



Akupunktur bare placebo, eller fremtidens terapeutiske placebo?

Hva skal vi svare folk som sier at akupunktur bare er placebo og ikke funker? Dette spørsmålet ble reist på Facebook-siden «Akupunktur i Øst og Vest» 12.06.17.

Sammendrag

Placeborespondenter har i medisins historie blitt vurdert som uintelligente, og fremdeles forbindes placeboeffekt med at lettlurte mennesker får effekt av en uvirkelig behandling. Nå viser det seg tvert i mot at det er nødvendig med en intakt hjerne for å kunne respondere på placebo. Gener som tilrettelegger for placeborespons kan påvises gjennom biomarkør. Noen sykdomsgrupper responderer bedre på placebo, og kan trenes opp til placeborespons for å substituere medisiner. Medisinere ser nå at det er aktuelt å benytte menneskenes iboende helbredelseskraft. Akupunktur har alt som skal til for å benytte denne kraften. Kanskje er akupunktur fremtidens terapeutiske placebo?

Innledning

Når folk som oppsøker akupunktur, litt usikkert konstaterer; - det er vel bare placebo, oppfatter jeg det som en bemerkning for ikke å fremstå som lettlurte, etter at media har stemplet alternativmedisin som bare placebo. De søker å få bekreftet et håp og en forventning om at akupunktur kan hjelpe dem, antar jeg. Da pleier jeg å fortelle en liten historie fra krigen. Historien er en av de første beskrivelsene av placebo.

Under andre verdenskrig fikk anestesilegen Henry Beecher en svært alvorlig skadet soldat på operasjonsbordet. Pasienten trengte øyeblikkelig operasjon, men sykestuen hadde gått tom for morfin. En operasjon uten morfin ville foruten å være ekstremt smertefull, utsette pasienten for å utvikle et fatalt kardiovaskulært sjokk. Soldaten var døende. En sykepleier visste råd. Hun ga pasienten en injeksjon med saltvann. Pasienten responderte umiddelbart med avslapning, som om han hadde fått morfin. Til Beecher's store overraskelse så det ut til at pasienten ikke merket smerte under operasjonen, og utviklet heller ikke sjokk. Pasienten overlevde. Saltvann fungerte like bra som morfin, så det ut til, og Beecher repeterte opplegget de gangene morfinlageret ble lavt, - og saltvann virket som

morfin hver gang. Etter krigen fikk han med seg et team ved Harvard for å studere fenomenet (1).

Så tilføyer jeg i historien at soldaten ville vært dum om han ikke lot seg behandle med placebo, ellers hadde han jo dødd. Akupunkturkunden blir tilfreds, og svarer at uansett om det er placebo eller ikke, spiller det ingen rolle så lenge det virker, - også opplever de at de selv er litt smarte som aktivt bidrar til å styrke sin helse.

Det er en voksende interesse for placeboeffekt i klinisk praksis (2), og forekomsten av placeboeffekter viser at vi må utvide vår forståelse av menneskets iboende evne til selvhelbredelse (3). Målet med essayet er å utdype betydningen av placebobegrepet i forhold til akupunktur, og å beskrive hvordan placebo har vært oppfattet gjennom tidene frem til i dag, og å belyse virkemekanismene for placebo. Er placebo en evne eller en egenskap som kan utnyttes i akupunkturpraksis? Kan placeborespons læres og brukes til å generere bedre helse?

Placebobegrepet

Det er ingen universell akseptert definisjon for betegnelsen placebo (2). Ordet placebo er gammelt, det kommer fra latin og betyr «jeg skal behage, gjøre til lags» (2, 4). Inaktive substanser har gjennom tiden bevisst blitt brukt for å lindre lidelser og trøste engstelige pasienter. Placebo ble oppfattet som en effektiv medisin som var virksom i all behandling (4). Da ordet dukket opp i en medisinsk ordbok fra 1811 ble det omtalt i en nedsettende betydning (5). Bare få leger så på praksisen, omtalt som «humble humbug» i The Lancet i 1954, som uetisk (6).

I 1978 ble placeboeffekt forklart gjennom nevrobiologi. Hjerneforsker Jon Levin fant at smertelindring oppnådd med placebo kunne oppheves ved å administrere Naloxon. Naloxon er en opioidantagonist som motvirker opiateffekten (3, 7), både fra syntetiske opioider og kroppens egne opioider/endogene opioider. Opioider virker smertestillende ved å hemme smertereseptorer i sentralnervesystemet (8), og smertelindring med placebo

er estimert til å tilsvare 9 mg morfin (9). Da placebo-smertelindring ble opphevet av Naloxon, indikerte dette at endogene opioider var involvert i placebo-mekanismene (3), og at morfin og placebo hadde felles mekanismer (9). Placeborespons ble forklart gjennom stimulering av endogene opioider/endorfiner og frigjøring av dopamin (3, 7). Siden smertelindring med akupunktur blir helt eller delvis opphevet av Naloxon (10), viser det at akupunktur virker via de samme opioidmekanismene som placebo. Derfor ble akupunktur oppfattet som «bare placebo», med tilsvarende effekt som en falsk, uvirksom narrebehandling, som blir brukt i kontrollgrupper.

