UPPSALA
UNIVERSITET

Vilka biologiska effekter ligger bakom placeboeffekten vid smärtsituationer?

Michelle Vahlström

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, höstterminen 2015
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala Universitet

Sammandrag
Utvecklingen av nya läkemedel inkluderar jämförelser med grupper som inte får någon medicinsk behandling, det vill säga kontrollgrupper. Detta görs för att studera effektiviteten av det nya läkemedlet. På senare år har forskare lagt märke till en ökning av positiv respons i kontrollgrupper. Försökspersoner har alltså upplevt en effekt trotts att de inte fått någon medicinsk behandling. De har upplevt en så kallad placeboeffekt. Intresset för placeboeffekten har lett till att den utvecklats till ett eget forskningsområde. Den är även uppdelad i många olika sjukdomsområden så som depression, sömnsvårigheter, Parkinsons sjukdom och smärtsituationer. Flest studier om placeboeffekten har utförts inom de två sistnämnda områdena. Detta arbete har fokuserat på placeboeffekten vid nociceptiv och kronisk smärta. I det här arbetet sammanfattas och diskuteras information om placeboeffekten, hur långt forskningen kring området har kommit, och vilka biologiska effekter som kan tänkas ligga bakom denna effekt. Detta har gjorts i ett försök att bidra med en tydlig bild om vilka kunskaper forskningen hittills besitter om placeboeffekten vid smärtsituationer.

Sammanfattat har dessa studier lyckats visa att placebobehandlingar har betydande verkan både på nociceptiv och kronisk smärta. Den kan exempelvis lindra smärtor i knän, rygg och ben. Den kan även minska migrän och huvudvärk, och den kan lindra smärtor för patienter som lider av tarmbesvär. Antalet försökspersoner som upplever placebosmärtlindring varierar mellan olika studier, men i detta arbete har studierna gett resultat som gör det mycket svårt att tvivla på att placeboeffekten faktiskt fungerar. Vid somliga smärtsituationer, för både nociceptiv och kronisk smärta, har det visat sig att placeboeffekten verkar genom opioidsystemet. Relativt nya studier har även börjat undersökt hjärnaktiviteten vid placebobehandling för nociceptiv smärta. De har visat en minskad hjärnaktivitet i smärtkänsliga regioner för personer som upplevt placeboeffekt jämfört med personer som inte fick någon behandling alls. När en försöksperson förväntar sig och upplever smärtlindring, även fast det är från en placebobehandling, aktiveras först prefronalkortex. Detta leder sedan till minskad aktivitet i de hjärnregioner som är känsliga för smärta.

Till ett visst mått används placebobehandling redan på dagens sjukhus. Sjukhuspersonalens bemötande mot patienter kan exempelvis ha stor betydelse för patientens tillfrisknande. Att få en läkare som visar omtanke och stora kunskaper i sitt yrkesområde, kan stärka patientens tillit på denne och skänka patienten en viss ro och trygghet. Detta är känslor som ökar möjligheten för snabbare tillfriskning. Forskning och förståelse kring placeboeffekten kan leda till en förståelse för hur läkemedel och andra behandlingar fungerar i samband med en persons psykologiska tillstånd. Denna sorts information kan leda till en förståelse över hur psykologi kan utnyttjas till behandlingars fördel. Det kan även leda till förbättrade, skräddarsydda behandlingar, för att optimera möjligheten för patienters tillfrisknande.

Inledning
Att undermedvetet manipulera kroppen till att utföra en handling, så som att producera smärtlindring utan att ha tagit något medicinskt läkemedel för det, är kopplat till vad som i dagens samhälle kallas för *placeboeffekten*. Placeboeffekten kan definieras som en behandling som ger verkan, förbättrar en patients hälsa, men som inte har någon medicinsk verksam beståndsdel (DeCraen *et al.* 1999). Alla behandlingsritualer kan ge placeboeffekt, så som piller, injektioner, operationer, omhändertagande, samt att bli observerad. Placeboeffekten kan anses vara lika gammal som själva läkekonsten. Den medicinala historien innehåller många exempel på tveksamma behandlingar som har gett resultat. Åderlåtning,

handpåläggning och magnetiska seanser är exempel på sådana. Så länge både den sjuke och den läkekunnige hade förtroende för metoder som dessa, kunde de ändå ha en positiv effekt.

Innan termen placeboeffekten fick dagens medicinska betydelse hade ordet *placebo* en religiös betydelse. Från en hebreisk bibel har orden *Placebo Domine* översatts till 'I will please the Lord' (Kerr *et al.* 2008). Det är inte helt klart hur förändringen av ordets betydelse ägde rum. Men de tidigaste skrifterna där ordet *placebo* användes med dagens betydelse, är från en serie lektioner skrivna av William Cullen år 1772. Han ansågs vara en av Englands ledande läkare på 1700-talet. I hans föreläsningsanteckningar beskriver han ett fall med en person som han inte lyckades bota. Han förklarar då att han istället använde sig av placebobehandling, en behandling som var till för att trösta utan att ha några medicinska effekter.

Placebo har länge använts inom medicinsk forskning, men då under benämningen *kontrollgrupper*. Kontrollgrupper används för att studera effektiviteten av nya läkemedel. Resultat från grupper som fått läkemedlet jämförs med kontrollgrupper som fått en behandling som rent medicinskt inte ska ha någon effekt (Chiodo *et al.* 2000). Då forskare flera gånger sett relativt stor respons även inom kontrollgrupper, har intresset vuxit för placeboeffekten i sig, och den har numera ett eget forskningsområde. Ytterligare en orsak till det ökade intresset är att en hög placeboeffekt i kontrollgrupper minskar den positiva resultatskillnaden mellan ett läkemedel som testas och kontrollgruppen. Detta i sin tur försvårar möjligheten för nya läkemedel att bli godkända.

Motsatsen till placeboeffekten är den så kallade noceboeffekten. Noceboeffekten är alltså ett fenomen som innebär att man förväntar sig, och upplever, biverkningar av en behandling (Benedetti *et al.* 2007). Under en studie där effektiviteten och funktionen på ett nytt antidepressivt piller undersöktes, uppstod ett mycket unikt fall (Reeves *et al.* 2007). En 26-årig man, som ingick i studien, svalde 29 kapslar i tron om att han överdoserade antidepressiva tabletter. Han hann ångra sig och kom till sjukhus där han upplevde hypotoni, ett tillstånd där man har onormalt lågt blodtryck. Mannen behövde behandlas för detta för att öka blodtrycket igen. I slutändan visade det sig att dessa 29 kapslarna han svalt endast var sockerpiller. På grund av etiska dilemman har det inte skett mycket forskning kring noceboeffekten. Framförallt då nocebobehandligar kan vara mycket stressfulla och har som syfte att frambringa biverkningar hos försökspersonerna. Det kommer heller inte ligga någon fokus på noceboeffekten i detta arbete.

