

PLACEBO UČINAK I OSJET BOLI – NOVIJA ISTRAŽIVANJA

Dragutin Ivanec

Odsjek za psihologiju, Filozofski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Ivana Lučića 3, 10 000 Zagreb

divanec@ffzg.hr

Sažetak

Placebo učinak kod akutne boli u zadnjih je dvadesetak godina puno proučavan fenomen. Dominiraju istraživanja u eksperimentalnim uvjetima, ali ima i onih kliničkih. Rezultati tih istraživanja sugestivno pokazuju da se radi o realnom fenomenu koji se nikako ne može svesti samo na simboličke efekte tretmana ili pak pogreške percepcije bilo sudionika istraživanja bilo pacijenata. U ovom tekstu prikazano je što je placebo učinak u modulaciji akutne boli te koji kontekstualni uvjeti ili individualne razlike potencijalno predviđaju njegovu pojavu i veličinu. Najveći je naglasak stavljen na rasvjetljavanje mogućih mehanizama placebo učinka, kako psiholoških tako i onih fizioloških.

Dominantni kognitivni čimbenici pojave i jačine placebo učinka su učenje koje se temelji na uparivanju placebo stvari i realnog tretmana, te očekivanja pozitivnog djelovanja placebo tretmana. Individualne razlike su, kako u crtama i dimenzijama ličnosti, tako i u razini emocionalnog funkcioniranja parcijalno i kontekstualno povezane s pojavom placebo učinka.

Velik broj novijih istraživanja imao je za cilj ustanoviti i mogući fiziološki mehanizam placebo učinka. Pokazalo se da taj mehanizam uključuje mozgovne strukture koje su inače uključene u procesiranje impulsa iz nociceptora. Teorijski je koncept, koji ima već dosta direktnih potvrda, da je za vrijeme placebo analgezije povećana aktivacija u neuralnoj mreži boli. To je osnovica iniciranja aktivacije u tzv. sustavu kontrole boli *odozgo prema dolje*, a posljedica je inhibicija signala iz nociceptora, bilo na razini mozga ili leđne moždine. Mehanizam inhibicije ima i svoju neurokemijsku osnovu, koja je, kako dosadašnja istraživanja pokazuju, dominantno posredovana aktivacijom endogenog opijatnog sustava.

Razmotren je metodološki okvir utvrđivanja placebo učinka, praktične implikacije korištenja placebo tretmana, te moguće etičke dileme.

Ključne riječi: bol, placebo učinak, mehanizmi djelovanja, individualne razlike, etička načela, metodološki aspekti

Osjet boli i njegova važnost

Osjet boli od krucijalne je važnosti za preživljavanje. On nas upozorava na štetne utjecaje iz okoline ili pak patološke procese u samom organizmu. Bez mogućnosti doživljavanja boli jedinka ne može preživjeti. O tome svjedoči nekoliko dokumentiranih primjera osoba koje kongenitalno nisu imale osjet boli. One su redovito umirale u ranoj mladosti od niza zdravstvenih komplikacija zbog nepravodobnog i neadekvatnog reagiranja na prijetnje i štetne utjecaje za koje nisu imale mehanizam detekcije ili prepoznavanja (Melzack i Wall, 1996). Na prvi pogled, u svjetlu upravo spomenutog, čini se kontradiktornim činjenica o podložnosti osjetnog sustava boli na razne psihološke utjecaje. Pa ipak, velik broj istraživanja nedvosmisleno je pokazao da je to realnost i da psihološki čimbenici u značajnoj mjeri mogu modulirati osjet boli, pa čak dovesti i do bezbolnih stanja (Ivanec, 2004). I tu se činjenicu (baš kao i neadaptivnu kongenitalnu bolnu neosjetljivost) može dovesti u vezu s prilagodbom jedinke okolini u kojoj se nalazi. Primjerice, ako se pojavi jaka bol, zbog jake ozljede, osoba je obično i motorički i kognitivno "paralizirana" i nije u mogućnosti adekvatno reagirati (maknuti se, fizički pobjeći od izvora prijetnje i napada ili osmisлити strategiju obrane). Ako bi u takvoj situaciji bol bila manja, to bi jedinki omogućilo privremenu motornu reakciju i napuštanje opasnog okruženja. I to onda može biti adaptivni mehanizam. Da takav mehanizam možda i postoji, sugerira puno zabilježenih primjera bezbolnog ranjavanja u ratu ili pak sportskih ozljeda bez boli (Sarafino, 1994).

Dodatni paradoks osjeta boli (ili kako to Melzack 1973 naziva *The Puzzle of Pain – Zagonetka boli*) može se razmatrati kroz sljedeću dilemu. Ako je osjet boli iznimno važan u signaliziranju moguće opasnosti za organizam, je li distrakcija od boli adaptivni mehanizam, odnosno može li procesiranje boli biti umanjeno ako se jako usmjerimo na neke druge podražaje? Na prvi pogled čini se da ne, jer je bol po svojim i intenzitetnim i netom spomenutim adaptivnim karakteristikama takva da ona zahtijeva usmjeravanje pažnje. Pa ipak, velik broj istraživanja je pokazao da je distrakcija kognitivni čimbenik koji može smanjiti doživljaj boli (npr. Petrovic, Peterson, Ghatan, Stone-Elander i Ingvar, 2000; Ivanec, Miljak i Faber, 2010; Keefe, Huling, Coggins, Feeffe, Rosenthal, Herr i Hoffman, 2012; Bantick, Wise, Ploghaus, Clare, Smith i Tracey, 2002). Ti učinci ne samo da su u znanstvenom smislu statistički značajni, već su i dovoljno veliki da ih se isplati koristiti i kao djelomični supstitut realnim analgeticima (npr. opijatima). Primjerice, u situacijama kada dugotrajna primjena jakih analgetika nije bez loših nuspojava jer zbog fiziološkog navikavanja količine lijeka se moraju stalno povećavati, a što povećava vjerojatnost razvijanja ovisnosti. U tom kontekstu distrakcija metodom virtualne realnosti koristi se kao dodatni analgetski postupak pri tretiranju teških opekлина, jer se takvi tretmani kod jedne osobe moraju provoditi u više navrata pa je davanje jakih analgetika (manjih doza) kombinirano s distrakcijom (Malloy i Milling, 2010; Hoffman, Chambers, Meyer III, Arceneaux, Russell, Seibel, Richards, Sharar i Peterson, 2011).

Placebo učinak i bol

Ipak, najintrigantniji primjer moguće modulacije boli temeljem psiholoških čimbenika je onaj koji se naziva placebo učinkom. *“Placebo je tvar ili postupak, koji je sam po sebi u teorijskom smislu neaktivan i ne bi trebao imati željenog učinka. Placebo učinak je istinski psihološki ili fiziološki učinak, kod ljudi ili životinja koji se pripisuje primanju neke tvari ili podvrgavanju nekom postupku, ali nije nastao zbog te neaktivne tvari ili postupka”* (Stewart-Williams i Podd, 2004, str. 326).

Jedan od paradigmatičkih istraživačkih postupaka utvrđivanja analgetskog placebo učinka načelno izgleda ovako: bol se izaziva nekim od uobičajenih postupaka (npr. zagrijavanjem, el. strujom, zaustavljanjem krvotoka), a kriterij jačine boli je neka od uobičajenih mjera kako osoba doživljava bol: prag boli, tolerancija boli ili pak procjena jačine pojedinog apliciranog bolnog podražaja. U prvom koraku, prvoj seansi sudionicima se izaziva bol, a dade im se realni analgetik putem infuzije. Njegova primjena redovito promijeni doživljaj boli, tj. prag ili tolerancija postanu veći jer lijek djeluje. U sljedećem koraku, sljedeći dan npr., uz isto prethodno podraživanje ispitanicima se dade neki placebo supstrat (primjerice, samo fiziološka otopina). Ako nakon primjene fiziološke otopine, ali za koju je rečeno da je lijek koji su dobili u prethodnoj seansi, dođe do smanjenja boli, pojavio se placebo učinak.

Shapiro i Shapiro (1999) provokativno pitaju diže li se u znanstvenim i medicinskim krugovima previše prašine oko ničega, aludirajući na sivu zonu u kojoj kvaziterapeuti, voodoo magovi i različiti rukopolagači i mahači oko glave dobivaju kredibilitet za svoj kvaziterapeutski rad? Oni daju i kratki odgovor, naravno, utemeljen na analizi istraživanja do tog vremena. Stajalište im je da nije riječ o fiktivnom tretmanu, već o učinku koji se može znanstveno verificirati, a u prilog takvom zaključku ide relativno veliki korpus istraživanja. U petnaestak pak proteklih godina količina istraživanja analgetskog placebo učinka je toliko narasla da je objavljeno nekoliko meta-analiza (Vase, Riley III i Price, 2002; Sauro i Grenberg, 2005; Vase, Petersen, Riley III i Price, 2009) i više preglednih radova (Hoffman, Harrington i Fields, 2005; Price, Finniss i Benedetti, 2008; Benedetti, 2008; Faria, Fredrikson i Furmark, 2008; Zubieta i Stohler, 2009). Osnovni nalazi velikog broja istraživanja placebo učinka, s različitim metodologijom, u eksperimentalnom ili kliničkom kontekstu, kondenzirani u spomenutim meta-analizama, pokazala su neke pravilnosti. Općenito, postojao je relativno veliki varijabilitet opće veličine učinka placebo analgezije, od $d^I = 0,12$ pa do $d = 2,51$, s prosječnom vrijednošću od

- 1 Cohenov d je standardizirana veličina učinka, tj. mjera koja pokazuje koliko je jako djelovanje neke nezavisne varijable, tj. nekog tretmana. On je omjer razlike između aritmetičkih sredina, primjerice eksperimentalne i kontrolne skupine i zajedničke standardne devijacije. To znači da je razlika između promatranih aritmetičkih sredina iskazana u veličini standardne devijacije te je u tom smislu standardizirana i lako usporediva između različitih istraživanja. Prihvaćena je konvencija da je $d \leq 0,20$ mali učinak, $d = 0,50$ srednji učinak, a $d > 0,80$ veliki (Cohen, 1988).

$d = 0,81$. Kada se analizirao učinak vrste podraživanja, tj. dužine bolnog podraživanja, nije bilo jasne razlike, od $d = 0,72$ za kratko podraživanje, te $d = 0,79$ za dugo podraživanje. U situacijama kada se placebo koristi samo kao kontrola (u dvostruko slijepim kliničkim istraživanjima), veličina učinka je značajno manja, u rasponu od $d = 0,15 - 0,27$, a u istraživanjima koja su za cilj imala istraživanje mehanizma placebo prosječni efekt bio je u prosjeku $d = 0,95$. Ovi statistički podaci govore u prilog placebo učinku kao realnog. Dodatno, veličina placebo učinka je varijabilna, od relativno malog pa do robusnog, a to dodatno provocira pitanje mogućeg izvora, odnosno njegova mehanizma.

Psihološke osnove analgetskog placebo učinka

Rezultati dosadašnjih istraživanja uglavnom potvrđuju dva temeljna čimbenika za pojavu placebo učinka. Jedan je proces uparivanja podražaja, a drugi, ne sasvim nezavisan od prvog, očekivanje pozitivnog ishoda, tj. smanjenja boli. Prema paradigmi uparivanja podražaja, tj. klasičnog uvjetovanja, placebo efekt je zapravo uvjetovani odgovor, a placebo uvjetovani podražaj. Do njihove veze došlo je uparivanjem s bezuvjetovanim podražajem i bezuvjetovanim odgovorom. Primjerice, u medicinskoj praksi, bezuvjetni podražaj (stvarni lijek) uparivan je s nekim neutralnim podražajem poput oblika i boje tablete, ili još općenitije, s objektima, mjestom, ljudima i/ili postupcima. Takvi podražaji koji nemaju nikakvu teorijsku vrijednost za *ozdravljenje*, kroz uparivanje s pravim lijekom počinju prema načelu klasičnog uvjetovanja poprimati osobitosti uvjetovanog podražaja, pa samim tim i oni sami mogu dovesti do pojave uvjetovanog odgovora. Da uvjetovanje ima svoje osnove u mogućem placebo efektu, govore istraživanja s takvom paradigmom (Voudouris, Peck i Coleman, 1989; 1990) te dodatno ona gdje se pokazalo da je placebo efekt veći u onim slučajevima kada se ispitivao (uparivao) s aktivnim lijekovima koje inače imaju jače djelovanje. Kad je placebo slijedio placebo, efekt je bio mali, pa čak i manji nego prvi tretman placebo (Laska i Sunshine, 1973). Kad je placebo uparivan s jakim analgeticima, njegovo je djelovanje značajno veće (Benedetti i Amanzio, 1997).

