preučevati po pravilih standardnih zasnov kliničnih raziskav, saj bi bila uporaba dveh placebo skupin nesmiselna. Potrebni so drugačni eksperimentalni pristopi, ki zajemajo predvsem tri sheme:

- zasnova z uravnoveženim placebom
- uravnovežena navzkrižna zasnova
- prikrito zdravljenje

Paradigma prikritega zdravljenja – doziranje zdravila brez vednosti pacienta, po navadi preko infuzije – nakazuje, da je ključno zaznavanje samega dejanja zdravljenja tako pri placebo kot pri resnični intervenciji. Tako doziranje poteka brez ritualov in razkrije dejanski učinek danega zdravila oziroma oceno vpliva, ki ga PU prispeva k izidu aktivnega zdravljenja v rutinski medicinski praksi. Paradigma daje vpogled tudi v nocebo učinek, ki se pojavi ob vidni prekinitvi dajanja zdravila – ta je lahko dejanska ali navidezna (nadaljevanje preko infuzije), s čimer lahko ocenjujemo vpliv pričakovanja na terapevtski učinek. Poleg vpogleda v aktivno zdravljenje bi pristop prikritega zdravljenja postal možen pristop kliničnega preizkušanja novih terapevtskih učinkovin, kjer je to mogoče. S tem bi se izognili morebitni placebo skupini ali skupini brez zdravljenja, ki sta podvrženi določenim etičnim dilemam. Benedetti (1995) je pri bolnikih s postoperativno bolečino z intravensko kapalno infuzijo administriral odprto ali skrito injekcijo fiziološke raztopine, odprto ali skrito injekcijo CCK antagonista proglumida, ki okrepi analgezijo, povzročeno z morfijem in endorfini, ali pa ni administriral zdravljenja. Intenzivnost bolečine je bila nespremenjena pri pacientih, ki niso prejeli zdravljenja in pri obeh skritih administracijah, zmanjšala pa se je pri obeh odkritih administracijah. Ti rezultati prikazujejo, da fiziološka raztopina in proglumid pravzaprav nimajo direktnega specifičnega analgetskega učinka. Analgetski učinek je v tem primeru imelo samo dejanje injiciranja, torej zavedanje pacienta, da prejema zdravilo. Možno je, da proglumid potencira placebo aktiviran endogeni opioidni sistem, ko je administriran odprto. Podobno je učinek diazepama, enega izmed najbolj pogosto uporabljenih benzodiazepinov za lajšanje anksioznosti, precej zmanjšan, če ga doziramo brez vednosti pacienta (Colloca, Lopiano, Lanotte, Benedetti, 2004). Občutek anksioznosti se po 4-8 urah poveča, če je doziranje diazepama vidno prekinjeno (nocebo efekt), medtem ko prikrita prekinitve nima učinka. Levine in Gordon (1984) sta pri pacientih, ki so trpeli za postoperativno bolečino, po primerjavi vidne intravenske injekcije placeba (slane raztopine) in prikrite injekcije 6-8 g morfija, izmerila podobne učinke. Obvestiti pacienta, da bo prejel protibolečinsko zdravilo, je imelo podobno intenziven učinek kot dejansko doziranje morfija. Odprta in prikrita administracija je bila preučevana tudi z fMR-jem (Benedetti, 2014b; po Bingel idr., 2011). Če so pacientom dozirali remifentanil in jih o tem tudi obvestili, je to imelo močnejši

analgetični učinek, kot če so jim dejali, da bodo prejeli placebo, v resnici pa so jim dozirali remifentanil. Ponovno je tudi pričakovanje prekinitve zdravljenja odpravilo analgetični učinek. Iz funkcionalnega slikanja je bilo razvidno, da je večanje analgetičnega efekta pri pozitivnem pričakovanju povezano z aktivnostjo v dorzolateralnem prefrontalnem korteksu (dlPFC) in anteriornem cingulatnem korteksu (ACC), negativno pričakovanje prekinitve pa aktivnostjo v hipokampusu. Vloga dlPFC po prejemu placeba je predvsem začetna iniciacija analgetičnega učinka. V ACC se nahajajo številni opioidni receptorji, povečana aktivnost teh pa aktivira endogene analgetične sisteme v perikvaduktalni sivini (PAS) v možganskem deblu, kar proizvede učinek lajšanja bolečine. Omejitev prikrite administracije je, da to ni izvedljivo za večino zdravljenj, kjer prikrita administracija ni mogoča.

Na podlagi nevrobioloških raziskav je jasno, da zdravljenje (oziroma delovanje samega zdravila) spremlja več kompleksnih biokemičnih dogodkov, aktiviranih preko socialnega dražljaja. Ko je pacientu predstavljeno zdravilo, ta začne pričakovati terapevtski učinek, tako da njegovi možgani aktivirajo biokemične poti, kot so opioidna, CCK in dopaminska. V drugi fazi, ko pacient prejme zdravilo, na primer analgetik, lahko spremembe sproži že lastna farmakodinamika in interferenca biokemičnih mehanizmov "pričakovanja". Da bi izključili placebo mehanizme, bi bilo potrebno terapijo izpeljati popolnoma brez vednosti pacienta in šele nato opazovati farmakodinamični efekt zdravila brez kakršnega koli psihološkega vpliva. Če bi tovrstna administracija delovala kot pričakovano, razlik med zavestno administracijo in administracijo brez pacientove vednosti, ne bi prišlo (Benedetti idr., 2011a).

6 PSIHOLOŠKI MODELI PLACEBO UČINKA

Prvi izmed ključnih temeljev raziskovanja PU so psihološki modeli. V tem poglavju bodo obravnavani različni psihosocialni vplivi na udejanjanje PU, od klasičnega pogojevanja do odnosa med zdravnikom in pacientom.

PU se najpogosteje sproži po administraciji neke substance, ki jo spremlja spodbuden verbalni ali drugi dejavnik oziroma psihosocialni kontekst (Benedetti, Carlino, Pollo, 2011b). Ta je prisoten tako pri aktivnem kot tudi pri placebo zdravljenju. K pojavu in trajanju PU prispeva več psiholoških mehanizmov. Osnovna psihološka mehanizma PU, ki vplivata na fiziološke spremembe, sta pozitivno pričakovanje in klasično pogojevanje. Ni nujno, da se pričakovanje in pogojevanje med seboj izključujeta, saj pogosto delujeta sinhrono. Vendar pa obstajajo izjeme, kjer je pogojevanje s placebom neodvisno od komunikacije in začetnega pričakovanja. Tako na primer lahko tudi pri živalskih modelih izzovemo PU (Miller idr., 2009). Na PU vplivajo tudi drugi kognitivni faktorji, kot so želja po izboljšanju in nagrajevanje (Dumitriu idr., 2010) ter emocionalni faktorji, kot so zmanjšanje anksioznosti ob vključitvi v zdravljenje. Dokazi o odzivnosti na psihosocialni kontekst izhajajo zlasti iz preizkusov analgetičnih učinkov, kratkoročnega izboljšanja Parkinsonove bolezni ter remisije v placebo skupini pri preizkušanju novih antidepresivov (Tuenter, 2012; Benedetti, 2014a,b). Zdravila lahko za posameznika predstavljajo varovalni dejavnik. Primer so osebe s panično motnjo, ki ne zmorejo zapustiti hiše brez diazepama v žepu, čeprav ga morda ne potrebujejo že nekaj let. Prav tako lahko ta varovalni dejavnik predstavlja zdravniški tim ali ustanova.

McQueen (2013b) razvrsti psihosocialne vplive na PU v tri skupine:

- Učinki, ki jih ustvari pacient: pomenski odziv, pričakovanje, emocionalne spremembe, osebnost, pogojevanje, odnos do sprememb itd.
- Učinki, ki jih ustvari terapevt: komunikacijski stil, avtoriteta, toplina, sočutje, samozavest, vodenje itd.
- Medosebno zdravljenje oziroma odnos med klientom (pacientom) in terapevtom (zdravnikom): pravilno razumevanje in razjasnitev težave, empatija, dialog, navezanost, prisotnost, ujemanje itd.

6.1 KLASIČNO POGOJEVANJE

Eden izmed glavnih mehanizmov PU je Pavlovo klasično pogojevanje z zamenjavo izvornega dražljaja. Pogojevanje v kontekstu medicine je pravzaprav vsesplošen psihološki mehanizem, ki temelji na pacientovih predhodnih izkušnjah z zdravljenjem, kot so odnos med terapevtom in klientom, okolje zdravstvene nege, oblika administracije zdravila in

frekvenca zdravljenja (Dumitru in Popescu, 2010). Klasično pogojevanje je v kontekstu placebo učenje, kjer aktivna zdravila predstavljajo brezpogojni dražljaj, učinek le-teh brezpogojni odziv, metode, značilnosti substance (oblika, vrsta aplikacije) in okolje, v katerem so ta dana, pogojni dražljaj, in PU pogojni odziv. Na primer, pri osebah z glavoboli, ki jemljejo aspirin, že sam okus, barva in oblika aspirina lahko zmanjšajo bolečino, ki jo občutijo (Lent, 2011; po Koshi in Short, 2007). Pogojevanje s placebo je bilo na živalskem modelu dokazano že leta 1975, kjer so odziv imunskega sistema pri podganah pogojili z začetno administracijo aktivnega zdravila, da se je nadalje odzival tudi na placebo (Exton idr., 2000; McQueen idr., 2013b, po Ader, 1975), in drugih farmakoloških pogojevanjih za aktivacijo PU z opioidi (McNabb, 2011; Bresjanac, 2012, po Bryant, 2009; Guo, 2010; Nolan, 2012). Na splošno domnevajo, da se pogojevanje človeka zgodi brez njegove vednosti in ne vključuje kognicije. Posameznikov odziv pa je odvisen od zgodovine naučenega, zato je variabilnost v placebo odzivu predvsem posledica pretekle zgodovine zdravljenja z določeno intervencijo. Drugi dejavnik pogojevanja je tudi verbalno napeljevanje in vedenje zdravstvenega osebja (Lent, 2011).

Vodilni raziskovalec na področju preučevanja placebo, Fabrizio Benedetti, ugotavlja, da če oseba jemlje zdravilo za določeno obolenje, nato pa to zdravilo brez pacientove vednosti zamenjamo s placebo, telo začne proizvajati naravne kemične snovi podobne učinkovinam zdravila (Benedetti idr., 2005). O pomenu pogojevanja za PU govorijo predvsem raziskave, kjer je bil PU kvantitativno večji, če je protokol vseboval nezavedno pogojevanje, ne glede na sočasno zavedno pričakovanje. Benedetti idr. (2002) so ugotovili, da v primeru, da placebo sprva ne deluje, pri tem pomaga pogojevanje – začetno prejemanje pravega zdravila in po nekaj tednih zamenjava s placebo. Druga oblika pogojevanja za doseganje PU je zmanjševanje intenzitete danega dražljaja (npr. bolečine) ob istočasni administraciji placebo (Dumitru in Popescu, 2010).

Giang idr. (1996) so ugotovili, da so pacienti z multiplo sklerozo po eksperimentu pogojevanja z ciklofosfamidom in aromatiziranim sirupom producirali zmanjšano število perifernih levkocitov. Podobno so ugotovili tudi v kasnejšem prispevku, in sicer analizi vedenjsko pogojene imunosupresije. Udeleženci so bili v dvojno-slepi, placebo kontrolirani študiji pogojeni v štirih seansah tekom treh dni, kjer so prejeli ciklosporin A kot brezpogojni dražljaj, skupaj z pijačo z izrazitim okusom. V naslednjem tednu so pri ponovni izpostavljenosti pijači (pogojnim dražljajem) skupaj s placebo kapsulami vseeno dosegli supresijo imunskih funkcij (Goebel idr., 2002).

Nekaj eksperimentalnih protokolov je bilo zasnovanih tako, da so placebo administrirali po postopku pred-pogojevanja z namenom, da bi pridobili robusten PU, na primer z opioidi pri bolečini, apomorfinom pri Parkinsonovi bolezni, ciklosporinom za imunski sistem in pred-pogojevanjem s sumatriptanom za endokrini sistem (Benedetti, 2014a). Pri slednji raziskavi so preverjali vpliv placebo na nivo hormonov v plazmi (kortizola in rastnega

hormona) (Benedetti idr., 2003). Ker besedno spodbujanje zavestnega pričakovanja pri udeležencih ni obrodilo rezultatov, so avtorji preiskovance prej pogojili s sumatriptanom, učinkovino, ki vpliva na izločanje hormonov, nato pa zdravljenje zopet zamenjali s placebo. Placebo je sprožil enake spremembe hormonov v plazmi kot sama učinkovina. To nakazuje, da verbalna sugestija ni dovolj za sprožitev izločanja hormonov, izločanje sproži šele pogojevanje. Kar se tiče pogojevanja s placebo pri bolečini, je analiza pokazala, da so pri pogojevanju s ketorolacom (nesteroidnim protivnetnim analgetikom, neodvisnim od opioidov) za PU odgovorni endokanabiodidi preko delovanja na kanabinoidne receptorje 1 (CB₁) receptorje (Benedetti, Amanzio, Rosato, Blanchard, 2011a). Ker do zanesljivega PU z nevrobiološkimi spremembami ni prišlo po pogojevanju z morfijem, to nakazuje, da analgezijo po placebo omogočijo različni neurotransmiterski sistemi, ki se aktivirajo s pogojevanjem.

Klinična preizkušanja, ki uporabljajo obogateno zasnovano protokola, kažejo, da se udeleženci dobro odzovejo na placebo. Pri tovrstni zasnovi so udeleženci, ki se odzivajo na aktivno obliko zdravljenja, nato naključno razporejeni v placebo ali aktivno skupino. Izkazalo se je, da imajo lahko udeleženci, ki so na začetku podvrženi placebo zdravljenju, in se na le-tega ne odzovejo, nižji odziv tudi pri kasnejšem aktivnem zdravljenju. Verjetno je odziv nižji zaradi nezadovoljstva nad prvim zdravljenjem (Benedetti, 2014a). S tovrstnimi zasnovami protokolov je možno preveriti dejanske učinke naučenega oziroma pogojevanja. Poudariti pa je potrebno, da še ni točno znano, katere farmakološke substance, poleg narkotikov in zdravil proti Parkinsonovi bolezni, lahko proizvedejo učinke pri pogojevanju s placebo po aktivnem zdravljenju. Ta dognanja opozarjajo, da negativne izkušnje s predhodnimi zdravljenji lahko vodijo v nizek ali ničeren odziv na placebo oziroma v nižji odziv na aktivno zdravljenje.

6.2 PRIČAKOVANJE IZBOLJŠANJA

Za razliko od pogojevanja, ki deluje predvsem na nezavednem, je pričakovanje zavestno prepričanje o izidu določene situacije. Na podlagi slednjega lahko PU smatramo kot podkategorijo pričakovanja (Stewart-Williams in Pood, 2004). Običajno višjemu odzivu na placebo botrujejo verbalna navodila, da bomo deležni zdravljenja, in le-tem skladen terapevtski ritual, prav tako tudi posameznikove pretekle izkušnje. Preizkusi novih substanc pogosto v pacientu pustijo pričakovanje, kaj naj bi se zgodilo po izpostavitvi določenemu dražljaju. Pričakovanje reakcije na ta dražljaj vodi do tvorjenja pričakovanega izboljšanja, kar je opazno tudi pri izvajanju prikritega zdravljenja. Po tej teoriji je ustvarjanje pričakovanja, ki je pod vplivom kognicije, namerno dejanje. Potemtakem naj bi bil tudi PU namerno povzročen (Lent, 2011), substanca ali terapija pa le instrument za manipulacijo pričakovanja. Benedetti (2014a) je celo mnenja, da ni vedno nujno, da posameznik sploh zaužije substanco za doseganje PU, že pred terapijo ga lahko sproži

njegovo pozitivno naravnano pričakovanje. Na PU vplivata tudi sama želja in motivacija za izboljšanje (Oken, 2008; po Price idr. 2008). Pomembno je, da ima pacient občutek kontrole nad boleznijo s tem, da je v zdravljenje aktivno udeležen. Višji PU so zaznali pri pacientih, ki so jim podali jasno diagnozo, izvedli diagnostične teste, sporočili o uporabi novih postopkov in jih spodbujali tekom okrevanja (Dumitru in Popescu, 2010).

Spodbujanje pričakovanja lahko prispeva k analgetskemu učinku (Pollo idr., 2001; Amanzio in Benedetti, 1999; Vase idr., 2003), izboljšani nevralni aktivnosti in motorični funkciji pri Parkinsonovi bolezni (de la Fuente-Fernandez idr, 2001; McRae idr., 2004), čustvenim odzivom (Petrovic idr., 2005; Kirch, 2005) in spremenjenemu delovanju dopaminskega sistema pri odvisnikih (Volkow, 2003).

