

PLACEBO-EN STUDIE UTIFRÅN SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

Examensarbete inom huvudområdet Kognitiv
neurovetenskap
Grundnivå 15 Högskolepoäng
Vårtermin 2015

Klara Björnberg

Handledare: Anders Milton
Examinator: Daniel Broman

Titel

Examensrapport inlämnad av Klara Björnberg till Högskolan i Skövde, för Kandidatexamen (B.Sc.) vid Institutionen för biovetenskap. Arbetet har handletts av Anders Milton.

Datum

Härmed intygas att allt material i denna rapport, vilket inte är mitt eget, har blivit tydligt identifierat och att inget material är inkluderat som tidigare använts för erhållande av annan examen.

Signerat: _____

Abstract

Placeboeffekter/placeboresponser avser de subjektiva eller biologiskt mätbara resultat som uppstår trots att de i kliniska tester endast varit designade för att fungera som en kontroll. Placebo avser själva förmedlingen som framkallar dessa effekter. Detta kan exempelvis vara ord, piller och kirurgi. Denna litteraturstudie avser att sammanfatta relevant vetenskaplig litteratur inom fältet placebo med särskild fokus på smärtlindring. Delar som presenteras är bland annat vad placeboeffekten innebär, evolutionär bakgrund och information om läkare-patient interaktionen. Neurofysiologiska aspekter och berörda hjärnstrukturer som visat sig vara väsentliga inom placebo och smärtlindring är framför allt dopamin- och opioidsystemet, samt nucleus accumbens. Uppsatsen pekar också på att de två mest kända framkallningssätten inom smärtlindrande placebo; betingning och förväntan inte nödvändigtvis behöver utesluta varandra. Dessa fenomen kan istället utgöra olika roller under skilda omständigheter. De motsättningar i litteraturen som framträtt tydligast är hur orden placeboeffekt eller placeborespons ska användas eller om dessa ord ens är lämpliga för att beskriva det som avses.

Nyckelord: placebo, smärtlindring, läkare-patient interaktion, förväntan, betingning

PLACEBO–SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

Innehåll

Abstract	3
Introduktion	5
Vad är placebo?	7
Läkare-patient interaktion	9
Läkare-patient interaktionens fyra steg	11
Faktorer som påverkar patientens upplevelse av given information	13
Betingning och förväntan	13
Betingning	14
Förväntan	15
Placebo vid smärtlindring	15
Neurofysiologiska aspekter och berörda hjärnstrukturer	17
Placebo och dopaminsystemet	17
Placebo och opioidsystemet	18
Opioid nervimpulsöverföring	19
Smärta	22
Smärta och social inlärning	24
Motorisk prestation	29
Hormoner	31
Diskussion	33
Referenser	36

Introduktion

Ordet placebo kommer från latinets *jag ska behaga* (Benedetti, 2013) och termen avser själva utdelningen av den substans eller den behandling som framkallar placeboeffekten (Chaput de Saintonge & Herxheimer, 1994). Placebon kan exempelvis bestå av olika kliniska interventioner som ord, gester, piller, apparater och kirurgi (Chaput de Saintonge & Herxheimer, 1994). I kliniska tester händer det ibland att de substanser och metoder som endast varit designade för att fungera som en kontroll faktiskt skapar subjektiva eller biologiskt mätbara resultat (Oken, 2008). Dessa resultat kallas för placeboeffekter eller placeboresponser (Benedetti, Mayberg, Wager, Stohler, & Zubieta, 2005).

Även om de inte alltid fått lika stor uppmärksamhet har både placebo och placeboeffekten funnits lika länge som medicinhistorien (Macedo, Farré, & Baños, 2003). Allt sedan den medicinska historiens början har det förekommit att behandlare medvetet lurat patienter att genomgå pseudobehandlingar. Ibland har behandlarna burit på goda intentioner, andra gånger har syftena varit själviska (Wager & Fields, 2013). Läkaren John Haygarth visade år 1801 upp resultat från vad som enligt De Craen, Kaptchuk, Tijssen, och Kleijnen (1999) kan ha varit den första placebokontrollerade prövningen. Men det var först i mitten på 1900-talet som ämnet placebo började diskuteras mer inom forskarvärlden (Macedo et al., 2003). Fram till dess verkar användningen av placebo ha varit ett utbrett fenomen inom medicin (De Craen et al., 1999).

Vad placeboeffekten egentligen innebär eller om den ens existerar råder det dock delade meningar om inom forskarvärlden (Macedo et al., 2003). De olika definitionerna kring placebobegreppet kommer att tas upp och gås igenom längre fram i den här uppsatsen.

Diskussionen om placebo förs fortfarande (Macedo et al., 2003) och forskningen har varit intensiv under det senaste decenniet (Price, Finniss, & Benedetti, 2008). Ämnet placebo är idag ett komplext forskningsområde som inrymmer allt från psykologi, psykofysiologi, farmakologi, neurofysiologi, cell- och molekyläranalys till tekniker inom hjärnabbildning (Benedetti, 2013). Det mesta av den placeboforskning som bedrivits har handlat om smärta och smärtlindring (Price et al., 2008). Smärtlindring med placebo har påvisats i både laboriemiljö och i kliniska sammanhang (Hróbjartsson & Gøtzsche, 2004).

I den här uppsatsen kommer syftet vara att redogöra för vad placeboeffekten innebär. Då interaktionen mellan läkare och patient kan vara avgörande för placeboeffektens utfall kommer en bakgrund och beskrivning av detta fenomen att behandlas tidigt i uppsatsen.

Särskilt fokus kommer sedan att ligga på placebo och smärta. Här kommer

PLACEBO–SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

texten bland annat in på neurofysiologiska aspekter och berörda hjärnstrukturer samt smärtlindrande placebo framkallad genom social inlärning.

Uppsatsen som är en litteraturstudie utgörs av en sammanställning av andras forskning inom det valda området. Efter initiala sökningar på ämnen som *placebo* och *placebo analgesia* (smärtlindrande placebo) i vetenskapliga databaser som Web of Science och Psycinfo har ett flertal artiklar studerats. Därefter har dessa artiklar i sin tur sökts igenom. Ett urval har sedan gjorts bland dessa namn, artiklar och de referenser som dessa artiklar hänvisat till. Urvalsprocessen har sedan fortsatt på liknande sätt. Artiklar som varit mycket citerade har ibland valts bort på grund av att dessa bedömts vara inaktuella eller frångått uppsatsens fokus. De artiklar och i enstaka fall bokutdrag som denna uppsats slutligen bygger på har valts ut på grund av sin relevans eller aktualitet.

När vi kommer in på ämnet placebo uppstår ofta frågan om placeboanvändning är etiskt rätt eller inte. Det är i sig en intressant och viktig fråga (Asai & Kadooka, 2013), men i den här uppsatsen kommer inte de etiska aspekterna att tas upp då fokus inte ligger på dessa frågor.

Uppsatsen inleds med en redogörelse av vad placeboeffekten är och inte är. Här kommer även skillnaden mellan begreppen placeboeffekt och placeborespons att belysas. Därefter tas ämnet läkare-patient interaktion upp med en beskrivning av den evolutionära bakgrund som lett fram till de fyra steg som det här mötet idag utgör. Interaktionen mellan läkare och patient är förvisso inte enbart kopplade till placeboeffekter av smärtlindrande sort. Ämnet kan dock vara intressant och viktigt att belysa, dels på grund av att det lyfter fram bakgrunden till dagens medicinska omvårdnad, samt på grund av att det kan vara avgörande för att en placeboeffekt ska kunna sättas igång. Vidare berör uppsatsen några av de komponenter som påverkar hur patienten upplever den information som läkaren förmedlar i läkare-patient interaktionen. Efter generella stycken angående betingning och förväntan kopplade till placebo går uppsatsen sedan in på placebo vid smärtlindring.

Först följer en introduktion över ämnet placebo och smärtlindring. Neurofysiologiska aspekter och berörda hjärnstrukturer som hör samman med placebo och smärtlindring kommer därefter att behandlas. Då dopamin- samt opioidsystemet båda är centrala inom ämnet placebo och smärtlindring kommer dessa att behandlas i denna del. Utifrån betingning och förväntan tas studier kring placebo kopplat till smärta, motorisk prestation och hormoner sedan upp. Syftet med detta är att visa på hur olika typer av placeboforskning kan leda till ökad förståelse för betingning och förväntan, samt att visa på

PLACEBO–SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

hur olika områden kan överlappa och främja varandra. Avslutningsvis följer en diskussion. Noteras kan att i de olika avsnitten i uppsatsens centrala del presenteras generellt en eller flera studier något mera ingående.

Vad är placebo?

Placebo avser som tidigare nämnts själva förmedlingen som framkallar placeboeffekten, som exempelvis olika kliniska interventioner som ord, gester, piller, apparater och kirurgi (Chaput de Saintonge & Herxheimer, 1994). De subjektiva eller biologiskt mätbara resultat som uppstår trots att de i kliniska tester endast varit designade för att fungera som en kontroll (Oken, 2008) går under benämningarna placeboeffekter eller placeborespons (Benedetti et al., 2005). Det är väsentligt att trycka på att placebostudier även studerar den psykosociala kontexten som patienten befinner sig i (Benedetti et al., 2005).

Det finns delade meningar inom placeboforskningen om man ska skilja på begreppen placeboeffekt och placeborespons. I vissa artiklar används dessa termer synonymt som exempelvis i Benedetti (2013). För andra författare, exempelvis Kirsch har de olika innebörder (Kirsch, 2013). Nedan följer Kirsch definitioner av begreppen.

Den förändring som kan observeras efter insatt behandling (*post hoc*) är själva responsen (Kirsch, 2013). Effekten däremot är den förändring som orsakats av behandlingen (*propter hoc*) (Kirsch, 2013). Kirsch (2013) understryker den logiska regeln att *propter hoc*, i detta fall den effekt som är orsakad av behandlingen inte logiskt följer av *post hoc* det vill säga den respons som observeras efter behandlingen. För att förebygga att placeboresponsen inte förväxlas med placeboeffekten använder man placebokontroller i randomiserade kliniska prövningar (Kirsch, 2013).

Det är skillnad mellan medicinsk effekt och medicinsk respons. Effekten är snarare skillnaden mellan den medicinska responsen och placeboresponsen. På samma sätt kan placeboeffekten betraktas som skillnaden mellan placeboresponsen och förändringarna som man skulle kunna studera även utan placeboinsättning (Kirsch, 2013).

För att kunna utvärdera placeboeffekten behöver vi räkna bort de förändringar som skett på grund av det naturliga sjukdomsförloppet och den naturliga variationen (Kirsch, 2013). För att demonstrera hur mycket placeboeffekten kan skilja sig från placeboresponsen kan vi tänka oss att det kan ta en månad att återhämta sig från en förkylning. Medan placeboresponsen kommer att vara nära 100 % kommer placeboeffekten att ligga på noll

PLACEBO–SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

(Kirsch, 2013).

De flesta placeboforskare skiljer på placeborespons och placeboeffekt (J-K. Zubieta, personlig kommunikation, 5e maj, 2014) på samma sätt som Kirsch (2013). Dock framgår inte detta explicit i flertalet empiriska studier.

I vissa fall används orden synonymt som exempelvis av Colloca och Benedetti (2009). Detta framgår också längre fram i uppsatsen. Vidare används ordet placeborespons som en allmänt omfattande term och kan syfta till resultat som både kan vara biologiskt mätbara såväl som subjektiva svar från försökspersoner som svarat på ett visst sätt just på grund av att de vet att de blivit observerade (den så kallade Hawthorne effekten) (J-K. Zubieta, personlig kommunikation, 5e maj, 2014). Ett annat exempel är så kallad *response bias*, det vill säga svar som varit partiska eftersom subjektet velat vara tillags och svarat på det sätt som han eller hon antagit varit det som förväntades (J-K. Zubieta, personlig kommunikation, 5e maj, 2014). I den här uppsatsen kommer i fortsättningen Kirsch (2013) definitioner att användas. I annat fall kommer det som avses i det aktuella sammanhanget att förtydligas.

Huruvida ordet placeboeffekt ska användas över huvudtaget råder det också delade meningar om inom forskarvärlden. Moerman och Jonas (2002) argumenterar för att konceptet placeboeffekt bör tas bort helt och hållet. De anser att uttrycket det senaste halvsekle inbegripit mycket som inte har något med placebo att göra. Det är på grund av att placebo i sig endast består av överksamma substanser. De hävdar därför att uttrycket *meaning response* är mer lämpligt. Detta på grund av att det som påverkar placeboeffekten är beroende av den mening vi ger dessa substanser, medan substanserna i sig är medicinskt överksamma (Moerman & Jonas, 2002).

Exempel på att den mening vi lägger i en placebo spelar en avgörande roll demonstrerades i en studie av Branthwaite och Cooper (1981). I studien testade forskarna sin hypotes att namnet på en medicin kan påverka utgången. Medicinen i det här fallet var aspirin (ett känt brittiskt märke). Försökspersonerna i studien var bekanta med märket genom egen erfarenhet, via rykte eller reklam. Frågan som forskarna ville besvara var huruvida märkningen av en tablett kunde ge större verkan än vad en tablett med samma ingredienser, men utan det kända märket på skulle ge. Forskarna hypotiserade även att en inaktiv tablett med det kända märket på skulle leda till att försökspersonerna också upplevde en effekt (Branthwaite & Cooper, 1981). Efter att ha utfört en dubbelblind studie på 835 kvinnor som använde huvudvärkstabletter minst en gång i månaden visade det sig att äkta aspirin som var

PLACEBO–SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

korrekt märkt fungerade bäst. Därefter kom omärkt aspirin, märkt placebo och sist omärkt placebo. Vetskapen om att tablettarna som man tar är av ett känt bra märke spelar alltså roll (Branthwaite & Cooper, 1981).

Förutom att påverkas av de egenskaper vi tillskriver en medicin/behandling i sig så kan det sammanhang eller den psykosociala miljö som vi befinner oss i när vi tar emot medicinen/behandlingen påverka vår uppfattning om den. I kommande text beskrivs läkare-patient interaktionen som utvecklar detta koncept ytterligare med dess evolutionära bakgrund och påverkan för placeboeffekten.

