

# A placebo-hatás pszichobiológiai háttere és klinikai vonatkozásai a pszichiátriában

POGÁNY LÁSZLÓ

Szent Rókus Kórház, Pszichiátriai Osztály, Baja

A placebo-hatás az orvostudomány minden területén megjelenik, azonban a pszichiátriai kórképek kezelése kapcsán alkalmazni kívánt gyógyszerek vizsgálatában kiemelkedő problémát jelent. Az elmúlt évtizedek folyamán a placebo-hatás emelkedése volt tapasztalható a klinikai vizsgálatokban, annak ellenére, hogy az ennek csökkentését célzó módszerek bevezetésére komoly figyelmet fordítottak és a jelenség hátterét feltáró kutatások száma is növekedett. A placebo-hatás pszichobiológiai mechanizmusaival kapcsolatban számos adat gyűlt össze a szakirodalomban, azonban minden részletre kiterjedő, pontos képünk továbbra sincs a jelenségről. További problémát jelent, hogy a pszichotróp gyógyszerek vizsgálata során a fenotípus változásának mérésére sem áll rendelkezésre objektív eszköz, így a placebo és a hatóanyag által kiváltott hatások szétválasztása különösen nagy nehézséget jelent, ami a gyógyszerfejlesztés lassulásához, akadályozásához vezethet, ezért a placebo-hatással kapcsolatos ismeretek hiányosságának komoly klinikai, tudományos és gazdasági következményével kell számolni. Összefoglaló közleményünkben áttekintést nyújtunk a placebo-hatás hátterében álló pszichobiológiai folyamatokról, illetve a klinikai vizsgálatok során ezzel kapcsolatban felmerülő problémákról.

(*Neuropsychopharmacol Hung 2017; 19(4): 197–206*)

**Kulcsszavak:** placebo, nocebo, pszichotróp gyógyszervizsgálatok, randomizált klinikai vizsgálatok, gyógyszerhatás-vizsgálatok

## BEVEZETÉS

Az orvostudomány és az orvosi kezelések korai története a placebo-hatás történeteként is felfogható, tekintve, hogy az évezredek során alkalmazott kezelési módok jelentős része mai tudásunk szerint hatástalan anyagokkal történt, az esetleg bekövetkező tüneti javulás placebo-hatásnak vagy a spontán javulásnak volt köszönhető. A placebóval kapcsolatos ismeretek az elmúlt évszázad során jelentősen gyarapodtak, pszichobiológiai hátteréről azonban hiányos ismereteink vannak. A farmakológia megjelenésével és fejlődésével ugyanakkor érzékeny kérdéssé vált a placebo-hatás jelentősége, értelmezése. A pszichiátriai betegségek kezelése kapcsán a placebo és a gyógyszer hatásának szétválasztása különösen érzékeny terület, tekintve, hogy a tünetek objektív értékelésére, mérésére, követésére nem állnak rendelkezésre eszközök. A pszichotróp gyógyszerek csekély hatékonyságára utaló vizsgálati eredmények – úgy mint az antidepresszív szerek kizárólag súlyos depressziós állapot kezelése

esetén lehetnek hatékonyak (Kirsch et al., 2008); a kolinészteráz-gátlók hatékonyságának megkérdőjelezése Alzheimer-kórban (Kaduszkiewicz et al., 2005); a lítium profilaxis hatékonyságának kétségbevonása bipoláris zavarban (Moncrieff, 1995); a szkizofrénia vizsgálatok metaanalízise során is a vártnál kisebb mértékben különült el a placebótól az aktív hatóanyag (Leucht et al., 2012b) – jelentős szerepet játszottak a pszichiátriai gyógyszeres kezeléssel szembeni bizalmatlanság kialakulásában. Érdeemes azonban megjegyezni, hogy a placebo-hatás problémájával a pszichiátria területén kezdtek el legkorábban foglalkozni és már az '60-as évek elejétől szisztematikusan próbálták mérni a placebo-hatást a randomizált klinikai vizsgálatokban (Weimer et al., 2015). Emellett a pszichotróp szerek hatékonyságát összehasonlítva a belgyógyászati betegségek kezelése során használt gyógyszerekével megállapítást nyert, hogy érdemi különbség nem mutatható ki a két kategóriába tartozó gyógyszerek között – effect size belgyógyászati szerek esetén 0.37, pszichotróp szerek esetén 0.41 (Leucht et al., 2012a).

A placebo-hatás *fogalmát* különféle szakmák eltérően határozzák meg. Plauzibilisnek tűnhet, amikor placebo-hatással magyarázzuk azt a jelenséget, melynek során egy betegcsoport tagjait hatástalan anyaggal kezelve egy részüknél javulás következik be. Ilyenkor azonban figyelmen kívül maradnak olyan tünetredukciót magyarázó tényezők, mint a spontán javulás, természetes kórlefolyás, a statisztikai regresszió az átlaghoz, bizonyos pszichoszociális tényezők, különböző típusú statisztikai torzítások, egyéb hatótényezők, stb. Különbség fedezhető fel a klinikai vizsgálatok során használt definíció (a placeboóra randomizált betegcsoportban tapasztalható javulást) és a pszichológusok által preferált meghatározás (az a pszichobiológiai jelenség, mely a placeboval kezelt személy állapotjavulással kapcsolatos elvárásának, anticipációjának eredménye) között (Kirsch et al., 2008). Egyes kutatók igyekeztek különbséget tenni a *placebo-hatás* (a placeboval kezelt személyek esetén tapasztalt globális kimenetel) és a *placebo válasz* (tisztán a pszichobiológiai jelenséggel magyarázható javulás) között, ez azonban eddig nem terjedt el (Hoffman et al., 2005).

A placebo effektus kialakulásában vizsgálati alanyhoz (patient centered factors) és vizsgálati módszerhez társuló faktorokat (study design-based factors) szokás megkülönböztetni. A legfrissebb elemzések szerint az előbbi csoportba tartozó komponensek közül az enyhe tüneteknek és a rövid betegségtörténetnek, míg az utóbbi kategóriába tartozók közül a kiegyenlítetlen randomizáció (unbalanced randomisation) hatása bizonyult szignifikánsnak a magas placebo responderség szempontjából (Weimer et al., 2015).

Annak ellenére, hogy egyes vizsgálatok összefüggést találtak bizonyos változók és a placebo-responderség között, a metaanalízis eredménye szerint a nem, az életkor, a korábbi terápia sikeressége, a familiáris anamnézis, a placebo-by-proxy jelenség, a vizsgálat ideje, valamint a vizitek száma nem bizonyult szignifikáns erejűnek.

### A PLACEBO-HATÁS PSZICHOLÓGIAI KOMPONENSEI

A placebo válasz hátterében többféle pszichés mechanizmus azonosítható. Tudatos pszichológiai folyamat esetén kialakulásában kiemelt fontossága van a vizsgált személy várakozásának, anticipációjának. Tudattalan pszichológiai folyamat esetén a klasszikus kondicionálás állhat a placebo válasz hátterében (Benedetti, 2002).