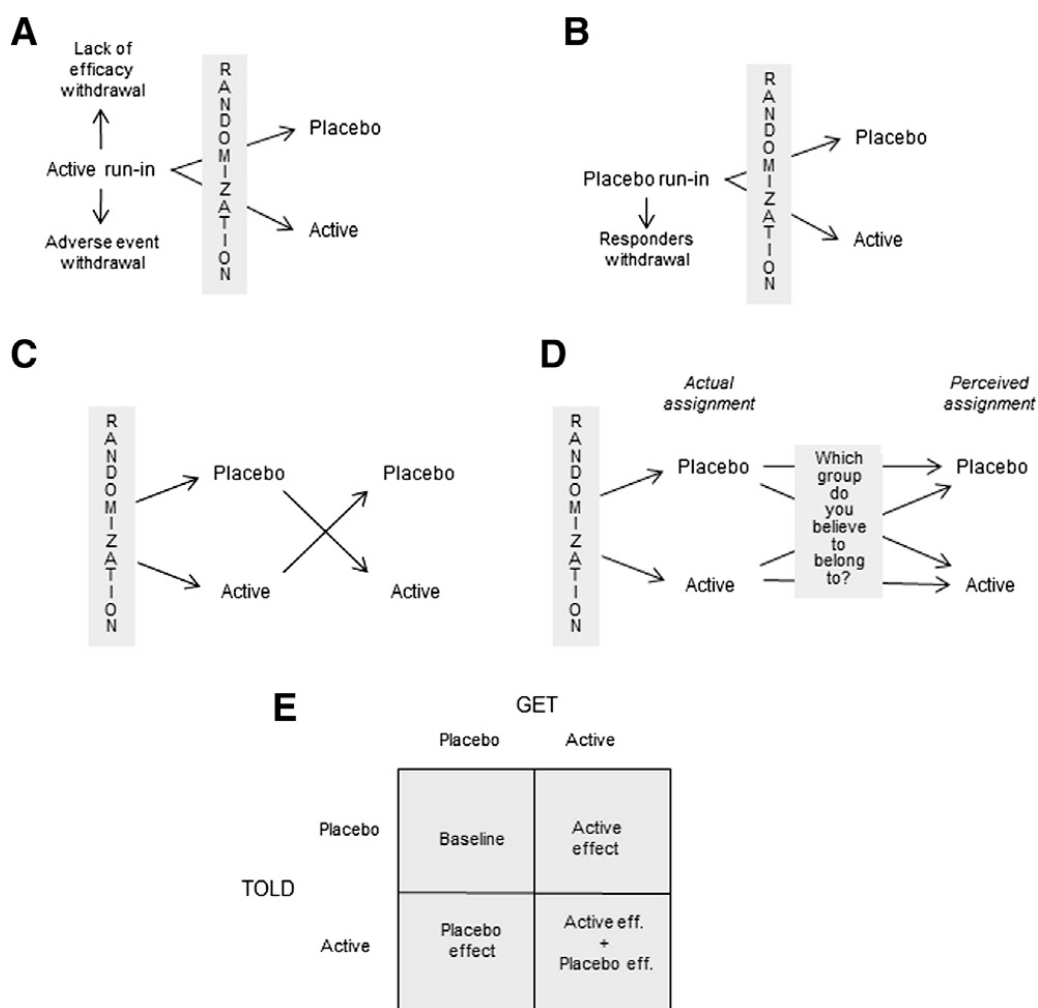
Tudi samo prepričanje oz. verjetje v pozitiven izid zdravljenja ima velik vpliv na naša pričakovanja in posledično na rezultat zdravljenja. Več študij je pokazalo, da ima visoko pričakovanje pomoči pred terapijo pozitiven vpliv na izid zdravljenja (Lent, 2011). Thomas (1987) je ugotovil, da pri primerjanju placebo skupine in skupine, ki ni prejela zdravljenja, ni bilo statistično pomembnih razlik, razlika v izboljšanju pa se je pokazala pri napovedi pozitivne in negativne prognoze. Ta ugotovitev podpira dejstvo, da do izboljšanja ne pride le zaradi prejetja tablete brez učinka, ampak je posledica okolja in odnosa zdravstvenega delavca, ki ustvari pričakovanje odprave simptomov. Že sama vzpostavitev upanja v izboljšanje naj bi bila ključna za rezultate. Podobno so ugotovili tudi pri pacientih z astmo, kjer so bili subjekti dodeljeni skupini z zdravilom ali placebo ter z nevtralnim ali pozitivnim sporočilom, ki se je nanašalo na pričakovanje izboljšanja. Po 4 tednih ni bilo razlik v objektivnih meritvah pretoka zraka in pljučnih funkcij, pacienti v skupini s povečanim pričakovanjem pa so poročali o pomembnih izboljšavah simptomov in kontroli astme (Wise idr., 2009).

Pri pacientih, ki pričakujejo pozitivne učinke zdravljenja, bo terapija uspešnejša ne glede na obliko zdravljenja (McQueen idr., 2013b). Benedetti (2003) je ugotovil, da je bila terapija pri bolnikih, ki so prejeli postoperativno analgezijo zavedno, uspešnejša kot pri tistih, ki so substanco prejeli nezavedno. Bolniki so tri dni prejeli buprenorfin preko infuzije s fiziološko raztopino. Bolnike je razdelil v tri skupine; v prvi bolniki niso dobili informacije, da bodo prejeli analgetik, v drugi skupini je dejal, da bodo prejeli analgetik ali placebo, in v tretji, da bodo z infuzijo zagotovo prejeli močan analgetik. Bolniki so se pomembno razlikovali v poročani zaznani jakosti bolečine in v zahtevah po dodatnih analgetikih. Prav tako je prišlo do bolj izrazitega poslabšanja simptomov pri udeležencih, ki so jim sporočili, da bodo prekinili s terapijo, kot pri skupini, pri kateri so prenehali dodajati analgetični pripravek brez vednosti bolnika.

Pariante, White, Frackowiak, Lewith (2005) so ugotovili, da ima tudi akupunktura nekaj specifičnih učinkov na paciente, vendar so učinki precej odvisni od pričakovanja posameznika. Zabiranje igel v akupunkturne točke sproži odziv področij senzorične

skorje. Ko so preizkušancem dejali, da bo tovrstno zdravljenje učinkovalo terapevtsko, se je poleg senzoričnih predelov sprožil tudi limbični sistem, ki je povezan s pričakovanjem. Že sama uporaba določenih besed pri sporočanju pacientu o poteku ali pričakovanem izidu zdravljenju ali bolečini lahko torej aktivira različne predele možganov (Benedetti idr., 2011b).

Eden izmed načinov dokazovanja učinkov pričakovanja je uravnotežena placebo zasnova, ki ocenjuje interakcijo med pričakovanji in aktivnim zdravljenjem. Na primer, ko so posameznikom, odvisnim od kokaina, dejali, da bodo prejeli metilfenidat, in jim ga dejansko dali, je možgansko slikanje pokazalo 50% večjo aktivnost (predvsem v malih možganih in talamusu) v primerjavi z uživalci kokaina, ki jim je bilo rečeno, da bodo prejeli placebo, v resnici pa so prav tako prejeli metilfenidat. Aktivnost možganov je bila torej precej večja ob pričakovanju prejema aktivne substance (Benedetti, 2014b; po Volkow idr., 2003). Če upoštevamo vplive pričakovanja in pogojevanja v kliničnih študijah, je jasno, da bi morali vsi protokoli vsebovati testiranje teh elementov; npr. udeležencu pred razvrstitvijo v nadaljnjo skupino zastavimo vprašanje: »V kateri skupini mislite, da se nahajate, placebo ali aktivni?«. Za surovo oceno PU v tovrstnih protokolih je smiselna primerjava placebo odziva po predhodni izpostavljenosti aktivnemu zdravljenju s placebo odzivom brez prehodne izpostavljenosti (Benedetti, 2014a).



Slika 6.2.1. Variante zasnove protokola za ocenjevanje PU (po Benedetti, 2014a).

Pri randomiziranih kliničnih študijah ima aktivni placebo večje učinke kot neaktivni placebo, saj preoblikuje pričakovanje pacienta – ko občuti stranske učinke, začne slutiti, da prejema pravo zdravilo. Na podlagi tega lahko sklepamo, da so PU pri aktivnem zdravljenju še večji kot pri placebo zdravljenju (McQueen idr., 2013a).

Pričakovanje izboljšanja se ne more razviti brez predhodnih izkušenj z intervencijami, zato kulturno specifične zdravstvene prakse niso vedno univerzalno učinkovite. Za izboljšanje pričakovanja oz. za aktiviranje PU je potrebna določena stopnja predhodne seznanitve s klinično prakso. Pozitivno pričakovanje v telesu domnevno aktivira ugodne fiziološke spremembe, ki organizem pripravijo na soočanje z boleznijo in predpisanim zdravljenjem ter s tem omilijo prisotne simptome (Benedetti idr., 2011a). To se verjetno zgodi preko zmanjšanja občutka anksioznosti, strahu, stresa in drugih negativnih čustvenih stanj. Zmanjšanje slednjih je lahko povezano z okrepitvijo imunskega odziva. Prispevek iz leta 2005 poroča, da se je pri pacientih s sindromom razdražljivega črevesja po prejemu placebo substance pomembno zmanjšal nivo anksioznosti, kar je privedlo do analgetskega učinka (Vase, Robinson, Verne, Price, 2005).

Pričakovanje ima lahko tudi obraten efekt. Kjer administracijo inertne substance spremljajo negativne besedne sugestije, lahko le-te sprožijo poslabšanje stanja. Na primer, posameznikovo pričakovanje negativnega izida lahko spremlja občutek tesnobe, kar zviša raven hormona CCK ter vodi v povišan občutek bolečine (Colloca in Benedetti, 2007).

6.3 PSIHOSOCIALNI KONTEKST IN SOCIALNO UČENJE

Benedetti (2005) je pri obravnavi prejšnjih teorij o PU poudaril, da je preučevanje psihosocialnega konteksta zdravljenja pacienta ključnega pomena za uspešnost zdravljenja. Navaja, da je PU psihobiološki fenomen, ki ga je mogoče pripisati mnogim mehanizmom, med drugim tudi pričakovanju kliničnega izboljšanja in pogojevanju. Predvidoma naj ne bi obstajal en sam mehanizem PU. PU lahko obravnavamo kot kompleks več bioloških in psiholoških mehanizmov in premikov, ki prispevajo k pojavu.

Komunikacija med izvajalcem terapije in klientom igra ključno vlogo pri PU. Avtorji so mnenja, da je že samo diagnosticiranje bolezenskega stanja oblika terapije (Miller idr., 2009, po Brody in Waters, 1980). Diagnoza omogoči pacientu, da osmisli svoje simptome in si ustvari načrt zdravljenja, od katerega pričakuje, da bo bolezen odpravil.

Randomizirana klinična študija o učinku obveščenosti glede analgetske aktivnosti placeba in naproksena pri pacientih z rakom je pokazala, da je zdravilo veliko učinkovitejše pri bolnikih, ki so jim napovedali, kaj naj bi se zgodilo. Vsi pacienti so prejeli dozo naproksena in placeba. Nekateri so dobili obe dozi, sicer zavedno, vendar brez informacij o poteku ali učinkovini, drugim pa so potek podrobno obrazložili. Izkazalo se je, da je bil naproksen učinkovitejši kot placebo v obeh skupinah, vendar je bil učinek obeh boljši pri informirani skupini. Ugotovitev kaže na to, da obveščenost stopnjuje moč zdravila in placeba (Bergmann idr., 1994).

V okviru kliničnih preizkušanj in zdravstvene prakse so pomembni tudi nekateri socialni vidiki. Placebo in nocebo odzivi so lahko posledica socialnega učenja preko opazovanja ugodnih ali neugodnih učinkov pri drugih ljudeh. Opazovanje pozitivnih učinkov pri drugih lahko na primer povzroči placebo analgetični odziv, ki pa domnevno pozitivno korelira z empatijo (Colloca in Benedetti, 2007). Enako velja za nocebo odziv, saj so po fazi opazovanja bolečega dražljaja, udeleženci kazali znake preobčutljivosti na boleči dražljaj (Benedetti, 2014a; po Swider in Babel, 2013). Te ugotovitve opozarjajo na vpliv socialnega vpliva pri kliničnih preizkušanjih, ko so pacienti priča doživljanju istega zdravljenja drugih udeležencev ali z njimi med študijo komunicirajo. Prav tako bi lahko nocebo sprožilo spremljanje neuspešnih zdravljenj v medijih in informacijah na internetu.

Socialna propaganda o negativnih in pozitivnih pričakovanjih ali izidih zdravljenja se lahko med posamezniki precej hitro razširi, kar lahko povzroči biokemične spremembe in

vpliva na fiziološke parametre informiranega posameznika (Benedetti, 2014a). Na primer, v raziskavi, kako nocebo in placebo modulirata sintezo prostaglandina (pomembna tarča analgetskih učinkovin), je posameznik prejel negativno informacijo o tveganju višinskega glavobola in to informacijo razširil med druge udeležence. Informirana nocebo skupina je v primerjavi s kontrolno skupino pokazala pomembno povečanje glavobola in sinteze prostaglandina na višinski razliki (Benedetti, 2014b). Verjetno je, da bi skozi daljše obdobje informacija »okužila« še večje število ljudi, kar opozarja na pomembno vlogo negativnih socialnih informacij pri lajšanju simptomov. Isti avtorji (Benedetti, 2014b) so izvedli tudi dve študiji primerjave placeba z aspirinom na višinski razliki za kontrolo višinskega glavobola. Prvi preizkus je bil izveden s kontrolno skupino, drugi pa s socialno »okuženo« skupino (pozitivna informacija). Aspirin se je izkazal za učinkovitega pri lajšanju bolečine in zmanjševanju sinteze prostaglandina v kontrolni skupini, placebo pa se je izkazal za popolnoma neučinkovitega. Nasprotno sta aspirin in placebo zmanjšala občutek bolečine v skupini s razširjeno pozitivno informacijo o delovanju učinkovine. Če povzamemo bistvo obeh študij, je socialno razširjena informacija, pozitivna in negativna, vplivala na PU in sintezo prostaglandina. Fiziološki parametri se lahko spremenijo že s samim vpisom v novo študijo. Cizza in sodelavci (2014) so v študiji debelosti pokazali biokemične (glukoza, inzulin lipidi) in vedenjske (trajanje in kvaliteta spanja) spremembe med izbiranjem in razvrščanjem posameznikov pred začetkom študije.

Primerjava delovanja placeba pri bolečinah v roki, najprej prejetega nevede, v drugi fazi pa prejetega vede, pri čemer je osebam zdravnik jasno dal vedeti, da bodo bolečine po nekaj minutah izginile, je pokazala, da se je bolečina polegla šele v drugi fazi (Benedetti idr., 2003; po Benedetti idr., 1996). To nakazuje, da informacija o pričakovanih učinkih zdravljenja vpliva na dejanski izid.

Zgoraj omenjeni prispevki se skladajo s prej omenjeno teorijo Hawthornovega učinka ki zagovarja tezo, da se vedenje, merjeno v eksperimentalnem okolju, spremeni glede na pozornost, ki jo udeleženci prejmejo s strani raziskovalcev (Benedetti, 2014a, po Last, 1883). Hawthornov učinek je praktično nadzorovati oziroma omiliti med študijo, možno pa bi bilo omejiti socialno propagando in komunikacijo med udeleženci bodočih študij, saj ta vpliva na biokemične spremembe in končni izid zdravljenja.

Na učinkovitost delovanja zdravila in placeba vpliva tudi splošno prepričanje o zdravilu ter oblika oziroma videz zdravila, ki ga prejemamo. V raziskavi na univerzi v Ohio so udeležencem dejali, da bodo občutili pomirjevalne ali stimulatívne učinke, vsi pa so prejeli placebo, in sicer prva skupina modro in druga rožnato kapsulo. Spremembe je občutilo 30% udeležencev. Prejetje obeh kapsul je povzročilo nek učinek, modre kapsule pa so bile povezane z bolj pomirjevalnimi učinki (učinek modrih kapsul je bila 66%, rožnatih pa le 26%) (Blackwell, Bloomfield, Buncher, 1972). Prav tako naj bi tudi blagovna znamka zdravila vplivala na učinek placeba. Ko so prostovoljke razdelili v skupine, so določene

prejele placebo, ki je bil označen z znano blagovno znamko, drugim pa so izročili placebo z napisom "analgetik". Tablete z blagovno znamko so bile bolj učinkovite v zmanjševanju glavobola (Branthwaite in Cooper, 1981). Enako velja za frekvenco administracije placebo – večje kot je število prejetih inertnih substanc, večji bo PU (Jonas, 2011, po de Craen, Kaptchuk, Tijssen, Kleijnen, 1999), in obliko administracije (injekcija, tableta, laser, operacija), npr. subkutana aplikacija doseže večji PU učinek (de Craen, Tijssen, de Gans, Kleijnen, 2000). Prav tako naj bi uporaba elektronskih naprav (brez resničnega učinka) na splošno imela večji učinek kot placebo tablete (Kaptchuk idr., 2006).

6.4 SISTEM NAGRAJEVANJA

Sistem nagrajevanja v možganih deluje preko mezolimbicne dopaminske poti od ventralnega tagmentalnega področja (VTA) do limbicnega sistema, ki zajema nukleus akumbens, septum, amigdalno in hipokampus. Ta pot se aktivira ob prisotnosti ugodnega nagrajujočega dražljaja in posamezniku sporoči, naj dejanje ponovi. Sistem nagrajevanja naj bi bil, poleg modulacije anksioznosti, domnevno drugi najpomembnejši mehanizem za udejanjanje pričakovanja in s tem PU (Benedetti, 2012). Glavno vlogo, v povezavi udejanjanja PU in pozitivnim pričakovanjem z nagrajevalnim sistemom, igra nukleus akumbens. Freemanova idr. (2015) so v nedavnem poskusu udeležencem povzročili bolečino in nato na razdraženo mesto administrirali inertne kreme. Pred nanosom prve so verbalno spodbudili pozitivno pričakovanje izboljšanja, pred nanosom druge negativno, tretjo pa so nanесли brez verbalne spodbude. Slikanje možganov z fMRI je pokazalo povečano aktivacijo nukleus akumbensa pred administracijo kreme v prvi skupini v povezavi s pozitivnim pričakovanjem, kar kaže na povezavo med pričakovanjem in sistemom nagrajevanja. V drugi skupini je slikanje z fMRI pokazalo povečano aktivnosti v inzuli, orbitofrontalnem korteksu in periakveduktalni sivini. Ugotovitve prav tako kažejo, da pozitivna in negativna pričakovanja ne aktivirajo enakih možganskih področij.

