

Wykładniki neurobiologiczne efektu placebo

Neurobiological expression of the placebo effect

Jakub Grabowski, Leszek Bidzan

Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego
AM w Gdańsku
Kierownik: prof. dr hab. n. med. L. Bidzan

Summary

Neurobiology of the placebo effect dates back to 1978, when Levine discovered that its analgesic action is reversed by naloxone. Since then, various studies have been performed to estimate the impact of placebo on brain metabolism and neurotransmission in analgesia, depression or the Parkinson's disease. A number of involved brain structures have been pinpointed, these including nucleus accumbens and the anterior cingulate cortex (ACC), while the role of opioid regulation has been established as significant to the process. Currently, modern diagnostic appliances such as PET or fMRI are being used to determine the differences between placebo and drug effect on brain metabolism and, consequently, to identify factors responsible for therapeutic response and their potential correlation with a psychological impact. Environmental conditions, which may result in placebo efficacy increase of seven percent per decade during the last years, are also looked into. Although certain ethical and legal dilemmas appear considering the use of placebo, it is beyond any doubt that realising the influence of expectation and conditioning on the neurobiology of the placebo effect, as well as on the proper therapy, should enable better patient handling and treatment in the future.

Słowa kluczowe: efekt placebo, neurobiologia, depresja

Key words: placebo effect, neurobiology, depression

Termin „placebo” (łac. „będę się podobał”) używany jest od dawna. Zwykle rozumiany był jako stosowanie substancji obojętnej, bez jakiegokolwiek wpływu na mechanizmy neurobiologiczne. Określenie „stosowanie placebo” stało się tożsame z podejmowaniem działań, które w żadnym wypadku nie mogły wpłynąć na patogenezę schorzenia. Działanie takie miało na celu bardziej „przypodobanie się” pacjentowi [1] niż jego leczenie [2].

Zasady tzw. medycyny opartej na faktach wymagają wykluczenia wpływu innych, „zakłócających” czynników z oceny nowo wprowadzanych preparatów. Stąd częsty wymóg opiniotwórczych organów rejestrowych prowadzenia badań klinicznych z kontrolnym zastosowaniem placebo. Nierzadko, szczególnie w pewnych kategoriach diagnostycznych, badana cząsteczek uzyskuje jedynie nieznacznie większą

efektywność w porównaniu z placebo. Z formalnego punktu widzenia jest to dowód braku jej skuteczności terapeutycznej. Jednak czasami jest tak, że zarówno wśród osób przyjmujących „substancję czynną”, jak i tych otrzymujących placebo notuje się duży odsetek poprawy stanu klinicznego, niemożliwy do wytłumaczenia naturalnym przebiegiem choroby.

Znaczenie sugestii oddziaływania terapeutycznego wykorzystywano od początków istnienia medycyny. Zwrócono uwagę na fakt, że proces terapii jest w istocie czymś bardziej złożonym niż wynikać by to mogło ze stosowanych technik i właściwości chemicznych wykorzystywanych preparatów. Każdej procedurze medycznej towarzyszy rozbudowany kontekst społeczno-psychologiczny, a efekt terapii jest wypadkową wielu zmiennych.

Jedną z tych zmiennych jest właśnie efekt placebo, w odniesieniu do grupy ludzi, lub reakcja na placebo („placebo response”), w przypadku pojedynczej osoby [3]. Do niedawna próby wytłumaczenia efektu placebo ograniczone były do mglistych pojęć sprowadzających się, co najwyżej, do wskazania na „oddziaływania psychologiczne”. Tymczasem prace nad biologiczno-molekularnymi mechanizmami pamięci i uczenia się, czyli procesami odzwierciedlającymi plastyczność mózgu, udowodniły, że w wyniku „psychologicznych” procesów uczenia się dochodzi do „biologicznych” modyfikacji stanu synaps nerwowych w mózgu. W świetle tego konieczna wydaje się refleksja również nad mechanizmami, które, być może, uczestniczą w efekcie placebo.

Zgodzić się należy, że kluczową rolę odgrywa warunkowanie oraz oczekiwanie uzyskania istotnej poprawy, z naciskiem na to drugie [4], które w połączeniu z określonym działaniem terapeutycznym wywiera większy wpływ na metabolizm mózgowy niż samo działanie terapeutyczne [5]. Efekt taki, różny w zależności od schorzenia, obserwuje się średnio u około 1/3 pacjentów [6].

Duże zainteresowanie w tym kontekście wzbudza osobnicza podatność na placebo, która jest faktem. O ile wykazano, że sam typ osobowości nie wpływa znacząco na wrażliwość na sugestię [2, 7], o tyle wydaje się, że są cechy osobowości, które w pewnych określonych warunkach zewnętrznych sprzyjają odpowiedzi na placebo czy też szerzej – lepiej rokują w prowadzonej terapii. Na jedną z takich cech typuje się optymizm, przy czym chodzi tutaj o pewną wewnętrzną, nawet intymną wartość, a nie o akceptację potrzeb i oczekiwań społecznych [8].

Bez względu na nastawienie pacjentów, wykazano, że skuteczność placebo wzrasta wraz z wielkością [9] i ilością [10] podawanych tabletek. Nie bez znaczenia pozostaje cena użytej substancji [11] i jej „prestż społeczny” [12]. Tabletki czerwone działają silniej pobudzająco, niebieskie zaś uspokajająco [13], natomiast generalnie od formy doustnej skuteczniejsze są iniekcje [14].

Warto pamiętać, że placebo to nie tylko substancja obojętna (tabletki, iniekcja, maść, itp.), ale również pozorowana interwencja chirurgiczna [15, 16], sprzęt medyczny sprawiający wrażenie funkcjonalnego [17, 18], udawana akupunktura [19], czy nawet lekarz [20, 21].