Läkare-patient interaktion

Det psykosociala sammanhanget kring en patient som kan leda till placeborespons/placeboeffekt utgörs huvudsakligen av mötet mellan läkare och patient. Mer generellt kan man säga att det psykosociala sammanhanget utgörs av yrkesutövare inom hälsovården. Det speciella möte som uppstår mellan läkare och patient kan därför ses som en avgörande faktor för att placeboeffekten ska triggas igång (Benedetti, 2013). Utvecklingen inom neurovetenskap har inneburit nya möjligheter att bättre förstå de mekanismer som utifrån ett biologiskt perspektiv ligger bakom läkare-patient interaktionen. Exempel på sådana mekanismer hos högre hjärnfunktioner är förväntan, tillit, hopp och medkänsla (Benedetti, 2013). Eftersom våra biologiska system är en produkt av evolutionen och har uppstått på grund av särskilda syften är det viktigt att se varför och hur dessa sociala mekanismer har utvecklats. Ur ett evolutionärt perspektiv kan man se hur den första sociala interaktionen hos icke-mänskliga primater och tidiga hominider senare lett fram till medicinsk omvårdnad (Benedetti, 2013). Ett sätt att beskriva denna utveckling görs nedan av Spruijt, Van Hooff och Gispen, (1992) och Benedetti (2013). Beträffande användandet av begreppen placeborespons och placeboeffekt gör Benedetti (2013), som tidigare nämnts ingen skillnad mellan begreppen.

Sedan urminnes tider har människan och hennes föregångare, hominiderna hjälpt varandra att överleva, främja hälsa och att skydda varandras kroppar från eventuell skada. Att klia sig själv är ett tidigt exempel på en enkel beteendemekanism som syftade till att skydda kroppen från eventuell skada (Spruijt et. al., 1992). Reflexen att rygga tillbaka är ett annat beteende som har utvecklats för att skydda oss från hotande stimuli. Dessa reflexer kan ses hos såväl ryggradslösa djur som hos ryggradsdjur (Spruijt et al., 1992). Från ett

PLACEBO–SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

evolutionärt perspektiv skiljer sig dock dessa två reflexer markant åt i ett avseende; riktningen. Klireflexen utmärker sig på så vis att målet med rörelsen är att rikta uppmärksamheten mot ett eventuellt skadligt stimuli och avlägsna det från kroppen. Reflexen att rygga tillbaka däremot är istället endast en rörelse bort från stimuli (Spruijt et al., 1992).

Klireflexen var ett viktigt evolutionärt steg på vägen mot vad som senare skulle utvecklas till det mer komplexa beteendet *grooming*, det vill säga att klia, slicka, putsa, polera och nafs sig själv och andra (Benedetti, 2010 refererad i Benedetti, 2013). Medan klireflexen kan triggas igång vid stimuli mot huden, som exempelvis i samband med ett insektsbett behöver grooming inte föregås av något stimuli alls. Syftet med grooming från ett biologiskt perspektiv är omhändertagande av huden (Spruijt et al., 1992). Utvecklingen mot groomingbeteendet visar hur nervsystemet gick från att vara ett enklare reflexstyrt system till att börja bestå av mer avancerade motoriska mönster. Till skillnad från klireflexen skyddade groomingbeteendet huden på ett mer övergripande sätt (Benedetti, 2010 refererad i Benedetti, 2013). Sysselsättningen att sköta om den egna huden *autogrooming*, förutsätter att övriga problem i omgivningen inte är av omedelbar vikt (Spruijt et al., 1992). Det gäller även *allogrooming* som är termen för att sköta om huden hos övriga medlemmar av den egna arten. Allogrooming kan till skillnad från autogrooming spela en avgörande roll i reglerandet av sociala relationer, då det styrs av sociala faktorer (Spruijt et al., 1992). Ett tecken på att allogrooming inte endast handlar om skötsel av huden är att i stort sätt parasitfria individer både ber om och tar emot grooming från andra (Spruijt et al., 1992).

Medan klireflexen och autogrooming är kopplat till neurala banor som går mellan ryggmärgen och hjärnstammen är allogrooming sammankopplat till cerebral cortex (Benedetti, 2013). Från allogrooming utvecklades senare de tidiga hominidernas prosociala beteenden. Ett av dessa beteenden var omsorg för de svaga, de sjuka och de gamla (Benedetti, 2013). Det finns många tidiga exempel på omsorg om de gamla och sjuka i gruppen. En 1,7 miljoner år gammal skalle som hittats i Georgien är ett exempel. Skallen visar att mannen som skallen tillhört levte några år efter det att han förlorat alla tänder utom en. Genom att studera kraniet har man sett att personens kamrater kan ha hjälpt honom att hitta mjuka växter att äta, samt gett honom rått kött som blivit bankat med stenverktyg (Lordkipanidze et al., 2005). Detta skulle kunna vara ett uttryck för omsorg och medkänsla. Bland de tidigare hominiderna kunde dessa altruistiska tjänster utföras av skilda medlemmar i gruppen. Längre fram i evolutionen blev det vanligare att en enskild individ i gruppen tog på sig rollen att vara den som främst tog hand om de sjuka, den så kallade shamanen (Benedetti, 2013). Förhistorisk

PLACEBO–SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

shamanism kännetecknas av goda relationer mellan shamanen och den sjuke. Shamanen var den man uppsökte vid psykologiska, andliga eller fysiska bekymmer eller obehag. Eftersom man litade på shamanen i dessa frågor steg shamanens sociala status i gruppen allt högre bland olika kulturer (Benedetti, 2013).

De shamanska metoderna baserades ofta på religion samt tron att bakgrunden till sjukdomarnas uppkomst hade övernaturliga förklaringar. Samtidigt utvecklades ett flertal mer rationella behandlingsmetoder genom århundradena. Ett exempel är hur en bruten arm eller ett brutet ben täcktes i lera från floden för att sedan torka i solen (Benedetti, 2013). Rent historiskt skedde övergången från shamaner till dagens läkare relativt nyligen på grund av uppkomsten av moderna vetenskapliga metoder (Benedetti, 2013).

Läkare-patient interaktionens fyra steg

Utifrån ett fysiologiskt och neurovetenskapligt perspektiv kan interaktionen mellan läkare och patient delas in i fyra steg (Benedetti, 2010 refererad i Benedetti, 2013). Att känna sig sjuk utgör det första steget. Känslan av att vara sjuk utgörs av sensoriska system som förmedlar olika typer av information som är kopplade till perifera organ och mekanismer, samt olika hjärnområden som påverkar vår varseblivning. Upplevelsen av smärta är en ”bottom-up” process som sker i det perifera och centrala nervsystemet samt ”top-down” modifiering utifrån kognitiva/utvärderande och emotionella/motiverande hjärnområden (Benedetti, 2010 refererad i Benedetti, 2013).

Nästa steg är att patienten motiveras till att söka hjälp med intentionen att dämpa obehaget. Beteendet att söka hjälp skiljer sig här inte från andra beteenden som att vilja dämpa hunger och törst. I alla dessa avseenden spelar hjärnans belöningssystem en avgörande roll (Benedetti, 2010 refererad i Benedetti, 2013). Steg ett och två leder till att patienten söker upp en helare eller läkare som symboliserar dämpande av obehaget och därmed ses som något belönande (Benedetti, 2010 refererad i Benedetti, 2013).

Patientens möte med en läkare utgör det tredje steget. Det unika sociala mötet representerar en väg bort från obehaget. Här kan många komplexa mekanismer sättas igång som exempelvis tillit och hopp hos patienten och empati och medlidande hos läkaren (Benedetti, 2013).

Det fjärde och sista steget i läkare-patient interaktionen är då patienten tar emot behandlingen. Behandlingen i sig kan leda till terapeutisk respons hos patienten på grund av

PLACEBO–SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

dennes tro och förväntningar. Denna placeborespons/placeboeffekt kan i vissa fall vara lika kraftfull som den respons/effekt som framkallats med hjälp av medicinsk behandling (Benedetti, 2013).

Idag kan dessa placeboresponsen betraktas utifrån ett biologiskt perspektiv då de biokemiska, anatomiska och fysiologiska sambanden mellan förväntan och terapeutiska resultat delvis blivit utredda (Benedetti, 2013). De fyra stegen, det vill säga att känna sig sjuk, att söka hjälp, mötet med läkaren och mottagandet av behandlingen kan liknas vid ett homeostatiskt system. Känslan av sjukdom blir då den variabel som behöver regleras, vilket leder till att motivation för att söka lindring uppstår. Motivationen gör oss benägna att hitta en passande behandlingsmetod som kan ta bort känslan av sjukdom. I en social grupp företräds behandlingen av läkarkontakten, då läkarens uppgift är att ta fram en lindrande behandling (Benedetti, 2013). Benedetti (2013) poängterar att detta system alltid är närvarande oavsett om den behandling som utdelats är verksamt eller inte. Även om behandlingen i sig är helt överksam kan de förväntningar som patienten har vara tillräckliga för att obehaget ska hämmas (placeboresponsen/placeboeffekten).

Alla delar i den psykosociala kontext som patienten befinner sig i kan kopplas till läkaren. Kontexten utgörs av läkarens ord, medicinska instrument, utdelade tabletter, injektioner och mediciner (Benedetti, 2002; Bensing & Verheul, 2010) Mötet med läkaren är även något som patienten vanligen kopplar ihop med att hennes obehag kommer att lätta. Det är därför föga förvånande att en avgörande faktor för att placeboeffekten ska sättas igång är den speciella situation som uppstår då patienten möter läkaren (Benedetti, 2013).

Benedetti (2013) menar att steg tre, det vill säga mötet med läkaren och steg fyra, mottagandet av behandlingen är av avgörande betydelse i det som han kallar för den nya fysiologin i läkare-patient interaktionen. Patientens möte med läkaren innebär att en rad mekanismer som förväntan, tillit och hopp kan triggas igång i hjärnan. Samtidigt kan läkaren i mötet med patienten få egna mekanismer som empati och medkänsla igångsatta hos sig. Detta leder sedan vidare till steg fyra då patienten får ta emot behandlingen. Oavsett behandlingens effektivitet kan placeboresponsen nu sättas igång. (Benedetti, 2013). Läkaren och annan sjukvårdspersonal har en mycket viktig roll och också ett stort ansvar när de förmedlar information till patienten. Deras agerande påverkar i hög grad om en placeboeffekt ska triggas igång, eller inte (Benedetti, 2013).

Faktorer som påverkar patientens upplevelse av given information

Trots ett växande intresse och en ökad medvetenhet kring vinsterna med att utveckla en fördelaktig läkare-patient interaktion, är det oftast endast konstateranden av att en god läkare-patient interaktion kännetecknas av empati och bra kommunikation som tas upp i den forskning som finns. Det nämns dock sällan varför detta skulle vara viktigt eller hur en sådan interaktion skulle kunna uppnås (Di Blasi, Harkness, Ernst, Georgiou & Kleijnen, 2001).

För att finna mer klarhet undersökte Di Blasi et al. (2001) 25 stycken kontrollerade randomiserade prövningar som alla innehöll minst en kontextuell intervention som kunde kopplas till relationen mellan patient och sjukvårdspersonal. Patienterna som studerades hade alla någon fysisk sjukdom. Efter att ha studerat dessa prövningar publicerade forskarna sedan en systematisk *review* artikel (Di Blasi et al., 2001). Resultaten som de fick fram pekar mot att vårdpersonal som uppvisar värme, vänlighet och uppmuntran signifikant kan förbättra patientens hälsotillstånd (Di Blasi et al., 2001).

Härnäst går uppsatsen in på betingning och förväntan, de två mest kända teorierna om vad som skapar smärtlindrande placebo.

Betingning och förväntan

För att förklara hur smärtlindring kan uppstå har det framför allt lagts fram två olika teorier om vad som framkallar aktivering av endogena opioider. En möjlig förklaring är att kognitiva faktorer, som exempelvis förväntan om att smärtan ska lindras leder till frisättning av opioider i det centrala nervsystemet (Benedetti & Amanzio, 1997).

En annan teori är klassisk betingning. Inom denna teori tror man att upprepade sammankopplingar mellan ett äkta smärtstillande medel och en terapeutisk omgivning kan skapa en betingad smärtstillande placeborespons (Wickamasekra, 1985 refererad i Stewart-Williams & Podd, 2004).

I nedanstående stycken kommer betingning och förväntan, de två mest kända teorierna inom området smärtlindrande placebo att behandlas. Efter generella beskrivningar av de två teorierna går uppsatsen in på placebo vid smärtlindring.

Betingning

År 1927 påvisade Pavlov hur fysiologisk respons kunde framkallas med hjälp av betingning (Pavlov, 1927 refererad i Tausk, Ader, & Duffy Smith, 2013). Det han gjorde var att upprepade gånger koppla samman ett obetingat stimuli (mat) med ett betingat stimuli (ljud). Han fortsatte fram till dess att det betingade stimuli (ljudet) och det obetingade stimuli skapade samma respons. Denna respons bestod av ökad salivproduktion hos de djur som han utförde experimentet på. Pavlov fann även att utan ett obetingat stimulus (maten) framkallade det betingade stimuli (ljudet) allt mindre salivproduktion (Pavlov, 1927 refererad i Tausk et al., 2013).

Överfört till en klinisk omgivning kan en medicin betraktas som ett obetingat stimuli. Den särskilda miljö eller de ritualer och sinnesupplevelser som skapas runt utdelningen av medicinen kan i dessa fall ses som betingade stimuli (Tausk et al., 2013). Exempel på betingade stimuli kan vara platsen där medicinen ges, vem som ger den, samt medicinens färg, form, lukt eller smak. Upprepad matchning mellan ett obetingat stimuli (medicin) och ett betingat (sensoriskt) stimuli hjälper så småningom det betingade stimuli att framkalla en betingad respons, det vill säga ett fysiologiskt gensvar som liknar det som framkallats med det obetingade stimuli (Tausk et al., 2013). På detta sätt blir responsen till en överksam eller terapeutisk ickerelevant substans eller placebo betingad (Tausk et al., 2013).

Betingning är en term som ofta förekommer i studier som handlar om placebo och smärtlindring (Voudouris, Peck, & Coleman, 1985; Voudouris, 1990 refererad i Watson et al., 2009; Benedetti et al., 2003). Termen avser att beskriva kopplingen mellan dold reducering av smärtstimuli i samband med utdelning av oäkta smärtlindrande behandling, vilken upplevs som äkta för försökspersonerna (Watson et al., 2009).