Det är framförallt vid läkemedels tester för smärtlindring som en tydlig positiv respons inom kontrollgrupper har märkts. Det är bland annat därför det finns mycket studier kring placeboeffekten inom området smärta, jämfört med andra områden. Det är även en av orsakerna till varför denna uppsats fokuserar på placeboeffekten vid smärtsituationer. En annan orsak är att dagens sjukvård kostar samhällen enorma summor. Enligt resultaten från en studie av Breivik och medarbetare (2006), lider nästan 20 procent av det Europas befolkning av långvarig smärta. Dessa resultat stödjs av Reumatikerförbundet, Personskadeförbundet och Neurologiskt Handikappades Riksförbund, som därutöver uppger att hälso- och sjukvårdskostnaderna för långvarig smärta enbart i Sverige ligger på drygt 87 miljarder kronor. Detta är som sagt endast för långvarig smärta. Sedan finns det många andra sorters smärtor som också kostar samhället pengar att behandla. Om det finns tillförlitliga lösningar på att sänka vissa av dessa kostnader kan samhället spara pengar. Så som att använda placebobehandlingar vars resultat har en liknande genomsnittlig framgång som medicinska behandlingar. Därtill finns det många läkemedel som även sliter på organ, vilket skulle kunna

undvikas i samband med placebobehandling. Däremot leder placebobehandling till etiska dilemman. Frågor som om det är rättvist att en patient som har rätt till korrekt medicinsk behandling ska få en placebobehandling. En behandling som eventuellt inte ens kommer ha någon verkan på patienten. Dessa sorters dilemman kommer att diskuteras i medföljande etikbilaga.

Detta arbete kommer att behandla studier som forskat på placeboeffekten vid smärtsituationer, både nociceptiv och kronisk. Den tar även upp studier om operationer, hjärnaktivitet vid användande av placebobehandling, och möjliga biologiska förklaringar till placeboeffekten. Detta görs i hopp om att förmedla en tydligare bild av vad som hittills är känt inom placeboeffekten vid smärtsituationer.

Smärtans funktion och väg i kroppen

Funktion
För att få en förståelse över hur placeboeffekten kan påverka smärta och bidra med smärtlindring, måste det först förstås hur smärta opererar i kroppen. Smärta är en viktig överlevnadsmekanism för människans säkerhet (Ralph 2013). Det är ett sätt för hjärnan att larma om potentiell fara och för att skydda kroppen. Vid tillfällen då smärta uppstår uppfattar hjärnan att kroppen befinner sig i en hotfull situation, som den bör ta sig ur. Att smärta kan kvarstå även efter en olycka, som exempelvis att vara öm efter ett skärsår, är hjärnans sätt att se till att den skadade kroppsdelen tas om hand och skyddas. Detta för att kroppen ska kunna läka under bästa möjliga omständigheter.

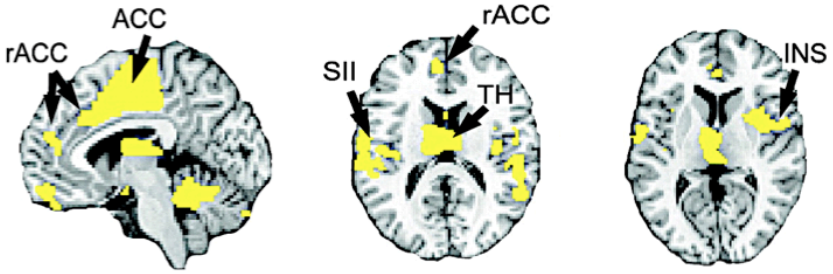
Smärta är ett mycket komplicerat fenomen och kan ha många olika sorters ursprung. På grund av detta har smärta delats in i olika kategorier. De två vanligaste kategorierna är nociceptiv och neuropatisk smärta (Nicholson 2006). Den nociceptiva smärtan orsakas av vävnadsskada eller en hotande vävnadsskada. Detta kan upplevas för både inre organ och yttre vävnad. Den neuropatiska smärtan uppstår när perifera nerver eller det centrala nervsystemet är drabbat. Ytterligare en kategori är kronisk smärta som kan utvecklas från både nociceptiv smärta, eller psykogenisk smärta eller liknande.

Smärtans gång i perifera och centrala nervsystemet
Nociceptiv smärta uppfattas genom den så kallade spinotalamiska banan, ett system som börjar vid nerver i huden och inre organ och avslutas i den del av hjärnan som kallas för talamus (Purves *et al.* 2001). Nociceptorer, som sitter strax under huden och i närheten av inre organ, tar emot signalerna. Dessa signaler vandrar i det perifera nervsystemet till ryggmärgen. I ryggmärgen, inom ett område som benämnts *dorsalhornet*, överförs de elektriska signalerna från en första neuron till en andra. Överföringen sker med hjälp av neurotransmittorer – kemiska signaler – som passerar synapser. Den andra neuronen som tar emot signalen tillhör det centrala nervsystemet. Den skickar signalen vidare upp till hjärnan, mer specifikt, till talamus. Talamus fungerar som en sorteringsstation och skickar vidare signaler till olika regioner av hjärnan, beroende på informationen den erhållit.

Längs smärtvägen finns det områden där signalen kan modifieras. Ett av dessa områden är i dorsalhornet i ryggmärgen. Här kan smärtsignalen antingen passera för att nå hjärnan, eller så kan den blockeras helt. Den så kallade *grindteorin* beskriver det här fenomenet (Melzack & Katz 2004). Denna teori uppkom på 1960-talet av Ronald Melzack och Patrick Wall (Melzack & Wall 1965). Själva teorin innebär att i ryggmärgen kan signalerna från smärtreceptorerna

påverkas så att de antingen försvagas och signalen inte skickas vidare, eller så förstärks de och signalen skickas vidare till hjärnan. Utkommande signaler, från hjärnan till ryggmärgen, kan också påverka trafiken av uppåtgående impulser i smärtbanorna. Det här systemet anses vara en del av förklaringen till varför smärtupplevelse kan påverkas av människors tankar om smärta, om deras stämningsläge och om deras känslor. Systemet tros även fungera som hjärnans sätt att bedöma vad som är viktigast att fokusera på. Under situationer som krig eller flykt där människor blivit skadade, kan det hända att de inte känner någon smärta förrän de tagit sig ur situationen.

I det centrala nervsystemet i hjärnan bearbetas smärta i minst tre olika områden: sensoriska domäner, känslomässiga domäner, samt kognitiva domäner (Coghill *et al.* 1999) (Figur 1). När det kommer till sensoriska domäner, hanterar hjärnan lokalisering av smärta samt avgör hur pass ont det gör. Här ingår den primära och sekundära somatosensoriska hjärnbarken, talamus samt bakre insulära cortex. Känslomässiga domäner, som fokuserar på känslor kring och om smärta, bearbetas i främre gördelvindlingen, främre insula, samt i amygdala. Kognitiva domäner hanterar minnen, utföranden (så som planering, beslutsfattande, kontroll av impulser och så vidare), uppmärksamhet, språk och kommunikation med mera. Den ingår i samma regioner som känslomässiga domäner, men omfattar även prefrontal kortex och limbiska systemet.



Figur 1. Illustration av hjärnaktiviteten vid nociceptiv smärta från en studie. Neuroradiologi och neurofysiologiska studier har visat att nociceptiv smärta bearbetas inom många regioner i hjärnan. Somatosensoriska nätverk (SII), insula (INS), cingulate kortex, främre gördelvindlingen (ACC), rostrala främre gördelvindlingen (rACC), och även frontalloben och parietalloben är alla involverade i bearbetning av smärta. Källa: Wager *et al*. 2004.