Ipak, razumno je pretpostaviti da mehanički proces uparivanja događaja (podražaja) kod ljudi nikako nije bez posredovanja očekivanja, koja se stvaraju bilo implicitno bilo eksplicitno. Da bi provjerili mogući odnos paradigme uparivanja podražaja i stvaranja očekivanja, Montgomery i Kirsch (1997) su razvili inventivnu istraživačku paradigmu koja ilustrativno pokazuje doprinose jednog i drugog čimbenika i koja je postala osnovica za efikasno evociranje placebo učinka u velikom broju istraživanja placebo učinka koja su slijedila. Najjednostavniji paradigmatski ima ove elemente. U pokusu sudjeluju dvije skupine. Prvoj skupini je za vrijeme uparivanja bolnog podraživanja i placebo kreme potajno smanjen intenzitet podražaja tako da je prisutnost kreme mogla biti povezana (uparena) sa smanjenjem

boli. Kod druge skupine postupak je isti, samo je ispitanicima obrazloženo da će podražaji biti slabiji iz razloga da se vidi efikasnost analgetske kreme kod slabijih podražaja. U toj situaciji ispitanici ne očekuju na isti način analgetsko djelovanje od kreme, već je veza između aplikacije kreme i smanjenog doživljaja bila tek prostorno-vremenska (ali ista kao i u prvoj skupini). Nakon takve manipulacije, u sljedećoj seansi, tj. testiranju efikasnosti prijašnje placebo kreme kada se ona daje uz jako podraživanje, placebo učinak redovito je značajno veći kod skupine koja nije znala za potajno smanjenje jačine podražaja. Sudionici iz druge skupine koja je znala da su podražaji realno bili slabiji, vjerojatno su stvorili i manja očekivanja o djelotvornosti kreme.

Na istom tragu su bili i rezultati koje su dobili Price, Milling, Kirsch, Duf, Montgomery i Nicholls (1999), gdje su u postupku uvjetovanja imali tri razine. Kod deklarirano najefikasnije kreme podraživanje je (potajno) bilo najslabije, nešto jače podraživanje uz deklarirano "slabiju" kremu, a najjače podraživanje pri stavljanju vode na ruku (sudionicima je rečeno da je voda). U sve tri skupine se pojavio placebo efekt, što se može pripisati uparivanju podražaja, ali i on je bio najveći za najjaču kremu, a najmanji za vodu. To je ujedno bilo sukladno očekivanjima sudionika o jačini djelovanje tri neaktivne tvari. Amanzio i Benedetti (1999) su potvrdili ovakve rezultate. Bol su izazivali zaustavljanjem krvotoka u ruci, a mjera doživljaja je bila tolerancija boli. Placebo tvar su prvotno uparivali s morfijem. Kada su nakon takvog uparivanja, u sljedećoj seansi uz podraživanje sudionici dobili placebo (fiziološka otopina), pokazao se efekt placeba. Međutim, onim sudionicima kojima je rečeno da je placebo tvar morfij, efekt je bio veći nego u slučaju kada im je za placebo rečeno da je antibiotik koji se koristi u svrhu sterilnosti postupka. U slučaju "antibiotika" pojavio se efekt placeba vjerojatno isključivo kao posljedica uvjetovanja, ali *manji* nego kada je s uvjetovanjem kombinirano specifično očekivanje jakog djelovanja morfija. Klinger, Soost, Flor i Worm (2007) te Benedetti, Pollo, Lopiano, Lanotte, Vighetti i Rainero (2003) su pokazali da je očekivanje inducirano samo uputom, ali i proces uvjetovanja, čimbenici koji samostalno doprinose placebo učinku. Dodatno su pokazali da je za duži i jači efekt poželjno da sudjeluju oba čimbenika.

Istraživači placebo učinka kod boli poprilično su suglasni da su uparivanje podražaja i stvaranje specifičnih očekivanja od tretmana dva temeljna, i uzajamno aditivna preduvjeta pojave placebo učinka. Efekt placeba je značajno veći i stabilniji ako se uz uparivanje dodatno i manipulira očekivanjima pozitivnog ishoda. Ipak, velik broj recentnih istraživanja jasno je pokazao kako i samo manipulacija očekivanjima analgezije dovodi do placebo učinka, kako u eksperimentalnim tako i u kliničkim istraživanjima (Pollo, Amanzio, Arslanian, Casadio, Maggi i Benedetti, 2001; Petrovic, Dietrich, Fransson, Andersson, Carlsson i Ingvar 2005; Petrovic, Kalso, Peterson, Andersson, i Fransson, 2010; Wager, Atlas, Leotti i Rilling, 2011; Schmid, Theysohn, Gaß, Benson, Gramsch, Forsting, Gizewski i Elsenbruch, 2013). Dodatno, postoji pozitivna veza jačine formiranih očekivanja i veličine pla-

cebo učinka (De Pascalis, Chiaradia i Carotenuto, 2002) i smjera očekivanja i smjera placebo učinka (Krummenacher, Candia, Folkers, Schedlowski i Schönbacher, 2010). U meta-analizi placebo učinka Sauro i Grenberg (2005) su pokazali da je veličina učinka placebo analgezije veća u eksperimentalnim istraživanjima nego u kliničkim. Takva razlika, kako navode Price, Chung i Robinson (2005) primarno se može pripisati preciznijim uputama o specifičnim ishodima pa time i specifičnijim i jačim očekivanjima nekog placebo tretmana.

Da su očekivanja općenito važan čimbenik modulacije boli, pokazuje i veći broj istraživanja koja su pokazala njegovo djelovanje i izvan okvira primjene placebo tvari ili postupka (za pregled vidi Ružić, 2010). Kad pojedinac očekuje da će podražaj biti slab, ne-bolan, njegove procjene intenziteta primljenog podražaja niže su nego kad od istog podražaja očekuje da će biti jako bolan (Koyama, McHaffie, Laurienti i Coghill 2005; Colloca, Sigauda i Benedetti, 2008, Benedetti, Arduino i Amanzio, 1999; Ružić i Ivanec, 2014). Dodatno, vrlo ilustrativni podaci o važnosti očekivanja pozitivnog ishoda su oni koji su dobiveni iz kliničkih istraživanja iz tzv. paradigme otvorenog i prikrivenog davanja analgetika. Otvorena primjena lijeka, kada pacijent zna da taj lijek prima, uz verbalne sugestije o djelotvornosti lijeka mogu udvostručiti analgetsko djelovanje lijeka, ali mogu to djelovanje i u potpunosti poništiti ako se radi o negativnim sugestijama (Bingel, Wanigasekera, Wiech, Mhuirheartaigh, Lee, Ploner i Tracey, 2011). Amanzio, Pollo, Maggi i Benedetti (2001) su pokazali da je potrebna i do 50% manja količina lijeka za istu količinu olakšanja boli kada se on daje uz znanje pacijenta nego kada se daje prikriveno. Otvoreno primijenjena injekcija placebo tvari može biti jednako učinkovita u smanjenju doživljaja boli kao skriveno primijenjena injekcija morfija (Amanzio i Benedetti, 1999). Očekivanja koja se formiraju kod otvorene primjene lijekova dovode do veće učinkovitosti lijekova kod pacijenata koji pate od različitih bolova, ali i anksioznosti ili od Parkinsonove bolesti (Colloca, Lopiano, Lanotte i Benedetti, 2004). Pokazalo se da postoji utjecaj i na različite tretmane koji ne uključuju lijekove, kao što je npr. akupunktura (Linde, Witt, Streng, Weidenhammer, Wagenpfeil, Brinkhaus, Willich i Melchart, 2007).

Jasno je da učenje, pa i očekivanje nisu procesi bez varijacija na temu. Stoga je provedeno i niz istraživanja koja su pokušala pokazati kako varijacije u tim procesima, ili manipulacije njima mogu biti povezane s induciranjem placebo učinka. Jensen, Kaptchuk, Kirsch, Raicek, Lindstrom, Berna, Gollub, Ingvar i Kong (2012) su pokazali da je za pojavu placebo učinka bilo dovoljno uparivanje i na samo nesvjesnoj razini. Uočljiv znak koji je uparivan sa slabim podražajem doveo je do naknadne procjene boli slabijom, a znak koji je uparivan s jakim podraživanjem – jačom. Isti je obrazac vrijedio i u situaciji kada se znakovi koji su bili uparivani s bolnim podraživanjem prezentirani subliminalno, tj. u tako kratkoj ekspoziciji da ih ispitanici nisu mogli prepoznati.

Colloca, Petrovic, Wager, Ingvar i Benedetti (2010) su pokazali kako je učenje važno, ali što je ono jače, to je i placebo učinak jači. Koristili su često korištenu

paradigmu preduvjetovanja prije placebo tretmana u kojem su i naglašena očekivanja (preduvjetovanje je zapravo postupak uparivanja placebo tretmana i slabijeg podraživanja za koje sudionici ne znaju da je smanjeno, kako je to prije opisano u istraživanju Montgomery i Kirsch, 1997). Rezultati su pokazali da je samo jedno preduvjetovanje postiglo placebo učinak, ali je takav učinak oslabio kroz vrijeme, tj. kroz četiri uzastopne procjene. Kada su postojala četiri slučaja preduvjetovanja, placebo učinak se pokazao robusnim, a k tome se održao i kroz sve četiri vremenske točke mjerenja. Što je više učenja o efikasnosti nekog tretmana, tj. što je više uparivanja neaktivnog tretmana s pozitivnim ili negativnim posljedicama, to je veća šansa da taj neaktivni tretman pokaže jače djelovanje, te da i duže traje.

Colloca i Benedetti (2009) pokazali su da se placebo učinak može naučiti i posredno, odnosno opažanjem drugih. Sudionici, odnosno promatrači koji su opažali suradnika eksperimentatora koji je ponašanjem pokazivao da kod njega postoji analgetski učinak placebo tvari, pokazali su placebo učinak kada su stavljani u placebo tretman. Colloca i Miller (2011) rezimiraju i ističu kako su se učenje i mehanizmi povezivanja pokazali kao ključni posrednici *očekivanja* placebo učinka. Stoga bi se i u budućim istraživanjima trebalo usmjeriti na rasvjetljavanje što jasnije veze tih kognitivnih čimbenika i kako što efikasnije stvoriti pozitivna očekivanja. Pri tome ne treba smetnuti s uma da su i na prvi pogled nebitni oblici ponašanja terapeuta potencijalno važni za stvaranje očekivanja pacijenata, od neverbalnog ponašanja, pokazivanja vlastitih pozitivnih uvjerenja u terapiju, naglašavanje sofisticiranih i efikasnih postupaka i sl.

Kako je na početku istaknuto, distrakcija može biti potentan čimbenik smanjenja boli. Stoga su Buhle, Stevens, Friedman i Wager (2012) provjeravali je li možda distrakcija jedan od čimbenika pojave placebo učinka. Spekuliraju da ako bi postojao interakcijski učinak manipulacije distrakcijom i placebo tretmanom, onda bi to značilo da dijele neke zajedničke mehanizme. Ako te interakcije ne bi bilo, onda bi to značilo da su im efekti nezavisni, pa onda valjda i mehanizmi djelovanja. Rezultati su pokazali da je i distraktivni zadatak imao analgetski efekt, ali isto tako i placebo. No nije bilo interakcije, tj. placebo efekt je bio jednako jak i u situaciji s distraktivnim zadatkom i bez njega. Ili, drugačije rečeno, distraktivni zadatak je bio jednako efikasan u placebo situaciji i u kontrolnoj situaciji. Zaključuju kako za ostvarivanje placebo učinka nisu potrebne promjene u procesima pažnje.