Studier har visat att när människor såväl som djur initialt fått en biologiskt aktiv medicin förhöjs den placeboeffekt som uppstår när en medicin med samma utseende som den riktiga senare delas ut (Laska & Sunshine, 1973 refererad i Benedetti et al., 2003; Ader, 1997 refererad i Benedetti et al., 2003; Amanzio & Benedetti, 1999; Benedetti, Amanzio, Baldi, Casadio, & Maggi, 1999). Dessa rön tyder på att klassisk betingning med hjälp av tecken som förknippas med och påminner om medicinsk verkan kan bidra till placeboresponsen/placeboeffekten (Benedetti et al., 2003). Det är dock viktigt att påpeka att dessa effekter egentligen inte handlar om den typen av klassisk betingning som Pavlov beskrev då forskningen om betingning har utvecklats mycket sedan Pavlovs första experiment. Placeboeffekter framkallade genom klassisk betingning ses numera som ett

PLACEBO–SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

betydligt mer komplext område där kognitiva faktorer spelar en central roll (Rescorla, 1988; Watson et al., 2009).

Förväntan

Förväntan står för den sannolikhet som upplevs inför ett utfall eller en förväntad effekt (Price et al., 2008) och kan inkludera känslor av hopp, föräning och en tro på att lättnad snart kommer att infinna sig som följd av en behandling (Crow et al., 1999; Kirsch, 1985; Kirsch, 2004; Stewart-Williams & Podd, 2004). Förväntan om att en specifik effekt kommer att uppstå är inom denna teori det som skapar själva effekten (Stewart-Williams & Podd, 2004). Denna teori som relativt lättbegripligt förklarar hur placeboeffekten fungerar har den senaste tiden vunnit alltmer terräng (Stewart-Williams & Podd, 2004).

Anhängare av förväntansteorin tror inte nödvändigtvis att endast förväntan ligger bakom alla placeboeffekter. Däremot ser de förväntan som placeboeffekternas viktigaste bakomliggande variabel (Stewart-Williams & Podd, 2004). Förklaringen om att förväntan ligger bakom placebofenomenet utesluter inte den terapeutiska relationens betydelse, behandlarens förväntningar eller sociokulturella faktorer. Snarare påverkar alla dessa faktorer mottagarens förväntningar (Stewart-Williams & Podd, 2004).

I studier där försökspersoner blivit vilseledda med att den medicin som de fått har varit riktig när placebo i själva verket har delats ut har lett till att försökspersonerna upplevt behandlingen som effektiv (Kirsch & Weixel, 1988; Kirsch, 1999 refererad i Benedetti et al., 2003). I dessa fall har förväntan om smärtlindring följts av en signifikant placeboeffekt (Amanzio & Benedetti, 1999; Pollo et al., 2001).

Placebo vid smärtlindring

Den typ av placeboeffekt som vi idag har mest kunskap om hur den fungerar är framkallandet av smärtstillande reaktioner (Oken, 2008), vilket beror på att det är inom smärtforskningen som placeboeffekterna har blivit mest dokumenterade (Vase, Petersen, Riley, & Price, 2009). Forskningen om placebo som smärtstillande vilar till stor del på mätningar av den subjektiva upplevelsen i hur intensiv smärtan upplevs i experiment på friska försökspersoner då de utsätts för anpassad sensorisk behandling (Oken, 2008). Placebosmärtlindring har studerats i laboratoriemiljöer såväl som i kliniska sammanhang (Hróbjartsson & Gøtzsche, 2004).

PLACEBO–SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

Den smärtstillande placeboresponsen/placeboeffekten innebär den smärtlindring som upplevs på grund av den förväntan en individ har på en terapeutisk interventions effektivitet (Wager & Fields, 2013). Vid placebo för smärtstillande kan gensvaren variera från inget gensvar alls till ett stort gensvar. I studier på placebo är det vanligare att registrera den genomsnittliga skillnaden mellan grupper snarare än att studera individuella gensvar på interventionen (Price et al., 2008).

Smärtstillande placeboeffekter har påvisats inom ett flertal områden, bland annat vid postoperativ tandsmärta, korsryggssmärta, kronisk nervsmärta, experimentell somatisk smärta orsakad av obehaglig värme, elektrisk chock, matstrupsretning och vid träning under ischemiska tillstånd (Atlas, Wager, Dahl, & Smith, 2009 refererad i Wager & Fields, 2013; Benedetti, 2009, refererad i Wager & Fields, 2013; Enck, Benedetti, & Schedlowski, 2008; Finnis, Kaptchuk, Miller, & Benedetti, 2010; Price et al., 2008; Vase et al., 2009; Zubieta & Stohler, 2009). Andra områden där smärtstillande placeboeffekter påvisats är under smärta vid *Irritable Bowel Syndrom* (Vase, Robinson, Verne, & Price, 2005), under smärta orsakad av laser (Wager, Matre, & Casey, 2006) och vid smärta som framkallats med hjälp av intramuskulära saltlösningssinjektioner (Zubieta, Yau, Scott, & Stohler, 2006).

Förutom vid smärtupplevelse har placeboeffekter främst studerats vid Parkinsons sjukdom (de la Fuente-Fernandez et al., 2001; Pollo et al., 2002 refererad i Benedetti et al., 2003) och depression (Leuchter, Cook, Witte, Morgan, & Abrams, 2002). Detta visar på att placebo kan studeras utifrån andra neurologiska perspektiv än smärta (Benedetti et al., 2003). De mekanismer som ligger bakom frisättningen av endogena opioider vid smärtlindrande placebo (Amanzio & Benedetti, 1999; Benedetti, Arduino, & Amanzio, 1999) och endogent dopamin vid placeboeffekt hos Parkinsonpatienter (de la Fuente-Fernandez et al., 2001) tros involvera både betingade- och kognitiva faktorer (Price & Fields, 1997 refererad i Benedetti et al., 2003; Price, 2002 refererad i Benedetti et al., 2003).

I nedanstående stycken kommer några av de neurofysiologiska aspekter och berörda hjärnstrukturer som kan kopplas till smärtlindrande placebo att tas upp. I detta sammanhang nämns dopamin- och opioidsystemet med en mer utförligt beskriven studie om smärtlindrande placebo i relation till endogen opioid nervimpulsöverföring. Efter det följer studier kring smärtlindring, motorisk prestation och hormoner.

Neurofysiologiska aspekter och berörda hjärnstrukturer

Med neurofysiologiska aspekter avser den här uppsatsen att behandla de signalsubstanser som har en framträdande roll inom placeboforskningen. Placeboeffekten påverkas av en rad olika hjärnsystem (Oken, 2008) som till exempel dopaminsystemet (Fricchione & Stefano, 2005; Scott et al., 2007). Ett annat är opioidsystemet (Oken, 2008; Zubieta et al., 2005).

Placebo och dopaminsystemet. Dopamin hör ihop med kopplingen mellan en miljöbetingad stimulus och förväntad belöning (Schultz, 2006). Denna signalsubstans frigörs när vi ägnar oss åt aktiviteter i vilka vi avser att uppnå någon belöning (Phillips, Stuber, Heien, Wightman, & Carelli, 2003). Dopaminrelaterade celler från ventrala tegmentområdet i hjärnstammen projiceras till nucleus accumbens i ventral basal ganglia. Nucleus accumbens är ett område rikt på dopamin där både dopamin och opioid peptider reglerar responsen på både smärt- och stressfylld stimuli (Gear, Aley, & Levine, 1999; Horwitz, 2000; Zubieta et al., 2003). I detta område regleras även responsen på naturliga belöningar (Berridge & Robinson, 1998; Will, Franzblau, & Kelley, 2003) och drogmissbruk (Unterwald, 2001; Volkow, Fowler, Wang, & Swanson, 2004). Nucleus accumbens tros på grund av detta spela en viktig roll för gensvar på- och anpassning till- tydligt uppfattade stimuli med belönande samt ickebelönande känslomässiga reaktioner (Berridge & Robinson, 1998; Horwitz, 2000; Lorenz, Minoshima, & Casey, 2003; Pruessner, Champagne, Meaney, & Dagher, 2004; Zald et al., 2004; Zink, Pagnoni, Martin-Skurski, Chappelow, & Berns, 2004).

Nucleus accumbens reagerar såväl på omfattningen av förväntad belöning, som på avvikelser från den förutspådda utgången. Det här fenomenet har även påvisats hos både ickemänskliga-primater och gnagare. Processen tjänar som ett bearbetningssystem som formar beteenderespons (Schultz, 2006; Setlow, Schoenbaum, & Gallagher, 2003; Tobler, Fiorillo, & Schultz, 2005).

Med utgångspunkt från dessa faktorer, samt att placeboeffekten ses som en slags belöningsanpassad respons har det antagits att aktiviteten av mesolimbiska dopaminceller vid förväntad belöning och dess förmåga att anpassa sig till miljöbetingad information ligger bakom placeborespons hos människor (Fields, 2004; Horwitz, 2000; Irizarry, & Licino, 2005). Med hjälp av *positron emission tomography* (PET) har forskare upptäckt aktivering av dopamin i nucleus accumbens. Aktiveringen har satts i samband då patienter med Parkinsons

PLACEBO–SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

sjukdom tagit emot placebo och sedan upplevt samma förbättrade motoriska kontroll som de förväntat sig (de la Fuente-Fernandez et al., 2002).

Placebo och opiodsystemet. En annan signalsubstans som visat sig vara involverad vid placeboeffekten är opioid (Oken, 2008). Det finns talande bevis för att placeboeffekter som uppstår vid förväntad smärtlindring hör samman med opiodsystemet (Zubieta et al., 2005). Utdelning av placebo där smärtlindring varit förväntad har kopplats till att den upplevda smärtan bedömts som minskad. Detta har påvisats vid både medicinsk och experimentellt framkallad smärta, samt vid både öppen och dold utdelning av opioid antagonisten, naloxone. Smärtlindring har alltså uppstått genom förmedling av smärthämmande endogen opioid signalsubstansöverföring oavsett om utdelningen av naloxone skett öppet eller inte. Det betyder att smärtlindring framkallats genom smärtlindrande endogen opioid signalsubstansöverföring (Amanzio & Benedetti, 1999; Benedetti, 1996; Gracely, Dubner, Wolskee, & Deeter, 1983 refererad i Zubieta et al., 2005; Grevert, Levine, & Gordon, 1983 refererade i Zubieta et al., 2005).

Aktivering av μ -opioidreceptorer i det endogena opiodsystemet tros särskilt förmedla observerade effekter av placebo och naloxone och påverka ett flertal funktioner. Dessa är reglering av stressrespons och smärta (särskilt om ihållande eller hotande för organismen) (Watkins & Mayer, 1982 refererad i Zubieta et al., 2005; Akil et al., 1984 refererad i Zubieta et al., 2005; Rubinstein et al., 1996; Sora et al., 1997; Zubieta et al., 2001), samt reproduktiva och stress-relaterade neuroendokrina funktioner (Smith et al., 1998; Drolet et al., 2001).

Hos personer som visat sig särskilt mottagliga för placebo har det framkommit att dessa individer påvisat mer uttalad blodflödesreaktion i rostrala anterior cingulate vid systematiskt utdelande av remifentanil (en μ -opioid receptor agonist), vilket tyder på att responsvariationer i detta receptorsystem i hög grad påverkar förekomsten av placeboeffekt (Petrovic, Kalso, Petersson, & Ingvar 2002). Utdelningen av placebo med förväntad smärtlindring har påvisats vara kopplad till minskad aktivitet i områden i hjärnan som svarar på smärta. Med hjälp av fMRI har detta fenomen observerats i rostral anterior cingulate, insular cortex och i thalamus (Wager et al., 2004).

PLACEBO–SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

Opioid nervimpulsöverföring. I en studie av Zubieta et al., (2005) undersökte forskarna om introducerandet av placebo där smärtlindring kan förväntas aktiverar endogen opioid nervimpulsöverföring. Till sin hjälp använde de PET och molekylär avbildning med en μ -opioid receptorselektiv radiospårare. Aktivering av det här systemet, det vill säga systemet för signalsubstansen opioid, påvisas av reduceringar av de synaptiska μ -opioid receptorernas möjlighet att binda den radioförsedda spåraren *in vivo* (Zubieta et al., 2001; Zubieta et al., 2002 refererad i Zubieta et al., 2005; Zubieta et al., 2003; Bencherif et al., 2002).

Försökspersonerna bestod av frivilliga högerhänta män i 20-30års åldern. Alla var icke-rykare och ingen hade varken någon medicinsk eller psykisk sjukdom, eller missbrukade narkotika, alkohol, läkemedel, steroider eller andra skadliga ämnen. Ingen hade heller något beroende eller någon ärftlig sjukdom inom familjen (Zubieta et al., 2005). Anledningen till att endast män inom en begränsad åldersgrupp deltog i studien var att både ålders- och könseffekter har upptäckts påverka både μ -opioidreceptor-koncentrationen och förmågan att aktivera nervimpulsöverföring (Gabilondo, Meana, & García-Sevilla, 1995; Zubieta, Dannals, & Frost, 1999 samt Zubieta et al., 2002 refererade till i Zubieta et al., 2005).

Deltagarna tog inte heller några psykotropiska preparat, gick inte på hormonbehandlingar eller tränade mer än en timme åt gången tre dagar i veckan (Zubieta et al., 2005). Inget intag av alkohol fick ske 24 timmar innan studien skulle börja, inte heller fick försökspersonerna lov att äta eller träna på minst tre timmar innan försöket ägde rum. Alla försökspersoner fick ta del av ett informerat samtycke (Zubieta et al., 2005).

Tre gånger var fick alla försökspersoner genomgå PETscanning med carfentanil 11C. Carfentanil 11C är en μ -opioid agonist som används *in vivo* i PET-studier av μ -opioidreceptorer (Endres, Bencherif, Hilton, Madar, & Frost, 2003). Till att börja med utfördes en inledande studie utan någon intervention (baseline). Studierna som sedan gjordes vid det andra och det tredje tillfället innehöll antingen en påfrestande smärtstimuli eller påfrestande smärtstimuli tillsammans med placebo med påstådda smärtstillande egenskaper (Zubieta et al., 2005).

