

Verdien av forventning

Hvordan forventningseffekter påvirker smerte

Felicia Skjerven Kristiansen

Veileder: Per Brodal

Biveileder: Egil Wilhelm Martinsen



Prosjektoppgave ved det Medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

22.02.2019

Abstract

Aims: During the past years, the placebo effects have changed from being regarded as a disrupting phenomenon in the clinical trials to become an important scientific topic. However, the placebo effect has attracted little attention in the medical clinics and in medical education, presumably due to limited knowledge and understanding of the value of this phenomenon. This thesis aims to investigate the psychological and the neurobiological mechanisms that may underlie the positive (placebo) and negative (nocebo) expectancy effects. The main focus will be on how these mechanisms are involved in pain modulation.

Methods: Pubmed was searched for relevant literature with the search words: pain, placebo, nocebo, conditioning, expectations, learning and psychobiology in various combinations. Reference lists of selected papers were also inspected for relevant sources.

Results and discussion: There are multiple mechanisms involved in these expectancy effects. Expectations and learning mechanisms seem to play a crucial role in placebo responsiveness. Classical conditioning is an important contributor for establishing unconscious expectancy effects, such as immune or hormonal responses. Expectation, on the other hand, is decisive for conscious phenomena as pain and motor performance, although it is important to point out that expectations and learning are not mutually exclusive. Social learning and individual variations in genetics, personality traits and age, among others, also plays an important role. The opioid and the dopaminergic systems are activated by placebos and expectation of reward. The μ -opioid antagonist, naloxone, prevents some kinds of placebo analgesia. Cholecystikinin (CCK) antagonizes both, the opioid and the dopaminergic system. The cannabinoid receptors (CB1) has also been found to play a role in the placebo responses. The prefrontal cortex seems to play an important role, but it is not essential for eliciting all types of expectancy effects.

General discussion/ conclusions: It is well documented that expectations are essential for how a person experiences pain. It may therefore be valuable for clinicians and medical students to understand these fundamental and important phenomena. The expectancy effects are real phenomena, whereby psychological mechanisms regulate physiological processes that can be measured. While there are still many of unanswered questions, it is important to realize that expectations affect the patient's healing processes, and that, therefore, the clinician should be aware of how his behaviour may elicit either placebo or nocebo responses.

Innholdsfortegnelse

Innledning	4
Metode	5
Inklusjons – og eksklusjonskriterier.....	5
Resultater og diskusjon	6
Forventning	6
Positiv forventning og belønning.....	7
Negativ forventning og «straff»	8
Hvem responderer på placebo?	9
Læringsmekanismer	11
Klassisk betingning	11
Forholdet mellom betingning og forventning	12
Sosial læring har betydning for både placebo- og noceboresponsen.....	13
Det nevrobiologiske perspektivet	15
Placeboanalgesi og opioidsystemet.....	15
Dopamin og belønning.....	16
Cannabinoidreseptorer og prostaglandiner	16
Den nevrobiologiske mekanismen bak nocebohyperalgesi	17
Betydningen av prefrontalkorteks.....	18
Generell diskusjon	19
Mening	20
Sosial læring og negative smitteeffekter	21
Verdien av å vite noe om forventningseffekter	21
Referanser	23

Innledning

Placeboeffekten er et kjent fenomen både i og utenfor klinikken. ”Det er sikkert bare placebo,” kan man høre folk si. Det kan for eksempel være i en situasjon hvor hodepinen forsvant to minutter etter en paracet ble inntatt, eller kanskje man får smerter i magen bare ved tanken på hvor vondt man hadde det sist man spiste noe man ikke tålte. I det siste eksempelet er det noceboeffekten som gjelder. Noen spørsmål som dukker opp i forbindelse med disse uttalelsene er: Er ikke hodepinen virkelig borte hvis det ”bare er placebo”? Er ikke smerten i magen like reell selv om det ”bare er nocebo”? Har smertereduksjonen en mindre verdi hvis den er induert av placeboeffekten? Og er det forskjell på placeboanalgesi og analgesi fremkalt av smertestillende midler?

I de siste årene har synet på placeboeffekten utviklet seg fra å være en plage eller forstyrrelse i kliniske forsøk til å bli et verdifullt tema som det har blitt forsket mye på. De første oppdagelsene av placeboeffektens biologiske sider ble gjort på 1960-tallet hos dyr (1), og på slutten av 1970-tallet hos mennesker (2). I dag er placeboforskningen et komplekst felt som strekker seg fra psykologi til psykofysiologi, farmakologi til nevrofysiologi og fra cellulære og molekylære analyser til moderne bildeteknikker (3). Selv om placebofenomenet er blitt et stort felt innenfor forskningen er mitt inntrykk at det ikke er noe som legges så mye vekt på verken i medisinstudiet eller i klinikken. Det kan kanskje være på grunn av manglende kunnskap om mekanismen bak, og verdien av å kunne noe om dette.

Pasienter med kroniske smertetilstander utgjør en stor gruppe innenfor helsevesenet, og det er en gruppe det ikke er lett å behandle (4). Jeg har under medisinstudiet fått en økende interesse for hva som kan være mekanismen bak slike tilstander, og ikke minst hva som kan hjelpe pasientene til å bli bedre. Sammenhengen mellom hva man forventer og hvilke symptomer man får er svært interessant når det gjelder denne typen smerteproblematikk. Derfor vil jeg i denne oppgaven forsøke å finne svar på om forventning kan øke eller redusere smerteopplevelsen, i tillegg til å se nærmere på hvilke nevrobiologiske og psykologiske mekanismer som ligger til grunn for etablering av forventningseffekter med hovedvekt på smerte. Med forventningseffekter mener jeg da både den positive, placeboeffekten og den negative, noceboeffekten. Jeg tror det kan være nyttig å få en bedre forståelse av disse fenomenene av flere grunner. For det første for å avmystifisere fenomenet ved å vise at psykologiske mekanismer har noe å si for reguleringen av de fysiologiske mekanismene. For det andre tror jeg man som lege vil ha nytte av å kunne noe om dette fenomenet slik at man

kan benytte det i møte med pasienten på en konstruktiv måte. For det tredje kan det kanskje være et lite bidrag til forståelsen av vedvarende smertetilstander hvor man ikke finner noen kjent årsak til smertene.

Metode

Den aktuelle oppgaven er en litteraturstudie hvor jeg har benyttet forskning fra allerede publisert litteratur for å besvare problemstillingen. Jeg har brukt databasen PubMed for å finne relevant litteratur. I tillegg har jeg brukt noen lærebøker og nettsider for å finne referanser til sitater og faglige definisjoner. Grunnen til at jeg kun har søkt i én database er fordi problemstillingen for oppgaven rommer flere tema og dermed mye litteratur. Hvis man for eksempel søker på «pain» og «placebo» i PubMed vil man få opp i underkant av 29 000 treff. Jeg har derfor måttet gjøre et utvalg i søket mitt hvor søkeordene pain, placebo, nocebo, conditioning, expectations, learning og psychobiology, har blitt brukt i ulike kombinasjoner. Derfra har jeg i hovedsak konsentrert meg om oversiktsartikler hvor jeg har brukt referansene til disse for å velge ut originalartikler for videre lesing.

Inklusjons – og eksklusjonskriterier

Jeg har som nevnt i innledningen lagt hovedvekt på forventningseffekter på smerte, både på grunn av min egen interesse for temaet, og fordi det er smerte det er forsket mest på i denne sammenhengen (5). Likevel er oversiktsartiklene mer omfattende og smerte er bare en av mange tilstander som forventningseffekter virker på. Parkinsons sykdom og smerte er to tema som det ofte skrives om i de samme artiklene. I tillegg er endokrine og immunologiske mekanismer benyttet i eksempler for å forklare relevante læringsmekanismer. For å få en helhetlig oversikt over den mer generelle mekanismen bak forventningseffektene har jeg valgt å inkludere disse oversiktsartiklene. Når det gjelder publikasjonsdato for artiklene har jeg lagt hovedvekt på oversiktsartikler etter 2010. Men etterhvert som jeg har lest litteraturen og sett at flere oversiktsartikler har referert til artikler av tidligere dato, har jeg også valgt å inkludere noen av disse. I de samme oversiktsartiklene er det beskrevet og referert til litteratur med tanke på antidepressiv behandling og placeboeffekter. Dette tema har jeg valgt å holde utenfor oppgaven for å begrense innholdet og for å ikke ha for mange fokus. Det samme gjelder for

andre psykiske lidelser, fatigue hos kreftpasienter og hypertensjon, som det også finnes en del litteratur om, men som jeg har valgt å ekskludere fra oppgaven.

