J. appl. health sci. 2020; 6(2): 279-295

Review

Biološke osnove placebo-učinka

[1] Nikolina Šaravanja
[2] Dragutin Ivanec

[1] Studij psihologije, Filozofski fakultet Sveučilišta u Mostaru
[2] Odsjek za psihologiju, Filozofski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Sažetak

Teorijski neutralan tretman koji dovodi do pozitivnih ishoda naziva se placebo-učinak. Takav je učinak opažen i dokumentiran kako u laboratorijskim tako i u kliničkim istraživanjima, kod različitih zdravstvenih simptoma i patoloških stanja. U tradicionalnom poimanju placebo-učinka podrazumijevali su se učinci koje primarno treba metodološki kontrolirati kako bi se što točnije procijenio učinak teorijski utemeljenih terapijskih pristupa. U modernijim shvaćanjima riječ je o realnom učinku koji ima svoje opažljive psihološke procese i fiziološke mehanizme. Može biti samostalan ili pak dio svih drugih terapijskih postupaka. Na temelju toga, u zdravstvenom kontekstu cilj ne bi trebao biti tek kontrolirati takav učinak, već ga što bolje razumjeti kako bi se eventualno mogao primjenjivati uz poznate i teorijski utemeljene zdravstvene tretmane. U ovom tekstu naglasak je na opisu bioloških mehanizama i procesa koji pridonose placebo-učinku. Dominantno je opisano područje placebo-učinka kod boli, ali su opisani i slučajevi placebo-učinka i kod nekih drugih patoloških stanja gdje su istraživani biološki mehanizmi placeba, poput psihičkih bolesti i poremećaja te Parkinsonove bolesti. Kod svih placebo-učinaka postoji dosta indikatora da je riječ o složenom odnosu psiholoških čimbenika koji u interakciji s fiziološkim procesima pridonose realnom poboljšanju zdravstvenih ishoda.

Ključne riječi: placebo-učinak, biološke osnove, endogeni opijati

Datum primitka: 02.09.2020.

Datum prihvaćanja: 15.09.2020.

https://doi.org/10.24141/1/6/2/10

Adresa za dopisivanje:
Nikolina Šaravanja
A: Matice Hrvatske bb. 88000 Mostar, BiH
E-pošta: nikolina.saravanja@gmail.com
T: +385 97 7761 655

Uvod

Henry K. Beecher, liječnik tijekom 2. svjetskog rata, uslijed nedostatka zaliha analgetika (morfija) bol kod svojih pacijenata „liječio" je infuzijama fiziološke otopine. Opazio je smanjenje boli kod 35 % svojih pacijenata uslijed primjene teorijski neaktivnog tretmana fiziološkom otopinom, a ne uobičajenim dozama morfija.[1] Pacijenti sa srčanim problemima mogu imati manje srčanih napadaja kada su kao tretman primijenjene tvari koji nisu lijekovi.[2] Nadalje, tijekom invazivnih zahvata na srcu kod bolesnika s teškim kroničnim zatajenjem može doći do poboljšanja hemodinamičkih promjena bez ikakve teorijski ciljane terapijske intervencije.[3] Pokazalo se da, čak i kod pacijenata s objektivnom koronarnom patologijom i teškim simptomima, pacijentova percepcija postojanja nekog tretmana, gdje zapravo nema medicinski aktivnih tvari, može dovesti do pozitivnih učinaka. Khan i suradnici[4] kod više kategorija psihijatrijskih poremećaja bilježili su odnos efikasnosti tada uobičajeno korištenih lijekova s jedne strane i tvari koje u teorijskom smislu nisu tretman. Pokazalo se da je kod depresije, anksioznosti i simptoma posttraumatskog stresnog poremećaja efikasnost aktivnih lijekova tek nešto veća u odnosu na farmakološki neaktivne tvari. Kod Parkinsonove bolesti koju karakterizira jaki motorički tremor praćen usporenošću pokreta te abnormalnostima držanja tijela, objektivno stanje i simptomi mogu biti promijenjeni davanjem neaktivnih farmakoloških sredstava. Goetz i suradnici[5] navode kako je u šestomjesečnom tretmanu kod 16 % pacijenata koji nisu primali ciljane lijekove, već samo neaktivne tvari došlo i do 50 % poboljšanja u smanjenju simptoma patološkoga motoričkog ponašanja.

Ovih nekoliko primjera pokazuje da medicinska terapija koja to u teorijskom smislu nije može imati pozitivnog učinka. Taj se pozitivni učinak naziva *placebo-učinak*. Da je takav učinak relativno čest, i to kod različitih simptoma, poremećaja ponašanja ili patoloških stanja pokazuje mnogo istraživačkih nalaza. Placebo-učinak dokumentiran je u području psihoterapija, sportskih izvedbi, problema kod autoimunih bolesti, problema sa spavanjem, probavnih poteškoća i bolesti, tretmana svrbeža, alergijskih reakcija, migrena.[6] U zdravstvenom kontekstu, placebo-učinak može se istodobno razmatrati kao poželjan i nepoželjan. Ako postoje nespecifični učinci terapije koji se ne mogu pripisati teorijski zasnovanom tretmanu, onda je u medicinskom kontekstu to potencijalni problem koji se tiče nemogućnosti točne procjene koliko neki specifični tretman ima učinka. Toga su zdravstveni djelatnici postali svjesni vrlo rano u razvoju suvremene medicine te je placebo-učinak postao čimbenik koji je u terapijskom smislu bilo nužno kontrolirati. Placebo-kontrola postala je zlatni standard u farmakološkim istraživanjima gdje se želi ustanoviti čisti učinak nekog novog tretmana. U dvostruko slijepoj istraživačkoj paradigmi djelovanje lijeka/tretmana pokušava se usporediti s placebom, odnosno želi se utvrditi je li djelovanje lijeka/tretmana drugačije (i koliko) od učinka samog placeba.[7] Iako se u većini takvih istraživanja djelovanje placeba često pokazivalo značajnim u odnosu na kontrolnu situaciju bez ikakvog (i placebo) tretmana, takvi su se efekti razmatrali tek kao metodološka kontrola djelovanja nepoznatih čimbenika. Ti nespecifični učinci zanemarivani su u teorijskom smislu, odnosno nije postojao interes za njihovo bolje razumijevanje. Takav pogled na placebo-učinak danas se smatra tradicionalnim.

Moderni pogledi i shvaćanje što je placebo-učinak polaze od ideje da je to zapravo vrlo dobar primjer kako psihološki čimbenici mogu imati učinka na široki spektar subjektivnog doživljavanja, objektivnog motoričkog ponašanja, ali i fizioloških procesa koji su u temeljima tog ponašanja. U skladu s time, placebo-učinak u zdravstvenom je kontekstu nešto što je poželjno jer se ostvaruje dodatni pozitivni učinak osim realnog i teorijski utemeljenog tretmana. Placebo-učinak doživljava se kao izvrstan teorijski model proučavanja, a onda i razumijevanja složene interakcije „psihe i tijela". Za takvo razumijevanje placebo-učinka važno je prihvatiti stajalište da je riječ o stvarnom, a ne simboličnom učinku. Dakle, opažana poboljšanja ne bi bila tek posljedica pogrešnog opažanja bilo onoga koji provodi istraživanje bilo samog sudionika/pacijenta (npr. pacijenti su skloni reći da im je bolje, da ih manje boli, jer ih to pita liječnik koji se o njima brine i to „želi" čuti). To ne bi bili učinci koji se događaju zbog spontane remisije i koji bi se dogodili i bez ikakve terapije, realne ili pak teorijski neaktivne.

Takav okvir razumijevanja placebo-učinka dio je suvremenih promišljanja tog za većinu zdravstvenih djelatnika dijelom zagonetnog učinka, poznatog od pamtivijeka, ali još uvijek nedovoljno razjašnjenog. No potencijalno je vrlo poželjan i koristan. Ipak, stavovi prema placebo-učinku nisu univerzalno pozitivni i neupućeni su skloni placebo-učinak i njegovo postojanje marginalizirati i svesti u kategoriju šarlatanstva i nadriliječništva. U jednom takvom ozračju Shapiro i Shapiro[8]

provokativno pitaju sve one koji bi se s placebo-učinkom mogli susresti ili su se s njim susreli u svojem radu i životu je li se u znanstvenom i medicinskom kontekstu diže previše prašine ni oko čega, aludirajući na sivu zonu u kojoj kvaziterapeuti i različiti priučeni i samoproglašeni terapeuti dobivaju kredibilitet za svoj kvaziterapeutski rad. Takve dileme i stavovi, naravno, postoje, pa i kvazi terapeuti. Ali korpus znanja i spoznaja, kako onih kliničkih tako i laboratorijskih, već je toliki da se placebo-učinak mora razmatrati kao realan učinak koji je potrebno bolje razumjeti, a ovisno o kontekstu i etičkim normama, i primjenjivati.

Što inicira *placebo-učinak*?

Kako je rečeno, placebo-učinak opažen je kod velikog broja zdravstvenih simptoma. Ipak, najviše je istraživanja provedeno u području doživljaja boli. Iako je po svojoj definiciji doživljaj boli primarno psihološka dimenzija, tj. doživljaj (osjet), i o njegovim karakteristikama zna se primarno na temelju izjava osobe, postoji velik broj podataka koji pokazuju da se placebo-učinak, kako kod boli tako i kod većine spomenutih zdravstvenih tegoba, može opaziti na razini mjera koje su objektivne (motoričko ponašanje, razina aktivacije mozgovnih struktura). To ukazuje na postojanje nekih načelnih procesa i mehanizama koji se na jednoj općenitijoj razini mogu generalizirati na sve placebo-učinke, a ne samo one koji se primarno opažaju s pomoću subjektivnih procjena, kao što je to slučaj kod boli. Najveći dio ovog teksta bit će posvećen analgetičkom placebo-učinku, a onda će se mehanizmi i procesi kod boli moći bolje i lakše razumjeti i kod nekih drugih patoloških stanja i procesa.

Prvi korak u razumijevanju placebo-učinka jesu uvjeti koji do njega dovode. Prvo pitanje na tom putu svakako je ono o mogućim individualnim razlikama, odnosno postoje li osobe koje su sklonije placebo-učinku. Istraživanja pokazuju da placebo-učinak nije univerzalan fenomen, odnosno da se ne javlja uvijek. Procjene su da u prosjeku u nekom istraživanju (bilo kliničkom bilo eksperimentalnom) 30 do 40 % pacijenata/sudionika pokazuje placebo-učinak.[9] Gledajući malo šire, može se na temelju dosadašnjih spoznaja reći kako se postotak ljudi koji pozitivno reagiraju na placebo u nekom istraživanju kreće između 0 i 100 %.[10] To znači da pojavu placebo-učinka vrlo vjerojatno određuje veliki broj čimbenika koji se odnose kako na neke stabilne individualne karakteristike pojedinca tako i varijabilne čimbenike okoline ili pak promjenjiva iskustava koje osobe imaju, pa sve do ostalih situacijskih čimbenika kao što su fizička i socijalna okolina. Koban, Ruzic i Wager[11] naglašavaju da se osobe ne mogu podijeliti samo u dvije kategorije– one koji reagiraju na placebo i one koji ne reagiraju. Vjerojatnija je situacija da postoji kontinuirana razlika u veličini placebo-učinka koja se može opažati između ljudi, a koja može biti velika.

