

ABSTRACT

Forventning om sykdomsbedring eller sykdomsrisiko

Placebo er opprinnelig beskrevet som en inaktiv behandling som gir en positiv effekt, mens nocebo fører til en negativ effekt. Begge forhold er basert på erfaringsbaserte forventninger av henholdsvis positiv og negativ art. Eksperimentelle data fra smerteforskning tyder på at placeboeffekten kommer i stand ved stimulering av endogene opioider og frigjøring av endogen dopamin, som hemmer reseptorer for smerte og ubehag i sentralnervesystemet. Omvendt fører noceboeffekten til deaktivering av opioid/dopamin mekanismene via negative forventninger og øker smertefølelsen via nervetransmittorenolecystokinin. Samtidig kan negative forventninger/bekymringer føre til øket aktivitet av stresshormoner og påvirke endokrin- og immunsystemet.

Placeboeffekten regnes som delansvarlig ved tradisjonell medisinsk behandling og diskuteres som forklaring på positive resultater ved alternativ medisin, mens noceboeffekter koples til blant annet medieomtale av antatt toksiske miljøfaktorer. Innen odontologien har man merket seg placeboeffekter innen behandling av kjeveleddsbesvær (MPD), mens noceboeffekter kan være medvirkende hos personer som mener seg kvikksølvforgiftet ved amalgam eller er påført redsel for tannbehandling ved tidligere traumatiske opplevelser hos tannlegen. Det er alminnelig akseptert at arten av pasientkommunikasjon, ritualer og omgivelser kan ha betydning for placebo/noceboreaksjoner.

Placebo – nocebo

Nils Jacobsen, professor em., Nordisk Institutt for odontologiske materialer, NIOM as, Oslo, Norge

Arne Hensten, professor, Universitetet i Tromsø, Tromsø og NIOM as, Oslo, Norge

Det kan hende alle: Det gjør vondt, man tar en smertestillende pille og oppnår den gode følelsen av smerte som forsvinner og velvære som brer seg. Først dagen etter blir det klart at pillen var en vitaminpille uten analgetisk effekt. Et annet scenario: en pasient leser på bivirkningsskjemaet om munntørrehet og magebesvær som kan følge den nye medisinen, og får akkurat det. I det første tilfellet er det tale om en placeboeffekt, mens ubehaget i det andre tilfellet kan være et resultat av ugunstige psykologiske mekanismer, såkalt nocebo.

Medisinske leksika definerer placebo (latin: jeg skal behage) som en inaktiv behandling som kan gi positiv fysiologisk, atferdsmessig, emosjonell og kognitiv effekt hos en pasient som et resultat av forventninger om effekt. Nocebo (latin: jeg vil skade) er det motsatte av placebo. Negative forventninger kan føre til manglende virkning, eventuelt opplevelse av bivirkninger som reelt ikke er bivirkninger. Ikke bare medikamenter, men mange andre påvirkninger kan føre til slike reaksjoner.

Placebo og nocebodiskusjonen er ikke ny. I følge Kaada (1989) er lidelser som gir stor mulighet for placeboeffekt, ofte av funksjonell, psykosomatisk karakter som smerte, hodepine, magebesvær, angina pectoris, hypertensjon, astma, urticaria, kvalme, svette, angst, depresjon o.l. Mange av de samme tilstandene kan induseres via nocebo (1). Molin (1991) relaterte placeboeffekter blant annet til smerteproblematikk innen odontologi og behandling av kjeveleddsbesvær, som i mange tilfeller responderte på hvilken som helst behandling (2). Molin nevnte også muligheten for noceboeffekter som følge av forskjellig påvirkning fra massemedia. De psykologiske mekanismene som disse to forfatterne beskriver, er i store trekk de samme som diskuteres i dag. I de siste årene har imidlertid forskningen på dette området tatt i bruk eksperimentelle psykonevrologiske metoder, supplert med direkte observasjon av hjerneaktivitet som kan belyse placebo/nocebo effekten. Samtidig har det blitt større forståelse for betydningen av disse fenomenene ved enhver pasientkontakt.

EMNEORD

Patient contact;
psychological
aspects;
placebo
effect;
nocebo effect

Häuser og medarbeidere (2012) summerer det slik: i en hver behandlingssituasjon må man skille mellom en spesifikk og en uspesifikk behandlingseffekt. Den spesifikke effekten er knyttet til selve behandlingen eller medisinen,

mens den uspesifikke effekten kan være gunstig (placebo) eller ugunstig (nocebo) avhengig av omstendighetene (3). Placeboeffekt kan være et særlig aktuelt fenomen i forbindelse med alternative behandlingsformer der det ofte ikke finnes noen logisk medisinsk forklaring mellom behandling og resultat.

Intensjonen i det følgende er å gi en forenklet oversikt over de psykologiske mekanismene som er involvert og gi et inntrykk av hvilken betydning placebo/nocebofenomener har innen medisin og odontologi.

Hvordan virker placebo?