Neurobiologia efektu placebo

Badania nad neurobiologią efektu placebo rozpoczęto w 1978 roku, kiedy to wykazano, że jego analgetyczne działanie jest znoszone przez nalokson [22]. W następnych

latach badania dotyczyły przede wszystkim zjawisk bólu i analgezji. W tych aspektach okazało się, że efekty placebo i nocebo występują w szerokim zakresie struktur mózgu, wchodzących w skład obwodów związanych z systemem nagrody i motywacji (jak chociażby jądro półleżące [23]) poprzez przeciwstawne odpowiedzi endogenego układu opioidowego oraz dopaminergicznego [24].

Dzięki pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) oraz czynnościowemu jądrowemu rezonansowi magnetycznemu (fMRI) wiemy już, że oczekiwania poprawy w sferze dolegliwości są powiązane z okolicami kory czołowej: oczodołowo-czołową, przedczołową grzbietowo-boczną i przednią zakrętu obręczy. Część brzuszna prążkownia natomiast jest powiązana z oczekiwaniem na bodziec nagrody i wraz z korą przedczołową odgrywa istotną rolę w indukowanym przez placebo oczekiwaniu korzyści z terapii [25]. Ponadto kora przedczołowa może być powiązana z przypominaniem sobie okoliczności związanych z przyjęciem placebo i utrzymywaniem w świadomości jego pozycji w pętli sprzężenia zwrotnego (po zadziałaniu bodźca bólowego pacjent przypomina sobie działanie placebo jako środka przeciwbólowego i utrwała taki jego wzorzec) [26]. Dlatego też osoby z chorobą Alzheimera, u których kora przedczołowa ulega zanikowi, tracą zdolność do oczekiwań i efekt placebo jest u nich wyrażony znacznie słabiej [27]. Co ciekawe, prawdopodobnie w związku z faktem utrwalania wzorca, pojawiają się także objawy odstawienne przy odpowiednio długim stosowaniu placebo [28].

W ostatnim czasie przedstawianych jest coraz więcej dowodów na obecność mechanizmu placebo nie tylko w analgezji, ale również w chorobach układu immunologicznego, zaburzeniach motorycznych oraz w niektórych zaburzeniach psychicznych. Wydaje się, że poprzez analizę efektu placebo można dostrzec znaczenie wyższych czynności mentalnych dla niekiedy podstawowych mechanizmów biologicznych [29].

Analgezja

W analgezji placebo odpowiada za podwyższenie progu bólowego i wydłużenie zdolności wytrzymywania bólu [30]. Działa ono na trzech etapach przetwarzania: wpływa na oczekiwanie ulgi przed zadziałaniem bodźca, modyfikuje percepcję bólu oraz zniekształca jego ocenę po zadziałaniu bodźca [31]. Jego skuteczność w zwalczaniu bólu pooperacyjnego została określona na porównywalną z działaniem 6–8 mg morfiny [32].

Hamowanie analgetycznego efektu placebo przez nalokson zwróciło uwagę na zaangażowanie w cały proces endogennych opiatów [33]. Dzisiaj jest już jasne, że działanie przeciwbólowe placebo związane jest zarówno z mechanizmami opioidowymi, jak i nieopiodowymi. Oczywiście jedynie w tym pierwszym przypadku nalokson będzie znosił efekt analgetyczny placebo. W zależności od towarzyszących okoliczności działa jeden lub drugi mechanizm albo obydwaj jednocześnie [30, 34]. Ważne znaczenie w ich wyzwalaniu odgrywają oczekiwania leczonego i jego uwarunkowanie.

Za działaniem placebo poprzez układ opiatowy przemawia zastosowanie proglumidu, antagonisty cholecystokininy (CCK), wykazującej antyopiatowe działanie. Po zastosowaniu proglumidu analgetyczny efekt placebo jest silniejszy niż samo podanie

substancji obojętnej, jednakże tylko pod warunkiem, że iniekcja jest wykonywana w sposób widoczny dla pacjenta [35, 36]. Można wnosić, że efekt analgetyczny placebo uzależniony jest od pewnej równowagi pomiędzy endorfinami a endogenną CCK. Ciekawym spostrzeżeniem, częściowo tłumaczącym zróżnicowany efekt placebo u różnych ludzi, jest to, że osoby z wyższą koncentracją opioidów w centralnym układzie nerwowym łatwiej ulegają działaniu placebo [37].

Stwierdzenie zmniejszenia się doznań bólowych pod wpływem samego oczekiwania na korzystny wpływ leku (placebo), który to efekt jest znoszony przez nalokson, wymaga dopowiedzenia, że działanie naloksonu pojawi się zarówno wówczas, kiedy badany będzie świadomy, jak i nieświadomy jego zastosowania. Nadal jednak nie wyjaśnia to, jak się wydaje, zasadniczego elementu mechanizmu placebo [38].

Mechanizmy uwolnione poprzez działanie placebo, a związane z aktywacją endogennych opiatów, mogą powodować pewne typowe dla tych ostatnich objawy uboczne. Przykładem może być hamowanie ośrodków oddechowych [39], czy wpływ na akcję serca poprzez działanie na receptory beta-adrenergiczne. Oba te działania są znoszone przez nalokson [40].

Powyższe opisy mają doniosłe znaczenie poznawcze, dowodzą bowiem, że efekt placebo i jego odwracanie [38] nie dotyczą tylko zjawisk uświadamianych, a więc takich, które mogą wiązać się z pewnymi określonymi oczekiwaniami. O ile można tłumaczyć wpływ placebo na psychologiczne wykładniki bólu odpowiednim nastawieniem emocjonalnym, o tyle takie tłumaczenie nie może dotyczyć wpływu na ośrodki oddechowe i krążenia.

