

Mehanizmi učinka placeba

Placebo effect mechanisms

Mara Bresjanac

Laboratorij za regeneracijo in plastičnost živčevja, Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

Korespondenca/

Correspondence:

prof. dr. Mara Bresjanac, dr. med., Laboratorij za regeneracijo in plastičnost živčevja, Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 4, 1000 Ljubljana

Ključne besede:

medicinske raziskave, pogojevanje, pričakovanje, učinkovitost, zdravljenje

Key words:

medical trials, conditioning, expectation, efficacy, therapy

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012; 81: 876–93

Prispelo: 30. okt. 2012,
Sprejeto: 22. nov. 2012

Izvelek

Prispevek predstavi psihobiološke mehanizme, ki so podlaga za učinek placeba, ter raziskovalne pristope za vrednotenje učinka placeba pri izidu zdravljenja.

Abstract

The paper presents psychobiological mechanisms underlying the placebo effect, and research approaches to determining the effect of placebo on the outcome of treatment.

1. Opredelitev pojmov placebo in učinek placeba

Placebo je 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.

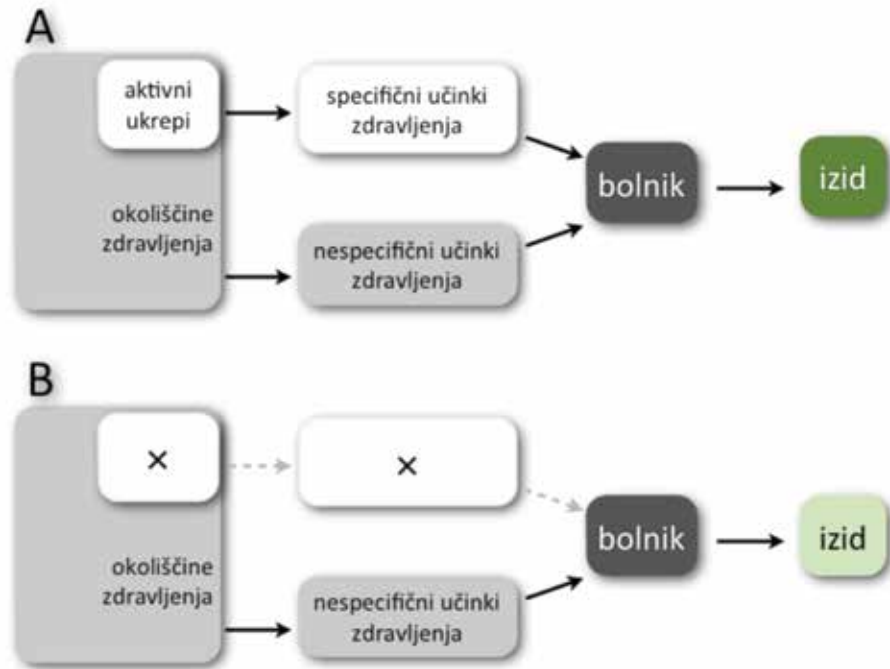
Zdravniki in bolniki imamo s placebom opravka v dveh kontekstih: v prvem je placebo (namerno ali nenamerno) del terapevtskega odnosa, v drugem pa je placebo "kontrolni" pogoj v kliničnih preizkusih učinkovitosti terapevtskih ukrepov. Uporabnost testirane učinkovine ali posega se meri s presežkom njenega zdravilnega učinka nad učinkom "navideznega" zdravljenja – placebo.

Zlati standard na izsledkih[†] temelječe medicine – dvojno slepi preizkus, kontroliran s placebom – implicitno pritrjuje domnevi, da gre del učinkovitosti zdravljenja pripisati učinku placeba in ne sami zdravilni učinkovini ali posegu.

Placebo nima lastne specifične aktivnosti. Pri njegovi terapevtski učinkovitosti gre za odziv posameznika na sestavine psihosocialnega konteksta zdravljenja oziroma na pomen, ki ga bolnik pripisuje zdravljenju. V tem oziru je učinek placeba del vsakega terapevtskega odnosa, tudi če ne vključuje uporabe "inertnega zdravila" ali "lažnega posega" in tudi, kadar se terapevt vseh vplivov na bolnika ne zaveda. Učinek vznikne iz kom-

* Če zdravnik predpiše antibiotik za prepoznano virusno okužbo ali subterapevtske odmerke antidepressivov za blago depresijo, uporablja ta zdravila kot placebo. Takšen placebo (*angl.* impure / active placebo) je v klinični praksi bolj razširjen od predpisovanja čistega placeba.¹ V zasnovah raziskav, kontroliranih s placebom, nekateri zagovarjajo uporabo aktivnega placeba zato, da odsotnost stranskih učinkov (značilnih za aktivno zdravljenje) v kontrolni skupini ne bi povzročila prepoznave lažnega zdravljenja in tako razveljavila dvojno-slepo naravo raziskave.

[†] Priljubljen izraz "evidence-based medicine" mnogi prevajajo kot "z dokazi podprta medicina", a če naj bi to namigovalo na "znanstveno" ozadje sodobne medicine, ki ponuja logične dokaze o bolezni in zdravljenju, je pomen zgrešen. Znanost ni potrjevanje nespornih resnic o naravnem svetu in tudi biomedicinsko raziskovanje ne proizvaja "dokazov". Gre za sistematično iskanje razlag za pojave na temelju znanstvenega raziskovanja, ki je odprto za stalno vsebinsko in metodološko preverjanje. Znanstveni izsledki so "informirana" stališča, ki skozi kritično preverbo in konsenz lahko postanejo del medicinske doktrine ... do morebitnih novih izsledkov, ki le-to spremenijo.



Slika 1: Shematski prikaz dveh terapevtskih situacij. Zgornji del slike (A) predstavlja rutinski terapevtski odnos, ko poleg aktivnih ukrepov zdravljenja (učinkovin ter posegov) na bolnika delujejo tudi značilnosti terapevtskega odnosa ter okoliščine, pod katerimi poteka zdravljenje. Pričakovanja, ki jih oblikujejo tako aktivni ukrepi kot vsi dejavniki in okoliščine zdravljenja, so lahko pozitivna in delujejo sinergistično z zdravljenjem, ali pa negativna in zmanjšujejo učinkovitost zdravljenja ali slabšajo stanje bolnika. Okoliščine zdravljenja lahko vplivajo tudi prek aktivacije nezavednih pogojnih odzivov na ravni biokemijskih in fizioloških procesov. Spodnji del slike (B) predstavlja terapevtski odnos pri uporabi placeba, ko izostanejo specifični učinki zdravljenja (oznaka x in črtnasti sivi puščici). Takšna situacija v randomiziranih kliničnih raziskavah omogoča vrednotenje zavestnih in nezavednih vplivov psihosocialnega konteksta na izid zdravljenja. Placebo (navidezno zdravilo ali lažni poseg) deluje le kot simbol terapevtskega odnosa. Placebo je lahko brez specifične zdravilne učinkovitosti in v tem oziru inerten, kar pa ne velja za psihosocialni kontekst terapevtskega odnosa, ki ni inerten in pomembno sooblikuje izid zdravljenja. Prirejeno po (2).

binacije zunanjih dejavnikov in bolnikovega stanja ter pričakovanj, ki jih oblikujejo tako pretekle izkušnje kot okoliščine trenutnega terapevtskega odnosa. Kadar slednje delujejo negativno, zmanjšujejo učinkovitost zdravljenja ali bolniku celo škodijo. Tedaj govorimo o nasprotnem pojavu – o učinku noceba.

Vzvodi delovanja placeba so le delno raziskane obojesmerne povezave uma in telesa, duševnih procesov in fiziologije. Če predpostavimo, da je duševnost izraz delovanja možganov, emergentna lastnost integrativnih procesov živčevja, potem gre tudi pri učinku placeba za to, kako duševnost izraža nevrnalne procese in mehanizme, prek katerih le-ti krmilijo delovanje organizma v zdravju in bolezni. V dobi razmaha kogni-

tivne nevroznanosti in spoznavanja nevrnalnih podstati duševnih procesov so raziskave mehanizmov učinka placeba poudarjeno aktualne. Prispevek podaja okvirni pregled sodobnih raziskovalnih spoznanj o učinku placeba v raziskavah in klinični medicini ter vabi k razmisleku o novi opredelitvi in upoštevanju tega pojava v zdravljenju in raziskavah v medicini.

2. Nekaj prelomnic v zgodovini raziskovanja učinka placeba

Izraz placebo je bil v rabi že veliko prej, preden je postal aktualen v kontekstu medicine. Imel je prizvok zlaganosti, saj se je sprva nanašal na nepristno prizadetost, ki so jo izkazovali najeti žalovalci v pogrebni ri-

tualih.³ Nekaj slabšalnega pomena je prispevala tudi raba izraza placebo v leposlovju. V Chauserjevem delu *Canterbury Tales* iz 14. stoletja nastopa zlagan in priliznjen dvorjan z imenom Placebo (povzeto po (3)). V medicinskem kontekstu je placebo morda prvič omenjen v delu *O moči domišljije* (Montaigne, 1580 (povzeto po (3))), v katerem je avtor navedel, da zdravniki izrabljajo zaupanje svojih bolnikov "z lažnimi obljubami [...] ter varljivimi zvarki" in da je velik del učinkovitosti medicine v "moči domišljije".³ Spopad razuma z domišljijo je bil medicini usojen že v njenih povojih.

Znanstvena obravnava učinka placeba se je verjetno začela s kraljevim dekretom v 18. stoletju. Leta 1784, ob koncu razsvetljenstva, je Franz Mesmer, dunajski zdravnik in začetnik hipnoze, v francoski prestolnici s sodelavci vodil uspešno "magnetno kliniko".⁴ Mesmer je razlagal, da bolezni izvirajo iz oviranega magnetnega toka med vesoljem in živimi bitji. Trdil je, da z ustrezno uporabo "animalnega magnetizma" lahko popravi zaježene magnetne tokove in ozdravi bolezni. Po 6 letih Mesmerjevega dela in naraščajoče javne polemike je kralj Ludvik XVI. sklenil preveriti znanstveno utemeljenost Mesmerjevih pristopov ter dvema znanstvenima komisijama naročil, naj preučita magnetoterapevtske postopke. Eno komisijo je vodil Joseph-Ignace Guillotin, drugo pa ameriški veleposlanik v Franciji, Benjamin Franklin. Pristop Franklinove komisije je bil, da bolnike izmenjaje izpostavi enkrat Mesmerjevemu magnetnim postopkom in drugič lažnemu magnetizmu tako, da je vsak bolnik nevede bil deležen obeh pristopov.[‡] Obe komisiji sta prišli do podobnega sklepa, povzetega v odstavku, ki ga viri pripisujejo Antoineu Lavoisieru:⁴ "Čeprav smo mnenja, da magnetizem ne obstaja, smo bili presenečeni nad močjo dveh [...] izjemnih sposobnosti: posnemanja in domišljije. V njiju so zametki nove znanosti o vplivih duševnega na telesno."