Hälften av deltagarna fick börja med att utsättas för smärta medan resten av gruppen fick börja med att ta emot smärta följt av att de fick placebo. Smärtstimuleringen innebar att man via en datorkontrollerad pump införde en saltlösning i käkmuskeln. Saltlösningen bidrog till att käkmuskeln fick en kraftigt förhöjd muskelspänning (Zubieta et al., 2005).

PLACEBO–SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

Minst 15 sekunder efter att saltlösningen börjat införas ombads försökspersonerna att rapportera sin nuvarande smärtintensitet på en visuell analog skala, *Visual Analog Scale* (VAS). På skalan stod 0 för ingen smärta alls medan 100 representerade värsta tänkbara smärta. Deltagarna fick sedan fortsätta med att göra de här skattningarna var femtonde sekund (Zubieta et al., 2005). Direkt efter prövningen med saltlösningen utvärderades deltagarnas subjektiva smärtupplevelser utifrån en omfattande version av *The McGill Pain Questionnaire* (MPQ) (Melzack & Torgerson, 1971 refererad i Zubieta et al., 2005). Dessutom utvärderades den totala VAS poängen (på skalan 0-100) i smärtintensitet och obehag. Försökspersonernas subjektiva känslotillstånd mättes med hjälp av *The Positive and Negative Affectivity Scale* (PANAS) (Watson, Clark, & Tellegen, 1988) samt *The Profile of Mood States* (POMS) (Zubieta et al., 2005).

För att utvärdera deltagarnas tillfälliga negativa humör, framkallade av smärtstimuli (POMS-TMD) (McNair et al., 1992 refererad i Zubieta et al., 2005) mättes de sammanlagda *Total Mood Disturbance* (TMD) poängen. Poängvärdena var kopplade till tillförseln av smärtstillande (Zubieta et al., 2005).

Innan försökspersonerna fick placebo blev de informerade om att de skulle få vara med i en studie där ett nytt läkemedel som skulle kunna lindra smärta höll på att testas. De fick höra att forskarna trodde att medicinen aktiverade de system i hjärna som hämmar smärta (Zubieta et al., 2005). I ett informerat samtycke som deltagarna fick stod det också att de antingen skulle få testa medicinen eller en substans som helt saknade smärtstillande egenskaper. Deltagarna fick också veta att de själva kanske inte skulle kunna fastställa om medicinen verkligen fungerade. Dock skulle forskarna kunna ta reda på det med hjälp av sina kontrollinstrument (Zubieta et al., 2005).

Förutsättningarna för placebotillståndet inleddes med att deltagarna fick 1 ml 0,9 procentig fysiologisk saltlösning i en av de intravenösa portarna. Proceduren upprepades sedan var fjärde minut. Varje omgång varade i 15 sekunder. Både före och efter placebon ombads deltagarna värdera vilka förväntningar de hade på den smärtstillande behandlingen och hur den upplevts i efterhand genom att utgå från VAS-skalan. Här representerade 0 ingen smärtstillande effekt och 100 bästa möjliga smärtstillande effekt (Zubieta et al., 2005).

Resultaten av den här studien kom med den första direkta evidensen för att utdelning av placebo med antydda smärtstillande egenskaper aktiverar det endogena opioidsystemet regionalt. Detta smärt- och stresshämmande system aktiveras genom direkt påverkan på μ -opioidreceptorerna (Zubieta et al., 2005). Resultaten visade även på att

PLACEBO–SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

aktivering av det endogena opioidsystemet var kopplat till kvantifierbara minskningar av fysiska och emotionella kännetecknen på påfrestande smärta (Zubieta et al., 2005).

Forskarna såg också att varje enskild neurotransmitteraktivering ägde rum i särskilda högre associativa hjärnområden. Områdena i fråga var pregunala och subgenuala delarna i rostral anterior cingulate, dorsolaterala prefrontal- och insular cortex samt inuti nucleus accumbens (ett område sammankopplat med smärta). Signalsubstansaktiveringen i rostral anterior cingulate associerades starkt med tillförseln av smärta. Endogen opioidaktivering i dorsolaterala prefrontal cortex kunde däremot kopplas samman med styrkan på den smärtlindring som försökspersonerna förväntade sig uppleva före placeboindelningen (Zubieta et al., 2005). Placebon framkallade också överföring av signalsubstansen μ -opioid, vilket kunde observeras i insularcortex. Insularcortex är ett område som visat på metabolisk aktivering i studier på människor då de utsatts för smärtsam stimuli (Casey, 1999 refererad i Zubieta et al., 2005; Davis, 2000 refererad i Zubieta et al., 2005; Peyron, Laurent, & Garcia-Larrea, 2000).

Placeboframkallad aktivering av signalsubstansöverföring av μ -opioid i nucleus accumbens hade signifikant korrelation med hämrad smärtintensitet och smärteffekt samt hämmande av det negativa humör som framkallats av smärtpåfrestandet (Zubieta et al., 2005). Aktivering av signalsubstansöverföring av dopamin i nucleus accumbens, samt minskningar i vissa av den här delens utåtgående nervsignaler (exempelvis till subthalamic nucleus) har även framkommit då placebo delats ut till personer med Parkinsons sjukdom då de förväntat sig att bli bättre (de la Fuente-Fernandez et al., 2001; Benedetti et al., 2004). Viktigt i den här studiens sammanhang är att Parkinsons sjukdom kännetecknas av reduceringar av dopaminsignalsubstansöverföring. Reduceringar av dopamin har i sin tur kunnat kopplas till ökning av opioidpeptider i nucleus accumbens (George & Kertesz, 1987 refererad i Zubieta et al., 2005). Dessutom har en tydlig aktivering av μ -opioid systemet som svar på smärta kunnat kopplas samman med minskning av dopamin i nucleus accumbens (Zubieta et al., 2003). Det skulle kunna vara så dessa mekanismer ligger bakom hur Parkinsonpatienter svarat på de placeboförknippade förväntningar, som tidigare observerats av flera forskare (Shetty, Friedman, Kieburz, Marshall, & Oakes, 1999 refererad i Zubieta et al., 2005; Goetz, Leurgans, Raman, Stebbins, 2000 refererad i Zubieta et al., 2005).

Även om aktiveringen av endogen opioid signalsubstans i vänstra dorsolaterala prefrontal cortex inte visade på någon koppling till placeboframkallade förändringar i de smärtpsykofysiska mätningarna som erhöles av försökspersonerna i studien observerade

PLACEBO-SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

forskarna ett negativt förhållande mellan μ -opioidsystem aktivering i det här området och omfattningen av den smärtstillande effekt som deltagarna förväntade sig före placeboutdelningen (Zubieta et al., 2005).

Resultaten av den här studien (Zubieta et al., 2005) lyfter fram att förändringar i den neurokemiska signalering som framkallades genom introducerandet av placebo inte visar på ett på och av fenomen (on-off fenomenon). Det som hittades var snarare en gradvis effekt som styrs utifrån ett flertal hjärnområden med komplexa integrativa-motivationsfunktioner (Zubieta et al., 2003).

I en senare studie (Wager, Scott, & Zubieta, 2007), som även den undersökte placeboeffekter under smärta med hjälp av PETscanning med carfentanil 11C visade resultaten även i detta fall på ett samband mellan aktivering av det endogena opioidsystemet och minskade kännetecken för smärta (Wager et al., 2007), vilket går i linje med resultaten från studien av Zubieta et al. (2005).

Smärta

I smärtstudien deltog 60 stycken försökspersoner. Innan sitt deltagande hade de fått ta del av ett informerat samtycke där de kunnat läsa om det experimentella tillvägagångssättet, samt användande av det smärtstillande medlet ketorolac. Majoriteten av försökspersonerna hade tidigare erfarenhet av att ha tagit emot smärtlindrande medel (Benedetti et al., 2003).

Deltagarna delades in i fem stycken undergrupper med en relativt jämn fördelning mellan män och kvinnor i alla grupperna (11-14 personer per grupp). Smärta framkallades på experimentell väg genom att deltagarna fick använda sin ickedominanta hand till att klämma ihop ett fjädrande handträningsredskap, hålla kvar greppet, släppa det och vila i två sekunder innan de fortsatte (Benedetti et al., 2003). Sammanlagt skulle de trycka ihop redskapets handtag tolv gånger. För att lyckas med att bara trycka ihop handtagen krävdes en kraftansträngning av 7,2 kilo. Smärtupplevelsen i den här uppgiften ökar snabbt och efter cirka 13-14 minuter blir smärtan näst intill outhärdlig (Amanzio & Benedetti, 1999; Benedetti et al., 2003).

Efter att försökspersonen hade pressat samman handtagen för sista gången startade ett tidtagarur. När subjektet sedan själv upplevde sin smärta som outhärdlig hade han eller hon i uppgift att själv stoppa tidtagaruret. Här avbröts experimentet och tiden bokfördes. Definitionen för smärttolerans mättes utifrån den sista hoptryckningen fram tills att

PLACEBO-SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

tidtagningen stoppades (Benedetti et al., 2003). Nedan redovisas studiens experimentella design.

Designen för experimentet var dubbelblind och randomiserad, vilket innebar att varken försökspersonerna eller försöksledarna visste vilken behandling som delades ut. Antingen fick försökspersonerna ta emot ketorolac eller så fick de en saltlösning (Benedetti et al., 2003). I grupperna 2-5 fick två till tre deltagare per grupp ketorolac istället för en saltlösning. Detta berodde på att forskarna vill undvika att dela ut saltlösning i större grupper. Personerna som fick ketorolac istället för saltlösning räknades egentligen inte in i studien, utan fick endast delta för att den dubbelblinda designen skulle kunna gå att genomföra (Benedetti et al., 2003). Alla injiceringar gjordes tio minuter innan blodtrycksmätaren pumpades upp (Benedetti et al., 2003). Nedan följer en beskrivning av hur processerna i de fem grupperna varierade. Ordet försökspersoner förkortas till fp.

Grupp 1 (naturlig variation, fp=14) genomgick kompressortekniken fyra dagar i rad utan någon behandling. Grupp 2 (fp=12) injicerades med en saltlösning (Na Cl 0,9) dag två samtidigt som de fick höra att de fick ett kraftfullt smärtstillande medel. De mottog alltså en muntlig suggestion menad att framkalla förväntan på smärtlindring. Grupp 3 (fp=12) fick en saltlösning injektion under dag två. De fick då berättat för sig att det som delades ut var smärthöjande (förväntan om förvärrad smärta) (Benedetti et al., 2003). Grupp 4 (fp=11) blev behandlade med ketorolac tromethamine under dag två och tre (betingning). Dag fyra mottog deltagarna en injektion med saltlösning. Det som de fick höra var dock att de återigen behandlades med ketorolac (förväntad smärtlindring (Benedetti et al., 2003).

Grupp 5 (fp=11) fick ketorolac under den andra och tredje dagen (betingning). På dag fyra fick deltagarna en saltlösning injektion tillsammans med en muntlig suggestion om att det som delades ut var smärthöjande (förväntan om förvärrad smärta) (Benedetti et al., 2003).

För grupp 1 som genomgick kompressortekniken fyra dagar i rad utan någon behandling visades ingen skillnad i smärttolerans mellan de olika dagarna. Hos grupp 2 som i samband med saltlösning injicering dag två fick höra att det som delades ut var ett smärtstillande medel observerades en signifikant ökning i smärttolerans. Grupp 3 som vid saltlösning injiceringen blivit tillsagda att det som delades ut var smärthöjande uppvisade en signifikant sänkning i smärttolerans (Benedetti et al., 2003). Jämfört med resultaten hos dem som endast fick muntlig suggestion var placeboeffekten ännu större hos de deltagare som förbehandlats med ketorolac innan de fick saltlösning i tron om att det var smärtlindrande

PLACEBO–SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

(grupp 4).

Grupp 5 (som efter att ha förbehandlats med ketorolac och under saltlösning injiceringen fått höra att det som delades ut var smärthöjande) visade på en signifikant lägre smärttolerans under dag 4 jämfört med den smärttolerans som grupp 1 (som inte fick någon behandling alls) uppvisade under dag ett och fem. Detta tyder på att verbalt framkallad förväntan spelar en avgörande roll i dessa tillstånd även efter förbehandling med ketorolac (Benedetti et al., 2003).

I en senare studie (van Laarhoven et. al., 2011) undersökte en grupp forskare nocebo- samt placeboeffekter kopplade till kliande och smärta framkallade genom muntlig suggestion. Deltagarna bestod av 105 stycken friska kvinnor med en medelålder på 21,8 år utan varken nuvarande eller tidigare kroniskt kliande eller smärta. Resultat från denna studie pekade mot att höga förväntningar framkallade av muntliga suggestioner om kliande och smärta ledde till högre nivåer av kliande respektive smärta (nocebo). Vid placebotillståndet minskade deltagarnas kliande och smärta, dock var placeboeffekten vid minskat kliande mer signifikant än den för smärta. Liksom från studien av Benedetti et al. (2003) visades även här att muntliga suggestioner kan påverka smärtupplevelse (van Laarhoven et. al., 2011).

Smärta och social inlärning

Utöver direkt inlärning kan vi människor lära oss saker genom att studera andra. Placeborespons/placeboeffekt kan formas på liknande sätt. Med det menas att placeborespons/placeboeffekt kan skapas genom observation av andra utan övrig avsiktlig förstärkning (Colloca & Miller, 2011).

I en studie från 2009 undersökte Colloca och Benedetti funktionen av social inlärning vid smärtstillande, det vill säga vad inlärning genom observation av andras smärtstillande har för funktion vid placebo (Colloca & Benedetti, 2009). I sin studie använde forskarna orden placeboeffekt och placeborespons som synonymer.

Försökspersonerna i studien bestod av 48 stycken friska kvinnor. De hade en medelålder på $22,6 \pm 4,7$ år och hade frivilligt anmält sig till att ställa upp i forskning om smärtmekanismer (Colloca & Benedetti, 2009). Till att börja med fick deltagarna i studien ta emot en stigande serie av stimuli (steg på 1mA). De stimuli som försökspersonerna fick ta emot i studien var en elektrisk chock på den ickedominanta handens baksida, enligt samma tillvägagångssätt som tidigare använts i experiment av Colloca och Benedetti (2006) samt av

PLACEBO–SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

Colloca, Sigauo och Benedetti (2008). De första stimuli som delades ut låg under tröskelvärde för förnimbar känsel. Stimuli ökades sedan tills förnimbar känsel och smärta framkallats. Det utvärderade tröskelvärde för förnimbar känsel refereras härnäst till (t), medan tröskelvärde för smärta refereras till (T) (Colloca & Benedetti, 2009).