Jasne jest, że układ opioidowy musi być aktywowany przez bodźce wyzwalane poza nim. Istnieją wyraźne dowody neurobiologiczne wskazujące na zaangażowanie kory mózgowej w mechanizmy działania placebo. U osób reagujących na analgetyczne działanie placebo już sama antycypacja jego korzystnego wpływu spowoduje wzrost przepływu mózgowego w przedniej korze zakrętu obręczy [41]. Można tutaj dopatrzeć się pewnego wspólnego mechanizmu dla procesów psychologicznych (oczekiwanie) i chemicznych, ponieważ podanie remifentanilu, analogu fentanylu, agonisty receptorów opioidowych, również powoduje wzrost przepływu w przedniej korze zakrętu obręczy. Badania z zastosowaniem czynnościowego rezonansu magnetycznego dodatkowo dowodzą zaangażowania w analgetyczne działanie placebo kory wyspowej i wzgórza [42].

Jak więc widać, oczekiwanie analgezji stanowi jeden z podstawowych czynników koniecznych do wystąpienia obiektywnych zmian neurochemicznych prowadzących do rzeczywistego efektu analgetycznego. Pośrednikiem w tym działaniu są endogenne opiaty w grzbietowo-bocznym obszarze kory przedczołowej, a jej aktywność już we wczesnej fazie wskazuje, że oczekiwanie jest aktywnym neurobiologicznym procesem [43, 44]. Kora przedczołowa zaangażowana jest również w procesy pamięci operacyjnej i poznawczej kontroli, co sugerowałoby, że te obszary także są kluczowe dla powstawania oczekiwań, w których ważne są zarówno elementy poznawcze, jak i emocjonalne.

Warto zwrócić uwagę na fakt, że stosowanie placebo zmniejsza zarówno subiektywne odczuwanie bólu, jak i wywołaną przez ból aktywność w mózgu. Powstaje

pytanie, czy chodzi tutaj o wrażenia nocycyptywne z obwodu, czy o przewodnictwo czuciowe, po zastosowaniu placebo zmniejsza się bowiem aktywność obszarów zaangażowanych w percepcję bólu, takich jak przednia część wyspy i wzgórze (przeciwnie do stymulacji) i przednia kora zakrętu obręczy. Ponadto największy efekt placebo obserwuje się nie na początku stymulacji, mającej na celu wywołanie zjawisk bólowych, ale pod jej koniec. Sugeruje to znaczenie modulacji limbicznych i paralimbicznych regionów. Z drugiej strony, kolejne badania [45, 46] wskazują na to, że analgezja wywołana przez placebo może być modulowana przez wiele innych szlaków i mechanizmów – włączając w to struktury mózdzku, pole przyhipokampowe, most czy płat ciemieniowy.

Wpływ placebo obserwowany w odniesieniu do układu opioidowego wiąże się również z centralną regulacją odpowiedzi na czynniki stresogenne, a więc i bólowe. Ponadto układ ten uczestniczy w regulacji podwzgórzowego wydzielania hormonów, w tym ACTH. Pośredni wpływ na wydzielanie kortyzolu, który ma z kolei bezpośredni wpływ na układ immunologiczny, może tłumaczyć również wpływ placebo na odporność w odniesieniu do wielu chorób. Tak więc, oprócz zauważalnego wpływu na zjawisko bólu, placebo poprzez układ opioidowy wywiera działanie na wiele funkcji o kluczowym znaczeniu dla organizmu [47, 48].

Pozytywne oczekiwania mogą działać bezpośrednio na aktywność układu opioidowego, ale również wpływać, poprzez wyzwalać pozytywne emocje, na aktywowanie układu nagrody. Mogą wreszcie, właśnie w powiązaniu z oddziaływaniem na poziom kortyzolu, obniżyć lęk. Ciągle jeszcze niewiele wiadomo o korelacji pomiędzy procesem psychologicznym a jego neurobiologicznym podłożem. Niektóre z badań mogą wskazywać, że analgetyczny efekt placebo jest związany z jego działaniem przeciwlękowym [49]. W badaniach za pomocą czynnościowego MRI wskazano na działanie placebo na ból właśnie poprzez pierwotną redukcję lęku [50]. W strukturach ciała migdałowatego i w biegunach skroniowych, związanych z awersyjnymi doznaniem po placebo (w kontekście pozytywnych oczekiwań), obserwuje się zmniejszenie metabolizmu (aktywności) [51, 52, 53].

Wiemy już, jakie obszary mózgu pośredniczą pomiędzy pozytywnymi doznaniem środowiskowymi, prowadzącymi do wytworzenia przekonania o działaniu analgetycznym, a fizyczną oraz emocjonalną odpowiedzią na nie. Co więc może się dzieć w przypadku dysfunkcji tych obszarów? Być może ich uszkodzenie będzie blokować działanie przeciwbólowe. Rzeczywiście, w przypadkach przewlekłych dolegliwości bólowych występuje też atrofia okolicy kory przedczołowej grzbietowo-bocznej. Wszelkiego rodzaju gorsze funkcjonowanie tej części mózgu może być odpowiedzialne za mniejszą podatność lub w ogóle brak podatności na placebo [54].

Depresja

Dysponujemy obecnie znaczną ilością leków przeciwdepresyjnych, co mogłoby sugerować zbyteczność wykorzystywania placebo jako komparatora w badaniach klinicznych. Jednak bardzo wysoka, zwiększająca się w ciągu ostatnich lat, odpowiedź na placebo nadal zmusza do jego stosowania [55]. Z uwagi na wysoki współczynnik

skuteczności placebo [56] oraz fazowość przebiegu większości zaburzeń nastroju [57, 58] wyniki badań są często trudne do interpretacji, a same badania wymagają bardzo dużej liczby pacjentów do uzyskania istotności statystycznej, skuteczność placebo w depresji jest bowiem oceniana na 30–50%, natomiast podatność na leki uważane za efektywne mieści się w granicach 45%–70%. Powoduje to, że rzeczywista różnica pomiędzy substancją czynną a placebo zawiera się w przedziale 18%–25% [59].