Resultater og diskusjon

Placeboeffekten er blitt definert som et psykobiologisk fenomen som oppstår etter administrasjon av en inaktiv substans eller en uekte/falsk fysisk behandling som for eksempel uekte kirurgi sammen med verbale forslag om klinisk bedring. Noceboeffekten er det motsatte av placebo og kan induseres ved å gi en inaktiv substans samtidig med negative verbale forslag om klinisk forverring, for eksempel økt smerteopplevelse (6). Denne settingen vil skape en forventning om enten bedring eller forverring av smerten avhengig av hvilken informasjon man får, og hva slags erfaringer pasienten har fra før (5). Placeboeffekter kan også fremkalles av flere ting som ord, ritualer, symboler og meninger. Hvordan en placebobehandling administreres i samspill med sensoriske og sosiale stimuli som forteller pasienten om potensiell bedring etter behandling har også stor betydning. Man kan si at placebo egentlig innebefatter hele den terapeutiske handlingen (7).

Forventning

Det er stor enighet om at forventning er en av de viktigste faktorene som bidrar til placeboeffekten. Man kan definere forventning som troen på at noe kommer til å skje, eller sannsynligvis kommer til å skje (8). Forventning om behandling kan utvikles gjennom personlig erfaring(læring), sosial læring, instruksjoner eller informasjon fra leger eller annet helsepersonell, informasjon fra andre kilder som internett eller personlige overbevisninger. Forventninger kan også trigges av ulike tegn fra den kliniske settingen, som for eksempel symptomer fra pasientens sykdom, eller stimuli som legens hvite frakk, en sprøyte, sykepleierens vennlige ansikt, formen på en pille eller selve handlingen som å svelge en tablett (5). Forventningen involverer en erfart sannsynlighet for en fremtidig effekt av for eksempel en behandling, som ofte er induert av verbal informasjon om bedring. Pasienter vil under en medisinsk behandling ha ulike forventninger om hva behandlingen vil føre til. Det er i flere studier vist at forventning utløser endringer i hjernen som resulterer i analgesi. Forutsetningen er at pasienten tror hun mottar effektiv smertestillende behandling. Det samme gjelder for nocebohyperalgesi, men med motsatt effekt (3). Man kan altså dele forventningseffektene i to: positiv og negativ forventning. Jeg vil nå se nærmere på flere

mekanismer som gjennom forventning av en fremtidig hendelse kan påvirke fysiologiske mekanismer.

Positiv forventning og belønning

Et av de beste bevisene på at forventning er et viktig element for det terapeutiske resultatet kommer fra behandlinger med skjult administrasjon av medikamenter. Dette betyr at behandlingen gis uten informasjon slik at pasientene ikke vet om de får behandling eller ikke. Det er derfor ingen forventninger om klinisk bedring, og man finner at effekten av behandlingen er mindre enn når medikamentet administreres åpent. Dette ble gjort på pasienter med postoperative smerter hvor de fant ut at effekten av en skjult administrering av 6-8 mg morfin tilsvarte effekten av en åpen injeksjon av saltvann hvor pasientene ble fortalt at de fikk smertestillende (9). Dette viste at ved å kun fortelle pasientene at de fikk en injeksjon med smertestillende, fikk de en lindrende effekt som var like potent som 6-8 mg morfin. Det samme fenomenet er vist for flere smertestillende midler som buprenofin, tramadol, ketorolac og meramizol (3).

Positiv forventning om fremtidige hendelser kan indusere fysiologiske forandringer gjennom belønningsmekanismer. Det er gode eksperimentelle holdepunkter for at det mesolimbiske dopaminerge systemet kan bli aktivert når forsøkspersoner forventer klinisk bedring etter en placeboadministrasjon. Dette er vist ved Parkinsons sykdom og ved smerte (6). I en studie ble korrelasjonen mellom grad av placeborespons og belønning i form av penger testet ved bruk av en eksperimentell smertemodell (10). Ved hjelp av funksjonell MR og PET ble det registrert at graden av placeborespons var relatert til frisetting av dopamin i nucleus accumbens. De samme personene ble så testet for aktivering i nucleus accumbens ved belønning i form av penger, og de fant ut at jo større respons personene hadde i nucleus accumbens i respons til en pengebelønning, jo sterkere var placeboresponsen. Dette tyder på at det eksisterer en sammenheng mellom positiv forventning og belønning. Vi skal se nærmere de nevrobiologiske mekanismene for dette i neste kapittel.

Man har også sett at ulike nivåer av forventning kan indusere ulike nivåer av placeborespons. Det ble gjort et forsøk av Price et al. der en placebokrem ble administrert på tre ulike områder på huden. Pasientene fikk beskjed om at det ene området ble smurt med sterk analgetisk krem, det andre med svak analgetisk krem og det siste området ble smurt med en kontroll (11). Den smertestillende responsen ble sterkere i området der den såkalte sterke

kremen virket, enn der den svake ble administrert selv om den samme kremen ble brukt overalt. Det samme fenomenet er vist hos pasienter med Parkinson som ble fortalt at de hadde en spesifikk mulighet, enten 25%, 50%, 75% eller 100%, for å motta aktiv medisin. Basert på dette viste pasientene ulik grad av dopaminaktivering selv om alle mottok placebomedisin. Det var kun de pasientene som fikk informasjon om 75% sjans for å motta aktiv medisin som fikk signifikant dopaminfrisetting (12). Disse to eksemplene angir en sammenheng mellom styrken til forventningen om bedring og resultatet av behandlingen.

«Farlig» pakke var ikke farlig

Det ble slått full alarm i Kolsås leir 28. september da en mistenkelig pakke gjorde at flere personer følte ubehag etter å ha åpnet denne. Fire personer ble tatt med til sykehus, men ble utskrevet senere samme kveld. – Det har gått bra med alle fire, og det er det viktigste i denne saken, uttalte kommunikasjonsrådgiver Jannicke Hauan Strand hos Forsvarsmateriell. Politiet har etterforsket saken i tiden etter hendelsen. – Rapporten har ligget hos politiet, og det har tatt tid å få ut denne, sier Hauan Strand. Hun ønsker fortsatt ikke å gi detaljer om hva pakken inneholdt. - Det politiet trodde det var, tror de fortsatt at det er. Prøvene av innholdet viste ingenting farlig. Men vi ønsker ikke å si hva som var i pakken, opplyser Hauan Strand. Hvorfor de fire personene ble så dårlige etter å ha åpnet pakken, er derfor fortsatt uvisst.

Budstikka, 3. desember 2018.