A páciens hatással kapcsolatos várakozása a placebo-hatás kialakulásának legtöbbet tanulmányozott aspektusa. Frank a gyógyulási folyamatot vizsgálta a páciensek ezzel kapcsolatos várakozásának kontextusában és a reménységet jelölte meg a változás elsődleges hajtóerejének (Frank, 1946). A Hawthorne-hatás kialakulásában is szerepet játszhatnak a vizsgált személyek változással kapcsolatos várakozásai. Ez a hatás a klinikai vizsgálatban résztvevő személyek esetében pusztán a *megfigyelés* hatására jelentkező állapotjavulást jelenti. A vizsgálatot járó rendszeres ellenőrzések, a vizsgálók által tanúsított megkülönböztetett figyelem és a páciens új hatóanyaggal kapcsolatos elképzelései a várható gyógyulással kapcsolatos várakozását befolyásolják, megváltoztatva ezáltal a klinikai választ is. Állatkísérletekben az agytörzs ventrális tegmentális területének nucleus accumbens felé projicáló dopaminerg sejteinek aktivitása korrelál a várt jutalom mértékével és a várt kimeneteltől való eltéréssel, a magatartás változásának adaptív rendszerét képezve (Schultz, 2006; Setlow et al., 2003; Tobler et al., 2005).

A placebo-hatás kialakulásában a *tanulási folyamat* is szerepet játszik. Régóta ismert, hogy amennyiben a placebo olyan személynél alkalmazzák, akit korábban hatékony gyógyszerrel kezeltek, kifejezettebb hatás tapasztalható (Amanzio and Benedetti, 1999), amely jelenség a tanulási folyamat szerepére utal.

A *személyiségvonások* és a placebo-hatás intenzitása között is kimutatható összefüggés. De Pascalis eredményei szerint a szuggesztibilitás alapvetően befolyásolja a placebo fájdalomcsillapító hatásának mértékét. (De Pascalis et al., 2002). Geers és mtsai vizsgálata szerint a személyiségvonások és a körülmények együttesen befolyásolják a placebo-hatás várható mértékét (Geers et al., 2005). A *torzítás* különböző típusai gyakran vezetnek hibás következtetésekhez a klinikai javulás értékelésekor. Ennek egyik fajtája, amikor a vizsgált személy kívánja orvosát jutalmazni a javulás mértékének eltúlzásával (Kienle and Kiene, 1997). Emellett előfordulhat, hogy a vizsgálati személy eltúlozza tüneteinek súlyosságát valamilyen vélt vagy valós előny reményében, hogy megfeleljen a beválasztási kritériumoknak.

A vizsgálati torzítás is gyakorta okoz problémát. Gracely és mtsai vizsgálata során kimutatták, hogy a vizsgálók várakozása a placeboóra adott válasz mértékét is befolyásolja (Gracely et al., 1985).

A fenti mechanizmusok mellett egyéb jelenségek is zavarhatják a farmakológiai hatás helyes értékelését. A *statisztikai regresszió az átlaghoz* jelensége gyakran eredményezi a kezdetben kirívóan magas

vagy alacsony értékek átlaghoz való közeledését az ismételt mérések során, mindenféle kezelési módtól, intervenciótól függetlenül.

A *szignál-detekció* bizonytalansága gyakran eredményez fals eredménnyel kapcsolatos hibákat. Allan és Siegel megfigyelése szerint a fals pozitív hiba valószínűsége nagyobb akkor, ha ennek következményét a személy relevánsabbnak tartja a fals negatívénál (Allan and Siegel, 2002). A tünetintenzitás természetes fluktuációja egy olyan „zajos környezetet” jelent, amiben a kisebb mértékű változás jele nehezen azonosítható, a szignál-detekció bizonytalanná válik, a hiba valószínűségét megnövelve.

### A PLACEBO-HATÁS BIOLÓGIAI ASPEKTUSA

Állatkísérletes eredmények arra utalnak, hogy a striátumban a tónusos dopamin felszabadulás mértéke a jutalom elnyerésének 50-50%-os valószínűsége esetén maximális (Scott et al., 2007). Humán vizsgálatokban az aktív hatóanyag alkalmazásának 50-75%-os valószínűsége esetén jelentkező dopamin felszabadulás mértéke meghaladta a 25%-os és 100%-os valószínűség esetén mérhető.

Klinikai vizsgálati eredmények is utalnak arra, hogy az aktív szer alkalmazásának kisebb esélyéről tájékoztatva az alanyokat, a placebo és az aktív szer alkalmazását követően a hatás erőssége egyaránt alacsonyabb volt. Depresszióvizsgálatok metaanalízise (Papakostas and Fava, 2009; Sinyor et al., 2010) arra utal, hogy az aktív hatóanyag alkalmazásának kisebb esélye csökkentette a placebo-hatást és a gyógyszerhatást egyaránt. Migrén és szkizofrénia vizsgálatok során is megfigyelték, hogy 50%-os placebo alkalmazási valószínűség (1:1 arány) esetén a placebo-hatás sokkal kisebb volt, mint olyankor, amikor ennél nagyobb eséllyel kaptak az alanyok aktív hatóanyagot (2:1 vagy 3:1, stb.), a betegek kezeléssel kapcsolatos várákozása jelentősen befolyásolta az eredményeket (Mallinckrodt et al., 2010).

Depresszió, irritábilis bél szindróma, migrén és szkizofrénia vizsgálatok során azt tapasztalták, hogy a vizsgált szer és placebo 1:1 aránya esetén különült el legjobban a két csoport egymástól. A placebo alkalmazásával kapcsolatos régi etikai dilemma ennek megfelelően más megvilágításba kerülhet, az 1:1 arány alkalmazása esetén sokkal kevesebb vizsgált személy bevonása teszi lehetővé az aktív szer hatékonyságának bizonyítását, mint az etikusabbnak tűnő, sokkal több személy bevonását szükségessé tevő, több alanyt aktív szerre és kevesebbet placebóra randomizáló vizsgálati elrendezések esetén (Walsh et al., 2002).

### A PLACEBO-HATÁS ADDITÍV ÉS A NEM ADDITÍV MODELLJE

A gyógyszerhatás valós mértékének megítélésére kínálkozik a hatóanyagra randomizált csoportnál tapasztalt javulás mértékéből a placebo csoportban észlelhető javulás kivonásának lehetősége. Ez a módszer lényegében az additív modellt veszi alapul, kiindulási pontja az, hogy az aktív szer és a placebo csoport esetében a nem-gyógyszerspecifikus hatás (mely a placebo-hatást is magába foglalja) azonos mértékű. Érdekes módon az additív modell érvényességét sokáig nem vizsgálták behatóbban, újabbban azonban néhány eredmény megkérdőjelezi érvényességét (Petrovic et al., 2005).

Az additív modell érvényességének kérdése igen fontos, ugyanis amennyiben a vizsgált szer hatásának mértékét nem tudjuk kiszámítani az aktív karon és a placebo karon tapasztalt hatás különbségéből, képtelenek leszünk korrekt módon megítélni egy új molekula hatékonyságát és túlértékelhetjük vagy alábecsülhetjük azt.

