

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

ZAKLJUČNA NALOGA
INTERDISCIPLINARNI VIDIK VPLIVA
PRIČAKOVANJA NA PLACEBO IN NOCEBO UČINEK

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Zaključna naloga

Interdisciplinarni vidik vpliva pričakovanja na placebo in nocebo učinek

(The influence of expectation on placebo and nocebo effect from interdisciplinary
perspective)

Ime in priimek Tadea Košir

Študijski program: Biopsihologija

Mentor: izr. prof. dr. Anton Grad, dr. med.

Koper, avgust 2015

Ključna dokumentacijska informacija

Ime in PRIIMEK: Tadea KOŠIR

Naslov zaključne naloge:

Interdisciplinarni vidik vpliva pričakovanja na placebo in nocebo učinek

Kraj: Koper

Leto: 2015

Število listov: 33

Število tabel: 2

Število referenc: 58

Mentor: izr. prof. dr. Anton Grad, dr. med.

Ključne besede: pričakovanje, placebo učinek, nocebo učinek, psihološki mehanizmi, nevrobiološki vidik, placebome

Izvleček:

Placebo je substanca ali poseg, ki pri posamezniku sproži psihobiološki fenomen, ki ga imenujemo placebo učinek. Gre za pozitivni učinek, ki se kaže v izboljšanju počutja ali bolezenskega stanja. V kolikor placebo obravnava, pri posamezniku izzove negativni učinek, ki se kaže v poslabšanju počutja, simptomov ali stanja bolezni, govorimo o nocebo učinku. Posameznikovo pozitivno ali negativno pričakovanje okrepi pojav placebo ali nocebo učinka. Predstavljeni so modulacija anksioznosti, sistem nagrajevanja, klasično pogojevanje in socialno učenje, ki veljajo za najpomembnejše psihološke mehanizme preko katerih se udejanja placebo ali nocebo učinek. Opisani so izsledki glavnih raziskav, ki so proučevale nevrobiološki vidik placebo in nocebo učinka. Prikazani so tudi izsledki najnovejših raziskav, ki so opredelile kandidatne gene, ki modulirajo predispozicije za udejanjanje placebo in nocebo učinka. V skladu z namenom te zaključne naloge, avtorica sintetizira znanje psiholoških mehanizmov, nevrobiologije ter genetike placebo in nocebo učinka v večfazni model.

Key words documentation

Name and SURNAME: Tadea KOŠIR

Title of the final project paper:

The influence of expectation on placebo and nocebo effect from interdisciplinary perspective

Place: Koper

Year: 2015

Number of pages: 33

Number of tables: 2

Number of references: 58

Mentor: Assoc. Prof. Anton Grad, PhD

Keywords: expectation, placebo effect, nocebo effect, psychological mechanisms, neurobiological aspect, placebome

Abstract:

A placebo is a substance or procedure that triggers psychobiological phenomenon which is commonly called the placebo effect. The placebo effect is a positive effect, which appears as the improvement of the condition or clinical state. If the placebo treatment provokes a negative effect, for example deterioration of the condition or clinical symptoms, that effect is known as the nocebo effect. Placebo and nocebo effects are related to positive or negative expectations. In this final project paper the most important psychological mechanisms (modulation of anxiety, reward system, classical conditioning and social learning), through which realization of the placebo or nocebo effect occurs, are described. The main results of neurobiological researches of placebo and nocebo effect are presented. The results of recent researches that identified candidate genes that modulate the predisposition for the realization of placebo and nocebo effect are also shown. In accordance with the purpose of this final project paper, the author synthesizes the knowledge of psychological mechanisms, neurobiology and genetics of the placebo and nocebo effect into form of the multiphase model.

ZAHVALA

Izr. prof. dr. Anton Grad, dr. med.,
hvala Vam, ker ste sprejeli vlogo mentorja, mi pustili prosto pot pri
pisanju te naloge in *hvala*, da ste me navdušili nad skrivnostmi možganov.

Mami, oči in Nina,
hvala vam, da me spodbujate, mi pomagate in »dajete moč«.
Hvala, da mi omogočate, da sem kar sem in da bom, kar želim biti.

KAZALO VSEBINE

1 UVOD	1
1. 1 Namen in cilji dela	2
2 PSIHOLOŠKI MEHANIZMI DELOVANJA PLACEBO IN NOCEBO UČINKA..	3
2. 1 Spremenjeno pričakovanje	4
2. 1. 1 Modulacija anksioznosti	4
2. 1. 2 Sistem nagrajevanja	5
2. 2 Različne oblike učenja	5
2. 2. 1 Klasično pogojevanje	6
2. 2. 2 Socialno učenje	7
3 NEVROBIOLOŠKI MODEL PLACEBO IN NOCEBO UČINKA	9
3. 1 Funkcionalna nevroanatomija placebo in nocebo učinka	9
3. 2 Modulatorni sistemi ter placebo in nocebo učinek	11
3. 2. 1 Vloga dopamina	11
3. 2. 2 Vloga opioidov	12
3. 2. 3 Vloga holecistokinina	12
3. 2. 4 Vloga endokanabinoidov	13
3. 2. 5 Vloga serotonina	13
4 GENETSKI MODEL PLACEBO IN NOCEBO UČINKA	15
4. 1 Geni, ki vplivajo na placebo učinek preko uravnavanja dopaminskih poti	15
4. 1. 1 Gen COMT	16
4. 1. 2 Gen MAO-A	16
4. 1. 3 Gen DBH	16
4. 1. 4 Gen DRD-3	16
4. 1. 5 Gen BDNF	16
4. 2 Geni, ki vplivajo na placebo učinek preko uravnavanja serotoninskih poti	17
4. 3 Gen, ki vpliva na placebo učinek preko uravnavanja opioidnih poti	17
4. 4 Gen, ki vpliva na placebo učinek preko uravnavanja endokanabinoidnih poti	17
5 INTERDISCIPLINARNI MODEL PLACEBO IN NOCEBO UČINKA	18
5. 1 Komentar primerjave skladnosti psiholoških mehanizmov ter nevrobiologije placebo in nocebo učinka	18
5. 2 Komentar primerjave skladnosti nevrobiologije ter genetike placebo in nocebo učinka	19
5. 3 Predstavitev novega modela: Interdisciplinarni model vpliva pričakovanja na placebo in nocebo učinek	19
5. 3. 1 Nulta faza: predhodna faza oblikovanja pričakovanj	19
5. 3. 2 Prva faza: faza oblikovanja pričakovanj	20
5. 3. 3 Druga faza: ključni trenutek	20
5. 3. 4 Tretje faza: faza fizioloških sprememb	20
5. 4 Implikacije modela v prakso	20
5. 4. 1 Implikacije na terapevtski odnos in farmakološko industrijo	20
5. 4. 2 Implikacije na vsakdanje življenje	21
6 SKLEP	22
7 LITERATURA IN VIRI	23

KAZALO PREGLEDNIC

Tabela 3.01: Predeli v možganih s spremenjenim delovanjem med placebo odzivom	10
Tabela 4.01: Placebome kandidatni geni in poti uravnavanja	15

1 UVOD

Ljudje vsakodnevno gojimo pričakovanja, a se pri tem pogosto ne zavedamo, da ima naše verjetje pomemben učinek na tisto, kar pričakujemo, da se bo zgodilo (Rosenthalov učinek, 2015). Stewart-Williams in Pood (2004) sta pričakovanje definirala kot zavesti dostopno mentalno stanje, medtem ko Kirsch (2004) opozarja, da je pričakovanje tudi v povezavi z nezavednim. Na pričakovanje v največji meri vplivajo (1) različni verbalni dražljaji, ki namigujejo na pozitiven ali negativen izid, (2) informacije iz okolja, ki oblikujejo izkušnje posameznika, (3) čustveno vznemirjenje in (4) ocena verjetnosti, da bo do določenega izida dejansko prišlo. V kolikor postane percepcija in sprememba stanja na nivoju um-telo zavesti dostopna, so verbalni dražljaji posameznika (ali kateri koli drug izmed zgoraj naštetih dejavnikov) tisti, ki pomembno vplivajo na udejanjanje učinka pričakovanja (Colloca in Miller, 2011).

Placebo je substanca ali poseg, ki pri posamezniku sproži psihobiološki fenomen, ki ga imenujemo placebo učinek – gre za pozitivni učinek, ki se kaže na primer v izboljšanju počutja ali bolezenskega stanja. V kolikor placebo substanca ali poseg, pri posamezniku izzove negativni učinek, ki se kaže v poslabšanju počutja, simptomov ali stanja bolezni, govorimo o nocebo učinku (Benedetti, Carlino in Pollo, 2011; Bresjanac, 2012). V farmakološki terminologiji je definiran le placebo in sicer kot primer nespecifičnega učinka zdravila, ki ne sproži le terapevtskega učinka temveč tudi širok spekter stranskih učinkov (Meyer in Quenzer, 2005). Termin nocebo se običajno pojavlja v besedni zvezi »nocebo učinek«. Nekateri avtorji (npr. Benedetti, 2013) placebo in nocebo učinek dojemajo kot učinka, ki ležita na nasprotnih si polih kontinuuma, med tem ko drugi avtorji (npr. Freeman idr., 2015) omenjena učinka strogo ločujejo.

S placebom se lahko srečujemo v dveh tipičnih primerih – (1) placebo substanca je pogosto uporabljena v dvojno slepih poskusih, ki jih izvaja farmakološka industrija z namenom ovrednotenja učinkovitosti novih zdravil in drugih terapevtskih ukrepov, (2) prav tako pa se s placebo (in tudi nocebo) pojavom pogosto namerno ali nenamerno srečujemo v terapevtskem odnosu (Bresjanac, 2012; Meyer in Quenzer, 2005). Na podlagi opisanih primerov, kjer se pojavlja placebo, stroka pojem placebo učinek razume v različnih pomenih (Benedetti, Carlino idr., 2011). V tej zaključni nalogi bo poudarek na placebu kot testni substanci minimalen, saj se bom osredotočila predvsem na razumevanje pojma učinka placeba in noceba, ki se pojavljata v terapevtskem odnosu. Znanje učinka placeba in noceba v kontekstu terapevtskega odnosa sloni predvsem na raziskavah, ki so osnovane tako, da posameznik prejme navidezno zdravilo, za katerega verjame, da je učinkovito in bo spodbudilo potek zdravljenja oziroma posameznik verjame, da zdravilo ni učinkovito in bo zaviralo potek zdravljenja ali mu celo škodilo. Rezultat takšnih pogojev je placebo ali nocebo učinek (Benedetti, Mayberg, Wager, Stohler in Zubieta, 2005). Raziskovanje obeh učinkov omogoča razumevanje terapevtskega odnosa in kako le-ta vpliva na kompleksne mentalne aktivnosti, kot je pričakovanje posameznika, ki lahko sproži fiziološke odzive organizma (Benedetti, 2012).

Kvaliteta posameznikove misli (na primer pozitivna ali negativna misel) je tesno povezana s posameznikovim prepričanjem in pričakovanjem, le-ta pa lahko vplivata na njegovo splošno fizično in mentalno stanje. Na to, ali pri posamezniku prevladujejo pozitivne ali negativne misli, vpliva tudi njegova osebna struktura. Posameznikov stil pričakovanja je lahko bolj optimistično ali bolj pesimistično naravnani (Jakovljevic, 2013). Po Solbergu in Segerstrormu (2006, po Jakovljevic, 2013) sta optimizem in pesimizem relativno stabilna sistema prepričanja in pričakovanja, pri čemur je optimizem povezan s pričakovanjem, da

bo prišlo do ugodnega izida in pesimizem s pričakovanjem, da bo prišlo do negativnega izida. Sistem prepričanja ima, kot pomemben del mentalnega modela, med drugim nepogrešljivo vlogo tudi v procesu zdravljenja (Benedetti, 2013; Jakovljevic, 2013). Pričakovanje glede procesa zdravljenja je lahko pozitivno in tako spodbuja zdravljenje, nasprotno pa lahko negativno pričakovanje, zavira zdravljenje ali pa celo oslabi zdravstveno stanje posameznika (Bresjanac, 2012). Vpliv pričakovanja je torej v tesni povezavi s placebo in nocebo učinkom (Colloca in Miller, 2011).