Doświadczenie depresji jest procesem dynamicznym. Pacjent, który wcześniej chorował, często doskonale pamięta, jakie objawy ustępowały pierwsze, a które zapowiadały pogorszenie – sprawia to, że jego doświadczenia będą rzutować na aktualne oczekiwania, a może nawet mogą być związane z pewnym warunkowaniem. Dotyczy to także efektu nocebo: wcześniejsze niepowodzenia terapeutyczne mogą silnie zmieniać oczekiwania i prowadzić do warunkowania pogarszającego rokowanie również aktualnie [60]. Dlatego idealną grupą do badań efektu placebo w zaburzeniach depresyjnych wydają się pacjenci, którzy wcześniej nie chorowali.

Co ciekawe, efekt podawania substancji obojętnej dotyczy zwykle leczenia fazy depresyjnej, a nie zapobiegania nawrotom [61]. Jeśli więc, podobnie jak w analgezji, oczekiwanie pozytywnego działania i warunkowanie miałyby rzeczywiście wpływ na skuteczność placebo, wskazywałoby to na fakt, że siła tych mechanizmów jest niewystarczająca do długotrwałego działania (warto przy tym zwrócić uwagę, że prawie wszystkie badania nad analgetycznymi właściwościami placebo są badaniami krótkotrwałymi i dotyczą w zasadzie bólu ostrego). Ponadto wiele wskazuje, że nawrót depresji, mimo leczenia, nie wynika tak naprawdę z utraty skuteczności leku, ale raczej z pogorszenia się nastroju osób, które w pierwszej fazie leczenia zareagowały na efekt placebo, a nie na substancję czynną [62].

Badania neuroobrazowe, takie jak np. PET [63] i określany dzięki niemu CBF, pokazują zmiany w metabolizmie mózgowym podczas depresji i jej leczenia. W trakcie leczenia związanego z pozytywnym wynikiem są one dość charakterystyczne. Zmiany w korze płatów czołowych i ciemieniowych, w zakręcie obręczy, ciele migdałowatym i wyspie oraz w strukturach podkorowych – jądrze ogoniastym i gałce bladej, we wzgórzu i w pniu mózgu zachodzą często niezależnie od sposobu leczenia: farmakoterapii, psychoterapii, ECT, fototerapii, deprywacji snu. Za najczulsze regiony związane z działaniem farmakologicznym uważane są obszary czołowe [64]. W tym wypadku podobne obszary odpowiadają za zarówno rzeczywiste, jak i pozorne (związane z efektem placebo) oddziaływania farmakologiczne. Zauważa się wzrost metabolizmu w obszarze przedczołowym, ciemieniowym (pole Brodmanna 40) i tylnym zakrętu obręczy (p. B. 31), spadek zaś w części podkolanowej zakrętu obręczy. Jednak modyfikacje metabolizmu wywoływane w tym wypadku przez fluoksetynę są generalnie większe niż te stwierdzone po placebo. Ponadto, jedynie przy stosowaniu fluoksetyny notuje się zmiany w postaci zwiększenia metabolizmu w móście, a zmniejszenia w jądrze ogoniastym, wyspie i hipokampie, który to ma liczne eferentne połączenia z korą przedczołową i częścią podkolanową zakrętu obręczy.

Zmiany w metabolizmie powyżej opisanych obszarów mózgu pomiędzy 1 a 6 tygodniem leczenia sugerują neuronalną adaptację u osób podatnych na leczenie, brak zaś takich zmian wskazuje na lekooporność. Trudno jednak wskazać jednoznacznie,

które z obszarów mózgu w większym stopniu powiązane są z oczekiwaniem i warunkowaniem odpowiedzialnymi za mechanizm placebo.

Można oczekiwać, że zmiany mózgowo spostrzegane w stosowaniu fluoksetyny i placebo mogą korelować nie tyle z samym przyjmowaniem substancji, ile raczej z pewnymi warunkami środowiskowymi. Wobec tego, jeżeli korzystny wpływ otoczenia zostanie wzmocniony kwalifikowaną interwencją psychologiczną, to te zmiany powinny być bardziej wyrażone. Jednak badania nad mechanizmami mózgowymi zachodzącymi podczas psychoterapii poznawczej lub psychoterapii interpersonalnej wskazują, że i owszem zachodzą zmiany w metabolizmie mózgowym, ale w zupełnie innych obszarach niż ma to miejsce w przypadku placebo [65, 66, 67]. W obu typach psychoterapii dochodzi do zmniejszenia aktywności metabolicznej okolic przedczołowych, co jest efektem przeciwnym niż ten spotykany w przypadku pozytywnej odpowiedzi na placebo. Ponadto u osób pozytywnie reagujących na terapię poznawczą dochodzi również do zmian w obszarach, które nie były zaangażowane w mechanizm działania leku lub placebo, to jest w korze oczodołowo-czołowej i przyśrodkowej czołowej oraz w części grzbietowej przedniej zakrętu obręczy.

Wyniki powyższe wskazują, że mechanizmy działania placebo w zaburzeniach depresyjnych nie są tożsame z uzyskiwanymi w trakcie psychoterapii. Zmiany neurobiologiczne obserwowane po placebo są bliższe zmian po podaniu chemicznej substancji czynnej niż po psychoterapii.