Känslor kan reglera smärta

Smärta kan uppstå från både fysiologiska och psykologiska faktorer (Wager *et al.* 2004). Detta inkluderar även ens tro och förväntningar om hur smärta kommer att upplevas. Ett flertal studier har visat att känslor påverkar uppfattningen av smärta (Rhudy *et al.* 2008, Roya *et al.* 2011). De flesta av denna typ av studier använder sig av bilder som frambringar angenäma, obehagliga och neutrala känslor samtidigt som försökspersonerna får ett smärtsamt stimuli som ligger på samma nivå oavsett vilken bild som visas. Därefter blir försökspersonerna tillfrågade hur pass smärtsamt de ansåg stimulus vara. Vanligen visar det sig att bilder som ger behagliga känslor sänker smärtkänslan, medan bilder som ger obehagliga känslor höjer den (Rhudy *et al.* 2008, Roya *et al.* 2011).

Placeboeffekt och operationer

Operationer brukar vanligtvis bara utföras på personer som har ett faktiskt fysiskt problem. Däremot finns det forskare som argumenterar för att placebooperationer skulle kunna hjälpa

människor som lider av psykologisk smärta (Brim *et al.* 2013). Här syftar psykologisk smärta på smärta som inte har någon fysiologisk förklaring. Då det existerar ett starkt etiskt dilemma med placebooperationer, och testande av nya operationsmetoder där en kontrollgrupp används som jämförelse, är det inte många sådana studier som har utförts. En placebooperation innebär vanligen att försökspersonen får samma behandling som en riktig operation, med samma bemötande och ett snitt i huden, men med den skillnaden att problemet inte åtgärdas. Två nyligen utkomna operationsstudier beaktade även placeboeffekten. Den ena studien testade en ny operation för patienter som lider av migrän/huvudvärk och använde sig av en kontrollgrupp. Den andra studien testade tre olika operationsmetoder för att lindra patienter med knäartros, där den ena metoden var en placebooperation.

Migrän-/huvudvärksstudie

I en studie av Guyuron och medarbetare (2009) utfördes operationer på 75 försökspersoner som återkommande upplevde migrän och huvudvärk. Alla försökspersoner ingick i kriterierna för den internationella klassifikationen för huvudvärkssjukdom II (IHS Classification, International Classification of Headache Disorder-II). Efter att det undersökts vilken typ av huvudvärksproblem försökspersonerna tillhörde, blev de indelade i tre olika grupper: frontalloben, tinningloben eller nackloben. I varje grupp fick två tredjedelar av försökspersonerna en operation där problemet behandlades, medan en tredjedel fick en placebooperation. I de faktiska operationerna penetrerades skallen och problemet försökte åtgärdas genom att, exempelvis, ta bort en del av en muskel. I kontrollgrupperna utfördes ett snitt men ingen åtgärd genomfördes. Under denna studie genomfördes återbesök under ett års tid. I de faktiska operationerna var det 84 procent av försökspersonerna som upplevde att huvudvärken/migränen åtminstone hade halverats. I placebogruppen var det 58 procent. Däremot var det endast 4 procent i placebogruppen som helt blev av med huvudvärken/migränen, medan resultatet för försökspersonerna i de faktiska operationerna var 57 procent.

I en annan studie, av Kam-Hansen och medarbetare (2014), behandlades försökspersoners återkommande migrän/huvudvärk med piller. Antingen behandlades de med Maxalt, ett medicinskt medel mot migrän, eller med placebopiller. För att analysera effektiviteten av placeboeffekten, varierade Kam-Hansen och medarbetare (2014) informationen om vad för sorts piller försökspersonerna fick. Under somliga testomgångar fick försökspersonerna Maxalt som medicinering, men med den felaktiga informationen att de fick ett placebo piller. Vid andra testomgångar fick försökspersonerna ett placebopiller, med informationen att de fick Maxalt som medicinering, och så vidare. Även här fann forskarna en markant smärtlindringsupplevelse för försökspersoner som tog placebopiller. Det mest intresseväckande resultatet var att effektiviteten av placebomedicinering med etiketten ”Maxalt” var nästan lika hög som Maxalt medicinering med etiketten ”placebopiller”. För försökspersoner som tog placebomedicinering med etiketten ”Maxalt”, var det strax under tio procent som blev av med all smärta. För Maxalt medicinering med etiketten ”placebopiller”, var det strax över tio procent som blev av med all smärta. Howard Brody som arbetar inom medicinsk etik, nämner att resultatet från denna studie stärker bevisen för att en persons förväntningar och inställning spelar in på hur väl medicineringen kommer att fungera. Han anser även att en läkares ord till en patient kan ha stor påverkan på patientens läkningsprocess, och kan förbättra nästan vilken behandling som helst.

Knäartrosstudie

Moseley och medarbetare (2002) utförde en studie på patienter som led av knäartros. Knäartros är en vanligt förekommande sjukdom där det smörjande och mjukgörande brosket

som finns i knäleden bryts ner (knaartros.se). Nedbrytningen kan ofta leda till att benen börjar gnidas mot varandra, vilket i sin tur leder till varierade smärtgrader i knät. Moseley och medarbetare (2002) nämner att när de olika medicinska och/eller kirurgiska alternativen misslyckas med att bota patienter som lider av knäartros, är artroskopisk ledstädning (vilket innebär att man avlägsnar infekterad, skadad eller till och med död vävnad) eller artroskopisk sköljning andra alternativ. Detta brukar inte kunna bota sjukdomen, men kan lindra smärtan hos många patienter. Följaktligen ville Moseley och medarbetare (2002) undersöka effektiviteten av artroskopiska operationer och jämföra dessa med placebooperation. Försökspersonerna blev därmed indelade i tre olika grupper. Den första gruppen fick artroskopisk ledstädning, den andra fick artroskopisk sköljning, och den tredje gruppen fick placebooperation. Placebogruppen fick endast ett snitt i knäet och simulerande sköljning, men inget användande av artroskopi.

Sammanlagt var det 165 personer som fullföljde studien, där återbesök under två års tid ingick. Detta var en dubbelblind studie då varken läkarna eller patienterna fick veta vad för behandling de sistnämnda genomgått. Enligt resultatet upplevde majoriteten i alla tre grupper en minskad smärta. Det fanns heller ingen större skillnad mellan de tre grupperna. I artikelns diskussion skriver Moseley och medarbetare (2002) att resultaten från deras studie stödjer teorin om att en placebooperation ger minst lika bra resultat som artroskopiska operationer.