1. 1 Namen in cilji dela

S to zaključno nalogo želim najprej predstaviti osnovne psihološke mehanizme delovanja placebo in nocebo učinka. Nadaljevala bom s pregledom področij, ki povezujejo nevrobiološke in genetske aspekte učinka pričakovanja. Na koncu želim oblikovati nov teoretski model, ki bo osnovan na sintezi teoretskih povezav med psihološkimi mehanizmi, nevrobiologijo ter genetiko placebo in nocebo učinka ob okrepljenem pričakovanju.

Odkrivanje, ustvarjanje in oblikovanje novih teoretskih povezav med omenjenimi področji je tako tudi osrednji cilj zaključne naloge. Nove teoretske povezave bi lahko predstavljale temelj za novo teoretsko pojmovanje na področju pozitivnega in negativnega pričakovanja, ob tem pa bi bil model tudi osnova za implikacije v praksi.

2 PSIHOLOŠKI MEHANIZMI DELOVANJA PLACEBO IN NOCEBO UČINKA

Učinek placeba ali noceba se najpogosteje udejanja v posameznikovih možganih po administraciji neke substance, ki jo spremlja verbalna spodbuda/zavora oziroma kateri koli drug spodbujevalni/zaviralni dejavnik (Benedetti, Carlino, idr., 2011). Natančneje, na pojav učinka placeba vpliva v veliki meri psihosocialni kontekst, ki zajema besedne dražljaje, ustaljene rituale, simbolična dejanja in podobne dejavnike, ki so del odnosa med terapevtom (zdravnikom) in klientom (pacientom). Do nocebo učinka pride kadar psihosocialni kontekst nanj deluje negativno (Bresjanac, 2012). Glede na to, da praktično vsak terapevtski odnos spremlja psihosocialno kontekst, lahko pričakujemo, da je v vsakem terapevtskem odnosu vsaj v neki meri prisoten placebo ali nocebo učinek (Benedetti, Carlino, idr., 2011; Bresjanac, 2012).

Benedetti (2012) zagovarja mnenje, da ni nujno, da posameznik zaužije substanc oziroma je deležen terapije, dovolj je že to, da posameznik sam zase poviša pozitivno ali negativno pričakovanje – tu je opazna direktna povezava placebo (ali nocebo) učinka s posameznikovim pozitivno (ali negativno) naravnanim prepričanjem glede zdravljenja (Benedetti, 2012). Slednje lahko razložimo na dveh primerih:

- a) Pri posamezniku, ki ima neprestano želodčne težave, ki jih spremlja slabo počutje, lahko pride do realizacije placebo učinka, če posameznik spremeni prepričanje glede svojih zdravstvenih težav – recimo, če verjame, da bodo težave po koncu stresnega obdobja izginile (okrepljeno pozitivno pričakovanje) – se lahko njegovo zdravstveno stanje dejansko izboljša.
- b) Do podobnih, a še bolj ekstremnih zaključkov udejanjanja nocebo učinka je prišel Frankl (1983) v koncentracijskem taborišču. Ugotovil je, da če so sotaboriščniki izgubili upanje (okrepljeno negativno pričakovanje), da bodo preživeli v koncentracijskem taborišču, se je njihovo zdravstveno stanje poslabšalo tudi do te mere, da so nenadoma umrli.

Učinka placeba ali noceba ne zazna le posameznik, temveč je le-ta lahko tudi objektivno merljiv, saj se kaže v fizioloških spremembah – na primer spremenjeno izločanje želodčne kisline, spremenjeno širjenje krvnih žil, spremenjeno hormonsko ter nevrotransmittersko delovanje in podobno (Meyer in Quenzer, 2005). Spremembe v telesni fiziologiji lahko odločilno vplivajo na izboljšanje ali poslabšanje zdravstvenega stanja in splošnega počutja posameznika.

Različni avtorji (Benedetti idr., 2005; Bresjanac, 2012; Kaptchuk, 2002) trdijo, da sta osnovna psihološko-fiziološka mehanizma, ki sta temeljno povezana z učinkom placeba in noceba, povečano pozitivno ali negativno pričakovanje ter različne oblike učenja. Oba mehanizma sta eksperimentalno potrjena (Benedetti, 2012). Kljub temu da je predmet te zaključne naloge med drugim predstavitev, kako pričakovanje vpliva na placebo in nocebo učinek, bom iz osnovnega vidika predstavila tudi različne oblike učenja. Razumevanje obeh temeljnih mehanizmov je nujno potrebno za celovito razumevanja obravnavane tematike, saj naj bi bila mehanizma med seboj povezana in naj bi delovala simultano (Benedetti, 2012). Hkratno delovanje obeh mehanizmov potrjuje raziskava Montgomeryja in Kirscha (1997, po Colloca, Sigaud in Benedetti, 2008). Izsledki te raziskave namigujejo, da ima posameznikovo pričakovanje pri udejanjanju učinka placeba ali noceba pomembno vlogo tudi ob hkratnem procesu klasičnega pogojevanja.

2. 1 Spremenjeno pričakovanje

Večina študij kot temeljni mehanizem, ki je odgovoren za učinek placeba in noceba, obravnava pričakovanje (Benedetti, Carlino, idr., 2011). Ta pogled zagovarja teorija pričakovanja, ki temelji na predpostavki, da posameznikovo pozitivno ali negativno naravnano pričakovanje, udejanja placebo ali nocebo učinek – torej, če posameznik verjame, da je terapijska dejavnost učinkovita, je posledično pri posamezniku spodbujeno njegovo pozitivno pričakovanje glede zdravljenja in obratno. Iz tega vidika sta placebo in nocebo učinek podkategorija učinka pričakovanja, hkrati pa je placebo substanca ali proces razumljen/a le kot sredstvo za manipulacijo posameznikovega pričakovanja (Stewart-Williams in Pood, 2004).

Pričakovanje je običajno spodbujeno preko verbalne komunikacije (npr. podana navodila), neverbalne komunikacije (npr. namigi iz okolja), čustvene vznemirjenosti posameznika in posameznikovih preteklih izkušenj. Če omenjeni dejavniki posamezniku sporočajo, da bo deležen učinkovitega zdravljenja, posameznik začne gojiti pozitivna pričakovanja, ki udejanjajo placebo učinek in obratno (Benedetti, 2012; Bresjanac, 2012).

Kako natančno pričakovanje udejanja učinek placeba ali noceba še ni popolnoma jasno – možnih razlag je več. V splošnem pa se vse razlage strinjajo, da pozitivno pričakovanje deluje tako, da sproži za posameznika ugodne fiziološke spremembe v organizmu (Bresjanac, 2012). Spremembe, do katerih pride med placebo učinkom, delujejo na ta način, da telo pripravi tako, da je bolj učinkovito v soočanju z dano situacijo (Benedetti, Carlino, idr., 2011). V primeru nocebo učinka je situacija ravno obratna. Psihološka mehanizma, ki sta v povezavi s pričakovanji in sta vpletena v udejanjanje učinka placeba ali noceba, sta (1) modulacija anksioznosti in (2) sistem nagrajevanja.

2. 1. 1 Modulacija anksioznosti

Povišano pozitivno pričakovanje omili občutek anksioznosti, strahu, stresa, živčnosti in drugih stanj ali emocij z negativno konotacijo ter na ta način zmanjša prisotne klinične simptome (Flaten, Aslaksen, Lyby in Bjorkedal, 2011). V terapijskem okolju lahko posameznikovo subjektivno pričakovanje o izboljšanju stanja, sproženo samo zaradi srečanja s terapevtom (zdravnikom), zmanjša posameznikov tesnobi občutek glede negativnega izida, kar privede do okrepljenega imunskega odziva (Ehgartner, 2011; Miller in Miller, v tisku; Turner idr, 1994, po Stewart-Williams in Pood, 2004). Temu v prid govorijo izsledki raziskave, ki so jo izvedli Vase, Robinson, Verne in Price (2005). Raziskovalci so ugotovili, da se je pri pacientih s sindromom razdražljivega črevesja, po prejemu inertne substance občutno zmanjšal nivo anksioznosti. Situacija je seveda ravno obratna pri nocebo učinku – če posameznik goji negativna pričakovanja glede zdravljenja, doživlja vse bolj tesnobe občutke. Največ izsledkov, ki potrjujejo vpletenost anksioznosti v udejanjanje placebo ali nocebo učinka, je bilo pridobljenih v raziskavah, katerih predmet raziskovanja je bil predvsem nocebo učinek. V tako osnovanih raziskavah je bila posamezniku administrirana inertna substanca, administracijo pa so spremljale predvsem negativne besedne sugestije, ki so sprožile poslabšanje kliničnega stanja, na primer povečanje občutka bolečine – slednje imenujemo nocebo hiperalgezija (Benedetti, Carlino, idr., 2011; Colloca in Benedetti, 2007). Izsledki Collocove in Benedettija (2007) kažejo, da posameznikovo pričakovanje o stopnjujoči se bolečini in slutnja o neugodnem izidu, poviša občutek tesnobe kar spodbudi povišano sproščanje in aktivacijo hormona holecistokinina, ki nadalje spodbudi povišan občutek bolečine. Po tej poti se po principu povratne zanke uresničujejo v začetku negativno oblikovana pričakovanja. Slednje pozitivno potrjujejo tudi izsledki nedavne raziskave Freemana in drugih (2015).

2. 1. 2 Sistem nagrajevanja

Sistem nagrajevanja v možganih je drugi mehanizem, ki je prav tako kot modulacija anksioznosti delni vzročni dejavnik za udejanjanje pričakovanja in s tem placebo ali nocebo učinka (Benedetti, 2012). Najpomembnejši predel v možganih, ki je v povezavi s sistemom nagrajevanja, imenujemo mezolimbicna dopaminska pot (Spanagel in Weiss, 1999). Mezolimbicno pot predstavljajo snopi dopaminergičnih nevronov, ki širijo svoje aksone s predela ventralne tagmentalne aree (VTA) do limbičnega sistema in tako zajemajo nukleus akumbens (NAC) ali ventrali striatum, septum, amigdalno in hipokampus (Meyer in Quenzer, 2005). Mezolimbicna pot zazna prisotnost nagrajujočega dražljaja in posamezniku sporoča, naj ponavlja dejanja, ki aktivirajo te dražljaje, saj bo na ta način nagrajen (Brain Reward Pathways, 2015). Raziskave, ki potrjujejo vpletenost sistema nagrajevanje v udejanjanje placebo ali nocebo učinka, so v večji meri proučevale placebo učinek, saj je nagrajevanje povezano s pozitivnim izidom. Ugotovljeno je bilo, da je NAC, ki je pomemben del poti nagrajevanja, vpleten v pričakovanje in učinek placeba (Scott, Stohler, Egnatuk, Wang, Koeppe in Zubietta, 2007). Te izsledke potrjuje tudi nedavno raziskovalno delo Freemanove in drugih (2015). Slednji so izvedli zanimivo raziskavo, v kateri so poskusnim osebam stimulirali bolečino in potem na prizadeto mesto v različnih časovnih intervalih administrirali tri inertne kreme – pred nanosom prve kreme Lidocaine so pri poskusnih osebah spodbudili pozitivna pričakovanja, pred nanosom kreme Capsaicin negativna, pred administracijo tretje kreme pa pričakovanj niso spodbujali. V resnici kreme niso imele različnih učinkov, razlikovale so se le vizualno. Slike možganov poskusnih oseb s funkcionalno magnetno resonanco (fMRI) so pokazale močnejšo aktivacijo v NAC pred administracijo kreme Lidocaine, ki je bila v povezavi s pozitivnim pričakovanjem. Rezultati te raziskave namigujejo na direktno povezavo pričakovanja s sistemom nagrajevanja. Predvideva se, da sta placebo in nocebo učinek povezana z nasprotnimi odzivi v dopaminergičnem sistemu nagrajevanja (Benedetti, Carlino, idr., 2011).