Az additív modell érvényességét kétségbe vonták olyan metaanalízisek eredményei, melyek során magas placebo válasszal járó indikációkban (depresszió, fájdalom stb.) folytatott vizsgálatok adatait elemezték újra (Bridge et al., 2009; Evans et al., 2004; Enck et al., 2009; van Die et al., 2009).

Neurobiológiai vizsgálatok eredményei is megkérdőjelezik az additív modell érvényességét. Fájdalom vizsgálat során fMRI vizsgálattal olyan idegrendszeri struktúrákat azonosítottak, melyek egy opioidagonista alkalmazásakor jelentkező placebo válasz és egy klaszikus, várákózáson alapuló placebo vizsgálat során aktiválódtak. Az aktív szer alkalmazása során a rostralis anterior kéreg intenzívebben aktiválódott, mint a placebo alkalmazás esetében, míg a placebo alkalmazásakor a laterális orbitofrontális és a ventrolaterális prefrontális kéreg aktiválódott. A kísérletes körülmények között kiváltott fájdalom mindkét esetben enyhült (Petrovic et al., 2010). Ez annak bizonyítéka, hogy egy nyílt gyógyszerhatás vizsgálat során jelentkező placebo-hatás neurobiológiai háttere különbözik a kísérletes körülmények közötti, várákozás által indukált placebo-hatásától (pl. placebo analgézia kísérlet).

### A PLACEBO-HATÁS A KLINIKAI VIZSGÁLATOKBAN

A placebo használata a klinikai vizsgálatokban korán elterjedt, részben a vizsgált személyek és a vizsgálók szubjektivitását kívánták ezáltal kiküszöbölni (pl. diftéria antitoxin kettős vak placebo kontrollált vizsgálat

1. táblázat A placebo különböző típusú vizsgálati alkalmazása

	Gyógyszer	Placebo	Beteg	Vizsgáló
Egyszeresen vak	+/-	+/-	-	+
Kettős vak	+/-	+/-	-	-
Keresztezett	+	+	-	-
Balanszírozott	+/-	+/-	+/-	+/-
Placebo				
Placebo run-in	-	+	-β	+
		(bevezető szakaszban)		
Aktív komparátor alkalmazása	++	-	-	-

1. ábra Balanszírozott placebo elrendezés modellje  
A placebo és aktív kezelés különböző alkalmazási variációi

		Valóságban beadott szer	
		Placebo	Gyógyszer
Beteg tudomására hozott	Placebo	Nincs klinikai hatás (4)	Terápiás hatás (2)
	Gyógyszer	Placebo-hatás (3)	Terápiás+Placebo-hatás (1)

A 4-es számú helyzet várhatóan a hatás teljes elmaradásáról szolgált visszajelzést. A 2-es helyzetben a hatással kapcsolatos várokozások kiiktatódnak, mivel a placebo alkalmazásról tájékoztatták a beteget, itt pusztán az aktív hatóanyag farmakológiai hatása értékelhető. A 3-as helyzetben a beteg hatóanyaggal kapcsolatos várokozásának eredményeként megjelenő pszichobiológiai válasz ítékelhető meg. Az 1-es számú helyzet a gyógyszerhatás és az ezzel kapcsolatos elvárások együttes hatásáról informálja a vizsgáltót.

1911 és 1914 között, Bingel), másrészt placebo kontroll segítségével igyekeztek elkülöníteni a gyógyszeres kezelés tényleges hatását a természetes körlefo-lyásból adódó tünetintenzitás fluktuációtól (angina pectoris vizsgálat, 1930-as évek, Evans és Hoyle). A klinikai vizsgálatban placebo-ra randomizált betegek csoportjában bekövetkező teljes javulást gyakran kizárólag placebo-hatással magyarázzák, figyelmen kívül hagyva más, fent részletezett tényezőket. Ezért megfontolandó lenne a placebo-hatás vagy placebo válasz megnevezés helyett a placebo csoportban tapasztalható javulásnak nevezni a jelenséget, kifejezve ezáltal azt, hogy a placebo-t szedő vizsgált személyek állapota javult, de az ennek hátterében levő jelenség oka pontosabban nem meghatározott (és összetett).

A betegség természetéből adódó spontán tünetintenzitás csökkenést a placebo-t és aktív hatóanyagot szedő alanyok csoportján kívül egy *nem kezelt*, „természetes kórlefo-lyás” csoport létrehozásával azonosíthatjuk. Így a nem kezelt és a placebo csoport változásai közötti különbség tulajdonítható a valódi placebo-hatásnak, az aktív szert szedő és placebo-t kapó alanyok csoportja közötti különbség pedig a vizsgált szer hatásának.

A placebo alkalmazásának különböző módozatait fejlesztették ki az idők során. Az *egyszeresen vak* vizsgálatok mellett megjelentek a *kettős vak* vizsgálatok, 1948-ban pedig sor került az első randomizált kettős vak vizsgálatra (sztreptomycin tuberkulózis indikáció-

ban), amely elrendezés a gyógyszerfejlesztési klinikai vizsgálatok gold standardja. További elrendezések kerültek kidolgozásra, összefoglalásuk az 1. táblázatban látható.

Speciális modell a *balanszírozott placebo elrendezés* (Rohsenow and Marlett, 1981), mely módszer lehetővé teszi a páciens elvárásai által befolyásolt kimenetel és a valós gyógyszerhatás megfigyelését, ezek összehasonlítását. A kísérlet során a vizsgált személyek aktív hatóanyagot illetve placebo-t kapnak és az erre vonatkozó tájékoztatás mindkét esetben kétféle lehet. Az alkalmazott hatóanyagnak és az ehhez társított tájékoztatásnak megfelelően négy helyzet különbözethető meg (1. ábra).

Ez a vizsgálati elrendezés lehetővé teszi a vizsgált személy gyógyszerhatással kapcsolatos várokozása által modulált kimenetel értékelését a placebo és aktív karon egyaránt. Alkohol (Epps et al., 1998; Marlatt et al., 1973; Rohsenow and Bachorowski, 1984), dohányzás (Sutton, 1991), amfetamin (Mitchell et al., 1996) és carisoprodol (Flaten et al., 1999) hatásának vizsgálata során használták ezt a vizsgálati elrendezést, és azt tapasztalták, hogy a verbális tájékoztatás jelentős mértékben befolyásolta a kimenetelt minden csoportban. A balanszírozott placebo elrendezéssel folytatott vizsgálatok a vizsgált személyek félrevezetése miatt etikai szempontból aggályosak, ezért a gyógyszerfejlesztés területén alkalmazhatóságuk korlátozott.