6.5 OSEBNOST

Potrebno je poudariti, da PU ne deluje na vse ljudi. Pri pričakovanju učinka naj bi šlo za podoben proces kot pri pričakovanju nagrade. Nagrajevalni sistem je povezan z ventralnim striatumom in živčnim prenašalcem dopaminom, zato so se raziskovalci osredotočili na odnos med možgansko sivino, analgetskim placebo učinkom in osebnostnimi lastnostmi, povezanimi z dopaminergičnim prenašalcem, kot so iskanje aktivnosti in novosti. Ugotovili so, da te osebnostne lastnosti lahko napovedujejo analgetske učinke pri placebo skupini oziroma placebo povzročeno aktivacijo opioidne neurotransmisije (Schweinhart, Seinowicz, Jaeger, Duncan, Buchnell, 2009; Pecina idr., 2013). Drugi avtorji prav tako ugotavljajo, da je odziv na placebo odvisen od ravni dopamina in serotonina v centralnem živčevju. Prispevek McNaira in Barrett (1979) je nakazal tudi na povezavo med odzivnostjo

na PU in drugimi faktorji osebnosti, kot so socialna sprejemljivost, odziv na sugestije in hipnotibilnost. Na splošno so rezultati študij povezovanja odziva na placebo s posameznimi osebnostnimi lastnostmi neskladni. Učinek osebnostne lastnosti, kot je optimizem, je prav tako precej odvisen od specifičnega zdravljenja in konteksta (Oken, 2008; po Geers idr., 2007). Na udejanjanje PU lahko vpliva tudi samoučinkovitost posameznika. Protokoli zdravljenja, ki aktivno vključujejo posameznika, da prevzame nadzor nad svojim bolezenskim stanjem, lahko obrodijo boljše izide aktivnega ali inertnega zdravljenja (Oken, 2008), kot protokoli, kjer je pacient pasiven. Razlik med spoloma pri PU niso opazili.

6.6 VPLIV TERAPEVTA

Pomembno vlogo pri aktivaciji PU igra način podajanja informacij in naravnost zdravnika. V študiji z 200 pacienti iz splošne prakse z različnimi simptomi, vendar brez hujših telesnih motenj, so osebe razdelili na štiri posvetovanja z zdravnikom; »pozitiven« posvet z in brez zdravljenja, ter »negativen« posvet z in brez zdravljenja. Dva tedna kasneje je bila v počutju pacientov med »pozitivno« in »negativno« skupino pomembna razlika. 64% tistih, ki so prejeli »pozitivno« svetovanje, se je počutilo bolje, v primerjavi z 39% tistih, ki so bili deležni »negativnega« svetovanja (Thomas, 1987).

Nacionalna anketa odraslih pacientov v bolnicah v Angliji (Boyd, 2007) je ugotavljala faktorje, ki so pacientu najpomembnejši pri zdravstveni oskrbi. Pacientom je bilo bistveno, da je zdravniško osebje seznanjeno z njihovo zgodovino zdravljenja, da zdravnik odgovarja na vprašanja in postopke razloži na način, ki ga razumejo, da jim zaupajo, da je okolje čisto ter da so deležni odkritosti glede stanju in poteka zdravljenja. Način komunikacije in primerno okolje sta predstavljala ključni dejavnik, njihovo zaznavanje zdravnika in oskrbe pa je posredno povezano tudi z zaupanjem v zdravljenje in končni uspeh le-tega. Kaptchuk in sodelavci so (2008) primerjali dve placebo akupunktorni skupini pacientov s sindromom razdražljivega črevesja, kjer je bila intenziteta in kvaliteta komunikacije med pacientom in izvajalcem različna, za primerjavo pa je bila vzeta skupina brez zdravljenja na čakalni listi. Po treh tednih terapij je 62% pacientov v skupini, kjer so bili pogovori z zdravnikom daljši, empatični in podporni, poročalo o lažšanju simptomov, v primerjavi s 44% v skupini s strokovno komunikacijo ter 28% pacientov na čakalni listi. Podobne rezultate so izmerili tudi v treh tednih po zaključku terapij. Ta študija nakazuje, da že sama simulacija zdravljenja pripomore k terapevtskemu učinku, predvsem s komunikacijo, ki pacientu nudi podporo.

Za imipramin hidroklorid je bilo klinično dokazano, da deluje bolje od placeba pri zdravljenju depresivne motnje, vendar je nadaljnja analiza rezultatov efekta posameznega psihiatra na končni rezultat pokazala, da je bilo 9.1% variabilnosti v samo-poročanih končnih rezultatih zdravljenja mogoče pripisati psihiatru, ki je zdravil posameznika, in da

je bil efekt tega dejavnika 3x večji kot efekt zdravila (McQueen idr., 2013a, po McKay, 2006). Pri psihiatrih, katerih izidi zdravljenja so bili uspešnejši, so bili le-ti boljše tako v aktivni kot tudi placebo skupini. Čeprav je večina študij za optimalno objektivnost dvojnolepih, kar pomeni, da tudi izvajalec ne ve, ali bolnik prejema placebo, lahko zdravnik kljub temu vpliva na njegov odziv.

6.7 ODNOS MED TERAPEVTOM IN KLIENTOM

Ključnega pomena je tudi socialna podpora. Predvideva se, da socialna podpora posredno vpliva na regulacijo stresnega vzburjenja, zavira aktivnost HPA osi in zmanjša fiziološko reakcijo na stres. Ugotovitve študij na živalih kažejo, da socialna podpora zmanjša sproščanje kortizola. Možno je, da sproščanje oksitocinov v stresni situaciji povečuje družbeno pripadnost in s tem zmanjša vzburjenje (Ozaby idr., 2007). Med samim zdravljenjem, predvsem pri kroničnih boleznih, terapevt in klient vzpostavita določeno vez oziroma odnos, v katerem naj bi terapevt pokazal interes za klientovo življenje, formuliral problem, predlagal rešitve in možne zaplete, odgovarjal na klientova vprašanja in podobno. Delež placebo odziva bi lahko torej pripisali terapevtskemu odnosu. Avtorji ta odnos primerjajo s psihoterapevtskim (McQueen idr., 2013b), kjer čustvena usklajenost in empatija pomembno prispevajo k terapevtskem uspehu, ne glede na uporabljeno tehniko.

6.8 OKOLJE

Okolje, v katerem se pacient zdravi, prav tako vpliva na uspešnost zdravljenja. Pod ta kontekst spadajo na primer svetloba, barve, zrak, zvoki in podobne komponente okolja, v katerem se pacient zdravi, ki vplivajo na funkcioniranje in nevrofiziologijo pacienta. Dva prispevka sta demonstrirala, kako pomembna je razsvetljenost bolnišnične sobe. Pacienti, ki so bivali v s soncem razsvetljeni sobi ali blizu okna, so v bolnišnico zaradi izboljšanja počutja zapuščali hitreje kot drugi. Povprečno bivanje v psihiatrični bolnišnici se je znižalo iz 19.5 na 16.9 dni, v postoperativni negi pa za 1 dan (Jonas, 2011; po Beauchemin in Hays, 1996; Brandon idr., 2002).

7 NEVROLOŠKI TEMELJI PLACEBA UČINKA

Sledeče poglavje bo predstavilo nevrološke temelje PU pri različnih boleznih in drugih stanjih. Obravnavalo bo dokaze o nevrobiološki podlagi nastanka PU in posamezne mehanizme, na podlagi katerih se PU udejanja.

Začetki nevrobiologije PU segajo v leto 1978, ko so znanstveniki na univerzi v San Franciscu dokazali, da ob prejemanju placebo analgezije, možgani sami proizvedejo lastne naravne analgetike oziroma endogene opiate (Levine, Gordon, Fields, 1978). Placebo analgezijo so lahko blokirali z opioidnim antagonistom naloxonom, kar kaže na vpletenost endogenih opioidov v mehanizem PU. Oken (2008) meni, da je centralni živčni sistem primarni mehanizem fiziološke osnove PU na podlagi njegove vloge pri učenju in spominu, vplivov na senzorične, motorične, avtonomne poti ter imunski in endokrini sistem.

Eden izmed najbolj privlačnih vidikov placebo raziskav je nastajajoč koncept, da placebo lahko aktivira enake biokemične poti kot določena zdravila v medicinski praksi. Ljudje smo preskrbljeni z endogenimi sistemi, ki se lahko aktivirajo s pozitivnimi pričakovanji, terapevtskimi rituali in socialnimi interakcijami (Benedetti, 2014b).

Prepričljivi eksperimentalni dokazi so pokazali, da placebo analgezijo usmerjata vsaj dva sistema, endogeni opioidni in endokanaboidni sistem (Benedetti idr., 2011a). Prav tako administracija placebo bolnikom s Parkinsonovo boleznijo spodbuja sproščanje dopamina v striatumu (de la Fuente, Fernandez idr., 2001). Te ugotovitve predstavljajo prehod iz splošnega koncepta moči mišljenja na resnično fiziologijo PU. PU in delovanje zdravil se lahko med seboj nadgrajujejo. Na primer, ob administraciji se morfij veže na opioidne receptorje in zavira prenos občutka bolečine, hkrati ritual same administracije inducira aktivacijo istih opioidnih receptorjev. Podobno se zgodi pri administraciji dopaminergičnih zdravil proti Parkinsonovi bolezni (Benedetti, 2014a). Kljub temu pa obstajajo razlike med aktivnostjo zdravil in placebo glede trajanja delovanja, variabilnosti učinka in obsežnosti učinka. Trajanje učinka zdravila je običajno daljše kot PU, kar je bilo ugotovljeno pri protibolečinskih in anti-parkinsonovih sredstvih (npr. apomorfina). Tudi variabilnost učinkovanja je pri zdravilih manjša, bolj specifična in dosledna, medtem ko pri PU učinkovitost variira od pacienta do pacienta (Benedetti, 2014b). Celotni učinek zdravila naj bi izhajal tako iz specifične farmakološke aktivnosti kot tudi iz psihološkega efekta konteksta administracije. Avtorji špekulirajo, da zdravila in pričakovanje delujejo aditivno, vendar preko aktivacije različnih možganskih predelov (Benedetti, 2014a; po Atlas idr., 2012). Vendar v primerih, ko je PU učinkovit, lahko ta doseže enakovredne rezultate kot zdravilo. Ključno za razumevanje delovanja PU je preučevanje njegovega odnosa z delovanjem zdravil. Zdravila in placebo verjetno delujejo na enake receptorje ali na iste

vrste receptorjev, vendar na različnih regijah centralnega živčnega sistema. Na primer, narkotiki se vežejo na μ -opioidne receptorje v eni izmed možganskih regij, medtem ko placebo aktivira endogene ligande na μ -receptorjih v drugem področju možganov, njihov efekt pa je aditiven (Benedetti, 2014a; Atlas, idr., 2012).

Posameznikove individualne lastnosti, ki so predispozicija za odzivnost na določen dražljaj, vodijo do različne odzivnosti na placebo. Na odzivnost lahko vplivajo fiziološki procesi, kot so modulacija senzoričnega procesiranja, sproščanje živčnih prenašalcev ali spremembe v osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza in aktivnosti imunskega sistema (Oken, 2008). PU lahko zajema tudi kompleksnejše fiziološke procese, kot so spremembe v razpoloženju, motivaciji in trudu. PU naj bi spremljala zmanjšana nevrnalna aktivnost v predelih za procesiranje anksioznosti in bolečine, skupno s povečano nevronske aktivnostjo v predelih možganov, vključenih v čustveno regulacijo (Lent 2011, po Fields, 2004).

Depresivna motnja ponuja odličen model preučevanja nevrobioloških mehanizmov PU na področju psihofarmakologije. Price in kolegi (2008) so poročali o živčnih mehanizmih zdravljenja depresije s placebom, in sicer naj bi pri posameznikih to povzročilo električne in metabolične spremembe ter elektroencefalografske spremembe v prefrontalnem korteksu.

Prefrontalni korteks pri PU igra pomembno vlogo. Zmanjšana odzivnost na placebo je vidna pri mnogih stanjih, kjer je prefrontalna funkcija poškodovana, na primer pri stanjih, kot so demenca in nižja količina beline v frontalnem predelu, ali kjer je ovirana preko inaktivacije z transkranično magnetno resonanco ali farmakološko blokado prefrontalnega opioidnega sistema (Benedetti, 2014a).

Povezava med pričakovanjem in kliničnim izboljšanjem je dvostranska. Pozitivno pričakovanje lajša anksioznost, kar vpliva na simptome, kot je bolečina (Colloca in Benedetti, 2007). Hkrati pa pričakovanje lahko aktivira nagrajevalne mehanizme. Ključni so tudi razni mehanizmi učenja, od klasičnega pogojevanja do socialnega učenja, saj predhodne izkušnje pomembno vplivajo na PU. Pri preučevanju PU pogosto ni jasno, kdaj in kako omenjeni mehanizmi vplivajo na različne tipe PU; prav tako se lahko med seboj prekrivajo.

7.1 MEHANIZMI DELOVANJA

Mehanizmi delovanja PU so bili preučevani pri mnogih stanjih, predvsem preko tehnik fMRI in PET. V tabeli 7.1.1. so navedene biokemijske poti, po katerih PU deluje in lokacije, kjer so izmerili povečano aktivnost v možganih po prejemu placeba. Iz tabele je razvidno, da PU aktivira predvsem dopaminski, opioidni in serotoninski sistem.

Tabela 7.1.1. Osnovni nevrobiološki mehanizmi PU, ki se sprožijo po administraciji placeba, pri različnih stanjih.

Stanje	Sistem	Biokemijske poti	Lokacija	
Parkinsonova bolezen	dopaminski	NMDA-receptorji D _{2/3} receptorji	striatum, bazalni gangliji, talamus, nukleus akumbens	Povečano sproščanje dopamina v striatumu. Spremembe v nevronske aktivnosti v bazalnih ganglijah in talamusu.
bolečina	dopaminski	D _{2/3} receptorji	nukleus akumbens	Aktivacija endogenih opioidov in dopamina.
	kanabinoidni	CB ₁ receptorji		
	opioidni (endogeni)	CKK receptorji μ receptorji	nukleus akumbens, dlPFC, rACC, inzula, talamus, amigdala,	
dihanje	opioidni	μ receptorji		Pogojevanje aktivnosti opioidnih receptorjev v respiratornih centrih.
imunski odziv		IF - γ, IL - 2		Pogojevanje aktivnosti imunskih mediatorjev.
srce in ožilje		β adrenergični receptorji		Zmanjšanje aktivnosti β – adrenergične v srcu.
hormonski odzivi	serotoninski	5-HT receptorji (1B, 1D) rastni hormon, kortizol		Pogojevanje aktivnosti hormonov.
depresija	serotoninski	5-HT prenašalec	ventralni striatum	Spremembe v električni in metabolični aktivnosti v različnih regijah.
anksioznost	serotoninski	5-HT prenašalec	amigdala, DLPFC, ACC	
odvisnost				Spremembe v metabolični aktivnosti v različnih regijah.
Alzheimerjeva bolezen			prefrontalni režnji	Prefrontalne izvršilne funkcije in funkcionalna povezanost.

7.1.1 Opioidni, kanabionoidni in holecistokininski mehanizmi

Med najbolj razjasnjenimi sistemi delovanja PU je opioidni sistem. Kot omenjeno, naloxone (μ -opioidni antagonist) zaustavlja nekatere vrste placebo analgezije, kar kaže na vpletenost opioidnega sistema v PU (Amanzio in Benedetti, 1999). Nasprotno CCK (proglumid) povečuje placebo analgezijo na bazi antiopioidnega delovanja (Benedetti, Amanzio, Maggi, 1995), medtem ko aktivacija CCK receptorja tipa 2 zavira analgetični učinek (Benedetti idr., 2011a). Aktivacija CCK receptorja tipa 2 ima torej enak učinek kot blokada μ -opioidnega receptorja, kar kaže na to, da igra ravnovesje med holestiokininskim in opioidnim sistemom ključno vlogo pri odzivnosti na bolečino po administraciji placeba (Benedetti, 2014a). Holecistokininski sistem je glavni posrednik tudi pri nocebo hiperalgeziji, saj naj bi pričakovanje bolečine blokiral antagonist proglumid (Benedetti idr., 2006). Tu igra vlogo tesnoba, povezana s pričakovanjem negativnega izida, kar potrjuje tudi model lajšanja tesnobe pri podganah, kjer selektivni antagonist CCK receptorja tipa 2 zaustavi tesnobno povzročeno hiperalgezijo (Benedetti, 2014a, po Andre, 2005). Tako analgezija, sprožena preko opioidov, kot tudi placebo analgezija lahko sprožita aktivnost v korteksu in možganskem deblu (Petrovic idr., 2005). Placebo administracija je povezana z zmanjšanjem aktivnosti v regijah za odzivanje na bolečino, predvsem v ACC, nukleusu akumbensu, inzularnemu korteksu in talamusu. Prav tako je vključena endogena opioidna neurotransmisija v dIPFC, ki vpliva na pričakovan analgetski učinek (Benedetti idr., 2005), saj je pri oslabiljenem delovanju prefrontalnega korteksa, na primer pri bolnikih z demenco, placebo učinek precej oslavljen (Benedetti idr., 2011a).

PU se lahko kaže tudi v zavrtem respiratornem centru (preko endogenih opioidov) in adrenergičnem simpatičnem sistemu. Poleg tega placebo lahko vpliva na sekrecijo seretoninsko (5-HT) odvisnih hormonov, ki nastajajo v hipofizi in nadledvični žlezi (Benedetti idr., 2005).

Novejše študije na glodavcih z uporabo antagonistov različnih podtipov opioidnih receptorjev razkrivajo, da je placebo analgezija pri glodavcih vodena specifično le preko μ -opioidnih receptorjev (Benedetti, 2014a, po Zhang 2013).