2. 2 Različne oblike učenja

Pri udejanjanju učinka placeba ali noceba sodelujejo tudi dve različni obliki učenja – to sta klasično pogojevanje in socialno učenje (Benedetti, Carlino, idr., 2011; Bresjanac, 2012). Pri posamezniku, ki ima pogosto glavobole in v namen zmanjšanja bolečine običajno konzumira aspirin, lahko kasneje, po več administracijah, značilnosti tablete aspirina (npr. okus, oblika in barva) ali okolje, v katerem zdravilo običajno zaužije (npr. bolnišnica), povezuje z terapevtskim učinkom tega zdravila. Natančneje, če po predhodnih izkušnjah uživanja aspirina posameznik v znanem okolju konzumira inertno snov, na primer substanco, ki jo sestavlja le sladkor, a vizualno spominja na pravi aspirin, lahko občuti zmanjšanje bolečine, kljub temu da snov sama po sebi nima terapevtskega delovanja. Ta enostaven primer asociativnega učenja razlaga, da je pojav placeba ali noceba preko predhodnih izkušenj povezan s fenomenom učenja (Benedetti, Carlino, idr., 2011). Predhodne izkušnje uravnavajo učinek placeba ali noceba na ta način, da se posameznik zavestno zaveda oziroma se »iz izkušenj nauči«, da so tudi v prihodnje možne spremembe, ki delujejo v korist ali škodo njegovemu zdravju (Colloca in Miller, 2011).

Vpletenost učenja v udejanjanje placebo ali nocebo učinka potrjujejo tudi skladni izsledki več raziskav (Betterman, 1966; Betterman in Lower, 1968; Laska in Sunshine, 1973; Sunshine idr., 1964, po Benedetti, Carlino, idr.), ki navajajo, da je po vse več izkušnjah zaužitja terapevtskega zdravila, placebo ali nocebo učinek vse večji, saj je na ta način okrepljeno večje število predhodnih izkušenj. Tudi Bresjančeva (2012) ugotavlja, da glede na to, da imajo posamezniki med seboj kvalitativno in kvantitativno različne predhodne

izkušnje, so lahko prav razlike v predhodnih izkušnjah tiste, ki bi lahko razložile, zakaj so različni posamezniki različno dovzetni za placebo in nocebo učinek.

2. 2. 1 Klasično pogojevanje

Mehanizem delovanja klasičnega pogojevanja je prvi v svojem eksperimentu s psimi opisal Pavlov (Pečjak, 1983). Ugotovil je, da brezpogojni dražljaj (meso) pri psu sproži brezpogojni refleks (slinjenje). Ob hkratnem pojavljanju brezpogojnega dražljaja in nevtralnega dražljaja (zvonec, posoda za hranjenje ipd.) je prav tako prisoten brezpogojni refleks. Čez čas pa lahko tudi nevtralni dražljaj sam sproži brezpogojni refleks (pes začne ob zvoncu izločati slino), ki ga v tem primeru imenujemo pogojni refleks. Pogojni refleks je odziv na pogojni dražljaj. Ta odziv je naučen, saj pogojni dražljaj spodbudi pogojni refleks šele po večkratnem skupnem pojavljanju z brezpogojnim dražljajem (Pečjak, 1983).

Teorija klasičnega pogojevanja lahko razloži okrepljen učinek placeba in noceba (Benedetti, Carlino, idr., 2011; Bresjanac, 2012; Colloca in Miller, 2011; Meissner, Kohls in Colloca, 2011; Miller in Miller, v tisku; Stewart-Williams in Podd, 2004). V terapevtski kontekst placebo in nocebo učinka lahko klasično pogojevanje apliciramo na ta način, da zdravilo dojemamo kot brezpogojni dražljaj, ki sproži spremembe v zdravstvenem stanju, torej brezpogojni odziv (Stewart-Williams in Pood, 2004). Različne značilnosti zdravilne substance (barva, tekstura, okus ter oblika) in okoliščine (bolnišnica, vonj bolnišnice ter bela zdravniška halja), katere so del terapevtskega odnosa, sprva predstavljajo nevtralni dražljaj (Benedetti, 2012; Bresjanac, 2012). Med zdravljenjem pa so te značilnosti zdravilne substance in okoliščine lahko asociirane s spremembo zdravstvenega stanja (Stewart-Williams in Pood, 2004). Na ta način lahko inertna snov ali okoliščine, ki spominja/jo na zdravilne učinke čez čas sproži/jo pogojni odziv (Colloca in Miller, 2011). V terapevtskem kontekstu je inertna substanca ali poseg torej mišljen/a kot pogojni dražljaj ter placebo in nocebo učinek kot pogojni odziv (Stewart-Williams in Pood, 2004). Bresjančeva (2012) zato opravičljivo opozarja, da se je teh vplivov potrebno zavedati tudi pri oblikovanju dvojno slepih poskusov, ki vrednotijo učinke novih zdravil, »saj se utemeljeno pričakuje, da predhodna izkušnja s testno učinkovino sproži aktiviranje procesov, povezanih z delovanjem te učinkovine, tudi pod vplivom placeba« (Bresjanac, 2012, str. 888).

Klasično pogojevanje je bilo eksperimentalno dokazano pri hormonskem izločanju in delovanju imunskega sistema (Benedetti, Carlino, idr., 2011). Benedetti, Pollo, Lopiano, Lanotte, Vighetti in Rainero (2003) so proučevali hormonski odziv poskusnih oseb ob nezavednem klasičnem pogojevanju, brez verbalnih sugestij. Ugotovili so, da če so poskusne osebe ob administraciji serotoninškega agonista klasično pogojevane, čez čas zaužitje placebo kapsule spodbudi enake odzive v organizmu, kot če bi bila administrirana terapevtska substanca – to je spodbujeno delovanje ravnega hormona in inhibirano izločanje kortizola. Izsledki te raziskave namigujejo na to, da verbalna sugestija ne spodbuja izločanja hormonov in da je placebo ali nocebo učinek, ki se tiče nezavednih fizioloških funkcij, kot je hormonsko izločanje, okrepljen ob pogojih klasičnega pogojevanja.

Goebel in drugi (2002) so v dvojno slepo zasnovani študiji zdravim poskusnim osebam pod pogoji kondicioniranja štirikrat v treh dneh administrirali zdravilo cikloporin (brezpogojni dražljaj), ki zavira delovanje imunskega sistema. Zdravilo so morale poskusne osebe zaužiti skupaj s pijačo izrazitega okusa (pogojni dražljaj). Po enem tednu premora so poskusnim osebam administrirali inertno učinkovino, ki so jo morali prav tako zaužiti skupaj z omenjeno pijačo. Kljub temu da so poskusne osebe po sedemdnevem premoru zaužile placebo, je bilo v njihovih vzorcih krvi izmerjeno znižano delovanje imunskega sistema.

Izsledki te raziskave so bili med prvimi, ki so dokazali, da lahko pri človeku s klasičnim pogojevanjem zmanjšamo delovanje imunskega sistema.

2. 2. 2 Socialno učenje

Posamezniki se lahko učijo iz osebnih izkušenj, pa tudi z opazovanjem in posnemanjem eden drugega. Proces pridobivanja znanja na podlagi opazovanja ali posnemanja drugih imenujemo socialno učenje in prav to je še en mehanizem preko katerega se udejanja placebo in nocebo učinek (Benedetti, Carlino, idr., 2011; Colloca in Miller, 2011).

Benedetti, Carlino in drugi (2011) zagovarjajo dejstvo, da je socialno učenje v kontekstu placebo ali nocebo učinka enako učinkovit mehanizem, kot je klasično kondicioniranje. Slednje potrjujejo izsledki raziskovalnega dela Collocove in Benedettija (2009), ki sta proučevala, kako se v različnih pogojih pri zdravih posameznikih udejanja placebo analgezija¹. Raziskovalca sta poskusne osebe razdelila v tri skupine – v prvi skupini je bila placebo analgezija pri poskusnih osebah sprožena na podlagi socialnega učenja (poskusne osebe so opazovale analgezijske učinke zdravila pri demonstratorju), v drugi skupini je bila placebo analgezija inducirana s klasičnim pogojevanjem, v tretji skupini pa je bila analgezija spodbujena na podlagi verbalnih namigov. Rezultati raziskave kažejo, da socialno učenje sproži podobne učinke kot klasično pogojevanje in celo kvantitativno boljše analgezijske učinke kot verbalna sugestija.

Proces udejanjanja nocebo učinka preko socialnega učenja so proučevali Mazzoni, Foan, Hyland in Kirsch (2010, po Colloca in Miller, 2011). Poskusnim osebam je bilo naročeno, naj inhalirajo snov, ki vsebuje toksin, ki sproža neugodne učinke, kot so glavobol, slabost, srbečica in zaspanost. Po inhalaciji so poskusne osebe pri skrivnem pomočniku eksperimentatorjev videle simptome neugodnih učinkov inhalirane substance. Kljub temu da so poskusne osebe v resnici inhalirale navaden zrak, so se zaradi opazovanja simptomov pri skrivnem pomočniku eksperimentatorjev tudi pri njih pojavili simptomi bolezni, ki so bili statistično značilni.

Izsledki opisanih raziskav poudarjajo, da socialne interakcije preko psihosocialnih komponent potencialno krepijo pozitivno ali negativno pričakovanje – natančneje, izsledki namigujejo tudi na to, kako posameznik na podlagi interakcij z drugimi, presoja situacijo in na podlagi izkušenj drugih udejanja placebo in nocebo učinek (Colloca in Miller, 2011).

V splošnem lahko opisano posplošimo tudi na psihosocialni kontekst odnosa med terapevtom (zdravnikom) in klientom (pacientom). V kolikor terapevtski odnos spremljajo pozitivne psihosocialne okoliščine, je lahko placebo učinek v kontekstu socialnega učenja razumljen kot »naučena ozdravitev«, katero klient ustvari tekom interakcij s terapevtom (Miller, Colloca in Kaptchuk, 2009, po Colloca in Miller, 2011). Collocova in Miller (2011) poudarjata, da se klient iz izkušenj s terapevtom uči. Posledično je terapevt lahko v tem kontekstu razumljen kot učitelj, zato je pomembno ne le da je terapevt več v postavljanju diagnoz, dajanju napotkov o pravilnem ravnanju z zdravili in promoviranju zdravja, temveč je pomembno tudi, da je terapevt zmožen sproščene komunikacije s klientom, optimizma, oblikovanja prijaznega vzdušja, spodbujanja klienta h pozitivnem pričakovanju, empatičnega poslušanja in nenazadnje opogumljanja klienta (Ehgartner, 2011; Colloca in Miller, 2011). »Odnos med zdravnikom in pacientom je proces interakcije, v kateri pacient in zdravnik kontinuirano, skupno in recipročno vplivata en na drugega« (Colloca in Miller, 2011, str. 1864). Ker terapevt kot zdravilni člen v terapevtskem odnosu vpliva na klientovo

¹ Za razlago pojma placebo analgezija glej podpoglavje 3. 2. 2.

obnašanje in odzive, je ključnega pomena, da terapevt razume svoje vedenje in da je vedenje sposoben regulirati, nenazadnje lahko celo terapevtova prepričanost in verjetje v uspešnost in zanesljivost zdravljenja, posredno vplivajo na to, kakšna pričakovanja glede učinkovitosti zdravljenja oblikuje klient (Colloca in Miller, 2011). Na možnost udejanjanja te situacije opozarja tudi Gombočeva (2011), ki trdi, da: »terapevtovo prepričanje v učinkovitost terapevtskega pristopa, ki ga prakticira, in posledično pričakovanje izboljšanja pacientovega stanja, deluje samouresničujoče se« (Gomboc, 2011, str. 95). V kontekstu socialne psihologije je opisan primer imenovan učinek zvestobe. Učinek zvestobe torej temelji na terapevtovi zvestobi do prakticirane terapije (Gomboc, 2011). Pojav učinka zvestobe potrjuje raziskava Learmana, Avorna, Everitta in Rosenthala (1990, po Gomboc, 2011), v kateri so proučevali, kako pričakovanje zdravstvenega osebja vpliva na bolezensko stanje depresivnih pacientov. Rezultati raziskave so opozorili na povezavo: če negovalci verjamejo v izboljšanje stanja negovancev, se razpoloženje negovancev dejansko izboljša in so le-ti manj depresivni. Terapevti so torej lahko močni mediator zdravljenja, Ehgartner (2011) celo opozarja, da se terapevti pogosto ne zavedajo, da so oni sami na nek »živ placebo učinek« svojim klientom.