Deltagarna delades därefter slumpmässigt in i någon av följande tre experimentgrupper: grupp 1: social inlärning genom observation av en annan försöksperson, grupp 2: betingning och grupp 3: endast muntlig suggestion. (Colloca & Benedetti, 2009).

Grupp 1: De som hade hamnat i grupp 1 fick information om att detaljerna för experimentet skulle demonstreras för dem av en annan försöksperson. Till en början ombads de därför att sätta sig bredvid en demonstratör (i själva verket en person som simulerade). De fick titta på när demonstratören gick igenom hela den experimentella sessionen.

Demonstratören var en manlig student som hade tränats upp för att göra simuleringen.

Placerade på den ickedominanta handens baksida hade han två silverkloridelektroder, samt en falsk elektrod fastsatt över långfingret. Demonstratören mottog sammanlagt 36 stimuli, (18 röda och 18 gröna) utdelade enligt slumpmässig (egentligen uppgjord) ordning (Colloca & Benedetti, 2009).

Stimuli kopplade till den röda lampans ljus rankades alltid av demonstratören som smärtsamma, medan stimuli kopplade till grönt ljus bedömdes som icke-smärtsamma (Colloca & Benedetti, 2009). På det här sättet simulerade han en förmånlig smärtstillning efter det att den gröna lampan tänts. Vad försökspersonerna såg var att stimuli på demonstratörens långfinger framkallade smärtlindring på handens baksida då den gröna lampan tändes (Colloca & Benedetti, 2009). För att deltagarna skulle behålla uppmärksamheten under experimentomgången hade de ombetts att redovisa några detaljer. De skulle hålla räkningen på hur många gröna, respektive röda lampor som tändes, samt utvärdera demonstratörens utlåtanden. Den här observationsfasen pågick i cirka tolv minuter. I slutet av sessionen ombads försökspersonerna att själva genomgå en liknande experimentomgång (Colloca & Benedetti, 2009).

Efter uppskattning av t och T ställdes stimuliintensiteten in på 2T för grönt stimuli. Samma inställning gjordes för rött stimuli (Colloca & Benedetti, 2009).

Grupp 2: För att utvärdera fördelen med direkt upplevelse testades placeboresponserna efter ett betingat stadiet. Det utfördes med hjälp av samma tillvägagångssätt som i forskarnas tidigare studier (Colloca & Benedetti, 2006; Colloca et al., 2008). Deltagarna i grupp två hade fått information om att de röda och de gröna ljusen gav

PLACEBO-SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

uttryck för aktivering respektive avaktivering av den elektrod som placerats över deras långfinger. Det här skulle växelvis framkalla en smärtstillande effekt genom utdelandet av en elektrisk chock. Chocken i fråga skulle befinna sig under tröskelvärdet. Dock gav den här elektroden aldrig egentligen ifrån sig någon elektrisk puls eftersom det var en placeboelektrod. 18 stimuli av varje färg (röd och grön) delades ut enligt samma falska slumpmässiga ordning som grupp 1 fick erfaras (Colloca & Benedetti, 2009).

Den här gången fick deltagarna först gå igenom en slumpmässig (egentligen förutbestämd) serie av 12 röda stimuli på 2T och 12 gröna stimuli på T-2 (T minus 2 mA). På det här sättet fick försökspersonerna i grupp 2 en direkt erfarenhet av att grönt ljus kunde kopplas ihop med icke-smärtsam stimulering (Colloca & Benedetti, 2009). En viktig aspekt att betona i sammanhanget är att stimulusintensiteten i hemlighet minskades då det röda ljuset tändes. Försökspersonerna trodde på så vis att grönt ljus innebar att de kunde förvänta sig smärtstillande effekter. Den här betingningsfasen följdes upp med en testperiod där intensiteten vid det gröna ljuset ökades upp till 2T. I fas två var det alltså egentligen ingen skillnad mellan stimuliintensiteterna för rött och grönt ljus (Colloca & Benedetti, 2009).

Grupp 3: Grupp 3 informerades precis som grupp 2 om att de gröna och röda ljusen skulle markera aktivering respektive avaktivering av den elektrod som de fått över långfingret. De blev tillsagda att det gröna ljuset innebar att de kunde vänta sig en stimulus som skapade smärtlindring genom att en elektrisk chock som befann sig under tröskelvärdet skulle utdelas på långfingret (Colloca & Benedetti, 2009). De fick även information om att det röda ljuset betydde att de kunde vänta sig att samma elektrod avaktiverades, vilket följaktligen skulle leda till en smärtsam stimulering av handryggen (Colloca & Benedetti, 2009). I själva verket hade alla stimuli ställts in på 2T. 18 röda och 18 gröna (totalt 36) stimuli delades ut enligt samma falskt slumpmässiga ordning som getts till Grupp 1 och 2 (Colloca & Benedetti, 2009).

För att sammanfatta uppläggen i de tre grupperna fick grupp 1 och 3 samma stimuliintensitet utdelad vid både grönt och rött ljus. För Grupp 2 däremot (betingningsgruppen) minskade stimuliintensiteten i hemlighet vid rött ljus under den första fasen av experimentet (betingningsfasen) (Colloca & Benedetti, 2009). Dessutom blev deltagarna i alla grupper vilseledda med informationen om att när de såg en röd lampa tändas kunde de vänta sig att få uppleva smärtsamma elektriska stimuli, medan de vid grönt ljus kunde vänta sig mindre smärtsamma stimuli. Deltagarna trodde att smärtlindringen hade att göra med en aktivering av den elektrod som var placerad över långfingret. Detta på grund av

PLACEBO–SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

att den här elektroden skulle ge ifrån sig en elektrisk chock som befann sig under tröskelvärde då den gröna lampan tändes. Elektroden över långfingret gav i själva verket inte ifrån sig någon stimulus alls då det var en placeboelektrod (Colloca & Benedetti, 2009).

Alla tre grupperna fick bedöma smärtintensiteten i slutet av varje stimulus. Dessa bedömningar genomfördes med hjälp av en numerisk bedömningskala (NBS) som sträckte sig från 0 till 10 där 0 stod för ingen smärta, medan 10 stod för starkast tänkbara smärta (Colloca & Benedetti, 2009). Dessutom fick försökspersonerna fylla i *the Interpersonal Reactivity Index* (IRI) (Davis, 1980 refererad i Colloca & Benedetti, 2009), ett frågeformulär som vanligen används för att mäta empatiska karaktärsdrag. Frågeformuläret är uppdelat i fyra stycken subskalor. Dessa är perspektivtagande, fantasi (vilket innebär att kunna leva sig in i karaktärernas känslor och tankar när man exempelvis läser en bok eller ser på film), empatisk omsorg (medkänsla) och personlig utmattning (Davis, 1980 refererad i Colloca & Benedetti, 2009).

Resultaten visade att försökspersonerna i grupp 1, de som observerat en demonstratör, själva bedömde grönt stimuli som mindre smärtsamt i jämförelse med det röda. När forskarna undersökte förhållandet mellan demonstratörens och försökspersonens rapporteringar hittades ingen signifikant skillnad i korrelationen mellan skillnader i NBS poäng (värderandet av röda respektive gröna stimuli) hos demonstratören och deltagarna. Dessa resultat tyder på att försökspersonerna utgått från sina egna upplevelser snarare än att bara ha repeterat vad demonstratören visat (Colloca & Benedetti, 2009). NBS poängen jämfördes med IRI poängen för att undersöka om empati i sig kunde ha påverkat den socialt inlärda placeboresponsen. För empatisk omsorg hittades ett samband. Dock fann forskarna inga samband med de övriga underskalorna i empatitestet. Följaktligen framkallades placeboresponsen av social inlärning oberoende av demonstratörens NBS rapporteringar. Istället kunde placeboresponsen snarare kopplas samman med enskilda empatidrag (Colloca & Benedetti, 2009).

Ett t-test bekräftade att deltagarna i grupp 2 upplevde grönt stimuli som mindre smärtsamt i jämförelse med det röda. Ingen signifikant korrelation påfanns i skillnader mellan NBS och IRI poängen (Colloca & Benedetti, 2009). I grupp 3 rankade deltagarna till en början grönt stimuli som mindre smärtsamt. Men här var effekten inte lika påtaglig som i de andra grupperna och höll inte i sig över tid. Efter hela experimentssessionen hade i själva verket endast ett fåtal gröna stimuli rankats som smärtlindrande. Någon signifikant skillnad mellan NBS och IRI poängen påfanns inte heller här (Colloca & Benedetti, 2009).

PLACEBO–SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

Resultaten från grupp 1 och 2 tyder på att empatisk omsorg skulle kunna påverka socialt inlärd placeborespons i liknande utsträckning som den placeborespons som framkallats genom betingning. Studien visade även att inläring genom observation samt genom betingning båda framkallade signifikant större placeborespons än den som endast framkallats med muntliga instruktioner (Colloca & Benedetti, 2009).

Resultaten i den här studien utvidgar och bekräftar tidigare resultat av Colloca och Benedetti, (2006) samt av Colloca et al. (2008). Med det menas att den här studien, likt de föregående studierna visar på vikten av skillnader mellan olika inlärningsformer kring placebofenomenet. Intressant i sammanhanget med social inläring är att neuroavbildning har påvisat att de neurala system som påverkas vid upplevelsen av att se andra i smärta delvis påverkar områden som anterior cingulate cortex, insular cortex och somatosensoriska cortex. Samma områden aktiveras även vid en förstahandsupplevelse av smärtsam stimuli (Jackson, Rainville, & Decety, 2006).

Begränsningar som Colloca och Benedetti (2009) själva ser med den här studien om social inläring är bland annat att den baseras på tillfällig och intensiv smärta. Det kan vara en nackdel då klinisk smärta vanligen både är kronisk och håller i sig över tid. En annan svaghet är att försökspersonerna endast var kvinnor vilket hindrade forskarna från att hitta några skillnader mellan könen (Colloca & Benedetti, 2009).

I en senare studie med liknande upplägg syftade forskarna till att undersöka skillnaden mellan social inläring via video jämfört med att observera en person i verkligheten (Hunter, Siess, & Colloca, 2013). Deltagarna i studien bestod av 60 stycken friska kvinnor som slumpmässigt delades in i följande fyra grupper: social observation genom video, social observation live, muntlig suggestion och naturlig variation (Hunter et al., 2013). Liksom i studien av Colloca och Benedetti (2009) fick dessa deltagare placeboelektroder placerade över långfingret, samt att de fick bedöma smärtintensiteten i slutet av varje utdelat stimulus. Även här användes gröna och röda lampor, där demonstratören (en kvinnlig skådespelare) både i videon och live simulerade en förmånlig smärtstillning efter det att den gröna lampan tänts (Hunter et al., 2013). Gruppen som testades för muntlig suggestion fick även i detta fall höra att de kunde förvänta sig smärtlindring i samband med att den gröna lampan tändes. Gruppen för naturlig variation skiljde sig åt genom att de på förhand inte fick någon information om de olika lampfärgernas betydelse (Hunter et al., 2013).

Alla grupperna fick bedöma smärtintensiteten i slutet av varje stimulus med hjälp av samma NBS som i tidigare nämnd studie (Colloca & Benedetti, 2009) samt att

PLACEBO–SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

deltagarna även här fick fylla i IRI (frågeformulär som används för att mäta empatiska karaktärsdrag) (Davis, 1983 refererad i Hunter et al., 2013). Båda grupperna som först observerade en annan person visade på signifikantare placeboresultat i jämförelse med grupperna för muntlig suggestion och naturlig variation. Skillnaden mellan de båda observationsgrupperna var att deltagarna som observerat demonstratören live hade NBS poäng som korrelerade med poängen för empatisk omsorg, vilket inte återfanns hos den grupp som sett demonstratören på video (Hunter et al., 2013). Resultaten i denna studie bekräftar att smärtlindrande placebo kan framkallas via social inlärning, samt visar på att empati kan påverkas av sammanhanget (Hunter et al., 2013).

Motorisk prestation

I denna studie som handlade om motoriskt utförande hos patienter med Parkinsons sjukdom deltog tio stycken patienter. Försökspersonerna var diagnostiserade med idiopatisk Parkinsons (Benedetti et al., 2003) och deras medicinska tillstånd graderades med hjälp av bedömningsskalan *Parkinson's Disease Rating Scale* (Fahn et al., 1987 refererad i Benedetti et al., 2003). Dagen innan försökspersonernas deltagande avbröts även all medicinsk behandling. Ingen medicin hade någon kvardröjande effekt som varade i mer än 24 timmar (Benedetti et al., 2003).

Försökspersonerna fick bilateralt implanterade elektroder i subthalamic nucleus, ett område kopplat till motorisk kontroll (Isoda & Hikosaka, 2008). Syftet med att koppla in dessa elektroder var att de kunde förbättra deltagarna rörelsekontroll, samt försämra den i avstängt tillstånd (Benedetti et al., 2003). Stimulationsparametrarna intensitet, frekvens och pulsvidd ställdes in på individuellt anpassade nivåer för deltagarna för att maximal terapeutisk effekt skulle kunna uppnås (Benedetti et al., 2003). Mätning av motoriskt utförande gick till på följande sätt:

Enligt en dubbelblind experimentell design där varken patienterna eller försöksledarna visste om stimulatorn var påslagen eller inte testades alla deltagare i hur snabbt de kunde förflytta sin högra hand. Med hjälp av en rörelseanalyserare mättes hur snabbt deltagarna kunde förflytta handen (Benedetti et al., 2003). Apparaten som användes i detta sammanhang kännetecknades av att den hade en yta på 30x25 cm. På denna yta utförde patienterna en *visual directional-choice task* (Zappia, Montesanti, Colao, & Quattrone, 1994).