Ono oko čega je znatno više slaganja jest da su dva temeljna i uzajamno aditivna kognitivna preduvjeta pojave placebo-učinka. To su učenje i stvaranje specifičnih očekivanja od tretmana. Kada u situaciji jake glavobolje osoba uzme inaktivnu placebo-tabletu protiv glavobolje i glavobolja bude manja, onda se može zaključiti sljedeće: na temelju ranijeg iskustva, znanja, odnosno učenja o tome da je uzimanje tablete i prije dovodilo do ublažavanja boli, osoba je i u ovoj situaciji očekivala pozitivan učinak (placebo) tablete. Brojna su istraživanja pokazala da je znanje o učinkovitosti nekog tretmana na temelju prijašnjih iskustava, koja su pojačavana specifičnim očekivanjima pozitivnosti tretmana, temeljni čimbenik potencijalne pojave placebo-učinka.[12–20] To znanje, odnosno učenje može imati različite forme i varijacije, ali istraživanja jasno pokazuju da je za pojavu placebo-učinka važno uvjetovanje, tj. vremensko i prostorno povezivanje nekog neutralnog podražaja (placebo) i nekog aktivnog lijeka. Time se implicitno (ali i eksplicitno) uči veza prisutnosti neke tvari (tretmana) i ishoda u ponašanju ili doživljaju. U takvom procesu povezivanja neutralni podražaj (placebo-tvar ili postupak) postaje uvjetovani i može izazivati jednaku reakciju kao bezuvjetni podražaj (onaj koji je inače sam po sebi dovodio do reakcije). Rani dokazi o ulozi takvog povezivanja/učenja u placebo-učinku dolaze iz istraživanja na životinjama,[21] a kasnije su potvrđeni i kod ljudi.[22] Kondicioniranje štakora ciklosporinom A (imunosupresivni lijek) dovelo je do imunosne supresije u kojoj posreduje simpatički živčani sustav, iako lijeka nije ni bilo.[23] Kod ljudi je povezivanje imunosupresivnog lijeka s placebo-tvari dovelo do smanjenja broja limfocita, otpuštanja citokina i ekspresije mRNA kada je kasnije dan samo placebo-napitak s okusom.[22] Nadalje, nuspojave aktivnih tretmana također mogu biti kondicionirane s učincima tretmana. Benedetti i suradnici[24] svojim su ispitanicima davali jaki opijatni analgetik koji je tijekom faze kondicioniranja zamijenjen placebom. Ispitanici ne samo da su doživjeli glavni učinak opijata kad im je dan

placebo nego su doživjeli i respiratornu depresiju, čestu nuspojavu opijata. Iako je ovakav oblik učenja, odnosno povezivanja podražaja često samodostatan da bi se pojavio placebo-učinak, ono najčešće kod ljudi dovodi i do stvaranja manje i više jasnih očekivanja od tretmana, a to u konačnici može rezultirati placebo-učinkom. Brojna su istraživanja pokazala da je placebo-učinak veći kada se uz povezivanje podražaja naglašavaju i očekivanja od tretmana.[25–26]

Biološke osnove placebo-učinka

Istraživači i iskusni kliničari danas su sukladni u stajalištu da je placebo-učinak realan učinak, a ne tek posljedica loše provedenih istraživanja, spontanih remisija u simptomima ili pak udovoljavanja pacijenata/ispitanika svojim autoritetima.[27] Takvo stajalište ima za posljedicu potrebu za razumijevanjem svih procesa koji su u osnovi tog učinka. Poznavanje uvjeta koji dovode do placebo-učinka, odnosno psiholoških faktora poput učenja i očekivanja, sve do fizičkog i socijalnog konteksta u kojem se ostvaruje, samo je početak ili jedan dio tih procesa i mehanizama. Ako su učinci realni, imaju i svoju biološku osnovu. Poznavanje specifične fiziološke osnovice onda daje i drugačiju perspektivu promišljanja o placebo-učinku, ali i mogućnosti njegove primjene.

Bol

Da se stvarno nešto „iza brda valja", odnosno da je riječ o realnom učinku koji ima svoju fiziološku osnovu pokazali su u području boli gotovo prije pedesetak godina Levine, Gordon i Fields.[28] Bio je to prvi istraživački, iako indirektan, ipak vrlo uvjerljiv pokazatelj da placebo-učinak ima svoje biološke osnove. Primjenjujući tvar (nalokson) koja je antagonist učinku egzogenih opijata (poput morfija) uspjeli su anulirati placebo-učinak. Naime, pri operaciji umnjaka uz skupinu koja je primila realne lijekove za smanjenje boli bila je i skupina koja je primila placebo-tvar. Kod pacijenata koji su imali pozitivne placebo-učinke, davanjem naloksona taj je analgetički učinak izostao. To upućuje na zaključak da je u osnovi placebo-analgezije došlo do aktivacije endogenih opijata, odnosno tvari koje se luče u organizmu, a imaju sličan učinak kao i vanjski opijati (poput morfija). Izostanak pozitivnog placebo-učinka kada je u organizmu bio prisutan antagonist opijatima, kako autori zaključuju, potvrda je za hipotezu da je analgetički placebo-učinak potaknut aktivacijom endogenih opijata. To je bio kamen temeljac promišljanjima da se placebo-učinak mora i može ispitivati i na razini objektivnih pokazatelja, odnosno aktivacije struktura centralnoga živčanog sustava, te i takve mjere povezivati sa subjektivnim doživljajima. Napredak tehnologije, osobito tehnika PET i fMRI, omogućio je nove uvide u anatomiju placebo-učinka, a onda i osnovu pretpostavljenih fizioloških mehanizama.

Wager i Atlas[29] navode da takva istraživanja imaju uglavnom svoja tri glavna cilja. Jedan je osigurati direktne pokazatelje i mjere procesa u mozgu koji su povezani s modulacijom doživljaja boli za vrijeme placebo-tretmana. Drugi je cilj identificirati funkcionalne sustave koji su uključeni u placebo-tretman i koji onda mogu dati osnove za bolje razumijevanje mehanizmima u kojem se ostvaruje placebo-učinak. To je pak osnova za bolje razumijevanje kako placebo-učinak upotrijebiti za dobrobit ljudi. Treći je cilj identificirati faktore koji razlikuju osobe koje reagiraju na placebo od osoba koje ne reagiraju na placebo, odnosno uz opće individualne razlike identificirati i one mozgovne strukture koje predviđaju jačinu placebo-odgovora kod pojedinaca.

Istraživanja struktura središnjega živčanog sustava (SŽS), a onda i mogućih procesa u osnovi analgetičkog placebo-učinka, mogu se uvjetno podijeliti u nekoliko kategorija, primarno po tome koji su se procesi željeli zahvatiti, tj. koji bi bio izvor aktivacije, odnosno modulacije. Jedna od starijih tehnika opažanja neuralne aktivacije uslijed podraživanja (a to je i pojava boli) jest snimanje potencijala s glave. Ti se potencijali, jer su primarno potaknuti podraživanjem, nazivaju evocirani potencijali (EP) te predstavljaju aktivaciju neuralnih struktura koja se može povezivati primarno s jačinom podraživanja, a time i jačinom doživljaja boli. Ujedno su dobar pokazatelj promjena u modulaciji boli za koje se može smatrati da nastaju u relativno ranim fazama obrade, jer se elementi promjena u neuralnoj aktivaciji snimaju u prvih 200 do 400 milisekundi nakon podraživanja.[30–32] Dodatna je prednost evociranih potencijala u odnosu na fMRI i PET u tome što kod evociranih potencijala nisu uključeni procesi evaluacije i donošenja odluka o boli koja se doživljava, odnosno odražavaju relativno čiste promjene na razini procesiranja živčanih impulsa nastalih tek jačinom podraživanja.[33–36] Tako su Morton i suradnici[37] zabilježili manju amplitudu na dvije komponente (N2 i P2) evociranih potencijala u situaciji placebo-tretmana. Wager, Matre i Casey[33] te

Watson i sur.[32] dodatno pokazuju da je placebo-učinak povezan s promjenama u amplitudi komponente P2, a Colloca i sur.[30] specifičnije su provjeravali vezu promjena u evociranim potencijalima s čimbenicima koji su osnova za poticaj placebo-učinka – samo uvjetovanje ili samo očekivanje. Pokazalo se da oba načina induciranja placebo-učinka dovode do smanjenja amplitude u kompleksu N2-P2, međutim ne i na ranijoj komponenti N1.[30,38] Pri tome je smanjenje amplitude bilo veće kod situacije stvaranja očekivanja i uvjetovanjem, a ne samo uputom. Svi ovi nalazi upućuju na to da placebo-učinak koji je zabilježen i na subjektivnim procjenama ima svoje korelate u ranoj neurološkoj aktivaciji koja se može promatrati kroz komponente promjena u električnom potencijalu mozga. To su, može se s velikom sigurnošću reći, direktni pokazatelji da promjene u subjektivnom doživljaju boli uslijed placebo-tretmana imaju svoj neurobiološki korelat i da placebo-učinak nije samo fenomen na razini verbalnih izjava. Budući da su promjene u električnoj aktivaciji SŽS-a putem evociranih potencijala najčešće snimane s površine glave, teško je govoriti o anatomskim strukturama koje su izvor takvih promjena. Ipak, posredni indikatori pokazuju da najranije faze tih potencijala (N1) svoj izvor imaju u sekundarnom somatosenzoričkom području, dok se za komponente N2-P2 pretpostavlja da izvorište imaju u cingularnom girusu (CG).[39–41]

Stoga se u kontekstu boljeg razumijevanja što se i gdje u SŽS-u događa za vrijeme placebo-učinka primjenjuju PET i fMRI, tehnike snimanja aktivacije dijelova mozga. Takvih je istraživanja u zadnje vrijeme veliki broj, tako da postoji nekoliko metaanaliza[1] o tome koje su sve strukture SŽS-a uključenje u analgetički placebo-učinak.[42–43,11] Povezan je s promjenama u aktivaciji u različitim kortikalnim (primarno povećanje aktivacije u dACC, inzuli, striatumu i lateralnom prefrontalnom korteksu) i subkortikalnim strukturama (talamusu, amigdali). Nadalje, placebo-učinak doveo je do povećanja aktivnosti u područjima kao što su dorzolateralni i ventromedijalni prefrontalni korteks, rostralni anteriorni cingularni korteks, srednji mozak oko područja PAG (periakveduktalna siva tvar), lijeva anteriorna inzula i striatum. Promjene su vidljive čak i u primarnim somatosenzoričkim područjima u kojima se direktno ogleda percepcija boli.[44] Ono što treba istaknuti jesu i podaci koji govore o uključenosti prefrontalnog korteksa u neuralne procese koji se vremenski povezuju s pojavom placebo-učinka.[45–47,29]