Negativ forventning og «straff»

For å inducere en noceoeffekt gis en inaktiv substans sammen med verbale forslag om klinisk forverring, for eksempel økt smerteopplevelse. Det har blitt vist at forsøkspersonens negative forventninger om smerteforverring inducerer frykt for den truende smerteøkningen. Dette trigger aktivering av cholecystokinin, som fasiliterer smertetransmisjon (13). Et godt eksempel på effekten av negativ forventning kan man se i en studie hvor det ble brukt en noceboprosedyre hvor negative verbale forslag om smertefull stimulering ble gitt til en gruppe friske frivillige før administrering av enten taktile (ikke smertefulle) eller elektriske stimuli med lav smerteintensitet (14). Denne studien viste at informasjonen om smerteforverring gjorde at taktile stimuli fremkalte smerte, og smerte med lav intensitet ble omdannet til

opplevelse av smerte med høy intensitet (6). Frykten for økt smerteopplevelse ser ut til å spille en sentral rolle for graden av smerte som oppleves av forsøkspersonene. Det er for eksempel vist at det angstdempende midlet diazepam kan blokkere nocebohyperalgesi (15), og ved en funksjonell MR-studie fant man økt aktivitet i hippocampus som er involvert i smerterelatert angst (16). Dette kan tolkes som om angst i seg selv fremkaller en økt smerteopplevelse. Eric Cassell, lege ved New York Presbyterian Hospital og professor emeritus i folkehelse ved Weill Cornell Medical College, skriver imidlertid: «Angsten og dens fysiologiske uttrykk forårsaker ikke den økte smerten; den økte eller endrete smerten er en del av meningen som også angsten er en del av» (17, s.210). «Mening er like mye del av smerten som den nociseptive mekanismen er det» (17, s.135). Cassell hevder at angst er en del av meningen. Hvis man som i forsøket over fremprovoserer angst for økt smerte i form av informasjon om økt smerteintensitet vil dette påvirke meningen man tillegger smerten, og dermed påvirke smerteopplevelsen. Man kan si at alt som påvirker meningen man tillegger smerten vil ha betydning og angst eller frykt for smerte er et eksempel på dette.

Hvem responderer på placebo?

Placeboresponser varierer mellom individer, og responser på ulike placebobehandlinger vil også variere mellom individer. Dette gjør det vanskelig å forutse forventningseffekter hos en bestemt person eller pasient (8). Det er gjort mange forsøk på å indentifisere stabile faktorer som kan forutse grad av placeborespons hos ulike personer. Disse faktorene inkluderer demografiske variabler som alder, kjønn og rase, i tillegg til sykdomskaraktistikker, personlighetstrekk, kultur og genprofiler (18).

Det er i en metastudie av 9 ulike randomiserte forsøk ved kronisk smerte undersøkt hvilke prediktorer som kan påvirke placeboanalgesi (19). Placeboresponsen vil påvirke resultatene i kliniske forsøk, og interessen for hvilke faktorer som påvirker dette er økende. Hvis man kan indentifisere disse faktorene kan man endre måten man går frem på i studiene og dermed eliminere placeboresponsen mest mulig. Ulike faktorer som er relatert til pasientens forventninger av behandlingens effektivitet ble undersøkt. Hvilken type medisin pasientene ble testet for, for eksempel opioid vs. ikke-opioider, viste seg å ha betydning. I tillegg viste det seg at et høyt antall ansikt- til ansiktmøter med helsepersonell som kunne påvirke pasientens forventninger om behandlingen var relatert til høy placeborespons. Denne oversikten viste også at pasienter med høyere baseline smerteintensitet ved start av studien og

pasienter med høyere alder hadde høyere placeborespons enn de andre. Det er også viktig å ta pasientens behandlingshistorie i betraktning når man utfører randomiserte kontrollerte forsøk. Denne metaanalysen var basert på pasienter med kroniske smerter som naturlig nok vil ha med seg erfaringer om hva slags type behandling som virker og ikke. Dette kan bidra til å danne ulike forventninger om behandlingen som skal gis. Opioider er som kjent et virksomt smertestillende legemiddel, og hvis pasientene har erfart dette på forhånd er det naturlig at deres forventninger vil påvirkes av dette.

Ulike genetiske studier har prøvd å få tak på gen-relaterte mediatorer som kan forklare individuelle forskjeller i placeboeffekter (18). Hall et al. har undersøkt om det finnes en genetisk basis for placeboresponsen og hvorfor noen responderer på placebo og andre ikke (20). Mange gener som er assosiert med placeboresponsen er relatert til syntese og degradering av neurotransmittere. Katekol-O-metyltransferase (COMT) er et eksempel på et slikt gen. Dette genet koder for et enzym som metaboliserer katekolaminer som dopamin og adrenalin. Denne gruppen har gjennomført tre store forsøk hvor det er vist polymorfismer for dette genet som er relatert til sterke placeboresponsen (21-23). De samme genene ser interessant nok ut til å være relatert til noceboresponsen (24). Et annet gen koder for et enzym som degraderer endokannabinoider, fettsyre-amid-hydrolase (FAAH). Det finnes ulike varianter av dette genet hvor mindre funksjonelle varianter er assosiert med lavere endogene opioid-medierte placeboanalgetiske responser (25). Ved kartlegging av COMT og andre gener som er assosiert med placeboresponsen rapportert fra litteraturen, har Hall sin gruppe laget «The placebome» som identifiserer et nettverk av gener som kan være involvert i placeboresponsen (26). Dette brukes nå for å undersøke genetiske korrelater med placeboresponsen på tvers av ulike kliniske studier.

Det hadde vært interessant å vite hvor stor andel av forsøkspersonene som ville respondert i en placebostudie. Det er ikke så lett å finne noen tydelige svar på dette i litteraturen. Dette kan være fordi placeboresponsen som nevnt ovenfor, vil variere mellom individer og mellom ulike placebobehandlinger. Det er fortsatt mange ubesvarte spørsmål når det gjelder årsakene eller mekanismene bak placeboresponsen. Hvem som responderer og hvorfor er naturligvis en del av dette, og det vil kanskje bli lettere å identifisere «placeborespondere» etterhvert som man får mer kunnskap om fenomenet.

Læringsmekanismer

Læringsmekanismer er viktige for etablering av ulike forventninger, og er dermed en viktig mekanisme for å forstå placeboeffekten. Vi kan bruke hodepine som eksempel for å forstå bedre en av de viktigste læringsmekanismene innenfor placebo. Hvis man har vondt i hodet og tar en hodepinetablett kan formen, fargen og smaken av pillen assosieres med reduksjon av smerte. Hvis personen får en sukkerpille som ligner på hodepinetabletten etter flere repeterte assosiasjoner med en virkelig hodepinetablett vil personen oppleve redusert smerte og bedring av hodepinen. Det er ikke bare piller som kan assosieres med klinisk bedring, men også mange andre stimuli, som for eksempel sykehus, legekantor, helsepersonell eller medisinsk utstyr. Det er mulig at denne typen av assosiativ læring kan representere en basis for mange placeboeffekter. Flere studier har vist at placebobehandling som gis etter en aktiv behandling er gitt er mer effektiv enn hvis pasienten ikke har erfaring med samme type behandling fra før (6). Hvis placebo gis for første gang, kan man oppnå en liten respons. Hvis man gir placebo etter to tidligere administreringer av en effektiv smertestillende tablett, vil den placebo analgetiske responsen være mye større (27). Mekanismen som ligger bak denne prosessen kalles klassisk betinging.

Klassisk betinging

Forventningseffekter kan utvikles gjennom klassisk betinging som er en form for assosiativ læring hvor adferd endres ved presentasjon av to stimuli omtrent samtidig, eventuelt rett etter hverandre; en betinget stimulus (BS) og en ubetinget stimulus (US). Ivan Pavlov viste dette for første gang på begynnelsen av 1900-tallet. Han ringte i en klokke før han gav hundene sine mat, og oppdaget etterhvert at hundene begynte å sikle også når de bare hørte klokka. Klokka har da blitt den betingede stimulusen (BS) og maten er den ubetingede (US).

Betinging fører dermed til at nøytrale stimuli (BS) utløser responser som initialt ble utløst av den ubetingede stimulusen. Denne prosessen har blitt antatt å være uavhengig av kognitive prosesser fordi betinging kan oppstå under tilstander som hindrer kognitiv prosessering som for eksempel mangel på bevissthet, oppmerksomhet eller intensjon (28). Klassisk betinging er viktig for placeboresponser hos dyr hvor bevisste prosesser er mindre viktige. Hos mennesker ser det ut som betinging spiller en avgjørende rolle i ubevisste fysiologiske placeboresponser som hormonell sekresjon, mens forventningen kan erstatte eller overstyre denne når bevisst persepsjon er involvert (29). Dette skal vi se nærmere på senere i dette kapitlet.