Kontrollgruppen i randomiserte studier blir behandlet med en uvirksom versjon av eksperimentterapien (1, 11), det kan f.eks. være sukkerpiller eller saltvannssoppløsninger (2, 4). Placebokontroll og randomisering ble inkludert i metoden i kliniske studier da de ble videreutviklet på 1900-tallet (1, 11). Dette ble gjort for å vurdere om en aktiv behandling fungerte bedre enn placebo. Den spesifikke effekten av en behandling ble funnet ved å trekke placeboeffekten fra den totale terapeutiske effekten (1, 4). I moderne klinisk evidensbasert medisin gjelder det at behandlingen skal være bedre enn placebo (1).

På 1970-tallet avgjorde den amerikanske mat- og legemiddeladministrasjonen at alle nye legemidler skulle testes gjennom randomiserte kliniske placebestudier før de kunne få lisens. I løpet av 1980-årene krevde vitenskapelige journaler at kliniske studier som skulle publiseres, måtte være randomisert. I 1990-årene kom kravet om at evidensbasert medisin skulle være forankret i kliniske studier (1). Det er ennå ikke krav til at alternativmedisin skal være evidensbasert, men det kan se ut til at det kan bli et slikt krav, i alle fall for homeopati (12). Det har vært vanskelig å tilfredsstille disse kravene i akupunkturstudier, hvilket bidrar til at akupunktur utsettes for kritikk. Tjornlid og Folkeopplysninga på NRK har fremstilt akupunktur som uvirksom placebo, og opplyst folket om at de blir lurt dersom de bruker behandlingen (13, 14).

Dette er en gammel måte å forstå placeboeffekten: placebo er «bare psykisk», en illusjonseffekt, en inaktiv narremedisin, med marginal virkning på kroppens somatiske tilstand (15). Virkningen av placebo ble oppfattet som omvendt proporsjonal med pasientens intelligens. Jo mindre intelligent pasienten var, desto mer effektivt var placebo (6). En slik fremstilling av placebo bidrar til å skape fordommer mot begrepet (15). Det er upresist å oppfatte placebo som en uvirksom behandling. Uvirksom viser at stoffet eller behandlingen er uten spesifikk effekt for tilstanden som behandles. Dersom placebo produserer en placeborespons kan det imidlertid ikke være uvirksomt (15).

Placeboresponsen viser seg å kunne være ganske virksom, den har oppnådd like god og varig effekt som kirurgi (16), slik som effekten av placebooperasjonen på skulderplagene til damen som fremsto i A-magasinet #30 2017. Placebokontrollerte randomiserte studier på kirurgi er imidlertid sjeldne, og et systematisk review fra 2014, fant kun 53 slike studier som kunne inkluderes. Effekten av kirurgi sammenlignet med placebo viste seg å være mindre enn forventet. Mange av studiene fant at det ikke var holdepunkt for å fortsette med den kirurgiske prosedyren som ble undersøkt (17). Selv når det er kontrollert for bak-

enforliggende variabler som kan påvirke resultatene, er det funnet placeboeffekt ved medisinsk behandling. Hjertepasienter lever lenger selv om medisinen er placebo, og det til tross for at de blir fortalt at de får placebo. Effekten av smertestillende medisiner blir mindre når pasientene ikke vet at de får dem (16). Placebo fremstår slett ikke som uvirksomt, men effektiv og fascinerende.

Placeboeffekt og placeborespons

Placeboeffekt og placeborespons brukes ofte synonymt, men er forskjellige enheter (15). Placeboeffekt er definert som pasientens opplevelse av symptombedring, eller en reell forbedring av en medisinsk tilstand, etter administrering av placebomedisin. Eksempelvis der pasienten opplever smertelindring når de tror de får smertestillende, men de i realiteten har fått uvirksom behandling (2, 11).

Placeboeffekt som observeres i placebogruppen i en klinisk studie, er summen av mange faktorer. Det kan bl.a. være statistisk regresjon til gjennomsnittet, uidentifiserte parallelle intervensjoner, bias, feil i bedømmelse osv. Symptomforbedring kan skyldes spontan helbredelse eller et naturlig sykdomsforløp som går over av seg selv (4, 15). Det naturlige sykdomsforløpet bør derfor undersøkes i kliniske studier. Det betyr, for en studie som vil undersøke effekten av Solhatt på forkjølelse, at tre grupper sammenlignes. En gruppe får Solhatt-dråper (eksperimentmedisin), en gruppe får vanndråper (placebokontroll) og en gruppe forblir ubehandlet (naturlig sykdomsforløp). Da kan det være at alle gruppene blir bra etter en uke, fordi forkjølelsen varer en uke. Studier som har inkludert å undersøke det naturlige sykdomsforløpet har konkludert med at ekte placebo oftest var ubetydelig, og det man trodde var placeboeffekt var bare en illusjon (18). Disse placeboeffektene virker annerledes enn de bio-psykologiske responsene som setter i gang reaksjoner i hjernen (4), og som får hjernen til å oppfatte og respondere på placebo (7, 15). Placeborespons trigges av den symboliske meningen med behandlingen, og ikke den medisinske behandlingen i seg selv. I klinisk praksis er det flere faktorer som bidrar til dette. Det kan være psykologiske mekanismer som involverer forventning og forventning om terapeutisk effekt, og placeborespons på symboler, ritualer og atferd i det kliniske møte. (4, 7, 15).