3 NEVROBIOLOŠKI MODEL PLACEBO IN NOCEBO UČINKA

V preteklih desetletjih je bilo z razvojem različnih metod slikanja možganov omogočeno raziskovanje in poglobljeno razumevanje nevrobiološkega ozadja učinka placebo (Kong idr., 2008). Če primerjamo število raziskav placebo učinka na eni strani in nocebo učinka na drugi strani, je bilo študij, ki so razlagale nevrobiološko ozadje nocebo učinka, predvsem zaradi etičnih pomislekov, bistveno manj. Klinični stanji, ki omogočata razumevanje nevrobiologije placebo in noceba učinka ter veljata za osrednja modela proučevanja teh dveh fenomenov, sta bolečina in Parkinsonova bolezen (Benedetti, Carlino, idr., 2011). Omenjeni stanji pa nista edini, saj se placebo ali nocebo učinek udejanja tudi pri biokemijskih poteh, ki so v povezavi z Alzheimerjevo boleznijo, depresijo, hormonskimi odzivi, delovanjem srca ter ožilja, imunskim odzivom, dihanjem in drugimi (Bresjanac, 2012).

3.1 Funkcionalna nevroanatomija placebo in nocebo učinka

Proučevanje učinka placebo in noceba je pokazalo, da udejanjanje teh dveh učinkov ni opazno le v posameznikovem subjektivnem dojemanju zdravstvenega stanja, temveč tudi pri opazovanju možganskih aktivnosti (de la Fuente-Fernandez, Ruth, Sossi, Schulzer, Calne in Stoessl, 2001; Mayberg idr., 2002, po Faria, Fredrikson in Furmark, 2008).

V preteklosti je bilo izvedenih veliko raziskav, ki so pri proučevanju placebo učinka uporabljale PET in fMRI metode. V Tabeli 3.01 so predstavljeni glavni izsledki funkcionalne nevroanatomije placebo učinka, ki so povzeti po preglednem članku Farijeve in drugih (2008). Iz Tabele 3.01 lahko razberemo, da so si ugotovitve mnogo katerih raziskav nasprotujoče. Na podlagi izsledkov študij o vlogi anteriornega cingulatnega korteksa, inzule, nukleus akumbensa lahko povzamemo le to, da so vpleteni v udejanjanje placebo učinka, ne moremo pa z gotovostjo trditi, da je njihova aktivnost pri pojavu placebo v različnih kliničnih stanjih univerzalna. Nasprotno pa lahko trdimo za predele kot so talamus, striatum, parietalni in prefrontalni reženj. Izsledki raziskav potrjujejo, da je aktivnost prefrontalnega korteksa ob fenomenu placebo učinka običajno povečana, kar nakazuje na to, da je ob realizaciji placebo učinka prisotno kognitivno ovrednotenje ter hoteni nadzor (Benedetti idr., 2005, po Bresjanac, 2012; Faria idr., 2008; Kirjanen, 2012). Poleg tega izsledki raziskave, kažejo, da je normalno delovanje prefrontalnega korteksa nujno potrebno za udejanjanje placebo učinka – ugotovili so namreč, da je pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, za katere je značilna okvara frontalne konektivnosti, onemogočeno udejanjanje placebo učinka.

Na dejstvo, da je raziskovanje funkcionalne nevroanatomije učinka noceba še v začetnih fazah namigujejo (še bolj kot pri placebo učinku) nekonsistentni izsledki študij tega področja. Izsledki raziskave Konga in drugih (2008) na primer kažejo, da se ob negativnem pričakovanju, torej ob nocebo učinku, bilateralno spremeni možganska aktivnost na področju dorzalnega cingulatnega korteksa, inzule, superiornega temporalnega girusa, medtem ko je v levi hemisferi prisotna spremenjena aktivnost frontalnega in parietalnega operkulum, medialnega frontalnega girusa, orbitofrontalnega korteksa, superiorno parietalnega lobula in hipokampus, v desni hemisferi pa je spremenjena aktivnost na področju putamna, lateralnega prefrontalnega girusa in medialnega temporalnega girusa (Kong idr., 2008).

Po drugi strani pa izsledki najnovejše raziskave Schmidove in drugih (2015) kažejo, da je med nocebo analgezijo zaznana povišana aktivnost v sekundarni somatosenzorni skorji, amigdali, talamusu in inzuli.

Tabela 3.01

Predeli v možganih s spremenjenim delovanjem med placebo odzivom

Predel v možganih	Opis spremembe	Proučevano stanje	Metoda
Anteriorni cingulatni korteks	↑ aktivnost in sprostitvev OP	Placebo analgezija pri zdravih osebah	fMRI
	↑ aktivnost	Placebo akupunkturna analgezija pri osebah z osteoartritično bolečino	fMRI
	↓ aktivnost	Placebo analgezija pri osebah s kronično lumbarno bolečino	PET
	↓ aktivnost	Placebo analgezija pri osebah s sindromom razdražljivega črevesja	fMRI
Inzula	↓ aktivnost	Placebo analgezija pri zdravih osebah	PET
	↑ aktivnost in sprostitvev OP	Placebo akupunkturna analgezija pri zdravih osebah	fMRI
	↑ aktivnost	Placebo analgezija pri zdravih osebah	PET
	↓ aktivnost	Placebo analgezija pri osebah s sindromom razdražljivega črevesja	fMRI
Talamus	↓ aktivnost	Placebo analgezija pri osebah s sindromom razdražljivega črevesja	fMRI
	↓ aktivnost	Placebo analgezija pri osebah s kronično lumbarno bolečino	PET
	Sprostitvev DA	Induciranje pričakovanja pri osebah, ki pogosto uživajo kofein	PET
	↑ aktivnost in sprostitvev OP	Placebo analgezija pri zdravih osebah	PET
Nukleus akumbens	↓ aktivnost	Placebo analgezija pri osebah s kronično lumbarno bolečino	PET
	Sprostitvev DA	Pričakovanje analgezije pri zdravih osebah	PET
	Sprostitvev DA	Osebe s Parkinsonovo boleznijo	PET
	Sprostitvev DA	Kondicioniranje zdravih oseb s psihostimulansi	PET
Parietalni reženj	↑ aktivnost	Placebo akupunkturna analgezija pri zdravih osebah	fMRI
	↑ aktivnost	Placebo analgezija pri zdravih osebah	PET
	Sprostitvev DA	Pričakovanje analgezije pri zdravih osebah	PET
Prefrontalni reženj	↑ aktivnost in sprostitvev DA	Placebo analgezija pri zdravih osebah	PET
	↑ aktivnost	Placebo akupunkturna analgezija pri osebah z osteoartritično bolečino	PET
	↑ aktivnost	Placebo akupunkturna analgezija pri zdravih osebah	fMRI
	↑ aktivnost	Placebo analgezija pri osebah s sindromom razdražljivega črevesja	PET

Opombe: ↑ povišana aktivnost. ↓ znižana aktivnost. OP opioidi. DA dopamin. fMRI funkcionalno magnetno resonančno slikanje. PET pozitronska emisijska tomografija (povzeto po Faria idr., 2008).

3. 2 Modulatorni sistemi ter placebo in nocebo učinek

Različne raziskave potrjujejo vpletenost različnih modulatornih sistemov v fenomen učinka placebo ali noceba. Modulatorni sistemi, ki sodelujejo pri udejanjanja teh dveh učinkov so (1) dopaminergični, (2) opioidni, (3) holecistokininski, (4) endokanadinoidni in (5) serotonininski (Benedetti, Carlino, idr., 2011; Jakovljevic, 2013; Kirjanen, 2012; Oken, 2008).

3. 2. 1 Vloga dopamina

Nevrotransmitter dopamin (DA) uravnava štiri pomembne sisteme v možganih – ti so kognitivni, vedenjski, senzomotorni in nagrajevalni (Wise, 1980; Fibiger in Phillips, 1986; Schultz, 1998; Ikemoto in Panksepp, 1999; po de la Fuente-Fernandez idr., 2001). V kontekstu učinka placebo je pomembna predvsem njegova vloga v sistemu nagrajevanja. Irizarry in Licinio (2005, po Oken, 2008) sta predpostavila, da ima DA pomembno vlogo pri udejanjanju placebo učinka predvsem, če ga obravnavamo kot biomarker, ki označuje neskladje med pričakovanim in dejanskim nagrajevanjem. Predvideva se, da v kolikor je povečana dopaminergična aktivnost v NAC, se udejanja placebo učinek, nasprotno pa je nocebo učinek povezan z deaktivacijo in posledično nižjo aktivnostjo DA v NAC (Benedetti, Carlino, idr., 2011; Scott, Stohler, Egnatuk, Wang, Koeppe in Zubieta, 2008).

Prvo raziskavo, ki je dokazala, da ima endogeni DA pomembno vlogo pri udejanjanju učinka placebo so izvedli de la Fuente-Fernandeza in drugi (2001). V dvojno slepo oblikovanem eksperimentu so poskusnim osebam, katerim je bila diagnosticirana Parkinsonova bolezen, naključno administrirali zdravilo L-dopo ali inertno substanco. Pričakovanja poskusnih oseb so bila inducirana na podlagi predhodnih izkušenj s konzumacijo tega antiparkinsonika in posledičnega poznavanja terapevtskih učinkov L-dope. S pozitronsko emisijsko tomografijo (PET) so raziskovalci opazovali, kako se molekule endogenega DA in kompetitivnega liganda [^{11}C]-rakloprida vežejo na D_2/D_3 dopaminske receptorje v možganih. Ugotovljeno je bilo, da se je vezava [^{11}C]-rakloprida na dopaminske receptorje na območju dorzalnega in ventralnega striatuma zmanjšala in sicer na račun povečane vezave lastnega DA. Striatum, ki ga sestavljata kaudat in putamen, je med drugim odgovoren za koordinacijo gibov, skladiščenje spomina, ki ga pridobimo v več zaporednih izkušnjah, aktiviran pa je tudi ob dražljajih, ki so v povezavi z nagrajevanjem (Pinel, 2014; Volman idr., 2013). Rezultate raziskave so avtorji zagovarjali s pojasnilom, da je pri poskusnih osebah, na podlagi pričakovanj glede terapevtskega izboljšanja (v tem kontekstu razumljeno kot nagrada), prišlo do udejanjanja učinka placebo, ki se je na fiziološki ravni kazalo v povečani sintezi in vezavi endogenega DA na dopaminske receptorje na območju striatuma (de la Fuente-Fernandeza idr., 2001).

Vlogo DA pri fenomenu placebo učinka je potrdila tudi raziskava Scotta in drugih (2007), ki so preučevali bolečino ter z njo povezan mehanizem placebo analgezije. Med eksperimentom so zdravim poskusnim osebam inducirali bolečino v dveh pogojih. Najprej so poskusnim osebam brez sledeče se administracije zdravila sprožali bolečino. V drugem eksperimentalnem pogoju pa so poskusnim osebam takoj po sproženi bolečini administrirali inertno substanco, za katero so poskusne osebe mislile, da deluje analgetično. Ob slikanju s PET so raziskovalci ugotovili, da je med administracijo inertne snovi, na področju NAC povišana sinaptična aktivnost ter sproščanje DA in sicer na račun pričakovane analgezije.