Det finnes to hovedmekanismer for placebo: betinging og forventning. Betinging er basert på læring ved assosiasjon etter Pavlov. Det antas at den betingede reaksjonen er sterkere enn forventning. Betinging er en ubevisst prosess som kommer i stand via det autonome nervesystemet. Et eksempel på betinging er at uvirksomme tabletter som ligner aspirin, kan gi smertestillende effekt hos pasienter som har brukt aspirin før. Konteksten er altså avgjørende. Både verbale utsagn, eller visuelle, audio- og duftstimuli kan gi placeboeffekt av denne art. Det betyr at møtet med leger, tannleger, sykepleiere, sykehus, behandlingskontorer, sprøyter og generelle undersøkelsesritualer kan være utslagsgivende. Forventning er en beslektet, bevisst prosess der tro på visse virkninger av behandling eller medisin kommer inn. Det er imidlertid uklare grenser mellom disse psykologiske mekanismene (betinging og forventning) fordi forventning også kan skapes gjennom læring (4). Placeboresponsen kan således utvikles både ubevisst og bevisst. I første tilfelle finner det sted en læringsprosess ved at spesielle stikkord eller fenomener blir assosiert fordi de opptrer sammen. Ved gjentatte assosiasjoner mellom et spesielt stikkord eller fenomen og et spesielt resultat vil resultatet bli en bevisst forventning.

Placebovirkningen henger sammen med visse neurotransmittere i sentralnervesystemet. To mekanismer blir fremhevet: dannelse av opioider, som endorfiner og enkefaliner, og dopamin, som er et annet signalstoff mellom nerveceller i hjernen. Scott et al (5) påviste aktivisering både av opioid og dopamin i bestemte områder av hjernen både ved standardisert analgesi og ved placeboindusert analgesi etter eksperimentell smertefremkalling. Placeboanalgesi har vært en viktig del av placeboforskning (6) (se forenklet illustrasjon, Fig. 1).

Opioideffekten

Placebomekanismen ved forventning knyttes særlig til stimulering av endogene opioider. Disse opioidene er en fellesbetegnelse på stoffer som binder seg til og hemmer reseptorer i sentralnervesystemet som gir smerte, angst og ubehag. Det er de samme reseptorene som de eksogene opiatene (morfin, heroin, kodein etc) binder seg til, og som gir rus. Et velkjent endogent opioid er endorfin, ordet er sammensatt av endogen og morfin, som blant annet blir stimulert ved fysisk aktivitet via flere trinn av hjerneaktivitet. Man føler derfor velvære etter anstrengelser. Opioideffekten hemmes av nalokson, en opioid-reseptor-anta-

Mekanismer ved placebodemping av smerte

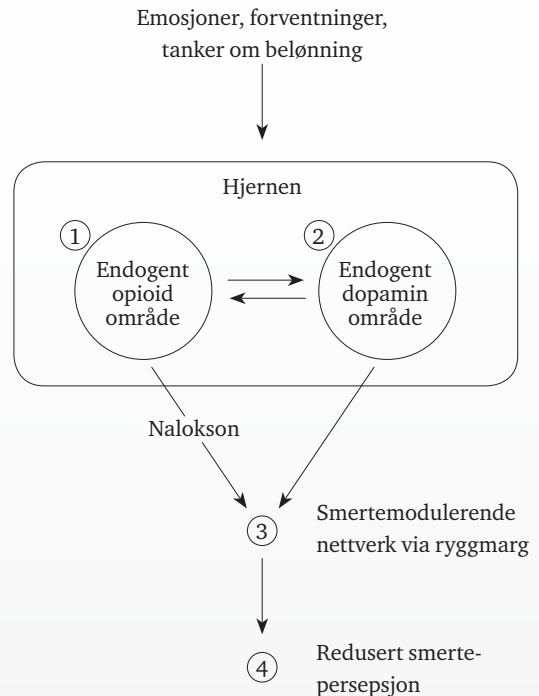


Fig. 1. Ytre stimuli (placebo) påvirker endogen opioid (1) og dopamin (2) neurotransmitterområder i hjernen. Signalene følger et «topp nedad» smertemodulerende nettverk (3) via ryggmargen og kan redusere smertepersepsjonen (4). Skille mellom opioid og dopamin aktivitet kommer frem ved å tilføre nalokson, som kan blokkere opioid, men ikke dopamin. Teoriene er basert på måling av smerte under forskjellige placebopåvirkninger hos frivillige pasienter. Aktiviteten i de respektive hjerneområder kan følges ved fMRI (funksjonell magnetisk resonans avbildning). (Etter referanse nr. 4).

