

Neuropsychiatrická báza placebo/nocebo fenoménov

prof. MUDr. Peter Kukumberg, PhD.

II. neurologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice v Bratislave

Vďaka zobrazovaciemu pokroku (PET, fMRI) a neuropsychofarmakologickým poznatkom dochádza k posunu pochopenia pradávnych fenoménov „placeba a noceba“ z empirickej do vedecky exaktnejšej roviny s prekvapujúcimi odhaleniami. Oba fenomény majú neurotopicky rozložené teritória, neurotransmiterové krytie (najmä opioidným, dopamínovým, cholecystokinínovým systémom). Placebo efekt možno zrušiť naloxonom, nocebo jav zasa progludidom. Akceptovanými mechanizmami týchto reakcií sú procesy očakávania (odmeny), ako aj komplikované „pavlovovské“ princípy podmienovania. Naďalej zostáva rad nevysvetlených či roztvorených problémov (napr. responsibilita k týmto javom, neštandardnosť a prchavosť ich prejavov). Placebo/nocebo javy sa najmarkantnejšie uplatňujú v palete neuropsychiatrických afekcií. Súčasný stav poznania potvrdzuje nenahraditeľnosť využitia placeba pri objektivizácii účinku nových liečebných molekúl v randomizovanom dvojito zaslepenom pokuse. Turbulentný nárast informácií v tejto sfére nevylučuje etablovanie samostatného pododboru – „placebológie“.

Kľúčové slová: placebo, nocebo, opioidný systém, dopamín, serotonín, cholecystokinínový systém, panická porucha, naloxon, progludid, mechanizmy odmeny a podmienovania, „placebológia“.

The neuropsychiatric basis of placebo/nocebo phenomena

Due to advances in imaging technology (PET, fMRI) and neuropsychopharmacological knowledge, there has been a shift in the understanding of the ancient phenomena of "placebo and nocebo" from empirical to a more scientifically exact level with surprising findings. Both the phenomena have neurotopically distributed territories, neurotransmitter coverage (particularly with the opioid, dopamine, and cholecystokinin systems). The placebo effect may be inhibited by naloxone while the nocebo phenomenon by using proglumide. The mechanisms accepted in these reactions are the processes of expectation (of a reward) as well as complicated Pavlov's principles of conditioning. There still remain a number of unexplained or unresolved problems (e.g. responsiveness to these phenomena, non-standard nature and transience of their manifestations). The placebo/nocebo phenomena are most significantly involved in a range of neuropsychiatric affections. The current state of knowledge confirms the irreplaceability of placebo use in objectification of the effect of novel therapeutic molecules in a randomized double-blind trial. A dramatic increase in information in this field might even result in the establishment of a separate subspeciality – "placebology".

Key words: placebo, nocebo, opioid system, dopamine, serotonin, cholecystokinin system, panic disorder, naloxone, proglumide, mechanisms of reward and conditioning, "placebology".

Neurol. praxi 2012; 13(5): 279–282

Seznam zkratk

fMRI – funkčná magnetická rezonancia

PET – pozitronová emisná tomografia

Zbystrená pozornosť placebo efektu a jeho „antipólu“ – nocebo účinku sa v poslednom desaťročí presúva z viac empirickej do čiasťtočne zdôvodniteľnej neuropsychobiologickej polohy (Benedetti et al., 2005; Kong et al., 2008; Schweinhardt et al., 2009). Záujem o tento pradávný pseudo- či para-terapeutický fenomén je úmerný nadobudnutým znalostiam nielen intenzívneho neuroanatomického, neurofyzio-logického, ale i cieľeného neurobiochemického a neuropsychologického skúmania, ktorého sumárne rezultáty v súčasnosti už relevantne spĺňajú požiadavky „evidence based medicine“.

Vo voľnejšom poňatí sa považuje za placebo účinok akýkoľvek simulujúci – imitujúci terapeutický proces vydávaný za účinný, ktorý

prináša úľavu ako subjektívneho vnímania, tak i zmiernenia objektívnych klinických príznakov chorobného procesu. Nocebo reakcia zasa vyjadruje kontrárny priamy alebo sprievodný záporný liečebný účinok použitého simulovaného, ale i skutočného terapeutického postupu (Enck et al., 2008; Krsiak, 2009).