Grunnen til at det er viktig å forstå om utkommet av en placebobehandling i en gruppe skyldes ren placeborespons eller placeboeffekt (4), er at medisiner som har blitt testet i studier oppnådde bedre effekt enn de i realiteten hadde (1). Gjennomgang av flere studier viser at det ikke er funnet effekt av placebointervensjoner (19), og det er vist at placeboeffekten er større enn tidligere antatt (15). Størrelsen på den reelle placeboresponsen og effekten av aktivmedisin har blitt mulig å beregne med større pålitelighet ved bruk av ubehandlet kontrollgruppe (20). Samtidig er det oppdaget et uforklart fenomen der antallet som responderer på placebo har steget siden 1990, men det gjelder kun i amerikanske smertestudier (21). Uansett, når mange får effekt i placebogruppen, blir det liten forskjell mellom placebo- og gruppen som får aktivmedisin. Det blir dermed vanskelig å vise en statistisk forskjell mellom gruppene, og den aktive medisinen får ikke påvist noen fordel over placebo. Behovet for flere kontrollgrupper medfører økte kostnader, forskning på nye medisiner

blir en økonomisk risiko, og konsekvensen er at studier på utvikling av nye medisiner skrinlegges (15).

Andre tiltak for å kontrollere og redusere placeboeffekten i kliniske studier (1, 4, 15) har vært bruk av aktiv placebo. Aktiv placebo er medisiner som ikke inneholder eksperimentell behandling, men andre aktive substanser for å produsere liknende bivirkninger som den eksperimentelle behandlingen (1). Placebobivirkningene kan blokkeres med naloxone (3). Hensikten med aktiv placebo er å redusere muligheten for at pasienten og legen kan gjette om pasienten får riktig medisin eller ikke. Når pasientene kan gjette hvilken medisin de får, øker forskjellen mellom eksperiment- og placebogruppen. Ved bruk av aktiv placebo fant man lavere effekt av antidepressivmedisin, enn i studier som sammenlignet medisinen med ren placebo (1).

Det viser at placebo er komplekst, og forklares av mange ulike mekanismer (3, 15, 22). Psykologiske faktorer, nevrobiologiske og psykobiologiske mekanismer er involvert ved placebofenomener (2, 7), og det er fremst flere forklaringsmekanismer innenfor ulike tilstander (3, 15, 22). Det finnes forklaringsmodeller knyttet til immunsystemet, muskel/bevegelseslidelser, smertetilstander og depresjon. Nevrobiologiske mekanismer brukes for å forklare hvordan mentale virksomheter, slik som forventning, samhandler med ulike nevrons systemer (3, 22). Mest kjent er teoriene om betinging (Pavlov's betinging), forventning og hjernebelønningssystemet (2, 3, 7).

Betinging og forventning

Placeborespons kan forklares gjennom klassisk betingings-teori. I Pavlovisk betinging ble det gitt en betinget stimulus, en bjelle som ringte samtidig med synet av mat, en ubetinget stimulus. Synet av mat ga en respons i form av spyttsekresjon. Etter noen repetisjoner induserte forsøket en lært betinget respons; spyttreaksjonen kunne fremkalles ved kun å ringe med bjellen alene (15). Betinging er en ubevisst prosess som virker via det autonome nervesystemet (8). Responsen formidles av mange variabler, trigges av en hukommelses-loop og er drevet av læring og tilpasning (2, 7). Betingingsmekanismen for placeborespons på smertestillende, avhenger av individets tidligere erfaring med smertebehandling (2). Tidligere behandlingsreaksjoner eller opplevelser som hvite frakker og sykehuslukt, verbale utsagn, ritualer, symboler, syn, lukt, smak, farge og formen på tablettene, kan huskes og virke som betingede stimuli (7, 8, 15, 22). Stimuliene kan senere forbindes med tidligere behandlingseffekt, og fremkalle terapeutisk respons, uten nærvær av den virksomme bestanddelen. Det betyr at konteksten i møte med terapeuter og behandlingsrom og utstyr har en betydning for placeboresponsen. Synet av omgivelsen der kjemoterapi ble administrert kan f.eks. ved en senere anledning fremkalle oppkast, et negativt utkomme gjennom en betinget respons (15).

Betinging aktiverer flere systemer, men forklarer likevel ikke placebofenomenet alene (7). En annen viktig faktor ved placeborespons er forventning om smertelindring (3). Forventning er en bevisst prosess (8), som kommer før man mottar inaktiv behandling. Den fremkalles av det en på forhånd tror eller er overbevist om. Det kan være informasjon en har fått som indikerer noe som en tror vil skje (7), f.eks. forventning til at akupunktur vil hjelpe.