Fig. 1. External stimuli (the placebo) act on areas of endogenous opioid (1) and dopamine (2) neurotransmitters in the brain. The signals follow a “top down” pain modulating network (3) through the spinal cord and may reduce the pain perception (4). The difference between opioid and dopamine activity is determined by application of naloxone, able to prevent the activity of opioid, but not dopamine. These theories are based on pain evaluation during different placebo applications in volunteer patients. The neuronal activity in the relevant areas of the brain may be observed by fMRI (functional magnetic resonance imaging) (According to reference no. 4).

gonist som blant annet brukes for å forhindre overdosedødsfall av heroin. I forskningsøyemed tolkes hemning ved nalokson som bevis på at opioid-mekanismen er virksom (4).

Eksempelvis har eksperimentell påføring av smerte vært brukt til å belyse hvordan placeboindusert smertelindring arter seg. Man har fremkalt smerte ved injeksjon av et svien-

de preparat (capsaicin) på armer og bein for deretter å smøre på en uvirksom krem på ett av stedene med beskjed om at det skulle være et godt lokalanestetikum. Det ble da påvist en tydelig analgetisk effekt på den ekstremiteten som hadde fått påsmurt krem. Men dersom man gjentok eksperimentet etter at man hadde gitt en intravenøs injeksjon av opioidantagonisten nalokson, ble det ingen slik effekt. Dette ble tolket som bevis for at placeboeffekten var forårsaket av det endogene opioid-systemet. Liknende eksperimenter er foretatt med metoder som kunne skille mellom opioid- og dopaminsystemet (7).

Dopamineffekten

Den andre placebomekanismen er knyttet til dopamin, som er et viktig signalstoff ved impulser mellom nerveceller på bestemte steder i hjernen. Dopaminer har også betydning for kontroll av viljestyrte bevegelser. Motoriske problemer ved Parkinsons sykdom skyldes mangel på dopamin fordi visse nerveceller i hjernen går til grunne. Dopamin er av betydning som belønningssystem og frigjøres både ved lystbetonte aktiviteter og rusmidler som kokain, amfetamin og metamfetamin. I likhet med opioidantagonister finnes også dopaminreseptorantagonister (haloperidol) som blant annet brukes ved overdoser av relaterte rusmidler. Det er sannsynlig at opioid- og dopaminsystemet er forbundet med hverandre (4). Det kan tenkes at forventning om et bestemt utfall av en behandling frigjør dopamin, som i sin tur påvirker opioidsystemet, og omvendt. I begge tilfeller oppnås en målbar effekt bygget på medisinsk uvirksomme faktorer (placebo). Det kan for eksempel tenkes at akupunktur kan virke ved å frigjøre endogene opioider (8).

Hvordan virker nocebo?

Noceboeffekten må betraktes som et resultat utelukkende av psykologiske mekanismer. Tidligere cellegiftpasienter kan bli dårlig bare ved gjensyn av sykehuset eller vedkommende terapeut. Nocebofenomenet er gjenstand både for biokjemisk og nevro-endokrin forskning. I følge Jakovlevic (9) er imidlertid ikke terminologien alltid entydig for å beskrive forholdet mellom sinn og kropp. Selv skiller Jakovlevic mellom spesifikk og generell nocebo. Uttrykket spesifikk nocebo brukes når en person forventer et negativt resultat av et bestemt fenomen og får akkurat det. Generell nocebo blir det når personen er diffust pessimistisk og engstelig av natur. Slike personlighetstyper synes å være mere utsatt for nocebofenomener enn andre (10). Jakovljevic trekker for øvrig paralleller til antropologien der et rituale, eventuelt sammen med et naturmedisinsk medikament, blir tatt i bruk for å skade. Slik påført angst kan være livsfarlig og er brukt for eksempel ved voodoo (9). En tilsvarende tradisjon i den samiske kulturen er ganning.

Scott et al (5) påviste at en noceboeffekt i form av opplevd smerte ved forventning om smerte, men uten smertetilførsel, var assosiert med deaktivering av opioid- og dopaminfrigjøring i de samme hjerneområder som ble aktivert ved placeboeffekt. Det kunne tyde på at nocebo og placebo er basert på samme

reaksjoner, bare motsatt, altså at nocebo er placebo «onde tvilning». Dette er imidlertid ikke hele forklaringen. Andre forskere har vist at bekymring (anxiety) om forventet smerte, altså en nocebopåvirkning, også kan gi en direkte smerteøkning gjennom nervetransmittorenolecystokinin i hjernen.olecystokinin er et hormon som utskilles i tarmen og har med fettfordøyelse å gjøre, men som også finnes som smertetransmittor i visse hjerneceller (11). Dessuten kan den påførte bekymringen føre til øket aktivitet i den såkalte HPA-aksen (hypothalamus/hypofyse/binyrebarkaksen) med øket produksjon av ACTH (adreno-kortikotrop hormon) og kortisol, som påvirker en rekke kroppsfunksjoner inkludert endokrin-immunsystemet og er sentral ved utvikling av stressrelaterte sykdommer.