Pitanje je kako promjene u aktivaciji navedenih struktura dovesti u jedan koherentni model koji bi opisivao što se točno događa za vrijeme ostvarivanja analgetičkog placebo-učinka. Općenito se smatra da se analgetički placebo-učinak vjerojatno događa zbog aktivacije različitih inhibicijskih sustava, koji su potaknuti psihološkim čimbenicima, odnosno da placebo-analgezija uključuje procese „odozgo prema dolje" (engl. *top-down)* putem silaznog sustava modulacije boli.[48–50] Treba jasno navesti da je još uvijek riječ o hipotezi koja nema posve nedvosmislenu potvrdu, ali da je količina informacija, i to onih koherentnih, tolika da je takva pretpostavka uvelike plauzibilna. Tzv. *silazni sustav modulacije boli* temeljio bi se na mreži neurona iz različitih anatomskih struktura koji učinak ostvaruju putem specifičnih neurokemijskih procesa. U navedenim procesima „odozgo prema dolje" putem silaznog sustava modulacije boli sudjelovale bi sve navedene strukture SŽS-a. Te su pak strukture povezane s kralježničnom moždinom, gdje se može modulirati ulaz živčanih impulsa iz receptora za bol. Uslijed kognitivnih čimbenika potaknutih učenjem i specifičnim očekivanjima (prefrontalni korteks) događa se aktivacija u ACC-u koji je povezan s moždanim deblom, gdje se mogu aktivirati specifični neuroni koji su povezani s aktivacijom sustava endogenih opijata, koji kada se luče ostvaraju djelomični ili potpuni analgetički učinak. Veći broj istraživanja gdje se pokazao placebo-učinak demonstrirao je da je potaknut lučenjem endogenih opijata, slično prvotnom i već spomenutom istraživanju Levina i suradnika.[28] Primjerice, Petrovic i sur.[51] bilježili su aktivnost određenih mozgovnih struktura za vrijeme bolnog podraživanja uspoređujući te aktivnosti kod tri situacije: a) samo bolnog podraživanja, b) bolnog podraživanja u kombinaciji s realnim lijekom koji je po svojoj prirodi bio opijat i c) bolnog podraživanja u kombinaciji s placebo-tvari (za koju je rečeno da je opijat). I u slučaju realnog opijatnog lijeka i u slučaju placeba opažena je sukladna aktivnost mozgovnih struktura (rostralnom anteriornom cingularnom korteksu (rACC) i području PAG), a koje nije bilo u toj mjeri i na tim mjestima kada nema dodane tvari izvana. S obzirom na to da su aktivne strukture u slučaju davanja lijekova i placeba bile slične i na razini ponsa (PAG), pretpostavka je da su ta područja (tj. njihova aktivacija) odgovorna za lučenje endogenih opijata. Relativno je veliki broj kasnijih istraživanja ukazao na to da je analgetički placebo-učinak bio djelomično ili potpuno anuliran davanjem naloksona,[52–59,24] što dodatno potvr-

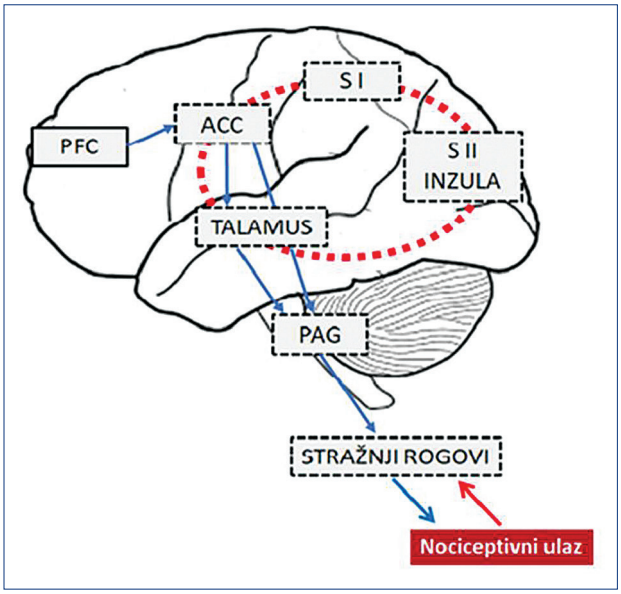
1 Metaanaliza je metodološko-statistički postupak u kojem se analiziraju rezultati većeg broja istraživanja koja su imala isti istraživački cilj. Uključena istraživanja u metaanalizu obično su ona koja zadovoljavaju stroge metodološke kriterije, stoga takve analize daju dobar presjek opće razine spoznaje o nekom fenomenu.

đuje da je jedan od mogućih mehanizama analgetičkog placebo-učinka doista aktivacija sustava endogenih opijata. Ipak, da analgetički placebo-učinak nije univerzalno posljedica aktivacije opijatnog sustava pokazuje korpus istraživanja gdje nije bio anuliran vanjskim antagonistom opijata. U nekoliko istraživanja placebo-učinak načelno je bio anuliran kada je dana tvar bila antagonist aktivacije kanabinoidnih receptora.[56,60] Primjerice, farmakološko povezivanje nesteroidnog protuupalnog lijeka ketorolaka s placebom, dovelo je do toga da placebo dovede do jednakih promjena do kojih bi doveo ketorolak.[53] Kada se ketorolak primjenjivao dva dana zaredom, a treći je dan zamijenjen placebom, nalokson nije utjecao na blokiranje placebo-reakcije. Ako su pacijenti/ispitanici imali ranijih iskustava s drugim analgeticima kao što su nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID), placebo-analgezija temelji se većinom na kanabinoidnim putovima živčanog sustava.[61] S druge strane, ako su ispitanici ranije uzimali opijate, placebo-analgezija temeljena je većinom na aktivaciji endogenih opijata.[62–63] Sve ovo ukazuje na to da mehanizmi učenja/povezivanja na neurofiziološkoj razini imaju važnu ulogu u razvoju placebo-odgovora,[44] koja nije univerzalno jedinstvena.

Ipak, ono što je u ovom kontekstu relevantno jest činjenica da su određeni fiziološki procesi u relativno poznatim strukturama SŽS-a jasno povezani s pojavom placebo-učinka kod boli. U tom teorijskom promišljanju još jedan kamenčić u razumijevanju mozaika pretpostavljenih procesa daju dva istraživanja koja su provjeravala hipotezu o silaznom inhibicijskom sustavu kontrole boli.[64–65] Bilježena je količina aktivacije na razini kralježnične moždine. Placebo-učinak bio je povezan sa smanjenjem neuralne aktivnosti na razini ulaza živčanih vlakana u kralježničnu moždinu (dorzalni rogovi). To implicira da se pretpostavljeni sustav modulacije nociceptivnog ulaza može događati već i na toj razini. Iako veći broj istraživanja pokazuje da su u placebo-učinak uključene brojne moždane strukture i viši procesi, ovi nalazi upućuju na to da u placebo-učinku posreduju i procesi na razini kralježnične moždine, odnosno do promjena dolazi i na razini spinalne nocicepcije te se modulacija impulsa iz receptora za bol možda događa već i na toj razini.

U svim spomenutim istraživanjima redovito je za vrijeme ostvarenog placebo-učinka opažena i aktivacija prefrontalnog korteksa. Njegova je aktivacija obično povezana s višim kognitivnim procesima, koji se u ovom kontekstu mogu jasno povezati s prospektivnim ponašanjem, odnosno gledanjem u neposrednu budućnost i formiranjem očekivanja. Kolika je važnost prefrontalnog režnja u placebo-učinku pokazuju istraživanja s pacijentima oboljelima od Alzheimerove bolesti. Pokazalo se da se povećanjem oštećenja u prefrontalnom režnju smanjuje učinkovitost placebo-tretmana,[66–67] što implicira da je vjerojatno uslijed poremećaja aktivacije u prefrontalnom režnju smanjena komunikacija između prefrontalnog režnja i ostatka mozga pa se mehanizmi očekivanja i placebo-učinka teže aktiviraju.

Dosadašnja razina spoznaje temeljena na prikupljenim istraživačkim podacima te teorijska promišljanja struktura i procesa placebo-učinka kod doživljaja boli ogleda se na shematskom prikazu na slici 1.



Slika 1. **Hipotetski model ostvarivanja analgetičkog placebo-učinka. Oslikava pretpostavku *silaznog sustava modulacije boli*. Kognitivni psihološki procesi, poput očekivanja, koji mogu biti inducirani uputama, prijašnjim iskustvima, procesima uvjetovanja te socijalnog učenja o očekivanim ishodima (uloga prefrontalnog režnja) u interakciji su sa strukturama koje inače sudjeluju u procesiranju živčanih impulsa iz receptora za bol (ACC, S1, inzula, S2, talamus, PAG). Pretpostavka je da njihova aktivacija u konačnici rezultira otpuštanjem različitih kemijskih tvari, od prirodnih endogenih opijata, ali i drugih ne opijatnih endogenih tvari (npr. kanabinoidnih tvari). Posljedica je toga modulacija bolnog doživljaja, koja se događa zbog inhibicije nociceptivne aktivacije, bilo na razini kralježnične moždine bilo u mozgu (prilagođeno prema Colloca i sur. 2013).[68]**

Je li mehanizam inhibicije primarno na razini leđne moždine ili u mozgu pitanje je na koje za sada nema jasnog odgovora. Buduća istraživanja tek moraju jasnije testirati takve hipoteze te pojasniti jesu li ovi opisani ili pak neki drugi mehanizmi na djelu. Iako pojedina istraživanja ukazuju na specifične promjene koje se događaju već u ranoj fazi nocicepcije (razina leđne moždine) vrlo je vjerojatno da je placebo-učinak mnogo složeniji te da odnosi inhibicije/facilitacije neuralne aktivacije uslijed placebo-tretmana imaju svoje izvorište i u mozgu, ali i na razini kralježnične moždine. Interakcija između prefrontalnog korteksa, prednjeg mozga i periakveduktalne sive tvari s rostroventralnim područjima kralježnične moždine osnova je različitih vrsta analgezije, uključujući i placebo-učinak. Ovi neuralni krugovi također su sastavni dio afektivnih i motivacijskih stanja.[29] Isto tako, neurokemijski sustavi uključeni u placebo-analgeziju – opijatni, dopaminski, serotoninski, kolecistokininski i oksitocinski sustavi – osim boli, imaju i ulogu u motivacijskom ponašanju.[69] Relativno je prihvatljivo stajalište da je doživljavanje boli rezultat kako procesa „odozdo prema gore" tako i procesa „odozgo prema dolje", a da psihološki faktori, primarno temeljeni na očekivanjima, znatno pridonose i imaju veliku ulogu u inhibicijskim procesima „odozgo prema dolje" koji za posljedicu imaju kontrolu boli.[44]