Både forventning og betinging krever læring (7). Lærings erfaring eller verbale antydninger som fremkaller positive forventninger, har avdekket spesifikke endringer i hjerneaktiviteten. Det er sett øket aktivitet i frontal hjernebark som har med kognitive prosesser å gjøre, slik som arbeidshukommelse, planlegging, og å ta avgjørelser, løse konflikter. Prefrontal aktivitet antas å være involvert i danning av positive forventninger og bedømmelser relatert til placebo (2).

Nevrokjemiske prosesser

Hjerneregioner som er involvert i placeborespons er identifisert og undersøkt ved hjelp av funksjonell magnetresonanstomografi (fMRI) og positron emisjonstomografi (PET). Resultatene viser at det er store individuelle variasjoner i disse områdene (7). Et sentralt område for overføring av placeboeffekter er Insula-området (2), hjernevindingene i bunnen av storhjernen langsgående sidespalter. Dette området regulerer bl.a. tarmbevegelser, pusterytmen, er involvert i emosjoner, temperatursans, bevissthet og smerte (7). Frontalområder har også respondert på smertelindring med placebo. Dette er områder med autonome funksjoner, regulering av blodtrykk og puls, foruten læring, hukommelse og belønning, impuls kontroll og å ta avgjørelser (7). Hjerneregioner med bevissthet om sansimpulser og smertebearbeiding blir mindre aktive under smertelindring med placebo (2), og regioner som er involvert i vurdering av smerte, antas å regulere mye av placeboresponsen. Områdene har betydning for hvordan man koder og husker sensorisk informasjon, f.eks. i den limbiske regionen som regulerer sosial og emosjonell intelligens, hormoner og det parasympatiske og sympatiske nervesystem (3).

Placebosmertelindring formidles over sensoriske nevroner i hjernebarken (3, 7) der signalsubstanser eller neurotransmittere festes til nervereseptorer (23). Både endorfiner, kroppens eget morfin, og eksogene opiater; morfin og heroin, binder seg til opioidreseptorer. Det antas at opioidsystemet er forbundet med dopaminsystemet (8). Opioid- og dopaminreseptorer er vidt fordelt rundt i hjernen (og i andre organer), og finnes i klynger i spesifikke hjerneregioner (7). I nucleus accumbens, lystsenteret, er det millioner av nerveceller som er mottakelig for dopamin, og disse aktiveres ved placebo (23). Dopamin frigjøres av rusmidler som kokain og amfetamin, lystbetonte aktiviteter og endorfiner. Endorfiner kan frigjøres og bli aktive ved spising, å ha sex, fysiske anstrengelser eller ved skader (8). Når signalstoffet dopamin fester seg til reseptorene gir det en følelse av belønning, og gir motivasjon til å fortsette. Høyt dopaminnivå gir økt følelse av glede og velvære (23). Morfin gir rus og som endorfin gir det opplevelse av velvære, regulerer humøret, gir oppstemthet, demper angst og ubehag og gir smertelindring (7, 8, 23).

Placebo ved opioid og ikkeopioid-mekanismer

Placebo kan redusere smerte ved både opioid og ikkeopioid-mekanismer (3). I det endogene opioidsystemet stimuleres placeboresponsen gjennom betingingsmekanismer og av tidligere erfaringer med opplevd smertelindring, som gir forventninger om lindring (3, 24). Et eksempel er når placebo induseres med sterke forventingsstikkord om å

oppnå smertelindring. Når placebo virker via opioidmekanismer, blokkeres placebo-smertelindringen av Naloxon (3). Lokal Naloxon-reversibel placeborespons kan oppnås i ulike deler av kroppen, hvilket tyder på at det endogene opioidsystemet har somatotopisk organisering (25). Somatotopi er korrespondanse mellom et kroppsområde og et spesifikt punkt i sentralnervesystemet, den sensoriske hjernebarken (7). Smertelindring med manuell akupunktur og lavfrekvent elektroakupunktur blir helt eller delvis opphevet av Naloxon (10), og virker gjennom opioidmekanismer (3). Akupunktur utløser nerveimpulser som går via sentralnervesystemet til hjernen, og der frigjøres neurotransmittere, endogene opioider (8). Neurotransmittere vil kunne forklare noe av akupunkturresponsen; f.eks. når opioidformidlet placebo virker på det kardio-vaskulære systemet, senker hjerteraten og reduserer smerte (3).

Ved ikkeopioidmekanismer blokkeres ikke effekten av placebo-smertestillende med Naloxon (3). Smertelindring med høyfrekvent elektroakupunktur reverseres ikke med Naloxon (10). Akupunktur virker således gjennom både opioid- og ikkeopioidmekanismer. Den reverserende effekten av Naloxon avhenger av prosedyren som brukes for å oppnå placeborespons (3), f.eks. ved begrenset bruk av forventningsstikkord var placeboresponsen upåvirkelige av Naloxon (26).