Mekanismer ved noceboinduserte reaksjoner utenom deaktivering av opioid/dopamin transmittorer

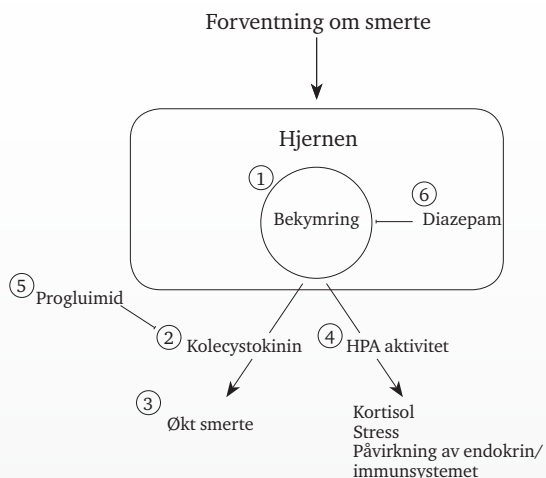


Fig. 2. Bekymring (1) aktiverer neurotransmittorenolecystokinin (2), som gir smerte. (3). Bekymring stimulerer også HPA-aksen (4) (hypothalamus, hypofyse, binyrebarkaksen) som fører til stressrelaterte reaksjoner og påvirker immun-endokrinsystemet. HPA-aktivitet måles ved kortisol. Proglumid (5) blokkererolecystokininbasert smerte alene, mens bekymringsnedsettende diazepam (6) virker både på smerte og HPA-aksen. Måling av smerte og kortisol etter forskjellige nocebopåvirkninger gir forskerne muligheter til å resonnerer om mekanismene. (Etter referanse nr. 10).

Fig. 2. Anxiety (1) activates the neurotransmitterolecystokinin (2), giving pain (3). Anxiety also stimulates the HPA-axis (4) (the hypothalamus-pituitary-adrenal axis) leading to stress related reactions and affecting the immune and the endocrine systems. HPA-activity is estimated by cortisol. Proglumide (5) prevents pain based onolecystokinin only, whereas the anxiety lowering drug diazepam (6) has an effect both on pain and the HPA-axis. Assessment of pain and cortisol after different nocebo exposures offers possibilities to set forth hypotheses on mechanisms (According to reference no. 10).



Respons ved pasientbehandling

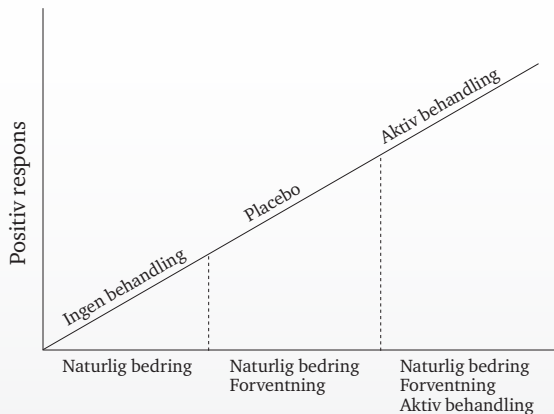


Fig. 2. Bedring ved pasientbehandling består av tre komponenter: naturlig bedring, resultat av forventning om bedring (placebo) og resultat av den aktive behandlingen. Den relative størrelsen av komponentene varierer med omstendighetene. (Etter referanse nr. 8).

Fig. 2. Recovery after patient treatment consists of 3 components: naturally occurring improvement, expectation of improvement (placebo), and the result of active treatment. The relative size of the components varies with the circumstances (According to reference no. 8).

Hjerne og kropp

Teoriene om placebo/nocebomekanismene baserer seg på eksperimentell bruk av farmakologiske verktøy i form av reseptorantagonister som kan blokkere neurotransmittere som opioider (naloxon), dopamin (haloperidol) ogolecystokinin (proglumid), samt behandle angst (benzodiazepiner) (se forenklet illustrasjon, Fig. 2.) I tillegg har avanserte tomografivarianter som funksjonell magnetisk resonansavbildning (fMRI) gjort det mulig å se hvilke deler av hjernen som viser aktivitet under forskjellige eksperimentelle forhold. Det viser seg at de samme områdene av hjernen blir aktivert ved placebo smertelindring som ved medikamentell smertelindring. Slike observasjoner bekrefter informasjon fra nevrofarmakologisk forskning som har pekt på hvordan kognitiv påvirkning kan influere fysiske tilstander (11). Både dyreforsøk og observasjoner på mennesker tyder på at immun- og hormonresponsen også påvirkes via placebo/nocebomekanismene, noe som gjør at slike mekanismer spiller en rolle i mange etiologiske og terapeutiske forhold. Samlet blir placebo/noceboeffekten en konkret psykososial mekanisme som forandrer kjemi og signaler i bestemte deler av hjernen slik man kan observere det ved fMRI. At placebo/noceboaktivitet er avhengig av overordnet hjernevirksomhet, blir illustrert ved at effekten er redusert eller borte ved Alzheimers sykdom der frontallappene er alvorlig affisert (12).