Placebo-učinak izvan područja doživljaja boli

Placebo-učinak kod doživljaja boli najviše je istraživan i najbolje dokumentiran te je razina razumijevanja što se točno događa relativno najbolja. Ipak, fenomen placebo-učinka opažen je kod većeg broja drugih zdravstvenih problema i patoloških stanja te su i oni postali predmet istraživačkog interesa. Placebo-učinak opažen je u funkcioniranju imunosnog sustava,[70] kod psihičkih poremećaja,[71–72] kod Parkinsonove bolesti,[73–74] hipertenzija,[75] sindroma iritabilnog crijeva,[76] ali i u drugim stanjima.[77,6] Ako osoba očekuje inhibicijsko djelovanje placebo-tretmana, primjerice na srčani ritam, doći će do usporavanja rada srca. S druge strane, ako se očekuje stimulacijsko djelovanje, placebo može dovesti do suprotnog efekta, povećanja broja otkucaja srca.[78] Placebo primijenjen u tretmanu depresije umjesto antidepresiva fluoksetina doveo je do iste moždane aktivnosti do koje inače dovodi sami lijek.[79] Dobar je primjer razumijevanja bioloških procesa uslijed placebo-tretmana Parkinsonova bolest. Javlja se zbog progresivnog propadanja dopaminergičkih neurona u dorzalnom striatumu (kaudatusu i putamenu). To ima za posljedicu neurološke poremećaje povezane s problemima pokreta. Veći broj istraživanja pokazao je da placebo-tretman ima učinak na simptome te bolesti.[80] Nadalje, pri tretmanu Parkinsonove bolesti često se rade i kirurške operacije, gdje se u strijarni dio mozga implantiraju aktivne tvari (L-dopa) koje dovode do povećane koncentracije dopamina te u konačnici do poboljšanja simptoma. Klinička su istraživanja pokazala da takve operacije imaju pozitivan učinak i 12 mjeseci nakon operacije, ali ništa veće nego lažne operacije koje uključuju samo malo bušenje lubanje, ali bez daljnjih zahvata i iniciranja teorijski aktivnih tvari u mozak.[81] To ukazuje na to da su objektivne promjene u motorici moguća posljedica tzv. teorijski neaktivnog tretmana, odnosno samo očekivanja da će se stanje poboljšati. U istraživanjima gdje se manipuliralo pozitivnim očekivanjima kod Parkinsonove bolesti došlo je do aktivacije endogenoga dopaminskog sustava u striatumu oboljelih,[82] što je bilo dokumentirano smanjenjem aktivacije motoričkih neurona u suptalamičkim jezgrama koje iniciraju i motoričke pokrete.[73] Posebno je ilustrativno u tom smislu istraživanje koje su proveli de la Fluente-Fernandez i sur. 2001.godine.[74] Opazili su da je nakon davanja placeba za koji su pacijenti vjerovali da je lijek za smirivanje simptoma bolesti došlo do lučenja dopamina u striatum, što je bilo povezano s promjenom od 200 % ili više dopamina u izvanstaničnoj tekućini, a to je bilo usporedivo s količinama koje se pojavljuju kod primjene realnog lijeka. Otpuštanje dopamina u motorički striatum bilo je veće kod pacijenata koji su pokazali veći klinički oporavak. Svi su sudionici istraživanja pokazali tu reakciju dopaminom, no samo je kod polovice uočena i promjena u motoričkim simptomima. Ta polovica koja ja imala promjena u simptomima imala je veće lučenje dopamina, što sugerira da postoji veza količine dopamina i veličine učinka na razini simptoma. Ovakvi pozitivni nalazi da su motorički simptomi pod utjecajem placebo-učinka dali su povod za što bolje razumijevanje psiholoških uvjeta u tom poboljšanju, koja su očito iskoristiva u kliničkoj praksi. De la Fluente-Fernandez i Stoessl[83] krenuli su od ideje da do lučenja dopamina u ventralnom striatumu dolazi zbog očekivanja nagrade (očekivanja kliničkog poboljšanja). Na temelju takvih pretpostavki formiran je model neurobioloških osnova placebo-učinka kod Parkinsonove bolesti koji se temelji na sustavu nagrađivanja.[84–85] Naime, kada pozitivne verbalne sugestije kreiraju vjerojatnost pojavljivanja nagrade, što se u placebo-situacijama odnosi prvenstveno na terapeutsko poboljšanje ili dobrobit koju će osoba doživjeti nakon tretmana, posebni kortikalni neuroni aktiviraju se uslijed vjerojatnosti dobivanja nagra-

de. Ti dijelovi mozga šalju direktne ekscitacijske signale u dopaminergička vlakna.[83,86] Kombinacija ovih signala koji pristižu do dopaminskih neurona putem direktnih i indirektnih veza pridonosi vjerojatnosti toničke aktivacije.[83] Nadalje, poznato je da neuroni u prefrontalnom korteksu i striatumu pokazuju toničku aktivaciju tijekom očekivanja nagrade.[87] Dokaze o uključenosti mehanizama nagrađivanja u placebo-učinak daju i eksperimentalna istraživanja na zdravim sudionicima gdje su primijenjene metode slikovnog prikaza mozga.[88] Opaženo je da je osjetljivost na placebo povezana s aktivacijom dopamina u *nucleusu accumbensu*. Pokazalo se da postoji povezanost između placebo-učinka i reakcija na nagrađivanje. Što su neurološke promjene prilikom nagrađivanja bile veće to su bile veće i prilikom odgovora na placebo. Ovakvi nalazi mogu objasniti individualne razlike u pojavi ili veličini placebo-učinka, odnosno naglašavaju zašto su neke osobe podložne placebo-učinku, a druge ne. Pojedinci kod kojih je dopaminergični sustav nagrađivanja aktivniji vjerojatno su skloniji reakcijama na placebo. Ova generalizacija uloge dopamina u placebo-učinku ne bi se ticala samo Parkinsonove bolesti, već bi bila imanentna za cijeli spektar fenomenologije placebo-učinka.

Veliki korpus istraživanja placebo-učinka postoji i kod psihičkih poremećaja i patologije. Primjerice, Koponen i Lepola[89] ilustrativno su pokazali kako je postotak poboljšanja uslijed placebo-tretmana kod različitih psihičkih poremećaja u rasponu od 6 do 70 %. Najmanji učinci opaženi su kod težih psihičkih patoloških stanja (bipolarna depresija te shizofrenija), a najveći pak kod depresije i paničnih reakcija. Interes za placebo-učinak kod psihičkih poremećaja relativno je star, a samim time i potraga za osnovama placebo-učinka u tom kontekstu. Kirsch i Sapirstein[90] objavili su metaanalizu 19 kliničkih i dvostruko slijepih istraživanja tretmana depresije. Došli su do zaključka da se 75 % poboljšanja u terapijskom postupku depresije može pripisati učinku koji nije povezan s lijekovima, što implicira da je specifični farmakološki učinak lijekova bio oko 25 %. U dodatnoj analizi, kako bi procijenili koliki je učinak tek placebo-tretmana, došli su do ishoda da su spontane remisije (engl. *natural history*) odgovorne za otprilike četvrtinu poboljšanja, što u konačnici daje procjenu od nešto više od 50 % poboljšanja u simptomima samo zbog placebo-tretmana. Riječ je o znatnom placebo-učinku te je pitanje koja je moguća biološka osnovica placebo-učinka kod depresije.

Primjer jednog takvog istraživanja jest ono koje su proveli Mayberg i suradnici,[79] gdje se primjenjivao lijek koji inače povećava serotoninsku transmisiju (fluoksetin) te posljedično smanjuje simptome depresije. No pacijentima je davan i placebo-tretman, a bilježeno je nekoliko parametara u tri vremenske točke (prije tretmana, tjedan nakon završenog tretmana te šest tjedana nakon tretmana). Istodobno su snimali aktivaciju mozgovnih struktura tehnikom PET u tri navedene vremenske točke. Pronađene su sukladnosti u promjenama neurološke aktivacije u pojedinim anatomskim strukturama mozga, koje su bile povezane s kliničkim stanjem, tj. poboljšanjem u odnosu na početno stanje prije tretmana. Poboljšano kliničko stanje bilo je praćeno promjenama kroz povećanje aktivacije u prefrontalnom, parijetalnom i posteriornom cingularnom korteksu – kako u slučaju davanja realnog lijeka tako i u slučaju placebo-tretmana, iako je lijek imao većeg učinka na te promjene nego placebo. Autori zaključuju da je placebo-učinak vjerojatno potaknut promjenama u uobičajenom sklopu neurološke aktivnosti koja je povezana s antidepresivima. Taj antidepresivni učinak ne bi bio posljedica nekih nekontroliranih, nespecifičnih psiholoških učinaka, već upravo placebo-tretmana, jer su zabilježene promjene u mozgu povezane s placebo-tretmanom bile slične onima koje su opažene za vrijeme aktivne terapije. Dodatno je opaženo da su te objektivne mozgovne promjene primijećene tjedan dana prije psiholoških, tj. subjektivnih kliničkih promjena. To implicira da ti biološki pokazatelji nisu povezani s kliničkim odgovorom tog trenutka, već s generalnim očekivanjima poboljšanja uslijed (placebo) terapije.