Vynecháme zaujímavú chronologickú históriu oboch týchto reakcií a sústredíme pozornosť na najnovšie neurobiologické poznatky. Súčasný stav poznania predovšetkým núti zdôrazniť niekoľko jestvujúcich sporných prejavov placebo (resp. nocebo) reakcií. Placebo efekt má efemérnu pôsobivosť, nepredstavuje univerzálnu reakciu indukovateľnú u každého jedinca, jeho účinok a najmä trvanie sú varírujúce a nedajú sa exaktne predvídať ani jednoznačne determinovať, a napokon, tento efekt nemožno precízne oddeliť od skutočného účinku reálneho liečiva alebo inej liečebnej procedúry.

Odbornej solídnosti a vedeckej korektnosti sa placebo a nocebu dostalo najmä zavedením nuantívne detailných zobrazovacích metodík, ako i paralelným rozmachom neuropsychofarmakologických poznatkov. Vďaka pozitronovej emisnej tomografii (PET) a najmä tzv. funkčnej magnetickej rezonancii (fMRI) sa odhalilo niekoľko prelomových faktov a informácií. Potvrdila sa mobilizácia endorfínov v opioidnej receptorevej sústave človeka a preukázala potenciácia dopaminoergickej neurotransmisie. Tieto frapantné (častejšie neobyčajne výrazné, inokedy iba abortívne) prejavy placebo efektu sa spoľahlivo demonštrovali v niekoľkých topicky vyhranených štruktúrach mozgu (zväčša obojstranne), predovšetkým v cingulu, orbitofrontálnej a inzulárnej kôre, ďalej v nucleus accumbens, amygdale, ale aj v periakveduktuálnej sivej hmote mozgového kmeňa, ale i ďalších štruktúrach (Diederich a Goetz, 2008). Dopaminergná aktivácia sa naj-

výraznejšie manifestovala vo ventrálnej časti bazálnych ganglií a v n. accumbens (Cavanna and al., 2007; Scott et al., 2008). Sledovaním neurotransmiterovo-receptorových zmien evidentne vyvolaných a zároveň ovplyvnených placebo sa tak potvrdila tušená hypotéza, že tento „mysteriózny“ fenomén operuje na reálnej fylogeneticky vstavanej, ontogeneticky variabilnej neurobiologickej matrici a rozhodne nie je fikciou v zmysle hypertrofovanej náhodnosti. Čoskoro sa ale ukázalo, že v ľudskej populácii (bez doteraz jasnej závislosti od pohlavia, veku alebo iných atribútov) sa vyskytujú jedinci reagujúci brizantne na podávané placebo (placebo-respondenti), ako i menšia skupina placebo non-respondentov. Nie sú známe zodpovedajúce patofyziologické línie týchto rozdielností. Detailnejšia neurobiologická mapa a dynamika priebehu prejavov oboch fenoménov zostáva tiež len v kontúrach ich doteraz zobrazovateľných alebo neurochemických dokladov. Dokumentovali a zovšeobecnil sa pôvodné empirické „determinanty“ ovplyvňujúce (aktivačne či inhibične) placebo efekt, najmä spektrum psychosociálnych či neuropsychologických faktorov, od ktorých sa odvodzuje samotný účinok, t. j. intenzita a možno aj trvanie placebovej reakcie: farba, veľkosť, chuť či vôňa a iné rôznorodé položky, t. j. quasi mimikrové biofyzikálne atribúty neúčinnnej látky vydávanej za liek. Nesporne v tomto zložitom procese zohráva viacetážovú úlohu úroveň vedomostného obzoru pacienta, jeho skúsenosť, stupeň individuálnej sugestibility, a na druhej strane vycibrená schopnosť cielej sugestie – persuázie navigovane amplifikovanej autoritatívnosťou aplikujúceho zdravotníka (zväčša lekára) s podporou dôvery ku konajúcej, „kapacite“ schopnej vybudit' a udržiavať očakávanú vieru v konkrétnu pomoc. Pri týchto komplikovaných, vzájomne nadväzujúcich alebo sa prelínajúcich psychosociálne orientovaných faktoroch, nielen konturujúcich, ale priamo navigujúcich účinok a rozmer placebového efektu, treba rátať aj s doteraz nepoznanými, najskôr genetickými zákonitostami (Scott et al., 2007; Schweinhardt et al., 2009).