Fiziološke osnove i mehanizmi analgetskog placebo učinka

Koliko god brojni i uvjerljivi bili nalazi da se na razini subjektivnih procjena (procjena jačine boli, promjene u pragu ili toleranciji boli) može opažati placebo učinak, ipak da bi se eventualno razumjelo o čemu je riječ, te dodatno, koji su mogući mehanizmi u njegovoj osnovi, potrebni su i podaci koji uključuju i procese na razini aktivacije živčanog sustava. U novije vrijeme s razvojem metodologije

opažanja neurološke aktivacije (tehnike PET, fMRI) takva su istraživanja postala relativno brojna.

Jedno od prvih, ali i vrlo ilustrativnih istraživanja fiziološke osnovice placebo učinka proveli su Petrovic, Kalso, Petersson i Ingvar (2002). Bilježili su aktivnost određenih mozgovnih struktura za vrijeme bolnog podraživanja, uspoređujući tu aktivaciju kod tri situacije: samo bolnog podraživanja, bolnog podraživanja u kombinaciji s realnom lijekom koji je po svojoj prirodi bio opijat, i bolnog podraživanja u kombinaciji s placebo (za koji je isto rečeno da je opijat). I u slučaju primjene opijata i u slučaju primjene placebo tretmana pokazao se analgetski učinak. Tri su dodatna, načelna ishoda ovog istraživanja interesantna.

Prvo, na anatomske je razini opažena sukladnost aktivnosti mozgovnih struktura kod oba tretmana (i realnog lijeka i placebo tvari), dok takve aktivacije nije bilo u kontrolnoj situaciji (samo bolno podraživanje). To su dominantno bile strukture na razini moždanog debla (PAG područje, tj. periakveduktalna siva tvar) i ACC-a (anteriorni cingularni korteks). Obje ove strukture redovito su uključene u modulaciju boli, ali i u situacijama gdje se ispituje uloga psiholoških čimbenika te modulacije. Relativno je dobro potvrđeno da su općenito u obradi impulsa iz receptora za bol, uz ova dva područja uključeni talamus, prefrontalni korteks, amigdala, insularni korteks, a koja je Melzack (1999) nazvao zajedničkim imenom *neuromatrix boli* (engl. pain matrix). Velik broj istraživanja placebo učinka pokazao je, kako vremensku tako i sadržajnu sukladnost aktivacije struktura iz tih mozgovnih područja i pojave placebo učinka (Geuter, Eippert, Attar i Büchel, 2013; Watson, El-Deredy, Iannetti, Lloyd, Tracey, Vogt, Nadeau i Jones, 2009; Krummenacher i sur., 2010; Lu, Hsieh, Lu, C-L., Niddam, Wu, Yeh, Chenge, Chang i Lee, 2010; Price, Craggs, Verne, Perlstein i Robinson, 2007; Kong, Gollub, Rosman, Webb, Vangel, Kirsch i Kaptchuk, 2006; Bingel, Lorenz, Schoell, Weiller i Büchel, 2006).

Drugi nalaz iz istraživanja Petrovica i sur. (2002) da su u slučaju davanja lijekova i placebo dominantno bile aktivne strukture na razini ponsa i ACC-a, može se dovesti u vezu s hipotezom da je u nastanku placebo učinka došlo do aktivacije endogenih opijata, jer su za lučenje endogenih opijata ta područja važna, osobito u području ponsa gdje se nalazi PAG područje. Takva hipoteza sukladna je prijašnjim istraživanjima koja su pokazala da endogeni opijati mogu biti čimbenik pojave analgetskog placebo učinka. Pionirski rad Levine, Gordon i Fields (1978) postigao je revolucionaran rezultat i utemeljio osnove razumijevanja neurokemijske osnovice analgetskog placebo učinka. Oni su poništili placebo učinak davanjem naloxona, za koji je utvrđeno da ja antagonist egzogenim opijatima (poput morfija – inače najjačeg analgetika). Tada je i nastala hipoteza da organizam za vrijeme placebo tretmana možda luči endogene opijate koji onda doprinose analgetskom učinku. Relativno velik broj istraživanja je potvrdio takve rezultate, da je placebo učinak bio djelomično ili potpuno anuliran davanjem naloxona (Amanzio i Benedetti, 1999; Amanzio i sur., 2001; Schoell, Bingel, Eippert, Yacubian, Christiansen, Andersen, May i Buechel, 2010; Benedetti, Thoen, Blanchart, Vighetti i Arduino, 2013), što

relativno jasno sugerira da složene kognitivne funkcije, poput očekivanja i učenja, jesu sposobne doći u interakciju s neurokemijskim opijatnim sustavom koji dovodi do specifičnog analgetskog efekta. Treba ipak spomenuti i nekoliko istraživanja koja su potvrdila da u ostvarenju analgetskog placebo učinka nije bio potvrđen sustav aktivacije opijatnog sustava, već kanabinoidnog, jer su po istom načelu uspjeli poništiti placebo učinak dajući ispitanicima antagonistu koji su u interakciji s kanabinoidnim receptorima (Benedetti, Amanzio, Rosato i Blanchard, 2011; Benedetti i sur., 2013).

Treći nalaz rada Petrovica i sur. (2002) pokazao je određene individualne razlike. Oni su svoje sudionike podijelili u dvije skupine: oni kod kojih je na doživljajnoj razini placebo učinak bio slabiji i jači, te usporedili razinu mozgovne aktivnosti te dvije skupine. Pokazala se jasna razlika. Kod osoba kod kojih je zabilježen jači placebo učinak, opažena je veća aktivacija spomenutih mozgovnih područja. Temeljem tih rezultata oni su ponudili i provokativnu hipotezu, da osobe koje jače reagiraju placebo učinkom imaju i drugačiji (efikasniji) sustav endogenih opijata. Bez obzira na to hoće li se takva hipoteza u budućim istraživanjima potvrditi ili ne, ovi rezultati govore o individualnim razlikama na razini fiziološkog funkcioniranja, a koje se razlike povezuju s veličinom i pojavom placebo na subjektivnoj razini. Takve su veze potvrdila i druga istraživanja. Zubieta, Yau, Scott i Stohler (2006) su pokazali da je kod osoba koje su jače reagirale placebo postojala i jača promjena u područja koja se povezuju s aktivacijom μ -opijatnih receptora i to dominantno u ACC-u. Dodatno, postojala je i korelacija količine aktivacije u prefrontalnom korteksu i subjektivno mjerene jačine očekivanja djelovanja tretmana (placeba). Wager i sur. (2011) mogli su objasniti 12% varijance u veličini placebo analgezija aktivnošću mozgovnih struktura (primarno prefrontalnog korteksa). Petrovic i sur. (2010) su opazili kovarijaciju između ACC-a i prefrontalnog korteksa kod placebo tretmana, a koja je tendirala biti najvećom kod onih ispitanika koji su imali najjači placebo odgovor, a takve korelacije pak nije bilo u kontrolnoj situaciji. Dva su recentna istraživanja pokazala pozitivnu povezanost integriteta bijele tvari (količina veza između pojedinih mozgovnih struktura) i veličine placebo učinka, i to ponovo u područjima koja obuhvaćaju neuromatricu boli (Stein, Sprenger, Scholz, Weich i Bingel, 2012; Kong Jensen, Loiotile, Cheetham, Wey, Tan, Rosen, Smoller, Kaptchuk i Gollub, 2013).

Istraživanja koja su koristila drugačije fiziološke indikatore pokazala su da su i komponente evociranih potencijala povezane s pojavom placebo učinka. Morton, Brown, Watson, El-Deredy i Jones (2010) su zabilježili manju amplitudu na dvije komponente (N2 i P2) evociranih potencijala u situaciji placebo tretmana. Wager, Matre i Casey (2006) dodatno pokazuju da je placebo učinak povezan s promjenama u amplitudi P2 komponente. Općenito razmatrajući, promjene u komponentama evociranih potencijala smatraju se indikatorom ranog procesiranja signala iz nociceptora jer se one opažaju par stotina milisekundi nakon podraživanja. To bi značilo da je jačina signala evociranog bolnim podraživanjem promijenjena (smanjena) u prisutnosti placebo tretmana i to vrlo brzo nakon podraživanja. Kako su te promjene

povezane s procjenom manje boli, to implicira da je placebo učinak realan, kako na psihološkoj tako i na fiziološkoj razini.

Spomenuta istraživanja relativno uvjerljivo ilustriraju promjene u funkcioniranju nekih mozgovnih struktura za vrijeme placebo tretmana. Eippert, Finsterbusch, Bingel i Büchel (2009) proveli su istraživanje s pokušajem da se lociraju procesi povezani s placebo analgezijom i na razini leđne moždine. Mjerena je aktivnost živčanih struktura na razini ulaza impulsa u leđnu moždinu za vrijeme kontrolne i placebo situacije. Postojao je jasan efekt placeba na procjene boli, a opažena je manja aktivacija na razini leđne moždine kod placebo kreme. Autorima je to osnova za moguću hipotezu da se i na toj razini, tj. na razini leđne moždine već događaju procesi koji su povezani s inhibicijom prolaza impulsa iz receptora za bol. Pretpostavljaju da je vjerojatno ta inhibicija posljedica nekog centralnog naloga, i to pomoću silaznog sistema kontrole boli – prema načelu teorije nadziranog prolaza (kako su to početno koncipirali Melzack i Wall 1965; Ivanec 2004). Naravno da njihovi rezultati ne mogu sasvim precizno reći nešto o prirodi tog mehanizma, npr. da li se radi i presinaptičkoj, interneuronskoj ili postsinaptičkoj inhibiciji, niti je li takav mehanizam isključivo povezan s nociceptivnim procesiranjem. Takva istraživanja tek trebaju biti provedena.

Svi ovi rezultati prije svega bacaju svjetlo na rješavanje jedne važne dileme placebo učinka. Je li taj učinak stvaran, ili je na djelu samo pitanje ponašanja kako sudionika istraživanja tako i pacijenata u kliničkim istraživanjima? Je li u osnovi dobivenih rezultata samo potreba za usklađivanjem očekivanjem ispitanika/pacijenata s očekivanjima eksperimentatora ili liječnika? Može se zaključiti da je broj pozitivnih istraživanja ipak prevelik da bi zanijekao realno postojanje analgetskog placebo učinka. Dodatno je pitanje koji bi bio specifični kako psihološki tako i fiziološki mehanizam placebo učinka? Iz prezentiranog je teško zaključiti o nekom jedinstvenom, bilo psihološkom bilo fiziološkom mehanizmu. Ipak, Stein i sur. (2012) ističu da je “placebo analgezija jasan primjer endogene modulacije boli i impresivna demonstracija sposobnosti organizma da u određenim uvjetima inhibira nociceptivne informacije” (str. 2210).