3. 2. 2 Vloga opioidov

Endogeni opioidi z inhibiranjem nevrottransmicije ali z nevromodulatornim delovanjem na aferetne nevrone v bolečinskih poteh lajšajo občutke bolečine (Benedetti, Carlino, idr., 2011; Smith, 2008). Raziskave, katerih predmet proučevanje je bila bolečina ter placebo in nocebo učinek, so ugotovile, da je sistem endogenih opioidov pomembno vključen pri placebo in nocebo učinku – natančneje predvsem pri placebo analgeziji in nocebo hiperalgeziji (Jakovljevic, 2013; Oken, 2008). Wager, Atlas, Leotti in Rilling (2011) so placebo analgezijo definirali kot povprečno razliko v zaznavanju bolečine po administraciji placeba v primerjavi s kontrolno manipulacijo. Seveda pa naj bi pri tem veljalo, da v kolikor administracija placeba okrepi pozitivna pričakovanja, se pojavi znižano zaznavanje bolečine in sicer na račun fiziološko merljivih sprememb pri izločanju endogenih opioidov (Benedetti, Carlino, idr. 2011). Na drugi strani kontinuuma placebo analgezije je nocebo hiperalgezija – to je pojav, ki je ravno nasproten placebo analgeziji. V kolikor posameznik pričakuje poslabšanje stanja, ki je v povezavi z bolečino, se lahko pričakovanja uresničijo in na ta način se realizira nocebo hiperalgezija (Colloca in Benedetti, 2007). Pri tem negativna pričakovanja privedejo do znižanega sproščanja opioidov v možganih (Scott idr., 2008).

Levine, Gordon in Fields (1978) so z raziskavo, v kateri so uporabili antagonist endogenih opioidov nalokson, prišli do prvih pomembnih spoznanj o vlogi opioidov pri placebo analgeziji. V dvojno slepi zasnovi eksperimenta so poskusnim osebam, po operativnem posegu zaradi katerega so imeli akutne bolečine, naključno administrirali morfin, nalokson ali placebo. Rezultati študije so pokazali, da administracija naloksona omili pričakovane analgetske učinke placeba. Na podlagi teh rezultatov so zaključili, da so endogeni opioidi pomembni pri udejanjanju analgetskih učinkov placeba (Bresjanac, 2012; Eknayan, Hurley in Taber, 2013; Levine idr., 1978).

Kasneje so Scott in drugi (2008), na podlagi veznega potenciala μ -opioidnih receptorjev ugotovili, da administracija placebo učinkovine sproži višjo aktivnost opioidne nevrottransmicije na področju anteriornega cingulata, orbitofrontalnega in inzularnega korteksa, nuklus akumbensa, amigdale in periakveduktalne sivine. Do podobnih izsledkov o vlogi endogenih opioidov pri realizaciji učinka placeba in noceba, je kasneje pri različnih kliničnih stanjih prišlo več raziskovalnih skupin (Amanzio in Benedetti, 1999; Atlas, Whittington, Lindquist, Wieglos, Sonty in Wager, 2012; Benedetti, 1996; Benedetti, Amanzio, Casadio, Oliaro in Maggi, 1997, po Bresjanac, 2012).

3. 2. 3 Vloga holecistokinina

Holecistokinin ali pankreocimin (CCK) je polipeptidni hormon, ki nastaja v sluznici črevesja in modulira nekatere prebavne poti. Nahaja pa se tudi v možganih kot neuropeptidni kotransmitter in ravno v tej vlogi sodeluje pri realizaciji placebo in nocebo učinka, predvsem pri nocebo hiperalgeziji in placebo analgeziji (Benedetti, 2012; Holecistokinin, 2015).

Aktivnost holecistokininskega sistema je primarno povezana predvsem z nocebo hiperalgezijo, saj lahko posameznikova predpostavka, da bo prišlo do poslabšanja zdravstvenega stanja, spodbudi aktivnost stresne osi² in posledično okrepi občutke tesnobe. Občutek tesnobe nadalje sproži aktivacijo holecistokinina v možganih. Posledica aktivnosti holecistokininskega sistema je okrepljen občutek bolečine (Benedetti, 2012). Dejstvo, da ima holecistokinin vlogo pri nocebo hiperalgeziji dokazujejo izsledki študije Benedettija, Amanzia, Casadia, Oliarna in Maggi (1997, po Benedetti, Carlino, idr., 2011), ki kažejo,

² Stresna os povezuje hipotalamus, hipofizo in nadledvično žlezo. Aktivirana je predvsem ob stesnih in tesnobo spodbujajočih se situacijah (Jeretič, 2013).

da je tovrstna hiperalgezija lahko zaustavljena z administracijo nespecifičnega holecistokininskega antagonista proglumina. V kolikor je aktivacija holecistokininskega sistema inhibirana, se posredno okrepi placebo analgezija. Zato lahko sklepamo, da je s pričakovanji sprožena placebo analgezija povezana ne le opioidnim sistemom, ampak indirektno tudi s holecistokininskim sistemom. Aktivnost holecistokininskega sistema namreč nevtralizira učinke opioidnega sistema, saj če posamezniku s pričakovanji glede zdravljenja administriramo proglumin, ki sam po sebi nima analgetičnih učinkov, bo le-ta inhibiral delovanje holecistokininskega sistema in na ta način na eni strani okrepil placebo analgezijo in na drugi strani oslabil nocebo hiperalgezijo (Benedetti, 1996, po Oken, 2008; Benedetti, 2012). Za proglumin je sicer značilno, da deluje le na s tesnobo inducirano nocebo hiperalgezijo, ne pa tudi na splošno hiperaktivnost stresne osi – torej ta nespecifični holecistokininski antagonist ne zavira tudi splošne anksioznosti, ki je okrepljena z negativnimi pričakovanji (Benedetti, Amanzio, Vighetti in Asteggiano, 2006, po Benedetti, 2012).

3. 2. 4 Vloga endokanabinoidov

Endokanabinoidi so nevrottransmitterjem podobni agonisti kanabinoidnih receptorjev, ki se v možganih sintetizirajo iz arahidonske kisline (Meyer in Quenzer, 2005). Izsledki raziskave Benedettija, Amanzia, Rosata in Blancharda (2011) kažejo, da sta v realizacijo placebo učinka, ki se kaže v placebo analgetskem odzivu, vpletena tako opioidni, kot tudi neopioidni, natančneje endokanabinoidni sistem. Kateri izmed obeh sistemov se bo pri placebo učinku aktiviral pa je odvisno od tega, katera učinkovina (opioidna ali neopioidna) bo uporabljena v fazi kondicioniranja.

Benedetti, Amanzio in drugi (2011) so v tej zanimivo zasnovani študiji poskusnim osebam s čvrsto podvezo inducirali ishemično bolečino nadlahti in jih nato razdelili v več skupin, nadalje so v šestih različnih pogojih³ administrirali različno delujoče učinkovine (antagonist kanabinoidnih CB₁ receptorjev, opioidni analgetik, neopioidni analgetik), placebo substanco, hkrati placebo substanco in zdravilno učinkovino ali pa jim niso administrirali ničesar. Rezultati raziskave so pokazali, »da specifični CB₁ kanabinoidni receptorski antagonist zavira neopioidne placebo analgetijske odzive, a nima nobenih učinkov na opioidne placebo odzive. Te izsledki nakazujejo, da ima endokanabinoidni sistem ključno vlogo pri placebo analgeziji v okoliščinah, ko opioidni sistem ni vključen« (Benedetti, Amanzio idr., 2011, str. 1228).

3. 2. 5 Vloga serotoninina

Predvideva se, da pri realizaciji placebo in nocebo učinka sodeluje tudi nevrottransmitter serotonin, ki je sicer pomemben regulator razpoloženja, apetita in spanja (Hall, Loscalzo in Kaptchuk, 2015). Serotonin bi bil s fenomenom učinka placeba in noceba lahko povezan

³ Raziskovalci so poskusne osebe razdelili v šest skupin, vsaka izmed skupin je bila deležna zanjo specifičnih okoliščin: (1) poskusnim osebam prve skupine raziskovalci niso administrirali ničesar (naravni pogoj), (2) poskusnim osebam druge skupine so raziskovalci na skrivaj administrirali antagonist kanabinoidnih CB₁ receptorjev (proučevanje učinka antagonista na bolečino), (3) osebe tretje skupine so bile kondicionirane z opiodi, vmes pa so na skrivaj prejele placebo učinkovino (proučevanje placebo analgezije po opiodnim kondicioniranju), (4) osebe četrte skupine so bile kondicionirane z opiodi, vmes pa so na skrivaj hkrati prejele placebo učinkovino in antagonist kanabinoidnih CB₁ receptorjev (proučevanje učinka antagonista na placebo analgezijo po opiodnem kondicioniranju), (5) osebe pete skupine so bile kondicionirane z neopioidi, vmes pa so na skrivaj prejele placebo učinkovino (proučevanje placebo analgezije po neopioidnem kondicioniranju), (6) osebe šeste skupine so bile kondicionirane z neopioidi, vmes pa so na skrivaj hkrati prejele placebo učinkovino in antagonist kanabinoidnih CB₁ receptorjev (proučevanje učinka antagonista na placebo analgezijo po neopioidnem kondicioniranju) (Benedetti, Amanzio, idr., 2011).

preko svoje funkcije uravnavanja razpoloženja in stresa (Lucki, 1998, po Oken, 2008). Administracija serotonininskega agonista naj bi namreč preko biokemijskih poti stimulirala aktivacijo ravnega hormona in inhibirala izločanje stresnega hormona kortizola. Opisana biokemijska pot naj bi medirala stresni odziv in bi bila tako lahko vmešana v mehanizem znižanega občutka anksioznosti ob pozitivnem pričakovanju pri terapevtski administraciji placebo substance (Benedetti idr., 2003, po Colloca in Miller, 2011).

4 GENETSKI MODEL PLACEBO IN NOCEBO UČINKA

Razumevanje osnovnih mehanizmov ter nevrobiologije učinka placeba in noceba je raziskovalcem zastavilo vrsto novih raziskovalnih vprašanj – med drugim tudi, zakaj se pri nekaterih posameznikih placebo in nocebo učinek pogostejše udejanja, pri drugih pa redko ali celo nikoli. Sprva so razloge za razlike v dovzetnosti za placebo in nocebo našli v demografskih, psihosocialnih, osebnostnih in vedenjskih dejavnikih (Kaptchuk idr., 2008, po Benedetti, Carlino, idr., 2011). Dandanes pa raziskovalci z visoko zmogljivostno biokemijsko tehnologijo odgovor na to vprašanje iščejo z raziskavami genetskega ozadja. Placebo in nocebo učinkov v teh genetskih raziskavah (še) ne razlikujejo, temveč ju obravnavajo kot enovit pojav, ki se lahko kaže v dveh različnih skrajnostih⁴.

V kontekstu genetskega modela placebo učinka je v uporabi skovanka placebome, ki je sestavljena iz besed placebo in genom. Placebome je skupina genov, proteinov ali drugih genetskih biomarkerjev, za katere se predvideva, da vplivajo na posameznikov odziv pri placebo obravnavi (Hall idr., 2015). Tabela 4.01 prikazuje trenutne placebome kandidate, ki so v nadaljevanju tudi opisani.

Tabela 4.01

Placebome kandidatni geni in poti uravnavanja

Uravnavana pot	Ime placebome kandidatnega gena
Dopaminergična pot	Katehol-O-metil transferaza
	Monoaminska oksidaza A
	Dopaminska β -hidroksilaza
	Dopaminski receptor D ₃
Serotoninska pot	Nevrotrofični dejavnik možganskega izvora
	5-hidroksitriptaminski transporter
	5-hidroksitriptaminski receptor 2A
	Triptofanska hidroksilaza-2
Opioidna pot	Serotoninski transporter polimorfiznih regij
Opioidni receptor	Opioidni receptor
Endokanabinoidna pot	Maščobno kislinska amido hidrolaza

(povzeto po Hall idr., 2015)

4. 1 Geni, ki vplivajo na placebo učinek preko uravnavanja dopaminskih poti

Hallova in drugi (2015) so predpostavili, da na dovzetnost udejanjanja placebo učinka posredno vplivajo tisti geni, ki so nosilci informacij o metabolizmu, delovanju in signalizaciji dopamina – to so geni *COMT*, *MAO-A*, *DBH*, *DRD-3* in *BDNF*⁵ (Hall idr., 2015).