Už v roku 1978 Levine et al. prioritne odhalili, že placebovú odpoveď sprostredkovanú opioidným systémom človeka možno spoľahlivo blokovat' (dokonca celkom zrušiť) antagonistom opioidných receptorov – naloxonom (napríklad likvidácia placebo navodenej analgézie). V roku 2007 Colloca and Benedetti poskytli ďalšie zaujímavé faktografické informácie. Nocebom navodená hyperalgézia je istou formou hyperaktivácie klasickej hypotalamo-pituitárne-noradrenergnej osi, pričom dochádza k indukcií tzv.

cholecystokininového systému (s ubikvitárnou pôsobnosťou), ktorý účinkom selektívneho neurotransmitera – cholecystokinínu facilituje bolesť. Prekvapujúco sa potvrdil aj údaj, že antagonist cholecystokinínu proglumid tento proces evidentne a spoľahlivo blokuje (Benedetti et al., 1997). Naporúdzi je bezprostredná konfrontácia psychofarmakologického efektu cholecystokinínu s jeho špecifickou patofyziologickou spoluúčasťou pri panickej poruche. Cholecystokinín totiž predstavuje článok patogenetického reťazca anticipačného strachu ako sprievodne konsekvantného javu tejto paroxyzmálnej úzkostnej poruchy (Kukumberg, 2007). Treba však upozorniť na nevednú skutočnosť, že všetky doteraz známe provokačné látky (laktát sodný – doteraz neodhaleným mechanizmom, yohimbin, kofeín alebo hyperkapnia) síce v laboratórnom klinickom modelovaní (v Českej i Slovenskej republike doteraz nepoužitom) vyprovokujú spoľahlivo „klasický“ panický atak, ale zásadne iba u postihnutých jedincov s panickou poruchou. Bradweyn et al. v roku 1994 však prekvapujúco odhalili, že podaním cholecystokinínu zdravým jedincom sa vyvolá paroxyzmálny stav klinicky totožný s „pravým“ panickým atakom. Tieto (doteraz opakovane potvrdené, ale nevysvetlené) zistenia nabádajú ku koncentrovanejšiemu štúdiu neuromodulačného a neurotransmiterového efektu doteraz poznaných substancií, resp. ich regulujúcich receptorových sústav s anticipáciou jestvovania ďalších látok participujúcich možno aj v patofyziologickom súkolí placebo/nocebo reakcií. Nepoznáme napríklad vôbec neurobiologické pozadie krajne vystupňovanej nocebo reakcie oddávna využívaných šamanmi ako šalebné tzv. Voodoo (Enck et al., 2008). Komprimované empirické skúsenosti nahrádzané systematicky exaktným výskumom iste vymažú aj tieto „biele“ miesta poznania ľudskej mysle v jej perceptívno-emocionálnych zákutiach.

Získaním experimentálnych dôkazov o konkrétnej (neurotransmitterovej, neuromodulačnej alebo celkom odlišnej?) roli viacerých substancií v mechanizme placebo a noceba získala klinická „oficiálna“ medicína mimoriadny prínos. Preukázal sa objektívny patobiochemický podklad týchto reakcií a zároveň odkryl priestor zatiaľ neprebádaných vzťahov medzi „fyzickým“ a „psychickým“ v integrálnom neurovednom zmysle, v ktorom by sa možno mohla, napríklad, vyvinúť i samostatná placebová terapia. Zátarasou flexibilnejšieho využitia oboch fenoménov zostávajú však naďalej ich vlastné „limity“, ktoré nedovoľujú univerzálne nasadenie. Okrem neštandardnosti prejavov placebovej reakcie (vrátane nevysvet-

lenej diverzifikácie na jedincov placebo-respondentných a „placebo-rezistentných“), efektívnu garanciu pôsobnosti tohto javu obmedzuje aj zväčša krátkodobá účinnosť (inhibícia či vyčerpanie jeho mechanizmov?), ako i skutočnosť, že nevieme stanoviť ani ovplyvniť iniciáciu, priebeh a dobu trvania – placebových (nocebových) sústav (Petrovic et al., 2005; Krsiak, 2009).