Po drugi svetovni vojni so se pričele prve randomizirane dvojno-slepe raziskave, kon-

trolirane s placebo. Razmeroma kmalu je postalo očitno, da so bolniki pri kontrolnem pogoju pogosto kazali nepričakovana izboljšanja zdravja in počutja. Delno je ta izid mogoče pripisati slabo zasnovanim raziskavam (predvsem neustreznemu izboru bolnikov), precej pa je prispevalo tudi sistematično prizadevanje strokovnjakov samih, da medicina pridobi na znanstveni utemeljenosti svojih prijemov; čim večji je bil domnevni učinek placeba, tem bolj očitna je bila nuja po znanstveni preverbi "resnične" učinkovitosti novih zdravil in posegov. Ker je imela uporabno vrednost le inherentna zdravilna moč aktivnih postopkov, je bilo v tem obdobju razumevanje mehanizmov učinka placeba povsem v ozadju.

Preobrat je prinesel članek s pomenljivim naslovom *Mogočni placebo* (*angl.* *The powerful placebo*;⁵). V njem je avtor, Henry K. Beecher, razpravljal o uporabi in uporabnosti placeba v medicini. Osrednji del članka so izsledki njegove protometanalize 15 raziskav s skupno 1082 bolniki z različnimi motnjami (od pooperacijske bolečine, kašlja, angine pektoris, tesnobnosti ... do prehlada), za katere je Beecher izračunal, da skupni povprečni učinek placeba znaša 35,2 %.⁵ Standardna napaka povprečja je bila 2,2 %. V člankih, ki jih je Beecher analiziral, je bilo pomembno izboljšanje za različna stanja opredeljeno različno: npr. v primeru bolečine so raziskovalci kot pomembno označili 50-odstotno zmanjšanje jakosti bolečine po 45 in 90 minutah od dajanja placeba, pri morski bolezni pa je bila za pomembno označena le popolna prekinitev slabosti 30 minut po prejetem placebo. Beecher je domneval, da je za učinek placeba na tako različna bolezenska stanja odgovoren nek skupni temeljni mehanizem. Povzel je poskuse skupine raziskovalcev, ki so pokazali, da placebo pri hospitaliziranih bolnikih s hudo tesnobo izzove kvalitativno enake spremembe v krvni sliki kot injekcija adrenokortikotropina ter da so ti učinki placeba po velikosti v sorazmerju s stopnjo tesnobnosti. Na temelju tovrstnih izsledkov je Beecher sklepal, da je placebo najbolj učinkovit prav pri najbolj stresnih stanjih in menil, da je hud stres pri bolniku nepogrešljiv za učinek placeba. Zato je odsvetoval

[‡] Danes bi to označili za poskus z navzkrižno zasnovo ter kontrolo s placebom, a brez zaslepitve terapevtov in brez randomizacije. Preučevanje učinka placeba ima torej svoje znanstvene korenine v predrevolucionarni Franciji.

raziskave učinka placeba na zdravih prostovoljcih z eksperimentalno povzročenimi motnjami, ker le-te ne dosegajo stopnje prizadetosti, kakršno izzove bolezen. Pozval je k sistematičnemu preverjanju učinkovitosti zdravil z dvojno-slepim poskusom, kontroliranim s placebom, in opozoril na nujnost navzkrižnih (*angl.* cross-over) študij, v katerih je pri istih bolnikih preverjen tako aktivni ukrep kot tudi placebo.⁵ Beecherjevemu članku je sledilo povečanje zanimanja za placebo v strokovni in širši javnosti, njegova kvantitativna ocena pa je (kljub mnogim ugovorom) še vedno najbolj razširjena mera predvidenega učinka placeba pri načrtovanju velikosti randomiziranih dvojno-slepih kliničnih študij novih zdravilnih učinkovin in posegov.

Poglavitni argument mnogih kritikov Beecherjeve analize je velika verjetnost, da so bila dejanska izboljšanja pri bolnikih, ki so kazali "učinek placeba", posledica drugih, nenadzorovanih dejavnikov, ki vključujejo spontano izboljšanje, nihanje simptomov, regresijo k povprečju, druge sočasne ukrepe in zunanje vplive.⁶ Nekatero od raziskav, ki jih je analiziral Beecher, so vključevale tudi tretjo skupino, brez zdravljenja, a Beecher o njej ni pisal – po mnenju kritikov namenoma. Verjetno je iz podobnega razloga izpustil tudi podatek o primerih poslabšanja v skupini, obravnavani s placebom. Te pomanjkljivosti in pristranost zmanjšujejo pomen Beecherjeve analize.

Po desetletjih bolj ali manj sporadične obravnave mehanizmov in etičnih dilem v raziskovanju ter izrabi učinka placeba v strokovnem slovstvu je novo prelomnico prinesel kritični članek Hröbjartssona in Gotzscheja.⁷ Njuna metaanaliza objav o izidih 114 randomiziranih kliničnih študij (iz obdobja 1946–1998), v katerih so raziskovalci primerjali skupino, obravnavano s placebom, s skupino brez zdravljenja pri 40 različnih motnjah (vključno z ileusom, slabo ustno higieno, duševno zaostalostjo, Parkinsonovo ter Alzheimerjevo boleznijo, težavami med zakonci in "neopredeljenimi motnjami") ni pokazala klinično pomembnega učinka placeba. Analizirala sta študije, ki so uporabile različne oblike placeba (farmakološki, fizikalni in psihološki pristopi)

in različne načine ocenjevanja izidov (binarni ($n = 32$), zvezni ($n = 82$)) ter s subjektivnimi in objektivnimi merami izboljšanja. Statistična analiza ni pokazala pomembnega učinka placeba. Edina izjema se je nanašala na raziskavo analgetskih učinkov placeba, a ugotovljeni učinek placeba na bolečino je bil majhen in se je v primerjavi s skupino brez zdravljenja zmanjševal z večanjem števila bolnikov v vzorcu. Hröbjartsson in Gotzsche sta poudarila, da ocena učinka placeba, izražena kot razlika v bolnikovem stanju po placebu v primerjavi z oceno stanja pred zdravljenjem, ni ustrezna, saj zanemari druge možne razlage za izboljšanje po uporabi placeba.⁷ Priporočila sta vsakokratno primerjavo aktivnega zdravljenja in placeba s skupino brez zdravljenja, ki pa prinaša s seboj nove etične in vsebinske dileme.

Uvodnik, ki je spremljal članek Hröbjartssona in Gotzscheja,⁸ je učinek placeba primerjal z znanim pojavom, imenovanim Hawthorne, po kraju v ZDA, kjer naj bi se produktivnost delavcev v tovarni Western Electric izboljšala zaradi ukvarjanja uprave z delovnimi pogoji delavcev in ne zaradi izboljšanja samih pogojev dela (za kritično analizo hawthornske raziskave glej (9)). Bailer pravi, da je šlo v tem primeru za "prelevitev delavcev iz trpnih preiskovancev v aktivne udeležence raziskave".⁸ To ilustracijo postavi ob bok zgodbi o placebu zaradi zgolj navidezne narave izboljšanja, vendar ne gre spregledati, da je tvorna vloga v delovnem procesu za delavce pomenila dejansko spremembo delovnih pogojev na bolje. Primerjava učinka placeba s Hawthorne-učinkom zato na svojevrsten način povzame srčiko učinka placeba in njegove privlačnosti: pri terapevtski izrabi učinka placeba bolnik postane tvorni udeleženec lastnega zdravljenja.

Bailer je v svojem uvodniku pozval tudi k boljšim raziskavam za določitev dejanskega učinka placeba v klinični praksi.⁸ Pozval je k izvedbi strogo zasnovanih študij ustrezne moči, ki bi opredelile in ovrednotile učinke aktivnega zdravljenja in placeba glede na stanje brez zdravljenja, in namesto samooценjevanja bolnikov (npr. glede jakosti bolečine ali kakovosti življenja) ali nenatančnih ocen terapevtov (npr. "bolnik deluje manj depresivno", "tumor je videti manjši") iz-



Slika 2: Shematski prikaz terapevtske situacije prikritega zdravljenja, uporabljene v kliničnih raziskavah analgezije pri pooperacijski bolečini, delovanja anksiolitika na pooperacijsko tesnobnost, vpliva električnega draženja globokih možganskih struktur na motorično funkcijo in odzive vegetativnega živčevja pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo. Gre za učinkovit način za ovrednotenje inherentnega zdravilnega potenciala domnevno aktivnih učinkovin in posegov ter za oceno vpliva okoliščin zdravljenja in bolnikovega pričakovanja na učinkovitost aktivnega zdravljenja. Razlika v učinkovitosti terapevtskega ukrepa, izvedenega na bolniku očitni način (primer terapevtske situacije A v sliki 1) in tako, da bolnik ni opozorjen na trenutek, ko je deležen terapevtskega ukrepa, omogoča oceno učinka placeba brez dejanske uporabe navideznega zdravljenja. Tak pristop omogoča uporabo aktivnega zdravljenja za vse udeležence v klinični raziskavi in odpravlja nekatere etične dileme, povezane z randomiziranimi kliničnimi raziskavami s kontrolo placeba. Prikrito zdravljenje je tudi vzvod za fiziološko pogojevanje (glej besedilo). Prirejeno po (2).

postavil nujnost uporabe objektivnih meril za oceno bolnikovega zdravstvenega stanja (npr. meritve fizioloških in biokemijskih parametrov).

V zadnjih dveh desetletjih je bilo v sozvočju s temi priporočili izvedenih precej raziskav, od katerih so mnoge dale doslej najprepričljivejše izsledke o obstoju učinka placeba. Vzporedno z randomiziranimi, dvojno-slepimi raziskavami terapevtskih posegov, kontroliranih s placebom, se odvijajo raziskave, ki iščejo odgovore na vprašanje, kakšni so mehanizmi, prek katerih placebo sproži fiziološke učinke. Ključno za napredek v teh raziskavah je bilo dvojno spoznanje: (a) placebo ni le navidezno zdravilo ali lažni poseg, temveč zajema celoten psihosocialni kontekst terapevtskega odnosa (Slika 1). Medtem ko sta navidezno zdravilo ali lažni terapevtski poseg lahko inertna (brez specifične učinkovitosti), to ne velja za psihosocialne okoliščine zdravljenja, ki niso inertne, temveč vselej sooblikujejo izid zdravljenja; (b) učinek placeba ni en sam, temveč je učinkov in mehanizmov, prek katerih se le-ti udejanjajo, več.