⁴ Glede na to, da genetski raziskovalci pojmov placeba in noceba niso ločevali, jih v tem pregledu tudi jaz ne bom strogo ločevala. Vseeno pa je priporočljivo, da se bralec zaveda, da v tem poglavju z uporabo termina »placebo učinek« namigujem na fenomen, ki se kaže v dveh nasprotnih si polih kontinuuma.

⁵ Imena genov so zapisana v ležeči pisavi, saj jih tako lahko bralec loči od nekaterih istoimenskih proteinov, ki so zapisani v pokončni pisavi.

4. 1. 1 Gen COMT

Predpostavlja se, da je v mehanizmu placebo učinka vmešan encim katehol-O-metil transferaza (COMT), ki ga kodira istoimenski gen (Hall in Kaptchuk, 2013). *COMT* se nahaja na q ročici dvajsetega kromosoma (COMT, 2015) in preko encima COMT uravnava raven dopamina v prefrontalnem in medialnem predelu možganov. Za točkovni nukleotidni polimorfizem (SNP) rs4680⁶ gena *COMT*, je značilno, da je nukleotid gvanin (G) zamenjan z adeninom (A), kar povzroči nesinonimno substitucijo, torej pride do spremembe aminokislinske valin v aminokislino metionin. Metioninska oblika je v primerjavi z valinsko obliko bistveno manj učinkovita pri katabolizmu dopamina. Posledično naj bi imeli posamezniki s homozigotno različico Met/Met v prefrontalnih in medialnih predelih možganov višji nivo dopamina in naj bi bili tudi bolj podvrženi učinku placeba, kot posamezniki s heterozigotno različico Val/Met ali homozigotno različico Val/Val (Hall in Kaptchuk, 2013).

4. 1. 2 Gen MAO-A

Dovzetnost za placebo učinek naj bi uravnaval tudi gen monoaminske oksidaze A (*MAO-A*), ki se nahaja na krajši ročici spolnega X kromosoma in med drugim uravnava encimsko katalizo oksidacije monoaminov, med katere spada tudi dopamin (*MAOA*, 2015). Leuchter, McCrackn, Hunter, Cook in Alpert (2009) so izvedli raziskavo placebo odziva pri bolnikih z depresijo. Ugotovili so, da se SNP rs6323 gena *MAO-A* kaže v zamenjavi gvanina s timinom, kar povzroči bistveno višjo encimsko aktivnost. Zaradi spremenjene encimske aktivnosti naj bi bili posamezniki s to alelno različico za placebo učinek bistveno manj dovzetni.

4. 1. 3 Gen DBH

Med kandidatne gene placebo učinka Hallova s soavtorjema (2015) uvršča tudi gen, ki ga imenujemo dopaminska β -hidroksilaza (*DBH*) ter nosi informacije o produkciji istoimenskega encima. Slednji katalizira pretvorbo dopamina v norepinefrin (*DBH*, 2015). Izsledki študije Ariasa in drugih (2014, po Hall idr., 2015) kažejo, da se pri alkoholnih odvisnikih, ki imajo homozigotno različico tega gena, pogosteje udejanja placebo učinek.

4. 1. 4 Gen DRD-3

Gen za dopaminski receptor D₃ (*DRD-3*) se nahaja na q ročici tretjega kromosoma in preko uravnavanja delovanja D₃ receptorjev vpliva na nivo dopamina v možganih ter tako posledično vpliva tudi na (ne)dovzetnost na placebo učinek (*DRD3*, 2015; Hall idr., 2015). SNP rs6280 gena *DRD-3* sproži nesinonimno mutacijo, za katero je značilno, da je aminokislina serin zamenjana z aminokislino glicin, kar se pri receptorjih kaže v večji afiniteti za dopamin (Lundstorm idr., 1998, po Hall idr., 2015). Rezultati nedavne raziskave Bhathena in drugih (2013, po Hall, 2015) kažejo, da imajo heterozigotni posamezniki, pri katerih so ugotovili SNP rs6280 gena *DRD-3*, opazno manjšo možnost, da se bo pri njih udejanjal placebo učinek, v primerjavi s posamezniki, ki imajo homozigotno različico tega gena.

4. 1. 5 Gen BDNF

Na udejanjanje placebo učinka vpliva tudi gen nevrotrofičnega dejavnika možganskega izvora (*BDNF*), saj je ena izmed funkcij tega dejavnika vmešana v sistem nagrajevanja (Krishnan idr., 2007; Miczek idr., 2011, po Hall idr., 2015). SNP rs6265 gena *BDNF*

⁶ Rs število je identifikacijska številka, ki določa specifični točkovni nukleotidni polimorfizem (SNP) (Clustered RefSNPs (rs) and Other Data Computed in House, 2015).

spremeni aminokislino valin v aminokislino metionin (Sherry idr. 2001, po Hall idr., 2015). Velja, da imajo posamezniki s homozigotno Val/Val genetsko različico tega gena višjo aktivacijo D₂ in D₃ dopaminskih receptorjev ob placebo obravnavi, v primerjavi s tistimi, ki imajo vsaj en alel Met (Pecina idr. 2014, po Hall idr., 2015).

4. 2 Geni, ki vplivajo na placebo učinek preko uravnavanja serotoninских poti

Izsledki raziskav genov, ki kodirajo serotonin, prikazujejo, da je v fenomen placebo učinka vmešan tudi ta nevrottransmitter⁷ (Colagiuri, Schenk, Kessler, Dorsey in Colloca, v tisku). Genska analiza 34 kandidatnih genov je pokazala, da je pri posameznikih, ki imajo diagnozo socialne anksioznosti ali depresije, nekaj genskih polimorfizmov, ki so v povezavi s okrepljenim placebo odzivom. V tej raziskavi so bili za placebo učinek pomembni genski polimorfizmi najdeni na dveh genih, ki uravnavata serotoninские poti – ta dva gena sta gen 5-hidroksitriptaminskega transporterja (*SLC6A4*) in gen 5-hidroksitriptaminskega receptorja 2A (*HTR2A*) (Tiwari idr., 2013, po Colagiuri idr., v tisku). *SLC6A4* se nahaja na q ročici sedemnajstega kromosoma in ima za placebo pomemben SNP rs4251417. *HTR2A* je lociran na q ročici trinajstega kromosoma, za placebo pomembna polimorfizma tega gena pa sta rs2296972 in rs622337 (Hall idr., 2015).

Poleg omenjenih genov, se predpostavlja, da še dva gena s svojim uravnavanjem serotoninского sistema medirata placebo učinek. To sta gen za triptofansko hidroksilazo-2 (*TPH2*) ter gen, ki povezuje polimorfizne regije serotoninских transporterjev (*5-HTTLPR*) (Pecina idr., 2014, po Hall idr., 2015). *5-HTTLPR* se nahaja na q ročici sedemnajstega kromosoma, medtem ko se *TPH2* se nahaja na q ročici dvanajstega kromosoma. Za placebo odziv je na tem genu pomemben SNP rs4570625 (Hall idr., 2015).

4. 3 Gen, ki vpliva na placebo učinek preko uravnavanja opioidnih poti

Delovanje opioidnih receptorjev uravnava gen μ -opioidnih receptorjev (*OPRM1*). Ta gen se nahaja na q ročici šestega kromosoma in je s svojo funkcijo uravnavanja opioidnih poti še en genetski biomarker placebo učinka (Hall idr., 2015). SNP rs1799971 gena *OPRM1* povzroči nesinonimno spremembo – asparagin je v primeru SNP zamenjan z asparaginsko kislino, za to obliko pa je značilno nižje receptorsko delovanje in s tem v povezavi oslABLJENA placebo analgezija, saj je bila le-ta pri homozigotih, ki so imeli obe alelni različici asparagina, večja (Kroslak idr., 2007; Scott idr., 2008; Zhang idr., 2005 po Hall idr., 2015).

4. 4 Gen, ki vpliva na placebo učinek preko uravnavanja endokanabinoidnih poti

Med kandidatne gene placebo učinka Hallova in drugi (2015) uvrščajo tudi gen maščobno kislinske amido hidrolaze (*FAAH*). Slednji gen kodira proteine, ki so odgovorni za razkroj bioaktivnih maščobnih kislin, le-te pa so med drugim tudi sestavni del endokanabinoidnih receptorjev (*FAAH*, 2015). Z njim povezan SNP rs324420 kodira heterozigotno različico alela Pro129Thr, ki je pravzaprav nesmiselna substitucija. V raziskavi so Peciña, Martínez-Jauand, Hodgkinson, Stohler, Goldman, in Zubieta (2013) ugotovili, da so posamezniki s homozigotno različico Pro129/Pro129 bolj odzivni na placebo analgezijo, saj imajo v primerjavi z drugimi ob inducirani bolečini višji nivo endokanabinoidov v možganih.

⁷ Kljub temu, da natančnejši mehanizem serotonina na udejanjanje placebo in nocebo učinka še ni bil razložen in eksperimentalno dokazan, temveč le predpostavljen (glej točko 3.1.5).

5 INTERDISCIPLINARNI MODEL PLACEBO IN NOCEBO UČINKA

Izsledki raziskav psiholoških mehanizmov placebo in nocebo učinka posredno trdijo, da so tovrstni mehanizmi izrednega pomena pri udejanjanju teh dveh pojavov. Enako bi lahko trdila tudi za izsledke nevrobioloških raziskav, saj strokovnjaki s tega področja namigujejo, da je razumevanje nevrobiologije placeba in noceba v enaki meri, če ne še bolj pomembno kot poznavanje psiholoških mehanizmov. Še več, raziskovalci genetskih predispozicij za udejanjanje placebo in nocebo učinka dajejo, seveda, največji pomen genetskemu vidiku.

Ob prebiranju izsledkov raziskav s teh treh področij (področje psiholoških mehanizmov, nevrobiologije in genetike), sem zasledila povezanost teorij psiholoških mehanizmov z nevrobiološkimi raziskavami (npr. Bresjanac, 2012), podobno združitev sem zasledila tudi med nevrobiološkimi in genetskimi študijami (npr. Hall idr., 2015), medtem ko povezav med psihološkimi mehanizmi in genetskimi študijami s področja placeba in noceba ni opaziti. V nadaljevanju so predstavljene ugotovitve, ki so v povezavi s skladnostjo omenjenih povezanosti med posameznimi disciplinami.

5. 1 Komentar primerjave skladnosti psiholoških mehanizmov ter nevrobiologije placebo in nocebo učinka

Primerjava teorij psiholoških mehanizmov in izsledkov nevrobioloških študij nam ponuja analiziranje povezanosti med temi področji. Na podlagi več primerov, lahko opazimo, da sta teoriji med seboj skladno povezani. In sicer:

- a) Skladnost psihološkega mehanizma modulacije anksioznosti lahko z nevrobiološko predpostavko vloge serotonina povežemo v celovito razlago, saj naj bi povišana aktivnost serotonina s svojimi modulatornimi vplivi na druge endokrine hormone uravnavala občutke tesnobe in na ta način razlagala osnove za udejanjanje placebo učinka (Benedetti idr., 2003, po Colloca in Miller, 2011). Sklepamo lahko, da povezava modulacije anksioznosti in serotonina razlaga tudi udejanjanje nocebo učinka, pri čemur oslabiljeno delovanje serotoninskega sistema preko šibkih mediacij endokrinih hormonov oblikuje močnejše občutke tesnobe. Eksperimentalnih dokazov o tej predpostavki še ni.
- b) Skladnost med teorijami psiholoških mehanizmov in nevrobiološkimi dognanji lahko opazimo tudi pri sistemu nagrajevanja, saj naj bi posameznik ob zaužitju substance zaradi subjektivne prepričanosti v delovanje te substance (ki v resnici sama po sebi ni učinkovita), oblikoval pozitivna pričakovanja in se s tem nadejal nagrade v obliki ugodnega izida glede zdravstvenega stanja. Do slednjega lahko zaradi aktivnosti na področju nukleus akumbens dejansko pride (Scott idr., 2007).
- c) Skladnost lahko opazimo tudi pri oblikah učenja, ki pravzaprav oblikujejo nezavedna pričakovanja. Pričakovanja so oblikovana na podlagi implicitnih ali eksplicitnih spominov izkušenj iz preteklosti, ki nas spominjajo, da nam je bilo v preteklosti v določenem okolju ali ob prejemu neke substance (ne)ugodno. Na podlagi zavednih ali nezavednih pričakovanj se aktivirajo ali deaktivirajo modulatorni sistemi v možganih, kar lahko posredno vpliva na fiziološke spremembe v telesu (Bresjanac, 2012).