Neurobiologické a neuropatologicko-genetické pozadie preberaných reakcií je práve z pohľadu „organicko-psychogénnej homeostázy“ mimoriadne zložitá. Zatiaľ sa dospelo k dvom akceptovaným tézám. Placebo reakciu „rozohráva“, riadi a kontroluje jav pozitívneho očakávania (nádeje) angažovaním komplexného vzorca neurobiologického systému „odmeny“ (Benedetti et al., 2003; Scott et al., 2007; Schweinhardt et al., 2009). Druhým pilierom placebového efektu je úkaz reflexného podmieňovania vychodiaci z aplikácie klasických pavlovovských princípov (Diederick et al., 2008; Scott et al., 2007). V týchto intenciách sa uplatňujú a prebiehajú všeobecne známe recipročne indukované systémové procesy v rozsahu tzv. „vyššej nervovej činnosti“ – pôsobenie kladnej persuázie (sugescia slova), potenciácia efektu liečiva so spúšťaním a rozvojom placebo efektu vplyvom autority (pozitívny vplyv „bieleho pláštá“ oproti jeho opačnej, quasi „nocebovej“ účinnosti pri meraní krvného tlaku). Niektoré pilotné štúdie napovedajú aj možným moduláciám fylogenetických obranných imunologických vzorcov v spoluúčasti so selektívnymi, zväčša neuropsychiatrickými nozologickými entitami. (Petrovic et al., 2005). Marginálne, ale nie celkom irelevantne, sú v pozadí aj iracionálne prvky (magicko-sugestívne), ktoré však asi predstavujú prapodstatu sugescie šamanských rituálov (Cavanni et al., 2007; Finniss et al., 2010). Daná rovina úvah nateraz neprekročila empiricko-špekulatívnu úroveň.

Z doteraz načrtnutého však vyplýva, že vedomostný rámec placebo/nocebo efektov je horizontálne i vertikálne patogeneticky síce obzvlášť pestrý, ale už exaktne rekognoskovateľný, hoci stále iba mozaikovo. Prejdime stručne k eklatantným ilustráciám rozoberaných efektov, ktoré sa (zrejme nie zhodou náhod, ale psychofyziologicky zdôvodniteľne) najčastejšie týkajú práve afekcií neurologických alebo psychiatrických, výstižnejšie – neuropsychiatrických. Tieto poznatky umožňujú nielen doložiť doteraz povedané, ale motivujú k ďalšiemu tvorivému bádaniu.

Vysoko frekvencovaná entita – Parkinsonova choroba je priam modelom placebových zákonitostí. Aplikácia placebo vedie relatívne často k uvoľňovaniu endogénneho dopamínu, pričom