Slični nalazi placebo-učinka mogu se vidjeti i kod tretmana anksioznosti.[91–92] Petrovic i sur.[93] proveli su eksperimentalno istraživanje na zdravim sudionicima kod kojih su izazivali anksioznost prikazujući im slike uznemirujućih i prijetećih prizora. Postupkom uvjetovanja kod sudionika su stvarali osnovu pojave placebo-učinka. U prvoj seansi prvog dana anksioznost je izazivana neugodnim slikama. U drugoj seansi prije prikazivanja neugodnih slika dan im je realni anksiolitik, što je sudionicima i rečeno. U toj situaciji anksioznost je splasnula. U sljedećoj seansi sudionicima je dan antagonist anksiolitiku (a rečeno im je da je to tvar upravo takvog djelovanja) i procjene anksioznih reakcija ponovno su porasle. Tako su u prvom danu stvorili uvjete da sljedećeg dana ispituju neurobiološke osnove promjena u anksioznosti manipuliranjem placebo-tretmanom jer su prvog dana sudionici povezali (naučili) djelovanje pojedinih tvari. Drugog dana primijenjena je placebo manipulacija te se simultano snimala mozgovna aktivnost. Ispitanicima je rečeno da će za vrijeme promatranja slika

dobiti isto umirujuće sredstvo kao i dan ranije, a nakon toga za vrijeme druge prezentacije slika isto sredstvo koje dan ranije blokiralo potencijalno umirujuće sredstvo. U oba slučaja dobili su zapravo placebo fiziološku otopinu. Rezultati su pokazali da je postojala sukladnost promjena u aktivaciji određenih mozgovnih područja i subjektivnih procjena razine anksioznosti koje su bile posljedica placebo tretmana. Opažene su promjene u aktivaciji ekstrastriarnog vidnog korteksa što je vjerojatno u osnovi procesiranja podražajnih slika. Ipak, glavni nalaz su opažene promjene u orbitofrontalnom korteksu i rostralnom ACC-u. Nadalje, sudionici koji su reagirali s jačim placebom imali su i veće smanjene aktivnosti u amigdali. Dakle, i ekstrastrijarni korteks i amigdala, čija aktivnost reprezentira veći dio emocionalne mreže, bili su modulirani placebo tretmanom. Ono što se generalno može iščitati iz ovih rezultata jest da anksiozni poremećaji, koji su povezani s procesiranjem emocija, mogu biti modulirani placebo-učinkom, slično kako to vrijedi za bol. Na fiziološkoj razini rezultati sugeriraju da postoji osnova za različito procesiranje neugodnih emocionalnih podražaja, a te promjene (smanjenje aktivnosti) koreliraju s bihevioralnim placebo-odgovorom. To je osnova za promišljanje da bi se placebo-učinak mogao sagledati kao generalni proces modulacije koji je induciran ispitanikovim očekivanjima, a koji onda ima svoju specifičnu fiziološku modulaciju ovisno o ciljanom ponašanju ili ciljanim promjenama u fiziologiji povezanima s tim ponašanjem.

Prikazani korpus istraživačkih i kliničkih podataka ostavlja tek malo sumnje u to je li placebo-učinak realan ili je to metodološki artefakt, simbolični učinak tretmana, proizvod regresije prema prosjeku ili spontanog oporavka, kao što se ponekad mislilo. Zion i Crum[94] naglašavaju da je riječ o realnom, a često i jakom učinku te da u njegovu razumijevanju ne bi trebalo razmišljati kao o misteriju – osim u znanstvenom smislu koji se može i mora spoznavati. Predlažu model prema kojem je placebo-učinak: a) integralna komponenta cjelokupnog učinka u medicini (djelovanje lijeka/tretmana + djelovanje placeba), b) realan učinak koji ima svoju neurobiološku osnovu koja je potaknuta specifičnim psihološkim procesima pod utjecajem kognitivnih, socijalnih i okolinskih faktora (slika 2) i c) varijabla koja može biti upotrijebljena na individualiziranoj razini kako bi se maksimizirali pozitivni učinci u zdravstvenom kontekstu i medicinskoj praksi, bez uporabe inertne placebo-tablete ili lažnog tretmana, već naglašavanjem pozitivnih ishoda poduzete terapije.

Takvo je stajalište sve češće kod upućenih istraživača i razumnih kliničara. Spomenuti podaci jasno pokazuju da nije moguće jednostavno odvojiti učinak teorijski zasnovanog i iskustveno potvrđenog realnog tretmana i onih učinaka koji nisu nastali zbog njega, a koji se danas pripisuju placebo-učinku. Da je očekivanje pozitivnih ishoda terapije ključ pojave placebo-učinka pokazuju i brojna eksperimentalna istraživanja koja su pokazala

Slika 2. **Faktori uključeni u placebo-učinak: socijalni i kontekstualni faktori informiraju psihološke procese, koji za posljedicu imaju aktivaciju bioloških, mjerljivih mehanizama (prilagođeno prema Zion i Crum 2018)[94]**

kako je samo manipulacija očekivanjima bez ikakvog tretmana učinkovita, primjerice, u smanjenju boli.[95–98] Posebno je pak zanimljiva i ilustrativna činjenica proizašla iz paradigme prikrivenog davanja lijekova za ublažavanje boli.[99–101,73]. U otvorenom načinu davanja lijekova tehničar (eksperimentator) daje lijek da to i pacijent vidi, dok kod prikrivenog pacijent/sudionik nije svjestan dobivanja lijekova. Tako se može razumjeti učinkovitost standardne medicinske prakse (otvoreno) u kojoj su uključena očekivanja učinka, dok prikrivena primjena otklanja učinak takvih psiholoških stanja. Takva istraživanja pokazala su tri temeljna ishoda: a) otvoreno je davanje terapije učinkovitije, odnosno potrebna je manja količina lijekova za isti učinak, b) učinak lijeka pojavljuje se ranije, tj. terapija djeluje brže; c) varijabilnost je učinka lijekova veća (razlike su među pacijentima u potrošnji lijekova i u učinkovitosti lijekova manje). Sve to zajedno znači da očekivanje ima učinak i na djelovanje realnih lijekova, odnosno da je to faktor koji se vjerojatno uvijek pojavljuje u nekom tretmanu – bilo realnom bilo placebo-tretmanu. To potvrđuju istraživanja koja su pokazala da uz naglašena očekivanja realni tretman može imati veći učinak, kako u procjenama simptoma tako i u neurološkoj aktivaciji vremenski povezanoj sa subjektivnim olakšanjem.[102-103,20]

Poznavanje manje ili više specifičnih fizioloških procesa uključenih u ostvarenje placebo-učinka ponajprije je temelj za prihvaćanje placebo-učinka kao nečeg realnog, a ne imaginarnog i kvaziznanstvenog. Postoje čvrsti dokazi da se iza tog učinka kriju realni procesi koji su primarno potaknuti kognitivnim procesima učenja i očekivanja. Očekivanje osobe može biti potaknuto velikim brojem mogućih varijabli koje su ponekad vrlo individualne i ovisne o raznorodnom kontekstu. To vjerojatno objašnjava relativno veliku varijabilnost u pojavi placebo-učinka. Ista osoba može imati placebo-učinak kod jedne terapije, ali ne i kod druge. Učinak će ponekad biti veći, ponekad manji, a često ga niti neće biti. U novije vrijeme pokušava se pojava ili pak jačina placebo-učinka povezati s nekim relativno stabilnim karakteristikama pojedinca, poput ličnosti. Iako ima naznaka da bi to mogli biti optimizam,[104–105] želja za oporavkom, samoefikasnot, otpornost na stresne događaje,[106] sugestibilnost,[18,107] još uvijek nema dovoljno potvrda da neke individualne razlike mogu koliko-toliko pouzdano predviđati pojavu ili jačinu placebo-učinka. Redovito je na djelu interakcija nekih stabilnih karakteristika osobe i konteksta terapije, poput odnosa s liječnikom.[108] Čak je bilo pokušaja da se pronađu genske osnove placebo-učinka. Iako su Hall i sur.[109] pronašli da je više različitih gena uključeno u putove neurotransmitera kod placebo-reakcija, koji su čak dobili i svoje ime (takozvani *placebom*),[110] ne može se pouzdano reći da je placebo-učinak u većoj mjeri određen genski. Ta istraživanja nisu imale takozvanu skupinu spontanog oporavka (engl. *natural history*), odnosno skupinu kod koje nije primijenjen nikakav tretman ni placebo.[111] *Placebom* se vjerojatno sastoji od više različitih učinaka te vjerojatno postoji gensko preklapanje između placebo-učinka, učinka patologije bolesti i učinka realnog tretmana, odnosno geni uključeni u placebo-učinak možda imaju učinak na metabolizam lijekova i patogena bolesti.

Placebo-učinak i njegovo pojavljivanje još uvijek na prvom mjestu treba pokušati razumjeti kroz prizmu subjektivnog iskustva osobe, njezine slike o svijetu, vjerovanjima o uzrocima i posljedicama između događaja. Takav jedan generalni spoznajni okvir (engl. *mindset*)[112] onda pomaže u razumijevanju generalnog ponašanja u kontekstu pacijenata koji imaju zdravstvenih problema i u razumijevanju prirode njihove bolesti i tretmana. Iako su očekivanja i *mindset* usko povezani, ne može se reći da je riječ o istom konstruktu.[94] Očekivanja su specifična vjerovanja o budućim događajima, dok je *mindset* mnogo općenitiji psihološki konstrukt koji usmjerava pojedince na različit broj očekivanja koja su u skladu s općenitim iskustvom i pogledom na svijet. Primjerice, sklop mišljenja „oboljeti od tumora je katastrofa" može biti povezan s različitim očekivanjima poput „tretman će biti bolan i neću moći raditi stvari koje volim" ili „neću se moći nositi s tim", koje posljedično mogu djelovati na vjerovanja o tome hoće li tretman biti uspješan ili ne. Kako bi se razumio odnos bolesti i tretmana, vrlo je važno razumjeti specifičan sklop razmišljanja, očekivanja, predviđanja, postojanja emocija nekog pojedinca. Složeni psihološki procesi utječu na pažnju i motivacijske procese pacijenta te na subjektivne i objektivne mjere zdravlja i dobrobiti.[113]

Treba imati na umu da stečeni stavovi, znanja i očekivanja nisu nepromjenjivi. Primjerice, kada se pojedincima koji rade na visokostresnim financijskim pozicijama daju informacije o pozitivnim aspektima stresa, odnosno da stres povećava imunološku funkciju i jača kognitivnu izvedbu, mogu usvojiti *mindset* da „stres poboljšava izvedbu".[112] Isto tako, kad bi se pacijentima pomagalo da razviju način razmišljanja da je bolest pobjediva (suprotno od katastrofiranja), to može utjecati na pacijentova očekivanja o tijeku bolesti, prirodi i pojavnosti simptoma te konačno o efikasnosti tretmana.[94] Zdravstveni djelatnici mogu modulirati kako specifična očekivanja o efikasnosti lijeka tako šire psihološko sta-

nje pacijenta. Pacijent koji doživljava bol može imati, primjerice, specifična očekivanja da će tretman odagnati bol. Ovo specifično očekivanje redovito je dio šireg pogleda da je bolest izlječiva. Jer ako nema tako šireg pogleda, pojedinac će teže očekivati i specifične učinke. Uspjeh u stvaranju specifičnih očekivanja može dovesti do aktivacije različitih moždanih područja povezanih s boli, anksioznošću i nagrađivanjem.[114–115,102] Također to može imati učinka i na funkcioniranje perifernoga živčanog sustava, s njime povezane organe, kao i aktivaciju imunosnog i endokrinog sustava.[116,59] Dok su specifična očekivanja više povezana s eksperimentalnim istraživanjima, *mindset* ima veću ulogu u kliničkom kontekstu, gdje su specifična očekivanja pacijenta redovito uronjena u širi kontekst i ne postoje izolirano, već su dio cjelokupne percepcije, odnosno uvjerenja o mogućnosti oporavka. Pacijent koji ima sustav razmišljanja da je njegovo tijelo spremno nositi se i pobijediti bol skloniji je primjećivati znakove u tijelu koje ukazuju na to da se tijelo dobro nosi s bolešću.[117]