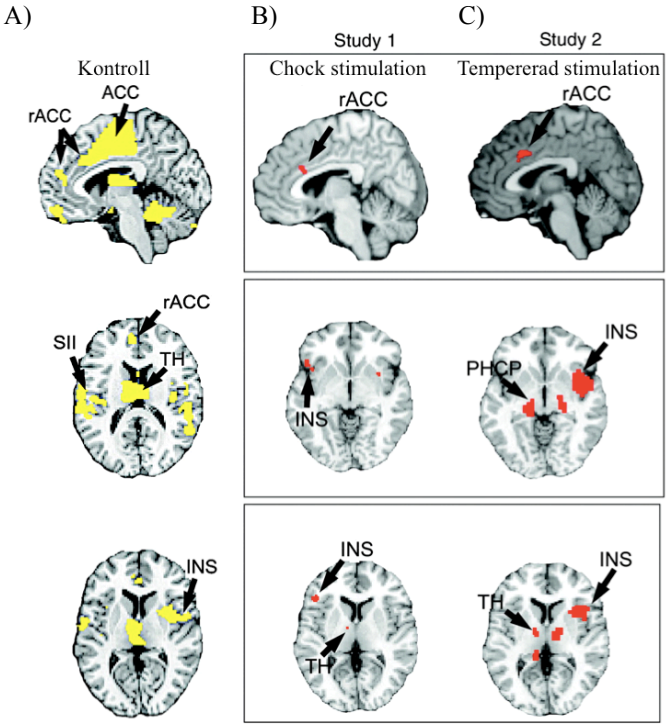
Placeboeffekten och hjärnan

Hjärnaktivitet

De bakomliggande biologiska mekanismerna för placeboeffekten vid smärtsituationer är ännu inte uppklarat. Endast ett begränsat antal studier kring placeboeffekten och hjärnaktiviteten har utförts. Emellertid har dessa studier ökat förståelsen över hur placeboeffekten verkar, och fler studier kan leda till ytterligare insikt. Neuroradiologi är olika tekniker som används för att framkalla bilder på struktur, funktion, och farmakologi i hjärna och ryggmärg. Med hjälp av dessa tekniker kan skador, missbildningar och sjukdomar i huvudet och ryggen studeras. Dessa tekniker kan alltså användas för att studera hjärnaktiviteten vid placebobehandlingar och visar vilka regioner som påverkas av placeboeffekten.

Wager och medarbetare (2004) utförde två olika studier där de med hjälp av funktionell magnetresonanstomografi (fMRT) studerade graden av neurologisk aktivitet vid placeboeffekten för smärtstillande behandling. Försökspersonerna hade fått informationen att de deltog i testandet av en ny smärtstillande kräm, som skulle komma att minska smärtan med inte eliminera den. De blev även informerade att de skulle få testa både den nya smärtstillande krämen och en kontrollkräm som inte hade någon medicinsk verkan och sades vara verkningslös. I själva verket var den ”nya smärtstillande krämen” en placebokräm, vilken dessutom var identisk med kontrollkrämen. Den första och andra studien skiljde sig på det viset att den första studien behandlade chocksmärta i form av stötar, medan den andra studien behandlade tempererad smärta. Förutom denna skillnad utfördes studien på samma vis. I den första studien fick försökspersonerna både smärtsamma och icke-smärtsamma stötar. Under första omgången fick de ingen behandling. Vid den andra och tredje omgången fick de antingen placebo- eller kontrollkräm. Försökspersonerna fick svara på frågor om hur de upplevde smärtan vid de olika situationerna. Under större delen av undersökningarna användes funktionell magnetresonanstomografi för att kunna studera hjärnaktiviteten i de olika situationerna. Forskarna använde samma kräm för placebokrämen som för kontrollkrämen för att undersöka om försökspersonerna verkligen ansåg att de upplevde en

placeboeffekt. Mycket riktigt visar studien att det var fler försökspersoner som upplevde intensivare smärta med den så kallade kontrollkrämen än med den så kallade placebokrämen. Detta indikerar på att placeboeffekten åtminstone *ger* känslan av smärtlindring. När det kom till användandet av magnetresonanstomografin, studerade forskarna hjärnaktiviteten på försökspersoner som upplevt en placeboeffekt och jämförde det med hjärnaktiviteten för när försökspersonerna inte fick någon som helst behandling mot den smärtsamma stimuleringen. Resultaten visade en tydligt minskad hjärnaktivitet i smärtkänsliga regioner för försökspersoner som upplevt en placeboeffekt jämfört med när de blev utan behandling (Figur 2). (Wager *et al.* 2004)



Figur 2. Illustration av skillnaden i hjärnaktivitet mellan A) försökspersoner som inte fick någon form av behandling mot den smärtsamma stimuleringen, B) försökspersoner som upplevde placeboeffekt vid smärtsam chock stimulans, och C) försökspersoner som upplevde placeboeffekt vid smärtsam tempererad stimulans. Resultaten visar en tydligt minskad hjärnaktivitet i de smärtkänsliga regionerna för B) och C) jämfört med A). ACC: främre gördelvindlingen; rACC: rostrala främre gördelvindlingen; SII: sekundära somatosensory cortex; INS: insula; TH: talamus. Modifierad från Wager *et al.* 2004.

Hos de försökspersoner som upplevde smärtlindring vid placebobehandling, uppmärksammades även en ökad aktivitet i prefrontalkortex precis innan försökspersonerna upplevde smärtan. Detta stödjer Wager och hans medarbetares (2004) hypotes om att förväntan att känna smärtlindring representeras i prefrontalkortex, som sedan skickar vidare signaler som leder till smärtlindring.

Placeboeffekten och Opioidsystemet

Det så kallade endogena opioidsystemet är ett system som verkar i det centrala och perifera nervsystemet. Det fungerar som en slags modifierare och kan reglera andra neurotransmittorer (Froehlich 1997). På detta vis kan det reglera diverse funktioner. Däribland är det involverat i belöningssystemet där det antas styra känslor av vinst och förlust (Petrovic *et al.* 2008). Det är även involverat i beteende, sinnesstämning, stresshantering, andning, anknytning till hunger, reglering av kroppstemperatur, utsöndring av hypofyshormon, samt det kardiovaskulära systemet där det tros ha effekt på blodtrycket. Men inte minst deltar opioidsystemet även i

smärtuppfattningen, där det kan inducera smärtlindring. Det endogena opioidsystemet består av olika opioidpeptider och receptorer. Opioidpeptiderna är indelade i tre opioidfamiljer: endorfinerna, enkefalinerna och dynorfinerna (Froehlich 1997). Opioidreceptorerna kan även binda läkemedel och narkotika (Froehlich 1997). Naloxon är ett läkemedel som fungerar som antagonist för opioider. Den används exempelvis mot förgiftningar, som när människor tagit en överdos av opiater som heroin, vicodin och oxycontin. I en studie är det tack vare användandet av Naloxon som det kunnat konstateras att opioidsystemet är involverat i placeboeffekten. Redan 1978 publicerade Levine och medarbetare (1978) en studie vars resultat visade att placeboeffekten för smärtlindring verkar på det endogena opioidsystemet. I studien ingick patienter som genomgått en tandoperation. Levine och medarbetare (1978) ville se om placeboeffekten för smärtlindring berodde på frisättning av endorfiner. Försökspersonerna fick först en placebobehandling som sades verka som smärtlindrande. Därefter blev de behandlade med Naloxon. Majoriteten av försökspersoner som upplevt smärtlindring av placebobehandlingen, upplevde även en ökad smärta efter injektion av Naloxon. Enligt resultaten verkar alltså placeboeffekten för smärtlindring genom det endogena opioidsystemet. Efter Levine och medarbetares studie 1978 har ytterligare studier gett stöd åt denna hypotes (Gevert *et al.* 1983, Benedetti 1996).