sídlom tejto objektivizovateľnej (hoci neštandardnej) reakcie za pomoci PET a fMR sú (okrem iných oblastí) predovšetkým n. accumbens ako centrálné jadro tzv. systému „odmeny“ (slasti) s výsledkom evidentného, i keď nekonštantného a nepredvídateľného, navyše krátkotrvalého zlepšenia bradykinézy a tremoru (de la Fernandez et al., 2001). Počas už temer rutinných výkonov hlbokoj mozgovej stimulácie n. subthalamicus sa implantovanými elektródami podarilo dokonca zachytiť znižujúcu sa aktivitu (firing) neuronálnej populácie po podaní placebo, ale opäť len u pacientov, ktorí boli k tomuto fenoménu „vnímaví“ (Benedetti et al., 2004). Aj pri syndróme nepokojných nôh, kde sú terapeuticky účinné opioidy a dopamínové agonisty, sa manifestoval relatívne mohutný placebový efekt (Fulda et Wetter, 2007). V menšom rozsahu publikačného doloženia sa zlepšenie po placebe opísalo aj u rôznych ďalších druhov dystónií, napríklad u nás pravdepodobne „poddiagnostikovaného“ syndrómu Gilles de la Tourette (Finniss et al., 2010). Veľmi zaujímavé výsledky poskytujú metaanalýzy nocebo efektu pri sclerosis multiplex (pri akceptácii všeobecnej vedomostnej zdatnosti postihnutých), kde podávanie placebo pri rôznej symptomatickej liečbe a ešte výraznejšie pri palete neuromodulačných liečebných kúr viedlo k zhoršeniu ochorenia, teda vlastne k nocebo efektu s prerušením terapie kvôli navodeniu „očakávaných“ nežiaducich subjektívnych príznakov sprevádzajúcich túto liečbu (Papadopoulos, 2010). Nemenej pútavé sú zdelenia o temporárnej placebovej redukcii epileptických záchvatov, pričom zostáva nevyjasnený modus placebovej modulácie kortikálnej excitability s iniciáciou skutočných epileptických paroxysmov (Burneo et al., 2002). Aj klasická migréna (menej „cluster headache“) vykazuje markantnejší placebový efekt, ale iba s krátkym, zväčša niekoľkodinovým trvaním (Bendsten et al., 2003; Mitsikoostas et al., 2011). Rozsiahlemu sledovaniu sa podriadila najrozšírenejšia, a medicínsko-spoločenským dosahom „najdeptajúcejšia“, psychiatrická entita – depresívna porucha, kde sa zaznamenáva až 35% efekt placebo, pričom sa postrehli i pozoruhodné kvantitatívne zmeny EEG aktivity viac vyjadrené v nedominantnej hemisfére, resp. plus-mínus zmeny využitia glukózy v prefrontálnych a limbických štruktúrach alebo v talame (PET), ktoré sú veľmi podobné efektu skutočných osvedčených antidepressív, napr. fluoxetínu. V oboch zmienených prípadoch sa vynára neurobiologická participácia ďalšieho kruciálneho neurotransmiteru – serotonínu (Leuchter et al., 2002).

Placebo efekt predstavuje fylogeneticky vbudovaný mechanizmus „kopírujúci“ oficiálne a medicínsky zdôvodniteľne očakávateľné efektívne postupy, ktorých principiálnym axiómom je čo najúčinnnejší, najrýchlejší, a podľa možnosti kauzálne interpretovateľný, liečebný proces. Placebo efekt (v podobe randomizovaného dvojito zaslepeného pokusu) sa teda naďalej pokladá za vedecky najkorektnejší, a preto (v rámci „evidence based medicine“) nenahraditeľný nástroj relatívne exaktného, ale v súčasnom stave poznania vedecky optimálneho posúdenia – overenia účinku „novej“ molekuly liečiva. Pod „všetkými“ medicínskymi postupmi sa chápu aj „nefarmakologické“ ikony placebovej potencie, počnúc sugesciou autority indikujúceho a liečiaceho zdravotníka cez ďalšie viac tušené a empirické, ale patogeneticky nevyjasnené, už naznačené psycho-biologické faktory disponujúce placebovým nábojom – prispôsobenie podávanej látky skutočnému liečivu (farbou, veľkosťou, event. chuťou ai.), spôsobom aplikácie a dávkovania (per os, intra venam) a v neposlednom rade „kredibilita“ značky – výrobcu, t. j. dôveryhodnej farmaceutickej spoločnosti s významnou zárukou istoty a kvality liečebného efektu. Takto mixovaná kolekcia vplyvov a konzekvencií vedno s rozpoznanými psycho-neurobiologickými účinkami (jav pozitívneho očakávania – nádeje a viery, a „pavlovovského“ procesu podmieňovania), umocnená individuálnym titrovaním, špecificky prijímaným a spracovaním kladnej persúázie modeluje „perplexný“ účinok a priebeh placebo. Naďalej sa ráta aj s pravdepodobným ovplyvnením integračných imunologických procesov. V psycho-sociologickej rovine tieto účinky doladuje intelligenčno-vedomostné niveau jedinca, a možno predsa i jeho vek, skúsenosti, pohlavie či rasa alebo iné nepoznané faktory. Samostatnú subkapitolu by tvorila neobjasnená selektívna nozologická afinita k placebo reakcii a tiež nedefinovateľné „iracionálne“ položky (z magicko-sugestívneho okruhu procesov podvedomia). Nevyriešeným problémom zostáva diferenciácia na skupinu placebo-respondentov a non-respondentov. Zatiaľ sa preukázalo, že u placebo-senzibilných jedincov sa vykazuje vyššia aktivita tzv. mechanizmu odmeny, konkrétne pri Parkinsonovej chorobe (Benedetti et al., 2003). Nocebo efekt je menej explorovaným odbornovo-vedeckým úkazom, najmä kvôli etickému obmedzeniu jeho event. klinického modelovania (Kong et al., 2008). Všetky doteraz zozbierané a signifikantne dokumentované fakty o výskyte, rozsahu a patogenetickom (semiologickom kortiko-