3. Metode vrednotenja učinka placeba

Omenila sem že, da so na pomemben učinek placeba opozorile zgodnje randomizirane dvojno-slepe raziskave, kontrolirane s placebom. Takšna zasnova raziskav za preverjanje terapevtske učinkovitosti zdravil in posegov predpostavlja, da se učinek aktivnega zdravljenja in učinek placeba seštevata (aditivna domneva), zato bo razlika med izidi pri teh dveh pogojih izraz učinkovitosti aktivnega zdravljenja. Pri taki zasnovi raziskav odsotnost skupine brez zdravljenja (t. i. naravni potek) onemogoči dejansko oceniti učinek, povezan s placebom,⁷ saj ostajajo mnogi dejavniki, ki utegnejo vplivati na navidezno ali dejansko izboljšanje, neznamni in nenadzorovani. Vseeno pa vključitve skupine bolnikov brez vsakega zdravljenja iz etičnih razlogov ni mogoče zagovarjati. Nesprejemljiva je tudi dolgotrajna uporaba domnevno neučinkovitega ukrepa – placeba – pri številnih resnejših motnjah (npr. huda depresija). Meta-analitski pristopi, kot sta bila npr. Beecherjev⁵ in pristop Hröbjartsso- na in Goetzscheja⁷ imajo svoje pomanjkljivosti in dajejo včasih nasprotujoče si rezulta-

te na enakem izboru analiziranih raziskav.¹⁰ Posnemanje standardne zasnove randomizirane dvojno-slepe raziskave, kontrolirane s placebom, v kateri bi bil uporabljen le placebo, v kliničnem kontekstu ni mogoča. Za raziskovanje učinka placeba in oceno njegovega prispevka k zdravljenju so zato bili potrebni novi eksperimentalni pristopi. Predlaganih in uporabljenih je bilo več shem: zasnova z uravnoteženim placebom (*angl.* balanced placebo design¹¹), uravnotežena navzkrižna zasnova (*angl.* balanced cross-over design¹⁰) in t. i. prikrito zdravljenje (Slika 2; *angl.* open-hidden paradigm^{2,12-14}).

Pri prikritem zdravljenju bolnik ali preiskovanec prejme učinkovino, ne da bi se tega zavedal. Ponavadi to pomeni, da bolnik prejema infuzijo fiziološke raztopine, ki ji računalniško nadzorovan sistem v danem trenutku doda ustrezen odmerek preverjene aktivne učinkovine. V teh razmerah, ko okoliščine zdravljenja ne vključujejo ritualov, ki so značilni za terapevtski odnos, se razkrije učinek samega zdravila. Čeprav ne vključuje dajanja placeba, paradigma prikritega zdravljenja tako omogoča oceniti vpliv, ki ga učinek placeba prispeva k izidu aktivnega zdravljenja v rutinski medicinski praksi. S tem pristopom so raziskovalci ocenjevali velikost prispevka psihosocialnega konteksta zdravljenja k različnim terapevtskim posegom (v nadaljevanju). Prikrito zdravljenje omogoča vrednotenje aktivnega terapevtskega ukrepa glede potrebnega časa za njegov polni učinek in velikost učinka, prikrit premor v zdravljenju pa razodene trajanje terapevtskega učinka. Paradigma odpira tudi vpogled v učinek noceba, ki ga lahko izzove vidna prekinitvev dajanja zdravila. Takšna prekinitvev je namreč lahko dejanska ali le navidezna (medtem ko se npr. infuzija zdravila nadaljuje), kar omogoči oceno vpliva negativnih pričakovanj na terapevtski učinek.

Poleg tega, da je omogočil vpogled v vpliv placeba na izid aktivnega zdravljenja, bi lahko bil pristop prikritega zdravljenja uporaben za klinične raziskave novih terapevtskih učinkovin, saj obide nekatere vsebinske in etične dileme, povezane z uporabo placeba. Bolniki so pri prikritem zdravljenju v vseh primerih deležni aktivnega zdravljenja v

skladu s priporočili Helsinške deklaracije.² Razložiti pa jim je potrebno (in pridobiti njihovo strinjanje z možnostjo), da zdravljenje lahko prejmejo vede ali nevede.

4. Učinek placeba je fiziološki odziv organizma na vplive okolja

Rojstvo nevroznanstvenih raziskav učinka placebo lahko verjetno pripišemo znani študiji Levina in sodelavcev, ki je na vzorcu bolnikov z akutno bolečino po izklesanju osmic v spodnji čeljusti ugotovil, da antagonist endogenih opioidov na njihovih receptorjih, nalokson, zmanjša analgetske učinke placeba, kar je pomenilo, da je za analgetske učinke placeba pomembno sproščanje endogenih opioidov.¹⁵ To spoznanje je bilo večkrat podprto z različnimi metodološkimi pristopi pri drugih bolečinskih stanjih.^{13,16-19}

Kljub tem spoznanjem, ki so mehanizme učinka placeba iz neotipljive sfere psiholoških procesov postavile v okvir neurotransmitorskih sprememb v možganih, se mnogi razlagalci pojava vseskozi zatekajo nazaj k nerazložljivemu. Anne Harrington²⁰ izpostavlja, da je v trenutnem razumevanju učinka placebo nepremostljiva razlagalna vrzel: “[...] tudi če vemo, da endorfini posredujejo analgeziji pri placebo, s tem še ne razložimo same analgezije po placebo [...]. Sproščanje endorfinov postane zgolj še en pojav, povezan z uporabo placeba, medtem ko ostajajo poti, prek katerih naša prepričanja o učinkovitosti zdravljenja povzročijo sproščanje endorfinov, še naprej neznane.”

Zanimivo je gledanje Harringtonove in drugih avtorjev na učinek placebo kot na nekaj povsem drugega, kot so siceršnje sposobnosti človekovega odzivanja na spreminjajoče se okolje s fiziološkimi prilagoditvami. Zdi se, da je za mnoge strokovnjake odziv organizma na placebo nedojemljivo skrivnost, skoraj nenaraven pojav. Toda sklop reakcij, ki jih v organizmu izzove placebo, je na las podoben vsem drugim odzivom organizma na okolje. Gre za proženje konstitutivno dejavnih procesov, ki niso specifični le za učinek placebo. Odziv na vidne, slušne,

olfaktorne, čustvene in ostale dražljaje, prek katerih psihosocialni kontekst zdravljenja udejanja učinek placeba, je primerljiv s tem, kako se denimo ob prizoru in vonju okusne hrane motivirano usmerimo k priboljškom in se s fiziološkimi odzivi (slinjenje in cefalična faza zvečanega izločanja želodčne kisline) pripravimo na zaužitje in prebavo pričakovanih zalogajev. Ali pa temu, kako se ob neznanih glasovih v temi prestrašeni pripravimo na spopad, nevrohumoralni procesi pa povzročijo spremembe v delovanju naših krvnih obtočil, dihal, mišic, žlez znojnic, zenic in živčevja, ki začasno postane tudi manj prepustno za informacije o bolečinskih dražljajih. Ni razloga, da bi v odzivanju na sklop dražljajev, ki predstavljajo placebo, videli kaj bolj skrivnostnega ali manj fiziološkega.

Pogost ugovor kritikov je, da je učinek placeba pojav, ki nastopa zgolj pri izrazito subjektivnih motnjah, ko ne gre za resno somatsko okvaro z objektivno oškodova-

nostjo funkcije. Po tem gledanju je placebo "učinkovit" le pri motnjah čustvovanja in pri bolečini, dveh izrazito subjektivnih stanjih. Novejše raziskave, izpeljane na preiskovanih z različnimi motnjami in prizadetostjo (Tabela 1), tega pogleda ne podpirajo in kažejo, da so odzivi na placebo pri različnih motnjah različni in zajemajo spremenjeno delovanje živčevja, endokrinega in imunskega sistema in njihovih tarčnih tkiv.

Izsledki v Tabeli 1 bi lahko bili posledica slabo izpeljanih raziskav in pristranega poročanja o izsledkih (*angl.* reporting bias in publication bias). Druga možna razlaga pa je, da so predstavljene ugotovitve verodostojni izkazi dejanskih fizioloških sprememb pod vplivom placeba, da je potrebno poiskati razlage zanje ter jih upoštevati v klinični praksi in biomedicinskih raziskavah.

V zadnjih dveh desetletjih je bilo objavljenih veliko poročil o študijah, ki so preverjale domneve o sodelujočih duševnih

Tabela 1: Motnje in procesi v organizmu, pri katerih so bile ugotovljene in izmerjene fiziološke spremembe pod vplivom placeba. V srednjem stolpcu so prepoznani mehanizmi. Zadnji stolpec podaja zaporedne številke člankov, katerih izsledki so zajeti v preglednici.

Motnja / analizirani proces	Mehanizmi	Raziskave (št. referenc)
bolečina	spremenjeno sproščanje endogenih opioidov, dopamina, endokanabinoidov, holecistokinina in spremenjena aktivnost v določenih predelih možganov	13, 15–19, 21, 22
depresija	spmembe v električni in presnovni dejavnosti možganskih predelov, udeleženih v procesiranju čustev (npr., ventralni striatum)	23, 24
dihanje	spmembe v opioidnih receptorjih v nevrlnih področjih, ki uravnavajo dihanje	25
endokrina funkcija	spmembe v izločanju hormonov (npr. rastni hormon, kortizol)	26
imunski odzivi	spmembe v izločanju imunskih mediatorjev (npr. interleukin-2, interferon gama) in v številu limfocitov	27, 28
kardiovaskularni odzivi	zmanjšanje beta-adrenergičnih učinkov na srce	29
odvisnost	spmembe v presnovni aktivnosti določenih možganskih področij	30
Parkinsonova bolezen	spmembe v sproščanju dopamina v striatumu; spmembe aktivnosti nevronov v bazalnih ganglijih in talamusu, zmanjšanje diskinezij neodvisno od dopaminskega prenosa, morda prek glutamatnih receptorjev	31–35
pričakovanje poživila	sproščanje dopamina v talamusu in putamnu	36
tesnoba	spmembe v aktivnosti določenih možganskih predelov (npr. anteriorne cingulate in orbitofrontalne skorje)	37, 38
telesni napor	sproščanje endogenih opioidov in zvečanje mišičnega dela	39, 40

procesih in o nevrobioloških podstatah in nevrnalnih korelatih učinka placeba. Izpostavila bom tiste, ki so po moji oceni reprezentativne za poglobitve metodološke pristope raziskav učinka placeba in so največ prispevale k razumevanju razsežnosti učinka placeba in sodelujočih mehanizmov. Razvrstila jih bom glede na pripadajoče psihološke razlage, saj so te kontekstualni okvir za vpletene fiziološke procese. Podpoglavje Nevralni korelati učinka placeba pa je delna sinteza psiholoških in nevrobioloških ugotovitev ter spoznanj iz funkcijskih slikovnih metod za najbolj raziskano področje – vpliv placeba na procesiranje informacij o bolečinskih dražljajih in na izkušnjo bolečine.