Vi skal først se på noen eksempler der det er blitt induert fysiologiske responser etter en prosedyre med assosiativ læring hvor klassisk betinging er en av de viktigste undergruppene. Dette er vist på to systemer: immunsystemet og det endokrine systemet. Et eksempel på at betingede immunresponser kan dannes hos mennesker ble demonstrert av Goebel et al. (30). De utførte gjentatte assosiasjoner mellom syklosporin A (US), som er et immundempende legemiddel, og en smaksatt drikke (BS). Dette induerte en betinget immunsuppresjon hos personene i forsøksgruppen. Altså, den smaksatte drikken førte alene til immunsuppresjon ved at effekten av den betingede stimulusen gav den samme spesifikke effekten som syklosporin A. Lignende effekter er funnet i det endokrine systemet. Den hypoglykemiske effekten av insulin kan utløses hos dyr ved å kople den til en betinget stimulus (31). Dette er også blitt observert hos mennesker, faktisk for første gang hos pasienter med schizofreni som ble behandlet med insulinsjokk (32). Da insulinsprøyten ble erstattet med en sprøyte med saltvann, fikk pasientene symptomer på hypoglykemi som svetting, økt blodtrykk, puls og tretthet. Senere har to studier vist at betinget hypoglykemi kan oppnås hos mennesker. Selv om den betingede responsen ikke var stor, var den konsistent (33, 34).

Forholdet mellom betinging og forventning

Man har studert hvordan forventning på den ene siden og betinging på den andre påvirker hormonsekresjonen. Man så på effekten av forventning og betinging på plasmanivåer av kortisol og veksthormon. Det ble først gitt verbale forslag om økning av veksthormon og reduksjon av kortisol for å få forsøkspersonene til å forvente hormonforandringer. Disse verbale instruksjonene hadde ingen effekt på noen av hormonene og det ble ikke registrert noen endring i plasma. Deretter ble sumatriptan (en serotoninreseptoragonist som stimulerer veksthormon og hemmer kortisolsekresjon) gitt i to dager og deretter erstattet med placebo den tredje dagen. Det ble da funnet signifikant økning i veksthormon og reduksjon av kortisol i plasma. Disse betingede effektene oppstod uten hensyn til de verbale forslagene om økning eller reduksjon av hormonkonsentrasjon. Man kan dermed anta at den betingede stimulusen her ble representert av den injiserende farmakologiske handlingen i seg selv (29). Dette eksperimentet viser at bevisste kognitive prosesser som forventning og overbevisning om en effekt, ikke alltid er nødvendig å utløse en placeboeffekt.

I samme studie ble det gjort et forsøk hvor en gruppe forsøkspersoner fikk en ikke-opioid smertestillende behandling i to dager. Den tredje dagen ble behandlingen erstattet med placebo sammen med verbale forslag om smertereduksjon. Denne prosedyren induerte en

sterk placeborespons. For å se om denne responsen skyldes den farmakologiske betingingen, som var to dagers smertelindrende behandling før placebo, ble en annen gruppe forsøkspersoner utsatt for den samme betingingsprosedyren. Den tredje dagen da forsøkspersonene mottok placebo, fikk de informasjon om at medisinen ville gi hyperalgesi (økt følsomhet for smerte). Dette førte til full blokk av placeboanalgesien og personene opptrådte med hyperalgesi. Dette indikerer at placeboeffekten på smerte i dette tilfellet skyldes forventningen og ikke den farmakologiske betingingen alene. Det samme ble observert hos pasienter med Parkinsons sykdom hvor motorisk forverring viste seg å være avhengig av verbalt induert negativ forventning. Videre kunne den motoriske forverringen reverseres av motsatte verbale forslag om bedring av motoriske ferdigheter. Benedetti oppsummerer funnene fra denne artikkelen med at forventning kan påvirke bevisste fenomener som smerte og motorikk, men har ingen effekt på underbevisste biologiske prosesser - som endokrin sekresjon, som heller vil påvirkes av klassisk betingning (29).

Til tross for konklusjonen i studien over, er det viktig å understreke at forventning og klassisk betingning ikke er uavhengige av hverandre. Noen eksperter i placeboforskning, som Benedetti, skiller forventning fra klassisk betingning, hvor forventning brukes som et synonym for instruktiv læring (29). Men i følge læringsteorien er forventning et overordnet begrep som omslutter betingningseffekter, instruktiv- og andre typer læring (35). Det viktigste aspektet er at pasienten har lært at et spesifikt tegn følges av en spesifikk konsekvens. Det er altså oppstått en assosiasjon som skaper en forventning (5), og dermed kan man kanskje si at betingning skaper en ubevisst assosiasjon. Det vil si en forventning som ikke er bevisst. Effekten av forventningen kan variere avhengig av pasientens tidligere erfaring. Den assosiative styrken avhenger av hvor ofte en assosiasjon mellom en stimulus og den positive eller negative konsekvensen har blitt erfart og hvor intenst de positive effektene eller ubehagelige konsekvenser tidligere behandlinger har vært. Hvor tydelige eller fremtredende de relevante tegnene/hintene er har også en betydning for forventningseffekten (5).

Sosial læring har betydning for både placebo- og noceboresponsen

Placebo og noceborespons kan også læres gjennom sosial læring. Sosial læring er en form for læring der individer i et samfunn lærer av hverandre gjennom observasjon og imitasjon (36). Colocca og Benedetti sammenlignet placebo analgesi induert gjennom sosial observasjon med en typisk betingingsprosedyre og med verbale forslag om smertereduksjon

(37). I gruppen med sosial observasjon ble forsøkspersonene utsatt for smertefulle stimuli etter at de hadde observert analgetisk effekt hos en forsøksperson hvor den smertefulle stimulusen ble koplet med grønt lys. Den andre gruppen gikk gjennom en klassisk betingingsprosedyre hvor grønt lys ble assosiert med skjult reduksjon av smerteintensitet slik at de trodde at behandlingen virket. I den tredje gruppen mottok personene smertefulle stimuli og ble instruert til å forvente en bedring fra det grønne lyset. De fant ut fra dette at ved å observere de fordelaktige effektene hos forsøkspersonen ble det induert solid analgesi som var positivt korrelert med empatiskår, som også ble målt under forsøket. I tillegg forårsaket læring gjennom sosial observasjon placeboresponser som var like sterke som de som ble induert gjennom prosedyren med klassisk betinging. Verbale forslag alene gav signifikant mindre effekt. Dermed ser det ut til at sosial observasjon kan være like kraftfull som betinging for å danne solide placeboresponser. Det samme gjelder for noceboeffekten. I to andre forsøk ble det nemlig undersøkt om man kunne induere noceborespons gjennom observasjon av personer som ble utsatt for smertestimuli, og begge viste robuste noceboresponser som korrelerte med empatiskårer (38) eller med “pain catastrophizing scale” (PCS) (39).

Observasjon og sosial interaksjon er viktige elementer i placebo- og noceboeffekten. Negative forventninger og noceboeffekter kan spre seg raskt til andre mennesker gjennom spredning av negativ informasjon og kommunikasjon. Dette kan produsere biologiske endringer som påvirker helsen negativt og det kan modifisere baseline for mange fysiologiske parametere i kliniske forsøk (7). Dette så man et eksempel på i et forsøk der hodepine hos personer som befant seg høyt over havet ble undersøkt for å se på produksjon av prostaglandiner og tromboksan (40). Her fikk en forsøksperson informasjon om risikoen for hodepine når man befinner seg høyt over havet. Denne personen spredde så videre informasjonen til mange av de andre forsøkspersonene. Etter en uke hadde informasjonen nådd 36 personer. Denne gruppen viste signifikant økning av hodepine og produksjon av prostaglandiner og tromboksan i spyttet, i forhold til kontrollgruppen som befant seg på samme høyde over havet. Dette er et svært interessant funn. Man kan tenke seg at over en lengre periode vil kanskje hundre til tusen personer bli «smittet sosialt». Dette tyder på at negativ sosial kommunikasjon kan spille en stor rolle når det gjelder spredning av symptomer og sykdom i en populasjon (7).