Betydningen av forventningsstikkord ved akupunktur-smertebehandling ble undersøkt av Kong og Kaptchuk et al (2009). Ekte- og shamakupunktur-gruppene ble begge delt i to, og sammenlignet for hvordan høy eller lav forventning om smertelindring virket på behandlingen. De fant at begge akupunkturformene ga smertelindring og at det ikke var forskjell mellom sham og ekte akupunktur, og dette var i tråd med hva andre har funnet (27). Studier ender ofte her, og konkluderer at akupunktur ikke har effekt utover placebo.

Kong og Kaptchuk et al (2009) sammenlignet imidlertid resultatene med en gruppe som ikke fikk behandling i det hele tatt, og fant at begge akupunkturformene hadde signifikant positiv klinisk effekt sammenlignet med kontrollgruppen uten behandling (27). Hjerneskanning avslørte at det var ulikt hjerneaktivitetsmønster i de to akupunkturgruppene. Forventing involverte ulike hjerne-nettverk og forskjellige mekanismer ved ulik type akupunktur. Sham-akupunktur viste et komplisert nettverk som involverte mange områder i frontal gyrus, mens for ekte akupunktur var det små ulikheter mellom kontroll og høy forventning (27).

Både forventning og tro er assosiert med placeborespons. Betydningen av å tro på behandlingen ble undersøkt av Gerdesmeyer et al (2017). For å undersøke dette lagde de designet; «inverse placebo randomized controlled trial» (IPRCT), der fire grupper inngår; en gruppe får aktiv behandling og blir fortalt at de får aktiv behandling. Gruppe to får også aktiv behandling, men blir fortalt at de får placebobehandling. Gruppe tre får placebobehandling og blir fortalt at de får placebobehandling. Gruppe fire får placebobehandling, men blir fortalt at de får aktiv behandling (20). Kroniske smertepasienter, tilfeldig fordelt på de to placebogruppene, ble undersøkt for hvordan tro virker på smertelindring. Placebo-placebo-gruppen, fikk vite at de fikk placebobehandling uten effekt. Placebo-behandlingsgruppen fikk placebo, men ble informert

om at de fikk en virkelig og effektiv smertebehandling. I placebo-placebo-gruppen trodde 49 av 53 pasienter at de fikk placebo og viste ikke relevante symptomforbedringer. Placebo-behandlingsgruppen som trodde at de fikk behandling opplevde smertelindring, og én behandling var nok til å oppnå lindring (20). Dette viser betydningen av hva som blir sagt i behandlingen, og synliggjør at det ikke nødvendigvis er selve behandlingen som gir symptomlindring. Det kan være vanskelig å ta dette innover seg, og forstå at dette skjer i all behandling, også hos akupunktøren.

Placeborespondenter

Dersom positiv respons på placebo er relatert til positive forventninger før en behandling, vil mottagelighet for placebo være direkte relatert til hvor effektivt belønningssystemet er. Hjernens belønningssystem er avgjørende for placebo-mottagelighet, og det er individuelle variasjoner (2). Placeborespondenter har høy konsentrasjon av μ -opioid reseptorer som er hovedformidlere av placeboeffekter ved ulike smertetyper. Det er funnet øket μ -opioid-neuro-utveksling ved smertetilstander og depressive lidelser (7). Placebokomponenter er også sett hos dyr (22, 28). Det er funnet positiv respons på placebobehandling av epilepsi hos hunder (29). I hjernestammen hos rotter er det funnet μ -opioid reseptorer i et område som har betydning for smertetilpasning. Smerte, utløst av angst, hos rotter lar seg blokkere av en reseptorantagonist. Funnet kan åpne en mulighet for å bruke dyremodeller for å studere effekter av placebo (22).

Placeborespons en genetisk egenskap

Evnen til placeborespons har blitt assosiert med personlighetstrekk som optimisme og pessimisme (7). Andre teorier er at forventning og verdi har et fysiologisk fundament, der grunnleggende sansing/persepsjon, motorikk og hjerneprosesser omformes, og at disse egenskapene skaper hjerneprosesser som relateres til erkjennelse, emosjon samt mental og fysisk helse (3). Nyere funn viser at vi er genetisk programmert til å respondere på placebo, placeboresponsen er en individuell genetisk egenskap. Det er identifisert 11 gener som spiller en rolle i menneskers respons på placebo. En gruppe genom-relaterte formidlere, «placebome», avledede molekyler/gener, eller miRNA'er (koder fra bestemte gener) påvirker individets respons på placebobehandling (9, 11). Et eksempel er genotypen, Katekol-O-Metyltransferase val158met polymorfi (COMT). COMT er et enzym i nedbrytingen av bl.a. dopamin, som gjør mer dopamin tilgjengelig i prefrontal hjernebark, et område som aktiveres under placeborespons. Personer med en bestemt versjon av COMT genet fikk tre ganger så mye dopamin i frontallappen, sammenlignet med ikke-respondere, og de responderte med bedre helseskåre etter placeboakupunktur. COMT genet inngår i de samme placeborespons som belønning, smerte, hukommelse og læring. Det er involvert i erkjennelse, tankebearbeiding, affekt, smertebearbeiding og sensitivitet. Individuer som har metionin-delen (essensiell aminosyre) av COMT-genet, skårer bedre på kognitive tester og er mer smertesensitive (30). COMT-enzym aktivitet hemmes av flere medisiner og E-vitamin (9). Det er dermed ikke sikkert det er fordelaktig å anbefale bruk av E-vitamin til alle akupunkturkunder.