Wiedza o metabolizmie mózgowym w depresji wzbudza zainteresowanie pod kątem możliwości jej wykorzystania do określenia rokowania. Zmiany obserwowane po tygodniu stosowania substancji czynnej lub placebo są dobrym predyktorem dalszej odpowiedzi klinicznej. Ilościowa analiza EEG wykazała, że zmniejszenie się przewodnictwa mózgowego w okolicy przedczołowej pod wpływem placebo podczas tygodniowej fazy wprowadzającej do badania klinicznego wiązało się z lepszą odpowiedzią u osób, którym w dalszych etapach podawano lek przeciwdepresyjny. Co ciekawe, osoby, u których w pierwszej fazie wykazano zwiększony przepływ w tej samej okolicy, silniej reagowały na placebo. Wynika z tego, że placebo wywołuje inne zmiany w funkcjonowaniu mózgu niż te związane z lekami przeciwdepresyjnymi [68]. Skoro po tygodniu leczenia nie ma jeszcze klinicznych wykładników poprawy, postrzegane zmiany metaboliczne można tłumaczyć na podstawie istniejącej w tym okresie postawy wobec dalszego wyniku leczenia.

Oczywiście, u pacjentów z pozytywnym efektem klinicznym obecne są bardziej rozbudowane pozytywne oczekiwania co do skuteczności terapii, a u osób, które nie poddają się leczeniu, również oczekiwania nie będą pozytywne. Postuluje się, że inne regiony mózgowia związane są z mechanizmem oczekiwania na efekt terapeutyczny, a inne – z chemicznym działaniem leku.

Jedynie u osób, u których dojdzie do pozytywnej odpowiedzi terapeutycznej, występują jeszcze w pierwszym tygodniu terapii zmiany w części brzusznej prążkownia i w okolicy oczodołowo-czołowej, i to u badanych reagujących zarówno na lek, jak i placebo. Takich zmian nie stwierdza się u nie podatnych na leczenie, w miarę zaś trwania leczenia – słabną one stopniowo, by zaniknąć w 6 tygodniu od rozpoczęcia

badania, kiedy ujawnia się efekt terapeutyczny. Może to wskazywać, że są one związane z pozytywnym oczekiwaniem [69].

W innym badaniu, z kolei, w którym obserwowano związek metabolizmu części brzusznej prążkowiec z pozostałymi regionami mózgu, wykazano, że zmiany aktywności właśnie w tym obszarze oraz w okolicy przedczołowej bocznej i podkolanowej zakrętu obręczy we wczesnych okresach choroby (depresji) są dobrym predyktorem późniejszej odpowiedzi terapeutycznej – niezależnie, czy stosuje się substancję czynną czy też placebo. Ten funkcjonalny związek jest spójny z koncepcją modulowania plastyczności mózgowej przez twór siatkowaty, zakładając istotne znaczenie układu dopaminy, którego rola w depresji jest jak dotychczas słabo poznana [70].

Podsumowanie

Neurobiologiczne mechanizmy działania placebo są najlepiej poznane w analgezji i depresji. Kolejnymi obszarami budzącymi zainteresowanie są odpowiedź immunologiczna, w której bardzo wyraźne jest zjawisko warunkowania [4, 71], oraz choroba Parkinsona.

Pacjenci z chorobą Parkinsona wykazują odmienną wrażliwość na placebo [72]. Okazuje się, że u podatnych na ten efekt dochodzi do zmniejszenia się wyładowań i przewodnictwa sygnału w neuronach jąder podwzgórza. Zjawisko to jest wywołane już samą antycypacją korzystnego wpływu przyjętej substancji. U osób nie podatnych na efekt placebo takich zmian się nie obserwuje [73]. Podłożem poprawy zaburzonych funkcji ruchowych w tej sytuacji jest aktywacja układu dopaminergicznego, a efekt kliniczny może pojawić się w ciągu minut, wskazując na bardzo szybko następujące modyfikacje neuronalne [74].

Innym ciekawym zagadnieniem jest regulacja stanów emocjonalnych przez placebo i opiaty, oraz podobieństwo mechanizmów ich działania. Badania nad odpowiedzią emocjonalną na bodźce wzrokowe wskazują, że placebo indukuje aktywność kory przedczołowej grzbietowo-bocznej i brzuszno-bocznej. Stymulacja ta, przy jednocześnie zmniejszonej aktywności w ciele migdałowatym, koreluje z większym wpływem placebo na ujawniane emocje [53]. Ten sam obszar zakrętu obręczy ulega modulacji w trakcie hipnozy, podczas której przekazuje się sugestie dotyczące doznań bólowych [75].

Badania efektu placebo mają doniosłe znaczenie nie tylko dla lepszego poznania wpływu procesów psychologicznych na procesy mózgowe, ale też dla praktyki klinicznej. Szczególnie na przykładzie placebo dostrzega się wzajemne przenikanie problemów etycznych i praktycznych. Wystarczy tylko zasygnalizować kilka ważnych zagadnień. Pierwszym, często stawianym w ostatnim okresie, jest wątpliwość natury etycznej związana ze stosowaniem placebo w badaniach klinicznych. Należy jednak jednostronne postrzeganie placebo jako substancji nieczynnej uzupełnić stwierdzeniem, że również placebo może wykazywać efektywność, niejednokrotnie dorównującą substancji czynnej, a w wyjątkowych sytuacjach nawet ją przewyższającą [76]. Ponadto, efekt terapeutyczny związany z placebo ma obiektywne wykładniki neurobiologiczne. Przy takim postrzeganiu problemu całkiem uzasadnione wydaje się pytanie o etyczną

zasadność stosowania substancji czynnej, często związanej z działaniami ubocznymi (i nierzadko kosztownej), wówczas, kiedy podobny efekt można uzyskać stosując placebo. Oczywiście mowa tutaj o sytuacji, kiedy ze stosowaniem placebo związany jest rzeczywisty efekt terapeutyczny, nierzadko dodatkowo mający uzasadnienie w mechanizmach neurobiologicznych.