**2. táblázat** A placebo- és gyógyszerhatások kialakulásáért felelős agyi területek és gének a különböző pszichiátriai betegségekben

	Átfedő agyi aktivitás (placebo/gyógyszerhatás)	Átfedő gének (placebo/gyógyszerhatás)
Szorongásos zavarok	ACC, VLPFC	SERT, TPH2
Depressziós zavarok	PFC, limbikus területek, Talamusz	SERT, MAO-A, HTR2A, COMT
Szkizofrénia	?	?
Addiktív zavarok	Dopaminerg és endopioid pályák	OPMR1

ACC=nucleus accumbens; VLPFC= ventrolateralis praefrontalis kortex; SERT=serotonin transzporter; TPH2= triptofán-hidroxiláz 2; MAO-A=monoamino-hidroxiláz-A; HTR2A= 2A típusú szerotonin receptor; COMT= katekol-o-metil transzferáz; OPMR1= mü opioid receptor gén

## A PLACEBO-HATÁS A RUTIN KLINIKAI GYAKORLATBAN

A placebo-hatás a *hétköznapi orvosi gyakorlatban*, aktív hatóanyagokkal folytatott kezelés mellett is megjelenik, a gyógyszer objektív hatásához hozzáadódva. Meglehető módon azonban hatóanyagot nem tartalmazó, valódi placebo használata is előfordul az orvosi ellátásban. Több átfogó felmérés igazolta a placebo gyakori használatát a betegek tájékoztatása nélkül. Az Egyesült Államokban Berger 1999-es vizsgálata szerint a kórházi orvosok 59 % -a számolt be a placebok időnkénti használatáról, többnyire fájdalom valamint gyanítottan fakticiózus tünetek „kezelésére”. Dániában a megkérdezett háziorvosok 86%-a alkalmazott placebót legalább egy alkalommal, 48%-uk pedig legalább tíz alkalommal használta ezeket az elmúlt év folyamán. A megkérdezettek többsége a pácienssel való konfrontáció elkerülését jelölték meg a placebo alkalmazásának indokaként, 30%-uk elégedett volt az eredménnyel, az orvosok 46%-a etikai szempontból is elfogadhatónak tartotta az eljárást (Hrobjartsson and Norup, 2003). Sherman és Hickner 2007-ben az Egyesült Államokban végzett felmérése szerint a megkérdezett orvosok 45%-a alkalmazott placebót a klinikai gyakorlatában és leggyakrabban a páciens megnyugtatása céljából (Sherman and Hickner, 2008). Az orvosok 96%-a hitt a placebo terápiás alkalmazhatóságában, 40%-uk szerint kedvező élettani változások is várhatók tőlük és csupán az orvosok 12%-a gondolta azt, hogy a placebok használatát a klinikai gyakorlatban meg kellene tiltani.

Egyes adatok szerint a hétköznapi klinikai gyakorlatban a gyógyszerek rendszerint hatékonyabbnak tűnnek a randomizált kettős vak vizsgálatokban tapasztaltnál, mivel itt a nem specifikus ható tényezők kifejezettebbek, a placebo-hatás is erősebb. Colagiuri következtetése szerint a placebo kontrollált klinikai vizsgálatokban az ennek alkalmazásának lehetőségéről tájékoztatott beteg „kevésbé bízik” a hatás ki-

alakulásában, a hétköznapi gyakorlatban ez a kérdés természetesen fel sem merül, biztosra veheti, hogy aktív hatóanyagot kap (Colagiuri, 2010). Ugyanakkor a klinikai vizsgálatok során a pácienssel töltött idő általában hosszabb, az orvos-beteg találkozások is gyakoribbak, hozzájárulva a placebo-hatás kialakulásához.

## A PLACEBO-HATÁS PSZICHIÁTRIAI KÓRKÉPEK VIZSGÁLATA ESETÉN

A placebo-hatás az elmúlt 20 évben stabil növekedést mutat minden klinikai területen, azonban az ezzel foglalkozó publikációk 10%-a pszichiátriai vizsgálatokból, ezen belül legnagyobb része a depresszió kezelésével kapcsolatos adatokból származik (Weimer et al., 2015). Walsh és mtsai arról számoltak be 1981 és 2000 között publikált 75 RCT metaanalízise alapján, hogy a depresszió kezelése kapcsán vizsgált gyógyszerek esetén a placebo válasz kb. 7%-kal nőtt évtizedenként függetlenül az antidepresszívum típusától (Walsh et al., 2002). A placebo válasz és a gyógyszerhatás kialakulásában szerepet játszó agyi struktúrákat és genetikai faktorokat a különböző pszichiátriai kórképek vonatkozásában a 2. táblázat szemlélteti.

### *Placebo válasz szorongásos kórképek kezelése során*

A különböző szorongásos kórképek esetében a placebo tapasztalható válasz mértéke jelentősen eltér. A klinikai vizsgálatok során kényszerbetegek minimális mértékben vagy egyáltalán nem reagáltak placebo-ra, pánikzavar esetén azonban a placebo válasz kifejezetten magas (Huppert et al., 2004; Mavissakalian et al., 1990). Nem találtak összefüggést a placebo-válasz várható mértéke és olyan demográfiai és szociális tényezők között mint az életkor, nem, szociális helyzet között pánik zavar valamint szociális szorongásos zavar miatt vizsgált személyek esetén (Dager et al., 1990; Rosenberg et al., 1991).

A depressziós tünetek miatt kezelés alatt álló személyekhez hasonlóan a szorongásos kórképek esetén is a kezelés kezdetekor tapasztalható enyhébb tüneteknél volt észlelhető intenzívebb placebo-hatás (Coryell and Noyes, 1988; Hackett et al., 2003; Woodman et al., 1994). A szorongásos zavarok esetében azonban a placebo válasz időbeli jelentkezése tekintetében különbség mutatkozott a depressziós állapot miatt kezelt páciensekhez képest: itt a placebo válasz hamar jelentkezett és viszonylag tartósnak bizonyult (Dager et al., 1990; Schweizer and Rickels, 1997). Korábbi vizsgálatok eredménye arra utalt, hogy placebo hatására az anxietáshoz társuló szomatikus, illetve vegetatív tünetek intenzitása csökkent kifejezettebben, a pszichés tünetek kevésbé változtak. Ennek értelmében a klinikai vizsgálatokban gyakran használt Hamilton-A skála (Ham-A) a szomatikus, vegetatív szempontok relatív túlsúlya miatt nehezhítheti a vizsgált szer hatásának megbízható elkülönítését a placeboétól.