5. 2 Komentar primerjave skladnosti nevrobiologije ter genetike placebo in nocebo učinka

Na prvi pogled delujejo izsledki raziskav nevrobioloških študij ter študij placebome kandidatov skladni, a nam sistematičen pregled ponuja nekatere pomanjkljivosti v skladnosti teh dveh področij:

- a) Opazimo lahko, da genetski model ne razlaga vseh vidikov nevrobiološke dinamike. Genetski model ne vključuje genetske razlage o vlogo holecistokinina pri udeležanju placebo in nocebo učinka (Colagiuri idr., v tisku; Hall idr., 2015; Hall in Kaptchuk, 2013)
- b) Genetski model se osredotoča le na placebo pojav, medtem ko nocebo fenomen zanemara (Colagiuri idr., v tisku; Hall idr., 2015; Hall in Kaptchuk, 2013).

Ob celovitem pregledu literature s področja placeba in noceba, lahko zaključim, da do sedaj še noben avtor ni oblikoval interdisciplinarnega modela, ki bi hkrati razlagal psihološke mehanizme, nevrobiologijo ter genetske predispozicije placebo in nocebo učinka. Menim, da je za celovito razumevanje placebo in nocebo učinka pomembna integracija vseh treh vidikov, za katere zgleda, da so med seboj recipročno povezani. V skladu s tem prepričanjem bom v nadaljevanju izpeljala model interdisciplinarnega vidika vpliva pričakovanja na placebo in nocebo učinek.

5. 3 Predstavitev novega modela: Interdisciplinarni model vpliva pričakovanja na placebo in nocebo učinek

Temelje za izpeljavo tega interdisciplinarnega modela, bom črpala v teorijah in izsledkih študij, ki so bili predstavljeni v prejšnjih poglavjih. Na podlagi prebranega predpostavljam, da se preko pričakovanj placebo ali nocebo učinek udeležanja v štirih sledečih si fazah, ki sem jih poimenovala:

- a) Predhodna faza oblikovanja pričakovanj
- b) Faza oblikovanja pričakovanj
- c) Ključni trenutek
- d) Faza fizioloških sprememb

5. 3. 1 Nulta faza: predhodna faza oblikovanja pričakovanj

Posameznikove genetske predispozicije so prisotne pred, med in po oblikovanju pričakovanj glede zdravstvenega stanja. To fazo imenujem predhodna faza, ker je posameznik zaradi svojega genotipa, že pred fazo oblikovanja pričakovanj, do neke mere vnaprej determiniran. Genetske predispozicije na nas vplivajo v več pogledih, vendar so v kontekstu oblikovanja pričakovanj pomembni predvsem vidiki, kako genetske predispozicije prepletajoče uravnavajo:

- a) Različne biokemijske poti v telesu – v našem primeru sta pomembna predvsem sistem nevrottransmiterjev in sistem endokrinih hormonov (Hall idr., 2015).
- b) Posameznikovo osebnostno strukturo – na primer nagnjenost k optimizmu ali pesimizmu, kar pomembno vpliva na kvaliteto posameznikovih misli, le-te pa so posredno povezane tudi z oblikovanjem pričakovanj (Benedetti, 2013; Jakovljevic, 2013).

5. 3. 2 Prva faza: faza oblikovanja pričakovanj

V tej fazi posameznik oblikuje pričakovanja, ki so njegovi zavesti dostopna ali pa nedostopna⁸. Povzamem lahko, da so pričakovanja posameznika oblikovana in sprožena na podlagi (Benedetti idr. 2012; Bresjanac, 2012; Colloca in Miller, 2011; Jakovljevic, 2013):

- a) Zunanjih dejavnikov, ki se kažejo v obliki verbalnih dražljajev, informacij iz okolja, preteklih in sedanjih odnosov drugih do posameznika, administracije učinkovine ...
- b) Notranjih dejavnikov, ki so oblikovani na podlagi genotipa

Pri tem je pomembno poudariti, da na podlagi različnih kombinaciji več dejavnikov, ki vplivajo na posameznika, le-ta oblikuje subjektivno pričakovanje o poteku zdravljenja. Če so pričakovanja oblikovana v pozitivni smeri je to osnova za udejanjanje placebo učinka, v kolikor pa so pričakovanja oblikovana v negativni smeri, je to osnova za udejanjanje nocebo učinka (Bresjanac, 2012; Colloca in Miller, 2011).

5. 3. 3 Druga faza: ključni trenutek

Ključni trenutek definiram kot nekakšen »prelomni« dogodek, ko se posameznikova pričakovanja z nivoja uma prezrcalijo na nivo telesa – na primer posameznik sam zase okrepi negativno pričakovanje, da je njegova bolezen neozdravljiva, kar sproži povišano aktivnost stresne osi. Ta aktivnost pa sproži vrsto biokemijskih procesov, ki uresničujejo njegovo pričakovanje. V tem primeru je ključni trenutek, ko se je prepričanje »neozdravljivo bolan sem« prezrcalilo v aktivnost stresne osi. Poudarjam, da je tudi ključni trenutek genetsko determiniran, saj na podlagi izsledkov raziskav (Hall idr., 2015) vemo, da posamezniki, ki imajo za udejanjanje placeba ali noceba ustrezen genotip, v tem trenutku z večjo verjetnostjo podležejo svojim pričakovanjem.

5. 3. 4 Tretje faza: faza fizioloških sprememb

Ključnemu trenutku sledi faza fizioloških sprememb. Pričakovanja namreč sprožijo delovanje različnih biokemijskih poti, aktivnost le-teh pa lahko objektivno izmerimo na podlagi sprememb v telesni fiziologiji (Bresjanac, 2012). Predvidevam, da se sprememba telesne fiziologije sprva kaže predvsem na področju možganov, le-ti pa lahko nadalje preko povezav s periferijo medirajo spremembe še v drugih biokemijskih poteh po telesu. Pri tem ne smemo pozabiti, da so te fiziološke spremembe modulirane preko genetskih predispozicij (Hall idr, 2015), kar nakazuje na sklenjen krog udejanjanja placebo ali nocebo učinka.

5. 4 Implikacije modela v prakso

Predstavljen model interdisciplinarnega vidika vpliva pričakovanja na placebo in nocebo učinek namiguje na vrsto implikacij na najrazličnejših področjih. V nadaljevanju bom izpostavila le nekaj najbolj očitnih povezav, ki jih model ponuja.

5. 4. 1 Implikacije na terapevtski odnos in farmakološko industrijo

Sunkovit razvoj biotehnologije namiguje na možnost, da bo v prihodnosti genetsko profiliranje postalo stalna praksa (Mardis, 2011). Genetsko profiliranje bi s poznavanjem predispozicij, kdo je bolj ali manj nagnjen k placebo ali nocebo odzivu, spremenilo vsakdanji terapevtski odnos. Ne le da bi tovrstno profiliranje temeljno spremenilo odnos terapevta (zdravnika) do klienta (pacienta), predpisovanje zdravilnih učinkovin, še več – najverjetneje bi se pri tem spremenili tudi pogledi na uspešnost farmacevtske industrije (Hall idr., 2015).

⁸ Primer pričakovanj, ki se jih posameznik ne zaveda, je klasično pogojevanje (Bresjanac, 2012). Predpostavljam, da posameznik tekom kondicioniranja, na nezavedem nivoju oblikuje pričakovanja.

Pri tem se ponuja mnogo vprašanj – npr. če bi posameznik vedel, da je bolj ali manj dovzeten, da se pri njemu udejanja placebo učinek, kako bi to spremenilo njegovo in terapevtsko dojemanje terapevtske prakse (Hall idr., 2015). Nenazadnje je tudi Hallova, pionirka na področju raziskovanja genetike placebo in nocebo učinka v enem izmed intervjujev povedala, da kljub temu, da jo zanima, če ima za udejanjanje placeba ali noceba ustrezen genotip, informacij o svojem genetskem profilu ne želi izvedeti, saj jo skrbi, da bi na ta način postala manj objektivna v svojem raziskovanju o placebo in nocebo učinku (Servick, 2014).

5. 4. 2 Implikacije na vsakdanje življenje

Razširitev okvirjev pojma učinka placeba in noceba omogoča jasno spoznanje, da fenomena nista vezana le na terapevtski odnos, temveč se lahko pogosto udejanjata v vsakdanjem življenju. Izkaže se, da je učinek placeba in noceba le specifični primer mnogo širšega fenomena samouresničujoče se preroke (Jakovljevic, 2013). Samouresničujoča se prerokba je pojav, za katerega je značilno, da pričakovanja in prepričanja ene osebe o drugi osebi vodijo do realizacije teh pričakovanj (Franzoi, 2006, po Gomboc, 2011). Prvo osebo, ki goji določena prepričanja in pričakovanja glede druge osebe, imenujemo prerok; medtem ko drugo osebo, na katero se pričakovanja vežejo, imenujemo ciljna oseba (Gomboc, 2011).

V kontekstu placeba in noceba kot specifičnega primera samouresničujoče se prerokbe bi lahko rekli, da je posameznik sam sebi hkrati prerok in ciljna oseba. Predpostavljam, da se pri posamezniku, ki ima za udejanjanje placeba ali noceba ustrezen genotip, pogosteje uresničujejo tudi drugi pojavi, ki so v povezavi s samouresničujočo se prerokbo – to so halo učinek, Golemov učinek, Hawthornov učinek, Galatejin učinek in mnogi drugi (Gomboc, 2011; Jakovljevic, 2013). Zato se moramo zavedati, kakšno moč ima naša naravnost mišljenja, saj le-ta pri oblikovanju pričakovanj, preko udejanjanja placebo ali nocebo učinka pomembno vpliva ne le na kakovost našega zdravja, temveč se učinki kažejo tudi v vsakodnevnem življenju.

6 SKLEP

V tem zaključnem delu sem v začetnem poglavju predstavila osnovne pojme, ki so povezani z okrepljenim udejanjanjem placebo in nocebo učinka. Pojasnjeni so pojmi pričakovanje, placebo, placebo učinek in nocebo učinek ter odnos med njimi.

Zaključna naloga se nadaljuje s predstavitvijo psiholoških mehanizmov placebo in nocebo učinka. Pri tem je razložena teorija pričakovanja ter z njo povezana modulacija anksioznosti in sistem nagrajevanja. Naloga se nadaljuje s predstavitvijo različnih oblik učenja preko katerih se okrepi placebo ali nocebo učinek – to sta klasično pogojevanje in socialno učenje.

Poglavje o nevrobiologiji placebo in nocebo učinka obravnava funkcionalno nevroanatomijo in modularne sisteme, ki so vpleteni pri placebo in nocebo odzivu. V pregledu predelov možganov, ki so aktivirani ob teh dveh učinkih, sem ugotovila, da so izsledki raziskav funkcionalne nevroanatomije v veliko primerih nedosledni. Predstavljena je tudi vloga dopamina, opioidov, holecistokininov, serotonina in endokanbinoidov pri pojavu placebo in nocebo učinka.