Senare har Petrovic och medarbetare (2002) vidareutvecklat förståelsen av placeboeffekten. De nämner att tidigare studier har visat att placeboeffekten inte bara påverkar det endogena opioidsystemet, utan att den även har en effekt på den högre ordningen kognitiva nätverk, så som tänkande och förväntan. Det endogena opioidsystemet är även involverat med den rostrala främre gördelvindlingen och hjärnstammen. Den rostrala främre gördelvindlingen innehåller många opioidreceptorer. Enligt Petrovic och medarbetare (2002) borde alltså placeboeffekten för smärtlindring också involvera dessa regioner i hjärnan, vilket är vad de bestämde sig för att undersöka. I deras experiment använde de sig av sex olika villkor för att studera hjärnaktiviteten vid smärtstillande medicinering i form av remifentanil och vid placebobehandling. De använde sig av två stimuli; tempererad smärta och icke-smärtsam tempererad stimulering, som kombinerades med tre behandlingar; opioidbehandling, placebobehandling och ingen behandling. De studerade försökspersonernas beteende samt blodflödet i hjärnans olika regioner med hjälp av positronemissionstomografi (PET). Studien gick ut på att undersöka om placebobehandlingen och den smärtstillande behandlingen gav liknande respons för blodflödet i den rostrala främre gördelvindlingen och i hjärnstammen. Vid injektionen av placebobehandlingen fick försökspersonerna informationen att sprutan innehöll en ny potentiell smärtlindring. Vid injektion av remifentanil, fann Petrovic och hans medarbetare som väntat en ökad aktivitet i den rostrala främre gördelvindlingen. Hos de försökspersoner som sades uppleva smärtlindring av placebobehandlingen ökade även blodflödet i den rostrala främre gördelvindlingen. Ytterligare visade resultaten skiftningar av aktivitet mellan den rostrala främre gördelvindlingen och hjärnstammen, både för den opioida smärtlindringen samt för placebosmärtlindringen. Denna aktivitet i hjärnan återfanns inte när försökspersonerna fick känna på smärta utan någon lindring. De erhållna resultaten från Petrovic och hans medarbetares (2002) studie, stöder hypotesen att placebosmärtlindring och opioidsmärtlindring använder en identisk neurologisk väg.

Placeboeffekt och kronisk smärta

Kronisk smärta

Definition

Kronisk smärta definieras som smärta som varar längre än sex månader (Ratini 2014). Både smärtgraden likväl dess placering kan variera. Kronisk smärta har vanligen sitt ursprung från nociceptiv smärta och kan uppstå på ett varierat antal sätt. Skador, sjukdomar, inflammationer, operationer och dylikt kan alla leda till kronisk smärta. I många fall kan den bakomliggande orsaken för kronisk smärta vara mycket komplex. Trotts att den kan ha börjat från en skada eller sjukdom, kan den övergå till ett problem på en psykologisk dimension efter att det fysiska problemet har läkt (WebMD).

Kronisk smärta och känslor

Som tidigare nämnt, är även känslor involverade i reglering av smärta. Det stämmer även in på kronisk smärta, där sinnestillståndet har stor påverkan. Hashmi och medarbetare (2013) undersökte hjärnaktiviteten hos människor som led av smärtor i ryggen. I över ett år studerade de hjärnaktiviteten hos de försökspersoner vars smärta övergick från akut till kronisk. I början av dessa observationer fann de störst aktivitet i de regioner som är involverade i nociceptiv smärta. Med tiden skiftade aktiviteten från de centrum som hanterar akut smärta till det limbiska systemet, ett system som består av flera regioner och som även kallas för hjärnans känslocentrum (Morgane *et al.* 2005). Oro, stress, depression, ilska och trötthet är alla känslor som kan påverka intensiteten av den kroniska smärtan. Känslor påstås således kunna minska kroppens egen produktion av smärtlindring (Ratini 2014). Följaktligen är det av vikt att patienter som lider av kronisk smärta även får emotionell/psykologisk behandling. Att den psykologiska behandlingen verkar spela en relativt stor roll för kronisk smärta, tros vara en av orsakerna till varför placeboeffekten är relativt stor inom dessa studier.

Placeboeffekten, kronisk smärta och opioidsystemet

Lipman och medarbetare (1990) utförde en av de första studierna som visade att endorfiner även är involverade i placebosmärtlindring hos människor som lider av kronisk smärta. De studerade koncentrationen endorfiner i cerebrospinalvätskan före och efter placebobehandling. Cerebrospinalvätska, även kallat ryggmärgsvätska, är en färglös vätska som flödar runt mellan både hjärnan och ryggmärgen. Den har en viktig immunologisk och stötdämpande roll (Johanson *et al.* 2008). Tjugo personer deltog i studien och led av kronisk smärta antingen i nedre delen av ryggen eller i benen. Patienterna hade haft sina smärtor i minst sex månader. Innan placebobehandlingen fick försökspersonerna bedöma hur pass intensiv de ansåg sin smärta vara, på en skala av ett till tio. Därefter togs ett prov av ryggmärgsvätska från varje försöksperson. Som placebobehandling injicerades sedan en saltlösning på så vis att den nådde cerebrospinalvätskan. Patienterna blev informerade om att de kunde förvänta sig uppleva smärtlindring efter injiceringen (Lipman *et al.* 1990).

Tio minuter efter injiceringen fick försökspersonerna återigen bedöma smärtupplevelsen på en skala från ett till tio. Personer som upplevde en smärtgrad lika med eller lägre än fem ansågs tillhöra gruppen som upplevt placeboeffekt (Lipman *et al.* 1990). De som gav en siffra högre än fem tillhörde den grupp som inte ansågs ha upplevt någon placeboeffekt. Av de 20 försökspersoner som deltog, var det 14 stycken som tillhörde placebogruppen. Därefter togs ett nytt ryggmärgsvätskeprov för att kunna mäta endorfinkoncentrationen. Resultaten förevisade att gruppen som inte upplevde någon större smärtlindring inte heller hade en markant skillnad på endorfinkoncentrationen före och efter behandling. Hos placebogruppen märktes däremot en generell ökning av endorfinkoncentrationen. Lipman och medarbetares (1990) studie stödjer därmed bevisen att opioidsystemet även är involverat i placeboeffekten för kronisk smärta. Det är dock bra att ha i åtanke att ryggmärgsvätskan togs cirka 10-15 minuter efter injicering av saltlösning. Så det är inte möjligt att veta hur länge patienterna upplevde placebosmärtlindring.

Placeboeffekten och funktionella tarmbesvär, IBS

Vad är funktionella tarmbesvär?
Irritable bowel syndrom, IBS, har ingen direkt svensk översättning, men brukar kallas för funktionella tarmbesvär eller känslig tarm (Vårdguiden). Sjukdomen inkluderar olika besvär med mag- och tarmkanalen, vanligen med abdominala smärtor. IBS klassificeras som en kronisk sjukdom och är mycket vanligt förekommande. Mellan 15 till 20 procent av Sveriges befolkning uppskattas ha återkommande besvär med magen som kan kopplas till IBS (www.alltomibs.se). Även om besvären kan lindras finns det ännu inget botemedel. Detta har lett till en hel del forskning kring ämnet, även forskning som studerar hur pass effektiv placeboeffekten är vid behandling av IBS.

Dosering och bemötande påverkar IBS
Ett flertal studier tynger bevisen för att placeboeffektens inflytande är relativt stor på personer som lider av IBS. I en undersökning av Pitz och medarbetare (2005) analyserades en mängd tidigare utförda studier. De undersökte placeboeffektens effektivitet i samband med studiernas behandlingsmetoder. Därefter jämförde de studierna med varandra. De ville ta reda på om de kunde finna gemensamma moment i behandlingsmetoder som gav ökad placeboeffekt. På så vis kan dessa behandlingsmetoder utövas inom sjukvården för att öka smärtlindring hos patienter som lider av IBS. Från de studier som Pitz och medarbetare (2005) undersökte delades försökspersonerna in i två olika grupper, de som led av flera symtom och de som endast led av buksmärtor. Placeboresponsen, det vill säga en upplevd smärtlindring, i den grupp som led av flera symtom, låg generellt mellan 46-53 procent. Placeboresponsen för de som led av buksmärtor låg mellan 29-39 procent. Undersökningen kom fram till att antalet doseringar, och helheten i hur en person blir behandlad, av läkare och sjukhuspersonal, har stark påverkan på placeboeffektens effektivitet.