Među ekspertima u ovom području postoji određeno slaganje oko tog načelnog mehanizma. Smatra se da se analgetski placebo učinak vjerojatno događa zbog aktivacije različitih inhibicijskih sustava, a koji su potaknuti psihološkim čimbenicima. Temeljna je hipoteza da se u ostvarenju placebo učinka nalazi *silazni sustav modulacije boli*, koji se temelje na mreži neurona koji učinak ostvaruju putem specifičnih neurokemijskih procesa. Placebo analgezija uključuje procese *odozgo-prema-dolje* putem silaznog sustava modulacije boli. U tom silaznom sustavu sudjeluju dorso-lateralni prefrontalni korteks (DLPFC) i ACC, te specifične supkortikalne regije PAG-a. Taj je sustav povezan s kralježničkom moždinom, gdje se može modulirati ulaz nociceptivnih informacija. Drugačije rečeno, zbog očekivanja analgetskog učinka (prefrontalni korteks) događa se i aktivacija u ACC koji je povezan s moždanim deblom. U njemu se aktiviraju živčane strukture koje su povezane s aktiva-

cijom sustava endogenih opijata koji, kada se luče, ostvaruju djelomični ili potpuni analgetski učinak. Takav se učinak može ostvariti i na razini leđne moždine, gdje zbog lučenja endogenih opijata dolazi do inhibicije impulsa iz nociceptora na razini sinaptičkog prijenosa s periferije. Prisutnost endogenih opijata ima inhibicijski učinak na lučenje tvari *P* (jednog od glavnih ekscitirajućih neurotransmitera pri prijenosu impulsa iz receptora za bol) te je taj prijenos na razini leđne moždine u potpunosti ili djelomično blokiran. Je li mehanizam inhibicije primarno na razini leđne moždine ili u mozgu, pitanje je na koje nema jasnog odgovora. Buduća istraživanja tek trebaju jasnije testirati takve hipoteze, te pojasniti jesu li ovi opisani ili neki drugi mehanizmi na djelu.

Individualne razlike i placebo učinak

Ipak, jedan od najkonzistentnijih nalaza o placebo učinku jest podatak o njegovoj nekonzistentnosti, tj. varijabilnosti kako unutar tako i između pojedinaca. Price i sur. (2008) navode kako u kliničkim istraživanjima, gdje je placebo obično kontrolna situacija, u prosjeku 30-50% ljudi reagira na placebo tretman. Postotak je značajno veći u istraživanjima gdje se manipulira specifičnim očekivanjima ili nekim oblikom učenja o mogućem učinku placeba (90-100% osoba *može* reagirati placebo učinkom). Ovdje treba istaknuti *može*, ali i ne mora. U tom kontekstu ključalno je pitanje o važnosti individualnih razlika u pojavi placebo učinka, i to onih koje idu od nekih stabilnih karakteristika, poput osobina ličnosti, pa do dispozicijskih razlika, primjerice u motivaciji za slijeđenje uputa ili tretmana, ili pak razlike u emocionalnom stanju pojedinca.

Ličnost

Osobine ličnosti, u širem smislu riječi logičan su izbor u potrazi za stabilnim prediktorima individualnih razlika u placebo odgovoru. Postojali su neki "obećavajući kandidati", koji bi se mogli potvrditi u budućim istraživanjima placebo učinka kao što su: usmjerenost prema ciljevima, samoefikasnost, samovrednovanje, lokus kontrole, optimizam, želja za kontrolom, zabava i traženje uzbuđenja, neuroticizam, spol (rod), sugestibilnost, vjerovanja i očekivanja, pa do široko definiranih dimenzija ličnosti unutar poznatih modela (Eysenckov model, petofaktorski model, Cloningerov model). Ovo je područje bilo dosta istraživano, ali su, kako navode Shapiro i Shapiro (2000), rezultati s dosta nejasnim zaključcima, što implicitno sugerira da nema neke sustavne veze ličnosti i placebo učinka. U međuvremenu interes za placebo učinak rapidno je porastao, pa i istraživanja odnosa individualnih razlika i placebo učinka.

Peciña, Aznar, Love, Lu, Fredrickson, Stohler i Zubieta (2012) povezivali su poveći broj osobina ličnosti i placebo učinak. Pokazali su da su samo neke osobine ličnosti poput *otpornosti na stresne događaje* (engl. ego resiliency) te *iskrenost* i

altruizam (kao facete dimenzije ugodnosti iz petofaktorskog modela) u umjerenoj i pozitivnoj povezanosti s jačinom placebo učinka, a *ljutita hostilnost* (kao faceta neuroticizma iz petofaktorskog modela) imala je negativnu povezanost. Kada su u regresijskoj analizi uzeli sve značajne prediktore ličnosti, mogli su objasniti do 25% varijance placebo odgovora, a što nije zanemarivo. Ono što je dodatno vrijedno u ovom istraživanju jest to da se pokazalo da osobe koje na toj kompozitnoj mjeri ličnosti imaju povišene rezultate imaju i drugačiju fiziološku reakciju za vrijeme placebo odgovora. Uočena je veća aktivacija μ -opijatnog sustava u dorsalnog ACC-u, orbitofrontalnom korteksu, insuli, pa i PAG području, a što se sve može povezivati s otpuštanjem endogenih opijata koji su u osnovici pojave placebo učinka. Ovi rezultati sugeriraju moguću vezu ličnosti i placebo učinka. Moguće da je ta veza posredovana i specifičnom fiziološkom pozadinom.

Kelley, Lembo, Ablon, Villanueva, Conboy, Levy, Marci, Kerr, Kirsch, Jacobson, Riess i Kaptchuk (2009) u svom su istraživanju pokazali na kliničkim pacijentima sa sindromom iritabilnog crijeva kako samo faktor *ekstraverzije* (od velikih pet) ima sposobnost predviđanja placebo učinka, ali ne samostalno, već jedino u situaciji kada je između pacijenata i zdravstvenog osoblja bio topli odnos. Zdravorazumskim se čini da bi osobina optimizma mogla biti jedan od prediktora pojave placebo učinka. Na tom tragu su Geers, Helfer, Kosbab, Weiland i Landry (2005) pokazali da su pesimisti bili skloniji slijediti negativnu uputu, tj. da će (placebo) tableta dovesti do neugode, ali to nije bio slučaj i kada su im rekli da možda hoće dovesti do ugone, ili da efekta uopće neće biti. To pokazuje da pesimizam ima moguću vezu, ali da je u interakcijskom odnosu s danom uputom, ali i smjerom placebo učinka (u ovom slučaju *nocebo*²). U drugom, sličnom istraživanju Geers, Kosbab, Helfer, Weiland i Wellman (2007), dobili su sličan rezultat. Optimizam je bio pozitivno povezan s pozitivnim učinkom placebo, ali je ponovo postojao interaktivni odnos te osobine i manipulacije. Opažena korelacija bila je samo u situaciji kada su postojala pozitivna placebo očekivanja, ali ne i u druge dvije situacije (negativno djelovanje ili moguće negativno ili neutralno djelovanje). U trećem istraživanju (Geers, Wellman, Fowler, Helfer i France 2010) su pokazali da je ovaj put dispozicijski optimizam bio povezan s manjim procjenama boli u placebo situaciji, dok te veze nije bilo u kontrolnoj.

Kako je već više puta navedeno, *očekivanje* pozitivnog ishoda vrlo je važan temelj pojavi placebo učinka. Stoga se čini sasvim opravdanim pretpostavka da su osobine pojedinaca koje mogu biti povezane s formiranjem očekivanja relevantne. Jedan od najboljih kandidata je hipnotička sugestibilnost. Ta je osobina djelomično nasljedna, može se pouzdano mjeriti i ima svoju test-retest stabilnost (Smith, Nolen-Hoeksema, Frederickson, Loftus, Bem i Maren, 2007). Stoga je nekoliko istraživanja imalo za cilj povezivanje te osobine i placebo učinka. De Pascalis,

2 Nocebo je načelno isti učinak kao i placebo, samo suprotnog smjera. Ako se zbog nekog placebo tretmana bol pojača – to bi bio *nocebo* učinak.

Chiaradia i Carotenuto (2002) su dobili da je u uvjetima eksperimentalno izazvane boli najveći placebo učinak bio opažen kod visokosugestibilnih sudionika, a koji su k tome dobili i sugestiju o velikom učinku danog placebo lijeka. Dakle, dva ekstremna čimbenika, izražena osobina sugestibilnosti i stvoreno jako očekivanje dali su najveći učinak. Jedno recentno istraživanje, koje je ujedno imalo za cilj povezati sugestibilnost kao crtu ličnosti i pojavu placebo učinka, s jedne, te vezanu fiziološku aktivaciju u SŽS-u s druge strane, proveli su Huber, Lui i Porro (2013). Rezultati su pokazali da je kod 43% ispitanika bilo statistički značajnog efekta placeba, ali ono što je indikativno, nije bilo opće korelacije veličine placebo učinka i razine sugestibilnosti. Ipak, analiza aktivacije neuralnih struktura (koje inače sudjeluju u modulaciji boli) za vrijeme placebo učinka pokazala je da je veličina placeba bila je u korelaciji s mozgovnom aktivnošću za vrijeme čekanja bolnih podražaja, ali samo kod ispitanika s visokom rezultatom na hipnotičkoj sugestibilnosti. I ovi nalazi pokazuju vezu neke stabilne osobine ličnosti (hipnotičke sugestibilnosti) i placebo učinka, ali ponovo na jednoj specifičnijoj, interakcijskoj razini.

U medicini, odnosno psihijatriji, Cloningerov model ličnosti je značajno popularniji nego što su to oni koji su dominantni u psihologiji. Možda je jedan od razloga te popularnosti što Cloninger nudi biološku osnovicu za faktore svog modela ličnosti, i to primarno onu koja se tiče aktivacije pojedinih neurotransmiterskih sustava kod pojedine dimenzije ličnosti. U tom kontekstu Schweinhardt, Seminowicz, Jaeger, Duncan i Bushnell (2009) su krenuli od jedne složene pretpostavke da je anticipacija dobrog ishoda u zdravlju ključna komponenta placebo analgezije za koju se pretpostavlja da je samo specijalni slučaj anticipacije nagrade. Kako je procesiranje nagrade usko povezano s ventralnim strijarnim korteksom te s njime povezanim neurotransmitterom dopaminom, oni su ispitali vezu između aktivacije mozgovne sive tvari, placebo učinka te osobina ličnosti koje su povezane s dopaminergičnim neurotransmiterskim sustavom. Dopamin ima ulogu u induciranju pozitivnih afektivnih stanja, a što sekundarno može dovesti i do smanjenja boli. Dobili su pozitivne rezultate. Dimenzije ličnosti povezane s dopaminskim sustavom (traženje uzbuđenja, traženje zadovoljstva, izbjegavanje štete) mogle su objasniti do 30% varijance placebo učinka. A kao važan nalaz, dodatno navode korelaciju između gustoće bijele tvari (engl. *white matter integrity*) i veličine placebo učinka u nekoliko mozgovnih struktura (ventralni striatum, insula, posteriorna insula, rACC, DLPFC).

Ovih nekoliko spomenutih istraživanja daje naslutiti da relativno stabilne karakteristike pojedinaca mogu biti prediktor placebo učinka. Međutim, nikako ne mogu biti dostatni za izvođenje bilo kakvih pouzdanih zaključaka, jer je na djelu redovito interakcija ličnosti i šireg konteksta. Da bi se to moglo, prije svega treba provjeriti načelnu stabilnost placebo učinka u vremenu. Ako stabilnosti nema, nije ni moguće jasno povezivanje s nekim osobinama ličnosti ili bilo kojim dispozicijskim faktorima. Whalley, Hyland i Kirsch (2008) provjeravali su stabilnost placebo učinka kod "dva različita lijeka" (oba su bila placebo tvari) u dva vremenski odvojena tretmana. Rezultati su pokazali da se pojavio placebo učinak i kod jednog i kod drugog lijeka,

i u prvoj i u drugoj seansi. Oba "lijeka" su bila jednako efikasna. Korelacija između veličine placebo učinka između dvije seanse je za pojedini lijek relativno visoka ($r = 0,60$, odnosno $r = 0,77$). No, ono što je ovdje interesantno, nije bilo korelacije u placebo učinku između različitih lijekova. Netko tko je reagirao placebo učinkom na jedan "lijek", nije morao tako reagirati i na drugi lijek, i obratno! Dakle, postojala je određena stabilnost pojave placebo učinka kada se kontekst placebo učinka u eksperimentalnim uvjetima drži konstantnim. No, mala promjena u imenu "lijeka" može promijeniti "individualnu stabilnost" placebo učinka. Ovo je istraživanje zapravo na tragu spomenutih iz područja uloge individualnih razlika i djelomično ih povezuje. Ponekad se može naći neka parcijalna veza neke karakteristike ličnosti s pojavom ili jačinom placebo učinka. Ali se gotovo kroz sve nalaze provlači promjenjivost djelovanja karakteristika pojedinaca, ovisno o promjeni konteksta primjene placebo tretmana, i to u najširem smislu te riječi.