Wager in sodelavci (2004) so s fMRI preučevali učinke pričakovanj placebo analgezije pri modelu termično povzročene bolečine. Ugotovili so, da se delovanje prefrontalnega korteksa poveča pri pričakovanju bolečine, kar nakazuje, da so prednji režnji tesno povezani z delovanjem placeba. Prav tako so ugotovitve nakazovale, da placebo zdravljenje bolečine vpliva na zmanjšanje anksioznosti. Podobno je tudi v kanadski študiji o opeklinah 75% oseb poročalo, da je bolečina po zaužitju placeba izginila. Ravno tako se je zmanjšala aktivnost v možganskih predelih odziva na bolečino.

Petrovic in sodelavci (2005) so s pomočjo fMRI ugotovili, da je zmanjšanje delovanja področij, ki se aktivirajo ob tesnobi, zmanjšalo tudi pri jemanju placeba. V študiji so

ugotovili, da pri tesnobi čustva modulirajo placebo odziv. Prvi dan so udeleženci prejeli pomirjevala: benzodiazepin, midazolam ali flumazenil (benzodiazepinski receptorski antagonist) in bili izpostavljeni neprijetnim vizualnim podobam. Zdravila so delovala kot pričakovano, midazolam je zmanjšal občutke neprijetnosti, flumazenil pa jih povečal. Drugi dan pa so namesto zdravil udeleženci brez vednosti prejeli placebo. Tudi pri placebo je bilo zmanjšanje anksioznosti statistično pomembno. Podobno kot pri placebo analgeziji je fMRI ob tem pokazal spremembe pretoka krvi v ACC in lateralnem orbitofrontalnem korteksu (Wager, 2004).

Pri predhodni izpostavljenost neopioidnim zdravilom lahko placebo analgezija vključuje aktivacijo CB1 kanabionoidnih receptorjev. Na primer, po 2-dnevni administraciji neopioidnega zdravila ketorolac in zamenjavi s placebom na tretji dan, placebo analgetičnega odziva ni bilo mogoče blokirati z naloxonom, medtem ko je CB1 kanabionoidni receptorski antagonist, rimonabant, placebo analgezijo zaustavil v celoti (Benedetti idr., 2011a). PU v kontekstu placebo analgezije so raziskovali tudi na miših, kjer so prav tako dokazali vlogo aktivacije opioidnega sistema po prejemu placeba, ki ga je bilo mogoče blokirati z naloxonom (Dumitru in Popescu, 2010; po Gudo idr., 2009).

Obstajajo tudi prepričljivi eksperimentalni dokazi o prisotnosti celotne lipidne poti pri placebo analgeziji, ki vključuje arahidonsko kislino, endogene kanabinoide ligande in sintezo prostaglandinov in tromboksana. To podpira odkritje, da funkcionalna mutacija variante Pro129Thr gena, ki kodira maščobno kislino amido hidrolaze (glavnega encima endokanabinoidov), vpliva na analgetični odziv na placebo in μ -opioidni placebo živčni prenos (Pecina idr., 2014).

Zubieta in sodelavci (2004) so ugotovili, da je placebo analgetični učinek povezan s sproščanjem endorfinov, naravnimi blažilci bolečine. Udeleženci so v raziskavi ocenjevali intenzivnost občutka bolečine po injekcijskem vbodu anestezije ali inertne raztopine. Med postopkom so tudi ocenjevali njihovo možgansko aktivnost. Pričakovanje delovanja analgetika je aktiviralo možganske sisteme, ki so omilili občutek bolečine, preko spremenjene dejavnosti opioidnih receptorjev zaradi vezave endorfinov.

Meta-analiza podatkov možganskih slik je opredelila dve fazi PU, in sicer pričakovanje faze analgezije in faze inhibicije bolečine. Pri prvi fazi se aktivirajo področja kot so ACC, prefrontalni korteks ter periakvaduktna sivina (PAS) (Amanzio, Benedetti, Porro, Palerm, Cauda, 2013). Pri drugi pa je razvidna deaktivacija v srednjem in zadnjem predelu ACC, superiornem predelu temporalnega in precentralnega režnja, v sprednji in zadnji inzularnem režnju, klavstrumu in putamenu ter talamusu in kavdatnem jedru (Benedetti, 2014a).

Aktivnost ciklooksigenaze, ki je udeležena v sintezi prostaglandina in tromboksana, naj bi nadzorovala tako placebo kot tudi nocebo odziv pri hipoksičnem glavobolu preko podobnega mehanizma kot aspirin (Benedetti, Durado, Vighetti, 2014).

Prehodni in trajni analgetični učinki placeba izvirajo iz različnih poti centralnega živčnega sistema. Prehodno komponento placebo analgezije upravljajo kognitivni centri cerebralnih področij, kot so jezikovni centri na dominantni hemisferi in področja izvršilnih funkcij. Trajne komponente pa zajemajo področja za emocionalno predelavo v temporalnih in parahipokampalnih predelih (Craggs, Price, Perlstein, Verne, Robinson, 2008).

Pregled 14 študij, ki so primerjale učinkovitost gabapentina s placebo pri nevropatski bolečini ob stanjih, kot so diabetične nevropatije, rak, fantomska bolečina, Gullain-Barrejev sindrom, poškodbe hrbtenjače in podobno, je poročal o povprečno 19% odzivu na placebo (Dumitru in Popescu, 2010; po Wiffen idr., 2005). Podobno povprečje PU kažejo tudi raziskave na področju akutne migrene pri najstnikih in otrocih, kjer je PU prisoten pri povprečno v 21%. Nedavne analize pa so pokazale še višji odstotek, 7-50% zmanjšanje bolečine in 7-17% v popolnem prenehanju bolečine po dveh urah (Brandsten idr., 2003). Meta-analiza študij, ki so primerjale učinkovitost triptanov s placebo skupino, je v slednji prikazala povprečno 30% izboljšanje (Diener, Schorn, Bingel, Dodick, 2008).

Pecina in sodelavci (2015) so raziskovali nevrokemijske mehanizme PU na 35 udeležencih z težjo obliko depresije, ki niso jemali zdravil. Prvi skupini so predpisali placebo tableto, ki so jo opisali kot hitro delujoči antidepressiv, drugi pa placebo, ki naj ne bi imel antidepressivnih učinkov. Vsaka skupina je po eno inertno zdravljenje prejela en teden, nato sta se skupini zamenjali. Izboljšanje simptomov udeležencev so preverjali z vprašalnikom, hkrati pa so izvedli PET slikanje, da bi izmerili aktivnost μ -opioidnih receptorjev, ki so med drugim vpleteni v čustva, stres, socialno nagrajevanje in depresijo, in pri prvi skupini pred slikanjem intravensko administrirali še inertno raztopino, ki naj bi izboljšalo razpoloženje. Avtorji so ugotovili pomembno zmanjšanje simptomov depresije pri skupini z »aktivnim« placebo v primerjavi z drugo skupino. Spremembe so pripisali povečani aktivnosti μ -opioidnih receptorjev.

7.1.2 Dopaminski mehanizmi

Dopamin je v placebo odzivnost udeležen pri dveh stanjih, bolečini in Parkinsonovi bolezni. Placebo analgezija se udejanja ob povečani vezavi dopamina na D₂ in D₃ receptorje in vezavi opioidov na μ -opioidne receptorje v nukleus akumbensu (Scott idr., 2008). Pri pacientih s Parkinsonovo boleznijo se ob placebo administraciji aktivirajo dopaminski receptorji v ventralnem in dorsalnem striatumu (de la Fuente-Fernandez in Sotessl, 2002).

Medoperativno snemanje aktivnosti posameznih nevronov med vstavljanjem elektrod za globoko možgansko stimulacijo pri pacientih s Parkinsonovo boleznijo prikazuje, da se hitrost proženja nevronov v subtalamičnem jedru in substantii nigri zmanjša, medtem ko se proženje nevronov v talamusu poveča (Benedetti idr., 2004). Na podlagi tega, avtorji ugibajo, da spremembe v proženju subtalamičnih in talamičnih nevronov povzroči sproščanje dopamina.

Parkinsonova bolezen nastane zaradi pomanjkanja sinteze dopamina, kar prizadene motoriko in kognitivne funkcije. De la Fuente-Fernandez idr. (2001) so ugotovili, da so se bolniki po prejemu placebo bolje gibali, slikanje možganov pa je pokazalo, da so se možgani aktivirali v predelu, ki nadzira gibanje in začeli proizvajati dopamin. Učinek pričakovanja izboljšanja motoričnih sposobnosti je aktiviral endogeni dopamin v striatumu pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo. Placebo skupina ni vedela, ali je raztopine zdravilo l-dopa ali placebo. V odziv na placebo v pričakovanju l-dope se ja zmanjšala vezava 11C-rakloprida v striatumu, kar kaže na učinek večje zasedenosti istih receptorjev z endogenim dopaminom.

Enoletna dvojno slepa študija kakovosti življenja pri bolnikih z Parkinsonovo boleznijo v pozni fazi je na udeležencih izvedla bodisi transplantacijo dopaminskih nevronov (potencialno zdravljenje trenutno še pod okriljem ocenjevanja) bodisi lažno operacijo. Lestvice fizičnega, emocionalnega in socialnega funkcioniranja so pokazale, da je v obeh skupinah po enem letu prišlo do statistično pomembnega izboljšanja. Ko pa s preverjali prepričanje udeležencev, ali so prejeli presadek ali ne, so bolniki, ki so bili mnenja, da so prejeli lažen poseg, kazali manj telesnega izboljšanja, ne glede na to kateri skupini so dejansko pripadali (McRae in sodelavci, 2004). Omejitev te raziskave je sicer manjkajoča kontrolna skupina posameznikov s standardnim zdravljenjem brez omenjenega posega, a rezultati vseeno vidno nakazujejo, da je klinična ocena izboljšanja funkcije odvisna tudi od pacientovega lastnega prepričanja o zdravljenju.

Benedetti in sodelavci (2004) so po intravensko vbrizganem placebo pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo ugotovili zmanjšano aktivnost nevronov v subtalamičnem jedru in v retikularnem delu substance nigre, kar je tudi spremljalo poročanje o izboljšanju s strani udeležencev. Spremembe so beležili z medoperacijskim snemanjem elektrofizioloških sprememb nevrnske aktivnosti pri budnih pacientih. Zmanjšanje aktivnosti v subtalamičnem jedru je koreliralo z kliničnim izboljšanjem.

Sproščanje dopamina pri pacientih z Parkinsonovo boleznijo se ob administraciji placebo pojavi predvsem v striatumu, spremembe pa so vidne tudi v limbičnem sistemu. Posledice sprememb v striatumu so vidne v izboljšanju motoričnih funkcij, medtem ko aktivacija nukleus akumbensa nakazuje na vpletenost dopaminskega nagrajevalnega sistema in pričakovanja analgetičnega učinka (Dumitru in Popescu, 2010).

Analiza izboljšanja motoričnih funkcij ob prejemu placeba pri pacientih s Parkinsonovo boleznijo je ugotovila v povprečju 16% izboljšanje v obdobju do 6 mesecev. To je variiralo glede na invazivnost metode in težo motoričnih disfunkcij (Goetz, idr. 2008).

Goetz in sodelavci (2008) so ugotavljali, ali je cena izboljšanja parkinsonizma ob placebo poslabšanje diskinezije, saj je slednja posledica presežka sproščanja dopamina. Izkazalo se je, da hipoteza ne drži, saj večina bolnikov ni kazala poslabšanja diskinezije po placebo, in korelacije med spremembami v parkinsonizmu in diskineziji ni bilo. Ti rezultati opozarjajo na kompleksnost mehanizmov PU pri diskineziji. PU pri obeh stanjih pa naj bi usmerjale NMDA receptorske spremembe, ki je vključen tudi v pričakovanje in nagrajevanje.

PU pri Parkinsonovi bolezni upravlja predvsem sproščanje endogenega dopamina v dorzalne in ventralnem striatumu (de la Fuente-Fernandez idr., 2002). Zato avtorji predlagajo nagrajevalni mehanizem kot ključni za nastanek PU in predvidevajo, da je aktivacija v ventralnem striatumu po prejemu PU prisotna pri kakršnemkoli bolezenskem stanju. Študije so s funkcionalnim slikanjem to že dokazale tudi pri depresiji in bolečini. Sproščanje dopamina v ventralnem striatumu naj bi sprožilo tudi aktivacijo endogenih opioidov pri placebo analgeziji (de la Fuente-Fernandez, 2009). Predvidevajo, da je ventralna zanka območja bazalnih ganglijev (ACC-ventralni striatum-ventralni palidum-mediodorsalno jedro talamusa-ACC) temeljna komponenta nevroanatomije PU. Hipoteza o vpletenosti placebo nagrajevalnega mehanizma sloni na pričakovanju kliničnega izboljšanja, ki nastane predvsem ob pacientovem zaupanju v zdravljenje in verjetnosti izboljšanja.

7.1.3 Vloga serotonina

Faria in sodelavci (2014) so v dvojno-slepi študiji s PET pri bolnikih s socialno anksiozno motnjo ocenjevali možganski krvni pretok med javnim nastopom pred in po 6-8 tedenskem zdravljenju s selektivnimi zaviralci serotoninskega prevzema (SSRI). V placebo in aktivni skupini je prišlo do zmanjšane krvnega pretoka v predelih amigdale in povezavi le-te s dlPFC in ACC. Ta vzorec je koreliral z zmanjšanjem anksioznosti pri pacientih, ki so se odzvali na oba tipa zdravljenja, medtem ko pomembnih razlik med skupinama ni bilo. Iz omenjenega prispevka lahko domnevamo, da odziv placebo in SSRI deluje na podobnih mehanizmih in aktivnosti v amigdali.

Vpletenost serotoninskega sistema pri PU je opažena tudi pri pacientih z depresivno motnjo. PET primerjava je pokazala podobne spremembe v glukoznem metabolizmu po administraciji placeba kot pri zdravljenju s fluoksetinom. Pri placebo je do povišanja metabolizma prišlo v prefrontalnem, anteriornem in posteriornem cingulatu, premotorični in posteriorni inzuli, parientalnem korteksu, do zmanjšanja pa v subgenualnem cingulatu, parahipokampusu in talamusu, podobno kot po prejemu fluoksetina. Spremembe v

subkortikalnih in limbičnih sistemih so bile vidne le pri skupini, ki so prejeli fluoksetin. Avtorji menijo, da so prav te spremembe odgovorne za zanesljivejšo trajnost učinka SSRI zdravila v primerjavi s placebom (Mayberg idr., 2002).

7.1.4 Imunski in endokrini mehanizmi

Imunski mediatorji, kot so interleukin-2 (IL-2) in interferon-g (IFN-g), kot tudi hormoni, kot so rastni hormon in kortizol, se lahko pri ljudeh aktivirajo po predhodnem pogojevanju z aktivnimi zdravili (Benedetti, 2014a, po Pacheco-Lopez idr., 2005). Na primer, če po ponavljajoči izpostavljenosti zdravljenju s ciklosporinom A ali sumatriptanom, ki zmanjšujeta raven omenjenih imunskih mediatorjev in hormonov, ta zdravila zamenjamo s placebom, bo slednji še naprej sprožal enake učinke.

Ko so v študiji preučevali efekt antialergijskega zdravila za blaženje alergije na prah, so udeležencem v prvi skupini skupaj s placebom dali še pijačo z neznanim okusom, druga skupina je prejela placebo skupaj z vodo, tretja pa pijačo z aktivnim zdravilom. Prva in tretja skupina sta kazali podoben odziv zaviranja alergije na celični ravni. Študija dokazuje, da je odziv na placebo povezan z vedenjsko pogojeno imunosupresijo (Goebel, Meykadeh, Kou, 2008).

Pregled študij učinkovitosti terapij hipertenzije je poročal, da so aktivna farmakološka zdravila povezana s 40-60% uspešnostjo zniževanja krvnega tlaka, placebo pa s 25% uspešnostjo (Brown, 2006, po Materson idr., 1993).

7.1.5 Stresni odziv

Placebo lahko deluje tudi preko aktiviranja relaksacijskega odziva. V stanju sproščenosti organizem aktivira naravne popravljalne mehanizme in s tem aktivnost hormonov ter neurotransmiterjev. Klinične intervencije lahko lajšajo stres, znižujejo anksioznost in izboljšajo razpoloženje. Ti kognitivni mehanizmi, zaradi pričakovanja koristnih učinkov, vplivajo na mezolimbicne in mezokortikalne prilagoditve stresnega odziva. Stopnja anksioznosti in raven kortizola korelirata z odzivom na placebo analgezijo (Vase idr., 2005). Nižja stopnja negativnih emocij je potemtakem pomembna komponenta PU.

7.2 ODZIVI NA PLACEBO PRI POSAMEZNIH MOTNJAH

7.2.1 Placebo in antidepressivi

Pri študijah učinkovitosti antidepressivov se pojavlja trend, da se izboljšanje pojavi v prvih dveh tednih zdravljenja, po tem času razlike med aktivno in placebo skupino niso več vidne. Odziv na placebo je lahko precej močan pri psihiatričnih motnjah, predvsem pri

panični motnji, kjer je pri placebo skupini povprečno skoraj 50% izboljšanje simptomov (Brown, 2006; Khan, 2005). Pri zdravljenju s klonazepamom ali selektivnimi zaviralni ponovnega prevzema serotonina SSRI je vidno izboljšanje pri 60-70% pacientov s panično motnjo po 10-tedenskem obdobju. Med enakim obdobjem polovica pacientov, zdravljenih s placebom, kaže podobne rezultate (Brown, 2006; po Rosenbaum idr., 1992). Pri osebah s posttravmatsko stresno motnjo, generalizirano anksiozno motnjo ali depresijo, to znaša okoli 30%. Manj intenziven je PU pri obsesivno kompulzivni motnji in psihozah. Prav tako je odzivnost na placebo nižja pri stanjih, ki so manj odzivna tudi na psihoterapevtske tehnike.