5. Psihološke razlage učinka placeba

Raziskave kažejo, da k učinku placeba prispevajo različni psihološki mehanizmi (zvečano pričakovanje, zmanjšana tesnoba, učinek nagrade ter različne oblike učenja, od klasičnega pogojevanja, do socialnega učenja), najbolj raziskana med temi pa sta zavestno pričakovanje in nezavedno pogojevanje.⁴¹ Mehanizma si nista navzkriž in se dopolnjujeta, dopuščata pa tudi vpletenost drugih psiholoških procesov.

a) Pričakovanje kot temelj učinka placeba

Izzivanje fizioloških sprememb v organizmu prek spodbujenega pričakovanja je pogosto. V raziskavah učinka placeba se pričakovanje največkrat izzove z neposrednimi verbalnimi navodili, da bodo preiskovanci z določeno verjetnostjo deležni aktivnega zdravljenja, ki so jim pogosto pridruženi vsebinsko skladni terapevtski rituali. Rezultati kažejo, da lahko spodbujena pričakovanja prispevajo k analgetskemu učinku placeba v poskusnih^{13,14,41} in kliničnih razmerah,⁴² delujejo na nevrotransmitorsko in nevrnalno aktivnost ter motorično funkcijo pri Parkinsonovi bolezni,^{31,43,44} na čustvene odzive^{37,45} in na nevrotransmitorske spremembe v možganih odvisnikov.³⁰ Navajam nekaj primerov raziskav, ki so preverjale vpliv pričakovanja na učinek placeba.

Akutna pooperacijska bolečina je povezana z obsežno somatsko okvaro in prizadetostjo bolnika, zato se na prvi pogled ne zdi ustrezen eksperimentalni model za preverjanje učinka placeba. Toda Fabrizio Benedetti s sodelavci se je raziskave lotil na domiselen način.¹⁴ Torakotomirani bolniki so 3 zaporedne dni prejeli opiat buprenorfin skupaj s stalno infuzijo fiziološke raztopine. Razdeljeni so bili v 3 skupine: v prvi skupini bolniki niso bili deležni razlage o vsebini infuzije (naravni potek), drugi skupini je bilo rečeno, da bodo v infuziji prejeli močan analgetik ali placebo, da pa terapevt ne bo vedel, kdaj bodo prejeli eno ali drugo (klasična dvojno slepa zasnova), tretja skupina pa je dobila informacijo, da z infuzijo prejema močan analgetik (spodbujena pričakovanja). Tako so bolniki kljub enaki temeljni protibolečinski terapiji pričakovali različne analgetske učinke zaradi različnih razlag o vsebini infuzije. Glede na jakost bolečine so bolniki na zahtevo prejeli dodatek analgetika. Najmanj dodanega analgetika so terjali v skupini z napovedanim močnim analgetikom (7,65 mg dodanega buprenorfina), nekoliko več v skupini s 50-odstotno pričakovanim placebo (9,15 mg dodanega buprenorfina) in največ v skupini, ki ni dobila nobene razlage o vsebini infuzije (11,55 mg dodanega buprenorfina). Rezultat je zanimiv, saj so vsi preiskovanci prejeli enak temeljni odmerek buprenorfina. Edina razlika med skupinami je bila v njihovih pričakovanjih – ta je botrovala pomembnim razlikam v zaznani jakosti bolečine in v različnih zahtevah po dodatnem analgetiku.¹⁴ Vpliv zavestnega pričakovanja na izid zdravljenja je Benedettijeva skupina preverjala še na en način: prikrito odmerjanje morfija (10 mg) pri pooperacijski bolečini je v primerjavi z odkritim dajanjem enakega odmerka zapoznalo analgetski učinek za skoraj eno uro, odmerek, potreben za 50-odstotno analgezijo pa je bil pomembno večji.⁴⁶ Ko se je dajanje morfija prekinilo, ne da bi bolniki to vedeli, je analgetski učinek trajal nekaj ur dlje kot po odkritem zaključku infuzije. Podobne rezultate so dobili tudi pri drugih opiatih in nesteroidnih protivnetnih učinkovinah.⁴⁶

Klinični znaki in simptomi *Parkinsonove bolezni* so posledica propadanja nevronov substance nigre in zmanjšanja dopaminergičnega tonusa v tarčnih predelih možganov, kar povzroči napredovanje prizadetosti motoričnih, vegetativnih in kognitivnih funkcij. Navedbe v slovstvu kažejo, da so lahko učinki placeba pri Parkinsonovi bolezni zelo robustni.⁴⁷ Prevladujočo domnevo, da odzivom na placebo pri Parkinsonovi bolezni prispeva izločanje endogenega dopamina ob pričakovanju odmerka zdravila (l-dopa), so preverjali z raziskavo, v kateri so (po prehodni 18-urni prekinitvi zdravljenja) s slikanjem s pozitronsko izsevno tomografijo (PET) analizirali vezavo radioaktivno označenega kompetitivnega liganda na dopaminske receptorje ([¹¹C]-rakloprida) v striatumu bolnikov s Parkinsonovo boleznijo. Pri tem poskusna skupina bolnikov ni vedela, ali raztopina, ki so jim jo vbrizgali pred snemanjem, vsebuje zdravilo l-dopa ali placebo, kontrolna skupina bolnikov pa je bila vsakokrat seznanjena s tem, kaj raztopina vsebuje.³¹ Rezultati so pokazali, da se v odziv na placebo ob pričakovanju l-dopa zmanjša vezava [¹¹C]-rakloprida v striatumu, kar je neposreden učinek večje zasedenosti istih receptorjev z endogenim dopaminom. Pričakovanje l-dopa je torej povzročilo porast sproščanja lastnega dopamina.

Drugačen pristop k ocenjevanju učinka placeba pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo je ubral Benedetti s sodelavci.³² Z medoperacijskim snemanjem aktivnosti posameznih nevronov v globini možganov so analizirali elektrofiziološke spremembe ob placebo pri budnih bolnikih. Ob subjektivnem izboljšanju po intravensko vbrizganem placebo so raziskovalci zabeležili zmanjšano proženje nevronov v subtalamičnem jedru in v retikularnem delu substance nigre.³² Upad aktivnosti nevronov subtalamičnega jedra je pri odzivnih bolnikih koreliral z zaznanim kliničnim izboljšanjem. Pri bolnikih, ki ob injekciji placeba niso zaznali izboljšanja, niso ugotovili zmanjšane proženja nevronov v subtalamičnem jedru.³² Za oceno vpliva placeba na motorično izboljšanje in spremembe srčnega utripa pri draženju subtalamičnega jedra z intracerebralnimi elektrodami so v drugi raziskavi

raziskovalci uporabili prikrito draženje. Prikrito draženje subtalamičnega jedra je manj vplivalo na elektronsko merjeno hitrost in natančnost ročnih gibov kot odkrito draženje.^{26,32,43} Med prikritim draženjem predela subtalamičnega jedra in spremembami srčnega utripa ni bilo korelacije, kar kaže, da zvečanje srčnega utripa pri vidnem vklopu draženja tega predela ni posledica samega električnega učinka, temveč gre za druge dejavnike, ki vključujejo bolnikovo spodbujeno pozornost in pričakovanje učinkov draženja.³²

Da učinek placeba pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo verjetno ni le izraz zvečanega sproščanja dopamina in njegovih vplivov na električno aktivnost tarčnih nevronov, kaže raziskava Goetza s sodelavci.³⁵ Pri Parkinsonovi bolezni se postopno – pod vplivom zdravljenja z l-dopa – pojavijo za bolnike zelo moteče diskinezije. Razlago, da je za nastanek diskinezij odgovoren dopamin, podpira dejstvo, da je diskinezije mogoče blažiti z zmanjšanjem dopaminergičnega zdravljenja, a se ob tem poslabšajo znaki parkinsonizma. Glede na to, da je na temelju funkcijskih slikovnih študij^{31,34} predlagani mehanizem izboljšanja parkinsonskih znakov in simptomov pod vplivom placeba zvečano izločanje endogenega dopamina, bi lahko pri bolnikih v teh pogojih pričakovali poslabšanje diskinezij. Analiza podatkov iz dveh multicentričnih raziskav, ki sta testirali zdravilo za diskinezije in ga primerjali s placebo, tega pričakovanja ni potrdila.³⁵ Od 484 bolnikov, ki so prejeli placebo, so se diskinezije izboljšale pri 187, pri 37 so se poslabšale, nobena od teh sprememb pa ni korelirala s spremembami parkinsonskih znakov,³⁵ kar pomeni, da učinku placeba pri Parkinsonovi bolezni poleg zvečanega sproščanja dopamina botrujejo še drugi mehanizmi (npr. glutamatergični vplivi na receptorje NMDA).

Odvisnost od drog je primer kompleksne motnje v delovanju živčevja, h kateri poleg farmakoloških učinkov drog močno prispevajo tudi mehanizmi pogojevanja. Pridruženi vpliv zavestnega pričakovanja na učinek droge je preverjala raziskava, ki je na 25 odvisnih od kokaina s PET in [¹⁸F]-deoksiglukoza analizirala presnovno aktivnost v mo-

žganih preiskovancev pod vplivom poživila metilfenidata in placeba, kadar so ju spremljale skladne in neskladne informacije o zaužiti učinkovini.³⁰ Preiskovanci so v enem primeru pričakovali poživilo (metilfenidat) in ga tudi dobili, v drugem so pričakovali poživilo, a dobili placebo, v tretjem so pričakovali placebo, a dobili metilfenidat, in v četrtem pričakovali in dobili placebo. Metilfenidat je povzročil zvečanje presnove v talamusu, zatilnem predelu možganske skorje in v malih možganih, a njegovi učinki na presnovno aktivnost teh področij in na znan učinek poživitve so bili (za okoli 50 %) večji, kadar so preiskovanci tudi pričakovali metilfenidat.³⁰

Pričakovanje učinka (poleg pogojevanja) igra pomembno vlogo tudi *pri vsakdanjih poživilih*, kot je kofein. Kaasinen in sodelavci³⁶ so preverili učinek pričakovanja kofeina na subjektivno zaznavo poživitve in na dopaminski prenos v možganih. Osmim rednim uživalcem kave so dali placebo z napovedjo, da obstaja 50-odstotna verjetnost, da tableta vsebuje kofein. Preiskovanci so poročali o stopnji poživitve, obenem pa so raziskovalci uporabili PET z [11C]-raklopridom (ta tekmuje z endogenim dopaminom za ista receptorska vezavna mesta) za oceno sproščanja endogenega dopamina. Sočasno s povprečno 15-odstotno zmanjšano vezavo rakloprida v možganih so preiskovanci poročali o poživitvi po placebo.³⁶

Raziskave pri hudi depresiji so pokazale, da je pričakovanje učinka bistveni del odziva na placebo pri *motnjah čustvovanja*.^{48,23} Ta pogled podpirajo tudi novi raziskovalni pristopi, kakršno je prikrito zdravljenje. S tem pristopom so raziskovalci preverjali učinek diazepama na hudo akutno pooperacijsko tesnobo in ugotovili, da je – za razliko od vidne injekcije – pri prikitem dajanju diazepama v infuziji njegov anksiolitični učinek pomembno manjši in praktično zanemarljiv, prikrita prekinitev diazepama pri odzivnih prejemnikih pa tudi ni povzročila recidiva tesnobe.²

Že uvodoma je bilo omenjeno, da učinek placeba ni omejen le na farmakološke terapijske ukrepe, temveč se nanaša tudi na druge postopke zdravljenja. V teh primerih zaradi narave terapijskega posega pogosto

ni raziskav, ki bi neposredno preverjale mehanizme učinka placeba, pač pa so na voljo izsledki randomiziranih dvojno-slepih raziskav, kontroliranih s placebo, ki omogočajo le posredni vpogled v učinek placeba. Primeri nefarmakoloških postopkov zdravljenja, pri katerih so raziskave preverjale učinek vpliva pričakovanja na izid, vključujejo *psihoterapijo* (za ugovor glej 45), *akupunkturo*^{49,50} in *kirurške metode zdravljenja*.