Kaptchuk och medarbetare (2008) utförde en studie som också undersökte placeboeffekten för patienter som lider av IBS. De delade in 262 patienter (76% var kvinnor) i tre olika grupper för olika behandlingar. Den första gruppen fick endast bli observerad, den andra gruppen fick placebo akupunktur, och den tredje fick både placeboakupunktur samt en god patient-läkare interaktion som innehöll värme, uppmärksamhet samt en försäkran om att behandlingen skulle ge effekt. Detta pågick under sex veckor, där patienterna fick en och samma behandling under hela perioden. Försökspersonerna fick besvara frågor kring hur de mådde, om de upplevde någon minskning av smärta och dylikt. De fick besvara dessa frågor vid tre olika tillfällen; vid starten på studien, efter tre veckor, samt efter sex veckor. Försökspersoner som upplevde en minskad smärta var 28 procent i den första gruppen, 44 procent i den andra och 62 procent i den tredje. Resultaten efter både tre och sex veckor var nästintill densamma. Dessa resultat stärker hypotesen att behandlingsmetoder och bemötande spelar stor roll för placeboeffekten för människor som har funktionella tarmbesvär.

Diskussion

Som tidigare nämnt är placeboeffekten fortfarande ett relativt nytt forskningsområde. Efter att under flera år ha sett förbättringar på försökspersoner i kontrollgrupper, började forskare fråga hur det kom sig. Att antalet försökspersoner i kontrollgrupper som upplevt förbättringar har stigit de senaste åren, åtminstone i USA, har lett till ännu större intresse för placeboeffekten (Marchant 2015). Forskare är inte helt säkra på varför det har ökat, men har två teorier. Den

ena teorin är att befolkningen i USA nu för tiden har stor tillit till läkare och personer i labbrock som delar ut piller. Den andra, enligt forskarna mer troliga teorin, är att de kliniska testerna i USA pågår under en längre period än vad de gjorde förr och att fler försökspersoner inkluderas i varje test. Det ökade intresset för placeboeffekten har lett till att det utvecklats till ett eget forskningsområde. En annan orsak till detta, är att en hög placeboeffekt i kontrollgrupper minskar den positiva resultatskillnaden mellan ett läkemedel som testas och kontrollgruppen. Detta i sin tur gör det svårare för nya läkemedel att bli godkända.

Studier kring placeboeffekten täcker diverse områden, så som depression, sömnsvårigheter, Parkinsons sjukdom och olika sorts smärta (WebMD). Detta arbete har lagt sin fokus på nociceptiv och kronisk smärta. Studier kring dessa har hittills visat att placeboeffekten kan lindra smärtor i knän, rygg och ben. Den kan minska migrän/huvudvärk, och den kan lindra smärtor för folk som lider av tarmbesvär. Vid nociceptiv smärta har studier visat en minskad hjärnaktivitet i smärtkänsliga regioner för personer som upplever placeboeffekt jämfört med personer som inte får någon behandling alls. Ytterligare finns det många studier som tynger hypotesen at placeboeffekten verkar med kroppens opioidsystem. Även placeboeffekten för somliga kroniska sjukdomar verkar involvera frisättning av opioider. När det kommer till placeboeffekten för folk som lider av IBS verkar det framförallt vara bemötandet och antalet doseringar som spelar in. Detta skulle kunna anses vara rimligt, då studier har påvisat att en stor del av hjärnaktiviteten förflyttats från regioner som hanterar smärta till regioner som är mer kopplade till känslor. Placebobehandlingar som direkt kan tas med från detta arbete och utövas på sjukhus, är därmed läkares och sjuksköterskors bemötande mot patienter. Att som patient få ett bra bemötande och en försäkran från personalen att de ska göra sitt yttersta för att bota patienten, kan gå långa vägar.

Ända sedan forskningen kring placeboeffekten tog fart, har det antagits att det är människans medvetna förväntan som leder till själva effekten. I de flesta studier om placeboeffekten får försökspersonerna den ”felaktiga” informationen att behandlingen kommer ge en positiv effekt. Forskarna försöker se till att det är vad försökspersonerna förväntar sig. Däremot har det nyligen kommit ut en studie som föreslår att en placeboeffekt kan starta utan en persons medvetande. Med andra ord, en person kan exempelvis uppleva en placebosmärtlindring utan att ha förväntat sig det. Det kan ske undermedvetet. Med hjälp av neuroradiologi, finns det studier som har föreslagit att vissa regioner i hjärnan, så som striatum och amygdala, kan bearbeta inkommande stimuli innan det når ens medvetande (Etkin *et al.* 2004, Jensen *et al.* 2012). Dessa regioner kan därmed hinna reglera en persons kognition och beteende, innan personen i fråga ens är medveten om det. Jensen och medarbetare (2012) utförde en studie för att undersöka om dessa regioner kan starta både placeborespons och noceborespons, utan en människas medvetande. De ville alltså ta reda på om placeboeffekten kan uppstå utan att en person är medveten om det eller förväntar sig uppleva en placeboeffekt. I experimentet användes tre olika bilder på tre olika ansikten av män. Bild 1 stod för smärtsamt tempererad stimulus, bild 2 för tempererad stimulus som inte var smärtsamt, och bild tre för ett medium tempererat stimulus som var lite smärtsamt. Under första omgången fick försökspersonerna uppleva detta. Med andra ord, de fick se en bild i taget och uppleva bildens tillägnade stimuli. Samtidigt som detta pågick fick försökspersonerna svara på hur intensivt de upplevde smärtan; på en skala av ett till hundra. Likt väntat fann försökspersonerna bild 1 mest smärtsam, bild 2 inte smärtsam alls och bild 3 aningen smärtsam. I den andra omgången hade alla tre bilder samma tempererade stimulus. Men trotts detta upplevde majoriteten av försökspersonerna samma resultat som under första omgången. I den tredje omgången ändrade man så att försökspersonerna fick se varje bild i endast 12 millisekunder. Detta är för kort tid för att man medvetet skall kunna känna igen ansiktet på bilden. Precis som i omgång

två, hade alla tre bilder samma tempererade stimuli. Trotts detta blev resultatet för hur försökspersonerna upplevde smärtan mycket lik resultaten i omgång ett och två. I studien från Jensen och medarbetare (2012) tyder resultaten på att placeboeffekten kan initieras omedvetet, att den kan verka utan en persons medvetande.

En annan studie som påvisade att man inte behöver lura försökspersoner och få dem att tro att de tar riktig medicinering när de får placebopiller och ändå se positiva resultat, utfördes av Kaptchuk och medarbetare (2010). Deras försökspersoner led av IBS. Ena gruppen fick informationen att de skulle ta placebopiller som inte hade någon medicinsk verkan, men att de trotts detta skulle ta två tabletter som dagen. För att vara extra noga med att informationen kom fram, stod det även *Placebopiller* på burken. Enligt resultaten lindrades symptomen för många som tog placebopiller, jämfört med kontrollgruppen som inte fick någon behandling alls. Däremot så nämner forskarna att det fanns några svagheter i deras studie på det vis att de använde sig av endast 40 försökspersoner och studien pågick inte längre än tre veckors tid. Trotts detta så är resultaten mycket intressanta, framförallt då forskare längre trott att man behöver lura försökspersoner och få dem tro att de får riktig medicinsk behandling.