Deltagarens pekfinger placerades först på en sensor som lyste grönt. Efter en

PLACEBO–SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

slumpmässig tidsintervall på några sekunder tändes ett rött ljus upp hos en av tre sensorer som placerats ut 10 centimeter ifrån den gröna sensorn. Var det röda ljuset skulle dyka upp var slumpmässigt (Benedetti et al., 2003). När det röda ljuset tändes skulle patienten flytta handen till den aktuella rödlysande sensorn så snabbt som möjligt. Tiden mellan att handen lämnade den grönt lysande sensorn fram till att den nådde det rödlysande sensormålet mättes av en dator (Benedetti et al., 2003).

Rörelsens medelhastighet uttrycktes som förhållandet mellan avståndet mellan sensorerna och tiden för förflyttning. För varje test genomfördes 15 stycken provningar efter varandra. Ett medelresultat beräknades därefter, vilket representerade det slutgiltiga resultatet för varje test. Innan provningarna började fick alla patienter träna vid apparaten på uppgiften som sedan skulle utföras (Benedetti et al., 2003).

I tillvägagångssätt ett gavs ingen behandling alls. Detta innebar att stimulatorn hölls påslagen när uppgiften utfördes, samt att inga verbala instruktioner om hur prestationen skulle kunna påverkas togs upp (Benedetti et al., 2003).

I tillvägagångssätt två fick patienterna höra att stimulatorn skulle hållas avstängd. Egentligen var den påslagen. Viktigt att nämna här är att detta tillvägagångssätt står för ett rutinmässigt klinisk tillvägagångssätt, där patienterna informeras om att stimulatorn kommer att stängas av. Detta kan ses som en noceboprocedur eftersom den verbala framkallningen får patienterna att förvänta sig att deras motoriska prestation kommer att förvärras (Benedetti et al., 2003).

I tillvägagångssätt tre fick försökspersonerna höra att stimulationsintensiteten skulle öka, vilket skulle leda till förbättrad motorisk prestation. I själva verket gjordes ingen sådan förändring. Denna metod kan räknas som en placebo procedur där den muntliga instruktionen framkallar förväntan om motorisk förbättring (Benedetti et al., 2003). Hastigheten för handens rörelse mättes både innan de muntliga instruktionerna gavs och 30 minuter efter att dessa delats ut (Benedetti et al., 2003).

När alla deltagare fick träna med stimulatorn i förväg visade de genast på en sänkt rörelsehastighet då stimulatorn stängdes av. Inga signifikanta skillnader visades i tillvägagångssätt ett som skedde utan behandling. I tillvägagångssätt två då deltagarna lurades tro att stimulatorn stängts av och således förväntade sig att prestera sämre uppstod en signifikant sänkning av handens rörelsehastighet (nocebo) (Benedetti et al., 2003). I det tredje och sista tillvägagångssättet som var en placebo procedur där försökspersonerna informerades om att stimulationsintensiteten skulle öka (i verkligheten gjordes ingen sådan förändring)

PLACEBO–SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

presterade de bättre, och den försämring som uppstått i föregående tillvägagångssätt blockerades helt och hållet (Benedetti et al., 2003).

I en annan studie (Fiorio, Andani, Marotta, Classen, & Tinazzi, 2014), där forskare testade placebo för motorisk prestation på friska försökspersoner visade resultaten att både förväntan, samt förväntan i kombination med betingning ledde till förbättrad motorisk prestation hos dessa grupper jämfört med resultaten för kontrollgrupperna. Kombinationen av förväntan och betingning påvisade dock signifikantare resultat än de som endast framkallats genom förväntan (Fiorio et al., 2014). Även denna studie bekräftar således att förväntan kan framkalla motoriska placeboeffekter (Fiorio et al., 2014).

Hormoner

Syftet med denna studie var att undersöka om muntlig suggestion (förväntan) och betingning skulle kunna påverka försökspersonernas hormonhalt. I detta fall genom att analysera utsöndringen av TH och kortisol. De 95 frivilliga försökspersoner som deltog i studien delades in i nio grupper (Benedetti et al., 2003). Experimentet utfördes enligt en randomiserad dubbelblind design. För att möjliggöra designupplägget tilldelades försökspersonerna antingen sumatriptan eller saltlösning. Sumatriptan är en receptor agonist som både stimulerar utsöndring av TH samt hämmar utsöndring av kortisol (Franceschini et al., 1994 refererad i Benedetti et al., 2003; Entwisle et al., 1995; Valverde, Peñalva, & Dieguez, 2000 refererad i Benedetti et al., 2003).

Två till tre deltagare per grupp i grupperna 2-9 fick sumatriptan tillskillnad från de övriga deltagarna som injicerades med en saltlösning. De personer som fick motta sumatriptan räknades egentligen inte in i studien eftersom deras medverkan endast var till för att den dubbelblinda designen skulle kunna genomföras. Deltagarna som fick sumatriptan rapporterade inga märkbara effekter (Benedetti et al., 2003). Nedan följer en beskrivning av hur processerna i de olika grupperna skilde sig åt.

Grupp 1 (naturlig variation, $n=15$) fick ingen behandling alls utan var med för att forskarna skulle kunna se över variationskillnader i plasma TH och plasma kortisol under en och samma dag, samt mellan olika dagar. Detta utfördes genom att blodprov togs var 15e minut under en 90 minuters period tre dagar i rad (Benedetti et al., 2003).

TH respons var det som testades hos grupperna 2-5. Grupp 2 ($n=9$) mottog en saltlösninginjektion (Na Cl 0,9 %) i underhuden på lårets utsida. I samband med injektionen

PLACEBO–SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

fick försökspersonerna information om att injektionen skulle leda till en ökning av TH. Försökspersonerna fick 15 minuter före injektionsutdelningen lämna blodprov. Detta upprepades även direkt efter att injektionen delats ut. Forskarna fortsatte därefter att ta blodprov 15, 30, 45, 60 och 75 minuter efter utdelandet av saltlösning injektionen (Benedetti et al., 2003). Grupp 3 (fp=11) fick samma behandling som grupp 2, bortsett från att den information som dessa deltagare fick i samband med saltlösning injektionen var att den skulle framkalla en minskning av TH (Benedetti et al., 2003).

Grupp 4 (fp=9) och grupp 5 (fp=11) fick en likadan saltlösning injektion som grupp 2 och 3. Grupp 4 blev likt grupp 2 informerade om att injektionen skulle leda till ökning av TH. Grupp 5 fick precis som grupp 3 höra att injektionen skulle framkalla en minskning av TH. Det som dock skilde grupp 4 och 5 från grupp 2 och 3 var att de förstnämnda grupperna två dagar i rad före saltlösning injektionen hade förbehandlats med sumatriptan som injicerats i underhuden på utsidan av låret (Benedetti et al., 2003).

De övriga grupperna, det vill säga 6-10 testades för kortisol. Till grupp 6 (fp=9) gavs en saltlösning som injicerades i underhuden tillsammans med den muntliga suggestionen att det som delades ut skulle minska kortisolnivån (Benedetti et al., 2003). Grupp 7 (fp=10) fick vid en likadan saltlösning injicering höra att deras kortisolnivå skulle öka. Grupp 8 (fp=10) och grupp 9 (fp=11) fick även de en saltlösning tillsammans med respektive instruktioner som grupp 6 och 7, men först efter att de förbehandlats med sumatriptan två dagar i sträck (receptor agonist som hämmar kortisolutsöndring) (Benedetti et al., 2003).

Försökspersonerna fick även här 15 minuter före injektionsutdelningen lämna blodprov. Detta upprepades även direkt efter injektionsutdelningen, samt 15, 30, 45, 60 och 75 minuter efter att saltlösning injektionen delats ut (Benedetti et al., 2003).

I gruppen där den naturliga variationen (grupp 1) av TH och kortisol testades hittades inga signifikanta förändringar mellan de tre dagarna. Vid suggestion av att TH skulle öka (grupp 2) påvisades inga skillnader i plasmakoncentration under den sjuttiofemminutersperiod då blodprov togs. Några signifikanta skillnader i plasmakoncentration framkom inte heller hos den grupp som fått höra att TH skulle minska (grupp 3) (Benedetti et al., 2003). I det fall då suggestion om en ökning av TH gavs efter två dagars förbehandling med sumatriptan (grupp 4) uppstod dock en signifikant ökning i TH plasma koncentration. Den signifikanta ökningen syntes både 15 och 30 minuter efter saltlösning injiceringen (Benedetti et al., 2003). Således var placebo TH ökningen en hämning av den sumatriptaneffekt som uppstått under dag ett och två. Att denna ökning i sig

PLACEBO–SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

inte berodde på den muntliga suggestionen framkommer om vi tittar på resultaten från den grupp som under dag tre efter två dagars behandling med sumatriptan mottog saltlösning injiceringen med en suggestion om att det som delades ut skulle sänka TH-nivån (grupp 5). I motsats till suggestionen ökades TH-nivån hos dessa deltagare, vilket kunde observeras 15, 30 och 45 minuter efter injiceringen (Benedetti et al., 2003).

Likvärdiga effekter, fast i motsatt riktning observerades för kortisol då endast suggestion användes vid saltlösning injiceringen (grupp 6 och 7) (Benedetti et al., 2003). Kortisolplasmakoncentrationen fortsatte att var opåverkad oavsett om suggestionen handlat om att en ökning eller att en minskning skulle ske. Deltagarna i grupp 8 och 9 som under de första två dagarna förbehandlats med sumatriptan visade däremot upp en sänkning i kortisol oavsett om den muntliga suggestionen hade handlat som en sänkning eller ökning. I bägge grupperna sjönk deltagarnas kortisolnivå 46, 60 och 75 minuter efter det att respektive suggestion delats ut (Benedetti et al., 2003).

De kan vara viktigt att trycka på att sumatriptanliknande effekter uppstod oavsett om den muntliga suggestionen handlat om att TH-nivån skulle öka eller minska. Med andra ord påverkades inte dessa effekter av förväntan. Den troligaste förklaringen i detta fall är att betingning ligger bakom. Om injiceringen i underhuden står för ett betingat stimuli utgörs det obetingade stimuli av sumatriptan (Benedetti et al., 2003).

Diskussion

Syftet med denna uppsats var att redogöra för vad placeboeffekten innebär. Särskilt fokus har ägnats åt smärtlindrande placebo. Placeboeffekter är de subjektiva eller mätbara resultat som uppkommit efter att försökspersoner tilldelats substanser eller behandlats med metoder som endast avsetts att fungera som en kontroll (Oken, 2008; Benedetti et al., 2005). Placebo är de medel som framkallar placeboeffekten och kan utgöras av exempelvis ord, piller och apparater (Chaput de Saintonge & Herxheimer, 1994). Trots att det råder delade meningar inom forskarvärden huruvida man ska skilja på orden placeboeffekt och placeborespons är de flesta placeboforskare överens om att en sådan skillnad bör göras (J-K. Zubieta, personlig kommunikation, 5e maj, 2014). Den vanligaste uppfattningen är att den förändring som kan observeras efter insatt behandling utgör placeboresponsen medan placeboeffekten ses som den förändring som orsakats av behandlingen (Kirsch, 2013).

Även om de flesta placeboforskare som tidigare nämnts är överens om att en

PLACEBO–SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

skillnad bör göras mellan orden placeborespons och placeboeffekt (J-K. Zubieta, personlig kommunikation, 5e maj, 2014) enligt Kirsch (2013) synsätt är det ändå lätt att fastna i begreppsförvirring då flertalet forskare inte explicit nämner vad som avses med ordet placeboeffekt eller placeborespons i sina empiriska studier. Några exempel är Benedetti et al. (2003), Colloca och Benedetti (2006), Colloca och Benedetti (2009), van Laarhoven et. al. (2011) och Watson et al. (2009).

Om vi tittar på studierna av Benedetti et al. (2003) samt av Colloca och Benedetti (2009) som tagits upp mer ingående i denna uppsats använder författarna i dessa fall orden placeborespons och placeboeffekt synonymt. Utifrån studiernas upplägg verkar det dock som att det som avses i dessa sammanhang är vad (Kirsch, 2013) skulle definiera som placeboeffekter. Problemet tycks således inte vara synen på hur placeboeffekter bör studeras utan snarare hur noggrann man är med att skilja mellan orden placeboeffekt och placeborespons och deras olika innebörder i empiriska studier.

Ett annat problem som observerats är att det råder en viss oenighet om ordet placeboeffekt ska användas över huvud taget. Moerman och Jonas (2002) är exempelvis två forskare som menar att ordet *meaning response* passar bättre än ordet placeboeffekt. Detta grundar sig på att de ser placebo som medicinskt överksam i sig och att det som avgör utgången är den mening vi lägger i placebo (Moerman & Jonas, 2002). Att meningen tycks spela en avgörande roll framkommer bland annat vid placebostudier relaterade till smärta, kliande och motorik (Branthwaite & Cooper, 1981; Benedetti et al., 2003, van Laarhoven et. al., 2011; Zubieta et al., 2005) Ytterligare underlag för denna uppfattning är en studie där det visade sig att en placebo som beskrevs som muskelavslappande orsakade muskelavslappning, samtidigt som samma placebo framkallade muskelspänning då den beskrevs som spänningsskapande (Flaten, Simonsen, & Olsen, 1999)

Trots att meningen tycks kunna spela en avgörande roll för utgången har denna uppsats även visat på att det kan vara problematiskt att lägga all vikt vid meningen. Detta då placeboeffekter vid studier kopplade till hormonutsöndring, som är en omedveten fysiologisk process (Benedetti et al., 2003) tycks styras av betingning snarare än förväntan (Benedetti et al., 2003).

Det psykosociala sammanhang kring en patient som kan leda till placeboeffekten utgörs huvudsakligen av mötet mellan läkare och patient (Benedetti, 2013). Ur ett evolutionärt perspektiv kan man se hur tidig social interaktion hos icke-mänskliga primater och tidiga hominider så småningom lett fram till dagens medicinska omvårdnad

PLACEBO–SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

(Benedetti, 2013; Spruijt et al., 1992). I och med att patienten vanligen kopplar ihop mötet med läkaren med att hennes obehag kommer att lätta är det föga förvånande att de förväntningar som patienten upplever kan räcka för att en placeboeffekt ska kunna sättas igång. Även om behandlingen i sig är helt overksam kan patientens förväntningar alltså vara tillräckliga för att obehaget ska hämmas (Benedetti, 2013). Vårdpersonal som uppvisar värme, vänlighet och uppmuntran är exempel på faktorer som visat sig vara bidragande till att signifikant kunna förbättra patienters hälsotillstånd (Di Blasi et al., 2001).