Placeboresponser formidles gjennom et komplekst nettverk av neurotransmitterbaner, og virker gjennom serotonin-, dopamin-, opioid- og cannabinoidbaner. Genetiske variasjoner i disse banene; i syntese, signalisering og metabolismen av neurotransmitterne, bidrar til variasjon og begrensning i placeborespons. Ulike placeboer og ulike sykdommer kan produsere ulike responser hos ulike pasienter. Dette betyr at en person som er dopamin-dominant vil tendere til å respondere bedre på placebo i smertestudier enn i en depresjonsstudie, der personer som er dominante for serotonin vil komme bedre ut (9). Dette viser at variasjoner i genomene kan påvirke placeborespons og utkommet i forskningsresultater, hvilket støtter bruk av flere placeboer i studier.

Biomarkør for placeborespons

COMT-genet brukes som modell for å undersøke omfanget av «placebo» i skjæringspunkt for sykdom, medisin og placeboeffekter. Kunnskapen har gitt nye tilnærminger for å utnytte placeboresponsen, og å kunne gi individuell behandling ved å identifisere placeborespondenter gjennom genetisk screening. Dette har bidratt til utvikling av biomarkør for placeborespons (9). COMT er for eksempel en potensiell biomarkør for placeborespons hos personer med irritabel tarm (30). COMT assosieres med mange sykdommer fra schizofreni, adrenalin- og noradrenalin-relaterte lidelser slik som hypertensjon, pre-eklampsi og kardio-vaskulære lidelser til dopaminlidelser som Parkinsons sykdom (9).

Placebo responderende tilstander

Parkinsons sykdom er blant de sykdomsgrupper som responderer på placebo. Det er også funnet at bl.a. depresjon, schizofreni, smertetilstander, osteoartritt, migræne, fødselssmerter, angst, astma, urologiske tilstander, hestetokter i overgangsalderen og posttraumatisk stress responderer på placebo (1, 16). Størst placebo er funnet ved generaliserte angstlidelser og panikktilstander, mens minst effekt er sett ved psykose og tvangslidelser (16). Det er funnet signifikant effekt av placebo på kronisk smerte, høyt blodtrykk, angina, magesår og astma. Placebo kan gi ulike fysiologiske endringer i hjerte- og lungefunksjon, i hormoner og immunsystemets signalstoffer (1). Disse effektene kan ikke bortforklares med naturlige svingninger i sykdom, illusjon eller regresjon mot gjennomsnittet (31). Det er interessant å merke seg at noen av disse placebo-mottakelige tilstandene er oppført på WHO's liste over tilstander som kan behandles med akupunktur.

Parkinsonspasienter blir brukt for å forstå de nevrobiologiske mekanismene for placeborespons (3). Parkinson er en sykdom der dopaminproduserende celler i hjernen, substantia nigra, gradvis dør (32). Disse hjernecellene sender nervesignaler med dopamin til corpus striatum som er ansvarlig for myke og kontrollerte bevegelser. Dopamin er involvert ved kontroll av viljestyrte bevegelser. Reduksjon i dopaminproduksjon fører til at pasientene får motoriske problemer (8), og blir avhengige av kontinuerlig medisiner som aktiverer dopaminreseptorene (32), for å holde tremor, muskelrigiditet og andre symptomer i sjakk. Etter en tids bruk avtar effekten av medisinene, som også har plagsomme bivirkninger som oppkast, svimmelhet, lavt blodtrykk med besvimelsestendens (33).

Parkinsonspasienter som blir fortalt at de får anti-Parkinson-medisin, men som i realiteten er placebo, viser motorisk bedring. Forventing om motorisk bedring aktiverer endogent dopamin i nerveceller i basalgangliene, hvilke har betydning for samordningen av muskelbevegelsene (3). Hjernecellene til mennesker med Parkinsons sykdom trenes til å kunne respondere pålitelig på placeboer, men effekten varer foreløpig bare i 24 timer. Intervallplassering med placebo; å alternere medisin og placebo, viser at det kan være mulig og ytterligere redusere den ekte Parkinson-medisinerings og samtidig oppnå samme kliniske fordel med mindre medisinering (32).