subkortikálnom a psycho-biologickom neurotransmiterovom) pokrytí oboch fenoménov však preukázateľne dosvedčujú, že pradávne placebo/nocebo javy predstavujú reálny psychoneurobiologický mechanizmus s vlastnými regulačnými zákonitostami. Súčasná báda na tomto poli poskytuje i ďalšie parciálne svedectvá o, prinajmenej sprievodnom, placebovom efekte akupunktúry a s najväčšou pravdepodobnosťou o výlučne placebo podloženom účinku stále komerčne presadzovanej (Teixera et al., 2010) – zavše kvitnúcej, ale globálne konečne vädnucej, a v rukách poskytovateľov s titulom „MUDr.“ priam amorálnej – homeopatie.

Fenomén placebo/nocebo vďaka turbulentnému technologickému, a teda i medicínskemu, pokroku umožnil osvetliť roztvárajúcu sa „bránu“ štruktúr, organizácie a chodu Damasiom umne a brilantne postulovaného „homeostatického prúdu“ (Motlová a Koukolík, 2006). Črtajú sa tak obrysy neznámych, ale tušených, pravdepodobne taktiež vbudovaných, ale nateraz skôr „paranormálnych“ súvzťažností medzi „telom a dušou“ na úrovni „transcendentálneho“ chápania ľudského vedomia a tzv. podvedomia. Ich interpretácia podlieha doteraz neznámy „vesmírnym“ biofyzikálnym zákonitostiam. Placebo-nocebové sústavy ľudského organizmu predstavujú akúsi vstavanú pohotovostnú batériu, ktorá sa dobíja a vybíja za ešte málo preskúmaných podmienok a regúl, ale ktorej energia je nielen preukázateľne dokumentovateľná, ale i definovateľná.

Pretože placebo/nocebo fenomény vydávajú nespochybniteľné, a čoraz presvedčivejšie, vedecky overené informácie o doteraz obskurných emocionálnych atribútoch a vzťahoch enormne krehkého ekvilibria medzi zdravím a chorobou, dá sa – zatiaľ síce len „futurológicky“ – uvažovať i o etablovaní samostatnej medicínskej subdisciplíny – „placebológie“, ktorej najplauzibilnejšou neurovednou platformou by sa mohla stať rapidne sa rozmáhajúca „de novo“ ponímaná disciplína – neuropsychiatria.

Literatúra

1. Benedetti F, Amanzio M, Casadio C, Oliaro A, Maggi G. Blockade of nocebo hyperalgesia by the cholecystikinin antagonist proglumide. *Pain* 1997; 71: 135–140.
2. Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Vighetti S, Rainero I. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgetic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *J Neurosci* 2003; 23: 4315–4323.
3. Benedetti F, Colloca L, Torre E. Placebo – responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus. *Nat Neurosci* 2004; 7: 587–588.
4. Benedetti F, Mayberg SH, Wager DT, Stohler SC, Zubieta K. Neurobiological Mechanisms of the Placebo Effect. *The Journal Neuroscience* 2005; 25(45): 10390–10402.