KLINISK RELEVANS

Innen odontologi har man observert placeboeffekter i forbindelse med behandling av kjeveleddsbesvær og myofascialt smertesyndrom, mens noceboeffekter kan være en medvirkende faktor hos personer som anser seg å være kvikksølvforgiftet av

amalgam eller har redsel for tannbehandling på grunn av tidligere traumatiske opplevelser hos tannlegen. Det er allment akseptert at pasientkommunikasjon, rutiner og omgivelser kan ha betydning for placebo- og noceboreaksjoner.

Placebo/nocebo ved pasientkontakt og ved kliniske forsøk

I terapeutens hverdag er placeboeffekten en viktig faktor. Både kommunikasjonen med pasienten og konteksten for pasientkontakt blir viktig for resultatet. Opplysninger om korrekte, men lite sannsynlige forbehold om resultatet av behandlingen kan bli forstørret av pasienten og kan forstyrre behandlingsresultatet ved å sette i gang nocebomekanismer. Også den øvrige konteksten i form av lokaler og instrumenter er av betydning for hvordan pasienten reagerer. Det er påvist at små varianter av injeksjonsmåten for væske (intravenøs eller intramuskulært) eller pillenes form, størrelse og farge kan være av betydning for hvilken bedring pasientene opplever. Konkrete diagnoser kan også hjelpe. Symptomer som hoste, smerte, tretthet og lignende får et bedre behandlingsresultat når det foreligger en diagnose, korrekt eller ikke (13). Placebofenomenet går inn i kommunikasjonsdelen for utdanning av helsepersonell og kan spilles på også i dagens praksis, ikke ulikt den måten huslegen opptrådte før man hadde den medisinske kunnskap som ligger til grunn for moderne behandling. Men her kan det melde seg etiske problemer: Kan man skjule en kjent risiko for bivirkninger eller gi en uvirksom medisin uten å informere pasienten i håp om å forhindre nocebo eller oppnå placebo? Under alle omstendigheter bør behandleren ha i tankene at et vellykket resultat består av tre komponenter: naturlig bedring, placebo-relatert bedring og bedring som resultat av aktiv behandling (Fig. 3).

Placebo/noceboproblematikk griper også inn i kliniske forsøk der man forsøker å klarlegge effekten av en behandlingsform eller et medikament. Formen på pasientinformasjonen ved informert samtykke blir svært viktig for å unngå noceboeffekter (14). Like viktig er det å kunne beregne placeboeffekten. Gullstandard er den såkalte randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte varianten der hverken pasient eller forsker vet hvem som får det presumptivt virksomme elementet, og hvem som får en farmakologisk uvirksom utgave (placebo). Man må ta høyde for at placeboeffekten kan opptre både i tillegg til den farmakologiske virkningen og alene i den farmakologisk uvirksomme gruppen. Der hvor det er mulig, er det derfor gunstig

å kunne sammenlikne med en gruppe som overhodet ikke får noen behandling. Dempning av smerte etter fjerning av tredje molar har ofte vært brukt som metodikk for å klarlegge effektiviteten av smertestillende midler (15).

Alternative behandlingsformer og placebo

Placebofenomener åpner opp for å kunne forvente en viss virkning av alternative behandlingsmetodikker som ikke er bygget på tradisjonell, medisinsk kunnskap, eksempelvis akupunktur, homeopati eller healing av forskjellig slag. Akupunktur for behandling av smerte har vært gjenstand for særlig forskningsmessig oppmerksomhet. Vestlige forskere benekter ikke at akupunktur kan virke, men man har vanskelighet med å godta resonnementene bak energiflyt, akupunkturpunkter og meridianer som inngår i teknikken, siden disse ikke er observerbare, fysiologiske enheter. Forskerne tenker seg at nålestikk setter i gang nerveimpulser som går via sentralnervesystemet til hjernen, som i sin tur frigjør neurotransmittere med smertedempende virkning. Flere studier tyder på at akupunktur kan føre til frigjøring av endogene opioider (8). Problemet er at både «juksestik» av forskjellig slag og akupunktur kan gi noenlunde lik smertelindring, for eksempel ved myofascial smertesyndrom (16) eller ved ryggsmarter. Akupunktur mot ryggsmarter, «juksestik» eller ikke, gir bedre smertelindring enn tradisjonell, konservativ behandling i form av fysioterapi og smertestillende medikamenter etter behov. I følge Haake og medarbeidere kan akupunktur derfor betegnes som en elegant form for placebo bygget på forventning (17). Et lignende resonnement kan anvendes for å belyse positive virkninger ved andre alternative behandlingsformer, eksempelvis homeopati (18). Det bør tillegges at de respektive organisasjoner for alternative behandlingsformer ikke er enig i disse synspunktene.