Uporaba kirurškega posega kot placebo je v medicinski praksi manj razširjena kot v farmakoterapiji, saj zaradi nujne invazivnosti vzbuja dvome v spoštovanje načela neškodljivosti in obenem zanika predpostavljeno inertno naravo placeba. Iz slednjega razloga pa je placebo kirurgija za zagovornike tudi dopustna in smiselna: kirurški poseg izzove lokalne vnetne odzive, kot sistemski stresor pa proži tudi nevro-humoralne odgovore organizma (simpatiko-adrenalni, citokinski in kortizolni). Ti procesi prispevajo k izidu vsake operacije in brez lažnega kirurškega posega njihove vloge v izidu ni mogoče oceniti. Toda objave o izsledkih randomiziranih, dvojno-slepih raziskav, kontroliranih z lažnim kirurškim posegom – placebo, so vseeno redke.

Pregledni viri kot prvo navajajo raziskavo Cobba in sodelavcev,⁵¹ ki je preverjala učinkovitost podvezovanja arterije mamarije interne pri *angini pektoris*. Poseg naj bi spodbudil razrast kolateralnega arterijskega obtoka, izboljšal prekrvitev miokarda in tako odpravil vzrok ishemične bolečine. Šlo je za poseg, ki so ga bolnikom priporočali laični mediji, čeprav ga temeljne raziskave niso podpirale.⁵² Cobb je operiral 17 bolnikov z angino pektoris, ki so pristopili k študiji vedoč, da bodo sodelovali v raziskavi kirurškega posega, za katerega ni bilo jasno, ali je učinkovit, niso pa vedeli, da bo študija dvojno-slepa in da bo vključevala lažen kirurški poseg. Osmim bolnikom so podvezali obe arteriji, preostalim devetim pa so v anesteziji naredili le parasternalne kožne zareze in jih zašili. Bolnikom so po posegu sledili od 3 do 15 mesecev. Rezultati niso pokazali razlik med skupino s podvezanimi arterijami in skupino s parasternalnimi kožnimi zarezi. Zato je podvezovanje arterije mamarije pri angini pektoris kmalu utonilo v pozabo.

Toda raziskava je poudarila presenetljivo velik učinek placeba: v obeh skupinah je večina bolnikov (5/8 in 5/9) zaznala pomembno izboljšanje, pri dveh od lažno operiranih bolnikov se je v primerjavi z obdobjem pred posegom pomembno izboljšalo tudi toleriranje napora, pri enem pa med naporom ni bilo več znakov ishemije v EKG.⁵¹

V pomanjkanju razlag o terapevtski učinkovitosti enega najpogostejših kirurških posegov v ortopediji – *artroskopske kirurgije kolenskega sklepa*, se je skupina ortopedskega kirurga Brucea Moseleja po prej opravljeni pilotski raziskavi na 10 bolnikih lotila velike prospektivne študije.⁵³ Na 180 bolnikih z osteoartritisom kolena so preverjali uspešnost dveh pogostih artroskopskih posegov. Kirurško čiščenje (*angl.* debridement) in izpiranje (*angl.* lavage) sklepnega prostora so primerjali z učinki kožnih zarez na ustreznih mestih in simulacijo kirurškega čiščenja kolenskega sklepa. Vse posege je opravljal isti kirurg. Bolniki (študijo je vključilo 165 bolnikov) in zdravniki, ki so dve leti (natančneje po 2 in 6 tednih ter po 3, 6, 12, 18 in 24 mesecih) ocenjevali njihov pooperacijski potek, so bili "slepi". Bolniki so vrednotili svoje bolečine in gibalno funkcijo, zdravniki pa so beležili čas, ki so ga bolniki potrebovali za prehojenih 30 m, ter čas, ki so ga potrebovali za vzpon in sestop iz 1. nadstropja. Rezultati so pokazali, da med čiščenjem in izpiranjem kolenskega sklepa ter simuliranim posegom ni bilo pomembnih razlik ne v subjektivnih ocenah bolečine in funkcije in tudi ne v objektivnih meritvah hoje po ravnem in po stopnicah. Skupina bolnikov z lažnim posegom je kazala celo nekoliko boljše povprečne vrednosti na teh testih po dveh tednih in po letu dni.⁵³ To je bil presenetljiv izid, saj so se eni od najpogostejših ortopedskih posegov izkazali za intrinzično neučinkovite – njihov izid na bolečino in funkcijo je bilo mogoče pojasniti zgolj z učinkom placeba.

Zadnji primer randomizirane, dvojno-slepe kirurške raziskave, kontrolirane s placebom, se nanaša na *preverjanje delovanja celičnih presadkov v možgane bolnikov s Parkinsonovo boleznijo*. Gre za stereotaktični poseg, pri katerem nevrokirurg za vsaditev celic v putamen obeh možganskih

polobel dostopa do tarčnega mesta v bazalnih ganglijah s kanilo skozi majhne odprtine v lobanji. Od polovice 80. let prejšnjega stoletja so zgodnji klinični preizkusi nevrotransplantacije pokazali, da gre za načeloma varno metodo,⁵⁴ ki je ob uporabi ustrezno pripravljenih vsadkov iz zarodnih celic botrovala izboljšanju parkinsonskih znakov in simptomov.^{55,56} Za terapevtske učinke naj bi bilo ključno preživetje presajenih celic,^{57,58} njihova integracija v prejemnikovo živčevje in uravnavano sproščanje dopamina.⁵⁹ Ker je kazalo, da gre za obetaven pristop, ki bi moral postati dostopen vsem bolnikom s Parkinsonovo boleznijo (za plačilo zavarovalnic), je moral prestati še randomiziran, dvojno-slep preizkus, kontroliran s placebom. V tem duhu sta bili narejeni dve raziskavi,^{60,61} prva od njiju pa je bila tudi podlaga za dodatno študijo vpliva domnevnega kirurškega posega na kakovost življenja.⁴⁴ Bolniki 13 mesecev po posegu niso izvedeli, ali so prejeli presadek ali pa se je kirurg ustavil po tem, ko jim je v anesteziji prerezal skalp in izvrtal luknje v lobanjo. V tem času so ocenjevali kakovost lastnega življenja z uporabo standardiziranih vprašalnikov, ki so vrednotili telesne, čustvene in socialne plati življenja. Pri tem so zabeležili, ali so po lastnem mnenju prejeli presadek ali lažni poseg. Pri 4, 8 in 12 mesecih po posegu so bili tudi sprejeti v bolnišnico, kjer jih je pregledal "slepi" nevrolog, in z uporabo 4 lestvic ocenjeval njihovo motorično funkcijo ob zdravljenju in po prehodni prekinitvi jemanja zdravil. Vsi bolniki so kazali trend izboljšanja skozi celotno obdobje opazovanja. Pri tem se je lastno prepričanje glede narave posega spreminjalo: teden dni po posegu je 22 bolnikov menilo, da so prejeli presadek, po 12 mesecih pa jih je to menilo 10. Pri samoocenjevanju in tudi pri ocenjevanju s strani nevrologov so večje izboljšanje kazali bolniki, ki so menili, da so prejeli presadek.⁴⁴ Isti bolniki so imeli stabilne ocene čustvenega in socialnega stanja. Bolniki, ki so menili, da so prejeli lažen poseg, so kazali manj telesnega izboljšanja ne glede na opravljeni poseg. Raziskava ni vključevala skupine bolnikov s standardnim zdravljenjem z zdravili in brez kirurškega posega, ki bi omogočala dejansko oceno velikosti učinka

placeba v končnem izidu nevrotransplantacije, vseeno pa so rezultati zgovorno pokazali, da je za nevrologovo oceno funkcijskega stanja bolnika pomembna bolnikova lastna ocena učinkovitosti zdravljenja in z njo povezano telesno, čustveno in socialno stanje bolnika. Študija ne omogoča, da bi med naštetimi spremembami prepoznali vzroke in posledice, nedvomno pa podpira spoznanja iz raziskav mehanizma učinka placeba, da je bolnikovo pričakovanje učinkovitosti zdravljenja izjemno pomembno za končni izid.

b) Pogojevanje kot temelj učinka placeba

Pogojevanje je proces učenja, pri katerem prej nevtralni dražljaj (okolščine, pod katerimi smo bili deležni zdravljenja) skozi sklopitev z učinki brezpogojnega dražljaja (zdravila ali drugega terapevtskega posega) postane sposoben izzvati enak odziv kot brezpogojni dražljaj sam (Slika 1B).