Det neurobiologiske perspektivet

Placeboanalgesi og opioidsystemet

Opioidsystemet inneholder flere ulike opioidpeptider, β -endofiner, endomorfiner, enkefalin og dynorfiner. Det er funnet tre ulike reseptortyper; μ -, κ - og δ -reseptorer. μ -opioidreseptorer finnes i store deler av hjernen og har høyest konsentrasjon i thalamus og periakveduktale grå substans hvor de regulerer smerte og stressresponser, og i amygdala, nucleus accumbens og gyrus cinguli hvor μ -opioidreseptorene modulerer belønning og følelser. Opioider er best kjent som modulatorer av smerte (41).

Effekter av positiv forventning på neurotransmittersystemer ble påvist da placeboanalgetiske effekter ble blokkert etter administrasjon av en μ -opioidreseptorantagonist, naloxon (2), som indikerer at opioidsystemet spiller en viktig rolle. Flere påfølgende studier bekreftet dette (9, 42, 43). I en hjerneavbildningsstudie av Petrovic et al. støttes hypotesen om involvering av μ -opioidreseptorene ved placeboanalgesi (44). Effekten av remifentani, en μ -opioidagonist med kort halveringstid, ble sammenlignet med effektene av placebo under forventning om analgesi. Dette ble gjort ved å se på regional cerebral blodstrøm i de ulike områdene ved bruk av positron emisjons tomografi (PET). De fant overlappende hjerneaktivitet i fremre gyrus cinguli ved administrasjon av placebo og ved remifentani. Placeboadministrasjonen økte også korrelasjonen mellom aktivitet av denne regionen og periakveduktale grå substans, som bla. utøver modulatoriske effekter på smertetransmisjon. I tillegg viste forsøkspersoner med høy placeboanalgetisk effekt større regional blodstrømsendring ved remifentani, noe som kan tyde på at individuelle forskjeller i placeboanalgesi kan involvere ulik konsentrasjon eller funksjonalitet av μ -opioidreseptorer. I denne studien så man ved hjelp av bildeteknikker økt aktivitet i fremre gyrus cinguli ved placeboadministrasjon, mens andre studier med avbildning av hjernen har vist at forventning om bedring fører til redusert aktivitet i de fleste smerteassosierte områdene hvor gyrus cinguli er sentral (45-47). Dette kan tyde på at det kan være vanskelig å trekke ut entydige konklusjoner kun basert på hjerneavbildning.

Det første direkte beviset på placeboindusert frigjøring av endogene opioider in vivo ble publisert i 2005 (48). Administrasjon av placebo ble her assosiert med økt frigjøring av endogene opioider fra ulike hjerneområder; fremre gyrus cinguli, dorsolaterale prefrontalkorteks, fremre del av insula og nucleus accumbens. Disse funnene er blitt replikert i en oppfølgingsstudie med signifikant opioidfrisetting i fremre gyrus cinguli, orbitofrontal

korteks, fremre og bakre del av insula, mediale thalamus, nucleus accumbens, amygdala og periakveduktale grå substans. Størrelsen på aktiveringsområdene i hjernen korrelerte med grad av forventet analgesi hos forsøkspersonene (49). Opioidsystemet spiller med andre ord en stor rolle ved placeboanalgesi, og selv om de er best kjent som modulatorer av smerte kan det hende de også har en bredere funksjon. Smerte, vil som andre stressorer gi signal om fysisk trussel og utløser mange responser som økt aktivering, forandringer i autonom aktivitet, unngåelsesadferd og negative affekter (50). En form for antistressaktivitet ser derfor ut til å spesifikt medieres av μ -opioidreseptorer (41).

Dopamin og belønning

Forventning om fremtidige hendelser kan som nevnt tidligere indusere fysiologiske forandringer gjennom belønningsmekanismer. Nucleus accumbens i frontallappen, har en sentral rolle i den dopaminformidlete belønningsmekanismen sammen med det ventrale tegmentale området i mesencephalon som sender aksoner til nucleus accumbens. Flere andre strukturer er også involvert; amygdala, periakveduktale grå substans og andre områder i thalamus, hypothalamus og subthalamiske regioner (6). Dopamin er involvert i placeboresponsen ved minst to tilstander; Parkinsons sykdom og ved smerte. Under placeboanalgesi foregår det en økning av dopaminbinding til D2- og D3-reseptorer og økt opioidbinding til μ -reseptorer i nucleus accumbens. Ved nocebohyperalgesi ser man en redusert binding til de samme reseptorene. Ved Parkinsons sykdom blir dopaminreseptorer aktivert i basalgangliene ved administrasjon av placebo. Frigjøringen av dopamin tilsvarte i en studie en forandring på 200% eller mer i ekstracellulær dopaminkonsentrasjon og var sammenlignbar til responsen til amfetamin hos personer med intakt dopaminsystem (7). I en senere studie av de samme forfatterne fant man en effekt på 75% (12). Aktivering av belønningssystemet med frigjøring av dopamin i nucleus accumbens både ved forventning om smertereduksjon og forventning om bedring ved Parkinsons sykdom kan tyde på at forventningen om bedring forstås som en form for belønning (6).

Cannabinoidreseptorer og prostaglandiner

Det har blitt identifisert ulike lipidmediatorer i placeboanalgesi og noceboanalgesi. Placeboresponsen kan aktivere cannabinoidreseptorer (CB1) og hemme prostaglandiner under noen omstendigheter, mens prostaglandinsyntesen er økt ved nocebohyperalgesi (7). Aktivering av cannabinoidreseptorer ble sett i et forsøk hvor man induserte iskemisk armsmerte hos en gruppe friske forsøkspersoner. Den ene gruppen fikk informasjon om

ubehaget og smerten iskemien ville føre til, mens den andre gruppen fikk beskjed om at iskemi ville være fordelaktig for musklene deres. Det viste seg at den siste gruppen hadde mye høyere smertetoleranse enn den første. Denne effekten ble delvis blokkert av den opioide antagonist naltrekson, og delvis av cannabinoidantagonisten rimonabant. Ved kombinasjon av disse to ble smertehemmingen fullstendig opphevet. Dette viser en koaktivering av opioid og cannabinoidsystemene ved placeboanalgesi (51), hvor man ser at cannabinoidsystemet også har betydning for placeboanalgesi.

Når det gjelder modulering av prostaglandinsyntesen er det blitt observert at negativ forventning om hodepine induerte forverring av smerten. Den negative forventningen førte til forsterkning av cyclooxygenaseaktiviteten som igjen induerte smerteforverring gjennom økt produksjon av prostaglandiner og tromboksan. Dette ble for første gang observert i et eksperiment av Benedetti og kolleger, hvor de studerte hodepine ved hypobar hypoksi i et område høyt over havet (40). Det var to grupper med, hvor den ene gruppen fikk negativ informasjon om risiko for hodepine, nocebogruppen, mens den andre gruppen, kontrollgruppen, ikke fikk vite om risikoen for hodepine. Nocebogruppen viste signifikant økning av hodepine og prostaglandiner og tromboksan i spyttet. Dette indikerer at negative forventninger kan øke cyclooxygenaseaktiviteten og dermed prostaglandinsyntesen som igjen fører til økt opplevelse av smerte.

Det ble etterpå gjort forsøk med de samme gruppene hvor det smertestillende midlet aspirin ble sammenlignet med placebo. Det viste seg at aspirin var effektiv når det gjaldt reduksjon av prostaglandiner og reduksjon av smerte hos kontrollgruppen, mens placebo ikke hadde effekt. I nocebogruppen hadde både aspirin og placebo effekt på smertereduksjon. Det var dermed bare i nocebogruppen placeboadministrasjonen virket. Dette kan forklares med at placeboadministrasjonen bare virket på nocebokomponenten, som ble dannet gjennom negativ forventning om hodepine (40).

Den nevrobiologiske mekanismen bak nocebohyperalgesi

Noceboresponsen er et fenomen som virker motsatt av placeboresponsen som nevnt tidligere, hvor negative forventninger kan føre til klinisk forverring eller økt smerteopplevelse.

Cholecystokinin (CCK) er et peptidhormon som finnes i hjernen som et oktapeptid (CCK-8) og fungerer som en nevromodulator av ulike opplevelser som angst og smerte (15).