Miljø, media og mulige nocebofaktorer

Moderne samfunn er i stigende grad opptatt av miljøforhold og legger stor vekt på kontroll med potensielt toksiske faktorer knyttet til matvarer, bruksgjenstander og bomiljø. Her har media en nyttig informasjonsrolle, men kan enkelte ganger bidra til å formidle skjev informasjon om enkeltfenomener som kan gi grunnlag for noceboreaksjoner, sammen med folkelige forestillinger om risikofaktorer knyttet til vannårer, høyspentledninger eller mobiltelefoner (19). Göthe og medarbeidere har satt betegnelsen «miljø somatiseringssyndrom» på sykdommer som opptrer under slike omstendigheter (19). Pasientene kan få symptomer som tretthet, svimmelhet, hodepine, hjertebank og smerter i forskjellige deler av kroppen sammen med søvn- og konsentrasjonsvanskeligheter. De utslagsgivende faktorene varierer med tidsperioden. Under 2. verdenskrig, da man brukte ved og kull til oppvarming, ble helsevesenet i Sverige høyt belastet av pasienter som mente de hadde karbonmonoksidforgiftning. I 1980-årene ble folk syke av elektriske felt fra dataterminaler da disse kom i bruk (19). Det siste forekommer fremdeles i tillegg til reaksjoner som tilskrives mange andre elektriske

kilder. Massepsykogen sykdom som følge av mistanke om toksisk gass har også forekommet. En lærer hadde kjent en gasslukt i klasserommet og slo alarm. Mange elever ble beviselig syke, men ingen gass kunne påvises i miljøet, heller ikke noen toksiske stoffer i elevenes blod og urin (20).

Nocebo/placeboreaksjoner med relasjon til odontologi

I 1950-årene gikk diskusjonen høyt om hva folk kunne risikere av påførte sykdommer forut for tilsetning av fluorid til drikkevann. I en amerikansk småby gav myndighetene beskjed om at fluoridtilsetningen skulle starte på en bestemt dato. Og folk ble umiddelbart syke. Senere ble det avslørt at tilsetningen ikke hadde startet ennå. I ettertid er det fristende å kalle dette en noceboeffekt basert på forventning om sykdomsrisiko, før begrepet nocebo var tatt i bruk. I 1980-årene ble det i nordiske land mye omtale av såkalt galvanisk strøm mellom ulike metaller i dentale restaureringer. Folk fikk diffuse symptomer i munnhulen og andre kroppsdeler som følge av «oral galvanisme» (19).

På den andre siden har også placebofenomener en plass i klinisk odontologi. Her har kjeveleddsbesvær eller MPD (myofascial pain dysfunction) stått sentralt i diskusjonen. Etterundersøkelse av kvinner som var behandlet for slike symptomer, viste allerede i 1980 at alle former for behandling hjalp, det være seg bittskinner, slipinger for balansert okklusjon, fysioterapi eller biopsykososial behandling. Det kunne tyde på at placeboeffekten spilte inn (21). Dette synet ble senere støttet av andre forskere som påpekte at både behandleren og pasientens personlighet, verbal og nonverbal kommunikasjon og hele miljøet på kontoret kunne være av betydning. Dyre inngrep var ikke bedre enn andre (22). Kliniske forsøk har vist at bittskinner som sitter i ganen kan være (nesten) like effektivt smertelindrende som virkelig tilpassede skinner (8,23). Det er imidlertid vanskelig å utføre «rene» kliniske forsøk av slik art der placeboeffekten kan komme tydelig frem, fordi etikken setter grenser.

Amalgam/kvikksølvproblematikk

Fenomenet oral galvanisme ble etter hvert avløst av spørsmål knyttet til frigjøring av kvikksølv fra dentalt amalgam med risiko for å skape toksiske virkninger hos pasienter. I denne sammenheng er ikke poenget å drøfte hele problemkomplekset, men å peke på muligheter for at noceboeffekter kan bidra. I de siste par 10-årene er det nedlagt et stort forsknings- og utredningsarbeid om risikoen for at pasienter med amalgamfyllinger kan bli syke som følge av kvikksølvutlekkning. Ved Bivirkningsgruppen for odontologiske biomaterialer i Bergen ble det foretatt en psykologisk undersøkelse av personlighetsprofilen hos selverklærte amalgampasienter som viste en overvekt av personlighetstrekk som hypokondri, depresjon, angst og kraftløshet (24). Det kunne peke i retning av større risiko for nocebopåvirkning. Et tverrfaglig team har senere etterundersøkt helsemessige indikatorer hos pasienter som har fått skiftet ut sine amalgamfyllinger sammenliknet med pasienter som ikke

hadde fått det. Undersøkelsen, som var basert på strukturerte spørreskjema, viste en viss bedring av subjektive symptomer som tretthet, hodepine, leddsmerter, hukommelsesvansker etc. i lang tid etter utskiftingen (25). Slike funn åpner for tolkninger som inkluderer placeboeffekter i form av øket omsorg fra tannhelsepersonell, slutt på bekymringer som følge av amalgamfyllinger og liknende. Med andre ord er det ikke umulig at nettopp helsebekymring i relasjon til kvikksølv og amalgam og slutt på slik bekymring når fyllingene er vekk, kan illustrere henholdsvis nocebo og placebofenomenet.