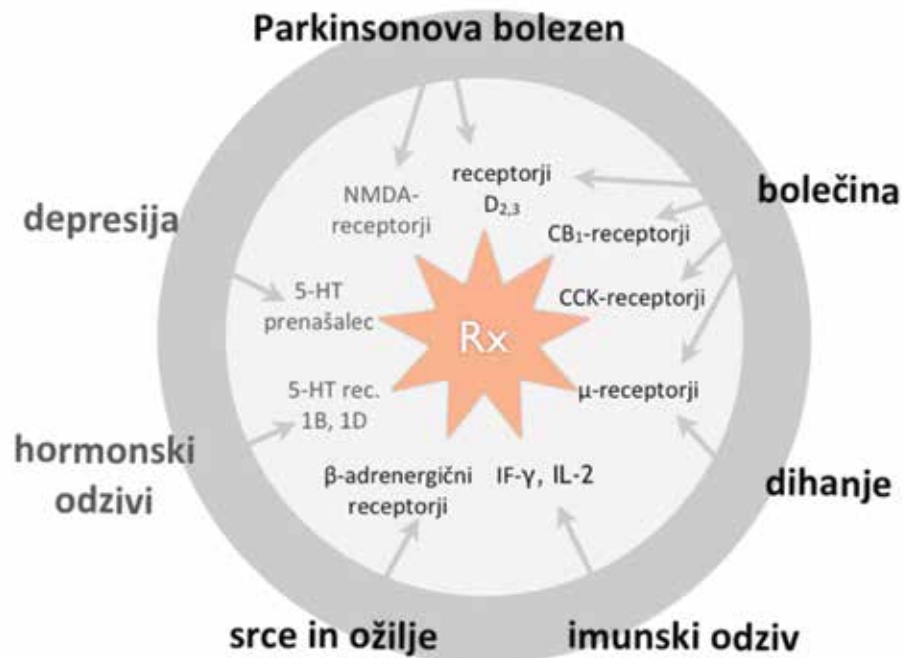
O pomenu fiziološkega pogojevanja za učinek placeba govorijo rezultati raziskav, pri katerih je bil učinek placeba pri različnih motnjah kvantitativno večji, če je protokol vključeval nezavedno pogojevanje (ne glede na sočasno zavestno pričakovanje (13)). Pogojevanje je predlagani temelj fizioloških odzivov na placebo pri *izločanju hormonov*²⁶ in pri *imunskih odzivih*.²⁸

Benedettijeva skupina je preverjala vpliv zavestnega pričakovanja ter nezavednega pogojevanja na učinke placeba na eksperimentalno ishemično bolečino pri zdravih preiskovancih (n = 60), na motrično funkcijo pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo (n = 10) in na raven hormonov v plazmi zdravih preiskovancev (n = 95; 26). Zavestno pričakovanje, spodbujeno z govornimi navodili, je pomembno vplivalo na analgetsko ter antiparkinsonsko delovanje placeba, ni pa vplivalo na raven hormonov (tj. na rastni hormon in kortizol) v plazmi. Kadar pa so bili preiskovanci prej nevede fiziološko pogojevani z učinkovino, ki vpliva na izločanje merjenih hormonov (sumatriptan), je naknadno dajanje placeba sprožilo istosmerne spremembe hormonov v plazmi (zvišanje plazemske koncentracije ravnega hormona in znižanje kortizola), kot jih izzove učinko-

vina, uporabljena med pogojevanjem, in to ne glede na govorna navodila.²⁶

Amanzio in Benedetti¹³ sta s selektivno uporabo fiziološkega pogojevanja z izbranimi učinkovinami, spodbujanjem zavestnega pričakovanja in kombinacijo obeh postopkov pri *ishemični bolečini* ob zažemu nadlahti zdravih preiskovancev (n = 229) sistematično analizirala prispevek endogenih opioidov k analgeziji po placebo. Kadar je analgeziji botrovalo le zavestno pričakovanje, je bilo analgetski učinek placeba mogoče povsem zavreti z uporabo naloksona (antagonista opioidov). Z naloksonom je bilo mogoče izničiti analgetski učinek placeba tudi po nezavednem pogojevanju z morfijem ter po kombinaciji pogojevanja z morfijem in zavestnega pričakovanja analgezije. Kadar pa so za nezavedno pogojevanje uporabili ketorolac (nesteroidni protivnetni analgetik s centralnim analgetskim učinkom, neodvisnim od opioidov), je bila analgezija po placebo le delno reverzibilna z naloksonom. Poznejša študija iste skupine²¹ je pokazala, da so za učinek placeba po pogojevanju s ketorolacom odgovorni endokanabinoidi prek delovanja na receptorje CB₁, saj je v teh razmerah specifični antagonist endokanabinoidov na receptorjih CB₁ (rimonabant) odpravil analgetski učinek placeba. Ti rezultati tudi kažejo, da analgezija po placebo ni monolitni učinek endogene opioidne transmisije, temveč jo udeležujejo različni navrotransmitorski sistemi, ki se aktivirajo na podlagi predhodnega pogojevanja.

Da je pogojevanje močan modulator tudi nekaterih drugih fizioloških procesov in ne le nocicepcije, je pokazala raziskava, ki je preverjala vpliv klasičnega pogojevanja na *delovanje imunskega sistema* pri ljudeh.²⁸ Zdravi preiskovanci (n = 18) so tri dni na vsakih 12 ur prejeli imunosupresiv ciklosporin A skupaj s pijačo prej neznanega, a izrazitega okusa (mleko, odišavljeno z oljem sivke in dodatkom jagode). Po vmesnem premoru so pet dni pozneje preiskovanci zaužili enako pijačo skupaj s kapsulami placeba. Raziskovalci so jim vzorce krvi odvzeli prvi, tretji in deseti dan in ugotovili, da se je v odzivu na placebo po predhodnem pogojevanju s ciklosporinom pri preiskovan-



Slika 3: Shematski prikaz nekaterih znanih biokemijskih poti, prek katerih se udejanja učinek placeba na fiziološke procese. Sivi obroč ponazarja psihosocialni kontekst in vplive, ki nastopajo v okviru zavestnega pričakovanja ter nezavednega fiziološkega pogojevanja in delujejo na iste receptorske sisteme in biokemijske poti, na katere delujejo tudi farmakološke učinkovine, ki jih uporabljamo v medicini (ponazorjeno z zvezdo in oznako Rx). Zdravila so simbolično postavljena v sredino psihosocialnega konteksta, saj v terapevtskem odnosu vedno delujejo znotraj njegovih okvirjev.

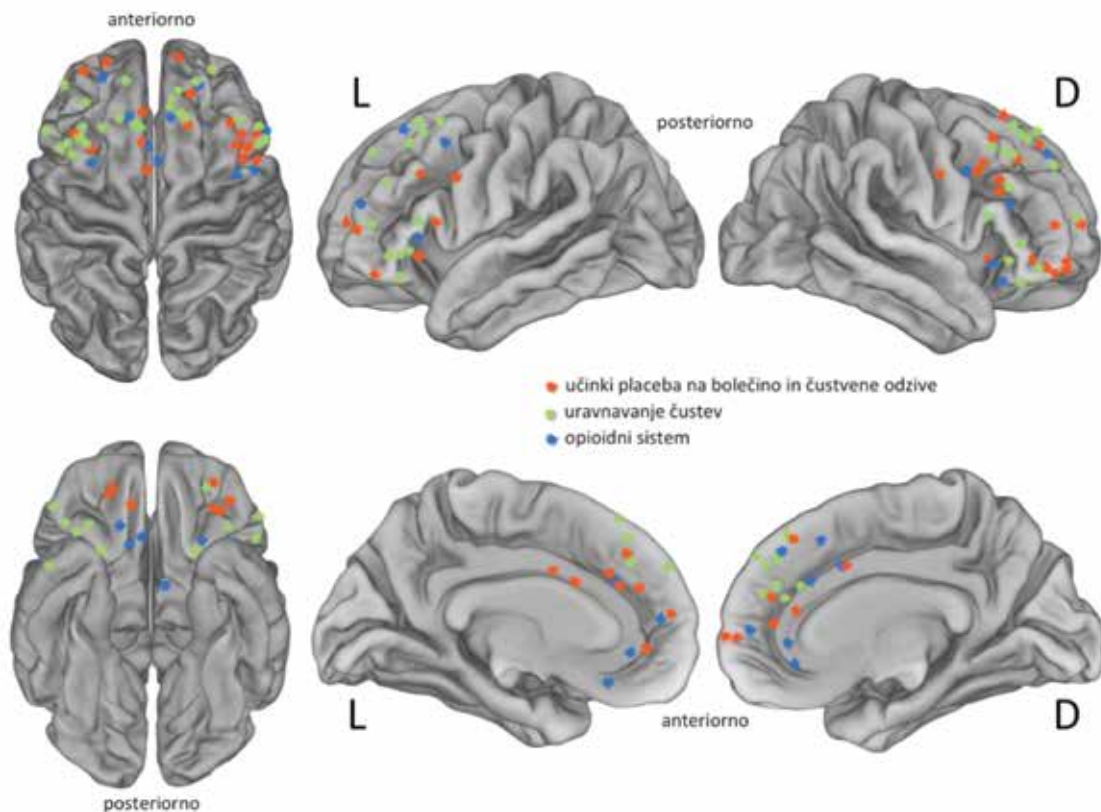
cih pomembno zmanjšalo prepisovanje genov za interlevkin-2 in interferon gama, ter sinteza in izločanje obeh citokinov, zmanjšala pa se je tudi limfocitna proliferacija.²⁸ Vzoredna skupina 16 preiskovancev je namesto ciklosporina A prejela placebo in ni kazala sprememb merjenih parametrov. Pomembnih je še nekaj podrobnosti o protokolu raziskave: raziskovalci so zavestno pričakovanje pri preiskovancih omejili tako, da so jim povedali, da je enaka verjetnost, da bodo aktivno učinkovino (ciklosporin) prejeli v prvem ali v drugem tednu raziskave. Obenem so omejili učinek pogojevanja prek okoljskih dražljajev tako, da so preiskovanci zaužili pijačo ter kapsulo vsakič v drugem prostoru.²⁸

Navedeni primeri opozarjajo, da se je vpliva nezavednega fiziološkega pogojevanja na učinke placeba potrebno zavedati v randomiziranih, dvojno-slepih farmakoloških raziskavah z navzkrižno zasnovano, saj se ute-

meljeno pričakuje, da predhodna izkušnja s testno učinkovino sproži aktiviranje procesov, povezanih z delovanjem te učinkovine, tudi pod vplivom placeba.

Ugotovitve o vplivu pogojevanja na odzivanje na placebo opominjajo tudi na to, da je različna dovzetnost za učinke placeba lahko posledica različnih, za posameznika in njegova dotedanja soočanja s terapevtskim odnosom značilnih izkušenj (podobno velja za učinek noceba).

Glede na vpliv nezavednega pogojevanja na učinek placeba pri ljudeh bi podobni mehanizmi lahko bili podlaga za učinek *placeba tudi pri živalih*. To domnevo je preverjalo več raziskav, ki so pokazale, da farmakološko pogojevanje izzove zelo robustne odzive na placebo pri živalih.^{62,63} To velja tako za analgetski učinek placeba⁶⁴⁻⁶⁶ kot tudi za druge procese, denimo za vpliv placeba na imunski odziv.⁶⁷



Slika 4: Shematski prikaz predelov v čelnih režnjih možganov, ki po izsledkih 15 slikovnih funkcijskih raziskav povezujejo učinke placeba na uravnavanje čustev in nociceptivni prenos z delovanjem nevralnega mrežja za hoteni nadzor nad čustvenim stanjem. Zgornja vrsta slik prikazuje z leve na desno: dorzalni, levi (L) in desni (D) lateralni pogled na možgane, spodnja vrsta pa prikazuje ventralno, levo medialno in desno medialno površino možganskih polobel brez možganskega debla in malih možganov. Rdeče zvezdice označujejo okvirna področja zvečane aktivnosti med učinkovanjem placeba. Zelene zvezdice označujejo področja aktiviranja med hotenim prevrednotenjem neprijetnih dražljajev. Modre zvezdice označujejo okvirne predele aktiviranja ob analgeziji z opiaty. Prirejeno po (68).