Na tom tragu općeg pogleda što sve pridonosi poboljšanju u zdravstvenom kontekstu, a aludirajući na sveprisutni placebo-učinak, još prije 30-ak godina Shapiro i Shapiro[8] promišljaju da su „…pozitivni placebo-učinci naslijeđene adaptivne karakteristike, udijeljena evolucijska prednost u smanjenju malodušnosti, depresije i beznadnosti, koja omogućava ljudima s osobinama placeba veću vjerojatnost preživljavanja" (str. 31). Za sada se ne može reći što je točno i specifično izvor takvih adaptivnih karakteristika, odnosno koliko tome pridonosi specifično iskustvo i učenje, trenutačni kontekst ili ličnost, a koliko nasljeđe. Ipak, rezultati prikazanih istraživanja sugeriraju da su takve adaptivne (placebo) reakcije moguće i biološki utemeljene. Neki autori na temelju takvih promišljanja sugeriraju praktičarima nešto što bi se moglo nazvati „osobnom medicinom", tj. da bi trebalo pokušati kada je god to moguće prilagoditi terapiju pojedincu, što bi značilo poznavati kontekst terapije u kojem je optimalna za pojedinca.[102]

Zaključak

Zaključno, izgledno je da ne postoji samo jedan specifičan placebo-učinak, već više različitih mehanizama koji su uključeni u različitim bolestima, sustavima i terapijskim intervencijama. Različiti su procesi u mozgu koji se događaju ovisno o specifičnim uvjetima. Ponekad je placebo-učinak moduliran anksioznošću, ponekad mehanizmima nagrađivanja, različitim načinima učenja ili pak nekim individualnim razlikama. Primjerice, kod boli nekoliko je kortikalnih područja koja su aktivirana prilikom primjene placeba, poput anteriornoga cingularnog korteksa i dorzolateralnoga prefrontalnog korteksa. Ova se aktivacija zatim širi na cijeli silazni modularni sustav, uključujući hipotalamus, periakveduktalnu sivu tvar i rostroventromedijalnu kralježničnu moždinu, i stiže do kralježnične moždine u kojoj se vjerojatno događa inhibicija neurona u dorzalnim rogovima. Neurofarmakološka istraživanja pokazala su da je ovaj sustav najčešće opijatni, s obzirom na to da antagonisti opijata blokiraju placebo-analgeziju te je *in vivo* snimanje receptora pokazalo aktivaciju opijatnih receptora prilikom placebo-analgezije.[58,63] Dopaminski sustav nagrađivanja, u kojem se dopaminergički neuroni u ventralnom tegmentalnom području projiciraju u *nucleus accumbens*, također je uključen[88,118] u placebo-učinak, kako kod boli tako i kod, primjerice, Parkinsonove bolesti. To pokazuje određene fiziološke specifičnosti placebo-učinka povezane s pojedinom kategorijom ponašanja, ali vjerojatno i postojanje nekog općeg načela modulacije procesa u organizmu tek djelovanjem onoga što se danas primarno naziva psihološkim čimbenicima.

Valja ipak napomenuti da ima stajališta istraživača i kliničara da je zapravo placebo-učinak nešto što nema svoju realnu osnovu, odnosno da nije riječ o istinskom poboljšanju.[119] Te su kritike posebno istaknute upravo u području doživljaja boli, jer se najčešće promjene u tom doživljaju mjere subjektivnim procjenama, koje su podložne svjesnoj kontroli i mogu ukazivati na promjene i učinke kojih zapravo nema. Pacijenti su skloni reći da ih manje boli jer im se tako čini, iako u to nisu posve sigurni i jer ih to pitaju osobe koje se o njima brinu te im pacijenti svojim izjavama o poboljšanju daju kredibilitet i daljnju motivaciju za njihovu brigu o njima. Slično se može tvrditi i za istraživački kontekst gdje često sudionici istraživanja, naslućujući što se istražuje, imaju sklonosti reagirati onako kako „bi trebali". Iako takvih situacija zasigurno ima, ipak ne mogu biti dovoljan dokaz da placebo-učinak nije realan. Takvim su stavovima suprotstavljena ovdje prikazana istraživanja placebo-učinka i izvan područja boli, gdje su kriterijske mjere poboljšanja objektivnog tipa, a ne tek subjektivne procjene jačine simptoma. Istraživanja u različitim područjima, farmakološka, bihevioralna, fiziološka i istraživanja sa slikovnim prikazima mozga, pokušavaju

iz različitih perspektiva dokučiti koji su to mehanizmi u osnovi placebo-učinka. Pokazala su da placebo-učinak uključuje različite neurobiološke i fiziološke mehanizme, uključujući endogene opijate, endokanabinoide, oksitocin, vazopresin i dopaminski sustav.[120] Buduća istraživanja sigurno će se dodatno približiti spoznavanju tih mehanizama. Ta će znanja biti dobra osnova promišljanju o placebo-učinku kao terapijskom tretmanu koji je potencijalno uvijek prisutan i koji treba razumno primjenjivati. U tom kontekstu vrlo je znakovita izjava iz davne 1799. godine, kada je britanski liječnik John Haygarth izvodeći placebo-tretman drvenim štapićima, a ne metalnima (tzv. *Perkins Tractors*), uočio pozitivan učinak „neaktivne terapije drvenim štapićima". Iako su iz današnje perspektive i drveni i metalni štapići zapravo placebo-tretman, u ono doba pozitivan i neočekivan ishod placebo-tretmana štapićima potaknuo je dotičnog liječnika na promišljanje o tome kako je neaktivna terapija imala znatan učinak pa je zapisao: „Liječnici iz ovoga mogu naučiti važnu lekciju, kako čudnovata može biti strast i želja uma prema stanjima tijela i poremećajima koji se u njemu događaju."[121]

Ljudi su kroz svoju povijest suočavanja sa zdravstvenim problemima te pokušajima njihova tretmana postali svjesni da je sam organizam taj koji u konačnici ima važnu, a možda i presudnu ulogu u ozdravljenju. Stoga je vjerojatno i nastala izreka *medicus curat, natura sanat* (liječnik liječi, priroda ozdravljuje). Poprilično jasno oslikava sveprisutnost i realnost učinka koji danas nazivamo placebo-učinkom. Možda će u budućnosti, i to ne tako dalekoj, ono što se danas smatra placebom postati dio svake terapije. Onda će terapija biti nešto šira i sveobuhvatnija te će uključivati i varijable i učinke koji se danas primarno nazivaju psihološkima.

Referencije

1. Beecher HK. The Powerful Placebo. J Am Med Assoc. 1955; 159(17):1602–1606. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13271123/
2. Kostis JB, Krieger S, Cosgrove N, Moreyra AE, Burns J, Reddy K, et al. The mechanism of placebo effect on exercise tolerance in angina pectoris. Am J Cardiol. 1982; 49:1001. Dostupno na: https://www.ajconline.org/article/0002-9149(82)92410-9/pdf
3. Packer M, Medina N, Yushak M. Hemodynamic changes mimicking a vasodilator drug response in the absence of drug therapy after right heart catheterization in patients with chronic heart failure. Circulation. 1985; 71(4):761–766. Dostupno na: https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.cir.71.4.761
4. Khan A, Kolts RL, Rapaport M. Magnitude of placebo response and drug-placebo differences across psychiatric disorders. Psychol Med. 2005; 35:743–749. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15918351/
5. Goetz CG, Leurgans S, Raman R, Stebbins GT. Objective changes in motor function during placebo treatment in PD. Neurology. 2000; 54(3):710–714. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10680808/
6. Benedetti F. Placebo Effects. Understanding the mechanisms in health and disease. NJ: Oxford University Press; 2009.
7. Crum AJ, Leibowitz KA, Verghese A. Making mindset matter. BMJ (Clinical Research Ed.). 2017; 356:j674. Dostupno na: https://mbl.sites.stanford.edu/sites/g/files/sbiybj9941/f/2017_making_mindsets_matter_crum_et_al_bmj.pdf
8. Shapiro AK, Shapiro E. The Placebo: Is It Much Ado about Nothing? In A. Harrington (Ed.), The placebo effect: an interdisciplinary explanation. Cambridge: Harvard University Press. pp.12–36; 1999.
9. Noon JM. Placebo to credebo: the missing link in the healing process. Pain Reviews. 1999; 6:133–142. Dostupno na: https://access.portico.org/Portico/rest/au/getAUContent?auId=ark:/27927/pf1k4t1p9r&fileName=pf1k4sscs3.pdf&viewType=PDF
10. Price DD, Milling LS, Kirsch I, Duf A, Montgomery GH, Nichollss SS. An analysis of factors that contribute to the magnitude of placebo analgesia in an experimental paradigm. Pain. 1999; 83:147–156. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10534585/
11. Koban L, Ruzic L, Wager TD. Brain predictors of individual differences in placebo responding. In:Placebo and pain (Luana C, Magne Arve F, Meissner K, eds), pp. 89–102. San Diego: Academic; 2013.
12. Pollo A, Amanzio M, Arslanian A, Casadio C, Maggi G, Benedetti F. Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance. Pain. 2001; 93:77–84. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11406341/
13. Petrovic P, Dietrich T, Fransson P, Andersson J, Carlsson K, Ingvar M. Placebo in emotional procesing – induced expectations of anxiety relief activate a generalized modulatory network. Neuron. 2005; 46:957–969. Dostupno na: https://europepmc.org/article/med/15953423
14. Petrovic P, Kalso E, Peterson KM, Andersson J, Fransson P. A prefrontal non-opioid mechanism in placebo analgesia. Pain. 2010; 150:59–65. Dostupno na: https://pure.mpg.de/rest/items/item_417677/component/file_539610/content
15. Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Placebo effects: Biological, clinical and ethical advances. Lancet. 2010; 375(9715):686–695. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2832199/