5. Bendsten L, Mattson P, Zwart JA, Lipton RB. Placebo response in clinical randomized trials of analgesics in migraine. *Cephalalgia* 2003; 23: 487–490.
6. Bradwejn J, Koszycki D, Tetre CA. Effects of flunazemil on cholecystokinin – tetrapeptide – induced panic symptoms in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 1994; 114: 257–261.
7. Burneo JG, Montori VM, Faught E. Magnitude of the placebo effect in randomized trials of antiepileptic agents. *Epilepsy Behav* 2002; 3: 532–534.
8. Cavanna EA, Strigaro G, Monaco F. Brain mechanisms underlying the placebo effects in neurological disorders. *Functional Neurology* 2007; 2(22): 89–94.
9. Colloca L, Benedetti F. Nocebo hyperalgesia: how anxiety is turned into pain. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2007; 5(20): 435–439.
10. Diederich JN, Goetz GCh. The placebo treatment in neurosciences: New insights from clinical and neuroimaging studies. *Neurology* 2008; 71: 677–684.
11. Enck P, Benedetti F, Schedlowski M. New Insights into the Placebo and Nocebo Responses. *Neuron* 2008; 59: 195–206.
12. Fernandez de la R, Ruth JT, Sossi V, Schulzer M, Calme BD, Stoessl JA. Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science* 2001; 293: 1164–1166.
13. Finniss GD, Kaptchuk JT, Miller F, Benedetti F. Placebo Effects: Biological, Clinical and Ethical Advances. *Lancet* 2010; 375: 686–695.
14. Fulda S, Wetter CT. Where dopamine meets opioids: a meta-analysis of the placebo effect in RLS treatment studies. *Brain* 2007; 10: 1–16.
15. Kong I, Gollub LR, Polich G, Kirsch I, LaViolette P, Vangel M, Rosen B, Kaptchuk JT. A Functional Magnetic Resonance Imaging Study on the Neural Mechanisms of Hyperalgesic Nocebo Effect. *Journal of Neuroscience* 2008; 28(49): 13354–13362.
16. Krsiak M. Is placebo effective? If yes, what this could mean? *Act Nerv Super Rediviva* 2009; 1–2(51): 5–8.
17. Kukumberg P. Panická porucha – neuropsychiatrický profil (minimonografia). *Česk Slov Neurol N* 2007; 70/103(1): 6–15.
18. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 1978; 2: 654–657.
19. Leuchter AF, Cook IA, Witte EA, Morgan M, Abrams M. Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 122–129.
20. Mitsikoostas DD, Mantonakis, Chairakis GN. Nocebo is the enemy, not placebo. A meta-analyses of reported side effects after placebo treatment in headaches. *Cephalalgia* 2011; 5(31): 550–561.
21. Motlová L, Koukolík F. Citový mozek. *Neurobiologie, klinický obraz, terapie*. Galen Praha 2006: 359.
22. Papadopoulos D. Nocebo Effects in multiple sclerosis trials: a meta-analyses. *Mult Scler* 2010; 7(16): 816–828.
23. Petrovic P, Dietrich T, Fransson P, Andersson J, Carlsson K, Ingvar M. Placebo in Emotional Processing Induced Expectations of Anxiety Relief Activate a Generalized Modulatory Network. *Neuron* 2005; 46: 957–969.
24. Scott JD, Stohler SCh, Egnatuk MCh, Wang H, Koeppe AR, Zubieta KJ. Individual Differences in Reward responding Explain Placebo-Induced Expectations and Effects. *Neuron* 2007; 55: 325–336.
25. Scott JD, Stohler SCh, Egnatuk MCh, Wang H, Koeppe AR, Zubieta KJ. Placebo and Nocebo Effects Are Defined by Opposite Opioid and Dopaminergic Responses. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 2(65): 220–231.
26. Schweinhardt P, Semminowicz AD, Jaeger E, Duncan HG, Bushnell CM. The Anatomy of the Mesolimbic Reward System: A Link between Personality and the Placebo Analgesic Response. *J Neurosci* 2009; 29(50): 4882–4887.
27. Teixeira ZM, Guedes FFHC, Barreto VP, Martins AM. The placebo effect and homeopathy. *Homeopathy* 2010; 99: 119–129.

Článek doručen redakci: 30. 10. 2011

Článek přijat k publikaci: 13. 12. 2011

prof. MUDr. Peter Kukumberg, PhD.

II. neurologická klinika LF UK

Univerzitná nemocnica akademika L. Déreza

Limbová 5, 833 05 Bratislava

kukumberg@stonline.sk