Angst for tannbehandling

Pasienter med angst for tannbehandling er velkjent. Slike pasienter blir fysisk syke bare ved tanken på å gå til tannlege. Tilstanden forverres på venterommet og kan bli uhåndterlig ved tannlegens forsøk på å nærme seg munnhulen. Forskningsrapporter om dette emnet tyder på at årsakene kan være betingingsmekanismer som er forårsaket av ytre faktorer, for eksempel traumatiske erfaringer ved tidligere tannbehandling. Angsten kan også være kommet i stand som læring via viktige personer i nærmiljøet, for eksempel foreldre. Også endogene faktorer som arv og personlighetstrekk kan spille inn (26,27). Etiologien er multifaktoriell, men mye tyder på at nocebofenomener er del av komplekset.

Diskusjon

Den foreliggende oversikten om placebo/nocebo er bygget på gamle og nye forskningsrapporter og oversikter, valgt ut etter skjønn og fremstillet i forenklet form. Placebo i form av en uvirksom behandling som likevel gir bedring, er relativt godt kjent blant publikum. Etter hvert er imidlertid placebokonseptet utvidet til å inkludere hele den psykososiale konteksten som omgir pasienten. Det åpner mulighet for at verbal og ikke-verbal påvirkning fra leger og tannleger kan få både gunstige og ugunstige følger (28). Det gir også en mulighet for å forstå vellykkede resultater av alternative behandlingsformer.

Etter hvert blir også den negative utgaven av dette fenomenet omtalt utenom fagmiljøene. «Worried sick» er en karakteristisk tittel i *The Scientist Magazine* (29) der nocebo er tema. Det er en gammel observasjon at en roseallergiker kan få reaksjoner på en kunstig rose. Det «nye» er at forskerne etter hvert

kan konkretisere og beskrive de fysiologiske «topp nedad» reaksjonsmønstrene med farmakologiske data og MRA-teknisk billespråk når det gjelder hjerneaktivitet. Det blir konkretisert at hjerne og kropp er ett samvirkende system. Det betyr at emosjonelle påvirkninger via massemedia, som ved opplevd sykdom relatert til amalgam, eller aktivisering av gamle traumer, som ved angst for tannbehandling, kan utløse høyst reelle sykdomsreaksjoner. For terapeuten kan det være av verdi å huske på at «Den inbildt syge» ikke bare føler seg syk, men kan være det også, selv om bestemte personlighetsprofiler kan være fremherskende.

Mye verdifull informasjon om nocebomekanismer er ervervet ved smerterelatert forskning. Inklusjon av det adrenokortikale hormonsystemet og immunsystemet i disse resonementene har imidlertid åpnet opp for et bredere spektrum av nocebobaserte reaksjoner. Utfordringene er å finne frem til kliniske forsøk som kan gi svar på relevante spørsmål uten å kolliderer med etiske retningslinjer. Samlet er det grunn til å betrakte placebo som en medhjelper både for leger og tannleger, mens nocebofenomenet kan medføre både diagnostiske utfordringer og bidra til å forstå tilsynelatende uforklarlige sykdomsfenomener. Kunnskaper om de mekanismene som er i sving, utvikler seg stadig. For den praktiserende tannlege er det tankevekkende at faktorer som språk og kroppsspråk, behandlingsrutiner og omgivende lokaler kan være av betydning for pasientens reaksjoner. Det kan tenkes at kosmetisk tannpleie, som ikke alltid behandler påtrengende tannhelsemessige behov, likevel har helsebringende virkninger ut over kosmetikken. På den annen side kan tenkes at velmente utsegn mot svarte og stygge amalgamfyllinger kan ha gitt negative assosiasjoner i retning av noceboutvikling. Det kan også tenkes at den tannlegen som samvittighetsfullt informerer om alle tenkelige bivirkninger av en aktuell behandling, egentlig gjør pasienten en bjørnetjeneste. Det er lett å se etiske dilemma knyttet til slike overveielser. Men det er også grunn til å mene at erfarne terapeuter har en intuitiv følelse for placebo/noceboforhold uten (nødvendigvis) å tenke over mekanismene.

Takksigelse

Takk til Jan Tore Samuelsen som tegnet ut illustrasjonene.



ABSTRACT (ENGLISH)

Placebo – nocebo

A placebo was originally defined as an inactive medication giving a positive effect, whereas nocebo gives the opposite result. Both effects are based on expectations, of positive or negative kind. Experimental data from pain research indicate that the placebo responses are caused by stimulation of endogenous opioids and release of endogenous dopamine inhibiting receptors for pain and discomfort in the central nervous system – or eliciting wellbeing. By contrast, a nocebo may lead to deactivation of the opioid/dopamine mechanisms or may increase the pain perception by way of the nerve transmitter substance cholecystokinin. At the same time anxiety and negative expectations may cause nocebo related increased activity of stress related hormones and affect the endocrine and immune system.