16. Wager TD, Atlas LY, Leotti LA, Rilling JK. Predicting individual difference in placebo analgesia: contribution of brain activity anticipation and pain experience. J Neurosci. 2011; 31(2):439–452. Dostupno na: https://www.jneurosci.org/content/31/2/439
17. Schmid J, Theysohn N, Gaß F, Benson S, Gramsch C, Forsting M et al. 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. 2013; 154:2372–2380. Dostupno na: https://europepmc.org/article/med/23867733
18. De Pascalis V, Chiaradia C, Carotenuto E. The contribution of suggestibility and expectation to placebo anagesia pehenomenon in an experimental setting. Pain. 2002; 96:393–402. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11973014/
19. Krummenacher P, Candia V, Folkers G, Schedlowski M, Schönbächler G. Prefrontal cortex modualtes placebo analgesia. Pain. 2010; 148:368–374. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19875233/
20. Price DD, Craggs J, Verne GN, Perlstein WM, Robinson ME. Placebo analgesia is accompanied by large reductions in pain-related brain activity in irritable bowel syndrome patients. Pain. 2006;124:238–239. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16963184/
21. Adler R, Cohen N. Psychoneuroimmunology: Conditioning and stress. Annu Rev Psychol. 1993; 44:53–85. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8434895/
22. Goebel MU, Trebst AE, Steiner J, Xie YF, Exton MS, Frede S et al. Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans. Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. 2002; 16(14):1869–1873. Dostupno na: https://europepmc.org/article/med/12468450
23. Exton MS, Gierse C, Meier B, Mosen M, Xie Y, Frede S et al. Behaviorally conditioned immunosuppression in the rat is regulated via noradrenaline and β-adrenoceptors. J Neuroimmunol. 2002; 131(1–2):21–30. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12458033/
24. Benedetti F, Amanzio M, Baldi S, Casadio C, Maggi G. Inducing placebo respiratory depressant responses in humans via opioid receptors. Eur J Neurosci. 1999; 11:625–631. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10051763/
25. Montgomery GH, Kirsch I. Classical conditioning and the placebo effect. Pain. 1997; 72(1–2):107–113. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9272794/
26. Price DD. Psychological Mechanisms of Pain and Analgesia. Prog Pain Res and Manag 15. Seattle: IASP Press. 1999.
27. Stewart-Williams S, Podd J. The Placebo Effect: Dissolving the Expectancy Versus Conditionig Debate. Psychol Bull. 2004; 130(2):324–340. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14979775/
28. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. Lancet. 1978; 2:654–657. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/80579/
29. Wager TD, Atlas LY. The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health. Nat Rev Neurosci. 2015; 16:403–418. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6013051/
30. Colloca L, Tinazzi M, Recchia S, La Pera D, Fiaschi A, Benedetti F, et al. Learning potentiates neurophysiological and behavioral placebo analgesic responses. Pain. 2009;139:306–314.
31. Cruccu G, Anand P, Attal N, Garcia-Larrea L, Haanpaa M, Jorum E, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. Eur. J. Neurol. 2004; 11(3):153–162. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20298428/
32. Watson A, El-Dereby W, Vogt BA, Jones AK. Placebo analgesia is not due to compliance or habituation: EEG and behavioural evidence. Neuroreport. 2007; 18:771–775. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17471064/
33. Wager TD, Matre D, Casey KL. Placebo effects in laser-evoked pain potentials. Brain Behav Immun. 2006; 20:219–230. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3735137/
34. Colloca L, Benedetti F, Porro CA. Experimental designs and brain mapping approaches for studying the placebo analgesic effect. Eur J Appl Physiol. 2008; 102:132–140. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17960416/
35. Ratcliff R, McKoon G. Automatic and strategic priming in recognition. J. Verbal Learn.Verbal Behav. 1981; 20:204–215. Dostupno na: https://cpb-us-w2.wpmucdn.com/u.osu.edu/dist/6/60429/files/2018/07/jvlvb81a-13txm7j.pdf
36. Seymour TL, Seifert CM, Shafto MG, Mossmann AL. Using response time measures to assess „Guilty Knowledge". J. Appl. Psychol. 2000; 85(1):30–37.
37. Morton DL, Brown CA, Watson A, El-Deredy W, Jones AK. Cognitive changes as a result of a single exposure to placebo. Neuropsychologia. 2010; 48(7):1958–1964. Dostupno na: http://europepmc.org/article/med/20331992
38. Martini M, Lee MCH,Valentini E, Iannetti GD. Intracortical modulation, and not spinal inhibition, mediates placebo analgesia. Eur J Neurosci. 2015; 41:498–504. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25523008/
39. Frot M, Rambaud L, Guenot M, Mauguire F. Intracortical recordings of early pain-related CO2-laser evoked potentials in the humansecond somatosensory (SII) area. Clin Neurophysiol. 1999; 110:133–145. Dostupno na: https://europepmc.org/article/med/10348332
40. Garcia-Larrea L, Frot M, Valeriani M. Brain generators of laser-evoked potentials: from dipoles to functional significance. Neurophysiol. Clin. 2003; 33(6):279–292. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14678842/
41. Iannetti GD, Leandri M, Truini A, Zambreanu L, Cruccu G, Tracey I. Adelta nociceptor response to laser stimuli: selective effect of stimulus duration on skin temperature, brain potentials and pain perception. Clin. Neurophysiol. 2004; 115(11):2629–2637. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15465452/
42. Atlas LY, Wager TD. A Meta-analysis of Brain Mechanisms of Placebo Analgesia: Consistent Findings and Unanswe-

red Questions. In: Beneddetti F et al. (eds.) Placebo, Handbook of Experimental Pharmacology 225. 2014.

43. Amanzio M, Benedetti F, Porro CA, Palermo S, Cauda F. Activation likelihood estimation metaanalysis of brain correlates of placebo analgesia in human experimental pain. Hum. Brain Mapp. 2013; 34:738–752. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22125184/
44. Petrie KJ, Rief W. Psychobiological Mechanisms of Placebo and Nocebo Effects: Pathways to Improve Treatments and Reduce Side Effects. Annu. Rev. Psychol. 2019; 70:599–625. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30110575/
45. Freeman S, Yu R, Ergova N et al. Distinc neural representations of placebo and nocebo effects. Neuroimage. 2015; 112:197–207. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25776211/
46. Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ et al. Placebo–induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. Science. 2004; 303:1162–1166. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14976306/
47. Hrobjartsson A, Gotzsche PC. Is the placebo powerless? Update of a systematic review with 52 new randomized trials comparing placebo with no treatment. J Intern Med. 2004; 256:91–100. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15257721/
48. Stein N, Sprenger C, Scholz J, Weich K, Bingel U. White matter integrity of the descending pain modulatory system is associated with interindividual differences in placebo analgesia. Pain. 2012; 153:2210–2217. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22959599/
49. Price DD. The inner experience and neurobiology of placebo analgesia. Can these perspectives be integrated. Pain. 2013; 154:328–329.
50. Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? Nat Rev Drug Discov. 2013; 12:191–204. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23449306/
51. Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia– imaging a shared neuronal network. Science. 2002; 295:1737–1740. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11834781/
52. Benedetti F, Arduino C, Amanzio M. Somatotopic activation of opioid systems by target-expectations of analgesia. J. Neurosci. 1999; 9:3639–3648. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10212322/
53. Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. J. Neurosci. 1999; 19:484–494. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9870976/
54. Amanzio M, Pollo A, Maggi G, Benedetti F. Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids. Pain. 2001; 90:205–215. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11207392/
55. Schoell ED, Bingel U, Eippert F, Yacubian JCK, Andersen H, May A et al. The effect of opioid receptor blockade on the neural processing of thermal stimuli. Plos ONE. 2010; 5(8): e 12344. Dostupno na: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012344
56. Benedetti F, Thoen W, Blanchart C, Vighetti S, Arduino C. Pain as reward: Changing the meaning of pain from negative to positive co-activates opiod and cannabinoid system. Pain. 2013; 154:361–367. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23265686/
57. Benedetti F, Pollo A, Colloca L. Opioid-Mediated Placebo Responses Boost Pain Endurance and Physical Performance: Is It Doping in Sport Competitions?. J Neurosci. 2007; 27(44):11934–11939. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6673345/
58. Zubieta JK, Bueller JA, Jackson LR, Scott DJ, Xu Y, Koeppe RA et al. Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid receptors. J. Neurosci. 2005; 25 (34):7754–7762. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16120776/
59. Pollo A, Vighetti S, Rainero I, Benedetti F. Placebo analgesia and the heart. Pain. 2003; 102:125–133.
60. Benedetti F, Amanzio M, Rosato R, Blanchard C. Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. Nat Med. 2011; 17(10):1228–1230. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21963514/
61. Benedetti F. Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship. Physiol. Rev. 2013; 93:1207–1246. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3962549/
62. Benedetti F, Amanzio M, Casadio C, Oliaro A, Maggi G. Blockade of nocebo hyperalgesia by the cholecystokinin antagonist proglumide. Pain. 2006; 71:135–140. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9211474/
63. Wager TD, Scott DJ, Zubieta JK. Placebo effects on human μ-opioid activity during pain. Proc Natl Acad Sci USA. 2007; 104:11056–11061. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1894566/
64. Eippert F, Finsterbusch J, Bingel U, Buchel C. Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. Science. 2009; 326:404. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19833962/
65. Matre D,Casey KL, Knardah, LS. Placebo-induced changes in spinal cord pain processing. J Neurosc. 2006; 26:559–563. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6674401/
66. Benedetti F, Arduino C, Costa S, Vighetti S, Tarenzi L et al. Loss of expectation-related mechanisms in Alzheimer's disease makes analgesic therapies less effective. Pain. 2006; 121:133–144.
67. Sinke C, Forkmann K, Schmidt K, Wiech K, Bingel U. Expectations impact short-term memory through changes in connectivity between attention- and task-related brain regions. Cortex. 2016; 78:1–14. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26967589/
68. Colloca L, Klinger R, Flor H, Bingel U. Placebo analgesia: psychological and neurobiological mechanisms. Pain. 2013; 154(4):511–514. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23473783/