Det skulle kunna ifrågasättas varför en placebobehandling skulle användas när det finns medicinsk behandling som utan tvekan fungerar. När det kommer till just denna fråga kan det vara svårt att argumentera för placebobehandling, eller se nyttan i den. Förutom några få argument om att samhället kan spara pengar inom sjukvården med placebobehandlingar då de är billigare, och att placebobehandlingar är mer miljövänliga då de inte släpper ut några kemikalier i naturen, är det viktigt att ha människovärdet i åtanke. Alla människor är värda att få den bästa möjliga behandlingen inom sjukvården. Kanske är det heller inte just vid sådana situationer som framtida användandet av placebobehandling borde befinna sig. Exempel på framtida användningsområden för placebobehandlingar skulle kunna vara som extra behandling, det vill säga, utöver den medicinska behandlingen. Allt för att optimera patienters behandlingar. Ännu mer fascinerande vore det om placebobehandlingar skulle kunna användas för de sjukdomar som ännu inte har någon medicinsk behandling. Om inte för att lyckas bota, åtminstone för att lindra obehagliga symptom. Ytterligare skulle det i framtiden möjligen kunna användas på sjukdomar som inte har någon biologisk förklaring, så som somliga kroniska smärtsituationer. Att förstå sig på placeboeffekten skulle kunna leda till att sjukdomar som dessa kan botas med placebobehandling.

En av människans drivkrafter är nyfikenheten. Nyfikenheten har tagit människan långa vägar, och detta är även fallet inom forskning. Genom att få en förståelse över hur placeboeffekten fungerar kan forskare börja få insikt i hur det kommer sig att medicinska läkemedel och behandlingar kan ha så olika effekter på olika människor. Det kan även leda till en förståelse för hur läkemedel och andra behandlingar fungerar i samband med psykologiskt tillstånd, samt även hur psykologi kan utnyttjas till behandlingars fördel. Forskaren Tor Wager nämner i en intervju att studier kring placeboeffekten ökar förståelsen av hur ens tro och förväntningar påverkar hjärnans neurokemi (columbia.edu 2007). Det visar hur en persons mentala svar på en utmaning, så som en sjukdom, kan påverka både hjärnan och kroppen på sätt som är relevanta för vår hälsa. Att få en förståelse över dessa interaktioner som sker mellan ”kropp och själ” kan leda till nya, förbättrade behandlingsmetoder.

Tack

Jag vill uttrycka stor tacksamhet till min handledare Anna Rosling, vars muntliga och skriftliga kommentarer har givit mig stor hjälp med att utveckla mitt arbete mot det bättre.

Detsamma gäller för mina kollegor, framförallt de muntliga och skriftliga kommentarerna från Hannah Weman och Luc Lennman, men även Lina Hansson och Kim Frieberg. Ett stort tack!

Referenser

Benedetti F. 1996. The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia. Pain 64:535-43.

Benedetti F, Lanotte M, Lopiano L, Colloca L. 2007. When words are painful: Unraveling the mechanisms of the nocebo effect. Neuroscience 147: 260–271.

Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. 2006. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. European Journal of Pain. 10: 287-333.

Brim RL, Miller FG. 2013. The potential benefit of the placebo effect in sham-controlled trials: implications for risk-benefit assessments and informed consent. Journal of medical ethics 39:703-707

Chiodo G, Tolle S, Bevan L. 2000. Placebo-controlled trials. Western journal of medicine 172: 271–273.

Coghill RC, Sang CN, Maisog JM, Iadarola MJ. 1999. Pain Intensity Processing Within the Human Brain: A Bilateral, Distributed Mechanism. Journal of Neurophysiology 82: 1934-1943.

DeCraen A, Kaptchuk J, Tijssen J & Kleijnen J. 1999. Placebos and placebo effects in medicine: historical overview. Journal of the royal society of medicines 92: 511-515.

WebMD LLC. Pain management health center - What causes chronic pain? Tillgänglig på http://www.webmd.com/pain-management/guide/cause-chronic-pain (Hämtad: 14-12-2015)

Etkin A, Klemenhagen KC, Dudman JT, Rogan MT, Hen R, Kandel ER, Hirsch J. 2004. Individual differences in trait anxiety predict the response of the basolateral amygdala to unconsciously processed fearful faces. Neuron. 44: 1043-1055.

Froehlich JC. 1997. Opioid Peptides. Alcohol Health & Research World. 21: 132-136.

Grevert P, Albert LH, Goldstein A. 1983. Partial antagonism of placebo analgesia by naloxone. Pain 16:129-43.

Guyuron B, Reed D, Kriegler JS, Davis J, Pashmini N, Amini S. 2009. A placebo-controlled surgical trial of the treatment of migraine headaches. Plastic and reconstructive surgery 124: 461-8.

Hashmi JA, Baliki MN, Huang L, Baria AT, Torbey S, Hermann KM, Schnitzer TJ, Apkarian AV. 2013. Shape shifting pain: chronification of back pain shifts brain representation from nociceptive to emotional circuits. Brain - a journal of neurology 136: 2751-2768.

IHS Classification ICHD-II. Tillgänglig på http://ihs-classification.org/en/ (Hämtad: 14-12-2015)

Jensen KB, Kaptchuk TJ, Kirsch I, Raicek J, Lindstrom KM, Berna C, Gollub RL, Ingar M, Kong J. 2012. Nonconscious activation of placebo and nocebo pain responses. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 109: 15959-15964.

Johanson CE, Duncan III JA, Klinge PM, Brinker T, Stopa EG, Silverberg GD. 2008. Multiplicity of cerebrospinal fluid function: New challenges in health and disease. BioMed Central Ltd. Cerebrospinal Fluid Research. 5: 1-32.

Kam-Hansen S, Jakubowski M, Kelley JM, Kirsch I, Hoaglin DC, Kaptchuk TJ, Burstein R. 2014. Altered Placebo and Drug Labeling Changes the Outcome of Episodic Migraine Attacks. Science Translational Medicine. 6: 218ra5

Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, Davis RB, Kerr CE; Jacobson EE, Kirsch I, Schyner RN, Nam BH, Nguyen LT, Park M, Rivers AL, McManus C, Kokkotou E, Drossman DA, Goldman P & Lembo AJ. 2008. Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. BMJ 336: 999-1003.

Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM, Sanchez MN, Kokkotou E, Singer JP, Kowalczykowski M, Miller FG, Kirsch I, Lembo AJ. 2010. Placebos without Deception: A Randomized Controlled Trial in Irritable Bowel Syndrome. PLOS ONE. DOI: 10.1371/journal.pone.0015591

Kerr C, Milne I, Kaptchuk T. 2008. William Cullen and a missing mind-body link in the early history of placebos. Journal of the royal society of medicine 101: 89–92.

Levine JD, Gordon NC, Fields HL. 1978. The mechanism of placebo analgesia. Lancet 2:654-7.