Poglavje o genetiki placebo in nocebo učinka predstavi pojem placebome ter kandidatne gene, ki naj bi kot genetski biomarkerji, vplivali na večjo ali manjšo dovzetnost za udejanjanje placebo in nocebo učinka pri posamezniku.

V skladu z glavnim namenom te zaključne naloge je v obliki modela v zadnjem poglavju predstavljena sinteza psiholoških mehanizmov, nevrobiologije ter genetike placebo in nocebo učinka. Model interdisciplinarnega vidika vpliva pričakovanja na placebo in nocebo učinek v obliki faz razlaga udejanjanje placebo in nocebo učinka. V predhodni fazi zajema predvsem genetski vidik in že nakazuje na povezanost s psihološkimi mehanizmi. Faza oblikovanja pričakovanj poudarja predvsem psihološke mehanizme in kako so le-ti determinirani preko genetskih. Preostali dve fazi – ključni trenutek in faza fizioloških sprememb pa celovito zajemata vse tri vidike. Obstanek modela bi bilo potrebno eksperimentalno preveriti.

Izpostavljene so tudi najbolj očitne implikacije pojava placeba in noceba na področju terapevtskega odnosa, farmakološke industrije in vsakdanjega življenja. Posplošitev placebo in nocebo učinka na vsakdanje življenje poudarja pomen moči posameznikovih pričakovanj in kako lahko le-ta preko udejanjanja placebo ali nocebo učinka pomembno vplivajo na kakovost posameznikovega zdravja in življenja.

7 LITERATURA IN VIRI

- Benedetti, F. (2012). Placebo-induced improvements: how therapeutic rituals affect the patient's brain. *Journal Of Acupuncture And Meridian Studies*, 5(3), 97–103.
- Benedetti, F. (2013). Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship. *Physiological Reviews*, 93(3), 1207–1246.
- Benedetti, F., Amanzio, M., Rosato, R., in Blanchard, C. (2011). Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB₁ cannabinoid receptors. *Nature Medicine*, 17(10), 1228–1230.
- Benedetti, F., Carlino, E., in Pollo, A. (2011). How placebos change the patient's brain. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), 339–354.
- Benedetti, F., Mayberg, H., Wager, T., Stohler, C., in Zubieta, J. (2005). Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *The Journal Of Neuroscience*, 25(45), 10390–10402.
- Benedetti, F., Pollo, A., Lopiano, L., Lanotte, M., Vighetti, S., in Rainero, I. (2003). Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *Journal Of Neuroscience*, 23(10), 4315–4323.
- Brain Reward Pathways. (2015). V *Ichan Schoool of Medicine at Mount Sinai*. Pridobljeno avgusta 2015 na [http://neuroscience.mssm.Edu/nestler/brain Rewardpathways.html](http://neuroscience.mssm.Edu/nestler/brain%20Rewardpathways.html)
- Bresjanac, M. (2012). Mehanizmi učinka placeba. *Zdravniški vestnik*, 81, 876–893.
- Clustered RefSNPs (rs) and Other Data Computed in House (2015). V *National Center for Biotechnology information*. Pridobljeno avgusta, 2015, na http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44417/#Content.what_is_a_reference_snp_or_rs_i
- Colagiuri, B., Schenk, L., Kessler, M., Dorsey, S., in Colloca, L. (v tisku). The placebo effect: from concepts to genes. *Neuroscience*.
- Colloca, L., in Benedetti, F. (2007). Nocebo hyperalgesia: how anxiety is turned into pain. *Current Opinion In Anaesthesiology*, 20(5), 435–439.
- Colloca, L., in Benedetti, F. (2009). Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain*, 144(1–2), 28–34.
- Colloca, L., in Miller, F. (2011). How placebo responses are formed: a learning perspective. *Philosophical Transactions Of The Royal Society B: Biological Sciences*, 366(1572), 1859–1869.
- Colloca, L., Sigaud, M., in Benedetti, F. (2008). The role of learning in nocebo and placebo effects. *Pain*, 136(1), 211–218.
- COMT. (2015). V *Genetics Home Reference*. (2015). Pridobljeno julija 2015, na <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/COMT>
- DBH. (2015). V *Genetics Home Reference*. (2015). Pridobljeno avgusta 2015, na <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/DBH>
- de la Fuente-Fernandez, R., Ruth, T. J., Sossi, V., Schulzer, M., Calne, D. B., in Stroessl, A. J. (2001). Expectation and Dopamine Release: Mechanism of the Placebo Effect in Parkinson's Disease. *Science*, 293(5532), 1164–1166.

- DRD3. (2015). V *Genetics Home Reference*. (2015). Pridobljeno avgusta 2015, na <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/DRD3>
- Ehgartner, B. (2011). *Bili ste zdravi – dokler niste prišli k zdravniku: priročnik za samoobrambo*. Celje: Mavrica.
- Eknoyan, D., Hurley, R., in Taber, K. (2013). The Neurobiology of Placebo and Nocebo: How Expectations Influence Treatment Outcomes. *The Journal Of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, 25(4), 250–254.
- FAAH. (2015). V *Genetics Home Reference*. (2015). Pridobljeno avgusta 2015, na <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/FAAH>
- Faria, V., Fredrikson, M., in Furmark, T. (2008). Imaging the placebo response: A neurofunctional review. *European Neuropsychopharmacology*, 18(7), 473–485.
- Flaten, M., Aslaksen, P., Lyby, P., in Bjorkedal, E. (2011). The relation of emotions to placebo responses. *Philosophical Transactions Of The Royal Society B: Biological Sciences*, 366(1572), 1818–1827.
- Frankl, V. E. (1983). *Psiholog v taborišču smrti*. Celje: Mohorjeva družba.
- Freeman, S., Yu, R., Egorova, N., Chen, X., Kirsch, I., Claggett, B., Kaptchuk, T. J., Gollub, R. I., in Kong, J. (2015). Distinct neural representations of placebo and nocebo effects. *Neuroimage*, 112, 197–207.
- Goebel, M. U., Trebst, A. E., Steiner, J., Xie, Y. F., Exton, M. S., Frede, S., Canbay, A. E., Michel, M. C., Heemann U., in Schedlowski, M. (2002). Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans. *The FASEB Journal*, 16(14), 1869–1873.
- Gomboc, S. (2011). Samouresničujoča se prerokba: pojav in implikacije. *Psihološka obzorja*, 20(2), 83–105.
- Hall, K., in Kaptchuk, T. (2013). Genetic biomarkers of placebo response: what could it mean for future trial design?. *Clinical Investigation*, 3(4), 311–313.
- Hall, K., Loscalzo, J., in Kaptchuk, T. (2015). Genetics and the placebo effect: the placebome. *Trends In Molecular Medicine*, 21(5), 285–294.
- Holecistokinin. (2015). V *Termania*. Pridobljeno avgusta 2015, na <http://www.termania.net/slovarji/slovenski-medicinski-slovar/5519268/holecistokinin?query=holecistokinin>
- Jakovljevic, M. (2013). The placebo–nocebo response: controversies and challenges from clinical and research perspective. *European Neuropsychopharmacology*, 24(3), 333–341.
- Jeretič, N. (2013). *Biologija stresa in posttravmatska stresna motnja* (Zaključna naloga). Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije, Koper.
- Kaptchuk, T. J. (2002). The placebo effect in alternative medicine: can the performance of a healing ritual have clinical significance? *Annals of internal medicine*, 136(11), 817–825.
- Kirjanen, S. (2012). The brain activity of pain relief during hypnosis and placebo treatment. *Journal of European Psychology Students*, 3, 78–87.
- Kirsch, I. (2004). Conditioning, expectancy, and the placebo effect: comment on Stewart-Williams and Podd (2004). *Psychological Bulletin*, 130(2), 341–343.

- Kong, J., Gollub, R., Polich, G., Kirsch, I., LaViolette, P., Vangel, M., Rosen B., in Kaptchuk, T. J. (2008). A functional magnetic resonance imaging study on the neural mechanisms of hyperalgesic nocebo effect. *Journal Of Neuroscience*, 28(49), 13354–13362.
- Leuchter, A., McCracken, J., Hunter, A., Cook, I., in Alpert, J. (2009). Monoamine Oxidase A and Catechol-O-Methyltransferase Functional Polymorphisms and the Placebo Response in Major Depressive Disorder. *Journal Of Clinical Psychopharmacology*, 29(4), 372–377.
- Levine, J. D., Gordon, N. C., in Fields H.L. (1978). The Mechanism of Placebo Analgesia. *Lancet*, 2, 654–657.
- MAOA. (2015). V *Genetics Home Reference*. (2015). Pridobljeno avgusta 2015, na <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/MAOA>
- Mardis, E. (2011). A decade's perspective on DNA sequencing technology. *Nature*, 470(7333), 198–203.
- Meissner, K., Kohls, N., in Colloca, L. (2011). Introduction to placebo effects in medicine: mechanisms and clinical implications. *Philosophical Transactions Of The Royal Society B: Biological Sciences*, 366(1572), 1783–1789.
- Meyer, J., in Quenzer, L. (2005). *Psychopharmacology: drugs, the brain, and behavior*. Sunderland (Massachusetts): Sinauer Associates.
- Miller, L., in Miller, F. (v tisku). Understanding placebo effects: Implications for nursing practice. *Nursing Outlook*.
- Oken, B. (2008). Placebo effects: clinical aspects and neurobiology. *Brain*, 131(11), 2812–2823.
- Peciña, M., Martínez-Jauand, M., Hodgkinson, C., Stohler, C., Goldman, D., in Zubieta, J. (2013). FAAH selectively influences placebo effects. *Molecular Psychiatry*, 19(3), 385–391.
- Pečjak, V. (1983). *Nastajanje psihologije: knjiga razgovorov*. Ljubljana: Dopisna delavska univerza Univerzum.
- Pinel, J. (2014). *Biopsychology* (9th ed.). Boston: Pearson.
- Rosenthalov učinek. (2015). V *Termania*. Pridobljeno avgusta 2015, na <http://www.termania.net/slovarji/terminoloski-slovar-vzgoje-in-izobrazevanja/3474416/rosenthalov-ucinek>
- Schmid, J., Bingel, U., Ritter, C., Benson, S., Schedlowski, M., Gramsch, C., Forsting, M., in Elsenbruch, S. (2015). Neural underpinnings of nocebo hyperalgesia in visceral pain: A fMRI study in healthy volunteers. *Neuroimage*, 120, 114–122.
- Scott, D., Stohler, C., Egnatuk, C., Wang, H., Koeppe, R., in Zubieta, J. (2007). Individual Differences in Reward Responding Explain Placebo-Induced Expectations and Effects. *Neuron*, 55(2), 325–336.
- Scott, D., Stohler, C., Egnatuk, C., Wang, H., Koeppe, R., in Zubieta, J. (2008). Placebo and Nocebo Effects Are Defined by Opposite Opioid and Dopaminergic Responses. *Archives of General Psychiatry*, 65(2), 220.
- Servick, K. (2014). Outsmarting the placebo effect. *Science*, 345(6203), 1446–1447.

- Smith, H. (2008). *Opioid therapy in the 21st century*. Oxford: Oxford University Press.
- Spanagel, R., in Weiss, F. (1999). The dopamine hypothesis of reward: past and current status. *Trends In Neurosciences*, 22(11), 521–527.
- Stewart-Williams, S., in Podd, J. (2004). The placebo effect: dissolving the expectancy versus conditioning debate. *Psychological Bulletin*, 130(2), 324–340.
- Vase, L., Robinson, M., Verne, N., in Price, 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(3), 338–347.
- Volman, S., Lammel, S., Margolis, E., Kim, Y., Richard, J., Roitman, M., in Lobo, M. (2013). New Insights into the Specificity and Plasticity of Reward and Aversion Encoding in the Mesolimbic System. *Journal Of Neuroscience*, 33(45), 17569–17576.
- Wager, T., Atlas, L., Leotti, L., in Rilling, J. (2011). Predicting Individual Differences in Placebo Analgesia: Contributions of Brain Activity during Anticipation and Pain Experience. *Journal Of Neuroscience*, 31(2), 439–452.