Učinek placeba je torej psihobiološki odziv, ki se ga lahko naučimo. Povezovanje okoliščin in značilnosti terapevtskega odnosa z izidi dotedanjih zdravljenj spodbudi na ravni zavestnega procesiranja informacij posameznikova zavestna pričakovanja, ko se slednji znova znajde v terapevtskem odnosu. Na nezavedni ravni pa pride do funkcijske sklopitve med okoliščinami in izidi zdravljenja zaradi fizioloških procesov, ki so se pri teh izkušnjah aktivirali in okrepili. Oba mehanizma se dopolnjujeta, dopuščata pa tudi sodelovanje drugih procesov: zmanjšane tesnobe, zvečane motivacije, pričakovanja nagrade, socialnega učenja ipd.

6. Nevrobiološki temelji in nevralni korelati učinka placeba

Pri opisih posameznih raziskav so bile že navedene nekatere od prepoznanih biokemijskih poti in fizioloških procesov, udeleženi v odzivanju na placebo pri raziskovanih boleznih ali terapevtskih posegih. Na Sliki 3 so povzeti znani receptorski sistemi in dejavniki, ki posredujejo fiziološke učinke placeba, na katere delujejo tudi zdravila. Prek teh fizioloških prijemališč lahko psihosocialni dejavniki modulirajo učinke zdravil na posameznika, saj zdravila vedno delujejo

znotraj in pod vplivi danih okoliščin in značilnosti terapevtskega odnosa.

Omenili smo več raziskav, ki so učinek placeba preverjale z uporabo funkcijskih slikovnih metod in popisovale nevrottransmitsorske, presnovne in elektrofiziološke spremembe v možganih preiskovancev, ko so le-ti izkušali terapevtske učinke placeba. Iz posameznih prepoznanih procesov se tako postopno oblikuje širša slika nevrlnih korelatov vedenjskih sprememb pod vplivom placeba. Čeprav so z učinkom placeba povezane biokemijske in fiziološke spremembe razmeroma značilne ne le za posamezne motnje, temveč tudi za uporabljeni terapevtski ukrep (npr. izsledki raziskav analgetskega učinka placeba s pogojevanjem z različnimi učinkovinami kažejo udeležnost različnih nevrottransmitsorsko-receptorskih sistemov; 13, 21), se v zadnjem desetletju uveljavlja predstava, da se krovni učinek placeba udejanja skozi odzive nevrlnega omrežja, ki je podlaga za hoteno uravnavanje čustvenih odzivov.⁶⁸ Analiza 15 funkcijsko-slikovnih raziskav učinka placeba, uravnavanja čustev in nevrlnih aktivacij pod vplivom opiatov kaže, da se v teh razmerah najbolj aktivirajo področja v čelnih režnjih možganov, ki so dosledno aktivna med hotenim nadzorom nad negativnimi čustvi (68; Slika 4). Na stranski površini možganov sodelujejo dorzo-lateralno in ventro-lateralno področje ter rostralni predel prefrontalne skorje, na medialni površini rostro-dorzalni del anteriorne cingulate skorje in zgornji medialni predeli prefrontalne skorje, na orbitalni površini možganov pa so udeležena področja okoli medialnega orbitalnega sulka obeh polobel.⁶⁸ Dorzalni in ventralni deli prefrontalne skorje ter osrednji rostralni del anteriorne cingulate skorje so dosledno aktivni tudi pri hotenem pozitivnem prevrednotenju neprijetnih vidnih dražljajev. Njihova aktivacija korelira z zmanjšano aktivnostjo amigdal, kar se ujema z učinkom placeba na čustveno stanje preiskovancev.³⁷

Ponuja se več razlag, kako naj bi se učinek placeba uresničeval skozi delovanje tega omrežja in skozi njegove vplive na druge nevrlnih sisteme in fiziološke procese. Po eni razlagi naj bi bila skupna podstat ugotovljenih nevrlnih odzivov in vedenjskih

sprememb izvršilna pozornost: v kontekstu zaznane varnosti po prejetem placebo naj bi se pozornost posameznika preusmerila od motnje oz. bolezni k celjenju. Druga razlaga poudarja predvsem neposredno zmanjšanje tesnobe, tretja pa aktivnost opisanega omrežja povezuje s procesom oblikovanja pomena dane situacije ter z ovrednotenjem sedanosti in pričakovanih dogodkov.⁶⁸ Učinkovit placebo-analgetik bi izzval prevrednotenje lastne prizadetosti in skozi delovanje opisanega nevrlnega mrežja ustvarjal in vzdrževal stanje živčevja, ki dejavno blaži sočasno nociceptivno-čustveno procesiranje.

V skladu z navedeno vlogo prefrontalnih predelov skorje v udejanjanju učinka placeba povzroči okvara prefrontalne konektivnosti pri kognitivnih motnjah, kot je Alzheimerjeva bolezen, izgubo učinka placeba, in sočasno pomembno zmanjša učinkovitost aktivnih terapevtskih prijemov pri bolečini,⁶⁹ kar narekuje prilagoditev odmerkov zdravil, da se doseže analgezija. Pri tem je pomembno poudariti, da se senzorno-diskriminacijska plat bolečine ohrani tudi pri napredovali Alzheimerjevi bolezni.⁷⁰

7. Placebo in etika v medicini

Učinek placeba je pomembna sestavina terapevtskega odnosa.

V medicinski praksi lahko zdravnik (skupaj z zdravstvenim timom) skozi strokovno neoporečen in človeško topel pristop bolniku s svojo držo ter besednim in nebesednim sporočanjem spodbuja zaupanje bolnika in tako skozi pričakovanje in pozitivno pogojevanje prispeva k zdravljenju. V tem primeru je učinek placeba okrepljena dobrobit za bolnika, saj je izraz pozitivnega vpliva celotnega psihosocialnega konteksta zdravljenja in ne vključuje zavajanja z namerno uporabo lažnih zdravil in posegov, tj. placeba.

V nasprotju s tem je cilj medicinskih raziskav, da razodenejo pomembne klinične učinke, ki so izraz aktivnega zdravljenja in prepoznajo ter minimizirajo pridruženi učinek placeba. V ta namen je lažno zdravilo ali poseg najbolj razširjen kontrolni pogoj v randomiziranih, dvojno-slepih preizkusih novih terapevtskih ukrepov. V kliničnih raz-

iskavah tako akutna dobrobit posameznega bolnika zdrsne za mesto niže na lestvici zdravnikovih prioritet pod pomen osvetlitve učinkov aktivnega zdravljenja. Uporaba placeba v tem kontekstu je deležna ugovorov, saj poleg neogibnega zavajanja bolnikov tudi zagotavlja, da bolniki pri tem pogoju niso deležni najboljše razpoložljive terapevtske možnosti, kot to narekuje Helsinška deklaracija. Po drugi strani so glasna mnenja (to velja tudi za vodilne regulacijske ustanove, kot je denimo ameriška zvezna Uprava za hrano in zdravila (*angl.* Food and Drug Administration)), da mora uvajanje novih postopkov zdravljenja vključevati kontrolo s placebom tudi v primerih kirurških posegov, in poudarja, da so tovrstne študije pomembno prispevale k spoznanjem o pomenu in velikosti učinka placeba. Nekateri⁷ gredo še dlje in menijo, da je za dejansko oceno učinka placeba v randomizirane, dvojno-slepe raziskave nujno vključiti tudi skupino bolnikov brez zdravljenja (t. i. naravni potek bolezni). A nemara to ni prava ali edina pot. Za preverjanje terapevtske učinkovitosti novih postopkov zdravljenja bi bilo morda dovolj že bolj skrbno načrtovanje raziskav z doslednim vztrajanjem na določilih Helsinške deklaracije in z uporabo placeba le, kadar je to res nujno in primerno. Kjer bi bilo mogoče, pa bi koristen prispevek k tovrstnim raziskavam dalo prikrito zdravljenje, ki za razliko od kontrole s placebom zagotavlja učinkovito zdravljenje vsem bolnikom, obenem pa omogoča razlikovanje med farmakodinamskim učinkom zdravila in prispevkom učinka placeba v izidu zdravljenja.

8. Zaključek

Vsaka medicinska obravnava bolnika izpostavi ne le delovanju aktivnih ukrepov zdravljenja, temveč tudi psihosocialnemu kontekstu, ki vpliva na izid obravnave. Vplivu tega konteksta pravimo učinek placeba tudi, kadar ne vključuje dejanske uporabe placeba – terapevtskega ukrepa brez specifične zdravitelne aktivnosti. Pri nekaterih motnjah in boleznih je učinek placeba preverjeno velik (npr. pri bolečini ter motnjah čustvovanja), pri drugih (verjetno) manjši, a nikoli ni zanemarljiv. Paradigma prikritega zdravljenja omogoča oceno učinka placeba pri izidu zdravljenja brez uporabe placeba. Rezultati uporabe prikritega zdravljenja kažejo, da je terapevtski ukrep manj učinkovit, kadar se izogne učinku placeba. Kognitivne motnje, pri katerih zaradi okvarjene funkcijske povezanosti čelnih režnjev usahne zavestno pričakovanje, kažejo zmanjšan učinek placeba in s tem zmanjšano terapevtsko učinkovitost zdravil, kot so protibolečinske učinkovine. Izraba učinka placeba, ki ne vključuje zavajanja bolnika, je izvedljiva in dobrodošla v medicinski praksi, saj pomeni okrepljeno dobrobit za bolnika.

9. Zahvala

Lani Blinc, Danici Blagojević, Davorinu Kopšetu, Janezu Sketlju in Sebastjanu Vöröšu se zahvaljujem za kritično branje in dragocene komentarje, ki so prispevali h končni različici prispevka. Gregi Repovšu se zahvaljujem za računalniške slike možganov v Sliki 4. Za izvrstno tehnično pomoč pri urejanju rokopisa se zahvaljujem Mateji Drolec Novak.