Meta-analiza učinka antidepresivov je pokazala, da naj bi 27% učinka lahko pripisali zdravilom oziroma farmakološkem učinku, 50% placebo učinku in 23% drugim dejavnikom (Kirsch, 2000). Novejša meta-analiza (fluoksetina, venlafaksina, nefazodona, poraksetina) je zajela 35 kliničnih poskusov in pokazala le manjšo korist zdravil, predvsem pri lažjih oblikah depresij, saj naj bi bilo 81% zdravilnega učinka pripisati placebo (Kirsch idr., 2008), učinek pa se manjša z intenzivnostjo bolezni. Kirsch (2014) je zato mnenja, da lahko učinek antidepresivnih zdravil predpišemo predvsem PU.

Izboljšanje depresivnih simptomov pri odgovoru na placebo je po navadi zgodnje, nenadno in kratko, medtem ko je odziv na antidepresive počasnejši, postopen in bolj obstojen (McQueen idr., 2013a).

Pri preizkusih novih antidepresivov verjetnost, da udeleženec v raziskavi prejme placebo, vpliva na izid zdravljenja. Odzivi na aktivno zdravljenje so nižji v študijah, kjer se placebo skupino primerja s skupino aktivnega zdravljenja (51,7%), in višji pri študijah, kjer sta dve skupini aktivnega in ena skupina placebo zdravljenja (57,7%), ter pri študijah, kjer se primerja učinkovitost dveh aktivnih substanc (65,4%) (Rutherford idr., 2014; po Sinyor, 2010). To nakazuje, da če se pacient zaveda, da je verjetnost prejetja aktivnega zdravljenja višja, bo tudi pričakovanje višje, posledično pa bo PU močnejši.

Visok učinek placeba je bil ugotovljen tudi pri preizkušanju zdravila proti kronični utrujenosti. Pri preizkušanju zdravila *aciclovir* proti sindromu kronične utrujenosti so raziskovalci ugotovili, da si je po njem opomoglo 46% ljudi, 42% pa je pomagal že placebo (Straus idr., 1988).

Rezultati študije glede zdravljenja depresije kažejo, da pri udeležencih, ki so bili naključno razvrščeni v placebo zdravljenje, kognitivno-vedenjsko terapijo, interpersonalno psihoterapijo ali zdravljenje z imipraminom, ni bilo pomembnih razlike med izidi zdravljenj (Brown, 2006; po Elkin idr., 1989). Razlike pa so se pokazale pri težje obolelih, kjer je imel imipramine prednost, medtem ko med psihoterapijami in placebom zopet ni bilo vidnih razlik.

7.2.2 Multipla skleroza

Pri kliničnih preizkušanjih substanc za multiplo sklerozo je še posebej težko ločiti PU od naravnega izboljšanja bolezni, saj ima ta bolezen v veliko primerih nepredvidljiv vzorec remisije. Kljub temu več študij, ki raziskujejo interferon β -1, dokazuje, da se zmanjšanje števila lezij, vidnega na MRI snemanju, pojavi tudi pri placebo skupinah (Oken, 2008).

7.2.3 Demenca

PU so avtorji raziskovali tudi pri pacientih z Alzheimerjevo boleznijo, kjer so ugotovili, da je prišlo do izboljšanja kognitivnih sposobnosti po prejemu placeba v obdobju 1-2 mesecev (Oken, 2008; po Rogers idr., 1996; Wilcock idr., 2000). Verjetnost obstaja, da bodo osebe z omenjeno boleznijo v napredovalni fazi izgubile možnost odziva na placebo zaradi disfunkcije frontalnih režnjev.

7.2.4 Učinek pri placebo operaciji

Leon idr. (2000) so ugotovili, da mehanizmi placeba lahko delujejo tudi pri operacijah. V študijo je bilo vključenih 300 bolnikov z refraktorno koronarno ishemijo. Izvedli so randomizirano klinično študijo primerjave laserske miokardialne revaskularizacije, kjer so pacientom vstavili kateter skozi femoralno artirijo do levega ventrikla in sprožili laserske pulze. Paciente so razdelili v tri skupine, z visoko dozo, z nizko dozo in le simulacijo laserskega zdravljenja. Vse tri skupine so pokazale izboljšanje (boljše fizično funkcioniranje ter boljši rezultat na lestvici zaznave bolezni) 6 mesecev po operaciji, prva skupina je imela 24% uspešnost, druga 39% in placebo 33%.

Drugi primer kirurške raziskave, kontrolirane s placebom, je operacija podvezovanja arterije mamarije interne pri angini pektoris, ki naj bi spodbudila rast arterijskega obtoka in izboljšala prekrvavitev miokarda ter s tem odpravila ishemične bolečine. Vendar njene učinkovitosti druge raziskave niso podpirale. Moseley (2002) so z dvojno-slepo 2 leti trajajočo študijo preverjali učinkovitosti dveh artroskopskih posegov na pacientih z osteoartritisom. Ugotovili so, da med simulirano in aktivno skupino ni bilo pomembnih razlik, prišlo pa je do izboljšanja funkcij in upada bolečin.

Placebo-kontrolirana študija na 298 pacientih s popuščanjem delovanja srca je primerjala miokardialno lasersko revaskularizacijo z visoko intenziteto, nizko intenziteto ali placebom. Pri placebo intervenciji je bil kateter vstavljen, vendar laser ni bil sprožen. Vse skupine so dosegle približno enako, takojšnje pomembno izboljšanje (skoraj 60%), ki je trajalo več kot 6 mesecev (Jonas, 2011; po Johnson, 1994).

Uporaba kirurških posegov in operacij pri ocenjevanju PU je redka, saj zaradi invazivnosti tovrstni posegi segajo v spoštovanje načela neškodljivosti. Drži pa, da kirurgija izzove

vnetne odzive in simpatiko-adrenalinske, citokininske ter kortizol-nevro-humoralne odgovore organizma (Bresjanac, 2012), ki pomembno prispevajo h končnem rezultatu zdravljenja, prav tako vsebuje največje število socialno-psiholoških faktorjev (npr. invazivnost posega, daljša zdravniška oskrba in posveti z zdravnikom, višje pričakovanje ipd.), ki vplivajo na PU. Chaput de Saintonge in Herxheimer (1994) sta ugotovila, da bolj kot je placebo metoda invazivna in bolj kot vključuje pacienta v potek zdravljenja, boljši bo učinek.

7.3 RAZISKAVE NA ZDRAVIH POSAMEZNIKIH

7.3.1 Placebo in fizična zmogljivost

Placebo lahko povzroči podobne učinke kot kofein in morfin. To sproži pomembno etično vprašanje glede uporabe placebo postopkov v športu z namenom posnemanja učinkov zdravil za povečevanje fizične zmogljivosti (Benedetti, 2014b).

Benedetti (2007) je poročal o pozitivnih učinkih placeba pri športni zmogljivosti. Pri študiji so simulirali športno tekmovanje, kjer so med vadbo udeležencem redno dajali morfin, na dan tekmovanja pa so ga zamenjali s placebom. Tekmovalci so tudi brez morfina tekli enako dobro. Raziskovalci predvidevajo, da telo začne naravno proizvajati svoja lastne (naravne) snovi, da dosežejo najvišjo možno raven.

Prav tako so na Harvardski univerzi odkrili, da že dojetanje, da se med delom opravlja fizična aktivnost, primerljiva s športno vadbo, vpliva na nadaljnje telesne spremembe. V raziskavi je sodelovalo 84 hotelskih sobaric, ki so dnevno opravljale fizično zahtevna dela. Ženskam v prvi skupini so navedli podatke, koliko kalorij dejansko porabijo vsakodnevno in jim povedali, da njihova fizična dejavnost presega zdravstvena priporočila. Po 4 tednih so ženske iz te skupine izgubile telesno težo, zmanjšal se jim je obseg pasu in bokov, indeks telesne mase in odstotek telesne maščobe, krvni tlak pa se jim je znižal za 10% v primerjavi z kontrolno skupino (Crum in Langer, 2007).

7.3.2 Placebo in umska zmogljivost

Placebo učinek lahko deluje tudi na povečanje ravni splošnega znanja osebe. Psihologa Weger in Loughnan (2012) sta dve skupini udeležencev prosila, da odgovarjajo na postavljena vprašanja. Udeležencem v prvi skupini je bilo rečeno, da se bo pred vsakim vprašanjem odgovor na kratko zasvetil na zaslonih - prehitro, da bi zavestno zaznali, vendar dovolj za nezavedno zaznavo. Ta skupina je dosegla višje rezultate v primerjavi s kontrolno skupino. To dokazuje, da placebo lahko povečuje kognitivno zmogljivost ter da lahko PU opazujemo tudi izven kliničnega in terapevtskega okolja.

7.3.3 Placebo in vsakdanja poživila

Efekt pričakovanja in učinke pogojevanja lahko opazimo tudi pri vsakdanjih poživilih kot je kofein. Kaasinen, Aalto, Nagren in Rinne (2004) so pri preverjanju učinka pričakovanja na subjektivne zaznave požitve in dopaminski prenos ugotovili 15% zmanjšano vezavo rakloprida v možganih po prejemu placeba, skupaj s poročanjem udeležencev o požitvi.

Pri osebah s pomanjkanjem spanca je prav tako preko sugestibilnosti možno sprožiti PU. Anderson in Horne (2008) sta udeležencem študije omejila spanje na 5h in preverjala psihomotorične sposobnosti v 3 sejah po 30 minut. Razdelila sta jih v dve skupini, ki sta obe prejeli brezkofeinsko kavo. Prvi skupini so dejali, da je kava kofeinska (placebo skupina), pri drugi pa verbalne sugestije niso izvedli (kontrolna skupina). V placebo skupini je bilo vidnih precej manj napak in krajši reakcijski čas, kar kaže na to, da sugestija o zaužitju kofeina izboljša reakcijski čas pri osebah s srednjim pomanjkanjem spanca.

7.4 GENETSKI VPLIVI

Odziv na placebo naj bi bil odvisen tudi od genskega zapisa posameznika, saj se PU ne udejanja pri vseh ljudeh. Dovzetnost na placebo naj bi uravnavale predvsem skupine genskih biomarkerjev dopaminergične, serotoninske, opioidne in endokanabinoidne poti (Hall, Loscalzo, Kaptchuk, 2015). Raziskovalci so na primer ugotovili, da so ljudje z daljšo različico gena katehol-O-metil-transferaze (COMT), ki regulira količino dopamina v možganih in je povezan z bolečino ter občutkom olajšanja po nagradi, bolj odzivni na placebo učinek (Hall idr., 2012). Odzivnost je manjša pri bolnikih z depresijo, ki imajo SNP rs6323 gena monoaminske oksidaze A (MAO-A), kjer je gnavnin zamenjan s timinom, kar povzroči povišano encimsko aktivnost. Odzivnost je višja tudi pri odvisnikih od alkohola s homozigotno različico gena dopaminske β -hidroksilaze (DBH) (Hall idr., 2015; Leuchter in McCracken, 2009). Posamezniki s heterozigotno različico gena za dopaminski receptor D₃ so manj odzivni na placebo kot tisti z homozigotno različico (Hall idr., 2015; po Bhaten idr., 2013). Svojo vlogo naj bi igral tudi gen za nevrotrofični dejavnik možganskega izvora (*brain derived neurotrophic factor*, BDNF), ki je med drugim vpleten v sistem nagrajevanja. Posamezniki z homozigotno različico gena BDNF imajo višjo aktivacijo dopaminskih receptorjev D₂ in D₃ ob placebo administraciji (Hall, 2015; po Miczek idr., 2011).

Kot že omenjeno, naj bi mutacija variante Pro129Thr gena, ki kodira gen maščobne kislinske amino hidrolaze (FAAH) vplivala na analgetični odziv na placebo in μ -opioidni placebo živčni prenos. Omenjen gen kodira proteine, odgovorne za razkroj maščobnih kislin, ki so med drugim sestavni del endokanabioidnih receptorjev (Pecina idr., 2014).

Pacienti s socialno anksiozno motnjo so genotipizirani glede na polimorfizem povezan s serotoninskim transporterjem (5-HTTLPR) in polimorfizem promotorskega gena za

triptofan hidroksilazo-2 (TPH2). Pacienti s daljšimi aleli 5-HTTLPR ali polimorfizmom PH2 kažejo na zanesljiv odziv na placebo in nižjo aktivnost v amigdali (Benedetti, 2014a; po Furmark idr., 2008).

Kar zadeva gena za μ -opioidnih receptorjev (OPRM1), naj bi bila pri posamezniki z nesinonimno spremembo v kodirajoči regiji, kjer je aspargin zamenjan z asparaginsko kislino, ki povzroči znižano aktivnost receptorjev, placebo analgezija oslABLJena. Osebe z obema alelnima različicama asparagina pa so pokazale večjo analgetično olajšanje po prejemu placeba (Scott idr., 2008; po Hall idr., 2015).

Zanesljivost omenjene študije povezav genetskih faktorjev s PU je omejena na precej majhen vzorec. Za kakršno koli potencialno zdravljenje s placebom bi bilo smiselno pred zdravljenjem vnaprej določiti občutljivost na sam placebo učinek, če bi razvoj genetskih analiz to omogočal.

8 EVOLUCIJSKI POGLED NA PLACEBO UČINEK

Antropološke študije placeba poudarjajo univerzalnost pojava skozi različne kulture, kjer ritual zdravljenja povzroča učinke celjenja oziroma izboljšanja stanja, kar napeljuje na evolucijsko podlago placebo odziva (McQueen idr., 2013a). Zakaj PU obstaja in kakšna je njegova vloga iz evolucijskega vidika? Mnogo samo-ozdravljivih procesov v telesu deluje avtomatsko, kot je na primer boj proti infekciji. Znani so notranji mehanizmi lajšanja bolečine preko sproščanja endogenih opioidov (Benedetti, 2009). Pri tem ne potrebujemo pomoči psiholoških mehanizmov ali interakcije z drugimi ljudmi. Občutenje bolečine služi kot pomembna biološka funkcija – kot opozorilo na ogroženost organizma. Pod akutnim intenzivnim stresom bolečine pogosto ne čutimo, kar prav tako služi preživetju. Miller idr. (2009) na tej točki postavijo vprašanje, zakaj se notranji mehanizmi analgezije ne sprožijo in lajšajo bolečino spontano, ko je telo že v počitku in se s tem že izogiba poslabšanju stanja, ko telo ni več ogroženo? Zakaj je v tem primeru nujna intervencija iz socialnega okolja ali pripravek, ki lajša bolečino? Obstaja možnost, da ko v določenih situacijah notranji mehanizmi analgezije ne delujejo spontano, posreduje PU. V osnovi smo ljudje socialna bitja – sodelovanje viša možnost preživetja. PU po navadi zahteva intervencijo avtoritativnega ali zaščitniškega lika, ki pomaga ustvariti občutek upanja in pričakovanja izboljšanja ter lajšanja tesnobe. Iz psihodinamske perspektive v otroštvu ta lik predstavljajo predvsem starši, kasneje zdravilci.

Če izhajamo iz ugotovitev, da PU vpliva predvsem na simptome in manj na samo bolezen, PU direktno ne vodi naravna selekcija, temveč je stranski produkt (iz otroštva) podaljšane »nege« okolja in socialne solidarnosti človeške skupnosti – obe funkciji nosita vrednost za preživetje (Miller idr., 2009). Poleg tega je možnost klasičnega pogojevanja, ki predstavlja način sprožitve PU, naša biološka funkcija. Znanje o evolucijskem pomenu in prednostih PU bodo v prihodnosti razjasnile genetske raziskave z odkritjem, kako se specifični polimorfizmi prenašajo iz generacije v generacijo.

PU so pokazali tudi na nekaterih drugih sesalcih. Imunski sistem podgan se odziva na placebo po pogojevanju z imunosupresivnimi zdravili (Ader, 1975) in sočutno pomirjanje lahko konjem olajša simptome astme (McQueen idr., 2013b; po Wilson, 2004). Sočutno ravnanje zmanjšuje fiziološke faktorje vzburjenja. Antropologi opisujejo zdravilne rituale pri vseh kulturah, ki se razlikujejo po fizičnih pregledih, žargonu in klinični rutini. Vsi ti rituali pa so, v primarnem namenu obvladovanja bolezni, stiske in smrti, univerzalni po vsem svetu, kar nakazuje na verjetnost evolucijske zasnove.

V kontekstu evolucijske prilagoditve na okolje je dostopnost zdravniške oskrbe znak organizmu, da je čas za vlaganje sredstev v samozdravljenje, s čimer se sprožijo procesi PU (McQueen idr., 2013b). Ko pa je posameznik pod vtisom neprepričljivega zdravljenja

in zavračanja s strani zdravnika, to organizem zazna kot okoliščine, ki niso ugodne za investiranje njegovih bioloških virov v samopomoč. Poleg tega obrambni procesi, kot so slabost, bolečina, kašelj, diareja, srbečica, vročina, imunske aktivacije in mišični spazmi, vztrajajo. To idejo podpirajo dokazi o relevantnosti dožemanja ugodnega socialnega okolja in odnosov, v povezavi z imunskim sistemom, rastjo, zdravjem in preživetjem, v študiji zanemarjanja otrok v sirotišnici (Spitz, 1945), kjer je bila stopnja umrljivosti prvo leto življenja 32%-75%, dovzetnost za okužbo visoka, kljub visokim higienskimi in prehranskim standardom. Osamljenost in čustvena zanemarjenost, glede na te ugotovitve, predstavljata rizični dejavnik.