Forventninger om økt smerteopplevelse kan føre til nocebohyperalgesi, og denne økningen kan blokkeres av CCK-antagonisten proglumide (7). Frykt for smerte spiller en stor rolle når

det gjelder nocebohyperalgesi (3). Dette ble demonstrert i et forsøk der forsøkspersonene fikk en inaktiv tablett samtidig som det ble gitt verbale forslag om økt smerteopplevelse. Denne prosedyren induiserte hyperalgesi og hyperaktivitet i hypothalamus-hypofyse-binyreaksen (HPA-aksen), som indikerer økt stressrespons. Nocebo-hyperalgesi og HPA-aktivitet ble fullstendig blokkert av benzodiazepiner, men da det kun ble gitt proglumide ble hyperalgesien blokkert, men det gav ingen effekt på HPA-aktiviteten. Dette tyder på en spesifikk involvering av CCK når det gjelder den hyperalgetiske komponenten i nocebo, men ikke stresskomponenten (15). Det er her viktig å merke seg at i dette tilfellet er frykten rettet mot smerten i seg selv, i motsetning til stressindusert analgesi hvor frykten er rettet mot en annen stressor som tar oppmerksomheten bort fra smerten (13). I tillegg har CCK vist seg å ha en antagonistisk effekt på både det opioide- og det dopaminerge systemet. CCK-antagonisten proglumide viste seg å forsterke placeboanalgesi gjennom potensering av det placeboaktiverte opioidsystemet (52). CCK har også vist seg å kunne antagonisere opioidreseptorer (15), i tillegg til å deaktivere μ -opioider og D2 og D3-reseptorer i nucleus accumbens under nocebo hyperalgesi (49). Balansen mellom endogene opioider og endogen CCK ser dermed ut til å ha påvirkning på placeboresponsen (52).

Betydningen av prefrontalkorteks

Flere studier har vist at fremre gyrus cinguli er et sentralt område for kontroll av smerteperspsjon (53). I tillegg kan aktivitet i prefrontalkorteks bidra til smertekontroll via top-down-prosesser (46). Flere studier med avbildning av hjernen har vist at forventning om bedring fører til redusert aktivitet i de fleste smerteassosierte områdene (45-47). Det er også vist at smerterelatert aktivitet i ryggmargen er sterkt redusert under placebo. Dette tyder på at spinal inhibisjon er en av mekanismene bak placeboanalgesi og belyser at psykologiske faktorer kan ha påvirkning på de tidligste stadiene av smerteprosessering i sentralnervesystemet (54). Placeboanalgesiens nevrobiologi bekrefter at placeboeffektene ikke basert på abnormale prosesser, men heller er et resultat av normal eller frisk hjerneaktivitet. I oversiktsartikkel fra 2014 skriver forfatterne at det bare er folk med friske normalt fungerende hjerner som kan utvikle robuste placeboresponsen (5). Vi skal se litt nærmere på denne påstanden.

Hos pasienter med svekket kognisjon er det naturlig å tenke seg at forventningen om terapeutiske fordeler eller bedring er tilstede i mindre grad. Det er derfor sannsynlig at placeboresponsen blir redusert eller borte i slike tilfeller for eksempel ved Alzheimer sykdom

hvor en av særtrekkene ved sykdommen er svekket prefrontal eksekutiv kontroll (7). Spesifikke kvaliteter av eksekutiv kontroll kan spores ned til definerte områder i prefrontalkorteks. Abstrakt tenkning hører til dorsolaterale frontale regioner mens inhibitorisk kontroll hører til orbitale og mediale frontale områder (6). En gruppe pasienter med Alzheimer ble undersøkt i startfasen av sin sykdom, og etter ett år, for å se om placebokomponenten av behandlingen ble påvirket av sykdommen (55). Det viste seg at placebokomponenten av en analgetisk terapi korrelerte med både kognitiv status og styrke på funksjonelle forbindelser mellom ulike regioner i hjernen. Dette stemte overens med hypotesen om jo mer svekkelse av prefrontalkorteks, jo mindre placebo respons.

Det er flere andre studier som indikerer at placeboresponsen er redusert når prefrontal funksjon svekkes (7). Det er for eksempel vist at forbigående hemming av eksitabiliteten i prefrontalkorteks gjennom repetitiv transkranial magnetisk stimulering opphever effekten av placeboanalgesi (56). Og naloxon, som er en opioid antagonist har i et forsøk vist seg å blokkere placeboanalgesi med samtidig reduksjon i aktivering av dorsolaterale prefrontalkorteks og fremre gyrus cinguli (57).

Til tross for resultatene vist i forsøkene ovenfor er det viktig å nevne at det ved svekket kognisjon hos mennesker og dyr likevel kan fremkalles placeboresponsen ved betinget læring (58). Det er dermed ikke slik at kun folk med friske normalt fungerende hjerner kan utvikle placeboresponsen som det ble hevdet ovenfor.

Generell diskusjon

Jeg ville i denne oppgaven se på betydningen av forventningseffekter med hovedvekt på smerte. Jeg har forsøkt å finne svar på om forventning kan øke eller redusere smerteopplevelsen, i tillegg til å se nærmere på de psykologiske og nevrobiologiske mekanismene som ligger til grunn for etablering av forventningseffekter på smerte. Det er et stort felt med mange fagdisipliner involvert. Gjennom de begrensningene jeg har gjort metodisk har jeg lagt vekt på det som har vært mest relevant for min problemstilling og tatt hensyn til hva som er vektlagt i oversiktsartiklene. Tatt i betraktning hvor mye som ikke er klargjort innen dette feltet, er det overraskende hvor mye forskning som finnes på området. Likevel er mitt inntrykk at forventningseffekter får liten oppmerksomhet i undervisningssammenheng og i klinikken. Grunnen til dette kan, som nevnt i innledningen,

være manglende kunnskap om mekanismen bak og verdien av å kunne noe om dette. Man kan av og til få inntrykk av at det er noe som er vanskelig å forholde seg til, at det er noe svevende og diffust eller «alternativt». Men mitt inntrykk etter å ha studert dette er at forventningseffektene, placebo og nocebo, er uttrykk for normale prosesser som foregår både hos mennesker og dyr. Med tanke på viktigheten eller verdien av forventningseffekter i all klinisk virksomhet har jeg valgt ut noen overordnede tema som jeg vil se litt nærmere på til slutt.

Mening

Som det fremgår av det som er gjennomgått ovenfor, er det veldokumentert at forventning kan ha stor betydning for en persons smerteopplevelse. Noceboeffekten induseres av verbale forslag om økt smerteopplevelse, som kan føre til større frykt for smerten. Dette er blitt benevnt som «angst» i mange studier, men det er mulig at det heller er et uttrykk for en økt stressaktivering. Eric Cassell skriver, som nevnt tidligere: «Angsten og dens fysiologiske uttrykk forårsaker ikke den økte smerten; den økte eller endrete smerten er en del av meningen som også angsten er en del av. Mening er like mye del av smerten som den nociseptive mekanismen er det». Mening er et interessant begrep når man skal prøve å forstå bakgrunnen for forventningseffektene. I Eric Cassells bok, «The nature of healing», skriver han: «Sykdom og dens manifestasjoner er uløselig knyttet opp til fenomenet mening. Alt som hender med oss – begivenheter, forhold, hver observasjon og hver lyd, alt som rammer kroppen, gis mening» (17, s.2). I artikkelen «The meaning response, Placebo and Methods» foreslår Moerman å bytte ut begrepet «placeborespons» med «meningsrespons» (59). Han argumenterer for dette ved å forklare at folk ikke responderer på placebo, da det ikke er noe å respondere på, men at de heller responderer på meningen som gis til en eventuell placebobehandling. Det kan derfor være viktig å ha dette med seg når man møter pasienter med ulike smertetilstander. Å få tak i hva pasientene tenker om sine symptomer og hva slags mening de tillegger disse kan bidra til en bedre forståelse av sykdomsbildet til pasienten. I tillegg kan man kanskje som lege bidra til å endre meningen pasienten gir til sine symptomer som kan være et steg i riktig retning med tanke på behandling av pasienter med vedvarende smertetilstander uten kjent årsak.