Navedeni rezultati nikako nisu čvrsta potvrda da su određene stabilne karakteristike pojedinaca "odgovorne" za pojavu placebo učinka. Spomenute i istraživane osobine ličnosti, zbog opaženih pozitivnih ishoda, tek bi se mogle uzimati kao moguća osnovica na kojoj se može graditi manipulacija i evociranje placebo odgovora. Ono što ohrabruje jesu neki recentni nalazi koji pokazuju da su pronađene veze individualnih razlika na razini osobina ličnosti s jedne strane, i placebo učinka, s druge, opazljive i na razini fiziološke aktivnosti u SŽS-u. Stein i sur. (2012) su isto tako dobili vrlo visoke pozitivne korelacije (oko $r = 0,70$) između veličine placebo učinka i mjere integriteta bijele tvari u mozgu u anteriornom cingularnom i prefrontalnom koreteksu. Ovaj rezultat naravno ne potvrđuje da je neka psihološka stabilna karakteristika povezana s pojavom placebo učinka, već samo da su određene anatomsko fiziološke razlike između ljudi moguće povezane s veličinom placebo učinka. Ipak, kako se iz ovog kratkog prikaza vidi, osobine ljudi su redovito u interakcijskom odnosu s različitim kontekstualnim varijablama, a koje interakcije tek treba rasvijetliti.

Emocije

Emocije imaju svoju višestruku vezu s doživljajem boli. Jedna se ogleda kroz nalaze gdje je pokazano da u eksperimentalnim uvjetima manipulacije s pozitivnim stanjima, raspoloženja i pozitivnim emocijama (ugodna glazba, lijepe slike, komedije) općenito dovode do smanjenja boli i neugode. Suprotno, negativne emocije i loša raspoloženja imaju tendenciju povećati doživljaj boli (Meagher, Arnau i Rhudy, 2001; Villemure, Slotnick i Bushnell, 2003; Wiech i Tracey, 2009; Rhudy, Williams, McCabe, Russell i Maynard, 2008). Druga se veza vidi na anatomsko-fiziološkoj razini. Doživljaj boli i emocionalna stanja dio su šireg motivacijskog sustava koji je u temeljima preživljavanja. Doživljaj boli i emocije imaju i veliko preklapanje istih neuralnih struktura i mehanizama, što sugerira moguće recipročne procese (Price, 1999; Rhudy i Meagher, 2001; Wiech i Tracey, 2009). Stoga se jedna od hipoteza analgetskog placebo učinka zasniva na individualnim razlikama u modulaciji emocija. Jedna od specifičnih je ona o smanjenju anksioznosti u placebo

situaciji. Takva bi situacija smanjene anksioznosti dovela općenito gledajući do umanjenja negativnih simptoma odnosno smanjena kako boli tako i neugode zbog boli (Flaten, Aslaksen, Lyby i Bjørkedal, 2011). U tom kontekstu, Vase, Robinson, Verne i Price (2003, 2005) su pokazali da je analgetski placebo učinak djelomično posredovan smanjenjem u razini situacijske anksioznosti. Iako je manipulacija očekivanjima bila glavna varijabla, pokazalo se da je efikasnosti placebo učinka značajno doprinijelo i smanjenje situacijske anksioznosti. Aslaksen i Flaten (2008) su relativno jasno pokazali da je eksperimentalno izazvan placebo učinak jasno popraćen smanjenjem stresa u sukcesivnim mjerjenjima. Dakle, primjena placeba dovodi do smanjenja boli, koja je praćena manjom razinom negativnih emocija ili stresa. Ali zapravo nije jasno da li placebo postupak inducira pozitivne emocije (ili reducira negativne) ili promjena u emocijama omogućava pojavu placebo učinka. Jer neka istraživanja su pokazala da pojava placebo učinka i nije popraćena promjenama u razini emocionalnog stanja (Johansen, Brox i Flaten, 2003; Flaten, Aslaksen, Finset, Simonsen i Johansen, 2006). Na tom su tragu Scott, Stohler, Egnatuk, Wang, Koeppe i Zubieta (2007) opazili da je placebo tretman doveo i do smanjenja straha i negativnog afekta, ali ono što je bitno, to smanjenje se dogodilo i prije bolnog podraživanja. To bi moglo značiti da se smanjenje boli zbog placebo tretmana dogodilo nakon promjena u emocijama, a to bi pak moglo implicirati smjer i uzročnost djelovanja emocija i placeba. Ipak, zaključiti o takvom smjeru na osnovi jednog istraživanja nije opravdano. Da su promjene u negativnim emocijama povezane s placebo učinkom, pokazali su i Lyby, Aslaksen i Flaten, (2010) testirajući hipotezu da će osobe koje imaju izraženi strah od boli (mjereno upitnički prije eksperimenta) istovremeno pokazati i povećanu razinu stresa i negativnih emocija, a posljedično i smanjen placebo učinak. Rezultati su to i potvrdili. Strah od boli bio je pozitivno povezan s razinom stresa, bilo za vrijeme anticipacije boli bilo za vrijeme bolnog podraživanja, a negativno povezan s placebo učinkom.

Ono što bi se moglo podvući kao neki opći zaključak jest da verbalna sugestija, ili bilo koji drugi oblik placebo tretmana (putem očekivanja i učenja) može dovesti ispitanike/pacijente da očekuju smanjenu razinu boli, a time i manju razinu stresa, anksioznosti i straha, a što onda u konačnici, u još ipak nerazjašnjenom slijedu, dovodi i do percepcije boli slabijeg intenziteta. Nadalje, manja razina boli opet može imati utjecaja na dodatno i jače očekivanje daljnjeg smanjenja boli, a što onda dodatno smanjuje negativne emocije, čime se placebo učinak održava, ili čak i povećava. Flaten i sur. (2011) dodatno teoretiziraju o toj vezi. Ponašanja koja smanjuju stres i negativne emocije se potkrepljuju, a potkrepljenja su procesirana dopaminergičnim sustavom u moždanom deblu. Postoje rezultati istraživanja koji pokazuju da su ta područja aktivna za vrijeme placebo odgovora (Colloca, Klinger, Flor i Bingel, 2013; Scott i sur. 2007; Peciña i sur., 2012; Schweinhardt i sur., 2009). Stoga je i to donekle osnova za izvođenje zaključaka da pri formiranju placebo odgovora emocionalno stanje ispitanika/pacijenta jest karakteristika koja bi mogla biti jedan od temelja efikasnog placebo tretmana.

Koban, Ruzic i Wager (2013) idu korak dalje te ističu da je teško održiva pozicija da se osobe mogu podijeliti samo u dvije kategorije: oni koji reagiraju na placebo i oni koji ne reagiraju. Vrlo je vjerojatno, i zapravo realnije da postoji jedna kontinuirana razlika u veličini placebo učinka između ljudi. I te razlike mogu biti i velike, ali se u ovom trenutku spoznaje ne mogu čvršće povezivati s jasnim individualnim razlikama u ličnosti. To nadalje implicira da su uz neke stabilne individualne razlike, situacijski faktori fizičke i socijalne okoline, zatim motivacijski čimbenici i emocionalna stanja oni čimbenici koji u interakciji doprinose pojavi placebo učinka. A te specifične odnose tek treba preciznije utvrditi.

Metodološki aspekti placebo učinka

Istraživanja spomenuta u ovom tekstu, ali i mnogobrojna druga koja nisu ovdje navedena, relativno jasno sugeriraju da je analgetski placebo učinak realan fenomen. Tome primarno u prilog govori brojnost pozitivnih nalaza (istina ne svih, vidi Hróbjartsson i Gøtzsche, 2001), ali i velik broj puta utvrđena veza subjektivnog analgetskog placebo učinka i fizioloških procesa koji su vremenski i anatomske povezani sa smanjenjem boli zbog tog učinka. Ipak, vrlo vjerojatno neki opaženi efekti možda i nisu pravi placebo odgovori, a takvima su razmatrani. Mjerenje boli bilo u eksperimentalnom ili zdravstvenom okruženju, najčešće se temelji na samoprocjenama. A to je redovito socijalni proces. Raste broj istraživanja koje pokazuju da interakcija sudionika i eksperimentatora, pacijenata i liječnika ima svoj zasebni utjecaj na procjenu boli i kada nikakav tretman nije apliciran. Sudionici daju manje procjene boli ako se eksperimentator percipira kao veći autoritet. To je pokazano i kod praga boli i kod tolerancije boli (Williams, Park, Ambrose i Clauw 2007; Campbell, Holder i France, 2006; Modić Stanke i Ivanec, 2014). Odnos spola eksperimentatora i spola ispitanika je isto tako potencijalno vrlo važna varijabla, gdje se pokazalo, naročito kod muških ispitanika, da procjenjuju svoju bol značajno nižom ako je eksperimentator osoba suprotnog spola (Pool, Schwegler, Theodore i Fuchs, 2007; Gijbers i Nicholson 2005; Kállai, Barke i Voss, 2004; Levine i De Simone, 1991). Kako je više puta istaknuto, formiranje očekivanja o pozitivnom ishodu tretmana (pa i placebo) jedan je od temelja za pojavu placebo učinka. Ako se u eksperimentu ili u kliničkim istraživanjima stvori očekivanje da se nešto treba dogoditi – vjerojatna je mogućnost da dođe i do “pogreške u percepciji” te sudionici izvještavaju o učinku kojeg možda i nema (*pa tako bi valjda trebao odgovoriti*). I sudionici u eksperimentalnim istraživanjima, ali i pacijenti skloni su udovoljiti percipiranim očekivanjima eksperimentatora ili liječnika, ili pak implicitno stvorenim normama poželjnog ponašanja.

Istraživanje koje su proveli Morton, El-Dereby, Watson i Jones (2010) pokazuje da ipak treba biti oprezan u zaključcima jesu li svi placebo odgovori genuini (kako psihološki tako i fiziološki) ili se radi o stanovitim pogreškama u percepciji, odno-

sno zahvaćanju ne-pravog placebo odgovora. Cilj njihova istraživanja je bio vidjeti do koje mjere “kognitivna nejasnoća” odnosno sklonost pogreškama u detekciji mogu biti generalizirane na neke druge perceptivne procjene, tj. procjene boli pri placebo manipulaciji. U prvom dijelu pokusa ispitanicima je dan zadatak da procijene sukladnost verbalne informacije o podražaju koji će se pojaviti (prikaz emocija ljudskog lica) i onog što se stvarno pojavilo. Imali su četiri situacije diskrepancije te verbalne informacije i slike koja je slijedila, od velike do male sukladnosti. Na osnovi tih rezultata formirali su dvije skupine, pola onih koji su imali tendenciju da se u svojim “prepoznavanjima” jako slažu s verbalnom najavom i onih koji su se više oslanjali na ono što su trenutačno vidjeli (a ne na ono što im je rečeno da je/bi moglo biti prikazano). Te su dvije skupine onda prošle postupak ispitivanja placebo učinka (bolno podraživanje ruke s analgetskom placebo kremom). Rezultati su pokazali da ispitanici koji su imali više poteškoća primijetiti kada je informacija o slici u diskrepanciji s onim što se pojavilo imaju i veću vjerojatnost pojave placebo odgovora (ili većeg placebo učinka). Autori u tumačenju svojih rezultata ističu da jedna opća nesigurnost u kognitivnom zadatku ima svoju vezu s “nesigurnošću” tumačenja bolnih signala, pa prema tome i pojavi placebo učinka, jer je veća vjerojatnost da će u nesigurnoj perceptivno-osjetnoj situaciji ispitanici odgovoriti lažnom uzbuđenom (tj. da ima efekta jer se on na neki način i sugerira), tj. netočnom procjenom bolnog signala.