Evolucijski modeli depresije poudarjajo prilagoditvene funkcije depresivnega razpoloženja, vključno s »klicem« po pomoči s strani dominante osebe. Iz te perspektive je pričakovano, da bodo simptomi depresije olajšani ob interpersonalni negi. Zato je morda PU, v kliničnih preizkusih novih antidepresivov, pogosto visok (McQueen idr., 2013b).

9 IMPLIKACIJE PLACEBO UČINKA V PRAKSI

Obravnavane raziskave nakazujejo, da PU lahko vpliva na izid zdravljenja. Na podlagi tega sledeče poglavje predstavlja smernice za sprožitev in uporabo PU kot nadgradnjo aktivnega zdravljenja ali kot morebitno samostojno orodje lajšanja simptomov.

9.1 ZASNOVE KLINIČNIH PREIZKUSOV

Za ugotavljanje dejanskega učinka zdravila je potrebno minimizirati PU v kliničnih preizkusih. Uporaba placeba v tem kontekstu je deležna etičnih ugovorov, saj poleg zavajanja bolnikov, ti tudi niso deležni najboljših terapij, ki je na voljo, kar zapoveduje Helsinška deklaracija (Bresjanac, 2012), čeprav so udeleženci seznanjeni s potekom preizkusa. Vseeno so mnogi raziskovalci mnenja, da morajo novi postopki zdravljenja vključevati placebo kontrolno skupino, to velja tudi za invazivne postopke, kot so kirurški posegi. K verodostojnosti vsake randomizirane dvojno-slepe študije pomembno prispeva tudi primerjava placebo skupine s skupino brez zdravljenja. Farmacevtske družbe naj bi v praksi pogosto enačile PU in spontano zdravljenje (Čanji in Logar, 2017; po Kreft, 2017).

Jasno je, da lahko pričakovanje vpliva na izid zdravljenja (Stewart-Williams in Pood, 2004; Benedetti, 2014a,b; Dumitru in Popescu, 2010; Pollo idr., 2001; Amanzio in Benedetti, 1999; Vase, Robinson, Verne, Price, 2003; de la Fuente-Fernandez idr., 2001; McRae idr., 2004; Pariente idr., 2005), zato bi bila smiselna uvedba rutinskega ocenjevanja pričakovanja pred začetkom kliničnega preizkusa in vključitev rezultatov v končno analizo. Prav tako bi lahko s predhodnim negativnim pogojevanjem dosegli neusklajenost med pacientovimi pričakovanji in tem, kaj bo oseba dejansko prejela.

Izjemno koristna je, tako pri raziskovanju PU kot tudi ocenjevanju učinka potencialnih posegov, uporaba prikritega zdravljenja pri stanjih, kjer je to mogoče (Benedetti idr., 2011b).

Pri preizkušanju novih terapevtskih posegov si moramo zastaviti štiri vprašanja:

1. Ali je potencialno zdravljenje boljše od placeba?
2. Ali je boljše kot od nikakršnega zdravljenja?
3. Ali je boljše ali enako dobro kot en izmed že dokazanih zdravljenj?
4. Kakšna so nezaželeni učinki in cena?

Informacija psihiatra, dana pacientu, o pričakovanem delovanju določenega zdravila mora biti realna. Zdravnikova samozavest sicer lahko vpliva na boljši učinek delovanja, vendar pretiran in nerealen optimizem lahko vodi do razočaranja nad končnim izidom zdravljenja in demoralizacije (Miller idr., 2009). Glede na to, da raziskave kažejo na visok vpliv PU

pri antidepresivih, bi bilo na primer smiselno, da pri predpisovanju antidepresivov psihiater razloži pacientu: »S tem se ne boste znebili vseh svojih slabih občutkov, pomagalo pa bo v bolj kritičnih dneh« ali »Antidepresivi delujejo dobro pri ljudeh, ki jih želijo jemati, in manj, če te želje nimajo«.

9.2 OCENJEVANJE DEJANSKEGA PU

Za določanje dejanskega PU in ovrednotenje učinka aktivnega zdravljenja ter stanja brez zdravljenja v klinični praksi morajo biti ustanovljena strogo zasnovana pravila izvedbe s poudarkom na objektivnih merilih za oceno bolnikovega zdravstvenega stanja – fizioloških in biokemijskih parametrov. Samoocenjevanje bolnikov (npr. glede jakosti bolečine) in kvalitativne ocene terapevtov so pogosto pristranske.

9.3 UPORABA TERMINA PLACEBO

Na podlagi celotnega obsega vplivov na PU bi pojem placebo lahko razbili v dve kategoriji in več terminov.

Tabela 9.3.1. *Termini, ki opisujejo placebo odziv iz različnih vidikov.*

PLACEBO ODZIV
Interpersonalno zdravljenje (Miller idr., 2009)
Pomenski odziv (Moerman in Jonas, 2002)
Odziv na kontekst (Lent, 2011)
Odziv na ritual (Miller idr., 2009)
Efekt pričakovanja (Lent, 2011)
Okolje zdravljenja (Brown, 2006)

9.4 OPTIMIZACIJA ZDRAVLJENJA

V klinični praksi je želja PU optimizirati. Slednje je mogoče preko mehanizmov učenja s predhodnim pogojevanjem z administracijo aktivnega zdravila, ki traja nekaj dni ali tednov (odvisno od kategorije stanja) (Benedetti, 2014a). V medicinski praksi lahko skozi strokoven in človeški pristop bolniku vzbudimo zaupanje in posledično pričakovanje v pozitiven izid terapije. Glede na pregled literature lahko najdemo stične točke, ki nakazujejo, da bo določen kontekst zdravljenja vplival na izid. Bistvo identifikacije

dejavnikov PU je ustvariti *optimalno okolje zdravljenja*. Za optimizacijo zdravljenja bi lahko v praksi upoštevali naslednje posege oziroma dodatne faktorje:

- Pogostejše doze zdravila, kjer je to možno (de Craen idr., 1999)
- Izvajanje terapij v prijetnem okolju (McQueen, 2013a; Brandon idr., 2002)
- Kongruentnost videza zdravila in njegove zelenega učinka (Blackwell idr., 1972)
- Prisotnost zdravnika ob administraciji zdravila (Jonas, 2011)
- Zdravniška oskrba mora biti empatična in topla (Colloca in Benedetti, 2007; Kaptchuk idr., 2008)
- Terapija se izvaja verodostojno in samozavestno (Miller idr., 2009)
- Zdravnik mora imeti popolno zaupanje v terapijo, ki jo izvaja (Miller idr., 2009)
- Pred zdravljenjem se preveri, v kakšne metode pacient zaupa (Lent, 2011; Benedetti, 2014b)
- Terapija je kongruentna s pacientovim kulturnim ozadjem (McQueen, idr. 2013a,b; Benedetti idr., 2011a)
- Izvajanje inertnega pogojenega dražljaja skozi terapijo (npr. tableta, aroma, dotik, injekcija...) (Benedetti, 2014a; Linde idr., 2007; Dumitru in Popescu, 2010; Goebel idr., 2002)
- Uporaba najnovejšega in najzanesljivejšega zdravljenja (Lent, 2011)
- Uporaba znane znamke zdravila ali zdravila, s katerim ima pacient dobre izkušnje (Branthwaite in Cooper, 1981)
- Pacientu povemo, kaj lahko pričakuje, da se bo zgodilo (Lent, 2011)
- Uporaba naprav pri zdravljenju ali spremljanju zdravljenja (Kaptchuk idr., 2006)
- Vključitev tehnik relaksacije, sugestij in zmanjšanja anksioznosti (Colloca idr., 2008; Benedetti idr., 2011a, 2012; Vase idr., 2005; Lent 2011, po Fields, 2004)
- Aktivno, empatično poslušanje pacienta in razumevanje njegovega mišljenja/počutja (McQueen idr., 2013a)
- Uporaba sugestij za specifične fiziološke procese (Lent, 2011)
- Ustvarjanje rituala (Miller idr., 2009)
- Realna ocenitev vrednosti zdravljenja (glede na nezaželene učinke) (Miller idr., 2009)
- Dotik pacienta (Miller idr., 2009)
- Zdravnik izraža samozavest (izgled – zdravniška oblačila, zapisovanje v zdravniško poročilo)
- Poslušanje, postavljanje vprašanj
- Izvajanje preprostih diagnostičnih testov

- Postavljanje diagnoze in obrazložitev simptomov
- Postavljanje (optimistične) prognoze
- Predpisovanje recepta (Brown, 2006)

Ti faktorji temeljijo na dokazih iz kliničnih testiranj, prakse in raziskovanja PU ter zajemajo široko, kompleksno paleto dejanj in oblik terapije. PU predstavlja nespecifične učinke, izvzete iz odnosa pacient-zdravnik, vključno z pozornostjo, sočutno oskrbo, modulacijo pričakovanj, tesnobe in samozavedanja (Kaptchuk idr., 2006). Pri tem gre pravzaprav za optimizacijo samega okolja zdravljenja – konteksta, vedenja in drugih zunanjih dejavnikov, ki spremljajo zdravljenje. Optimalno okolje zdravljenja zajema komponente okolja preko interpersonalnih in vedenjskih faktorjev do zunanjih (fizičnih) prvin (Jonas, 2011). V tem smislu pojem placebo opredeljujemo kot pomenski odziv in odziv na kontekst, katerega cilj je sprožiti procese »celjenja« organizma, neodvisno ali paralelno z aktivnim zdravljenjem. Ni nujno, da vedno deluje po enakih mehanizmih kot aktivna substanca, najbolj učinkovit je pri lajšanju kroničnih simptomov stanj, kjer drugo zdravljenje ni mogoče, preko specifičnega ali nespecifičnega odnosa z biološkimi zasnovami mnogih bolezni.

Optimiziranje zdravljenja je mogoče znotraj treh kontekstov (Jonas, 2011):

- notranjega okolja: oblikovanje pacientovega prepričanja in pričakovanja
- interpersonalno okolje: pacientovo socialno okolje in podpora, ter njegov odnos s terapevtom
- fizični zunanji kontekst: način in število uporabljenih ritualov zdravljenja ter pacientovo fizično okolje (npr. svetloba, barve, zrak, narava, zvoki, skupnost ipd.)

Če izhajamo iz predpostavke, da je PU oblika odziva na kontekst (Lent, 2011), lahko omenjene vidike zdravljenja apliciramo iz raziskav placebo v klinično okolje na etično sprejemljiv in učinkovit način. Namesto da se odpravlja terapije, ki ne učinkujejo boljše od placebo, je bolj smiselna izdelava specifičnih protokolov izvajanja terapij, ki optimizirajo pacientovo korist. Tovrstno oskrba pa je pogosto otežena zaradi časovnih omejitev in preobremenjenosti v javnem zdravstvu, saj bi zahtevala spoznavanje bolnika in njegovega prepričanja ter primerne zagotavljanja temu primerne okolja in osnove za mehanizme učenja.

Kot omenjeno, ima socialna propaganda lahko vpliv na negativna pričakovanja glede izida zdravljenja in posledično nižji odziv na placebo (Benedetti, 2014a). Tudi v medicinski praksi je potrebno upoštevati možne negativne vplive na opazovanje neuspešnih zdravljenj, ki vodijo do nocebo učinka.

Glede na to, da se posamezniki z nepravilnim delovanjem ali poškodbami frontalnega korteksa (Benedetti, 2014a) slabše odzivajo na placebo, bi morali za nadomestitev mehanizmov pričakovanja ob administraciji aktivnega zdravila, npr. pri Alzheimerjevih pacientih, dozirati večjo količino zdravila za enak učinek, če izhajam iz predpostavke, da sta delovanje PU in aktivnega zdravila aditivna.

PU kot posledica mehanizmov učenja bi v medicinski praksi lahko uporabili za zmanjšanje vnosa zdravil (Doering in Rief, 2012). Aktivno zdravilo bi administrirali nekaj dni, nato pa njegovo dozo zmanjševali in ga naposled zamenjali s placebom, predvsem pri stanjih, kot so bolečina (Benedetti idr., 2011a), Parkinsonova bolezen (de la Fuente-Fernandez idr., 2001) in motnjah imunskega sistema (Goebel idr., 2002).

Zdravniška stroka se sooča z etičnim izzivom, kako pacientu predajati informacije, da bi se izognili nocebu učinku, predvsem pri informiranem soglasju in informiranju o nezaželenih učinkih. To je lahko storjeno na kvalitativen ali kvantitativen (s statističnimi podatki) način in negativno (fokusirano na število ljudi, ki doživlja določen stranski učinek) ali pozitivno (fokus na večini, ki ga ni doživela). Za zmanjšanje učinka noceba v skladu z avtonomijo pacienta je bila predlagana tudi tehnika t.i. dovoljenega prikrivanja (Colloca in Miller, 2011), oblika soglasja, kjer se pacienti pred prejetjem zdravila strinjajo, da ne bodo prejeli informacije o določenih nezaželenih učinkih. To izključuje učinke, ki povzročajo resna tveganja in nepopravljivo škodo, gre bolj za nezaželena stanja, na katere bolnik ima delni vpliv, kot so na primer slabost in glavoboli. Pacientu bi na primer dejali, da relativno majhen delež bolnikov, ki prejemajo zdravilo, doživlja nezaželene učinke, ki se jim zdijo moteči, niso pa življenjsko ogrožajoči, glede na raziskave pa je doživljanje le-teh bolj verjetno, če ga seznanimo z njimi. Nato bi povprašali, če želijo biti z neželenimi učinki seznanjeni ali ne. Poudariti je potrebno, da so določeni bolniki bolj dovzetni na nocebo odziv. To so posamezniki, ki so že v preteklosti doživeli nezaželene učinke, ljudje s psihološkimi motnjami, kot so depresija in anksioznost, in tisti, ki so nagnjeni k somatizaciji (Planes idr., 2015). Dandanes se sicer informiranju o tovrstnih učinkih zaradi internetnega dostopa informacij težko izognemo. Vendarle bi morala biti pravilna uporaba komunikacije o postopkih zdravljenja z namenom izogibanja poslabšanju simptomov in uporaba empatične ter podporne komunikacije za povečanje PU del izobraževanja medicinske stroke. Ključne predlagane metode zmanjševanja nocebo efekta so:

- oblika pozitivnega oblikovanja informacij (ob posredovanju informacij o nezaželenih učinkih naj bo poudarek na deležu pacientov, ki jih niso doživeli),
- podajanje prilagojenih informacij (zdravnik oceni paciente z visokim tveganjem za razvoj nezaželenih učinkov in resnostjo obravnavane patologije in glede na te elemente prilagodi informiranje o stranskih učinkih),
- soglasje dovoljenega prikritja informacij,

- izobraževanje o placebo odzivih (kako lahko na primer pričakovanje sproži stranske učinke),
- promocija optimalnega odnosa in komunikacije med zdravnikom in pacientom (načini verbalne in neverbalne komunikacije, določene psihoterapevtske tehnike).

V nekaterih okoliščinah pri pacientih z blažjo obliko depresije ali anksiozne motnje, kjer je pacient verjetno visoko odziven na placebo in morda ne želi jemati konvencionalnih zdravil ali bi bila ta zanj le škodljiva, bi lahko bolniku predpisali placebo tableto (ali zeliščni pripravek in režim gibalnih vaj). Ob tem bi mu jasno povedali, da ni popolnoma jasno, kako bo tovrstna tableta delovala, saj ne deluje specifično, vendar pa se mnogi ljudje po jemanju počutijo bolje, saj stimulira procese samo-zdravljenja organizma (Brown, 2006).

9.5 STIČNE TOČKE ALTERNATIVNE MEDICINE IN PLACEBA

Nekatere izmed oblik medicine alternativnega zdravljenja imajo specifičen učinek in zanesljivo korist za paciente. Obstajajo pa dokazi, da pri mnogih ne posredujejo uradno začrtani mehanizmi teorij alternativnih zdravljenj. Čeprav se učinkovitost homeopatije kaže pri številnih motnjah in boleznih, se velikokrat izkaže, da gre za mehanizme PU. Pacienti se odločijo za homeopatijo, ker so motivirani za ozdravitev. Komplementarna zdravljenja pogosto potekajo v prijetnem okolju, kjer se terapevt temeljito posveti pacientu, si vzame čas, mu prisluhne, sočustvuje, ga pomiri, ter je prepričan v učinkovitost svojega načina zdravljenja. Vsi te elementi maksimirajo PU (McQueen idr., 2013a).

10 ETIČNI POMISLEKI

Pri randomiziranih kliničnih preizkusih je biološka učinkovitost zdravila ocenjena kot razlika med izidi v aktivni skupini in placebo skupini. Tovrsten pristop je lahko precej redukcionističen, saj izidi preizkusov nihajo zaradi različnih dejavnikov, kot je na primer upad pričakovanja pozitivnega izida zaradi informiranega soglasja pred začetkom, saj obstaja možnost, da bodo v umeščeni v placebo skupino (Dumitru in Popescu, 2010). Z namenom izolacije resničnih PU bi bilo potrebno nekatere dejavnike izločiti. Ena izmed možnosti je izključitev oseb, ki se odzivajo na placebo, v postopku izbiranja udeležencev. To ravnanje bi bilo sicer etično sporno, saj bi bilo določenemu deležu ljudi onemogočeno aktivno zdravljenje (Oken, 2008), zato bi bila smiselna, pri večjih vzorcih, izključitev po opravljenem preizkusu. Anketiranje pacientov v primarni zdravstveni oskrbi v Novi Zelandiji je pokazalo, da bi bilo 59% udeležencev pripravljenih sodelovati v placebo kontroliranih študijah, če bi to doprineslo k razvoju novih zdravljenj in pomagalo drugim pacientom (Chen in Johnson, 2009), njihovo razumevanje PU pa je bilo na splošno slabo, v smislu podcenjevanja njegovih učinkov.