Wraz z rozwojem omawianej gałęzi wiedzy pojawiają się też wątpliwości związane z obszarami dalekimi od praktyki klinicznej, takimi jak na przykład kwestia dopingiu w sporcie. Przy odpowiednim warunkowaniu zawodnika morfiną, która w okresie przygotowawczym nie jest zabroniona, podanie w dniu zawodów placebo powoduje zmiany w przewodnictwie opioidowym, powodujące zwiększenie odporności na ból i poprawę wydolności fizycznej [77]. Powstaje pytanie, czy i w jaki sposób można zabronić pobudzania przewodnictwa opioidowego poprzez efekt placebo.

Z takim i z wieloma innymi dylematami natury etyczno-prawnej będziemy musieli zmierzyć się w następnych latach. Jednocześnie poznanie mechanizmów neurobiologicznych i psychobiologicznych efektu placebo daje możliwość lepszego planowania prób klinicznych nowych leków [78] i opracowywania pochodzących z nich danych, a w efekcie, miejmy nadzieję, pozwoli nam w przyszłości poprawić opiekę nad pacjentem i zwiększyć skuteczność prowadzonego przez nas leczenia.

Нейробиологические показатели эффекта плацебо

Содержание

Вопреки распространенному мнению применение плацебо в определенных случаях может быть связано с влиянием на нейробиологические механизмы. Этим можно объяснить его позитивный терапевтический эффект, особенно в таких состояниях как болевые ощущения, депрессия, некоторые иммунологические нарушения и болезнь Паркинсона.

Neurobiologische Nachweise des Placeboeffekts

Zusammenfassung

Trotz der verbreiteten Meinung kann die Anwendung von Placebo in einigen Situationen mit dem Einfluss auf die neurobiologischen Mechanismen verbunden sein, womit man seinen positiven therapeutischen Effekt erklären kann, besonders in solchen Zuständen wie Schmerz, Depression, manche immunologischen Störungen und Parkinson – Krankheit.

Les indices neurobiologiques de l'effet placebo

Résumé

En dépit des opinions très répandues, dans certaines circonstances l'effet placebo peut se lier avec l'influence sur les mécanismes neurobiologiques. Cela peut expliquer son effet thérapeutique positif surtout pendant certaines douleurs, dépression, troubles immunologiques ou maladie de Parkinson.

Piśmiennictwo

1. Shapiro AK. *Semantics of the placebo*. Psychiatr Q. 1968; 42: 653–695.
2. Gensini GF, Conti AA, Conti A. *Past and present of „what will please the lord”: an updated history of the concept of placebo*. Minerva Med. 2005; 96: 121–124.

3. Hoffman GA, Harrington A, Fields HL. *Pain and the placebo: what we have learned*. *Perspect. Biol. Med.* 2005; 48: 248–265.
4. Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Vighetti S, Rainer I. *Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic; motor and hormonal placebo/nocebo responses*. *J. Neurosc.* 2003; 23: 4315–4323.
5. Volkow ND, Wang G-J, Ma Y, Fowler JS, Zhu W, Maynard L, Telang F, Vaska P, Ding Y-S, Wong C, Swanson JM. *Expectation enhances the regional brain metabolic and the reinforcing effects of stimulants in cocaine abusers*. *J. Neurosc.* 2003; 23: 11461–11468.
6. Rajagoapl S. *The placebo effect*. *Psychiatr. Bull.* 2006; 30: 185–188.
7. Doongaji DR, Vahia VN, Bharucha MP. *On placebos, placebo responses and placebo responders. (A review of psychological, psychopharmacological and psychophysiological factors). I – Psychological factors*. *J. Postgrad. Med.* 1978; 24: 91–97.
8. Geers AL, Kosbab K, Helfer SG, Weiland PE, Wellman JA. *Further evidence for individual differences in placebo responding: an interactionist perspective*. *J. Psychosom. Res.* 2007; 62: 563–570.
9. Buckalew LW, Ross S. *Relationship of perceptual characteristics to efficacy of placebos*. *Psychol. Rep.* 1981; 49: 955–961.
10. Blackwell B, Bloomfield SS, Buncher CR. *Demonstration to medical students of placebo responses and non-drug factors*. *Lancet* 1972; 1: 1279–1282.
11. Waber RL, Shiv B, Carmon Z, Ariely D. *Commercial features of placebo and therapeutic efficacy*. *JAMA* 2008; 299: 1016–1017.
12. Branthwaite A, Cooper P. *Analgesic effects of branding in treatment of headaches*. *Brit. Med. J.* 1981; 282: 1576–1578.
13. de Craen AJ, Roos PJ, Leonard de Vries A, Kleijnen J. *Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and of their effectiveness*. *BMJ* 1996; 313: 1624–1626.
14. Grenfell RF, Briggs AH, Holland WC. *A double-blind study of the treatment of hypertension*. *JAMA* 1961; 176: 124–128.
15. Cobb LA, Thomas GI, Dillard DH, Merendino KA, Bruce RA. *An evaluation of internal-mammary-artery ligation by a double-blind technic*. *N. Engl. J. Med.* 1959; 260: 1115–1118.
16. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, Menke TJ, Brody BA, Kuykendall DH, Hollingsworth JC, Ashton CM, Wray NP. *A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee*. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 81–88.
17. Hashish I, Harvey W, Harris M. *Anti-inflammatory effects of ultrasound therapy: evidence for a major placebo effect*. *Brit. J. Rheumatol.* 1986; 25: 77–81.
18. Ho KH, Hashish I, Salmon P, Freeman R, Harvey W. *Reduction of post-operative swelling by a placebo effect*. *J. Psychosom. Res.* 1988; 32: 197–205.
19. Kaptchuk TJ, Stason WB, Davis RB, Legedza AR, Schnyer RN, Kerr CE, Stone DA, Nam BH, Kirsch I, Goldman RH. *Sham device v inert pill: randomised controlled trial of two placebo treatments*. *BMJ* 2006; 332: 391–397.
20. Margo CE. *The placebo effect*. *Surv. Ophthalmol.* 1999; 44: 31–44.
21. Thomas KB. *General practice consultations: is there any point in being positive?* *Brit. Med. J.* 1987; 294: 1200–1202.
22. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. *The mechanisms of placebo analgesia*. *Lancet* 1978; 2: 654–657.

23. Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppel RA, Zubieta JK. *Individual differences in reward responding explain placebo-induced expectations and effects*. *Neuron*. 2007; 55: 325–336.
24. Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppel RA, Zubieta JK. *Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses*. *Arch. Gen. Psychiatry* 2008; 65: 220–231.
25. Lidstone SC, Stoessl AJ. *Understanding the placebo effect: contributions from neuroimaging*. *Mol. Imag. Biol.* 2007; 9: 176–186.
26. Craggs JG, Price DD, Verne GN, Perlstein WM, Robinson MM. *Functional brain interactions that serve cognitive-affective processing during pain and placebo analgesia*. *Neuroim.* 2007; 38: 720–729.
27. Benedetti F, Arduino C, Costa S, Vighetti S, Tarenzi L, Rainero I, Asteggiano G. *Loss of expectation-related mechanisms in Alzheimer's disease makes analgesic therapies less effective*. *Pain* 2006; 121: 133–144.
28. Ockene JK, Barad DH, Cochrane BB, Larson JC, Gass M, Wassertheil-Smoller S, Manson JE, Barnabei VM, Lane DS, Brzyski RG, Rosal MC, Wylie-Rosett J, Hays J. *Symptom experience after discontinuing use of estrogen plus progestin*. *JAMA* 2005; 294: 183–193.
29. Colloca L, Benedetti F. *Placebos and painkillers: is mind as real as matter?* *Nat. Rev. Neurosc.* 2005; 6: 545–552.
30. Amanzio M, Benedetti F. *Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems*. *J. Neurosc.* 1999; 19: 484–494.
31. Kong J, Kaptchuk TJ, Polich G, Kirsch I, Gollub RL. *Placebo analgesia: findings from brain imaging studies and emerging hypotheses*. *Rev. Neurosc.* 2007; 18: 173–190.
32. Levine JD, Gordon NC, Smith R, Fields HL. *Analgesic responses to morphine and placebo in individuals with postoperative pain*. *Pain* 1981; 10: 379–389.
33. Colloca L, Benedetti F. *Placebos and painkillers: is mind as real as matter?* *Nat. Rev. Neurosc.* 2005; 6: 545–552.
34. Guo JY, Wang JY, Luo F. *Dissection of placebo analgesia in mice: the conditions for activation of opioid and non-opioid systems*. *J. Psychopharmacol.* 2009.
35. Benedetti F, Amanzio M, Maggi G. *Potentiation of placebo analgesia by proglumide*. *Lancet* 1995; 346: 1231.
36. Benedetti F. *Cholecystokinin type-A and type-B receptors and their modulation of opioid analgesia*. *News Physiol. Sc.* 1997; 12: 263–268.
37. Lipman JJ, Miller BE, Mays KS, Miller MN, North WC, Byrne WL. *Peak B endorphin concentration in cerebrospinal fluid: reduced in chronic pain patients and increased during the placebo response*. *Psychopharmacol.* 1990; 102: 112–116.
38. Gracely RH, Dubner R, Wolskee PJ, Deeter WR. *Placebo and naloxone can alter post-surgical pain by separate mechanisms*. *Nature* 1983; 306: 264–265.
39. Benedetti F, Amanzio M, Baldi S, Casadio C, Maggi G. *Inducing placebo respiratory depressant responses in humans via opioid receptors*. *Eur. J. Neurosc.* 1999; 11: 625–631.
40. Pollo A, Vighetti S, Rainero I, Benedetti F. *Placebo analgesia and the heart*. *Pain* 2003; 102: 125–133.
41. Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. *Placebo and opioid analgesia – imaging a shared neuronal network*. *Science* 2002; 295: 1737–1740.

42. Wager TD, Feldman Barrett L. *From affect to control: functional specialization of the insula in motivation and regulation*. *PsycExtra* 2004. Publikacja elektroniczna www.apa.org/psycextra.
43. Hrobjartsson A, Gotzsche PC. *Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment*. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1594–1602.
44. Hrobjartsson A, Gotzsche PC. *Is the placebo powerless? Update of a systematic review with 52 new randomized trials comparing placebo with no treatment*. *J. Intern. Med.* 2004; 256: 91–100.
45. Kong J, Gollub RJ, Rosman IS, Webb JM, Vangel MG, Kirsch I, Kaptchuk TJ. *Brain activity associated with expectancy-enhanced placebo analgesia as measured by functional magnetic resonance imaging*. *J. Neurosci.* 2006; 26: 381–388.
46. Nemoto H, Nemoto Y, Toda H, Mikuni M, Fukuyama H. *Placebo analgesia: a PET study*. *Exp. Brain Res.* 2007; 179: 655–664.
47. Zubieta JK, Smith Y, Bueller J, Xu Y, Kilbourn M, Meyer C, Koeppe R, Stohler C. *Regional mu-opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain*. *Science* 2001; 293: 311–315.
48. Zubieta JK, Ketter TA, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, Young EA, Koeppe RA. *Regulation of human affective responses by anterior cingulate and limbic mu-opioid neurotransmission*. *Arch. Gen. Psychiatry* 2003; 60: 1145–1153.
49. Zubieta JK, Bueller JA, Jackson LR, Scott DJ, Xu Y, Koeppe RA, Stohler CS. *Placebo effects mediated by endogenous opioid neurotransmission and μ -opioid receptors*. *J. Neurosci.* 2005; 25: 7754–7762.
50. Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ, Kosslyn SM, Rose RM, Cohen JD. *Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain*. *Science* 2004; 303: 1162–1167.
51. Phelps EA, O'Connor KJ, Gatenby JC, Gore JC, Grillon C, Davis M. *Activation of the left amygdala to a cognitive representation of fear*. *Nat. Neurosci.* 2001; 4: 437–441.
52. Ochsner KN, Ray RD, Cooper JC, Robertson ER, Chopra S, Gabrieli JD, Gross JJ. *For better or for worse: neural systems supporting the cognitive down- and up-regulation of negative emotion*. *NeuroIm. 2004; 23: 483–499.*
53. Petrovic P, Dietrich T, Fransson P, Andersson J, Carlsson K, Ingvar M. *Placebo in emotional processing—induced expectations of anxiety relief activate a generalized modulatory network*. *Neuron* 2005; 46: 957–969.
54. Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, Gitelman DR. *Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density*. *J. Neurosci.* 2004; 24: 10410–10415.
55. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M. *Placebo response in studies of major depression*. *JAMA* 2002; 287: 1840–1847.
56. Thase ME. *Studying new antidepressants: if there were a light at the end of the tunnel, could we see it?* *J. Clin. Psychiatry* 2002; 63: 24–28.
57. Andrews G. *Placebo response in depression: bane of research, boon to therapy*. *Brit. J. Psychiatry* 2001; 178: 192–194.
58. McDonald CJ, McCabe GP. *How much of the placebo effect is really statistical regression?* *Stat. Med.* 1983; 2: 417–427.
59. Brown WA. *Placebo as a treatment for depression*. *Neuropsychopharmacol.* 1994; 10: 265–269.