U kliničkoj situaciji, spontane remisije, fluktuacije simptoma, regresija k prosjeku može biti proglašeno placebo učinkom. I naravno, svjesna ili nesvjesna pristranost osobe koja izvještava o posljedicama tretmana za koji se očekuje da će biti pozitivan, posebno u interakciji s autoritetom koji stoji iza takvog pozitivnog tretmana. Horing, Weimer, Muth, i Enck (2014) ističu da su dodatna poteškoća u potvrđivanju postojanja placebo učinka istraživanja koja su brojem dominantno rađena na zdravim ljudima, studentima, dobrovoljcima, te je generalizacija na zdravstveni kontekst, a koji jest od primarne praktične važnosti za razmatranje vrijednosti placebo učinka, ipak ograničena. Nadalje, skoro pola analiziranih istraživanja u njihovu pregledu radili su *isti* istraživači, a u takvim slučajevima postoji tendencija *samopotvrđivanja* pozitivnih rezultata. Metodološki problem može postojati i u onim istraživanjima koje koriste kontrolnu skupinu, jer se njima često kaže da neće imati nikakvog tretmana prije završnog, a koji eksperimentalna skupina ima, što može dovesti do imitacija tretmana kao elementa narušavanja unutarnje valjanosti. Važno je naglasiti da eksperimentalna istraživanja placebo učinka, a koja i jesu najčešća, zapravo su u manjem dijelu laboratorijska i psihofizička istraživanja jačine osjeta, već je tu naglašena komponenta postojanja socijalnog konteksta, a koji se značajno teže kontrolira nego onaj fizički. Uglavnom, zaključno se može navesti da je metodologija ispitivanja analgetskog placebo učinka iznimno bitna. Ona mora zadovoljiti sve metodološke standarde, usuđujemo se reći na najvišoj razini, a da bi valjanost istraživanja, kako unutarnja tako i vanjska, bila zadovoljavajuća. Poseban napredak u ovom području je učinjen korištenjem mjera fiziološkog funkcioniranja

koje u određenoj mjeri premošćuju subjektivnost procjene osjeta boli. Međutim, ni to nije konačno rješenje, jer, koliko god objektivne mjere koje su “otporne” na pristranosti bile atraktivne i primamljive – subjektivne procjene doživljaja još uvijek su zlatni standard zahvaćanja jačine boli.

Etička pitanja i klinička primjena placebo učinka

U kontekstu osnovne poruke ovog teksta i velikog broja istraživanja, placebo učinak vrlo vjerojatno je realni učinak. Podaci da analgetsko djelovanje placebo može biti čak i do 50% učinka morfija (Noon, 1999) inače najefikasnijeg analgetika, čini ga vrlo “iskoristivim” i primamljivim za korištenje u realnim tretmanima. Istina, placebo učinak ipak nije univerzalan i ovisi o konstelaciji većeg broja čimbenika te se onda javljaju i etička pitanja o njegovu korištenju u praktičnom radu. Od kada je u suvremenoj znanosti placebo učinak opažen, postojali su različiti stavovi kako se prema njemu odnositi. Relativno brzo je on postao primarno metodološko pitanje te se njegovo djelovanje počelo kontrolirati u dvostruko slijepim pokusima, primarno kod testiranja djelotvornosti novih lijekova. Onda su praktičari počeli koristiti placebo tretmane u onim slučajevima kada stvarna terapija nije imala pozitivnih učinaka, a imala je negativne nuspojave (Finniss, Kaptchuk, Miller i Benedetti, 2010). Međutim, nastavak takve prakse etičko je pitanje, jer, kako Price (2005) navodi, i etička načela trebaju se mijenjati i prilagođavati novim spoznajama. Kako raste znanje o mehanizmima djelovanja placebo, tako bi se, ako je to potrebno, trebali mijenjati i etički standardi u njegovoj eventualnoj upotrebi.

Američko društvo za bol (American Pain Society, 2005) dalo je određene naputke o upotrebi placebo u realnom tretmanu. Oni se mogu svesti na nekoliko postulata: a) prikrivena upotreba placebo u svrhu “razotkrivanja” pacijentove boli je neetična i treba se izbjegavati; b) etična upotreba placebo opravdana je jedino kao dio istraživanja terapijske efikasnosti, ali kod pacijenata koji su dali pristanak, a nikako kao budući tretman kada je istraživanje završeno; c) zdravstveni radnici su obavezni, kada koriste placebo poštovati etička načela kako bi osigurali da se placebo ne koristi u svrhu kažnjavanja, zavaravanja ili pak dugotrajnog “krivog tretmana” pacijentove boli; d) pristanak pacijenta je temelj za sve terapijske postupke, uključujući one koji se koriste placebo.

Stajalište da je placebo tretman upotrebljiv u slučaju provjere je li nečija bol organske ili psihološke naravi u suvremenoj je znanosti izvan fokusa. Temeljni je razlog što hipoteza o postojanju *psihogene boli* kojoj će pomoći “*psihološki*” tretman nema uporište u znanstvenim istraživanjima. Ako se placebo daje u slučaju kako bi se samo udovoljilo pacijentovu traženju analgetika, a kada taj analgetik može imati štetne posljedice i nuspojave a smatra se da analgetik ne bi pomogao, isto nije opravdano. Placebo tretman može imati nuspojave iste kao i aktivna tvar. Pojava nocebo učinka (suprotno placebo, tj. negativni učinak) isto je istraživana i doku-

mentirana, iako ne tako dobro kao placebo (vidi npr., Benedetti i Amanzio, 1997; Staats, Hekmat i Staats, 1998; Jensen i sur., 2012). Finniss i sur. (2010) ističu kako je potrebno još istraživanja da bi se moglo slobodnije govoriti o terapiji placebo. Oni naglašavaju kako je opći socijalni kontekst isto tako važan za pozitivne efekte u klinici (primjer otvorenog i prikrivenog davanja lijekova je vrlo ilustrativan). Stoga je potrebno naglašavati pozitivna očekivanja od realne terapije koja možda i nije posve djelotvorna. Treba smanjivati anksioznost, uz naglašavanje istinite i iskrene očekivane pozitivne posljedice neke medicinske terapije. Svi ti postupci nisu – neetični. No koristiti strategiju varanja, tj. reći pacijentima da primaju terapiju a da primaju placebo, etički je vrlo dvojbeno. To je dvojbeno i u istraživanjima, ali u kliničkoj praksi dodatno. Ako pacijent nije o svemu obaviješten, narušava se temeljno načelo da pacijent mora dati pristanak, što dodatno može narušiti i odnos s terapeutom.

Klinger, Colloca, Bingel i Flor (2014) daju nekoliko prijedloga kako da se što bolje iskoristi placebo učinak u kliničkim uvjetima i kod farmakoloških i kod nefarmakoloških terapijskih pristupa. Vrlo su važna jasna i jaka očekivanja. Navode kako ponekad bolnički pacijenti dobivaju toliko lijekova da zapravo nisu ni svjesni što dobivaju, npr. da dobivaju analgetike. Neznanje da se dobivaju realni, pa i jaki analgetici može se svesti pod spominjanu paradigmu prikrivenog davanja lijekova, a kako je već spomenuto, to može dramatično smanjiti njihovo analgetsko djelovanje. Zato bi lijekove trebalo davati uz znanje pacijenta te naglasiti koje pozitivne posljedice mogu imati ili imaju dani lijekovi. Važno je i naglašavati i podsjećati na iskustvo s prijašnjim pozitivnim učincima lijekova jer se tako uči o njihovoj efikasnosti, koja se onda može i ubuduće očekivati (a to je osnovica placebo učinka). Osvrću se i na samostalnu primjenu placebo tretmana, a koji postupak ne bi bio kontradiktoran etičkim načelima. Primjerice, navode kako se pacijenta može informirati o postojećim poznatim placebo mehanizmima, te da imaju i relativno poznatu biološku osnovicu, poput otpuštanja endogenih opijata koji djeluju kao realni lijekovi. Ističu kako ne bi trebalo stvarati negativna očekivanja, jer to može inducirati nocebo učinak. Ako neka terapija i ima negativnog učinka, onda treba pažljivo izbalansirati informacije i o jednom i o drugom efektu, tako da pozitivni učinci budu tako predstavljeni pacijentu da se vidi da u konačnici oni “pobjeđuju”.

U istraživačkom radu čini se na prvi pogled da nije moguće provesti istraživanje ako sudionici znaju da je u igri placebo tvar, jer je opravdano pitanje kako će sudionik istraživanja stvoriti očekivanja o mogućem djelovanju placebo tretmana ako unaprijed zna da tvar nije efikasna. To se rješava tako da se sudionicima kaže da će možda dobiti ili placebo ili realni lijek, tako da se sudionika ne vara, a zapravo uvijek mogu postojati očekivanja jer nisu sigurni što su primili. Međutim, češće se to rješava da se sudionike do određene mjere krivo informira, ali se kasnije s njima razgovara kako bi se izbjegle negativne posljedice. A u zdravstvenom kontekstu to ipak nije etično.

Završno razmatranje

Broj istraživanja placebo učinka u području boli eksponencijalno raste. Objavljeni rezultati, njihove analize, teorijska razmatranja, statističke meta-analize, uglavnom sugeriraju da nije više pitanje je li analgetski placebo učinak realan ili ne. Pitanje je na koji način (i kada) se javlja takav učinak, tj. koji je stvarni mehanizam induciranja i, da tako kažemo, realizacije tog učinka. U tom smislu vrlo je važna karika spoznavanje fizioloških procesa u relevantnim strukturama SŽS-a koji su u podlozi analgetskog placebo učinka. Poznavanje tih mehanizma (vjerojatno ne jednog i jedinstvenog), odnosno dobro predviđanje placebo učinka, kako navodi Horing i sur. (2014) ima dvije jasne i pozitivne posljedice kako za znanost tako i za praktičnu primjenu. Prva je da se minimalizira placebo odgovor u nekim specifičnim situacijama, poput one gdje se recimo testiraju novi lijekovi pa efekt lijeka treba što jače i jasnije odvojiti od efekta placeba. Druga je ona kada je placebo reakcija poželjna, pa se traži što veći placebo učinak. To je, primjerice, u slučajevima nekog realnog tretmana, koji bi placebo odgovor još više pojačao. Poznavanje mogućih stabilnih (pa i onih situacijskih) karakteristike pojedinaca značajno bi olakšale i osigurale ove varijacije placebo učinka. Međutim, kako je navedeno kroz veći broj spomenutih istraživanja, za sada je *očekivanje* ishoda i kao situacijski i kognitivni čimbenik najbolji prediktor pojave i jačine placebo odgovora. A očekivanje, odnosno njeno formiranje, ili pak procesi učenja, u pravilu nisu usko povezani s nekim stabilnim crtama ličnosti, osim možda sugestibilnosti. Ako druge stabilne osobine ličnosti i jesu povezane s pojavom placebo učinka, ta je veza vrlo vjerojatno samo posredovana nizom drugih varijabli. I te veze tek treba utvrditi. Broj istraživanja će sigurno i dalje rasti, jer je, kako znanstveno tako i praktično, vrlo važno pitanje kako psihološki procesi mogu modulirati procesiranje u osjetnom sustavu boli koji je jasno predeterminiran kao zaštitnički za organizam, pa bi zbog toga trebao biti stabilan i nepromjenjiv.

Bingel i sur. (2011) na tom tragu smatraju da svaka primjena lijekova ima svoju fiziološku dimenziju, tj. kemijsko djelovanje aktivnih sastojaka lijeka, ali i svoju psihološku dimenziju. Ona uključuje psihičko stanje i procese koji su u danom trenutku prisutni kod čovjeka. Utjecaj psiholoških čimbenika nije zanemariv, te se stoga nikako ne bi smjela zanemariti uloga pozitivnih ili negativnih očekivanja kod primjene lijekova protiv boli, jer korist od toga može biti relativno velika, kako i ovdje prikazana istraživanja pokazuju. Nadalje, aludiraju i na "osobnu medicinu", tj. sugeriraju da bi trebalo pokušati prilagoditi terapiju pojedincu, a to zapravo znači poznavati kontekst terapije i u kojem je ona optimalna za pojedinca.