Sosial læring og negative smitteeffekter

Sosial læring har vist seg å være like effektivt som betingingsresponser for å etablere forventningseffekter. I tillegg kan negative forventninger og noceboeffekter spre seg raskt til andre mennesker gjennom spredning av negativ informasjon ved kommunikasjon som vist i et eksempel tidligere. Overføring av noceboeffekter kan også oppstå i en større skala for eksempel gjennom media. Det finnes eksperimentelle studier som viser at rapportering gjennom TV kan øke symptomer og intensitet av kroppslige opplevelser (60, 61). Dette er svært interessante observasjoner og jeg tror det er noe som bør tas mer hensyn til. Det er selvsagt vanskelig å kontrollere hva slags informasjon pasienter får gjennom kommunikasjon med andre mennesker, sosiale medier og media generelt. Men dette gjør det kanskje enda mer viktig for klinikere og helsevesenet å være tydelige i informasjonen som gis om forventede effekter og bivirkninger av en behandling. Dette gjelder både i forsøkssammenheng og i konsultasjonen mellom lege og pasient, men også i ulike tidsskrifter og kampanjer. I konsultasjonen er det også viktig å forsikre seg om at det ikke har oppstått noen misforståelser i forhold til symptomer eller forventning om behandling. Dette er selvfølgelig med tanke på pasientens egen helse, men også for å unngå at medisinske misforståelser blir spredt i befolkningen.

Verdien av å vite noe om forventningseffekter

En av grunnene til at jeg ville skrive om dette tema var en interesse for mekanismen bak langvarige smerter uten kjent årsak. Sammenhengen mellom hva man forventer og hvilke symptomer man får er svært interessant når det gjelder denne typen smerteproblematikk. Det er gjort mye forskning på hvordan man skal etablere forventningseffekter, men likevel er kanskje den største kliniske utfordringen å finne ut av hvordan man kan forandre dysfunksjonelle forventninger. Videre arbeid for å øke forståelsen av hvordan forventninger opprettholdes og forandres kan føre til utvikling av mer effektive intervensjoner som kan endre forventninger (5). En mulig innfallsvinkel til dette kan være klassisk betingning, som har vist seg å være en viktig mekanisme for etablering av forventningseffekter. Det dannes en assosiasjon som skaper en forventning. Denne forventningen kan være mer og mindre ubevisst, og hvis dette er en forventning om økt smerteopplevelse, så er det naturlig å tenke seg, etter å ha sett på mekanismene bak etablering av forventningseffekter, at personen vil oppnå dette. Hvis assosiasjonen blir stående, er det kanskje mulig at dette er en mekanisme som kan opprettholde en smertetilstand. Siden dette er basert på læring, kan man tenke seg at

det går an å avlære denne assosiasjonen. Dette kan være interessant med tanke på behandling av pasienter med slike tilstander. I psykiatrien brukes læringsteorien som legger vekt på klassisk betinging til å forklare en av de mulige mekanismene bak panikkangst.

Behandlingsmetoden for denne lidelsen er eksponeringsterapi hvor pasientene må bli værende i den ubehagelige situasjonen til panikken er gått over. Dette er for å erfare at anfallet går over på tross av unngåelsesadferd, og dermed kan angstreaksjonen avbetinges (62, s.287). Det hadde vært interessant å se om det gikk an å identifisere den betingede stimulusen som assosieres med smerte hos disse pasientene for så å avlære denne, og dermed se om smertetilstanden blir bedre eller helt borte.

Det er naturlig å tenke seg at de fleste pasienter vil påvirkes av forventning på en eller annen måte i en behandlingssituasjon. Å vite noe om hvordan dette kan påvirke pasienten både i positiv og negativ retning er høyst sannsynlig verdifullt for klinikerens. Placebo og nocebo kan som kjent indueres av verbale forslag om bedring eller forverring av symptomer. Men ord, ritualer, symboler og meninger, og måten placebobehandlingen administreres på i samspill med sensoriske og sosiale stimuli har betydning. Egentlig innebærer placebo eller forventningseffekter hele den terapeutiske handlingen. Dette kan nok overføres til flere typer behandling, i alle fall den typen hvor pasientene vet at de mottar en type behandling og har mulighet til å danne seg en forventning om hva som kommer til å skje. Det ligger et potensial her med tanke på bedre behandling, og kanskje til og med pasientenes helse generelt. Hvis man kan bidra til å få pasienten til å få tro på at behandlingen virker, samtidig som man prøver å redusere de negative forventningseffektene mest mulig, vil man sannsynligvis oppnå et bedre behandlingsresultat. Jeg tror noe av det viktigste er at både kliniker og pasient har troen på at forventningen faktisk har betydning for smerteopplevelsen. Et bidrag til dette er blant annet å vise til at forventningseffektene er reelle effekter hvor psykologiske mekanismer har betydning for reguleringen av de fysiologiske som faktisk kan måles. Et eksempel på dette er økt endogen opioidfrisetting ved positiv forventning om smertereduksjon. I et samfunn med stor tro på det nevrobiologiske perspektivet kan denne kunnskapen bidra til at disse viktige og grunnleggende fenomenene får større tiltro både i legepopulasjonen og i befolkningen generelt. Placebo- og nocebofenomenene er en viktig innfallsport for å forstå hvordan vi mennesker fungerer for å greie oss i en kompleks verden. Det er fortsatt mye vi ikke vet om hvordan og hvorfor disse fenomenene oppstår, men det er viktig å anerkjenne dem. De har en verdi, og denne verdien får større og større betydning jo mer man tror på den.

Referanser

1. Herrnstein RJ. Placebo effect in the rat. *Science* (New York, NY). 1962;138(3541):677-8.
2. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* (London, England). 1978;2(8091):654-7.
3. Frisaldi E, Piedimonte A, Benedetti F. Placebo and nocebo effects: a complex interplay between psychological factors and neurochemical networks. *The American journal of clinical hypnosis*. 2015;57(3):267-84.
4. Jensen TS. Pain: From molecules to suffering. *Nature Reviews, Neuroscience*. 2005;6.
5. Petrie KJ, Rief W. Psychobiological Mechanisms of Placebo and Nocebo Effects: Pathways to Improve Treatments and Reduce Side Effects. *Annual review of psychology*. 2019;70:599-625.
6. Benedetti F, Carlino E, Pollo A. How placebos change the patient's brain. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2011;36(1):339-54.
7. Benedetti F. Placebo effects: from the neurobiological paradigm to translational implications. *Neuron*. 2014;84(3):623-37.
8. Schwarz KA, Pfister R, Buchel C. Rethinking Explicit Expectations: Connecting Placebos, Social Cognition, and Contextual Perception. *Trends in cognitive sciences*. 2016;20(6):469-80.
9. Levine JD, Gordon NC. Influence of the method of drug administration on analgesic response. *Nature*. 1984;312(5996):755-6.
10. Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta JK. Individual differences in reward responding explain placebo-induced expectations and effects. *Neuron*. 2007;55(2):325-36.
11. Price DD, Milling LS, Kirsch I, Duff A, Montgomery GH, Nicholls SS. An analysis of factors that contribute to the magnitude of placebo analgesia in an experimental paradigm. *Pain*. 1999;83(2):147-56.
12. Lidstone SC, Schulzer M, Dinelle K, Mak E, Sossi V, Ruth TJ, et al. Effects of expectation on placebo-induced dopamine release in Parkinson disease. *Archives of general psychiatry*. 2010;67(8):857-65.