Pri multipli sklerozi je bilo pred nekaj leti v mednarodnem odboru ocenjeno tveganje uporabe placebo skupine. Določeno je bilo, da so preizkusi sprejemljivi le, če je aktivno zdravljenje zavrjeno s strani pacienta, neučinkovito ali nedostopno (Dumitru in Popescu, 2010; po Polman idr., 2008). Uporaba placeba je torej vprašljiva le pri preizkušanju zdravil, kjer je že znano, da obstajajo učinkovine, ki so znanstveno dokazano koristne za pacienta, torej ko ne gre za nadgradnjo določene terapije.

Neposredno predpisovanje placeba običajno predstavlja nujno potrebno prikritje poteka zdravljenja in zavajanje pacienta, kar krši spoštovanje avtonomije posameznika in njegovo izbiro in soglasje, v primeru razkritja uporabe placeba pa je spodkopano zaupanje med pacientom in zdravnikom. Pri tem smo priča paradoksu; čeprav je uporaba placeba brez vednosti pacienta neetična, je prav tako neetično zadrževanje in izključevanje zdravljenja, ki ima zdravilen učinek.

Kljub kakovostnem napredku vpogleda v nevrobiološke mehanizme PU se v raziskovanju placeba pojavlja paradoks – več informacij kot imamo, težje je komunicirati s splošno javnostjo. Ker PU lahko sproži sam terapevtski ritual, bi praktično katerakoli terapija sprožila enake biokemične učinke PU. Če lahko zdravnik sproži te mehanizme z izdajo inertne substance, lahko tudi katerakoli oblika nepreverjene alternativne prakse upraviči svoje terapevtsko delo, kar je lahko zavajajoče. Ustvariti je potrebno dobro komunikacijo med znanostjo, etiko in mediji ter odpraviti napačno uporabo PU, ki bi lahko vplivala na verodostojnost in zlorabe sodobne medicine (Benedetti, 2014b).

Na evropskem in slovenskem trgu v uradnem registru zdravil ni placebo tabletk. Lekarniška zbornica Slovenije pravi, da lekarne trenutno razpolagajo le z registriranimi in preverjenimi zdravili, tako v lekarnah placebo ni dostopen. Prav tako naj bi bile kontrolne skupine brez zdravljenja in placebo nedovoljene (Čanji in Logar, 2017). Zdravniki pa lahko namesto pravega placeba predpišejo vitamine ali antibiotike, ki sicer na dano zdravstveno stanje ne bo imelo vpliva, saj ne vsebujejo specifične aktivne substance.

11 INTERPRETACIJA IN SKLEPI

V pričujočem delu sem razjasnila problematiko uporabe pojma placebo in področja uporabe placeba. V nadaljevanju sem razjasnila do danes obravnavane psihološke modele PU. Obrazloženi so vidiki klasičnega pogojevanja, pričakovanja izboljšanja, vpliva psihosocialnega konteksta, socialnega učenja in sistema nagrajevanja. Predstavljen je tudi vpliv kvalitete odnosa med zdravnikom in pacientom na udejanjanje PU. V poglavju nevroloških temeljev PU obravnavam opioidni, kanabinoidni, holecistokininski, dopaminski in serotoninski sistem ter stresne in imunске odzive organizma po prejemu placeba. V obravnavi so predstavljeni odzivi na placebo pri različnih stanjih oziroma boleznih. Na podlagi ugotovitev sem ustvarila smernice za izkoristek moči PU v klinični praksi.

Posameznikova zavestna pričakovanja se gradijo na povezovanju okoliščin predhodnih zdravljenj in značilnosti terapevtskega odnosa, nezavedno pa se sprožijo fiziološki procesi, ki so se aktivirali že pri predhodnih zdravljenjih in se takrat okrepili.

Širok razpon verodostojnih raziskav kaže, da je PU konsistenten, tako v eksperimentalnih preizkusih, kot tudi v klinični praksi. Pričakovanje in kontekst zdravljenja ne delujeta enako pri vseh ljudeh. Uporaba placebo intervencij je sporna, saj ob tem pacient ni deležen aktivnega zdravljenja. Medtem ko je izkoristek PU ob aktivnem zdravljenju popolnoma legitimen. Avtorji zato predlagajo, da se PU in učinek konteksta raziskujejo ločeno (Linde idr., 2011).

Analize placebo intervencij raznih boleznih kažejo, da placebo nima splošnega kliničnega efekta, kaže pa se heterogenost med študijami. Meta-regresijske analize so pokazale večji PU pri študijah, kjer je bil uporabljena fizična placebo intervencija (npr. akupunktura), kjer je pacient sam poročal o učinkih, pri manjših preizkusih z izrecnim namenom preučevanja placeba in pri preizkusih, kjer pacienti niso obveščeni o možni placebo intervenciji (Hrobjartsson, 2010). Variiranje PU glede na konstrukcijo izvedbe zdravljenja in informiranja pacientov kaže na pomembno vlogo učinka pričakovanja. Lidstone, Schulzer in Dinelle (2010) so z manipulacijo pričakovanja pri posameznikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so prejeli placebo, s spreminjanjem informacije o verjetnosti prejetja placeba, odkrili neposredno povezavo med močjo pričakovanja prejetja aktivnega zdravljenja in količine sproščenega dopamina v odziv na placebo.

Obseg PU je odvisen od konteksta, pričakovanj (zavednih ali nezavednih), medosebnega odnosa med pacientom in zdravnikom ter širšega socialnega in institucionalnega okolja. Optimiziranje terapevtskega učinka placeba je dosegljivo predvsem preko veččin svetovanja in pozornosti do odnosa, ki mora temeljiti na terapevtskem zavezništvu, kar predstavlja eno izmed najučinkovitejših, najbolj varnih in ekonomičnih intervencij, ki so

na voljo. Pogosto zanemarljivo nevarnost za zdravljenje predstavlja nocebo efekt, ki velikokrat izhaja iz preobremenjenega, neprijaznega in brezosebnega zdravstvenega sistema.

Potrebnih je še mnogo raziskav o vlogi placebo intervencij. Raziskovanje uporabe PU v praksi bi omogočilo vpogled, v kakšnih situacijah zdravniki uporabljajo pristen in nepristen placebo ter v posledice takega ravnanja. Mnogi avtorji so mnenja, da je globalni efekt določenega zdravila sestavljen iz farmakodinamičnega učinkovanja in psihološkega efekta te administracije. Učinek aktivnega zdravila in PU se med seboj torej ne izključujeta, ampak sta aditivna (McQueen idr., 2013a; Benedetti, 2014a). Študije prikritega pristopa in uravnotežene placebo zasnove so ključnega pomena, vendar predstavljajo izvedbeno in finančno težavo. Prikrita administracija terapije je prepričljiv dokaz, da je pričakovanje ključni element pri terapevtskem izidu, saj je terapija, administrirana brez zavedanja pacienta, manj uspešna (Benedetti idr., 2011b). Obetavna strategija bi bila tudi integracija manjših manipulacij dejavnikov konteksta (na primer uporaba različnih stilov komunikacije) v randomiziranih študijah. V glavnem je pri preučevanju PU v uporabi model štirih skupin, prve, ki prejema aktivno zdravilo in to ve, druga, ki zdravila ne prejema, a misli, da ga, tretja prejema placebo, vendar misli, da prejema zdravilo, in četrta, ki prejema placebo in to tudi ve. PU pa je izmerjen kot razlika med prvo in tretjo skupino ali drugo in četrto skupino (Čanji in Logar, 2017). Najboljši rezultati PU so pridobljeni, če za placebo uporabimo neko aktivno substanco, ki sicer nima učinka na dano bolezen, sproži pa stranske učinke aktivnega zdravila.

Poleg optimiziranja zdravljenja z močjo učinka pričakovanja in posledično sprožitve PU se pojavlja smiselna možnost uporabe Pavlovega pogojevanja tudi v praksi, kjer bi aktivno zdravilo čez čas zamenjali s placebom (Giang idr., 1996; Exton idr., 2000; Goebel idr., 2002; Miller idr., 2009; Dumitru in Popescu, 2010; Guo, 2010; Benedetti idr., 2005, 2011). Za tak postopek so sicer potrebne še nadaljnje raziskave, ki bi opredelile, ali bi placebo dejansko še najprej deloval na enake mehanizme kot aktivno zdravilo in pri katerih bolezenskih stanjih bi bila ta možnost izvedljiva. Prav tako bi bila potrebna kritična in etična obravnava tovrstnih posegov, saj bi se zamenjava predvidoma zgodila brez vednosti pacienta.

Glede na pregled raziskav lahko PU opredelimo kot psihobiološki odziv organizma. Obravnavane študije nakazujejo, da PU lahko povzroči določene biološke spremembe, vendar sta pojavnost in točen mehanizem slednjih še nejasna. Raziskave na področju genetike namigujejo, da se PU pogosteje udejanja pri ljudeh z določeno genetsko zasnovo.

Učinkovitost samostojne administracije placeba brez aktivnega zdravljenja pri nekaterih stanjih, kot so bolečina in Parkinsonova bolezen, nakazuje na moč vpliva mišljenja in pričakovanja posameznika. Vseeno etična in učinkovita uporaba placeba v klinični praksi ostaja predmet bodočih raziskav.

12 LITERATURA IN VIRI

- Amanzio, M., Benedetti, F. (1999). *Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid system versus conditioning-activated specific subsystems*. Journal of Neuroscience, Jan 1;19(1):484-94.
- Amanzio, M., Benedetti, F., Porro, C.A., Palermo, S., Cauda, F. (2013). *Activation likelihood estimation meta-analysis of brain correlates of placebo analgesia in human experimental pain*. Human Brain Mapping, Mar;34(3):738-52. doi: 10.1002/hbm.21471.
- Anderson, C., Horne, J.A. (2008). *Placebo response to caffeine improves reaction time performance in sleepy people*. Human Psychopharmacology. Jun;23(4):333-6. doi: 10.1002/hup.931.
- Atlas, L.Y., Whittington, R.A., Lindquist, M.A., Wielgosz, J., Sonty, N., Wager, T.D. (2012). *Dissociable influences of opiates and expectations on pain*. Journal of neuroscience, Jun 6; 32(23): 8053–8064., doi: 10.1523/JNEUROSCI.0383-12.2012
- Beecher, H.K. (1955). *The powerful placebo*. JAMA. 1955;159(17):1602-1606. doi:10.1001/jama.1955.02960340022006
- Benedetti, F. (2007). *Mechanisms of Placebo and Placebo-Related Effects Across Diseases and Treatments*. Annual review of Pharmacology and Toxicology. Vol. 48:33-60. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094711
- Benedetti, F. (2014a). *Placebo Effects: From the Neurobiological Paradigm to Translational Implication*. Neuron 84, November 5, 2014 ^a2014 Elsevier Inc.
- Benedetti, F. (2014b). *Drugs and placebos: what's the difference*. EMBO reports Vol 15, 4, 2014. DOI: 10.1002/embr.201338399
- Benedetti, F., Amanzio, M., Maggi, G. (1995). *Potentiation of placebo analgesia by proglumide*. Lancet, Nov 4;346(8984):1231.
- Benedetti, F., Amanzio, M., Rosato, R., Blanchard, C. (2011a). *Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors*. Nature Medicine, 17,1228–1230, doi:10.1038/nm.2435
- Benedetti, F., Arduino, C., Costa, S., Vighetti, S., Tarenzi, L., Rainero, I., (2006) *Loss of expectation-related mechanisms in Alzheimer's disease makes analgesic therapies less effective*. Pain 2006; 121: 133–44.
- Benedetti, F., Carlino, E., Pollo, A. (2011). *How Placebos Change the Patient's brain*. Neuropsychopharmacology, 36, 339–354; doi:10.1038/npp.2010.8
- Benedetti, F., Carlino, E., Pollo, A. (2011b). *Hidden administration of drugs*. Clinical Pharmacology and Therapeutics, Nov;90(5):651-61. doi: 10.1038/clpt.2011.206.
- Benedetti, F., Colloca, L., Torre, E., Lanotte, M., Melcarne, A., Pesare, M., Bergamasco, B., Lopiano, L. (2004). *Placebo-responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus*. Nature Neuroscience, Jun;7(6):587-8.

- Benedetti, F., Durando, J., Vighetti, S. (2014). *Nocebo and Placebo modulation of hypobaric hypoxia headache involves the cyclooxygenase-prostaglandins pathway*. Pain, May;155(5):921-8. doi: 10.1016/j.pain.2014.01.016.
- Benedetti, F., Mayberg, H.S., Wager, T.D., Stohler, C.S., Zubieta, J. (2005). *Neurobiological Mechanisms of the Placebo effect*. Journal of Neuroscience, 25 (45) 10390-10402; DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3458-05.2005>
- Benedetti, F., Pollo, A., Colloca, L. (2007). *Opioid-Mediated Placebo Responses Boost Pain Endurance and Physical Performance: Is It Doping in Sport Competitions?*. Journal of Neuroscience, 27 (44) 11934-11939; DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3330-07.2007>
- Benedetti, F., Pollo, A., Colloca, L. (2007). *Opioid-mediated placebo responses boost pain endurance and physical performance: is it doping in sport competitions?*. Journal of Neuroscience, Oct 31;27(44):11934-9.
- Benedetti, F., Pollo, A., Lopiano, L., Lanotte, M., Vighetti, S., Rainero I. (2003). *Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses*. Journal of Neuroscience, May 15;23(10):4315-23.
- Bergmann, J.F., Chassany, O., Gandiol, J., Deblois, P., Kanis, J.A., Segrestaa, J.M., Caulin, C., Dahan, R. (1994). *A randomised clinical trial of the effect of informed consent on the analgesic activity of placebo and naproxen in cancer pain*. Clinical trials Metaanalysis, Apr;29(1):41-7.
- Blackwell, B., Bloomfield S.S., Buncher, C.R. (1972). *Demonstration to medical students of placebo responses and non-drug factors*. The Lancet, Vol. 299, 7763, 1279-1282.
- Boyd, J. (2007). *The 2006 inpatients importance study*. The acute co-ordination centre for the NHS acute patient survey programme.
- Branthwaite, A., Cooper, P. (1981). *Analgesic effects of brandng in treatment of headaches*. BMJ, May 16; 282(6276): 1576–1578.
- Brown, W.A. (2006). *Understanding and Using the Placebo Effect*. Psychiatric Times, Addiction, Acohol Abuse, Amphetamine Related Disorders.
- Bresjanac, M. (2012). *Mehanizmi učinka placebo*. Zdrav Vestn 2012; 81: 876–93
- Chaput de Saintonge, D.M., Herxheimer, A. (1994). *Harnessing placebo effects in health care*. The Lancet, Oct 8;344(8928):995-8.
- Chen, G.F., Johnson, M.H. (2009). *Patients' attitudes to the use of placebo: results from a New Zealand survey*. The New Zealand Medical Journal, Jun 5;122(1296):35-46.
- Chvetzoff, G., Tannock, I.F. (2003). *Placebo effects in oncology*. Journal of National Cancer Institut, Jan 1;95(1):19-29.
- Cizza, G., de Jonge, L., Piaggi, P., Mattingly, M., Zhao, X., Lucassen, E., Rother, K.L., Summer, A.E., Csako G. (2014). *Neck circumference is a predictor of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea in short-sleeping obese men and women*.

- Metabolic Syndrome and Related Disorders, May;12(4):231-41. doi: 10.1089/met.2013.0093.
- Colloca, L., Benedetti, F. (2007). *Nocebo hyperalgesia: how anxiety is turned into pain*. Current opinion in anaesthesiology, Oct;20(5):435-9.
- Colloca, L., Lopiano, L., Lanotte, M., Benedetti, F. (2004). *Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease*. The Lancet, Nov;3(11):679-84.
- Colloca, L., Miller, F.G. (2011). *The nocebo effect and its relevance for clinical practice*. Psychosomatic Medicine. 2011 September ; 73(7): 598–603. doi:10.1097/PSY.0b013e3182294a50.
- Colloca, L., Sigaud, M., Benedetti, F. (2008). *The role of learning in nocebo and placebo effects*. Pain. 2008 May;136(1-2):211-8. doi: 10.1016/j.pain.2008.02.006. Epub 2008 Mar 26.
- Craggs, J.G., Price, D.D., Perlstein W.M., Verne, G.N., Robinson, M.E. (2008). *The dynamic mechanisms of placebo induced analgesia: Evidence of sustained and transient regional involment*. Pain, Oct 31;139(3):660-9. doi: 10.1016/j.pain.2008.07.025.
- Crum, A.J., Langer, E.J. (2007). *Mind-Set Matters: Exercise and the Placebo Effect*. Psychological Science 18, no. 2: 165-171.
- Crum, A.J., Langer, E.J. (2007). *Mind-Set Matters. Exercise and the Placebo Effect*. Psychological Science 18, no. 2: 165-171.
- Čanji, P., Logar, M. (2017). *Raziskava zgodovine placeba ter današnji pogledi na placebo*. Mestna občina Celje, Mladi za Celje. Raziskovalna naloga, področje medicinske psihologije.
- De Craen, A.J., Kaptchuk, T.J., Tijssen, J.G., Kleijnen, J. (1999). *Placebos and placebo effects in medicine: historical overview*. Journal of the Royal Society of Medicine, Oct;92(10):511-5.
- De Craen, A.J., Tijssen, J.G., de Gans, J., Kleijnen, J. (2000). *Placebo effect in the acute treatment of migraine: subcutaneous placebo are better than oral placebos*. Journal of Neurology, Mar;247(3):183-8.
- Di Blasi, Z., Crawford, F., Bradley, C., Kleijnen, J. (2005). *Reactions to treatment debriefing among the participants of a placebo controlled trial*. BMC Health Services Research 2005, 5:30 doi:10.1186/1472-6963-5-30
- Diener, H.C., Schorn, C.F., Bingel, U., Dodick, D.W. (2008). *The importance of placebo in headache research*. Cephalalgia, Oct;28(10):1003-11. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01660.x.
- Doering, B.K., Rief, W. (2012). *Utilizing placebo mechanisms for dose reduction in pharmacotherapy*. Trends in Pharmacological Sciences, Mar;33(3):165-72. doi: 10.1016/j.tips.2011.12.001.
- Dumitriu, A., Popescu, B.O. (2010) *Placebo effects in neurological diseases*. Journal of Medicine and Life Vol. 3, No.2, April-June 2010, pp.114-121