Na kraju, citat iz Shapiro i Shapiro (1999), koji provokativno poručuju da su "... pozitivni placebo učinci naslijeđene adaptativne karakteristike, udijeljena evolucijska prednost u smanjenju malodušnosti, depresije i beznadnosti, koja omogućava ljudima s osobinama placeba veću vjerojatnost preživljavanja" (str. 31). Njihovo stajalište reflektira znanstvene spoznaje u zadnjih 50-ak godina. Slična poruka vidi

se i u poslovi nastaloj puno ranije: *Medicus curat, natura sanat* (liječnik liječi, priroda ozdravljuje)!

LITERATURA

- Amanzio, M., Benedetti, F. (1999). Neuropharmacological Dissection of Placebo Analgesia: Expectation-Activated Opioid System versus Conditioning-Activated Specific Subsystem. *The Journal of Neuroscience*, *19*, 484-494.
- Amanzio, M., Pollo, A., Maggi, G., Benedetti, F. (2001). Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids. *Pain*, *90*, 205-215.
- American Pain Society (2005). Position Statement On The Use Of Placebos In Pain Management. *The Journal of Pain*, *6*, 215-217.
- Aslaksen, P.M., Flaten, M.A. (2008). The roles of physiological and subjective stress in the effectiveness of a placebo on experimentally induced pain. *Psychosomatic Medicine*, *70*, 811-818.
- Bantick, S.J., Wise, R.G., Ploghaus, A., Clare, S. Smith, S.M., Tracey, I. (2002). Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI. *Brain*, *125*, 310-319.
- Benedetti F., Amanzio, M., Rosato, R., Blanchard, C. (2011). Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nature Medicine*, *17*, 1228-1230.
- Benedetti, F. (2008). Mechanisms of Placebo and Placebo-Related Effects Across Diseases and Treatment. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *48*, 33-60.
- Benedetti, F., Amanzio, M. (1997). The neurobiology of placebo analgesia: from endogenous opioids to cholecystokinin. *Progress in Neurobiology*, *51*, 109-125.
- Benedetti, F., Arduino, C., Amanzio, M. (1999). Somatotopic activation of opioid systems by target-directed expectations of analgesia. *The Journal of Neuroscience*, *19*, 3639-3648.
- 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 response. *The Journal of Neuroscience*, *23*, 4315-4324.
- Benedetti, F., Thoen, W., Blanchard, C., Vighetti, S., Arduino, C. (2013). Pain as reward: Changing the meaning of pain from negative to positive co-activates opioid and cannabinoid system. *Pain*, *154*, 361-367.
- Bingel, U., Lorenz, J., Schoell, E., Weiller, C., Büchel, C. (2006). Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network. *Pain*, *120*, 8-15.
- Bingel, U., Wanigasekera, V., Wiech, K., Mhuircheartaigh, R.N., Lee, M.C., Ploner, M., Tracey, I. (2011). The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid Remifentanyl. *Science Translation Medicine*, *3*, 1-9.
- Buhle, J.T., Stevens, B.L., Friedman, J.J., Wager, T.D. (2012). Distraction and Placebo: Two separate Routes to Pain Control. *Psychological Science* *23*, 246-253.
- Campbell, T. S., Holder, M. D., France, C. R. (2006). The effects of experimenter status and cardiovascular reactivity on pain reports. *Pain*, *125*, 264-269.
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Hillsdale, NJ: LEA.

- Colloca, L., Benedetti, F. (2009). Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain*, 144, 28-34.
- Colloca, L., Miller, F.G. (2011). How placebo responses are formed: a learning perspective. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 366, 1859-1869.
- Colloca, L., Klinger, R., Flor, H., Bingel, U. (2013). Placebo analgesia: Psychological and neurological mechanisms. *Pain*, 154, 511-514.
- Colloca, L., Lopiano, L., Lanotte, M., Benedetti, F. (2004). Overt versus covert treatment for pain, anxiety and Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 3, 679-684.
- Colloca, L., Petrovic, P., Wager, T.D., Ingvar, M., Benedetti, F. (2010). How the number of learning trials affects placebo and nocebo response. *Pain*, 151, 430-439.
- Colloca, L., Sigaudou, M., Benedetti, F. (2008). The role of learning in nocebo and placebo effects. *Pain*, 136, 211-218.
- De Pascalis, V., Chiaradia, C., Carotenuto, E. (2002). The contribution of suggestibility and expectation to placebo analgesia phenomenon in an experimental setting. *Pain*, 96, 393-402.
- Eippert, F., Finsterbusch, J., Bingel, U., Büchel, C. (2009). Direct evidence for Spinal Cord Involvement in Placebo Analgesia. *Science*, 326, 404.
- Faria, V., Fredrikson, M., Furmark, T. (2008). Imaging the placebo response: A neurofunctional review. *European Neuropsychopharmacology*, 18, 473-485.
- Finniss, D.G., Kaptchuk, T.J., Miller, F., Benedetti, F. (2010). Placebo Effects: Biological, Clinical and Ethical Advances. *Lancet*, 375, 686-695.
- Flaten, M. A., Aslaksen, P. M., Finset, A., Simonsen, T., Johansen, O. (2006). Cognitive and emotional factors in placebo analgesia. *Journal of Psychosomatic Research*, 61, 81-89.
- Flaten, M.A., Aslaksen, P.M., Lyby, P.S., Bjørkedal, E. (2011). The relation of emotions to placebo responses. *Philosophical Transactions of the Royal Society*, 366, 1818-1827.
- Geers, A.L., Helfer, S.G., Kosbab, K., Weiland, P.E., Landry, S.J. (2005). Reconsidering the role of personality in placebo effects: Dispositional optimism, situational expectations, and the placebo response. *Journal of Psychosomatic Research*, 58, 121-127.
- Geers, A.L., Kosbab, K., Helfer, S.G., Weiland, P.E., Wellman, J.A. (2007). Further evidence for individual differences in placebo responding: An interactive perspective. *Journal of Psychosomatic Research*, 62, 563-570.
- Geers, A.L., Wellman, J.A., Fowler, S.L., Helfer, S.G., France, C.E. (2010). Dispositional optimism predicts placebo analgesia. *The Journal of Pain*, 11, 1165-1171.
- Geuter, S., Eippert, F., Attar, C.H., Büchel, C. (2013). Cortical and subcortical responses to high and low effective placebo treatments. *NeuroImage*, 67, 227-236.
- Gijsbers, K., Nicholson, F. (2005). Experimental pain thresholds influenced by sex of experimenter. *Perceptual and Motor Skills*, 101, 803-807.
- Hoffman, G.A., Harrington, A., Fields, H.L. (2005). Pain and the Placebo: What We Have Learned. *Perspectives in Biology and Medicine*, 48, 249-265.
- Hoffman, H.G., Chambers, G.T., Meyer III, W.J., Arceneaux, L.L., Russell, W.J., Seibel, E.J., Richards, T.L., Sharar, S.R., Peterson, D.R. (2011). Virtual Reality as an Adjunctive Non-pharmacologic Analgesic for Acute Burn Pain During Medical Procedure. *Annals of Behavioral Medicine*, 41, 183-191.

- Horing, B., Weimer, K., Muth, E.R., Enck, P. (2014). Prediction of placebo responses: a systematic review of the literature. *Frontiers in Psychology*, 5, doi: 10.3389/fpsyg.2014.01079.
- Hróbjartsson, A., Gøtzsche, P. (2001). Is the placebo powerless? *The New England Journal of Medicine*, 344, 1594-1602.
- Huber, A., Lui, F., Porro, C.A. (2013). Hypnotic susceptibility modulates brain activity related to experimental placebo analgesia. *Pain*, 154, 1509-1513.
- Ivanec, D. (2004). Psihološki čimbenici akutne boli. *Suvremena psihologija*, 7, 271-309.
- Ivanec, D., Miljak, T., Faber, R. (2010). Percepcija boli u uvjetima različite razine distrakcije. *Društvena istraživanja*, 19, 1093-1114.
- Jensen, K.B., Kaptchuk, T.J., Kirsch, I., Raicek, J., Lindstrom, K.M., Berna, C., Gollub, R.L., Ingvar, M., Kong, J. (2012). Nonconscious activation of placebo and nocebo pain responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109, 15959-15964.
- Johansen, O., Brox, J., Flaten, M. A. (2003). Placebo and nocebo responses, cortisol, and circulating betaendorphin. *Psychosomatic Medicine*, 65, 786-790.
- Kállai, I., Barke, A., Voss, U. (2004). The effects of experimenter characteristics on pain reports in women and men. *Pain*, 112, 142-147.
- Keefe, F.J., Huling, D.A., Coggins, M.J., Feefe, D.F., Rosenthal, M.Z., Herr, N.R., Hoffman, H.G. (2012). Virtual reality for persistent pain: A new direction for behavioral pain management. *Pain*, 153, 2163-2166.
- Kelley J.M., Lembo, A.J., Ablon, J.S., Villanueva, J.J., Conboy, L.A., Levy, R. Marci, C.D., Kerr, C., Kirsch, I., Jacobson, E.E., Riess, H., Kaptchuk, T.J. (2009). Patient and practitioner influences on the placebo effect in irritable bowel syndrome. *Psychosomatic Medicine*, 71, 789-797.
- Klinger, R., Colloca, L., Bingel, U., Flor, H. (2014). Placebo analgesia: Clinical applications. *Pain*, 155, 1055-1058.
- Klinger, R., Soost, S., Flor, H., Worm, M. (2007). Classical conditioning and expectancy in placebo hypoalgesia: A randomized controlled study in patient with atopic dermatitis and persons with healthy skin. *Pain*, 128, 31-39.
- Koban, L., Ruzic, L., Wager, T.D. (2013). Brain Predictors of Individual Differences in Placebo Responding. In Colloca, L., Flaten M.A., and Meissner, K. (eds.). *Placebo and Pain. From Bench to Bedside* (str. 89-102). Elsevier: Amsterdam.
- Kong, J. Gollub, R.J., Rosman, I.S., Webb, J.M., Vangel, M.G., Kirsch, I., Kaptchuk, T.J. (2006). Brain activity associated with expectancy-enhanced placebo analgesia as measured by functional magnetic resonance imaging. *The Journal of Neuroscience*, 26, 381-388.
- Kong, J., Jensen, K., Loiotile, R.F., Cheetham, A., Wey, H-Y., Tan, Y., Rosen, B., Smoller, J.W., Kaptchuk, T.J., Gollub, R.L. (2013). Functional connectivity of the frontoparietal network predicts cognitive modulation of pain. *Pain*, 154, 459-467.
- Koyama, T., McHaffie, J. G., Laurienti, P. J., Coghill, R. C. (2005). The subjective experience of pain: Where expectations become reality. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102, 12950-12955.
- Krummenacher, P., Candia, V., Folkers, G., Schedlowski, M., Schönbächler, G. (2010). Pre-frontal cortex modulates placebo analgesia. *Pain*, 148, 368-374.