The placebo response is now considered as a contributory factor in traditional medical treatment and is proposed as an explanation for positive effects associated with alternative medicine. Nocebo responses may follow events such as media discussions on allegedly toxic environmental factors. In the dental clinic placebo effects have been noticed in cases of treatment of the myofascial pain syndrome. Nocebo responses may be responsible for the notion of being poisoned by mercury from dental amalgam or fearing dental treatment after earlier traumatizing experiences in the dental surgery. It is generally accepted that the quality of patient communication, rituals and treatment surroundings are of importance to the placebo/nocebo response.

Litteratur

1. Kaada B. Nocebo – placebos motpol. Tidsskr Nor Lægeforen 1989;109:814-21.
2. Molin C. Placebo- och nocebofaktorer inom medicin och odontologi. Tandläkartidningen 1991;83:820-9.
3. Häuser W, Hansen E, Enck P. Nocebo phenomena in medicine: their relevance in everyday clinical practice. Dtsch Arztebl Int 2012;109:459-65.
4. Koshi EB, Short CA. Placebo theory and its implications for research and clinical practice: a review of the recent literature. Pain Pract 2007;7:4-20.
5. Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM et al. Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. Arch Gen Psychiatry 2008; 65:220-31.
6. Colloca L, Klinger R, Flor H et al. Placebo analgesia: psychological and neurobiological mechanisms. Pain 2013;154:511-4.
7. Benedetti F, Arduino C, Amanzio M. Somatotopic activation of opioid systems by target-directed expectations of analgesia. J Neurosci 1999;19:3639-48.
8. Greene CS, Goddard G, Macaluso GM et al. Topical review: placebo responses and therapeutic responses. How are they related? J Orofac Pain 2009;23:93-107.
9. Jakovljevic M. The placebo-nocebo response: controversies and challenges from clinical and research perspective. Eur Neuropsychopharmacol 2014;24:333-41.
10. Geers AL, Helfer SG, Kosbab K et al. Reconsidering the role of personality in placebo effects: dispositional optimism, situational expectations, and the placebo response. J Psychosom Res 2005;58:121-7.
11. Benedetti F, Amanzio M, Vighetti S et al. The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. J Neurosci 2006;26:12014-22.
12. Benedetti F, Carlino E, Pollo A. How placebos change the patient's brain. Neuropsychopharmacology 2011;36:339-54.
13. Thomas KB. General practice consultations: is there any point in being positive? Br Med J 1987;294:1200-2.
14. Benedetti F. Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship. Physiol Rev 2013;93:1207-46.
15. Majid OW, Al-Mashhadani BA. Perioperative bromelain reduces pain and swelling and improves quality of life measures after mandibular third molar surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. J Oral Maxillofac Surg 2014;72:1043-8.
16. Goddard G, Karibe H, McNeill C et al. Acupuncture and sham acupuncture reduce muscle pain in myofascial pain patients. J Orofac Pain 2002;16:71-6.
17. Haake M, Müller HH, Schade-Brittinger C et al. German Acupuncture Trials (GERAC) for chronic low back pain: randomized, multi-center, blinded, parallel-group trial with 3 groups. Arch Intern Med 2007;167:1892-8.
18. Teixeira MZ, Guedes CH, Barreto PV et al. The placebo effect and homeopathy. Homeopathy 2010;99:119-29.
19. Göthe CJ, Molin C, Nilsson CG. The environmental somatization syndrome. Psychosomatics 1995;36:1-11.
20. Jones TF, Craig AS, Hoy D et al. Mass psychogenic illness attributed to toxic exposure at a high school. N Engl J Med 2000;342:96-100.
21. Heløe B, Heiberg AN. A follow-up study of a group of female patients with myofascial pain-dysfunction syndrome. Acta Odontol Scand 1980;38:129-34.
22. Epstein JB. Understanding placebo in dentistry. J Am Dent Assoc 1984;109:71-4.
23. Ekberg E, Nilner M. A 6- and 12-month follow-up of appliance therapy in TMD patients: a follow-up of a controlled trial. Int J Prosthodont 2002;15:564-70.
24. Dalen K, Lygre GB, Kløve H et al. Personality variables in patients with self-reported reactions to dental amalgam. Acta Odontol Scand 2003;61:310-4.
25. Sjørnsen TT, Lygre GB, Dalen K et al. Changes in health complaints after removal of amalgam fillings. J Oral Rehabil 2011;38:835-48.
26. Beaton L, Freeman R, Humphris G. Why are people afraid of the dentist? Observations and Explanations. Med Princ Pract 2014;23:295-301.
27. Rayman S, Dincer E, Almas K. Managing dental fear and anxiety. N Y State Dent J 2013;79:25-9.
28. Eli I. Placebo/nocebo: the "biochemical" power of words and suggestions. J Orofac Pain 2010;24:333-4.
29. Scudellari M. Worried sick. The Scientist Magazine. (Set 2014 oktober). Tilgængelig fra: URL: <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/36126/title/Worried-Sick/>