#### *Képző és genetikai vizsgálatok eredményei*

Eddig viszonylag kevés placebo hatására kialakuló szorongáscsökkenéssel kapcsolatos funkcionális agyi képző vizsgálat történt. A szorongás hátterében általában az amygdala fokozott válaszkapacitását feltételezik, a kezelés hatására pedig az esetek egy részében ez a fokozott válaszkapacitás csökken. A placebo-hatására kialakult szorongáscsökkenést a placebo responderek erre vonatkozó várakozásával, ennek hátterében az OFC, ACC és ventrolaterális prefrontális kortex fokozott aktiválódásával magyarázzák (Petrovic et al., 2005). Emellett a szorongás enyhüléséről beszámoló vizsgálati személyeknél fokozott aktivitás volt megfigyelhető a ACC és VLPFC területeken. Hasonló aktivitás változások voltak megfigyelhetők PET vizsgálattal az amygdala tekintetében szociális szorongásos zavarban szenvedő, placeboval kezelt betegek esetében. Csökkent regionális vérátáramlás (rCBF) volt mérhető az amygdala bal bazomediális, bal bazolaterális és jobb ventrolaterális területén a placebo-ra reagáló személyek esetén, ugyanakkor ezen a téren nem volt kimutatható különbség az SSRI és placebo-hatása között, ami alátámasztani látszik azt a feltételezést, hogy átfedések vannak a hatékony gyógyszer és a placebo-hatásának neurobiológiai háttere között. Szociális szorongásos zavarban szenvedő személyek szerotonin transzporter gén polimorfizmusát (5-HTTLPR) és a triptofán hidroxiláz-2 (TPH2) G-703 T (rs4570625) polimorfizmusát határozták meg, emellett PET vizsgálat is történt (Furmark et al., 2008). Mindkét gén kiemelt fontosságú a szerotonerg

rendszer megfelelő működésében és egyes polimorfizmusai az amygdala túlzott válaszkapacitásával járnak együtt. A 5-HTTLPR s/s genotípus és a TPH2 T allél hordozók esetében az amygdala aktivációja kifejezettebb volt azonos intenzitású stresszor esetén összehasonlítva a rizikó allélt nem hordozókhöz képest. A bal amygdala területén mért alacsonyabb rCBF gyakoribb volt a placebo-ra reagáló személyek esetében és az 5-HTTLPR l/l genotípussal gyakrabban járt együtt az alacsonyabb amygdala rCBF mint az s allél hordozók körében. Hasonlóképpen, a TPH2 G/G genotípushoz is gyakrabban társult alacsonyabb amygdala rCBF mint a T allél hordozáshoz és ebből a csoportból kerültek ki a placebo-ra intenzívebben reagáló személyek. Emellett a placebo alkalmazását követően jelentkező szorongáscsökkenés azoknál a személyeknél volt a legkifejezettebb, akik egyszerre hordozták az 5-HTTLPR l/l és a TPH2 G/G genotípusokat (Furmark et al., 2008).

#### *Placebo válasz hangulatzavarok kezelése során*

A klinikai vizsgálatok során a placebo-hatással kapcsolatban tapasztalt problémák miatt számos komoly erőfeszítés történt a placebo-ra várhatóan fokozottan reagáló személy fenotípusának azonosítására, azonban a talált tulajdonságok prediktív értéke sajnos nem túl jelentős. 18 placebo kontrollos, kettős vak, venlafaxinnal végzett vizsgálat metaanalízisének eredménye arra utal, hogy a 40 évesnél fiatalabb személyek közül várhatóan többen fognak placebo-ra reagálni, mint az ennél idősebbek. Annak ellenére, hogy néhány alacsonyabb elemszámú vizsgálat során a női nemmel összefüggést találtak, a jelenlegi adatok többsége nem utal nemi különbségre a placebo válasz tekintetében. Több vizsgálat során tapasztalták azt, hogy a bevonáskor észlelhető enyhébb depressziós tünetek esetén nagyobb volt a placebo-ra való reagálás valószínűsége mint a súlyosabb betegség esetében (Kirsch et al., 2008). Kézenfekvőnek tűnhet, hogy amennyiben a placebo responderek biztonsággal azonosíthatók vizsgálat elején egy placebo bevezető szakasz (placebo run-in) segítségével, a vizsgálat következő szakaszából való kizárásuk javítja az esélyét az aktív szer és a placebo-hatás elkülönítésének. 42 placebo-kontrollált, kettős vak vizsgálat (SSRI és placebo) metaanalízisének eredménye azonban ezt nem erősíti meg. Azokban a vizsgálatokban, ahol placebo run-in periódust alkalmaztak, nem különbözött el nagyobb biztonsággal az aktív hatóanyag mint az olyan vizsgálatokban, ahol ilyen periódust nem iktattak be (Lee et al., 2004).

A placebo és az aktív szerre jelentkező terápiás válasz között időbeli különbségeket is vizsgálta a responderséggel összefüggésben (Katz et al., 2004). Azt találták, hogy SSRI alkalmazásakor a hatáskezdet átlagosan 13 napot követően jelentkezett, míg placeboval kezelt betegeknél ez általában a 16 és 42 nap között jelent meg. Ezt az eredményt később más vizsgálatok is megerősítették, tehát megállapítható, hogy a gyors hatáskezdést kétszer valószínűbb az aktív szer alkalmazása esetén.

#### *Képző és molekuláris biológiai eredmények*

A prefrontális területek kiemelt jelentőséggel bírnak a placebo válasz kialakulásában hangulatzavarok szenvedő körében is. PET vizsgálatok során azt találták, hogy az aktív szerrel és placeboval kezelt személyek idegrendszeri aktivációs mintázata hasonló: a prefrontális kéreg, az insula hátsó része, a cinguláris terület hátsó része fokozottan aktiválódik, míg a szubgenuális cinguláris terület, a parahippokampusz és a talamusz aktivációja ettől elmarad. Ez az aktivációs és glükóz felhasználási hasonlóság arra utalhat, hogy a placebo válasz és az aktív hatóanyag adását követően jelentkező terápiás válasz azonos struktúrában, elsősorban a szerotonerg jelátviteli rendszeren keresztül jön létre.

Genetikai vizsgálatok során a szerotonin transzporter (5-HTT), monoamin oxidáz A (MAO-A) valamint a szerotonin receptor 2A típusa (HTR2A) és a placebo válasz valószínűsége közötti kapcsolatot vizsgálták és a legerősebb kapcsolatot az 5-HTT rs4251417 A alléljával sikerült igazolni (Furmark et al., 2008). Emellett további összefüggést sikerült kimutatni a placebo válasz valószínűsége és a MAO-A génhez közeli rs6609257 SNP és a HTR2A rs2296972 variánsa között.

Depressziós tünetek kezelése során jelentkező placebo válasz összefüggését vizsgálták a COMT Val158Met és a MAO-A (rs6323) Fnu4HI G/T polimorfizmusokkal (Leuchter et al., 2009). Az eredmények arra utaltak, hogy az rs6323 TT homozigóta személyek nagyobb eséllyel reagáltak a placebo mint a GG homozigóták. Az rs6323 T allélt hordozó személyek emocionálisan reaktívabbak és szociálisabbak voltak, ami egybevághat azzal a korábbi tapasztalattal, hogy a környezeti tényezők hatására változhat a vizsgált személyek kezeléssel kapcsolatos várakozása és ennek eredményeképpen a jelentkező hatás is. A magas aktivitású COMT (Val-Val) variáns esetében kifejezett placebo válasz volt megfigyelhető (Leuchter et al., 2009).