60. Gunstad J, Suhr JA. „*Expectation as etiology*” versus „*the good old days*”: *postconcussion syndrome symptom reporting in athletes, headache sufferers, and depressed individuals*. J. Int. Neuropsychol. Soc. 2001; 7: 323–333.
61. McGrath PJ, Stewart JW, Petkova E, Quitki FM, Amsterdam JD, Fawcett J, Reimherr FW, Rosenbaum JF, Beasley CM. *Predictors of relapse during fluoxetine continuation or maintenance treatment of major depression*. J. Clin. Psychiatry 2000; 61: 518–524.
62. Zimmerman M, Thongy T. *How often SSRIs and other new-generation antidepressants lose their effect during continuation treatment? Evidence suggesting the rate of true tachyphylaxis during continuation treatment is low*. J. Clin. Psychiatry 2007; 68: 1271–1276.
63. Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, Tekell JL, Mahurin RK, McGinnis S, Jerabek PA. *The functional neuroanatomy of the placebo effect*. Am. J. Psychiatry 2002; 159: 728–737.
64. Mayberg HS. *Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment*. Brit. Med. Bull. 2003; 65: 193–207.
65. Goldapple K, Segal Z, Garson C, Lau M, Bieling P, Kennedy S, Mayberg H. *Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment specific effects of cognitive behavior therapy compared to paroxetine*. Arch. Gen. Psychiatry 2004; 61: 34–41.
66. Martin SD, Martin E, Rai SS, Richardson MA, Royall R. *Brain blood flow changes in depressed patients treated with interpersonal psychotherapy or venlafaxine hydrochloride*. Arch. Gen. Psychiatry 2001; 58: 641–664.
67. Brody AL, Saxena S, Stoessel P, Gillies LA, Fairbanks LA, Alborzian S. *Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy*. Arch. Gen. Psychiatry 2001; 58: 631–640.
68. Hunter AM, Leuchter AF, Morgan ML, Cook IA. *Changes in brain function (quantitative EEG cordance) during placebo lead-in and treatment outcomes in clinical trials for major depression*. Am. J. Psychiatry 2006; 163: 1426–1432.
69. Knutson B, Cooper JC. *Functional magnetic resonance imaging of reward prediction*. Curr. Opin. Neurol. 2005; 18: 411–417.
70. Bao S, Chan VT, Merzenich MM. *Cortical remodeling induced by activity of ventral tegmental dopamine neurons*. Nature 2001; 412: 79–83.
71. Ader R. *Conditioned immunomodulation: research needs and directions*. Brain Behav. Immun. 2003; 17: 51–57.
72. de la Fuente-Fernandez R, Ruth TJ, Sossi V, Schulzer M, Calne DB, Stoessl AJ. *Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease*. Science 2001; 293: 1164–1166.
73. Benedetti F, Colloca L, Torre E, Lanotte M, Melcarne A, Pesare M, Bergamasco B, Lopiano L. *Placebo-responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus*. Nat. Neurosc. 2004; 7: 587–588.
74. Pollo A, Torre E, Lopiano L, Rizzone M, Lanotte M, Cavanna A, Bergamasco B, Benedetti F. *Expectation modulates the response to subthalamic nucleus stimulation in Parkinsonian patients*. NeuroRep. 2002; 13: 1383–1386.
75. Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. *Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex*. Science 1997; 277: 968–971.
76. Tyrer P, Oliver-Africano P, Ahmed Z, Bouras N, Cooray S, Deb S, Murphy D, Hare M, Meade M, Reece B. *Risperidone, haloperidol, and placebo in the treatment of aggressive challenging*

- behaviour in patients with intellectual disability: a randomised controlled trial.* Lancet 2008; 371: 57–63.
77. Benedetti F, Pollo A, Colloca L. *Opioid-mediated placebo responses boost pain endurance and physical performance: is it doping in sport competitions?* J. Neurosc. 2007; 27: 11934–11939.
78. Klosterhalfen S, Enck P. *Neurophysiology and psychobiology of the placebo response.* Curr. Opin. Psychiatry 2008; 21: 189–195.

Adres: Jakub Grabowski
Klinika Psychiatrii Rozwojowej
Zaburzeń Psychotycznych
i Wieku Podeszłego
Akademii Medycznej
80-282 Gdańsk, ul. Srebrniki 1

Otrzymano: 25.05.2009
Zrecenzowano: 30.06.2009
Otrzymano po poprawie: 21.08.2009
Przyjęto do druku: 16.11.2009