Lipman JJ, Miller BE, Mays KS, Miller MN, North WC, Byrne WL. 1990. Peak B endorphin concentration in cerebrospinal fluid: reduced in chronic pain patients and increased during the placebo response. Psychopharmacology 102:112-6.

Marchant J. 2015. Strong placebo response thwarts painkiller trials – potential pain treatments are struggling to prove their worth over a rising placebo effect seen in US trials. Nature doi:10.1038/nature.2015.18511

Melzack R, Katz J. 2004. The Gate Control Theory: Reaching for the Brain. i Hadjistavropoulos T (Ed), Craig KD (Ed). 2004. Pain: Psychological perspectives. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates Publishers. pp. 13-34.

Melzack R, Wall PD. 1965. Pain Mechanisms: A New Theory. Science, New Series. 150:971-979.

Morgane PJ, Galler JR, Mokler DJ. 2005. A review of systems and networks of the limbic forebrain/limbic midbrain. Progress in Neurobiology. 75: 143–160.

Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, Menke TJ, Brody BA, Kuykendall DH, Hollingsworth JC, Ashton CM, Wray NP. 2002. A Controlled Trial of Arthroscopic Surgery for Osteoarthritis of the Knee. The new england jurnal of medicine 347:81-88.

Nicholson Br. 2006. Differential diagnosis: nociceptive and neuropathic pain. American journal of Managed Care. 12: 256-262.

Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. 2002. Placebo and opioid analgesia—imaging a shared neuronal network. Science 295:1737-40.

Petrovic P, Pleger B, Seymour B, Klöppel S, De Martino B, Critchley H, Dolan RJ. 2008. Blocking central opiate function modulates hedonic impact and anterior cingulate response to rewards and losses. The journal of neuroscience 28:10509-16.

Pitz M, Cheang M, Bernstein CN. 2005. Defining the predictors of the placebo response in irritable bowel syndrome. Clinical Gastroenterology and hepatolgy 3:237-47.

Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D. 2001. Neuroscience. 2nd edition. Chapter: Central Pain Pathways: The Spinothalamic Tract. Sunderland (MA): Sinauer Associates, Inc.

Ralph A. 2013. The Biology of Fear. Current Biology. 23: R89-R93.

Ratini M. 2014. Chronic pain management – What is chronic pain and what are the symptoms? WebMD, LLC.

Reeves R, Ladner M, Hart R, Burke R. 2007. Nocebo effects with antidepressant clinical drug trial placebos. General hospital psychiatry 29:275-7.

Rhudy JL, Williams AE, McCabe KM, Russell JL, Maynard LJ. 2008. Emotional control of nociceptive reactions (ECON): do affective valence and arousal play a role? Pain 136: 250-61.

Roya M, Lebuisb A, Peretza I, Rainville P. 2011. The modulation of pain by attention and emotion: A dissociation of perceptual and spinal nociceptive processes. European Journal of Pain 15: 641.e1–641.e10.

Wager T, Rilling J, Smith E, Sokolik A, Casey K, Davidson R, Kosslyn S, Rose R, Cohen J. 2004. Placebo-Induced Changes in fMRI in the Anticipation and Experience of Pain. Science 303: 1162-1167.

2016. The placebo effect: what is it? WebMD. WWW-dokument http://www.webmd.com/pain-management/what-is-the-placebo-effect?page=2 (Hämtad: 14-12-2015)

2013. Vårdguiden. IBS – känslig tarm. WWW-dokument http://www.1177.se/Uppsala-lan/Fakta-och-rad/Sjukdomar/IBS---kanslig-tarm/> (Hämtad: 14-12-2015)

2011. Vad är IBS? alltomIBS.se. WWW-dokument <http://www.alltomibs.se/om-ibsmeny/ibs> (Hämtad: 14-12-2015)

2007. COLUMBIA NEWS.Columbia researchers demonstrate how placebo effect works in the brain – physical effects of belief on pain reduction studied. WWW-dokument <http://www.columbia.edu/cu/news/07/07/placebo.html> (Hämtad: 14-12-2015)

Vilka biologiska effekter ligger bakom placeboeffekten vid smärtsituationer?: Etisk bilaga

Michelle Vahlström
Självständigt arbete i biologi 2015

Placeboeffekten är ett relativt nytt forskningsområde, men redan existerar en del etiska dilemman kring användning av placebobehandling. Det största etiska dilemmat kan anses vara frågan om det verkligen är etiskt rätt att ge en person placebobehandling, när den riktiga medicinska varan finns. Varför skulle man vilja betala för en låtsasbehandling när man kan få en medicinskt korrekt sådan? Än värre skulle det vara om placebobehandlingen inte ger någon effekt och att man istället hade kunnat tillfriskna om man fått en medicinsk behandling. Detta kan anses vara en slags rättighetskränkning och vid sådana situationer kan det vara svårt att argumentera för placebobehandling. Förutom argument som att samhället skulle kunna spara pengar då placebobehandlingar är billigare än de medicinska, och att placebobehandlingar är mer miljövänliga alternativ då de inte riskerar att släppa ut kemikalier i naturen, är det viktigt att ha människovärdet i åtanke. Ett människoliv borde enligt de flesta vara mer värt än besparandet av pengar. Kanske är det inte just i dessa situationer som framtida användandet av placebobehandlingar borde befinna sig.

Hittills existerar placebobehandling mest inom forskningsstadiet. Då jag personligen inte funnit någon forskning som utför placebobehandlingar i liv-och-död situationer, är således argumentet om ett människolivs värde inte relevant. Å ena sidan, när det kommer till placebobehandlingar i forskningsområden så som smärtsituationer, skulle man kunna fråga sig om inte respekten för en persons autonomi är av mer vikt än den nytta man kan erhålla från forskningen. Å andra sidan, har försökspersonerna villigt gått med på att utsätta sig för en sådan situation. Här anser jag det inte vara några som helst problem med placebobehandlingar. Somliga försökspersoner har visserligen fått den felaktiga informationen att de medverkar i testandet av ny smärtlindrande medicinering. Däremot, då det fortfarande är inom forskningsstadiet, är människor medvetna om att det som testas kanske inte kommer ha någon vidare effekt.

Personligen anser jag att fördelarna och möjligheterna med placebobehandlingar övervinner nackdelarna. Ju mer forskning som utförs och ju djupare förståelsen för denna effekt blir, desto mer kan den komma att utnyttjas i samhället. Studier har påvisat en väsentlig placeboeffekt för människor som lider av somliga kroniska sjukdomar. Detta är ett område där flera av sjukdomarna är mycket svåra, somliga även omöjliga, att bota med dagens läkarvetenskap. Framförallt då somliga kroniska sjukdomar har okänd etiologi. Med mer forskning kring placeboeffekten kommer man i framtiden kanske kunna använda det på personer som lider av sjukdomar som ännu inte har några medicinska behandlingar, eller på sjukdomar som har mer av en psykologisk dimension. Endast detta anser jag vara orsak nog att fortsätta forska kring placeboeffekten.

Forskningsetik

Informationen som erhållits och använts för mitt arbete grundar sig på pålitliga studier, tidskrifter och myndigheter. Studier och den information som presenteras har granskats kritiskt. I mitt arbete har jag även försökt hålla ett opartiskt öga på det som presenteras. Däremot presenteras inga studier som skulle kunna tyda på att placeboeffekten inte existerar, då jag inte lyckades finna några sådana studier.