#### *Placebo válasz a szkizofrénia kezelése során*

A szkizofrénia esetében a placebo válasszal kapcsolatos kutatások korábban inkább a vizsgálatok felépítésével összefüggő problémák azonosítására törekedtek és kevesebb hangsúlyt fektettek a placebo fokozottan reagáló fenotípus meghatározására (Mallinckrodt et al., 2011; Volavka et al., 1996). 1970 és 2010 között szkizofrénia indikációban folytatott klinikai vizsgálatok metaanalízise során arra derült fény, hogy rövidebb vizsgálati időtartam esetén a placebo válasz kifejezettebb (Agid et al., 2013; Welge and Keck, 2003). Ugyancsak összefüggést találtak a fiatalabb életkor, a rövidebb kórlefordulás, a bevonáskor észlelhető súlyosabb tünetek és a placebo jelentkező válasz várható valószínűsége között (Agid et al., 2013). Nem sikerült ugyanakkor két metaanalízis során sem összefüggést találni a vizsgált személyek neme és a placebo válasz jelentkezése között (Dager et al., 1990). A terápiás válasz jelentkezésének ideje alapján megállapítható, hogy a szkizofrénia esetében a placebo reagálóknál később jelentkezik a hatás mint az aktív hatóanyaggal kezelt betegeknél (Potkin et al., 2011).

Szkizofrén betegek esetében a placebo-válasz neurobiológiájára vonatkozóan kevés adat áll rendelkezésre, de ha abból indulunk ki, hogy a placebo-hatás betegség-specifikus struktúrákon jön létre, valószínűnek tűnik, hogy ebben az esetben a placebo-hatására megváltozik a mezolimbikus és mezikortikális struktúrák dopaminerg tónusa, melynek következtében a betegség pozitív és negatív tüneteinek tekintetében is változás következik be. Más betegségek tüneteinek placebo-hatására bekövetkező változásának tanulmányozása során már bizonyossá vált, hogy a placebo hatásának kialakulásában a dopaminerg rendszerek működése érintett (pl. Parkinson-kór, fájdalom), emellett a dopamin lebontásában résztvevő COMT szerepe is igazolódott a depressziós állapotok kezelése során jelentkező placebo válaszbán.

#### *Addiktív kórképek és placebo hatás*

Az addiktív kórképek különösen nagy érdeklődésre tartanak számot a placebo kutatások területén tekintettel a placebo hatás és az addikció hátterében álló neurobiológiai folyamatok átfedésére. Már korai kísérletekben bizonyították, hogy az alkoholfüggő páciensek kétszer annyi folyadékot fogyasztottak abban az esetben, ha előzőleg arról tájékoztatták őket, hogy alkohol tartalmú az ital, mint amikor alkoholmentes italként kínálták, függetlenül a folyadék tényleges alkohol tartalmától (Marlatt et al., 1973). A vizsgálati

alany előzetes elvárása a kísérleti szerről tehát jelentősen befolyásolta viselkedését, ami a placebo hatással összefüggő folyamathoz hasonlítható. Volkow és mtsai a drog fogyasztással kapcsolatos viselkedést vizsgálták kísérletes körülmények között és arról számoltak be, hogy az agyi aktivitás 50%-kal magasabb volt abban az esetben, amikor az alanyokat tájékoztatták arról, hogy aktív drogot kapnak. Emellett kimutatták, hogy a dopaminerg tónus változása elsősorban az előzetes elvárástól függ és nem a drog hatóanyagától. A megnövekedett talamikus és kisagyi aktivitás a kondicionált reflexhez köthető a rendszeres kokain fogyasztókban, míg a striátumban bekövetkező változások a drogot egyébként nem fogyasztó személyekben az újdonságkeresés és jutalmazó rendszer szerepére utal (Belcher et al., 2017; Volkow et al., 2006; Volkow et al., 2003). A placebo válasz és az addiktív kórképek további kapcsolódási pontja az opioid rendszer, mely jelentős szerepet játszik mindkét folyamat hátterében. A témával foglalkozó kiterjedt irodalmi adatok közül kiemelendő, hogy az OPMR1 génben található rs179991 polimorfizmus szignifikáns összefüggést mutatott az alkohol és az opiátdependenciával, a terápiás válasszal, valamint a placebo responderséggel egyaránt (Belcher et al., 2017).

## KONKLÚZIÓ

A placebo-kérdés komoly problémák forrásaként jelenik meg a vizsgálati adatok helyes értékelése során, különösképpen a pszichotróp szerek esetében, ezért napjainkban egyre nagyobb figyelem irányul a placebo effektus kutatására. Annak ellenére, hogy a placebo-hatás kiküszöbölésére irányuló törekvések szinte egyidősek a modern gyógyszerfejlesztéssel, megnyugtató módszert nem sikerült kidolgozni, sőt, az irodalmi adatok arra utalnak, hogy ezzel a hatással egyre nagyobb arányban kell számolni. Emellett a placebo-hatás csökkentésének érdekében hozott intézkedések, vizsgálati tervek gyakran még jobban eltávolítják a klinikai vizsgálatok világát a rutin klinikai gyakorlattól. A speciális beválasztási- és kizárási kritériumok a potenciálisan bevonható populációt szűkíthetik be túlzott módon, a vizsgálok objektivitását biztosító megoldások (független rater, hang- és videofelvétel) pedig csökkenthetik a részvételi hajlandóságát az elemszám redukcióját okozva. A szokatlan helyzet (telefonon idegen személlyel folytatott interjú, elektronikai eszközök használata), különösen a pszichiátriai páciensek számára okozhat distresszt és bizalmatlanságot válthat ki.

A gyógyszervizsgálatokban alkalmazott placebo-val kapcsolatban gyakran felmerülő etikai és orvos-

szakmai problémák ellenére jelenleg az új hatóanyagok hatékonyságának placebo kontrollált bizonyítása elkerülhetetlennek látszik. Ugyanakkor az elmúlt két évtized klinikai vizsgálataiban a placebo válasz jelentős emelkedése volt tapasztalható és számtalan ígéretes hatóanyag fejlesztése rekedt meg emiatt a klinikai vizsgálati fázisban. A placebo-hatás bizonytalan szerepe miatt egyes pszichiátriai indikációkban szinte lehetlenné vált új hatóanyagok bevezetése, így a gyógyszergyártók figyelme inkább más, kisebb rizikóval járó fejlesztési területek felé fordult. A pszichotróp gyógyszerek fejlesztésének lelassulásában, illetve egyes kudarciban a placebo-hatásnak komoly szerepe van, ezért annak intenzív, további kutatása mindenképpen sürgető lenne. Bár az eddigi vizsgálatok a placebo effektus biológiai hátterét illetően arra utalnak, hogy a placebo respondereknél hasonló változások detektálhatók az agyi folyamatokat illetően, mint a hatóanyaggal kezelt betegeknek, nem kellően tisztázott ennek a jelenségnek a magyarázata. A responderek azonosítása továbbá nemcsak a gyógyszervizsgálatok szempontjából lenne hasznos, hiszen esetünkben a placebót, mint kezelési alternatívát lehetne alkalmazni (Brown, 1994).

Nem meglepő tehát, hogy a placebo-hatás természetének, hátterének jobb megismerése, csökkentésére irányuló hatékony stratégiák kidolgozása kiemelt fontosságú lesz a jövőben is. A legújabb funkcionális képalkotó, illetve molekuláris biológiai vizsgálati mód-szerekkel végzett kutatások potenciális megoldást jelenthetnek a placebo-ra fokozottan reagáló személyek azonosításában, illetve szűrésében.