Placebo kan læres

Placeborespons er et fenomen som kan læres enten bevisst eller ubevisst (3), man kan trene på å respondere på placebo (33). Tankevirksomhet kan frigjøre molekyler i hjernen, som virker på samme måte som morfin på relevante nerveceller og gir like god smertelindring (31). Smerte er en bevisst psykologisk prosess, som formidler placeborespons gjennom forventing (3). En forventing kan skapes ubevisst ved at det dannes en assosiasjon mellom spesielle stikkord eller fenomener som opptrer sammen. Ubevisste læringsprosesser formidler placeborespons gjennom betingning (8). For eksempel, ved bruk av Paracetol kan man forbinde tablettens form, farge og smak med smertelindring, og etter repeterte assosiasjoner kan det benyttes en sukkerpille som minner om Paracetol, som gir opplevelse av smertelindring. Repeterte assosiasjoner mellom en immunundertrykkende medisin og en aromatisk drikk, induserte en betinget immunundertrykking, der drikken alene produserte demping av immunfunksjonene. Allergiske nese- og hudreaksjoner kan lindres gjennom slike teknikker (22). Ved betinget læring kan nevroner «læres» til å respondere på placebo slik som de ville respondert på en effektiv medisinsk behandling. Et nevron som tidligere ikke har respondert på placebo (placebo ikke-responder nevron) endres til et placebo-responder nevron (33).

Manglende placeborespons

Det ser ut til at for å kunne evne eller å lære å respondere på placebo må aktuelle hjernefunksjoner fungere. Ved skader i prefrontale funksjoner, slik som ved Alzheimers demens, er det totalt manglende placeborespons (22). Hos de som ikke responderer på placebo er dopamin og opioid-funksjonene redusert (7). Lave nivåer av transmittersubstans er sett hos aper som har blitt fratrukket morsomsorg, og hos menneskebarn førte omsorgssvikt til underutvikling og dysfunksjon i hjerneområder som er viktige for kognitive funksjoner, hukommelse og motorikk (34). Det blir naturlig å spørre seg om slike dysfunksjoner vil påvirke evnen til å respondere på placebo. Jensen et al (2017) studerte derfor placeborespons hos personer med intellektuell funksjonshemming (IF). Ved IF er det definert redusert evne til resonering, abstrakt tenking, læring fra erfaring og diagnostisk skal det være en intelligensskåre på mindre enn 70. Til tross for tilstedeværelse av kognitive dysfunksjoner fant metaanalysen at personer med IF responderte på placebo (35). Imidlertid er det interessant at det er undersøkt for om svekkede kognitive funksjoner reduserer evnen til placeborespons, med tanke på tidligere

tider, da man tvert i mot, vurderte placeborespondere til å være uintelligente (6). Oppfatningen av at kognitive funksjoner har betydning for placeborespons, gjør at man med ironi kan spørre om det kanskje ikke er tilfeldig at den typiske bruker av akupunktur er en velutdannet kvinne, i følge NAFKAM.

Avslutning

Hvis placeboeffekten kan oppnå det samme som et legemiddel, men gjennom andre biologiske mekanismer, vil

det være en fordel i å bedre utnytte hele helbredelsespotensialet til menneske (31). En av verdiene i akupunktur er å se hele mennesket, og utnytte hele helbredelsespotensialet. Akupunktur refereres til som en elegant form for placebo bygget på forventning (8), kanskje er akupunktur fremtidens terapeutiske placebo? Der helhetsforståelsen og TKM-utførelse får betydning, siden det rommer ritualer og spiritualitet som har innflytelse ved placebo (36), – og kanskje er det en fordel å være litt smart for å dra nytte av behandlingsmetoden. □

Litteraturliste:

1. Evans D. *Placebo, mind over matter in modern medicine*. Great Britain: Harper Collins; 2004. 224 p.
2. Bittar C, Nascimento OJM. *Placebo and nocebo effects in the neurological practice*. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2015;73:58-63.
3. Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD, Stohler CS, Zubieta J-K. *Neurobiological Mechanisms of the Placebo Effect*. *The Journal of Neuroscience*. 2005;25(45):10390-402.
4. Benedetti F. *Placebo Effects Understanding the mechanisms in health and disease*. Oxford: Oxford University Press; 2009.
5. Bhatt A. *Evolution of Clinical Research: A History Before and Beyond James Lind*. *Perspectives in Clinical Research*. 2010;1(1):6-10.
6. Wisløff FK, David; Fossum, Sigbjørn. *Forskning viser at ...? Vurdering og formidling av medisinske forskningsresultater*. Oslo: Gyldendal akademisk; 2012. 359 p.
7. Dodd S, Dean OM, Vian J, Berk M. *A Review of the Theoretical and Biological Understanding of the Nocebo and Placebo Phenomena*. *Clinical Therapeutics*. 39(3):469-76.
8. Jacobsen NH, Arne. *Placebo/nocebo*. *Den Norske Tannlegeforenings Tidende*. 2015;1(125):6.
9. Hall KT, Loscalzo J, Kaptchuk TJ. *Genetics and the placebo effect: the placebome*. *Trends in Molecular Medicine*. 21(5):285-94.
10. Heyerdahl OLN. *Lærebok i akupunktur*. Otta: TANO; 1991. 325 p.
11. Wang R-SH, Kathryn T.; Giulianini, Franco; Passow, Dani; kaptchuk, Ted; Loscalzo, Joseph. *Network analysis of the genomic basis of the placebo effect*. *JCI Insight*. 2017;2(11):15.
12. Fears R. *Homeopathy: harmful or helpful?* European scientists recommend an evidence-based approach | 20.09.17 easac European Academies Science Advisory Council: The National Science Academies of the EU-member states; 2017 [cited 2017 02.10]. Available from: <http://www.easac.eu/home/press-releases/detail-view/article/homeopathy.html>
13. Tjomlid G. *Placebodefekten, Hvorfor alternativ behandling virker som den virker*. Falund: Humanist Forlag; 2013.
14. NRK Folkeopplysningen. *Vitenskap*. Sesong 1, Episode 3 ed. Oslo: NRK; 2012. P. 21:30.
15. Alphas L, Benedetti F, Fleischhacker WW, Kane JM. *Placebo-related effects in clinical trials in schizophrenia: what is driving this phenomenon and what can be done to minimize it?* *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2012;15(7):1003-14.
16. Ashar YK, Chang LJ, Wager TD. *Brain Mechanisms of the Placebo Effect: An Affective Appraisal Account*. *Annual Review of Clinical Psychology*. 2017;13(1):73-98.
17. Wartolowska K, Judge A, Hopewell S, Collins GS, Dean BJJ, Rombach I, et al. *Use of placebo controls in the evaluation of surgery: systematic review*. *BMJ : British Medical Journal*. 2014;348.
18. Gundersen K. *Falsk placebo* [Newspaper]. *Aftenposten: Aftenposten*; 2016 [updated 16.03.16; cited 2017 29.07.]. Available from: <https://www.aftenposten.no/viten/Falsk-placebo-56305b.html>.
19. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. *Is the placebo powerless? Update of a systematic review with 52 new randomized trials comparing placebo with no treatment*. *Journal of Internal Medicine*. 2004;256(2):91-100.
20. Gerdemeyer Lk, T.: Rahlfs, VW.; Muderis, MA; et al. *Randomized Placebo-Controlled Placebo Trial to Determine the Placebo Effect Size*. *Pain Physician*. 2017;20(4):9.

21. Tuttle AH, Tohyama S, Ramsay T, Kimmelman J, Schweinhardt P, Bennett GJ, et al. *Increasing placebo responses over time in U.S. clinical trials of neuropathic pain.* PAIN. 2015;156(12):2616-26.
22. Benedetti F, Carlino E, Pollo A. *How Placebos Change the Patient's Brain.* Neuropsychopharmacology. 2011;36(1):339-54.
23. Letnes O. *Rusa på kroppens egne stoffer.* Forskningno. 2007.
24. Spagnolo PAC, Luana; Heiling, Markus. *The Role of Expectation in the Therapeutic Outcomes of Alcohol and Drug Addiction Treatments.* Medscape. 2015;50(3):3.
25. Benedetti F, Arduino C, Amanzio M. *Somatotopic Activation of Opioid Systems by Target-Directed Expectations of Analgesia.* The Journal of Neuroscience. 1999;19(9):3639-48.
26. Amanzio M, Benedetti F. *Neuropharmacological Dissection of Placebo Analgesia: Expectation-Activated Opioid Systems versus Conditioning-Activated Specific Subsystems.* The Journal of Neuroscience. 1999;19(1):484-94.
27. Kong J, Kaptchuk TJ, Polich G, Kirsch I, Vangel M, Zyloney C, et al. *Expectancy and treatment interactions: A dissociation between acupuncture analgesia and expectancy evoked placebo analgesia.* NeuroImage. 2009;45(3):940-9.
28. Dumitriu A, Popescu BO. *Placebo Effects in Neurological Diseases.* Journal of Medicine and Life. 2010;3(2):114-21.
29. Muñana KR, Zhang D, Patterson EE. *Placebo Effect in Canine Epilepsy Trials.* Journal of Veterinary Internal Medicine. 2010;24(1):166-70.
30. 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.
31. Blomkvist AWJ, Fredrik E; Schei, Edvin. *Å kommunisere som en helbreder Dagens Medisin: Dagens Medisin; 2016 [cited 2017 29.07.]. Available from: <https://www.dagensmedisin.no/artikler/2016/08/19/a-kommunisere-som-en-helbreder/>.*
32. Marchant J. *Parkinson's patients trained to respond to placebos.* Nature. 2016;10 February.
33. Benedetti F, Frisaldi E, Carlino E, Giudetti L, Pampallona A, Zibetti M, et al. *Teaching neurons to respond to placebos.* The Journal of Physiology. 2016;594(19):5647-60.
34. Chugani HT. *Local brain functional activity following early deprivation: a study of postinstitutionalized Romanian orphans.* 2001;14(6):1290-301.
35. Jensen KB, Kirsch I, Pontén M, Rosén A, Yang K, Gollub RL, et al. *Certainty of genuine treatment increases drug responses among intellectually disabled patients.* Neurology. 2017;88(20):1912-8.
36. Kohls N, Sauer S, Offenbacher M, Giordano J. *Spirituality: an overlooked predictor of placebo effects?* Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. 2011;366(1572):1838-48.