De placeboeffekter som vi idag har mest kunskap om är framkallandet av smärtstillande reaktioner (Oken, 2008). Områden där dessa effekter påvisats är exempelvis vid postoperativ tandsmärta, korsryggssmärta, kronisk nervsmärta, experimentell somatisk smärta orsakad av obehaglig värme, elektrisk chock, matstrupsretning och vid träning under ischemiska tillstånd (Atlas et al., 2009 refererad i Wager & Fields, 2013; Benedetti, 2009, refererad i Wager & Fields, 2013; Enck et al., 2008; Finniss et al., 2010; Price et al., 2008; Vase et al., 2009; Zubieta & Stohler, 2009).

I en studie av Zubieta et al. (2005) presenterades den första direkta evidensen för att utdelning av placebo med antydda smärtstillande egenskaper regionalt aktiverar det endogena opioidsystemet (Zubieta et al., 2005). Resultaten visade även på en koppling mellan aktivering av det endogena opioidsystemet och minskade kännetecken för fysisk och emotionell smärta (Zubieta et al., 2005). Likvärdiga resultat framkom även i en senare studie av Wager et al. (2007).

Utifrån resultat av Benedetti et al. (2003) kan det också vara viktigt att betona att de två mest kända teorierna om vad som framkallar smärtlindrande placeboeffekter, det vill säga betingning och förväntan inte nödvändigtvis behöver utesluta varandra. Studien av Benedetti et al. (2003) visar istället att medveten förväntan och omedveten betingning kan kopplas ihop med skilda omständigheter (Benedetti et al., 2003). Denna slutsats kan dras för såväl placebo- som noceboeffekter. Följaktligen pekar studiens resultat mot att de mekanismer som involveras i placeboeffekten även involveras i motsatsen (noceboeffekten) (Benedetti et al., 2003).

Resultaten från denna studie (Benedetti et al., 2003) visar också att även om smärta och motoriskt utförande kan påverkas av betingning är det mer sannolikt att dessa processer styrs av förväntan (Benedetti et al., 2003). Detta går i linje med alternativa teorier of inlärning som menar att kognitiva faktorer påverkar pavloviansk betingning. Betingning kan med andra ord leda till förväntan om att en given händelse kommer att följas av en annan.

PLACEBO–SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

Denna process bygger på den information som det betingade stimuli ger om det obetingade stimuli. (Reis, 1980 refererad i Benedetti et al., 2003; Rescorla, 1988).

I en studie där forskarna undersökte funktionen av social inlärning vid smärtlindrande hittades ett samband mellan socialt inlärd placeborespons och empatisk omsorg (Colloca & Benedetti, 2009), vilket även bekräftats i en senare studie (Hunter, et al., 2013). I studien (Colloca & Benedetti, 2009) observerades tre olika grupper, en som fick börja med att observera en demonstratör (social inlärning), en betingningsgrupp och en som endast fick muntlig suggestion (Colloca & Benedetti, 2009). Signifikanta placeboeffekter uppstod hos de två första grupperna, medan effekten i den sistnämnda inte var lika påtaglig, samt att den effekt som uppstod inte höll i sig över tid (Colloca & Benedetti, 2009). Ett problem som författarna till denna studie nämner i fråga om smärtlindrande placebostudier rent generellt, är att de flesta undersökningar som gjorts drar sina slutsatser baserat på ett underlag av frivilliga deltagare som tilldelats tillfällig och intensiv smärta (Colloca & Benedetti, 2009). Följden blir begränsade studieresultat som är svåra att applicera på den vanligaste typen av smärta som vanligtvis både är kronisk och håller i sig över tid (Colloca & Benedetti, 2009).

Förslag på fortsatta steg som placeboforskningen skulle kunna gynnas av är först och främst att hitta en mer enhetlig terminologi där det som avses förklaras mer utförligt i empiriska studier. Detta skulle troligen leda till minskad begreppsförvirring, samt att det skulle underlätta jämförelser mellan olika studier.

Eftersom både smärtlindrande och motoriska placeboeffekter kunnat framkallas av förväntan, samt att signalsubstansen dopamin varit en gemensam nämnare i dessa effekter (Benedetti et al., 2003) skulle forskning om smärtlindrande placebo kunna gynnas av att studera motoriska placeboeffekter hos Parkinsons patienter och viceversa. Framtida forskning skulle kunna läggas på att undersöka hur betingning och förväntan kan komplettera varandra och hur den medicinska vården skulle kunna dra fördel av detta.

Referenser

- Amanzio, M., & Benedetti, F. (1999). Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *The Journal of Neuroscience*, 19(1), 484-494.
Hämtad 14e maj, 2014, från:
<http://www.jneurosci.org/content/19/1/484.full.pdf+html>

PLACEBO–SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

- Asai, A., & Kadooka, Y. (2013). Reexamination of the ethics of placebo use in clinical practice. *Bioethics*, 27(4), 186-193. doi:10.1111/j.1467-8519.2011.01943.x
- Bencherif, B., Fuchs, P. N., Sheth, R., Dannals, R. F., Campbell, J. N., & Frost, J. J. (2002). Pain activation of human supraspinal opioid pathways as demonstrated by [11C]-carfentanil and positron emission tomography (PET) *Pain*, 99(3), 589-598. doi:10.1016/S0304-3959(02)00266-X
- Benedetti, F. (1996). The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain*, 64(3), 535-543. doi:10.1016/0304-3959(95)00179-4
- Benedetti, F. (2002). How the doctor's words affect the patient's brain. *Evaluation & the Health Professions*, 25(4), 369-386. doi:10.1177/0163278702238051
- Benedetti, F. (2013). Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship. *Physiological Reviews*, 93(3), 1207-1246. doi:10.1152/physrev.00043.2012
- Benedetti, F., & Amanzio, M. (1997). The neurobiology of placebo analgesia: From endogenous opioids to cholecystokinin. *Progress in Neurobiology*, 51(2), 109-125. doi:10.1016/S0301-0082(97)00006-3
- Benedetti, F., Amanzio, M., Baldi, S., Casadio, C., & Maggi, G. (1999). Inducing placebo respiratory depressant responses in humans via opioid receptors. *European Journal of Neuroscience*, 11(2), 625-631. doi:10.1046/j.1460-9568.1999.00465.x
- Benedetti, F., Arduino, C., & Amanzio, M. (1999). Somatotopic activation of opioid systems by target-directed expectations of analgesia. *Journal of Neuroscience*, 19(9), 3639-3648. Hämtad 8e jan, 2015, från:
<http://www.jneurosci.org/content/19/9/3639.full.pdf+html>
- Benedetti, F., Colloca, L., Torre, E., Lanotte, M., Melcarne, A., Pesare, M., ... Lopiano, L. (2004). Placebo responsive parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus. *Nature Neuroscience*, 7(6), 587-588. doi:10.1038/nn1250
- Benedetti, F., Mayberg, H. S., Wager, T. D., Stohler, C. S., & Zubieta, J. K. (2005). Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *The Journal of Neuroscience*, 25(45), 10390-10402. doi:10.1523/JNEUROSCI.3458-05.2005
- Benedetti, F., Pollo, A., Lopiano, L., Lanotte, M., Vighetti, & Rainero, I. (2003). Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal

PLACEBO–SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

placebo/nocebo responses. *The Journal of Neuroscience*, 23(10), 4315-4323.

Hämtad 4e sep, 2014, från:

<http://www.jneurosci.org/content/23/10/4315.full.pdf+html>

Bensing, J. M., & Verheul, W. (2010). The silent healer: The role of communication in placebo effects. *Patient Education and Counseling*, 80(3), 293-299.

doi:10.1016/j.pec.2010.05.033

Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research Reviews*, 28(3), 309-369. Hämtad 7e jul, 2014, från:

http://ac.els-cdn.com/S0165017398000198/1-s2.0-S0165017398000198-main.pdf?_tid=55726dc8-eaf5-11e3-9dc100000aacb361&acdnat=1401782697_694760626aec0d4b7d2dbc9aa3198324

Branthwaite, A., & Cooper, P. (1981). Analgesic effects of branding in treatment of headaches. *British medical journal (Clinical research ed.)*, 282(6276), 1576-1578. Hämtad 10e apr, 2014, från:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1505530/pdf/bmjcred00658-0018.pdf>

Chaput de Saintonge, D. M., & Herxheimer, A. (1994). Harnessing placebo effects in health care. *The Lancet Psychiatry*, 344(8928), 995-998. doi:10.1016/S0140-6736(94)91647-0

Colloca, L., & Benedetti, F. (2006). How prior experience shapes placebo analgesia. *Pain*, 124(1-2), 126-133. doi:10.1016/j.pain.2006.04.005

Colloca, L., & Benedetti, F. (2009). Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain*, 144(1), 28-34. doi:10.1016/j.pain.2009.01.033

Colloca, L., & Miller, F. G. (2011). How placebo responses are formed: a learning perspective. *Philanthropic Transactions of the Royal Society*, 366(1572), 859-1869. doi:10.1098/rstb.2010.0398

Colloca, L., Sigauco, M., & Benedetti, F. (2008). The role of learning in nocebo and placebo effects. *Pain*, 136(1-2), 211-218. doi:10.1016/j.pain.2008.02.006

Crow, R., Gage, H., Hampson, S., Hart, J., Kimber, A., & Thomas, H. (1999). The role of expectancies in the placebo effect and their use in the delivery of health care: a systematic review. *Health technology assessment*, 3(3), 1-96. Hämtad från: <http://uhra.herts.ac.uk/bitstream/handle/2299/12604/906671.pdf?sequence=2>

PLACEBO–SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

- De Craen, A. J., Kaptchuk, T. J., Tijssen, J. G., & Kleijnen, J. (1999). Placebo and placebo effects in medicine: historical overview. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 92(10), 511-515. doi:10.1177/014107689909201005
- de la Fuente-Fernandez, R., Phillips, A. G., Zamburlini, M., Sossi, V., Calne, D. B., Ruth, T. J., & Stoessl, A. J. (2002). Dopamine release in human ventral striatum and expectation of reward. *Behavioural Brain Research*, 136, 359-363. doi:10.1016/S0166-4328(02)00130-4
- de la Fuente-Fernandez, R., Ruth, T. J., Sossi, V., Schulzer, M., Calne, D. B., & Stoessl, A. J. (2001). Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science*, 293(5532), 1164-1166. doi:10.1126/science.1060937
- Di Blasi, Z., Harkness, E., Ernst, E., Georgiou, A., & Kleijnen, J. (2001). Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *The Lancet*, 357(9258), 757-762. doi:10.1016/S0140-6736(00)04169-6
- Drolet, G., Dumont, É. C., Gosselin, I., Kinkead, R., Laforest, S., & Trottier, J-F. (2001). Role of endogenous opioid system in the regulation of the stress response. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 25(4), 729-741. doi:10.1016/S0278-5846(01)00161-0
- Enck, P., Benedetti, F., & Schedlowski, M. (2008). New insights into the placebo and nocebo responses. *Neuron*, 59(2), 195-206. doi:10.1016/j.neuron.2008.06.030
- Endres, C. J., Bencherif, B., Hilton, J., Madar, I., & Frost, J. J. (2003). Quantification of brain μ -opioid receptors with [11C] carfentanil: reference-tissue methods. *Nuclear Medicine and Biology*, 30(2), 177-186. doi:10.1016/S0969-8051(02)00411-0
- Entwisle, S. J., Fowler, P. A., Thomas, M., Eckland, D. J. A., Lettis, S., York, M., & Freedman, P. S. (1995). The effects of oral sumatriptan, a 5-HT₁ receptor agonist, on circulating ACTH and cortisol concentrations in man. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 39(4), 389-395. doi:10.1111/j.1365-2125.1995.tb04467.x
- Fields, H. (2004). State-dependent opioid control of pain. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(7), 565-575. doi:10.1038/nrn1431
- Finniss, D. G., Kaptchuk, T. J., Miller, F., & Benedetti, F. (2010). Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *The Lancet*, 375(9715), 686-695. doi:10.1016/S0140-6736(09)61706-2

PLACEBO–SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

- Fiorio, M., Andani, M. E., Marotta, A., Classen, J., & Tinazzi, M. (2014). Placebo-induced changes in excitatory and inhibitory corticospinal circuits during motor performance. *The Journal of Neuroscience*, *34*(11), 3993-4005. doi:10.1523/JNEUROSCI.3931-13.2014
- Flaten, M. A., Simonsen, T., & Olsen, H. (1999). Drug-related information generates placebo and nocebo responses that modify the the drug response. *Psychosomatic Medicine*, *61*(2), 250-255. doi:10.1097/00006842-199903000-00018
- Fricchione, G., & Stefano, G. B. (2005). Placebo neural systems: nitric oxide, morphine and the dopamine brain reward and motivation circuitries. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, *11*(5), MS54-65. Hämtad 29e okt, 2014, från: <http://medscimonit.com/abstract/index/idArt/16166>
- Gabilondo, A. M., Meana, J. J., & García-Sevilla, J. A. (1995). Increased density of μ -opioid receptors in the postmortem brain of suicide victims. *Brain Research*, *682*(1-2), 245-250. Hämtad 2a maj, 2014, från: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/000689939500333L>
- Gear, R. W., Aley, K. O., & Levine, J. D. (1999). Pain-induced analgesia mediated by mesolimbic reward circuits. *The Journal of neuroscience*, *19*(16), 7175-7181. Hämtad 22a okt, 2014, från: <http://www.jneurosci.org/content/19/16/7175.full.pdf+html>
- Horvitz, J. C. (2000). Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events. *Neuroscience*, *96*(4), 651-656. doi:10.1016/S0306-4522(00)00019-1
- Hróbjartsson, A., & Gøtzsche, P.C.(2004). Is the placebo powerless? Update of a systematic review with 52 new randomized trials comparing placebo with no treatment. *Journal of Internal Medicine*, *256*(2), 91-100. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01355.x
- Hunter, T., Siess, F., & Colloca, L. (2013). Socially induced placebo analgesia: a comparison of a pre-recorded versus live face-to-face observation. *European Journal of Pain*, *18*(7), 914-922. doi:10.1002/j.1532-2149.2013.00436.x
- Irizarry, K. J., & Licino, J. (2005). An explanation for the placebo effect? *Science*, *307*(5714), 1411-1412. doi:10.1126/science.307.5714.1411
- Isoda, M., & Hikosaka, O. (2008). Role for subthalamic nucleus neurons in switching