69. BenedettiF. Placebo effects: from the neurobiological paradigm to translational implications. Neuron. 2014; 84:623–637. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25442940/
70. Kemeny ME, Rosenwasser LJ, Panettieri RA, Rose RM, Berg-Smith SM, Kline JN. Placebo response in asthma: a robust and objective phenomenon. J. Allergy Clin. Immunol. 2007; 119: 1375–1381. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17451796/
71. Rief W, Nestoriuc Y, von Lilienfeld-Toal A, Dogan I, Schreiber F et al. Differences in adverse effect reporting in placebo groups in SSRI and tricyclic antidepressant trials: a systematic review and metaanalysis. Drug Saf. 2009; 32:1041–1056. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19810776/
72. Khan A, Faucett J, Lichtenberg P, Kirsch I, Brown WA. A systematic review of comparative efficacy of treatments and controls for depression. PLOS ONE. 2012; 7:e41778. Dostupno na: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0041778
73. Benedetti F, Colloca L, Torre E, Lanotte M, Melcarne A, Pesare I, et al. Placebo-responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus. Nat. Neurosci. 2004; 7:587–588. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15146189/
74. de la Fuente-Fernandez R, Ruth TJ, Sossi V, Schulzer M, Calne DB, Stoessl AJ. Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. Science. 2001; 293:1164–1166. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11498597/
75. Wilhelm M,Winkler A, Rief W, Doering BK. Effect of placebo groups on blood pressure in hypertension: a meta-analysis of beta-blocker trials. J. Am. Soc. Hypertens. 2016; 10:917–929. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27865824/
76. Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM, Sanchez MN, Kokkotou E, et al. Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. PLOS ONE. 2010; 5:e15591. Dostupno na: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0015591
77. Hrobjartsson A, Gøtzsche PC. Placebo interventions for all clinical conditions. Cochrane Database Syst. Rev. 2010; 20:CD003974. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20091554/
78. Beauregard M. Mind Does Really Matter: Evidence from Neuroimaging Studies of Emotional Self-regulation. Prog Neurobiol. 2007; 81(4):218–236. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17349730/
79. Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, Tekell JL, Mahurin RK, McGinnis S et al. The functional neuroanatomy of the placebo effect. Am. J. Psychiatry. 2002; 159:728–737. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11986125/
80. Shetty N, Friedman JH, Kieburtz K, Marshall FJ, Oakes D. The placebo response in Parkinson's disease. Parkinson Study Group. Clin Neuropharmacol.1999; 22:207–212. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10442249/
81. Gross RE, Watts RL, Hauser RA, Bakay RAE, Reichmann H, von Kummer R et al. Intrastriatal transplantat ion of microcarrier-bound human retinal pigment epithelial cells versus sham surgery in patients with advanced Parkinson's disease: a double-blind, randomised, controlled trial. Lancet. Neurol. 2011; 10(6):509–519. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21565557/
82. Lidstone SC, Schulzer M, Dinelle K, Mak E, Sossi V et al. (2010). Effects of expectation on placebo-induced dopamine release in Parkinson disease. Arch. Gen. Psychiatry. 2010; 67:857–865. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20679593/
83. de la Fuente-Fernandez R, Stoessl AJ.Parkinson's disease: imaging update. Curr. Opin. Neurol. 2002; 15:477–482.
84. de la Fuente-Fernandez R. Uncovering the hidden placebo effect in deep-brain stimulation for Parkinson's disease. Parkinsonism Relat. Disord. 2004; 10:125–127. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15036165/
85. de la Fuente-Fernandez R, Schulzer M, Stoessl AJ. Placebo mechanisms and reward circuitry: clues from Parkinson's disease. Biol. Psychiatry. 2004; 56:67–71. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15231437/
86. Fricchione G, Stefano GB. Placebo neural systems: nitric oxide, morphine and the dopamine brain reward and motivation circuitries. Med. Sci. Monit. 2005; 11: MS54–MS65. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15874901/
87. Schultz W. Predictive reward signal of dopamine neurons. J. Neurophysiol. 1998; 80:1–27. Dostupno na: https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/jn.1998.80.1.1
88. Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta JK. Individual differences in reward responding explainplacebo-induced expectations and effects. Neuron. 2007; 55:325–336. Dostupno na: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S089662730700462X
89. KoponenH,LepolaU.PsychiatricdrugtrialsandplaceboNord J Psychiatry. 2005; 59:233–237. Dostupno na:https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08039480500213592
90. Kirsch I, Sapirstein G. Listening to Prozac but hearing placebo: a meta-analysis of antidepressant medication. Prevention and Treatment, 1998; 1(2):2A. Dostupno na: https://psycnet.apa.org/record/1999-11094-001
91. Faria V, Gingnell M, Hoppe JM, Hjorth O, Alaie I, Frick A, et al. Do You Believe It? Verbal suggestions influence the clinical and neural effects of escitalopram in social anxiety disorder: a randomized trial. EbioMedicine. 2017; 179–188. doi:10.1016/j.ebiom.2017.09.031
92. Sugarman MA, Loree AM, Baltes BB, Grekin ER, Kirsch I.The efficacy of paroxetine and placebo in treating anxiety and depression: a meta-analysis of change on the hamilton rating scales. PLoS One. 2014; 9(8):e106337. doi: 10.1371/journal.pone.0106337
93. Petrovic P, Dietrich T, Fransson P, Andersson JCK, Ingvar M. Placebo in emotional procesing – induced expectations of anxiety relief activate a generalized modulatory network. Neuron. 2005; 46:957–969. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15953423/

94. Zion SR, Crum AJ. Mindests Matter: A new Framework for Harnessing the Placebo Effect in Modern Medicine. Int Rev Neurobiol. 2018; 1–23. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29681322/
95. Ružić V, Ivanec D, Modić-Stanke K. Effect of expectation on pain assessment of lower- and higher-intensity stimuli. Scand J Pain. 2017; 14(1):9–14. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28850443/
96. Price DD, Barrell JJ, Gracely RH. A Psychophysical analysis of experiential factors that selectively influence the affective dimension of pain. Pain. 1980; 8(2):137–149. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7402678/
97. Wang Y, Wang J-Y, Luo F. Why self-induced pain feels less painful than externally generated pain: Distinct brain activation patterns in self- and externally generated pain. PLoS ONE. 2011; 6(8):e23536. Dostupno na: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0023536
98. Ritter A, Franz M, Miltner WHR, Weiss T. How words impact on pain. Brain Behav. 2019; 9: e01377. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6749494/
99. Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. Overt versus covert treatment for pain, anxiety and Parkinson's disease. The Lancet. Neurology. 2004; 3(11):679–684. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15488461/
100. Pollo A, Torre E, Lopiano L, Rizzone M, Lanotte M, Cavanna A et al. (2002). Expectation modulates the response to subthalamic nucleus stimulation in Parkinsonian patients. Neuroreport. 2002; 13(11):1383–1386. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12167757/
101. Price DD, Finiss DG, Benedetti F. A Comprehensive Review of the Placebo Effect: Recent Advances and Current Thought.Annu Rev Psychol. 2008; 59(1):565–590. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17550344/
102. Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, Ni Mhuircheartaigh R, Lee MC, Ploner M et al. The effect of treatment expectation on drug efficacy: Imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanil. Sci Transl Med. 2011; 3(70):70ra14. Dostupno na: https://stm.sciencemag.org/content/3/70/70ra14.abstract
103. Bingel U, Lorenz J, Schoell E,Weiller C, Buchel C. Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network. Pain. 2006; 120:8–15. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16364549/
104. Geers AL, Helfe SG, Kosbab K, Weiland PE, Landry SJ. Reconsidering the role of personality in placebo effects: Dispositional optimism, situational expectations, and the placebo response. J Psychosom Res. 2005; 58:121–127. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15820839/
105. Geers AL, Kosbab K, Helfer SG, Weiland PE, Wellman JA. Further evidence for individual differences in placebo responding: An interactive perspective. J Psychosom Res. 2007; 62:563–570. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17467411/
106. PeciñaM, AznarH, LoveTM, LuT, FredricksonBL, StohlerCS et al. Personality trait predictors of placebo analgesia and neurobiological correlates. Neuropsychopharmacology. 2012; doi:10.1038/npp.2012.227.
107. Huber A, Lui F, Porro CA. Hypnotic susceptibility modulates brain activity related to experimental placebo analgesia. Pain. 2013; 154:1509–1513. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23664683/
108. Ivanec D. Placebo učinak i osjet boli – novija istraživnja. Suvremena psihologija. 2015; 18(1):109–135. Dostupno na: https://hrcak.srce.hr/149211
109. Hall KT, Loscalzo J, Kaptchuk T. Pharmacogenetics and the placebo response. ACS Chem. Neurosci. 2018; 9:633–635. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29498823/
110. Wang RS, Hall KT, Giulianini F, Passow D, Kaptchuk TJ, et al. Network analysis of the genomic basis of the placebo effect. JCI Insight. 2017; 2(11):e93911. Dostupno na: https://insight.jci.org/articles/view/93911
111. Cai L, He L. Placebo effects and the molecular biological components involved. Gen Psychiatr. 2019; 32(5). Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6738668/
112. Crum AJ, Salovey P, Achor S. Rethinking stress: The role of mindsets in determining the stress response. J Per Soc Psychol. 2013; 104(4):716–733. Dostupno na: https://goodthinkinc.com/wpcontent/uploads/CrumSaloveyAchor_RethinkingStress_JPSP2013.pdf
113. Crum A, Zuckerman B. Changing mindsets to enhance treatment effectiveness. JAMA. 2007; 317(20):2063–2064. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28418538/
114. Benedetti F, Carlino E, Pollo A. How placebos change the parient's brain. Neuropsychopharmacology. 2011; 36(1):339–354. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3055515/
115. Zubieta JK, Stohler CS. Neurobiological mechanisms of placebo responses. Ann N Y Acad Sci. 2009; 1156(734):198-210. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3073412/
116. Crum AJ, Corbin WR, Bronwnell KD, Salovey P. Mind over milkshakes: Minsets, not just nutrients, determine ghrelin response. Health Psychol. 2011; 30(4):424–429. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21574706/
117. Zion SR, Dweck CS, Crum AJ. In sickness and in health: Validation of a health mindset scale in healthy and chronically ill populations. In: Presented at the Society for Personality and Social Psychology, Atlanta, GA. 2018.
118. Scott DJ, Stohler C, Egnatuk C, Wang H, Koeppe R, Zubieta JK. Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. Arch Gen Psychiatry. 2008; 65:220–231. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18250260/
119. Hróbjartsson A, Gøtzsche P.C. Is the placebo powerless? N Engl J Med. 2001; 344(21):1594–1602. Dostupno na:https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm200105243442106
120. Colloca L. The Placebo Effect in Pain Therapies. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2019; 59:191–211. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6402571/
121. Finniss D. Historical Aspects of Placebo Analgesia. In Colloca, L., Flaten M.A., and Meissner, K. (eds.). Placebo and Pain. From Bench to Bedside (pp. 1–8). Elsevier: Amsterdam. 2013.

Review

THE BIOLOGICAL BASIS OF THE PLACEBO EFFECT

[1] Nikolina Šaravanja
[2] Dragutin Ivanec

[1] Study of Psychology, Faculty of Humanities and Social Sciences, University of Mostar
[2] Department of Psychology, Faculty of Humanities and Social Sciences, University of Zagreb

Summary

Theoretically neutral treatment that leads to positive outcomes is called the placebo effect. Such an effect has been observed and documented in both laboratory and clinical studies in a variety of health symptoms and pathological conditions. In the traditional notion of the placebo effect, those were considered effects that should be primarily methodologically controlled in order to assess the effect of theoretically grounded therapeutic approaches as precisely as possible. In more modern approaches, it is a real effect that has its observable psychological and physiological mechanisms and processes. It can be independent or a part of all other therapeutic procedures. Based on this, in a health context, the goal should not be only to control such an effect but to understand it as well as possible so it could possibly be used with known and theoretically based health treatments. In this article the emphasis is on describing biological mechanisms and processes that contribute to the placebo effect. The area of an analgesic placebo effect is dominantly described, but cases of the placebo effect have also been described in cases of some other pathological conditions where the biological mechanisms of a placebo effect have been investigated, such as mental illnesses and disorders, or Parkinson's disease. For all placebo effects, there have been many indicators that there is a complex relation between psychological factors which, in the interaction with physiological processes, contribute a real improvement in health outcomes.

Keywords: placebo effect, biological basis, endogenous opioids