- Laska, E., Sunshine, A. (1973). Anticipation of analgesia, a placebo effect. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 13, 1-11.
- Levine, F. M., De Simone, L. L. (1991). The effects of experimenter gender on pain report in male and female subjects. *Pain*, 44, 69-72.
- Levine, J.D., Gordon, N.C., Fields, H.L. (1978). The mechanism of placebo analgesia. *Lancet*, 23, 654-657.
- Linde, K., Witt, C. M., Streng, A., Weidenhammer, W., Wagenpfeil, S., Brinkhaus, B., Willich, S. N., & Melchart, D. (2007). The impact of patient expectations on outcomes in four randomized controlled trials of acupuncture in patients with chronic pain. *Pain*, 128, 264-271.
- Lu, H.-C., Hsieh, J.-C., Lu, C.-L., Niddam, D.M., Wu, Y.-T., Yeh, T.-C., Chenge, C.-M., Chang, F.-Y., Lee, S.-D. (2010). Neuronal correlates in the modulation of placebo analgesia in experimentally-induced esophageal pain: A 3T-fMRI study. *Pain*, 148, 75-83.
- Lyby, P.S., Aslaksen, P.M., Flaten, M.A. (2010). Is fear of pain related to placebo analgesia? *Journal of Psychosomatic Research*, 68, 369-377.
- Malloy, K.M., Milling, L.S. (2010). The effectiveness of virtual reality distraction for pain reduction: A systematic review. *Clinical Psychology Review*, 30, 1011-1018.
- Meagher, M.V., Arnau, R.C., Rhudy, J.L. (2001). Pain and emotion: effects of affective picture modulation. *Psychosomatic Medicine*, 63, 79-90.
- Melzack, R. (1973). *The Puzzle of Pain*. Harmondsworth: Penguin Books Ltd.
- Melzack, R. (1999). From the gate to the neuromatrix. *Pain Supplement*, 6, S121-S126.
- Melzack, R., Wall, P.D. (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 150, 971-979.
- Melzack, R., Wall, P.D. (1996). *The Challenge of Pain*. London: Penguin Books.
- Modić Stanke, K., Ivanec, D. (2014). Pain threshold – measure of pain sensitivity or social behavior? *Review of Psychology*, 21(1) (str. 72). Abstract of the 9th Alps Adria Psychology Conference, Pech, Hungary.
- Montgomery, G.H., Kirsh, I. (1997). Classical conditioning and the placebo effect. *Pain*, 72, 107-113.
- Morton, D.L., Brown, C.A., Watson, A., El-Deredy, W., Jones, A.K.P. (2010). Cognitive changes as a result of a single exposure to placebo. *Neuropsychologia*, 48, 1958-1964.
- Morton, D.L., El-Deredy, W., Watson, A., Jones, A.K.P. (2010). Placebo analgesia as a case of a cognitive style driven by prior expectation. *Brain Research*, 1359, 137-141.
- Noon, J. M. (1999). Placebo to credebo: the missing link in the healing process. *Pain Reviews*, 6, 133-142.
- Peciña, M., Aznar, H., Love, T.M., Lu, T., Fredrickson, B.L., Stohler, C.S., Zubieta, J.-K. (2012). Personality trait predictors of placebo analgesia and neurobiological correlates. *Neuropsychopharmacology*, doi:10.1038/npp.2012.227.
- 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*, 46, 957-969.
- Petrovic, P., Kalso, E., Peterson, K.M., Andersson, J., Fransson, P. (2010). A prefrontal non-opioid mechanism in placebo analgesia. *Pain*, 150, 59-65.
- Petrovic, P., Kalso, E., Petersson, K.M., Ingvar, M. (2002). Placebo and opioid analgesia - imaging a shared neuronal network. *Science*, 295, issue 5560.

- Petrovic, P., Peterson, K.M., Ghatan, P.H., Stone-Elander, S., Ingvar, M. (2000). Pain-related cerebral activation is alerted by a distracting cognitive task. *Pain*, 85, 19-30.
- Pollo, A., Amanzio, M., Arslanian, A., Casadio, C., Maggi, G., Benedetti, F. (2001). Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance. *Pain*, 93, 77-84.
- Pool, G. J. Schwegler, A. F., Theodore, B. R., Fuchs, P. N. (2007). Role of gender norms and group identification on hypothetical and experimental pain tolerance. *Pain*, 129, 122-129.
- Price, D.D. (1999). *Psychological Mechanisms of Pain and Analgesia*. Progress in Pain Research and Management. Vol. 15. Seattle: IASP Press.
- Price, D.D. (2005). New Facts and Improved Ethical Guidelines for Placebo Analgesia. *The Journal of Pain*, 6, 213-214.
- Price, D.D., Chung, S.K., Robinson, M.E. (2005). Conditioning, Expectation, and Desire for Relief in Placebo Analgesia. *Seminars in Pain Medicine*, 3, 15-21.
- Price, D.D., Craggs, J., Verne, N., Perlstein, W.M., Robinson, M.E. (2007). Placebo analgesia is accompanied by large reductions in pain-related brain activity in irritable bowel syndrome patients. *Pain*, 127, 63-72.
- Price, D.D., Finniss, D.G., Benedetti, F. (2008). A Comprehensive Review of the Placebo Effect: Recent Advances and Current Thoughts. *Annual Review of Psychology*, 59, 565-590.
- Price, D.D., Milling, L.S., Kirsch, I., Duf, A., Montgomery, G.H., Nicholls, S.S. (1999). An analysis of factors that contribute to the magnitude of placebo analgesia in an experimental paradigm. *Pain*, 83, 147-156.
- Rhudy, J.L., Williams, A.E., McCabe, K.M., Russell, J.L., Maynard, L. J. (2008). Emotional control of nociceptive reactions (ECON): do affective valence and arousal play a role? *Pain* 136, 250-261.
- Rhudy, J.L., Meagher, M.W. (2001). The role of emotion in pain modulation. *Current Opinion in Psychiatry*, 14, 241-245.
- Ružić, V. (2010). Uloga očekivanja u doživljaju boli. *Klinička psihologija*, 3, 65-82.
- Ružić, V., Ivanec, D. (2014). *Stimuli context and context of expectations – which one has more influence on pain perception? Review of Psychology*, 21 (str. 78). Abstracts of the 9th Alps Adria Psychology Conference, Pech, Hungary.
- Sarafino, E.P. (1994). *Health Psychology. Biopsychosocial Interactions*. New York: John Wiley & Sons Inc.
- Sauro, M.D., Grenberg, R.P. (2005). Endogenous opiates and the placebo effect: A meta-analytic review. *Journal of Psychosomatic Research*, 58, 115-120.
- Schmid, J., Theysohn, N., Gaß, F., Benson, S., Gramsch, C., Forsting, M., Gizewski, E.R., Elsenbruch, S. (2013). Neural mechanisms mediating positive and negative treatment expectations in visceral pain: A functional magnetic resonance imaging study on placebo and nocebo effects in healthy volunteers. *Pain*, 154, 2372-2380.
- Schoell, E.D., Bingel, U., Eippert, F., Yacubian, J., Christiansen, K., Andersen, H., May, A., Buechel, C. (2010). The effect of opioid receptor blockade on the neural processing of thermal stimuli. *Plos ONE*, 5(8): e 12344, doi:10.1371/journal.pone.0012344.
- 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. *The Journal of Neuroscience*, 29, 4882-4887.

- Scott, D.J., Stohler, C.S., Egnatuk, C.M., Wang, H., Koeppe, R. A., Zubieta, J.K. (2007). Individual differences in reward responding explain placebo-induced expectations and effects. *Neuron*, 55, 325-336.
- Shapiro, A.K., Shapiro, E. (1999). The Placebo: Is It Much Ado about Nothing? In A. Harrington (Ed.), *The placebo effect: an interdisciplinary explanation* (str. 12-36). Cambridge: Harvard University Press.
- Shapiro, A.K., Shapiro, E. (2000). *The Powerful Placebo: From Ancient Priest to Modern Physician*. Baltimore: Johns Hopkins University Press.
- Smith, E.E., Nolen-Hoeksema, S., Frederickson, B.L., Loftus, G.R., Bem, D.J., Maren, S. (2007). *Atkinson/Hilgard Uvod u psihologiju*. Jastrebarsko: Naklada Slap.
- Staats, P., Hekmat, H., Staats, A. (1998). Suggestion/Placebo Effects on Pain: Negative as Well as Positive. *Journal of Pain and Symptom Management*, 15, 235-243.
- Stein, N., Sprenger, C., Scholz, J., Weich, K., Bingel, U. (2012). White matter integrity of the descending pain modulatory system is associated with interindividual differences in placebo analgesia. *Pain*, 153, 2210-2217.
- Stewart-Williams S., Podd, J. (2004). The Placebo Effect: Dissolving the Expectancy Versus Conditionig Debate. *Psychological Bulletin*, 130, 324-340.
- Vase, L., Petersen, G.L., Riley III, J.L., Price, D. (2009). Factors contributing to large analgesic effect in placebo mechanism studies conducted between 2002 and 2007. *Pain*, 145, 36-44.
- Vase, L., Riley III, J.L., Price, D.D. (2002). A comparison of placebo effects in clinical analgesic trials versus studies of placebo analgesia. *Pain*, 99, 443-452.
- Vase, L., Robinson, M.E., Verne, G.N., Price, D.D. (2003). The contributions of suggestion, desire, and expectation to placebo effects in irritable bowel syndrome patients – an empirical investigation. *Pain*, 105, 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*, 115, 338-347.
- Villemure, C., Slotnick, B.M., Bushnell, M.C. (2003). Effects of odors on pain perception: deciphering the roles of emotion and attention. *Pain*, 106, 101-108.
- Voudouris, N., Peck, C.L., Coleman, G. (1989). Conditioned response models of placebo phenomena: further report. *Pain*, 38, 109-116.
- Voudouris, N.J., Peck, C.L., Coleman, G. (1990). The role of conditioning and verbal expectancy in the placebo response. *Pain*, 43, 121-128.
- Wager, T.D., Matre, D., Casey, K.L. (2006). Placebo effects in laser-evoked pain potentials. *Brain, Behavior, and Immunity*, 20, 219-230.
- Wager, Tor D., Atlas, L.Y., Leotti, L.A., Rilling, J.K. (2011). Predicting individual difference in placebo analgesia: contribution of brain activity anticipation and pain experience. *The Journal of Neuroscience*, 31, 439-452.
- Watson, A., El-Derey, W., Iannetti, G.D., Lloyd, D., Tracey, I., Vogt, B.A., Nadeau, V., Jones, A.K.P. (2009). Placebo conditioning and placebo analgesia modulate a common brain network during pain anticipation and perception. *Pain*, 145, 24-30.
- Whalley, B., Hyland, M.E., Kirsch, I. (2008). Consistency of the placebo effect. *Journal of Psychosomatic Research*, 64, 537-541.

- Wiech, K., Tracey, I. (2009). The influence of negative emotions on pain: Behavioral effects and neural mechanisms, *NeuroImage*, 47, 987–994.
- Williams, D.A., Park, K.M., Ambrose, K.R., Clauw, D.J. (2007). Assessor status influences pain recall. *The Journal of Pain*, 8, 343-348.
- Zubieta, J-K., Stohler, C.S. (2009). Neurobiological Mechanisms of Placebo Responses. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1156, 198-210.
- Zubieta, J-K., Yau, W-Y., Scott, D.J., Stohler, C.S. (2006). Belief of Need? Accounting for individuals variations in the neurochemistry of the placebo effect. *Brain, Behaviour, and Immunity*, 20, 15-26.

THE PLACEBO EFFECT AND PAIN PERCEPTION – RECENT STUDIES

Abstract

In the past two decades, the placebo effect in the field of acute pain perception has been extensively studied. These studies are predominantly experimentally designed, but studies in clinical settings also exist. The results of these studies indicate that the placebo effect is a real phenomenon which cannot be considered merely as a symbolic effect of treatment or participants' and patients' bias in perception. This paper describes the nature of the placebo effect in pain perception, contextual factors and individual differences which potentially predict its occurrence. Effect size is also described, as well as the most important issue in the area of the placebo effect – Its possible mechanisms. Finally, ethical and methodological issues related to the analgesic placebo effect are discussed.

Predominant cognitive factors related to the placebo effect are associative learning and expectation of positive outcome of certain applied treatments. Individual differences in stable personality traits or in the level of emotional processing are only partially and contextually associated with the occurrence of the placebo and its effect size.

The aim of a large number of recent studies has been to search for possible neural mechanisms of the placebo effect. The results of these studies suggest that mechanisms of the analgesic placebo effect are based on neural activity of those regions of the central nervous system which are generally active in nociception. Proposed theoretical framework is based on the hypothesis that during placebo analgesia, neural structures in pain matrix are activated and, via the co-called *inhibitory descending pain modulatory network*, they amplify or inhibit incoming pain signals at the brain- or spinal cord-level. The proposed mechanism has its neuro-chemical basis which relies mostly on the activation of endogenous opioid system.

Key words: pain, placebo effect, individual differences, mechanism, ethics, methodological considerations

Primljeno: 29. 06. 2015.