13. Colloca L, Benedetti F. Nocebo hyperalgesia: how anxiety is turned into pain. *Current opinion in anaesthesiology*. 2007;20(5):435-9.
14. Colloca L, Sigaudo M, Benedetti F. The role of learning in nocebo and placebo effects. *Pain*. 2008;136(1-2):211-8.
15. Benedetti F, Amanzio M, Vighetti S, Asteggiano G. The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2006;26(46):12014-22.
16. Ploghaus A, Narain C, Beckmann CF, Clare S, Bantick S, Wise R, et al. Exacerbation of pain by anxiety is associated with activity in a hippocampal network. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2001;21(24):9896-903.
17. Cassell EJ. *The Nature of Healing: The Modern Practice of Medicine*. New York: Oxford University Press; 2012.
18. Carlino E, Vase L. Can knowledge of Placebo and Nocebo Mechanisms Help Improve Randomized Clinical Trials? *International review of neurobiology*. 2018;138:329-57.
19. Vase L, Vollert J, Finnerup NB, Miao X, Atkinson G, Marshall S, et al. Predictors of the placebo analgesia response in randomized controlled trials of chronic pain: a meta-analysis of the individual data from nine industrially sponsored trials. *Pain*. 2015;156(9):1795-802.
20. Hall KT, Loscalzo J, Kaptchuk T. Pharmacogenomics and the Placebo Response. *ACS chemical neuroscience*. 2018;9(4):633-5.
21. Hall KT, Lembo AJ, Kirsch I, Ziogas DC, Douaiher J, Jensen KB, et al. Catechol-O-methyltransferase val158met polymorphism predicts placebo effect in irritable bowel syndrome. *PloS one*. 2012;7(10):e48135.
22. Hall KT, Nelson CP, Davis RB, Buring JE, Kirsch I, Mittleman MA, et al. Polymorphisms in catechol-O-methyltransferase modify treatment effects of aspirin on risk of cardiovascular disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2014;34(9):2160-7.
23. Hall KT, Kossowsky J, Oberlander TF, Kaptchuk TJ, Saul JP, Wyller VB, et al. Genetic variation in catechol-O-methyltransferase modifies effects of clonidine treatment in chronic fatigue syndrome. *The pharmacogenomics journal*. 2016;16(5):454-60.
24. Wendt L, Albring A, Benson S, Engler H, Engler A, Hinney A, et al. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism is associated with somatosensory amplification and nocebo responses. *PloS one*. 2014;9(9):e107665.

25. Pecina M, Martinez-Jauand M, Hodgkinson C, Stohler CS, Goldman D, Zubieta JK. FAAH selectively influences placebo effects. *Molecular psychiatry*. 2014;19(3):385-91.
26. Wang RS, Hall KT, Giulianini F, Passow D, Kaptchuk TJ, Loscalzo J. Network analysis of the genomic basis of the placebo effect. *JCI insight*. 2017;2(11).
27. Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1999;19(1):484-94.
28. De Houwer J. A Functional-Cognitive Perspective on the Relation Between Conditioning and Placebo Research. *International review of neurobiology*. 2018;138:95-111.
29. Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Vighetti S, Rainero I. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2003;23(10):4315-23.
30. Goebel MU, Trebst AE, Steiner J, Xie YF, Exton MS, Frede S, et al. Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2002;16(14):1869-73.
31. Woods SC. Conditioned hypoglycemia: effect of vagotomy and pharmacological blockade. *The American journal of physiology*. 1972;223(6):1424-7.
32. Lichko AE. [On conditioned reflex hypoglycemia in man]. *Zhurnal vyshei nervnoi deiatelnosti imeni I P Pavlova*. 1959;9:823-9.
33. Stockhorst U, Gritzmann E, Klopp K, Schottenfeld-Naor Y, Hubinger A, Berresheim HW, et al. Classical conditioning of insulin effects in healthy humans. *Psychosomatic medicine*. 1999;61(4):424-35.
34. Stockhorst U, Steingruber HJ, Scherbaum WA. Classically conditioned responses following repeated insulin and glucose administration in humans. *Behavioural brain research*. 2000;110(1-2):143-59.
35. Lopez FJ, Alonso R, Luque D. Rapid Top-Down Control of Behavior Due to Propositional Knowledge in Human Associative Learning. *PloS one*. 2016;11(11):e0167115.
36. Zion SR, Crum AJ. Mindsets Matter: A New Framework for Harnessing the Placebo Effect in Modern Medicine. *International review of neurobiology*. 2018;138:137-60.
37. Colloca L, Benedetti F. Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain*. 2009;144(1-2):28-34.

38. Swider K, Babel P. The effect of the sex of a model on nocebo hyperalgesia induced by social observational learning. *Pain*. 2013;154(8):1312-7.
39. Vogtle E, Barke A, Kroner-Herwig B. Nocebo hyperalgesia induced by social observational learning. *Pain*. 2013;154(8):1427-33.
40. Benedetti F, Durando J, Vighetti S. Nocebo and placebo modulation of hypobaric hypoxia headache involves the cyclooxygenase-prostaglandins pathway. *Pain*. 2014;155(5):921-8.
41. Pecina M, Zubieta JK. Expectancy Modulation of Opioid Neurotransmission. *International review of neurobiology*. 2018;138:17-37.
42. Benedetti F. The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain*. 1996;64(3):535-43.
43. Grevert P, Albert LH, Goldstein A. Partial antagonism of placebo analgesia by naloxone. *Pain*. 1983;16(2):129-43.
44. Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia-- imaging a shared neuronal network. *Science (New York, NY)*. 2002;295(5560):1737-40.
45. Price DD, Craggs J, Verne GN, Perlstein WM, Robinson ME. Placebo analgesia is accompanied by large reductions in pain-related brain activity in irritable bowel syndrome patients. *Pain*. 2007;127(1-2):63-72.
46. Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ, et al. Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain. *Science (New York, NY)*. 2004;303(5661):1162-7.
47. Wager TD, Scott DJ, Zubieta JK. Placebo effects on human mu-opioid activity during pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(26):11056-61.
48. Zubieta JK, Bueller JA, Jackson LR, Scott DJ, Xu Y, Koeppe RA, et al. Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid receptors. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2005;25(34):7754-62.
49. Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta JK. Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Archives of general psychiatry*. 2008;65(2):220-31.
50. Ribeiro SC, Kennedy SE, Smith YR, Stohler CS, Zubieta JK. Interface of physical and emotional stress regulation through the endogenous opioid system and mu-opioid receptors. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2005;29(8):1264-80.

51. Benedetti F, Thoen W, Blanchard C, Vighetti S, Arduino C. Pain as a reward: changing the meaning of pain from negative to positive co-activates opioid and cannabinoid systems. *Pain*. 2013;154(3):361-7.
52. Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD, Stohler CS, Zubieta JK. Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2005;25(45):10390-402.
53. Bingel U, Lorenz J, Schoell E, Weiller C, Buchel C. Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network. *Pain*. 2006;120(1-2):8-15.
54. Eippert F, Bingel U, Schoell ED, Yacubian J, Klinger R, Lorenz J, et al. Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. *Neuron*. 2009;63(4):533-43.
55. Benedetti F, Arduino C, Costa S, Vighetti S, Tarenzi L, Rainero I, et al. Loss of expectation-related mechanisms in Alzheimer's disease makes analgesic therapies less effective. *Pain*. 2006;121(1-2):133-44.
56. Krummenacher P, Candia V, Folkers G, Schedlowski M, Schonbachler G. Prefrontal cortex modulates placebo analgesia. *Pain*. 2010;148(3):368-74.
57. Price DD, Finniss DG, Benedetti F. A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annual review of psychology*. 2008;59:565-90.
58. Jensen KB. What Is Minimally Required to Elicit Placebo Effects? *International review of neurobiology*. 2018;138:181-99.
59. Hutchinson P, Moerman DE. The Meaning Response, "Placebo," and Methods. *Perspectives in biology and medicine*. 2018;61(3):361-78.
60. Witthoft M, Freitag I, Nussbaum C, Brascher AK, Jasper F, Bailer J, et al. On the origin of worries about modern health hazards: Experimental evidence for a conjoint influence of media reports and personality traits. *Psychology & health*. 2018;33(3):361-80.
61. Brascher AK, Raymaekers K, Van den Bergh O, Witthoft M. Are media reports able to cause somatic symptoms attributed to WiFi radiation? An experimental test of the negative expectation hypothesis. *Environmental research*. 2017;156:265-71.
62. Malt UA, Ole.A; Melle, Ingrid; Aarsland, Dag. *Lærebok i psykiatri*. Oslo: Gyldendal akademisk; 2014.