---

**LEVELEZŐ SZERZŐ:** Pogány László  
Szent Rókus Kórház, Pszichiátriai Osztály, Baja  
6500 Baja, Rókus u. 10.  
E-mail: pogany.laszlo.dr@gmail.com

---

## IRODALOM

1. Agid, O., Siu, C.O., Potkin, S.G., Kapur, S., Watsky, E., Vandenburg, D., Zipursky, R.B., Remington, G., 2013. Meta-regression analysis of placebo response in antipsychotic trials, 1970-2010. *Am J Psychiatry* 170, 1335-1344.
2. Allan, L.G., Siegel, S., 2002. A signal detection theory analysis of the placebo effect. *Eval Health Prof* 25, 410-420.
3. Amanzio, M., Benedetti, F., 1999. Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci* 19, 484-494.
4. Belcher, A.M., Ferre, S., Martinez, P.E., Colloca, L., 2017. Role of placebo effects in pain and neuropsychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*.

5. Benedetti, F., 2002. How the doctor's words affect the patient's brain. *Eval Health Prof* 25, 369-386.
6. Bridge, J.A., Birmaher, B., Iyengar, S., Barbe, R.P., Brent, D.A., 2009. Placebo response in randomized controlled trials of antidepressants for pediatric major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 166, 42-49.
7. Brown, W.A., 1994. Placebo as a treatment for depression. *Neuropsychopharmacology* 10, 265-269; discussion 271-288.
8. Colagiuri, B., 2010. Participant expectancies in double-blind randomized placebo-controlled trials: potential limitations to trial validity. *Clin Trials* 7, 246-255.
9. Coryell, W., Noyes, R., 1988. Placebo response in panic disorder. *Am J Psychiatry* 145, 1138-1140.
10. Dager, S.R., Khan, A., Cowley, D., Avery, D.H., Elder, J., Roy-Byrne, P., Dunner, D.L., 1990. Characteristics of placebo response during long-term treatment of panic disorder. *Psychopharmacol Bull* 26, 273-278.
11. De Pascalis, V., Chiaradia, C., Carotenuto, E., 2002. The contribution of suggestibility and expectation to placebo analgesia phenomenon in an experimental setting. *Pain* 96, 393-402.
12. Enck, P., Vinson, B., Malfertheiner, P., Zipfel, S., Klosterhalfen, S., 2009. The placebo response in functional dyspepsia – reanalysis of trial data. *Neurogastroenterol Motil* 21, 370-377.
13. Epps, J., Monk, C., Savage, S., Marlatt, G.A., 1998. Improving credibility of instructions in the balanced placebo design: a misattribution manipulation. *Addict Behav* 23, 427-435.
14. Evans, K.R., Sills, T., Wunderlich, G.R., McDonald, H.P., 2004. Worsening of depressive symptoms prior to randomization in clinical trials: a possible screen for placebo responders? *J Psychiatr Res* 38, 437-444.
15. Flaten, M.A., Simonsen, T., Olsen, H., 1999. Drug-related information generates placebo and nocebo responses that modify the drug response. *Psychosom Med* 61, 250-255.
16. Frank, J.D., 1946. Psychotherapeutic aspects of symptomatic treatment. *Am J Psychiatry* 103, 21-25.
17. Furmark, T., Appel, L., Henningson, S., Ahs, F., Faria, V., Linnman, C., Pissioti, A., Frans, O., Bani, M., Bettica, P., Pich, E.M., Jacobsson, E., Wahlstedt, K., Orelund, L., Langstrom, B., Eriksson, E., Fredrikson, M., 2008. A link between serotonin-related gene polymorphisms, amygdala activity, and placebo-induced relief from social anxiety. *J Neurosci* 28, 13066-13074.
18. Geers, A.L., Helfer, S.G., Kosbab, K., Weiland, P.E., Landry, S.J., 2005. Reconsidering the role of personality in placebo effects: dispositional optimism, situational expectations, and the placebo response. *J Psychosom Res* 58, 121-127.
19. Gracely, R.H., Dubner, R., Deeter, W.R., Wolskee, P.J., 1985. Clinicians' expectations influence placebo analgesia. *Lancet* 1, 43.
20. Hackett, D., Haudiquet, V., Salinas, E., 2003. A method for controlling for a high placebo response rate in a comparison of venlafaxine XR and diazepam in the short-term treatment of patients with generalised anxiety disorder. *Eur Psychiatry* 18, 182-187.
21. Hoffman, G.A., Harrington, A., Fields, H.L., 2005. Pain and the placebo: what we have learned. *Perspect Biol Med* 48, 248-265.
22. Hrobjartsson, A., Norup, M., 2003. The use of placebo interventions in medical practice – a national questionnaire survey of Danish clinicians. *Eval Health Prof* 26, 153-165.
23. Huppert, J.D., Schultz, L.T., Foa, E.B., Barlow, D.H., Davidson, J.R., Gorman, J.M., Shear, M.K., Simpson, H.B., Woods, S.W., 2004. Differential response to placebo among patients with social phobia, panic disorder, and obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 161, 1485-1487.
24. Kaduszkiewicz, H., Zimmermann, T., Beck-Bornholdt, H.P., van den Bussche, H., 2005. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *Bmj* 331, 321-327.
25. Katz, M.M., Tekell, J.L., Bowden, C.L., Brannan, S., Houston, J.P., Berman, N., Frazer, A., 2004. Onset and early behavioral effects of pharmacologically different antidepressants and placebo in depression. *Neuropsychopharmacology* 29, 566-579.
26. Kienle, G.S., Kiene, H., 1997. The powerful placebo effect: fact or fiction? *J Clin Epidemiol* 50, 1311-1318.
27. Kirsch, I., Deacon, B.J., Huedo-Medina, T.B., Scoboria, A., Moore, T.J., Johnson, B.T., 2008. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 5, e45.
28. Lee, S., Walker, J.R., Jakul, L., Sexton, K., 2004. Does elimination of placebo responders in a placebo run-in increase the treatment effect in randomized clinical trials? A meta-analytic evaluation. *Depress Anxiety* 19, 10-19.
29. Leucht, S., Hierl, S., Kissling, W., Dold, M., Davis, J.M., 2012a. Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses. *Br J Psychiatry* 200, 97-106.
30. Leucht, S., Tardy, M., Komossa, K., Heres, S., Kissling, W., Salanti, G., Davis, J.M., 2012b. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 379, 2063-2071.
31. Leuchter, A.F., McCracken, J.T., Hunter, A.M., Cook, I.A., Alpert, J.E., 2009. Monoamine oxidase a and catechol-o-methyltransferase functional polymorphisms and the placebo response in major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 29, 372-377.
32. Mallinckrodt, C.H., Tamura, R.N., Tanaka, Y., 2011. Recent developments in improving signal detection and reducing placebo response in psychiatric clinical trials. *J Psychiatr Res* 45, 1202-1207.
33. Mallinckrodt, C.H., Zhang, L., Prucka, W.R., Millen, B.A., 2010. Signal detection and placebo response in schizophrenia: parallels with depression. *Psychopharmacol Bull* 43, 53-72.
34. Marlatt, G.A., Demming, B., Reid, J.B., 1973. Loss of control drinking in alcoholics: an experimental analogue. *J Abnorm Psychol* 81, 233-241.
35. Mavissakalian, M.R., Jones, B., Olson, S., 1990. Absence of placebo response in obsessive-compulsive disorder. *J Nerv Ment Dis* 178, 268-270.
36. Mitchell, S.H., Laurent, C.L., de Wit, H., 1996. Interaction of expectancy and the pharmacological effects of d-amphetamine: subjective effects and self-administration. *Psychopharmacology (Berl)* 125, 371-378.
37. Moncrieff, J., 1995. Lithium revisited. A re-examination of the placebo-controlled trials of lithium prophylaxis in manic-depressive disorder. *Br J Psychiatry* 167, 569-573; discussion 573-564.
38. Papakostas, G.I., Fava, M., 2009. Does the probability of receiving placebo influence clinical trial outcome? A meta-regression of double-blind, randomized clinical trials in MDD. *Eur Neuropsychopharmacol* 19, 34-40.
39. Petrovic, P., Dietrich, T., Fransson, P., Andersson, J., Carlsson, K., Ingvar, M., 2005. Placebo in emotional processing – induced expectations of anxiety relief activate a generalized modulatory network. *Neuron* 46, 957-969.
40. Petrovic, P., Kalso, E., Pettersson, K.M., Andersson, J., Fransson, P., Ingvar, M., 2010. A prefrontal non-opioid mechanism in placebo analgesia. *Pain* 150, 59-65.
41. Potkin, S., Agid, O., Siu, C., Watsky, E., Vanderburg, D., Remington, G., 2011. Placebo response trajectories in short-term and long-term antipsychotic trials in schizophrenia. *Schizophr Res* 132, 108-113.