- Dutile, S., Kaptchuk, T.J., Wechsler, M.E. (2014). *The Placebo Effect in Astma*. Current Allergy and Asthma Reports. 2014 Aug; 14(8): 456. doi: 10.1007/s11882-014-0456-2
- Enck, P., Benedetti, F., Schedlowski, M. (2008). *New Insight into the Placebo and Nocebo Responses*. Neuron, Jul 31;59(2):195-206. doi: 10.1016/j.neuron.2008.06.030.
- Exton, M.S., von Auer, A.K., Buske-Kirschbaum, A., Stockhorst, U., Gobel, U., Schedlowski, M. (2000). *Pavlovian conditioning of immune function: animal investigation and the challenge of human application*. Behavioural Brain Research, Jun 1;110(1-2):129-41.
- Faasler, M., Meissner, K., Schneider, A., Linde, K. (2010). *Frequency and circumstances of placebo use in clinical practice – a systematic review of empirical studies*. BMC Medicine, Feb 23;8:15. doi: 10.1186/1741-7015-8-15.
- Freeman, S., Yu, R., Egorova, N., Chen, X., Kirsch, I., Claggett, B., Kaptchuk, T.J., Gollub, R.L. Kong, J. (2015). *Distinct neural representations of placebo and nocebo effects*. Neuroimage, May 15;112:197-207. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.03.015.
- de la Fuente-Fernandez, R., Ruth, T., Sossi, V., Schulzer, M., Calne, D.B., Stoessl, A.J. (2001). *Expectation and Dopamine Release: Mechanism of the Placebo Effect in Parkinson's Disease*. Science, Vol. 293, 5532, 1164-1166, DOI: 10.1126/science.1060937
- de la Fuente-Fernandez, R., Sotessl, A.J. (2002). *The biochemical bases for reward. Implications for the placebo effect*. Evaluation and Health professions, 25(4):387-98.
- de la Fuente-Fernandez, R. (2009). *The placebo-reward hypothesis: dopamine and the placebo effect*. Parkinsonism and Related Disorders. Dec;15 Suppl 3:S72-4. doi: 10.1016/S1353-8020(09)70785-0.
- Geers, A.L, Miller, F.G. (2014). *Understanding and Translating the Knowledge About Placebo Effects: The Contribution of Psychology*. Current Opinion Psychiatry. 2014;27(5):326-331.
- Giang, D.W., Goodman, A.D., Schiffer, R.B. (1996). *Conditioning of cyclophosphamide-induced leukopenia in humans*. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, Spring;8(2):194-201.
- Goebel, M.U., Meykadeh, N., Kou, W., idr. (2008). *Behavioral Conditioning of Antihistamine Effects in Patients with Allergic Rhinitis*. Psychotherapy Psychosomatics, 77:227-234.
- Goebel, M. U., idr. (2002). *Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans*. The FASEB Journal 16:1869–73.
- Gouin, J.P., Kiecolt-Glaser, 2011). *The impact of psychological stress on wound healing: methods and mechanisms*. Immunology and allergy clinics of North America. Feb;31(1):81-93. doi: 10.1016/j.iac.2010.09.010.
- Gryll, S.L., Katahn, M. (1978). *Situational factors contributing to the placebo effect*. Psychopharmacology (Berl). 1978 May 31;57(3):253-61.

- Hall, K., Loscalzo, J., Kaptchuk, T.J. (2015). *Genetics and the Placebo Effect: the placeboome*. Trends in Molecular Medicine. 2015 May; 21(5): 285–294.
- Hall, K.T., Lembo, A.J., Kirsch, I., Ziogas, D.C., Douaiher, J., Jensen, K.B., Conboy, L.A., Kelley, J.M., Kokkotou, E., Kaptchuk, T.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
- Holden-Lund, C. (1988). *Effects of relaxation with guided imagery on surgical stress and wound healing*. Research in Nursing and Health, Aug;11(4):235-44.
- Hrobjartsson, A. (2008). *Clinical placebo interventions are unethical, unnecessary, and unprofessional*. Journal of Clinical Ethics, Spring;19(1):66-9.
- Hrobjartsson, A., Gotzsche, M.D. (2001). *Is the Placebo Powerless? An analysis of Clinical Trials Comparing Placebo with No Treatment*. The New England Journal of Medicine, May 24;344(21):1594-602.
- Hrobjartsson, A., Gotzsche, P.C. (2010). *Placebo interventions for all clinical conditions*. Cochrane Database Systematic Review. 2010 Jan 20;(1):CD003974. doi: 10.1002/14651858.CD003974.pub3.
- Jonas, W.B. (2011). *Reframing placebo in research and practice*. Philosophical Transactions of the Royal Society Biological Sciences. 366, 1896–1904. doi:10.1098/rstb.2010.0405
- Kaasinen, V., Aalto, S., Nagren, K., Rinne, J.O. (2004) *Expectation of caffeine induces dopaminergic responses in humans*. Journal of Neuroscience, 2004; 19: 2352–6.
- Kaptchuk, T.J., Friedlander, E., Kelley, J.M., Sanchez, M.N., Kokkotou, E., Singer, J.P., Kowalczykowski, M., Miller, F.G., Kirsch, I., Lembo, A.J. (2010). *Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome*. PLoS, Dec 22;5(12):e15591. doi: 10.1371/journal.pone.0015591.
- Kaptchuk, T.J., Kelley, J.M., Conboy, L.A., idr. (2008). *Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome*. BMJ, May 3;336(7651):999-1003. doi: 10.1136/bmj.39524.439618.25.
- Kaptchuk, T.J., Stason, W.B., Davis, R.B., Legedza, A.R., Schnyer, R.N., Kerr, C.E., Stone, D.A., Nam, B.H., Kirsch, I., Goldman, R.H. (2006) *Sham device vs inert pill: randomised controlled trial of two placebo treatments*. BMJ, Feb 18;332(7538):391-7.
- Kirsch, I. (2000). *Are drug and placebo effects in depression additive?*. Biological psychiatry, Apr 15;47(8):733-5.
- Kirsch, I. (2014). *Antidepressants and the Placebo Effect*. Zeitschrift fur Psychologie 2014; Vol. 222(3):128–134. DOI: 10.1027/2151-2604/a000176
- Kirsch, I., Deacon, B.J., Huedo-Medina, T.B., Scovoria, A., Moore, T.J., Johnson, B.T. (2008). *Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration*. PLoS Medicine, Feb;5(2):e45. doi: 10.1371/journal.pmed.0050045.

- Koshi, E.B., Short, C.A.S. (2007). *Placebo Theory and its Implications for Research and Clinical Practice: A Review of the Recent Literature*. *Pain Practice*, 7(1):4-20.
- Kumar, S., Little, P., Britten, N. (2003). *Why do general practitioners prescribe antibiotics for sore throat? Grounded theory interview study*. *BMJ*, Jan 18;326(7381):138.
- Lent, J. (2011). *The placebo effect*. Pridobljeno 15. marec, 2017, z: http://counselingoutfitters.com/vistas/vistas11/Article_54.pdf
- Leon, M.B., Kornowski, R., Downey, W.E., idr. (2005). *A blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Percutaneous Laser Myocardial Revascularization to Improve Angina Symptoms in Patients With Severe Coronary Disease*. *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 46, Issue 10, 15 November 2005, Pages 1812-1819.
- Leuchter, A.F., McCracken, J.T. (2009). *Monoamine Oxidase A and Catechol-O-Methyltransferase Functional Polymorphisms and the Placebo Response in Major Depressive Disorder*. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 29(4):372-377.
- Levine, J.D., Gordon, N.C. (1984). *Influence of the method of drug administration on analgesic response*. *Nature*, Dec 20-1985 Jan 2;312(5996):755-6.
- Levine, J.D., Gordon, N.C., Fields, H.L. (1978). *The mechanism of placebo analgesia*. *The Lancet*, Vol. 312, No. 8091, p654–657, 23. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(78\)92762-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(78)92762-9)
- Lidstone, S.C., Schulzer, M., Dinelle, K. (2010). *Effects of Expectation on Placebo-Induced Dopamine Release in Parkinson Disease*. *Archives of General Psychiatry*, Aug;67(8):857-65. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.88.
- Linde, K., Fassler, M., Meissner, K. (2011). *Placebo interventions, placebo effects and clinical practice*. *Philosophical Transactions of the Royal Society Biological Sciences*. 366, 1905–1912. doi:10.1098/rstb.2010.0383
- Linde, K., Witt, C.M., Streng, A., Weidenhammer, W., Wagenpfeil, S., Brinkhaus, B., Wilich, S.N., Melchart, D. (2007). *The impact of patient expectations on outcomes in four randomized controlled trials of acupuncture in patient with chronic pain*. *Pain*, Apr;128(3):264-71.
- Mayberg, H.S., Silva, J.A., Brannan, S.K., Tekell, J.L., Mahurin, R.K., McGinnis, S., Jerabek, P.A. (2002). *The functional neuroanatomy of the placebo effect*. *The American Journal of Neuroscience*, May;159(5):728-37.
- McCall, W.V., D'Agostino, R.Jr., Dunn, A. (2003). *A meta-analysis of sleep changes associated with placebo in hypnotic clinical trials*. *Sleep Medicine*, Jan;4(1):57-62.
- McNabb, C.T. (2011). *An animal model of conditioned placebo analgesia*. University of Texas at Arlington.
- McNair, D.M., Barrett, J.E. (1979). *Two Bass Scale factors and response to placebo and anxiolytic drugs*. *Psychopharmacology*, Oct;65(2):165-70.
- McQueen, D., Cohen, S., St John-Smith, P., Rampes, H. (2013a). *Rethinking placebo in psychiatry: the range of placebo effects*. *Advances in psychiatric treatment*. Vol. 19, 162–170 doi: 10.1192/apt.bp.112.010397

- McQueen, D., Cohen, S., st John-Smith, P., Rampes, H. (2013b). *Rethinking placebo in psychiatry: how and why placebo effects occur*. Advances in psychiatric treatment . vol. 19, 171–180 doi: 10.1192/apt.bp.112.010405
- McRae C., idr. (2004). *Effects of perceived treatment on quality of life and medical outcomes in a double-blind placebo surgery trial*. Arch Gen Psychiatry; 61(4):412-20. Arch Gen Psychiatry. 2004 Jun;61(6):627.
- Meissner, K. (2014) *Placebo responses on cardiovascular, gastrointestinal and respiratory organ functions*. Handbook of Experimental Pharmacology. 2014;225:183-203. doi: 10.1007/978-3-662-44519-8_11.
- Miller, F.G., Colloca, L., Kaptchuk, T.J. (2009). The placebo effect: illness and interpersonal healing. Perspectives in biology and medicine, 52(4):518-39. doi: 10.1353/pbm.0.0115.
- Moerman, D.E., Jonas, W.B. (2002). *Deconstructing the placebo effect and finding the meaning response*. Annals of Internal Medicine, Mar 19;136(6):471-6.
- Moseley, J.B, O'Malley, K., Peterson, N.J., Menke, T.J., Brody, B.A., Kuykendall, D.H., Hollingsworth, J.C., Ashton, C.M., Wray, N.P. (2002). *A Controlled Trial of Arthroscopic Surgery for Osteoarthritis of the Knee*. The New England Journal of Medicine, 347:81-88.
- Oken, B.S. (2008). *Placebo effects: clinical aspects and neurobiology*. Brain, 131, 2812-2823. doi:10.1093/brain/awn116
- Ozaby, F., Johnson, D.C., Dimoulas, E., Morgan, C.A., Charney, D., Southwick, S. (2007). *Social Support and Resilience to Stress*. Psychiatry Edgmont, 4(5): 35–40.
- Pariante, J., White, P., Frackowiak, R.S., Lewith, G. (2005). *Expectancy and belief modulate the neuronal substrates of pain treated by acupuncture*. Neuroimage, May 1;25(4):1161-7.
- Pecina, M., Azhar, H., Love, T.M., Lu, T., Fredrickson, B.L., Stohler, C.S., Zubieta, J.K. (2013). *Personality trait predictors of placebo analgesia and neurobiological correlates*. Neuropsychopharmacology. 2013 Mar;38(4):639-46. doi: 10.1038/npp.2012.227. Epub 2012 Nov 16.
- Pecina, M., Martinez-Jauand, M., Hodgkinson, C., Stohler, C.S., Goldman, D., Zubieta, J.K. (2014). *FAAH selectively influences placebo effects*. Molecular Psychiatry, Mar;19(3):385-91. doi: 10.1038/mp.2013.124.
- Pecina, M., Bonhert, A.S., Sikora, M., idr. (2015). *Association Between Placebo-Activated Neural Systems and Antidepressant Responses: Neurochemistry of Placebo Effects in Major Depression*. JAMA Psychiatry, Sep 30:1-8. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.1335.
- Petrovic, P., Dietrich, T., Fransson, P., Andersson, J., Carlsson, K., Ingvar, M. (2005). *Placebo in emotional processing - induced expectations of anxiety relief activate a generalized modulatory network*. Neuron 2005; 46: 957–69.
- Planes, S., Vilier, C., Mallaret, M. (2015). *The nocebo effect of drugs*. Pharmacology Research and Perspectives, 4(2), 2016, e00208. doi: 10.1002/prp2.208

- Pollo, A., Amanzio, M., Arslanian, A., Casadio, C., Maggi, G., Benedetti, F. (2001). *Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance*. Pain, Jul;93(1):77-84
- Pollo, A., Torre, E., Lopiano, L., Rizzone, M., Lanotte, M., Cavanna, A., Bergamasco, B., Benedetti, F. (2002). *Expectation modulates the response to subthalamic nucleus stimulation in Parkinsonian patients*. Neuroreport. 2002;13(11):1383-6.
- Rutherford, B.R., Wall, M.M., Glas, A., Stewart, J.W. (2014). *The role of patient expectancy in placebo and nocebo effects in antidepressant trials*. Journal of Clinical Psychiatry. 2014 Oct;75(10):1040-6. doi: 10.4088/JCP.13m08797.
- Salomons, T.V. Kucyi, A., (2011). *Does Meditation Reduce Pain through a Unique Neural Mechanism*. Journal of Neuroscience, 31 (36) 12705-12707; DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2843-11.2011>
- 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*. Journal of Neuroscience. 29(15):4882-7. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5634-08.2009.
- Scott, D.J., Stohler, C.S., Egnatuk, C.M., Wang, H., Koeppe, R.A., Zubieta, J.K. (2008). *Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses*. Archives of General Psychiatry. Feb;65(2):220-31. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2007.34.
- Spitz, R. (1945). *Hospitalism; an inquiry into the genesis of psychiatric conditions in early childhood*. The Psychoanalytic Study of the Child, 1:53-74.
- Stewart-Williams, S., Podd, J. (2004). *The placebo effect: dissolving the expectancy versus conditioning debate*. Psychological Bulletin, 130(2):324-40.
- Straus, S.E., Dale, J.K., Tobi, M., idr. (1988). *Acyclovir treatment of the chronic fatigue syndrome. Lack of efficacy in a placebo-controlled trial*. The New England Journal of Medicine, Dec 29;319(26):1692-8.
- Thomas, K.B. (1987). *General practice consultation: is there any point in being positive*. British Medical Journal, 9;294(6581):1200-2.
- Tuenter, A. (2012). *Psychobiological mechanisms of placebo and nocebo effects in antidepressant trials*. University of Amsterdam. Biomedical sciences. Psychopharmacology and pathophysiology.
- Vase, L., Robinson, M.E., Verne, G.N., Price, D.D. (2003). *The contribution of suggestion, desire, and expectation to placebo effects in irritable bowel syndrome patients. An empirical investigation*. Pain, Sep;105(1-2):17-25.
- Vase, L., Robinson, M.E., Verne, G.N., Price, D.D. (2005). *Increased placebo analgesia over time in irritable bowel syndrome (IBS) patients is associated with desire and expectation but not endogenous opioid mechanisms*. Pain, Jun;115(3):338-47.
- Vase, L., Skyt, I., Hall, K.T. (2016). *Placebo, nocebo, and neuropathic pain*. Pain. 2016 Feb; 157: S98–105. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000445

- Volkow, N.D., Wang, G.J., Ma, Y., Fowler, J.S., Zhu, W, Maynard, L. (2003). *Expectation enhances the regional brain metabolic and the reinforcing effects of stimulants in cocaine abusers*. Journal of Neuroscience, 2003; 23: 11461–8.
- Wager, T.D., Rilling, J.K., Smith, E.E., idr. (2004). *Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain*. Science, Feb 20;303(5661):1162-7.
- Weger, U.W., Loughnan, S. (2013). *Mobilizing unused resources: using the placebo concept to enhance cognitive performance*. Quarterly Journal of Experimental Psychology, 66(1):23-8. doi: 10.1080/17470218.2012.751117.
- Wise, R.A., Bartlett, S.J., Brown, E.D., Castro, M., Cohen, R., Holbrook, J.T., Irvin, C.G., Rand, C.S., Sockrider, M.M., Sugar, E.A. (2009). *Randomized trial of the effect of drug presentation on asthma outcomes: the American Lung Association Asthma Clinical Research Centers*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, Sep;124(3):436-44, 444e1-8. doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.041.
- Zubieta, J., idr. (2005). *Placebo Effects Mediated by Endogenous Opioid Activity on μ -Opioid Receptors*. Journal of Neuroscience, 25 (34) 7754-7762; DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0439-05.2005>.