Literatura

- Harris CS, Raz A. Deliberate use of placebos in clinical practice: what we really know. *J Med Ethics* 2012; 38: 406–7.
- Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004; 3: 679–84.
- Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet* 2010; 375: 686–95.
- Lopez C-A. Franklin and Mesmer: An Encounter. *Yale J Biol Med* 1993; 66: 325–31.
- Beecher HK. The powerful placebo. *J Am Med Assoc* 1955; 159: 1602–6.
- Kaptchuk TJ. Powerful placebo: the dark side of the randomised controlled trial. *Lancet* 1998; 351: 1722–5.
- Hrobjartsson A, Gotzsche PC. Is the placebo powerless? *New Eng J Med* 2001; 344: 1594–602.
- Bailer JC. The powerful placebo and the wizard of Oz. *New Eng J Med* 2001; 344: 1630–2.
- Wickström G, Bendix T. The "Hawthorne effect"—what did the original Hawthorne studies actually show?. *Scand J Work Environ Health* 2000; 26: 363–7.
- Enck P, Klosterhalfen S, Zipfel S. Novel study designs to investigate the placebo response. *BMC Med Res Methodol* 2011; 11: 90–8.
- Kirsch I, Weixel LJ. Double-blind versus deceptive administration of a placebo. *Behav Neurosci* 1988; 102: 319–23.
- Levine JD, Gordon NC. Influence of the method of drug administration on analgesic response. *Nature* 1984; 312: 755–6.
- Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological Dissection of Placebo Analgesia: Expectation-Activated Opioid Systems versus Conditioning-Activated Specific Subsystems. *J Neurosci* 1999; 19: 484–94.
- Pollo A, Amanzio M, Arslanian A, Casadio C, Maggi G, Benedetti F. Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance. *Pain* 2001; 93: 77–84.
- Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanisms of placebo analgesia. *Lancet* 1978; 2: 654–7.
- Benedetti F. The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain* 1996; 64: 535–43.
- Benedetti F, Amanzio M, Casadio C, Oliaro A, Maggi G. Blockade of nocebo hyperalgesia by the cholecystokinin antagonist proglumide. *Pain* 1997; 71: 135–40.
- Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta J-K. Placebo and Nocebo Effects Are Defined by Opposite Opioid and Dopaminergic Responses. *Neuron* 2008; 65: 220–31.
- Atlas LY, Whittington RA, Lindquist MA, Wiegloz J, Sonty N, Wager TD. Dissociable Influences of Opiates and Expectations on Pain. *J Neurosci* 2012; 32: 8053–64.
- Harrington A. The placebo effect: an interdisciplinary exploration (ed. Harrington A.), p. 5. Cambridge, MA: Harvard University Press 1997.
- Benedetti F, Amanzio M, Rosato R, Blanchard C. Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nat Med* 2011; 17: 1228–30.
- Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia—Imagine a shared neuronal network. *Science* 2002; 295: 1737–40.
- Leuchter AF, Cook IA, Witte EA, Morgan M, Abrams M. Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 122–9.
- Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, Tekell JL, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am J Psych* 2002; 159: 728–37.
- Benedetti F, Amanzio M, Baldi S, Casadio C, Maggi G. Inducing placebo respiratory depressant responses in humans via opioid receptors. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 625–31.
- Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Vighetti S, Rainero I. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *J Neurosci* 2003; 23: 4315–23.
- Ader R, Cohen N. Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosomat Med* 1975; 37: 333–40.
- Goebel MU, Trebst AE, Steiner J, Xie YF, Exton MS, Frede S, et al. Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans. *FASEB J* 2002; 16: 1869–73.
- Pollo A, Vighetti S, Rainero I, Benedetti F. Placebo analgesia and the heart. *Pain* 2003; 102: 125–33.
- Volkow ND, Wang GJ, Ma Y, Fowler JS, Zhu W, Maynard L, et al. Expectation enhances the regional brain metabolic and the reinforcing effects of stimulants in cocaine abusers. *J Neurosci* 2003; 23: 11461–8.
- de la Fuente-Fernández R, Ruth TJ, Sossi V, Schulzer M, Calne DB, Stoessl AJ. Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science* 2001; 293: 1164–6.
- Benedetti F, Colloca L, Torre E, Lanotte M, Melcarne A, Pesare Marina, et al. Placebo-responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus. *Nat Neurosci* 2004; 7: 587–8.
- Benedetti F, Lanotte M, Colloca L, Ducati A, Zibetti M, Lopiano L. Electrophysiological properties of thalamic, subthalamic and nigral neurons during the anti-parkinsonian placebo response. *J Physiol* 2009; 587: 3869–83.
- Lidstone SC, Schulzer M, Dinelle K, Mak E, Sossi V, Ruth TJ, et al. Effects of expectation on placebo-induced dopamine release in Parkinson disease. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 857–65.
- Goetz CG, Laska E, Hicking C, Damier P, Muller T, Nutt J, et al. Placebo influences on dyskinesia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 690–9.
- Kaasinen V, Aalto S, Nägren K, Rinne JO. Expectation of caffeine induces dopaminergic responses in humans. *Eur J Neurosci* 2004; 19: 2352–6.
- Petrovic P, Dietrich T, Fransson P, Andersson J, Carlsson K, Ingvar M. Placebo in emotional processing—induced expectations of anxiety relief activate a generalized modulatory network. *Neuron* 2005; 46: 957–69.

38. Furmark T, Appel L, Henningson S, Ahs F, Faria V, Linnman C, et al. A link between serotonin-related gene polymorphisms, amygdala activity, and placebo-induced relief from social anxiety. *J Neurosci* 2008; 28: 13066–74.
39. Benedetti F, Pollo A, Colloca L. Opioid-mediated placebo responses boost pain endurance and physical performance: is it doping in sport competitions? *J Neurosci* 2007; 27: 11934–9.
40. Pollo A, Carlino, E Benedetti F. The top-down influence of ergogenic placebos on muscle work and fatigue. *Eur J Neurosci* 2008; 28: 379–88.
41. Finniss DG, Benedetti F. Mechanisms of the placebo response and their impact on clinical trials and clinical practice. *Pain* 2005; 114: 3–6.
42. Vase L, Robinson ME, Verne GN, Price DD. The contributions of suggestion, desire, and expectation to placebo effects in irritable bowel syndrome patients. An empirical investigation. *Pain* 2003; 105: 17–25.
43. Pollo A, Torre E, Lopiano L, Rizzone M, Lanotte M, Cavanna A, et al. Expectation modulates the response to subthalamic nucleus stimulation in Parkinsonian patients. *Neuroreport* 2002; 13: 1383–6.
44. McRae C, Cherin E, Yamazaki G, Diem G, Vo AH, Russell D, et al. Effects of Perceived Treatment on Quality of Life and Medical Outcomes in a Double-blind Placebo Surgery Trial. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 412–20.
45. Kirsch I. Placebo Psychotherapy: Synonym or Oxymoron? *J Clin Psychol* 2005; 61: 791–803.
46. Amanzio M, Pollo A, Maggi G, Benedetti F. Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids. *Pain* 2001; 90: 205–15.
47. Goetz CG, Leurgans S, Raman R, Stebbins GT. Objective changes in motor function during placebo treatment in PD. *Neurology* 2000; 54: 710.
48. Kirsch I. Response expectancy as a determinant of experience and behavior. *Am Psychol* 1985; 40: 1189–202.
49. Linde K, Witt CM, Streng A, Weidenhammer W, Wagenpfeil S, Brinkhaus B, et al. The impact of patient expectations on outcomes in four randomized controlled trials of acupuncture in patients with chronic pain. *Pain* 2007; 128: 264–71.
50. Cummings M. Modellvorhaben Akupunktur—a summary of the ART, ARC and GERAC trials. *Acupunct Med* 2009; 27: 26–30.
51. Cobb LA, Thomas GI, Dillard DH, Merendino AK, Bruce RA. An evaluation of internal-mammary-artery ligation by a double-blind technic. *New Eng J Med* 1959; 260: 1115–8.
52. Hurley RE, Eckstein RW. Effect of Bilateral Internal Mammary Artery Ligation on Coronary Circulation in Dogs. *Circ Res* 1959; 7: 571–3.
53. Moseley JB, Wray NP, Kuykendall D, Willis K, Landon G. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *New Eng J Med* 2002; 347: 81–8.
54. Lindvall O, Backlund EO, Farde L, Sedvall G, Freedman R, Hoffer B, et al. Transplantation in Parkinson's disease: Two cases of adrenal medullary grafts to the putamen. *Ann Neurol* 1987; 22: 457–68.
55. Olanow CW, Kordower JH, Freeman TB. Fetal nigral transplantation as a therapy for Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 1996; 19: 102–9.
56. Lindvall O. Cerebral implantation in movement disorders: State of the art. *Mov Disord* 1999; 14: 201–5.
57. Kordower JH, Freeman TB, Snow BJ, Vingerhoets FJ, Mufson EJ, Sanberg PR, et al. Neuropathological evidence of graft survival and striatal reinnervation after the transplantation of fetal mesencephalic tissue in a patient with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 1118–24.
58. Kordower JH, Freeman TB, Chen EY, Mufson EJ, Sanberg PR, Hauser RA, et al. Fetal nigral grafts survive and mediate clinical benefit in a patient with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13: 383–93.
59. Piccini P, Brooks DJ, Björklund A, Gunn RN, Grasby PM, Rimoldi O, et al. Dopamine release from nigral transplants visualized in vivo in a Parkinson's patient. *Nat Neurosci* 1999; 2: 1137–40.
60. Freed CR, Greene PE, Breeze RE, Tsai WY, DuMochel W, Kao R, et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 710–9.
61. Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, Stoessl J, Sossi V, Brin MF, et al. A Double-blind Controlled Trial of Bilateral Fetal Nigral Transplantation in Parkinson's Disease. *Ann Neurol* 2003; 54: 403–14.
62. McMillan FD. The placebo effects in animals. *J Am Vet Med Assoc* 1999; 215: 992–9.
63. Benedetti F. Placebo responses in animals. *Pain* 2012; 153: 1983–4.
64. Bryant CD, Roberts KW, Culbertson CS, Le A, Evans CJ, Fanselow MS. Pavlovian conditioning of multiple opioid-like responses in mice. *Drug Alcohol Depend* 2009; 103: 74–83.
65. Guo JY, Wang JY, Luo F. Dissection of placebo analgesia in mice: the conditions for activation of opioid and non-opioid systems. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 1561–7.
66. Nolan TA, Price DD, Caudle RM, Murphy NP, Neubert JK. Placebo-induced analgesia in an operant pain model in rats. *Pain* 2012; 153: 2009–16.
67. Exton MS, von Auer AK, Buske-Kirschbaum A, Stockhorts U, Goebel U, Schedlowski M. Pavlovian conditioning of immune function: animal investigation and the challenge of human application. *Behav Brain Res* 2000; 110: 129–41.
68. Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD, Stohler CS, Zubieta J-K. Neurobiological Mechanisms of the Placebo Effect. *J Neurosci* 2005; 25: 10390–402.
69. Benedetti F, Arduino C, Costa S, Vighetti S, Tarenzi L, Rainero I, et al. Loss of expectation-related mechanisms in Alzheimer's disease makes analgesic therapies less effective. *Pain* 2006; 121: 133–44.
70. Benedetti F, Arduino C, Vighetti S, Asteggiano, Tarenzi L, Rainero I. Pain reactivity in Alzheimer patients with different degrees of cognitive impairment and brain electrical activity deterioration. *Pain* 2004; 111: 22–9.