42. Rohsenow, D.J., Bachorowski, J.A., 1984. Effects of alcohol and expectancies on verbal aggression in men and women. *J Abnorm Psychol* 93, 418-432.
43. Rohsenow, D.J., Marlatt, G.A., 1981. The placebo balanced design: methodological considerations. *Addict Behav*, 6, 107-122.
44. Rosenberg, N.K., Møller, M., Rosenberg, R., Beck, P., Ottosson, J.O., 1991. Characteristics of panic disorder patients responding to placebo. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 365, 33-38.
45. Schultz, W., 2006. Behavioral theories and the neurophysiology of reward. *Annu Rev Psychol* 57, 87-115.
46. Schweizer, E., Rickels, K., 1997. Placebo response in generalized anxiety: its effect on the outcome of clinical trials. *J Clin Psychiatry* 58 Suppl 11, 30-38.
47. Scott, D.J., Stohler, C.S., Egnatuk, C.M., Wang, H., Koeppe, R.A., Zubieta, J.K., 2007. Individual differences in reward responding explain placebo-induced expectations and effects. *Neuron* 55, 325-336.
48. Setlow, B., Schoenbaum, G., Gallagher, M., 2003. Neural encoding in ventral striatum during olfactory discrimination learning. *Neuron* 38, 625-636.
49. Sherman, R., Hickner, J., 2008. Academic physicians use placebos in clinical practice and believe in the mind-body connection. *J Gen Intern Med* 23, 7-10.
50. Sinyor, M., Levitt, A.J., Cheung, A.H., Schaffer, A., Kiss, A., Dowlati, Y., Lancot, K.L., 2010. Does inclusion of a placebo arm influence response to active antidepressant treatment in randomized controlled trials? Results from pooled and meta-analyses. *J Clin Psychiatry* 71, 270-279.
51. Sutton, S.R., 1991. Great expectations: some suggestions for applying the balanced placebo design to nicotine and smoking. *Br J Addict* 86, 659-662.
52. Tobler, P.N., Fiorillo, C.D., Schultz, W., 2005. Adaptive coding of reward value by dopamine neurons. *Science* 307, 1642-1645.
53. van Die, M.D., Bone, K.M., Burger, H.G., Teede, H.J., 2009. Are we drawing the right conclusions from randomised placebo-controlled trials? A post-hoc analysis of data from a randomised controlled trial. *BMC Med Res Methodol* 9, 41.
54. Volavka, J., Cooper, T.B., Laska, E.M., Meisner, M., 1996. Placebo washout in trials of antipsychotic drugs. *Schizophr Bull* 22, 567-576.
55. Volkow, N.D., Wang, G.J., Ma, Y., Fowler, J.S., Wong, C., Jayne, M., Telang, F., Swanson, J.M., 2006. Effects of expectation on the brain metabolic responses to methylphenidate and to its placebo in non-drug abusing subjects. *Neuroimage* 32, 1782-1792.
56. Volkow, N.D., Wang, G.J., Ma, Y., Fowler, J.S., Zhu, W., Maynard, L., Telang, F., Vaska, P., Ding, Y.S., Wong, C., Swanson, J.M., 2003. Expectation enhances the regional brain metabolic and the reinforcing effects of stimulants in cocaine abusers. *J Neurosci* 23, 11461-11468.
57. Walsh, B.T., Seidman, S.N., Sysko, R., Gould, M., 2002. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *Jama* 287, 1840-1847.
58. Weimer, K., Colloca, L., Enck, P., 2015. Placebo effects in psychiatry: mediators and moderators. *Lancet Psychiatry* 2, 246-257.
59. Welge, J.A., Keck, P.E., Jr., 2003. Moderators of placebo response to antipsychotic treatment in patients with schizophrenia: a meta-regression. *Psychopharmacology (Berl)* 166, 1-10.
60. Woodman, C.L., Noyes, R., Jr., Ballenger, J.C., Lydiard, R.B., Sievers, G., Mihalko, D., 1994. Predictors of response to alprazolam and placebo in patients with panic disorder. *J Affect Disord* 30, 5-13.

## Psychobiological background and clinical aspects of the placebo effect in psychiatry

The placebo-effect is present in almost every field of medicine, however, in the assessment of the effect of psychotropic drugs it is a major problem. The rise of the placebo-effect in clinical trials is observed during the last decades, in spite of all efforts to introduce new methods in clinical trials to overcome this problem and the number of studies aiming to unveil the mechanisms that lie in the background that this phenomenon have risen. A considerable amount of data has accumulated regarding the psychobiological background of placebo-effect, however, the details of underlying mechanisms are still not clear. Furthermore, the lack of objective tools for the assessment of the phenotypic changes during the treatment of psychiatric disorders makes it even more difficult to differentiate the symptom intensity changes related to drug response from the placebo effect. The consequences of this scarcity of information concerning the background of placebo-effect may hinder the development of new compounds, having enormous medical, scientific and economical disadvantages. In this review we summarise the psychobiological mechanisms in the background of placebo effect and its impact on clinical trials.

**Keywords:** placebo, nocebo, psychotropic medicine trials, randomized clinical trials, compound efficiency trials