PLACEBO–SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

- from automatic to controlled eye movement. *The Journal of Neuroscience*, 28(28), 7209-7218. doi:10.1523/JNEUROSCI.0487-08.2008
- Jackson, P. L., Rainville, P., & Decety, J. (2006). To what extent do we share the pain of others? Insight from the neural bases of pain empathy. *Pain*, 125(1-2), 5-9. doi:10.1016/j.pain.2006.09.013
- Kirsch, I. (1985). Response expectancy as a determinant of experience and behavior. *American Psychologist*, 40(11), 1189-1202. doi:10.1037//0003-066X.40.11.1189
- Kirsch, I. (2004). Conditioning, expectancy, and the placebo effect: comment on Stewart-Williams and Pod (2004). *Psychological Bulletin*, 130(2), 341-343. doi:10.1037/0033-2909.130.2.341
- Kirsch, I. (2013). The placebo effect revisited: Lessons learned to date. *Complementary therapies in medicine*, 21(2), 102-104. doi:org/10.1016/j.ctim.2012.12.003
- Kirsch, I., & Weixel, L. J. (1988). Double-blind versus deceptive administration of a placebo. *Behavioral Neuroscience*, 102(2), 319-323. doi:10.1037/0735-7044.102.2.319
- Leuchter, A. F., Cook, I. A., Witte, E. A., Morgan, M., & Abrams, M. (2002). Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *American Journal of Psychiatry*, 159(1), 122-129. doi:10.1176/appi.ajp.159.1.122
- Lordkipanidze, D., Vekua, A., Ferring, R., Rightmire, G. P., Agusti, J., Kiladze, G.,...Zollikofer, C. P. (2005). Anthropology: the earliest toothless hominon skull. *Nature*, 434(7034), 717-718. doi:10.1038/434717b
- Lorenz, J., Minoshima, S., & Casey, K. L. (2003). Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain*, 126(5), 1079-1091. doi:10.1093/brain/awg102
- Macedo, A., Farré, M., & Baños, J-E. (2003). Placebo effect and placebos: what are we talking about? Some conceptual and historical considerations. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 59(4), 337-342. doi:10.1007/s00228-003-0612-4
- Moerman, D. E., & Jonas, W. B. (2002). Deconstructing the placebo effect and finding the meaning response. *Annals of Internal Medicine*, 136(6), 471-476. Hämtad 10e apr, 2014,från:
<http://web.b.ebscohost.com/login.libraryproxy.his.se/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=4f712252-3e5e-4ba2-a72a-f2b24d1cac1f%40sessionmgr111&vid=2&hid=121>

PLACEBO–SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

- Oken, B. S. (2008). Placebo effects: clinical aspects and neurobiology. *Brain*, *131*(11), 2812-2823. doi:10.1093/brain/awn116
- Petrovic, P., Kalso, E., Petersson, K. M., & Ingvar, M. (2002). Placebo and opioid analgesia—Imaging a shared neuronal network. *Science*, *295*(5560), 1737-1740. doi:10.1126/science.1067176
- Peyron, R., Laurent, B., & Garcia-Larrea, L. (2000). Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. *Clinical Neurophysiology*, *30*(5), 263-288. doi:10.1016/S0987-7053(00)00227-6
- Phillips, P. E. M., Stuber, D. G., Heien, M. L. A. V., Wightman, R. M., & Carelli, R. M. (2003). Subsecond dopamine release promotes cocaine seeking. *Nature*, *422*(6932), 614-618. doi:10.1038/nature01476
- Pollo, A., Amanzio, M., Arslanian, A., Casadio, C., Maggi, G., & Benedetti, F. (2001). Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance. *Pain*, *93*(1), 77-84. doi:10.1016/S0304-3959(01)00296-2
- Price, D. D., Finniss, D. G., & Benedetti, F. (2008). A comprehensive review of the placebo effect: Recent Advances and Current Thoughts. *Annu. Rev. Psychol.*, *59*, 565-590. doi:10.1146/annurev.psych.59.113006.095941
- Pruessner, J. C., Champagne, F., Meaney, M. J., & Dagher, A. (2004). Dopamine release in response to a psychological stress in humans and its relationship to early life maternal care: A positron emission tomography study using [¹¹C]raclopride. *The Journal of Neuroscience*, *24*(11), 2825-2831. doi:10.1523/JNEUROSCI.3422-03.2004
- Rescorla, R. A. (1988). Pavlovian conditioning. It's not what you think it is. *The American psychologist*, *43*(3), 151-160. Hämtad 28e jan, 2015, från: <http://ovidsp.tx.ovid.com/login.libraryproxy.his.se/sp-3.14.0b/ovidweb.cgi?QS2=434f4e1a73d37e8cff7fb618affc25b17f30996e22fbf29318c166c766f44b41661eba9cb387ab0d757e99ee6aebd852d4b91f8c27273a42f656286285a14def1a79136ff14bcff26642222aa46a9ba76c5a93be952a0634b3134688f3a1b800d6b59a089229292b372b1e9e403bf6e4b9dcbd93ba5ab757ba86a5a8de558c1e475913cb3804039adc5562a2f6c637cfe9b814eb80fcf8e8995ff73fe374fca22283931c2ed342db9e4828b4d1a914e6533928df47cb49d4d24e70932d87f4f893d4840df089dee21bae162b009e005f1e88fbaebe37b52201b082d6f6719958d86ddc0e974ec3bd9928722257280f3bd6872573b7c360aea93982a74c6abc93f>

PLACEBO–SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

ce684a22739a9581d63e2f26895e5df

- Rubinstein, M., Mogil, J. S., Japón, M., Chan, E. C., Allen, R. G., & Low, M. J. (1996). Absence of opioid stress-induced analgesia in mice lacking β -endorphin by site-directed mutagenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(9), 3995-4000. Hämtad 3e aug, 2014, från: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC39474/pdf/pnas01516-0290.pdf>
- Schultz, W. (2006). Behavioral theories and the neurophysiology of reward. *Annual Review of Psychology*, 57, 87-115. doi:10.1146/annurev.psych.56.091103.070229
- Scott, D. J., Stohler, C. S., Egnatuk, C. M., Wang, H., Koeppe, R. A., & Zubieta, J. K. (2007). Individual differences in reward responding explain placebo-induced expectations and effects. *Neuron*, 55(2), 325-336. doi:org/10.1016/j.neuron.2007.06.028
- Setlow, B., Schoenbaum, G., & Gallagher, M. (2003). Neural encoding in ventral striatum during olfactory discrimination learning. *Neuron*, 38, 625–636. doi:10.1016/S0896-6273(03)00264-2
- Smith, Y. R., Zubieta, J-K., del Carmen, M. G., Dannals, R. F., Ravert, H. T., Zacur, H. A., & Frost, J. J. (1998). Brain opioid receptor measurements by positron emission tomography in normal cycling women: relationship to luteinizing hormone pulsatility and gonadal steroid hormones. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(12), 4498-4505. doi:10.1210/jcem.83.12.5351
- Sora, I., Takahashi, N., Funada, M., Ujike, H., Revay, R. S., Donovan, D. M.,...Uhl, G. R. (1997). Opiate receptor knockout mice define m receptor roles in endogenous nociceptive responses and morphine-induced analgesia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(4), 1544-1549. Hämtad 3e aug, 2014, från: <http://www.pnas.org/content/94/4/1544.full.pdf+html>
- Spruijt, B. M., Van Hooff, J. A. R. A. M., & Gispen, W. H. (1992). Ethology and neurobiology of grooming behavior. *Physiological Reviews*, 72(3) 825-852. Hämtad 14e jun, 2014, från: <http://physrev.physiology.org/content/72/3/825>
- Stewart-Williams, S., & Podd, J. (2004). The placebo effect: dissolving the expectancy versus conditioning debate. *Psychological Bulletin*, 130(2), 324-340. doi:10.1037/0033-2909.130.2.324
- Tausk, F., Ader, R., & Duffy Smith, N. (2013). The placebo effect: Why we should care. *Clinics in Dermatology*, 31(1), 86-91. doi:10.1016/j.clindermatol.2011.11.012.

PLACEBO–SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

- Tobler, P. N., Fiorillo, C. D., & Schultz, W. (2005). Adaptive coding of reward value by dopamine neurons. *Science* 307(5715), 1642-1645.
doi:10.1126/science.1105370
- Unterwald, E. M. (2001). Regulation of opioid receptors by cocaine. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 937(1), 74-92. doi:10.1111/j.1749-6632.2001.tb03559.x
- Van Laarhoven, A. I. M., Vogelaar, M. L., Wilder-Smith, O. H., van Riel, P. L. C. M., van de Kerkhof, P. C. M., Kraaimaat, F. W., & Evers, A. W. M. (2011). Induction of nocebo and placebo effects on itch and pain by verbal suggestions. *Pain*, 152(7), 1486-1494. doi:10.1016/j.pain.2011.01.043
- Vase, L., Petersen, G. L., Riley, J. L., & Price, D. D. (2009). Factors contributing to large analgesic effects in placebo mechanism studies conducted between 2002 and 2007. *Pain*, 145(1-2), 36-44. doi:10.1016/j.pain.2009.04.008
- Vase, L., Robinson, M. E., Verne, G. N., & Price, D. D. (2005). Increased placebo analgesia over time in irritable bowel syndrome (IBS) patients is associated with desire and expectation but not endogenous opioid mechanisms. *Pain*, 115(3), 338-347. doi:http://dx.doi.org.login.libraryproxy.his.se/10.1016/j.pain.2005.03.014
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G.-J., & Swanson, J. M. (2004). Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications. *Molecular Psychiatry*, 9(6), 557-569. doi:10.1038/sj.mp.4001507
- Voudouris, N. J., Peck, C. L., & Coleman, G. (1985). Conditioned placebo responses. *Journal of Personality and Social Psychology*, 4(1), 47-53. doi:10.1037/0022-3514.48.1.47
- Wager, T. D., & Fields, H. (2013). Placebo analgesia. I S. B. McMahon, M. Koltzenburg, I. Tracy, & D. Turk (Eds.), *Wall & Melzack's Textbook of Pain, 6th Edition* (pp. 362-373). Philadelphia: Saunders. Hämtad 26e jul, 2014 från:
<http://wagerlab.colorado.edu/papers>
- Wager, T. D., Matre, D., & Casey, K. L. (2006). Placebo effects in laser-evoked pain potentials. *Brain, Behavior, and Immunity*, 20(3), 219-230.
doi:10.1016/j.bbi.2006.01.007
- Wager, T. D., Rilling, J. K., Smith, E. E., Sokolik, A., Casey, K. L., Davidson, R. J.,...Cohen, J. D. (2004). Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science*, 303(5661), 1162-1167. Hämtad 3e aug, 2014,

PLACEBO–SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

från:

<http://web.b.ebscohost.com/login.libraryproxy.his.se/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=56ec1f35-ac74-479e-a2bc-acfa5b71a104%40sessionmgr114&vid=2&hid=128>

- Wager, T. D., Scott, D. J., & Zubieta, J-K. (2007). Placebo effects on human μ -opioid activity during pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(26), 11056-11061. doi:10.1073/pnas.0702413104
- Watson, A., El-Deredy, W., Ianetti, G. D., Loyd, D., Tracey, I., Vogt, B. A.,... Jones, A. K. P. (2009). Placebo conditioning and placebo analgesia modulate a common brain network during pain anticipation and perception. *Pain*, *145*(1-2), 24-30. doi:10.1016/j.pain.2009.04.003
- Watson, D., Clark, L. A., & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, *54*(6), 1063-1070. doi:10.1037/0022-3514.54.6.1063
- Will, M. J., Franzblau, E. B., & Kelley, A. E. (2003). Nucleus accumbens μ -opioids regulate intake of a high-fat diet via activation of a distributed brain network. *The Journal of Neuroscience*, *23*(7), 2882-2888. Hämtad 3e jun, 2014, från: <http://www.jneurosci.org/content/23/7/2882.full.pdf+html>
- Zald, D. H., Boileau, I., El-Dearedy., Gunn, R., McGlone, F., Dichter, G. S., & Dagher, A. (2004). Dopamine transmission in the human striatum during monetary Reward Tasks. *The Journal of Neuroscience*, *24*(17), 4105-4112. doi:10.1523/JNEUROSCI.4643-03.2004
- Zappia, M., Montesanti, R., Colao, R., & Quattrone, A. (1994). Usefulness of movement time in assessment of Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, *241*(9), 543-550. doi:10.1007/BF00873517
- Zink, C. F., Pagnoni, G., Martin-Skurski, M. E., Chappelow, J. C., & Berns, G. S. (2004). Human striatal responses to monetary reward depend on saliency. *Neuron*, *42*(3), 509-517. doi:10.1016/S0896-6273(04)00183-7
- Zubieta, J-K., Bueller, J. A., Jackson, L. R., Scott, D. J., Xu, Y., Koeppe, R. A.,... Stohler, C. S. (2005). Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on μ -opioid receptors. *The Journal of Neuroscience*, *25*(34), 7754-7762. doi:10.1523/JNEUROSCI.0439-05.2005

PLACEBO–SMÄRTA, MOTORISK PRESTATION OCH HORMONER

- Zubieta, J-K., Heitzeg, M. M., Smith, Y. R., Bueller, J. A., Xu, K., Xu, Y.,...Goldman, D. (2003). COMT val¹⁵⁸met genotype affects μ -opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science*, 299(5610), 1240-1243. doi:10.1126/science.1078546
- Zubieta, J-K., Smith, Y. R., Bueller, J. A., Xu, Y., Kilbourn, M. R., Jewett, D. M.,...Stohler, C. S. (2001). Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science*, 293(5528), 311-315. doi:10.1126/science.1060952
- Zubieta, J-K., & Stohler, C. S. (2009). Neurobiological mechanisms of placebo responses. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1156(1), 198-210. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04424.x
- Zubieta, J-K., Wai-Ying, Y., Scott, D. J., & Stohler, C. S. (2006). Belief or need? Accounting for individual variations in the neurochemistry of the placebo effect. *Brain, Behavior, and Immunity*, 20(1), 15-26. doi:10.1016/j.bbi.2005.08.006